

УЧРЕЖДЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

ИНСТИТУТ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И
НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ РАН

БУТОРИНА АННА ВАЛЕРЬЕВНА

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

Специальность 03.03.01 – Физиология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Научный руководитель:

доктор биологических наук, профессор

Строганова Т. А.

Москва – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Нейрофизиологические механизмы и функциональная роль гамма-осцилляций	14
1.1.1 Синхронизация нейронной активности в гамма-диапазоне частот и ее возможная функциональная роль	14
1.1.2. Синхронизация гамма-осцилляций: анатомический субстрат и нейромедиаторы	16
1.1.3. Роль тормозных интернейронов	16
1.2. Гамма-осцилляции у человека	18
1.2.1. Показатели ритмической активности, синхронизации и десинхронизации в ЭЭГ и МЭГ	18
1.2.2. Методологические проблемы регистрации гамма-осцилляций в ЭЭГ у человека	22
1.2.3. Гамма-осцилляции в сенсорных и сенсомоторных системах у человека	25
1.2.3.1. Сенсомоторные гамма-осцилляции, моторный контроль движения и феномен «зеркальной руки»	26
1.2.3.2. Зрительные ГО у человека, модуляции их частоты и амплитуды при изменении характеристик зрительного стимула	31
1.2.3.3. Гамма-осцилляции при расстройствах аутистического спектра	35
1.3. Постановка проблемы	39
ГЛАВА 2: МЕТОДЫ	42
2.1. Функциональная роль сенсомоторных высокочастотных гамма- осцилляций в иллюзии зеркальной руки	42
2.1.1. Характеристика выборки	42

2.1.2. Процедура эксперимента	42
2.1.3. Регистрация МЭГ	44
2.1.4. Предварительная обработка данных МЭГ	45
2.1.5. Анализ вызванных полей	46
2.1.6. Определение пространственно-спектральных зон интереса	47
2.1.7. Анализ диапазон-специфичных спектральных изменений в выбранных каналах	50
2.2. Функциональная роль высокочастотных гамма-осцилляций в зрительной системе	51
2.2.1. Характеристика выборки	51
2.2.2. Процедура эксперимента	52
2.2.3. Регистрация МЭГ и ЭЭГ	53
2.2.4. Предварительная обработка данных МЭГ и ЭЭГ	54
2.2.5. Анализ гамма-осцилляций	55
2.2.6. Статистический анализ данных	57
2.2.7. Психофизическое тестирование порогов чувствительности к углу наклона линий	57
ГЛАВА 3: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	60
3.1. Функциональная роль сенсомоторных высокочастотных гамма- осцилляций в иллюзии зеркальной руки	60
3.1.1. Результаты	60
3.1.2. Обсуждение результатов	70
3.2. Функциональная роль высокочастотных гамма-осцилляций в зрительной системе у типично развивающихся детей.	78
3.2.1. Результаты	78
3.2.2. Обсуждение результатов	85
3.3. Зрительные гамма-осцилляций у детей с РАС	96

3.3.1. Результаты	96
3.3.2. Обсуждение результатов.....	106
ГЛАВА 4: ОБЩЕЕ ОБСУЖДЕНИЕ	117
ВЫВОДЫ.....	119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	122

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В исследованиях нейронной активности мозга животных было показано, что синхронизация суммарной спайковой активности локальных нейронных популяций зависит от осцилляций суммарных дендритных потенциалов, возникающих в гамма- (30–90 Гц) и бета- (15–30 Гц) диапазонах частот. Ключевую роль в их возникновении играет особый тип тормозных интернейронов, при патологии которых возникают как аномалии гамма-осцилляций (ГО), так и нарушения восприятия и когнитивных функций. Были получены убедительные доказательства того, что высокочастотные осцилляции особенно эффективны для поддержания координации нейронных разрядов в локальных и распределенных нейронных популяциях [135]. Такая координация носит временной характер и отражает формирование функционального распределенного нейронного ансамбля, вовлеченного в обработку поступающей информации. Функциональные свойства ГО чрезвычайно привлекательны для исследования нейронных основ восприятия и когнитивных функций у человека.

Плодотворной экспериментальной моделью для исследования роли ГО в обработке информации в мозге человека является высокочастотная активность в зрительной и сенсомоторной системах. В инвазивных и неинвазивных исследованиях было продемонстрировано надежное и устойчивое возникновение ГО в зрительной и сенсомоторной коре человека при предъявлении простых зрительных стимулов или осуществлении произвольного движения [31, 97]. Свойства этих высокочастотных осцилляций, их зависимость от параметров стимуляции и типа движений стали предметом интенсивных исследований в последнее десятилетие.

Большие надежды современные исследователи возлагают на результаты работ, в которых высокочастотные гамма- и бета-осцилляции изучаются при патологических состояниях мозга, таких как шизофрения, эпилепсия, аутизм и болезнь Альцгеймера [69, 157]. Считается, что взаимосвязи между возможными аномалиями ГО и патологическими состояниями мозга прольют свет как на соответствующие патофизиологические механизмы, так и на роль высокочастотных осцилляций в обеспечении нормальных функций мозга.

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

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

Во-первых, мы хотели проверить гипотезу о том, что сенсомоторные ГО, возникающие у человека после начала произвольного, но не пассивного движения, могут отражать механизмы контроля произвольного двигательного акта [95]. Эта гипотеза утверждает, что сенсомоторные ГО запускаются при совпадении во времени двух сигналов, поступающих к сенсомоторной коре – моторной команды к инициации движения и сигнала обратной связи от запланированного движения. Для проверки этой гипотезы мы разработали экспериментальную модель, основанную на иллюзии «зеркальной руки». Иллюзия связана с возникающим у человека впечатлением принадлежности к собственному телу зеркального отражения движущейся противоположной руки [119]. Мы ожидали, что

если гипотеза справедлива, то зрительная обратная связь о реализации движения, синхронизированная с моторной командой, будет запускать ГО в полушарии, контралатеральном «зеркальной руке», даже в отсутствие проприоцептивного входа.

Во-вторых, мы предположили, что характеристики зрительных ГО – их частота и амплитуда – могут кодировать базовые характеристики поступающего в кору зрительного входа. В частности, увеличение скорости движения внешнего стимула требует более быстрого обмена информацией между нейронными популяциями, участвующими в его обработке, что может отражаться в повышении частоты зрительных ГО. Для проверки этой гипотезы мы разработали экспериментальную модель, позволяющую оценить изменение характеристик зрительных ГО при изменении скорости движения зрительного стимула, и исследовали эти модуляции у типично развивающихся детей. Мы ожидали увидеть увеличение частоты ГО с увеличением скорости движения стимула, аналогичное тому, что наблюдалось у животных [56].

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

Актуальность исследования определена, с одной стороны, ключевой ролью, отводимой современными нейрофизиологическими теориями спонтанным и индуцированным ГО в осуществлении мозгом сенсорных и когнитивных функций, с другой стороны – недостаточной изученностью функциональной роли ГО в мозге человека. Прояснение закономерностей работы функциональной сети, генерирующей сенсомоторные ГО, важно для понимания неврологии движения, нейронных основ осознания

человеком своего тела. В свете современных теорий о том, что аномалии ГО могут отражать изменения в функциональных сетевых взаимодействиях нейронных популяций коры, особый интерес может представлять раздел работы, посвященный зрительным ГО у детей с РАС.

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Используя феномен «зеркальной руки», разработать экспериментальный подход и аналитические процедуры, позволяющие исследовать пространственно-временную динамику индуцированных гамма-осцилляций как при реальных произвольных движениях руки, так и при иллюзорном восприятии движения собственной неподвижной руки в ситуации наблюдения за зеркальным отражением повторяющихся движений противоположной руки.

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

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

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

5. Проанализировать связь между степенью нарушений в свойствах зрительных гамма-осцилляций и нарушениями ориентационной

чувствительности у детей с аутизмом.

Научная новизна

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

Результаты исследования сенсомоторных ГО при иллюзорном восприятии движения «зеркальной руки» как реального движения собственной конечности вносят существенный вклад в понимание нейронных основ осознания человеком своего тела. Впервые было показано, что зрительная обратная связь от произвольного движения рукой при наблюдении за ним через зеркало (т. н. феномен «зеркальной руки») индуцирует ГО в сенсомоторной коре полушария, ипсилатерального совершаемому движению, но контралатерального зеркальному образу движущейся руки. Наши данные указывают на то, что зрительная информация об исполнении движения, синхронизированная с моторной командой, может изменить режим обработки в сенсомоторной коре таким способом, который высоко специфичен для собственных движений индивида. Мы предполагаем, что высокочастотный гамма-ответ на зеркальное отражение руки в сенсомоторной коре может, по крайней мере частично, отражать нейронный механизм, лежащий в основе иллюзии «зеркальной руки».

Впервые были получены данные о том, что у человека скорость движения контрастного зрительного стимула, в отличие от других его базовых характеристик (пространственной частоты, контраста, размера и т. д.), модулирует частоту индуцированных стимулом зрительных ГО. Функциональная роль увеличения частоты ГО при нарастании скорости движения может состоять в ускоренной передаче сигнала между нейронными популяциями, вовлеченными в обработку быстро

меняющегося стимула. Выявлено, что у детей с РАС грубое нарушение этих закономерных модуляций частоты ГО скоростью движения сопряжено со сниженной ориентационной чувствительностью – базовой зрительной функцией, зависимой от латерального торможения на уровне первичной зрительной коры.

Теоретическая ценность и практическая значимость

Результаты исследования сенсомоторных ГО позволили выдвинуть новую гипотезу о том, что сетевые взаимодействия между нейронными популяциями коры в гамма-диапазоне частот запускаются сигналами обратной связи от произвольного движения и представляют собой уникальный нейронный код, по которому мозг распознает собственное движение. Замещающая функция искусственной зрительной обратной связи, направленной на запуск сетевых ГО в моторной коре, может объяснить эффективность «зеркальной терапии», которая способствует восстановлению двигательных функций руки у пациентов с инсультами [149].

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

Результаты исследования модуляции параметров зрительных ГО при изменении скорости движения стимула проясняют возможные патофизиологические механизмы нарушений обработки информации в мозге у детей с РАС. Мы выдвинули гипотезу о том, что дефицит динамического диапазона модуляций частоты ГО может служить неинвазивным индикатором сниженной функциональности тормозных интернейронов у детей с РАС. Сходный дефицит в модуляциях гамма-частоты, судя по данным нейронных исследований, возникает в результате гипofункции особого типа возбуждающих NMDA-рецепторов на PV+

тормозных интернейронах. Каузальная роль гипофункции этих рецепторов в возникновении аутизма доказана как на животных моделях, так и в патологоанатомических исследованиях мозга детей с данной патологией развития [16], но ее функциональные маркеры в мозге человека оставались неизвестными.

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

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

Основные положения, выносимые на защиту

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

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

3. У детей с РАС аномально сниженная модуляция частоты зрительных гамма-осцилляций скоростью движения сопряжена с

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

Методология и методы

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

Апробация результатов работы

Материалы исследования докладывались на конференциях:

OHBM (Organization for Human Brain Mapping) 2014 Annual meeting, Hamburg, 2014; 19th International Conference on Biomagnetism (BIOMAG 2014), Halifax, 2014; International Meeting for Autism Research, Salt Lake City, 2015; 11 International conference «Intelligent Data Processing: Theory and Applications», Barcelona, 2016. Результаты исследования были представлены на семинарах, организованных в 2013 и 2015 гг. в центрах передовых исследований в области нейровизуализации в Лондоне и Кардиффе ("The Wellcome Trust Centre for Neuroimaging", University College of London; Cardiff University Brain Research Imaging Centre), на совместном заседании центра нейрокогнитивных исследований (МЭГ-центра) МГППУ и кафедры высшей нервной деятельности биологического факультета МГУ имени М. В. Ломоносова, а также неоднократно обсуждались на заседаниях центра нейрокогнитивных исследований МГППУ. По теме диссертационной работы опубликовано 7 работ в рецензируемых международных журналах, индексируемых в SCOPUS и WoS и рекомендованных ВАК.

Структура и объем работы

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

ГЛАВА 1: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Нейрофизиологические механизмы и функциональная роль гамма-осцилляций

1.1.1 Синхронизация нейронной активности в гамма-диапазоне частот и ее возможная функциональная роль

Так как сенсорные системы мозга включают различные модули, распределенные как между разными уровнями мозговой иерархии, так и между различными потоками обработки информации в коре мозга [1], репрезентация сенсорных объектов требует интеграции ответов между разными корковыми областями. Во-первых, даже базовые зрительные свойства объекта (такие как ориентации контрастных границ, направление и скорость движения, цвет и т.д.) обрабатываются параллельно в различных специализированных зонах коры. Во-вторых, интеграция обработанной информации внутри одной и той же модальности должна дополняться механизмами, связывающими результаты обработки сигналов, поступающих в мозг в различных сенсорных модальностях. Многие объекты внешнего мира мультисенсорные по своей природе и обладают (в различных комбинациях) зрительными, слуховыми, тактильными и обонятельными свойствами. В-третьих, на всех уровнях обработки сенсорной информации нейронная активность формируется под воздействием нисходящих механизмов регуляции внимания. Эти механизмы динамически отбирают и связывают сенсорные сигналы контекст-зависимым образом как функцию от ожиданий и априорного знания [35]. В-четвертых, многообразие форм сенсомоторной координации возможно за счет динамического и гибкого связывания между сенсорными потоками обработки информации и моторными структурами, подготавливающими, реализующими и контролирующими моторную активность индивида в окружающем мире.

В качестве одного из возможных механизмов динамического связывания широко распространенных наборов нейронов в функционально когерентные ансамбли была предложена модель гибкой функциональной синхронизации нейронных разрядов в распределенных нейронных ансамблях [12, 164]. Предполагают, что такие нейронные ансамбли представляют собой нейронную репрезентацию внешних объектов и/или моторной программы.

Учитывая скорость обмена информацией между отдельными популяциями в таком распределенном ансамбле, высокочастотная синхронизация дендритных потенциалов в гамма-полосе частот (30–90 Гц) наилучшим образом подходит на роль механизма связывания. Эта гипотеза сначала получила экспериментальную поддержку в исследованиях связывания различных зрительных свойств одного объекта в единый перцепт [164]. Однако синхронизация нейронной активности в гамма-полосе частот также релевантна для крупномасштабной интеграции распределенной нейронной активности. Экспериментально показано, что синхронизация осцилляций в гамма-полосе частот охватывает отдаленные друг от друга корковые зоны, как, например, гомотопические зрительные зоны в двух полушариях [18], а также модулируется зависимым от задания и зависимым от внимания образом [172]. Далее, исследования на человеке, в которых неинвазивные техники ЭЭГ или МЭГ комбинируются с современными методами анализа числовых последовательностей, показали, что синхронизация активности в гамма-полосе частот связана с когнитивными функциями, которые требуют крупномасштабной интеграции распределенной нейронной активности. Примерами служат зависимая от внимания селекция стимула, мультимодальная интеграция, рабочая память, избирательная маршрутизация активности и сознательная обработка стимуляции [68, 69].

1.1.2. Синхронизация гамма-осцилляций: анатомический субстрат

Нейрофизиологические исследования показали, что нейронная синхронизация в высокочастотном бета- и гамма-диапазоне опосредуется главным образом корково-корковыми связями. Эти связи реципрокно связывают не только популяции нейронов, расположенные в одних и тех же корковых областях, но также и нейронные ансамбли, распределенные по разным областям и даже по двум полушариям [164]. Вероятность синхронизации в гамма-диапазоне частот между нейронными популяциями зависит от направления возбуждающих корково-корковых проекций. Прямое доказательство синхронизирующей функции реципрокных корково-корковых связей состоит в том, что рассечение мозолистого тела приводит к исчезновению синхронизации индуцированных ритмических ответов между нейронами, расположенными в разных полушариях. Эти и похожие исследования показали, что корковые механизмы доминируют в генерации и точной синхронизации высокочастотной ритмической активности в бета- и гамма-диапазонах частот. Напротив, подкорковые структуры, особенно таламус, преобладают в генерации и синхронизации ритмической активности в низкочастотных диапазонах (альфа-, тета-, дельта- и ниже). Однако нужны дополнительные исследования, чтобы прояснить, насколько точно корковые и подкорковые механизмы взаимодействуют в генерации и синхронизации ритмической активности в различных частотных диапазонах.

1.1.3. Роль тормозных интернейронов

Генерация и синхронизация корковых бета- и гамма-осцилляций обеспечивается несколькими медиаторными системами. ГАМК-ергические нейроны играют центральную роль в генерации высокочастотных осцилляций и их локальной синхронизации [12, 164] и, по-видимому, частоте [90], тогда как сетевые реципрокные взаимодействия с

глутаматергическими нейронами определяют амплитуду и длительность осцилляций, а глутаматергические афферентные и эфферентные проекции нейронного ансамбля контролируют их крупномасштабную синхронизацию.

В механизмах генерации гамма-осцилляций ведущим звеном являются тормозные интернейроны особого типа – корзинчатые, чувствительные к парвальбумину тормозные клетки, называемые далее PV+ тормозные интернейроны. Ряд их свойств определяет их способность к быстрой и точной синхронизации состояния трансмембранных потенциалов в большинстве нейронов сети. К ним относят чрезвычайную быстроту и эффективность торможения активности основных возбуждающих клеток, а также связанность между собой тормозных клеток сети в единую тормозную подсеть за счет щелевых электрических синапсов между ними [141]. Возбуждения PV+ тормозных интернейронов либо за счет прихода возбуждения от пирамидных клеток (PING механизм), либо за счет тонического действия модуляторов (ING механизм) приводит к возникновению ГО в сети [158]. Возможно, ING и PING механизмы реализуются в разных нейронных популяциях. Напротив, агенты, препятствующие возбуждению тормозных клеток, прекращают генерацию ГО, хотя и увеличивают среднюю частоту разрядов возбуждающих нейронов. Под влиянием ритмического одновременного торможения всех возбуждающих клеток сети, возникает временная суммация их постсинаптических трансмембранных потенциалов, с ритмическим чередованием периодов максимальной деполяризации и максимальной гиперполяризации. Именно это состояние нервной сети отражается в регистрируемых ГО.

Недавно получено свидетельство того, что холинергическая модуляция имеет ключевое значение для быстрой, зависящей от состояния фасилитации высокочастотных осцилляций и для связанной с ней синхронизации ответа [125].

1.2. Гамма-осцилляции у человека

1.2.1. Показатели ритмической активности, синхронизации и десинхронизации в ЭЭГ и МЭГ

Любые методы, регистрирующие суммарные дендритные потенциалы нейронов, такие как микроэлектродная регистрация локальных потенциалов ближнего поля, ЭКоГ, ЭЭГ и МЭГ, могут обнаруживать нейронную активность в популяции, только если она имеет некоторую степень синхронизации. Не синхронизированная активность не будет обнаружена этими методами, так как возникающие при возбуждении первичные токи в нейронах, служащие главным источником измеряемых сигналов, при пространственно-временной суммации будут взаимно гаситься [63].

В большинстве случаев суммарные электромагнитные сигналы больших нейронных популяций состоят из осцилляций, охватывающих широкий спектр частот и обычно оцифрованных путем вычисления относительной мощности в различных частотных диапазонах. До последнего десятилетия наиболее часто используемой техникой для такой спектральной декомпозиции был анализ Фурье. Этот классический метод был недавно дополнен техниками, основанными на вейвлет-преобразовании и методе мультитайперов, которые лучше подходят для спектральной декомпозиции нестационарных временных рядов.

Помимо анализа частотного спектра спонтанных осцилляций, интересно также определить временные изменения осцилляций, связанных со стимулом и связанных с задачей. Необходимо различать две формы ритмической активности, связанной со стимулом: 1) вызванную и 2) индуцированную [13]. Вызванные осцилляции жестко привязаны по фазе к началу стимуляции и поэтому могут быть измерены путем усреднения ответов с учетом знака фазы сигнала в каждой временной точке

относительно момента предъявления стимула. Хотя вызванные осцилляции связаны с автоматическими, вызванными стимулом процессами кодирования поступающей информации, они зависят от функционального состояния и могут модулироваться такими нисходящими процессами, как внимание. Индуцированные осцилляции также возникают в связи с запускаемыми стимулом процессами, но отражают временную координацию нейронных ответов, которые возникают в ряду предъявлений стимула с некоторыми временными смещениями. Они не привязаны по фазе к внешним событиям, поэтому исчезают при усреднении со знаком. Другой тип усреднения – по модулю амплитуды сигнала в каждой временной точке предварительно отфильтрованного в определенной частотной полосе. Такие индуцированные осцилляции обычно возникают в тета-, дельта- (2-7 Гц) и гамма-диапазонах частот и наблюдаются при разнообразных процессах: обработка сенсорного стимула в различных модальностях, избирательное внимание к стимулу, реализация движений. Интересно, что те же процессы сопровождаются, как правило, подавлением осцилляций в «промежуточных» частотных диапазонах альфа- (8-12 Гц) и бета- (14-29 Гц), которые более характерны для покоя или *status quo* состояния нейронной сети [38]. Для характеристики индуцированных стимулом изменений используют два относительных индекса – ERS / ERD (event-related synchronization and depression, связанная с событием синхронизация и депрессия осцилляций в ЭЭГ/МЭГ), в зависимости от частотного диапазона [79]. Каждый из них отражает направление и величину изменений постстимульного сигнала ЭЭГ/МЭГ относительно предстимульного интервала или так называемого состояния покоя.

Полагают, что степень подавления осцилляций в альфа- и бета-диапазонах частот под действием определенного события/стимула отражает степень активации соответствующих нейронных популяций. На сегодняшний день, это наиболее популярный индекс связанной со

стимулом «активации» в исследованиях мозга человека. Любопытно, что «активация» по показателям депрессии амплитуды альфа- и бета-осцилляций может сочетаться в пространстве и во времени, а может иметь разную локализацию и возникать в разное время или не коррелировать совсем в одних и тех же экспериментальных условиях. Более того, амплитуда альфа-осцилляций в покое негативно коррелирует с уровнем оксигенации локального кровотока по данным функциональной магниторезонансной томографии (фМРТ) [53], но такая корреляция может исчезать при функциональных нагрузках [176]. Сейчас становится ясным, что сам термин «активация», часто используемый в ЭЭГ/МЭГ/фМРТ исследованиях, должен быть уточнен и конкретизирован. В нейрофизиологии активация означает увеличение частоты разрядов потенциалов действия (ПД) в нейронных популяциях, происходящих на фоне деполяризации мембранного потенциала в группе нейронов. Какой из перечисленных неинвазивных показателей соответствует этому определению пока точно не установлено.

Интерпретация увеличенной синхронизации гамма-осцилляций под действием стимула более однозначна, благодаря множеству нейрофизиологических исследований этой проблемы.

В ряде работ исследователи регистрировали как ГО в локальных суммарных дендритных потенциалах нейронных популяций, так и популяционную спайковую активность [74]. Хотя ГО и возникают в нейронной сети под действием внешнего возбуждения, их амплитуда может иметь как положительную так и отрицательную корреляцию с частотой разрядов, а также может совсем не быть связанной с этим каноническим показателем активации [12]. Появление гамма-осцилляций однозначно связано с особым режимом генерации ПД в сети, при котором нейронные разряды с высокой вероятностью ритмически повторяются с короткими временными промежутками. Частота возникновения разрядов совпадает с частотой гамма-осцилляций в суммарном дендритном

потенциале нейронной популяции, момент их возникновения — с максимумом суммарной деполяризации нейронов. Возникновение гамма-осцилляций в популяционной активности может не приводить к каким-либо изменениям в средней частоте генерации ПД. Основное их влияние на активность нейронной сети состоит в резком увеличении чувствительности сети к приходящему извне возбуждающему входу и столь же резкому усилению эффективности ее выхода на связанные с ней нейронные популяции. И тот и другой эффект достигается за счет точной совпадения во времени изменений состояния деполяризации и гиперполяризации трансмембранных потенциалов большого числа нейронов, входящих в сеть.

Таким образом, функциональный смысл возникновения гамма-осцилляций в нейронной популяции состоит в организации особого режима работы, оптимального для функционального связывания определенной нейронной популяции с другими нейронными группами, как посылающими к ней так и принимающими от нее нейронные сигналы.

Хотя амплитуда гамма-осцилляций ЭЭГ и МЭГ коррелирует со степенью синхронизации гамма-осцилляций нейронных ответов, есть также множество побочных переменных, которые затрудняют получение четких данных о гамма-синхронизации при попытках ее измерения с помощью поверхностных электродов ЭЭГ или сенсоров МЭГ. Среди этих переменных: величина и направление дипольных полей от нейронов, доля синхронно разряжающихся нейронов в популяциях клеток, порождающих электромагнитный сигнал, и, прежде всего, степень временной точности в синхронизации дендритных потенциалов между локальными популяциями нейронов. Последняя переменная особенно важна, когда нейроны вовлечены в высокочастотную ритмическую активность (50 Гц и более). В этом случае, для получения измеряемого ЭЭГ/МЭГ сигнала точность синхронизации должна находиться в миллисекундном диапазоне. Только при этом условии возможна эффективная суммация синаптических токов и,

соответственно, измерение сигнала.

Это обстоятельство объясняет малую, по сравнению с альфа и бета ритмами, амплитуду гамма-осцилляций, генерируемых достаточно локальными нейронными популяциями и, соответственно, низкое отношение сигнала и шума. Поэтому в следующем разделе обзора мы рассмотрим методологические проблемы, возникающие при регистрации и анализе гамма-осцилляций в ЭЭГ у человека.

1.2.2. Методологические проблемы регистрации гамма-осцилляций в ЭЭГ у человека

К сожалению, высокочастотная нейронная активность в гамма-полосе частот перекрывается с широкополосным спектром мышечной активности (~20–300 Гц). Высокоамплитудный электромагнитный сигнал сокращающихся мышц головы и шеи может вносить свой вклад при неинвазивном исследовании высокочастотных ГО.

Знание свойств спектра электромагнитной активности мышц, которые с высокой вероятностью зашумляют низкоамплитудные ГО в МЭГ/ЭЭГ необходимо для корректной интерпретации имеющихся данных. Хорошо известно, что спектр мощности сигналов поперечно-полосатых мышц, зарегистрированных поверхностными электромиографическими (ЭМГ) электродами, имеет частотную полосу 20–300 Гц, причем наибольшая мощность сконцентрирована в нижней части данного частотного диапазона [29]. Верхняя часть спектра активности может достигать 600 Гц для некоторых лицевых мышц из-за их малого размера и более высокого уровня иннервации лица. O'Donnell с соавторами (1974) обнаружили, что при сокращении жевательной мышцы, пик частоты спектра электромагнитной активности приходится на 50–60 Гц, а для лобной мышцы, которая контролирует движения бровей, пик смещен к 30–40 Гц. Нижний частотный предел спектра активности этих мышц около 15 Гц, а верхняя часть спектра сильно превышает 100 Гц [104]. Сходные

частотные значения были показаны для активности лобной мышцы (около 20–30 Гц), тогда как для височных мышц частота была несколько выше (40–80 Гц) [54]. Хотя мышцы, чья активность может «зашумлять» ГО в затылочно-височных сенсорах (грудинно-ключично-сосцевидная мышца, ременная мышца головы и трапециевидная мышца) в целом демонстрировали более высокую пиковую частоту (~100Гц), существуют различия для разных мышц, в зависимости от силы сокращения, а также от пола испытуемых [81]. Глазодвигательные мышцы, обеспечивающие саккадические движения глаз, генерируют активность с пиком около 65 Гц [177]. Хотя пиковые частоты различных мышц головы и различаются между собой, а также варьируют в зависимости от силы сокращения и других факторов, надо заметить одну ключевую особенность — спектральная полоса мышечной активности гораздо шире, чем у мозговой активности.

Амплитуда мышечной активности, регистрируемой в височных МЭГ/ЭЭГ каналах, может достигать 1000 фТл и 100 мкВ соответственно. Это на несколько порядков больше того, что можно было бы ожидать от высокочастотной активности коры мозга, которая может быть меньше чем 20 фТл и 1мкВ в МЭГ и ЭЭГ соответственно [69]. Малая амплитуда нейронных осцилляций в гамма-полосе частот по сравнению с мышечной активностью является большой проблемой для исследователя. В то время как большие мышечные артефакты могут быть легко замечены и удалены из данных, слабые артефакты могут остаться в т. н. «очищенной» от артефактов записи. Присутствие мышечной помехи в ЭЭГ было эмпирически показано в нескольких простых экспериментах с использованием нейромышечных блокаторов [170, 169]. В этой экспериментальной модели ЭЭГ регистрировали во время полной нейромышечной блокады цисатракурием. Этот прием позволил сравнить сигнал ЭЭГ в условиях полного отсутствия ЭМГ артефактов с ЭЭГ сигналом, записанным обычным способом. Результаты работы показали,

что даже для электродов близких к центру головы, которые наиболее далеки от мышц черепа, обычное ЭЭГ в расслабленном состоянии содержит значительную часть ЭМГ активности. Загрязнение частотного спектра ЭЭГ мышечными артефактами начинается около 20 Гц и резко увеличивает с увеличением частоты зарегистрированного сигнала. Так, спектральная мощность сигнала ЭЭГ в 40 Гц падала в 5 раз при фармакологической блокаде мышечной активности, а на частоте 80 Гц мощность падала в 10 раз. Вклад активности мышц черепа и шеи в данные ЭЭГ максимален для краевых ЭЭГ электродов, что демонстрируют топограммы спектральной мощности для частот свыше 20 Гц. Иначе говоря, на этих электродах практически весь высокочастотный ЭЭГ сигнал в гамма-диапазоне отражает не активность нейронных популяций мозга, а активность мышц. Можно возразить, что в большинстве ЭЭГ исследований измеряют относительное увеличение мощности гамма-частот при когнитивной или перцептивной нагрузке, которое в меньшей степени зависит от вклада мышечной активности. Но и это утверждение не выдержало экспериментальной проверки. Амплитуды ЭМГ сигнала, а, соответственно, и загрязнение ЭЭГ мышечными артефактами многократно увеличивались, когда испытуемых просили выполнять когнитивную задачу [169]. Введение блокатора мышечной активности полностью снимало этот эффект. В итоге, исследователи пришли к заключению, что многократно описанный феномен – повышение гамма-осцилляций в ЭЭГ при когнитивной нагрузке у человека – может отражать специфику напряжения мускулатуры лица, шеи и черепа при умственном напряжении.

К сожалению, аналогичные исследования с мышечной блокадой, использующие метод МЭГ, не были проведены. Однако известно, что магнитное поле источника, имея максимум вблизи дипольного генератора, быстро убывает с расстоянием, а эффект объемной проводимости пренебрежимо мал для сигнала планарных градиентометров МЭГ. Поэтому можно ожидать, что, по крайней мере, центрально-париетальные сенсоры МЭГ,

относительно далекие от мышц черепа, будут менее загрязнены мышечными артефактами, чем электроды ЭЭГ. Экспериментально этот эффект был недавно описан при одновременной записи МЭГ и ЭЭГ после введения препарата бензодиазепинового ряда секобарбитала [27]. Сигнал ЭЭГ показал сильное загрязнение мышечными артефактами, особенно во фронто-темпоральных электродах, в то время как сигнал МЭГ был сравнительно чист. Сходные данные были получены другими авторами при корегистрации ЭМГ, ЭЭГ и МЭГ в покое и при мышечном напряжении, вызванном либо болевым раздражителем, либо умственным напряжением [178]. По оценкам авторов, вклад мышечной активности в сигнал фронто-темпоральных сенсоров МЭГ в 10 раз меньше, чем для гомотопичных электродов ЭЭГ.

В целом, похоже, что МЭГ предоставляет существенно лучшие возможности для регистрации высокочастотной активности мозга, чем ЭЭГ. Учитывая методологические сложности регистрации и противоречивость данных, наибольший интерес на данном этапе могут представлять ГО, зарегистрированные с помощью метода МЭГ в сенсорных мозговых системах. Данный тип ГО является одним из наиболее устойчивых и непротиворечивых феноменов, обнаруженных в ходе нейрофизиологических исследований как у животных, так и у человека.

1.2.3. Гамма-осцилляции в сенсорных и сенсомоторных системах у человека

Исследования мозга человека с применением метода ЭЖоГ предоставили прямые свидетельства возникновения индуцированных высокочастотных (50–90 Гц) ГО в соматосенсорной [30], зрительной [82] и слуховой коре [33] при релевантных функциональных нагрузках. Высокочастотные ГО со сходными пространственно-временными и функциональными характеристиками были зарегистрированы с помощью МЭГ в сенсомоторной [73, 59, 66] и зрительной коре [82, 146, 147, 70, 163,

138, 101].

Функциональная роль этих осцилляций стала предметом интенсивных исследований лишь в последние годы. Поскольку наша работа сфокусирована на сенсомоторных и зрительных ГО, мы рассмотрим имеющиеся о них сведения более подробно.

1.2.3.1. Сенсомоторные гамма-осцилляции, моторный контроль движения и феномен «зеркальной руки»

Высокочастотные ГО, вызванные движением конечностей у человека, возникают в первичных сенсомоторных зонах коры и регистрируются в ЭКоГ, МЭГ и иногда даже в ЭЭГ [31]. Функциональные свойства высокочастотного гамма-ответа отличаются от связанной с движением синхронизации и десинхронизации (ERS, ERD) мю-ритма в более низкочастотных диапазонах альфа (8–13 Гц) и бета (15–30 Гц) [114]. В ЭЭГ- и МЭГ-исследованиях билатеральное подавление мю-ритма и последующая обратная отдача (феномен резкого возрастания амплитуды мю-ритма после его подавления, вызванного движением) рассматривались как показатели, характеризующие участие сенсомоторной коры в подготовке и осуществлении движения. Работы с использованием ЭКоГ-регистрации свидетельствуют о том, что мощность высокочастотного гамма-ответа (60–90 Гц), следующего за движениями различных частей тела, образует более локальный топографический паттерн, чем феномены связанной с событием десинхронизации (ERD) в диапазонах альфа- и бета-. Более того, области, определенные соматотопически на основе высокочастотных ГО в сенсомоторной коре, согласуются с картами, полученными путем корковой электростимуляции [32]. Такие же высокочастотные ГО во время движения конечности можно зарегистрировать неинвазивно на МЭГ [25, 95]. В своих исследованиях произвольных движений (self-paced movements) с помощью метода МЭГ Чейне с соавторами обнаружили, что эти осцилляции были тесно

привязаны к моменту начала движения и наблюдались при односторонних движениях только в контралатеральной моторной коре. Опираясь на узкую соматотопическую локализацию в М1 в зависимости от того, двигается ли верхняя или нижняя конечность, а также на отсутствие гамма-вспышек до начала движения, эти авторы предположили, что высокочастотные ГО могут быть результатом реafferентной проприоцептивной обратной связи к моторной коре во время движения. Однако отсутствие вспышек высокочастотных ГО как при пассивном движении, так и при наблюдении за движением [95] говорит о том, что связанные с движением высокочастотные ГО могут иметь отношение скорее к активным процессам моторного контроля, чем просто к обработке проприоцептивного входа. Наиболее вероятно, что ГО, следующие за подъемом сигнала на ЭМГ, отражают активацию распределенных нейросетей в первичных зонах соматосенсорной и моторной коры, участвующих в обработке afferентной информации с целью текущего контроля за произвольными движениями. Этот контроль осуществляется за счет сопоставления сигнала обратной связи от двигающейся конечности с моторным планом.

Данная гипотеза о функциональной роли сенсомоторных ГО никогда не подвергалась экспериментальной проверке.

Мы предположили, что ее можно проверить при исследовании сенсомоторных ГО в экспериментальной парадигме «зеркальной руки».

Феномен зеркальной руки представляет собой иллюзию восприятия движения собственной неподвижной руки в ситуации наблюдения за зеркальным отражением повторяющихся движений противоположной руки. Чтобы вызвать эту иллюзию, перед испытуемым между его руками помещают вертикально расположенное зеркало таким образом, чтобы при движении одной из рук у испытуемого создавалось впечатление того, что неподвижная рука, скрытая зеркалом, также выполняет движения аналогичные реальным движениям второй руки. Прояснение нейрофизиологических основ иллюзии зеркальной руки может иметь

важное клиническое значение, так как доказано, что ее можно использовать в качестве эффективной техники нейрореабилитации для лечения пациентов с парезами верхних конечностей, возникающих в результате острых нарушений мозгового кровообращения [119].

Впервые описанный Рамачандраном с соавторами [120], феномен зеркальной руки, как считается, отражает важную роль обратной афферентации от совершаемого движения для контроля движений руки и для осознания индивидом собственных движений. Действительно, собственные движения руки воспринимается не только через проприоцептивную обратную связь от мышц и сухожилий, но также с помощью зрительной информации об изменении положения этой части тела, которая не менее важна, чем проприоцептивный сигнал для планирования движения и текущего контроля над реализацией моторной задачи [134]. В реальной жизни соматосенсорная обратная связь согласуется как с моторной командой, так и со зрительной оценкой движущейся конечности. В ситуации «зеркальной руки» зрительная афферентная обратная связь, синхронизированная с моторной командой, сигнализирует о движении неподвижной руки, тогда как соответствующий проприоцептивный сигнал отсутствует [156]. Предполагают, что такое расхождение между зрительной и проприоцептивной обратной связью от неподвижной руки, может вести к доминирующей роли зрительного входа по отношению к проприоцептивному, вызывая ложное восприятие того, что движущаяся рука в зеркале принадлежит собственному телу [119].

Рамачандран предположил также, что терапевтический эффект «зеркальной руки» при восстановлении функций руки после инсульта возникает за счет того, что зрительная обратная связь от собственной движущейся конечности поступает в первичную моторную кору, увеличивая ее возбудимость. Тем самым создаются условия для рекрутирования неповрежденных нейронов в зоне моторной репрезентации руки.

Предположение Рамачандрана было проверено в ряде экспериментальных исследований здоровых испытуемых с использованием методов транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) [46], а также ЭЭГ и МЭГ [152, 151, 153, 154, 117]. В работах с использованием ТМС было показано, что наблюдение в зеркале движения своей руки возбуждает моторную кору, ипсилатеральную движущейся руке и контралатеральную ее отражению в зеркале. Главным результатом этих работ стало доказательство причинно-следственной связи между эффектом зеркальной руки и повышенной возбудимостью моторной коры. В них было показано, что подавляющая магнитная стимуляция моторной коры, контралатеральной зеркальному отражению движущейся руки уничтожает эффект «зеркальной руки» [102]. Поиску ответа на вопрос, может ли «зеркальная рука» вызвать специфический ответ моторной коры в полушарии, контралатеральном отражению, был посвящен целый ряд исследований с применением ЭЭГ и МЭГ, авторы которых измеряли латерализованные потенциалы моторной готовности [152-154, 117]. Однако результаты данных исследований оказались противоречивы и неоднозначны. Даже если наблюдение за «зеркальной рукой» и приводит к возбуждению контралатеральной сенсомоторной коры, остается неясным, каким образом это возбуждение связано с осознанием субъектом движения «зеркальной руки» как собственного движения.

В современной литературе имеются три основных объяснения. Согласно одному из них, в основе возможного механизма феномена зеркальной руки лежит активность зеркальных нейронов в нижнелобной и нижнетеменной зонах. Наблюдение за собственным движением в зеркале может активировать зеркальные нейроны, имеющие проекции в первичной сенсомоторной коре зеркального полушария. Система зеркальных нейронов рассматривается как основа взаимосвязи «восприятие – действие», необходимой для осознания действия [124]. Согласно второй точке зрения, зрительная обратная связь от зеркала идет непрямым путем

через контралатеральный дорсальный зрительный поток к сенсомоторной коре [119]. Третья гипотеза утверждает, что конфликт между соматосенсорной и зрительной обратной связью при наблюдении «зеркальной руки» ведет к повышению нагрузки на внимание к соматосенсорной информации от соответствующей половины пространства. В свою очередь, это вызывает активацию дорсолатеральной префронтальной коры и вторичную модуляцию в зонах сенсорной и моторной репрезентации руки, соответствующей зеркальному образу [168].

Таким образом, все существующие объяснения феномена «зеркальной руки» сводятся к утверждению, что возбуждение зоны моторной репрезентации руки, каким бы путем оно ни возникало, лежит в основе как иллюзорного восприятия, так и терапевтического эффекта «зеркальной руки». Такое утверждение позволяет предположить, что любая стимуляция, которая может вызывать подъем возбудимости первичной соматосенсорной и моторной коры, должна приводить к тем же эффектам, что и «зеркальная рука». Однако это предположение не соответствует экспериментальным фактам. Исследования с использованием методов ТМС и фМРТ продемонстрировали повышенную возбудимость сенсомоторной коры у испытуемого при наблюдении за движениями другого индивида [39, 47]. С этими результатами согласуются также данные МЭГ о том, что движения правой и левой руки актера вызывают моторные ответы в контралатеральной коре наблюдателя [8]. Эти исследования показывают, что зрительная информация о биологическом движении и/или целенаправленном действии, выполняемом другим индивидом, достаточно быстро достигает моторной коры наблюдателя, что согласуется с гипотезой зеркальных нейронов [162]. Однако, так как наблюдатель никогда не посчитает действия другого индивида своими, возбуждение первичной сенсомоторной коры как таковое не может быть причиной иллюзии «зеркальной руки». Сходным образом, наблюдение за чужими движениями, хотя и повышает возбуждение первичной

сенсомоторной коры, не дает положительного терапевтического эффекта у пациентов с парезами руки [119].

Мы предположили, что основным нейронным кодом, по которому мозг может различить, чем вызвано возбуждение моторной коры – наблюдением за чужими движениями или совершением собственного произвольного движения, – могут быть ГО. Автоматический контроль произвольных движений осуществляется распределенной нейронной сетью, отдельные модули которой лежат в разных областях коры мозга. Работа этой сети запускается моторной командой к движению, а ее подстройка опирается на сигналы афферентной обратной связи как от рецепторов, находящихся в сокращающихся мышцах, суставах и коже, так и от зрительной информации об изменении положения руки. Эта сложно координированная активность требует высокой временной точности и скорости в работе многих нейронных популяций. Предполагают, что ГО выполняют функцию синхронизирующего механизма не только в организации восприятия, но и при управлении произвольным движением [95, 15]. При самостоятельной инициации движений руки, даже в отсутствие входа от проприорецепторов сокращающихся мышц, исключительно зрительная обратная связь от движущегося в зеркале отражения руки может запускать процессы контроля, специфически ассоциированные с движениями собственной руки и отражающиеся в гамма-осцилляциях в сенсомоторной коре.

В настоящем исследовании, мы планировали проверить эту гипотезу о функциональной роли сенсомоторных гамма-осцилляций.

1.2.3.2. Зрительные ГО у человека, модуляции их частоты и амплитуды при изменении характеристик зрительного стимула

ГО, возникающие в нейронных популяциях первичной зрительной коры под влиянием поступления туда информации о зрительном стимуле, являются наиболее изученным типом осцилляций как у животных [36, 56],

так и у человека. В исследованиях мозга человека они впервые были обнаружены нидерландскими нейрофизиологами [70], сообщившими о выраженных ГО частотой 50–80 Гц в затылочных электродах ЭЭГ, появлявшихся при предъявлении человеку движущихся высококонтрастных концентрических решеток. В последние десять лет эта экспериментальная модель стала чрезвычайно популярной. В совокупности, результаты предыдущих исследований свидетельствуют о том, что у человека зрительные ГО устойчиво индуцируются в сигналах ЭЭГ и МЭГ при предъявлении движущихся и стационарных решеток [70, 97], хотя отношение сигнала к шуму примерно в 10 раз лучше для сигнала МЭГ. Применение методов локализации сигнала МЭГ при стимуляции различных квадрантов поля зрения испытуемых позволило локализовать источники ГО в коре мозга человека [97]. Они локализуются, в основном, вдоль шпорной борозды в первичной и вторичной зрительной коре в соответствии с ретинотопическим принципом репрезентации зрительной информации. Основные характеристики исследуемых ГО (частота и амплитуда) чрезвычайно индивидуально изменчивы, причем у взрослых испытуемых частотная полоса варьирует от 50 до 80 Гц. Повторные измерения одних и тех же испытуемых показали, что амплитуда и, особенно, частота индуцированных ГО являются индивидуально стабильным признаком, который не меняется в течение, по крайней мере, нескольких недель [99]. Более того, результаты близнецового исследования ван Пелта с соавторами показали, что частота осцилляций – признак с самым высоким вкладом наследственности (92 %) из всех известных физиологических признаков человека [161].

Нейрофизиологические механизмы, отвечающие за частоту гамма-ритма у людей, в настоящее время доподлинно неизвестны и являются предметом множества споров [145, 133, 20, 28]. Попытки установить связь между характеристиками ГО и параметрами зрительного стимула привели исследователей к парадоксальным выводам. Хотя амплитуда ГО

направленно модулируется такими факторами как контраст [62], эксцентриситет [160], пространственная частота решетки [61], частота ГО остается практически неизменной. Единственным исключением оказался параметр движения: переход от стационарной к движущейся решетке провоцировал небольшое (в среднем, на 5 Гц) увеличение частоты гамма-ритма при параллельном усилении его амплитуды [145]. Объяснение особой роли движения стимула в модуляции частоты гамма-ритма человека в литературе отсутствуют.

В основу другого направления исследований легли попытки связать стабильные индивидуальные особенности в частоте зрительных гамма-осцилляций с устойчивыми морфологическими или нейрохимическими вариациями (концентрация ГАМК) в размерах и функционировании первичной зрительной коры [145]. С этой целью исследователи использовали МЭГ в комбинации с методами компьютерной морфометрии для того, чтобы оценить размер первичной зрительной коры, или однофотонной эмиссионной спектроскопии, чтобы измерить в ней концентрацию ГАМК. Однозначных воспроизводимых результатов получено не было. Впрочем, в недавней работе Kuhjala et al было показано, что частота и амплитуда ГО демонстрируют надежные прямые (частота) и обратные (амплитуда) корреляции с плотностью рецепторов ГАМК, измеренной с помощью позитронно-эмиссионной томографии в первичной зрительной коре [80].

На наш взгляд, лучшее понимание нейрофизиологических механизмов, лежащих в основе вариаций частоты ГО дают результаты исследований на животных. На примере генетических и фармакологических манипуляций с возбудимостью быстро разряжающихся PV+ интернейронов была доказана причинно-следственная связь между их тонической возбудимостью и частотой ГО [90, 4, 40]. В частности, Манн с коллегами обнаружили, что можно направленно модулировать частоту ГО в переживающих срезах коры гиппокампа, изменяя соотношение между

тоническим возбуждением тормозных интернейронов через рецепторы NMDA и тоническим торможением этих интернейронов через рецепторы ГАМК. Так, снижение тонического торможения тормозных интернейронов за счет блокады рецепторов ГАМК ведет к аномально высокой частоте и низкой амплитуде индуцированных кетамином ГО. Напротив, если снизить тоническое возбуждение тормозных клеток за счет блокады рецепторов NMDA на их мембране, то частота индуцированных тоническим возбуждением ГО будет снижена. Важно, что частота ГО зависела только от возбудимости особого типа тормозных клеток, однако на нее никак не влияли манипуляции с уровнем возбудимости основных возбуждающих нейронов. Напротив, на амплитуду ГО влияет состояние тонической возбудимости нейронов обоих типов. Разные нейрофизиологические механизмы, определяющие частоту и амплитуду ГО, могут объяснить, почему изменения этих параметров под действием внешнего возбуждения могут происходить независимо друг от друга и меняться абсолютно по-разному при увеличении силы внешнего возбуждения [107].

Интересно, что нейрофизиологические исследования мозга животных *in vivo* выявили сходные изменения частоты ГО при изменении параметров внешней стимуляции [121]. Любые манипуляции со зрительным стимулом последовательно усиливающие приток возбуждения к локальной популяции клеток в зрительной коре (увеличение контраста стимула, снижение его зашумленности, уменьшение эксцентриситета) ведут к линейному увеличению частоты ГО. Однако мощность ГО демонстрирует нелинейную связь с притоком внешнего возбуждения [74, 97].

Возникает закономерный вопрос, чем обусловлены различия между результатами работ на животных и попытками манипулировать параметрами зрительного стимула, для того чтобы изменять частоту зрительных ГО у человека? Можно предположить, что основная причина лежит в разнице между высокой чувствительностью ПЛП, измеряемых у

животных, и неинвазивной регистрацией у человека. Действительно, даже у животных при манипуляции с параметрами зрительной стимуляции изменения частоты гамма невелики, в среднем составляя не более 5–10 Гц. Учитывая гораздо более шумный сигнал в ЭЭГ и даже в МЭГ, эти небольшие различия в частоте могли исчезнуть при попытке их оценить, измеряя сигнал на большом расстоянии от его источника.

Если это так, то для сопоставления данных у человека и животных принципиальное значение может иметь манипуляция с такими параметрами зрительного стимула, которые вызывают значительные изменения частоты ГО.

Грей и Ди Приско сообщили о существенном (на 30 Гц) увеличении частоты ГО в локальных нейронных популяциях зрительной коры мозга кошек при увеличении скорости движения высококонтрастных решеток [56]. В исследованиях человека влияние скорости движения стимула на частоту ГО мозга никогда не изучалось.

Мы предположили, что сильная и выраженная зависимость частоты ГО от скорости движения стимула, если сходные данные удастся получить у человека, может отражать интенсивность возбуждения быстро разряжающихся PV+ интернейронов и предоставить ценную информацию о их созревании при типичном развитии и их дисфункции при патологиях мозга, в частности при РАС.

1.2.3.3. Гамма-осцилляции при расстройствах аутистического спектра

Расстройства аутистического спектра – это группа врожденных нарушений развития мозга, имеющих общие поведенческие симптомы [5]. Совокупность этих симптомов складывается в триаду нарушений, затрагивающих социальное взаимодействие, вербальную и невербальную коммуникацию, репертуар интересов и деятельности. Помимо этих ключевых нарушений РАС часто сопровождаются искажениями

когнитивного развития, которые присутствуют у более чем 70% детей с РАС, а также аномальной сенсорной чувствительностью в различных модальностях, дефицитом межсенсорной и сенсомоторной интеграции [64, 52]. Исследования последних лет продемонстрировали столь широкую распространенность сенсорных нарушений при РАС, что в новой классификации психиатрических заболеваний, они включены в число ключевых диагностических критериев аутизма, наряду с нарушениями социального взаимодействия. Однако патофизиологические механизмы, ведущие к ключевым симптомам и когнитивным нарушениям при РАС по большей части неизвестны.

Современные теории аутизма делают акцент на том, что ключевые аспекты патофизиологии РАС могут быть обусловлены нарушениями координации распределенных процессов обработки информации в локальных и распределенных нейронных ансамблях коры. Действительно, функции, в основе которых лежит такая координация (рабочая память, переключение и фокусировка внимания, перцептивная группировка элементов изображения) часто нарушены при РАС. Эти функциональные нарушения могут проявляться в поведении как в форме дефицита определенных способностей, так и в виде сверхоптимального выполнения определенных задач. Например, нарушения перцептивной группировки элементов изображения может объяснять лучшее, чем у типичных испытуемых, выполнение заданий на поиск спрятанных фигур, для успешного выполнения которых нужно противостоять отвлекающему действию целостного контекста [136, 94].

В немногочисленных исследованиях с использованием ЭЭГ и МЭГ были предприняты попытки проверить гипотезу о связи РАС с нарушением нейронной синхронизации. Исследование высокочастотной (40 Гц) реакции навязывания в слуховой модальности (auditory steady-state response) выявило у пациентов с РАС снижение мощности навязанного ритма [171]. Более того, есть данные о снижении вызванной связанной со

стимулом ритмической активности, опять же в высокочастотных гармониках, при сохранном ответе в более низкочастотной полосе альфа-ритма при тактильных ритмических стимулах [77]. Это может объясняться сниженной синхронизацией вызванных стимулом высокочастотных осцилляций и/или неспособностью нейронов следовать высоким темпам стимуляции. Также имеются предварительные данные о снижении индуцированных, не привязанных по фазе к стимулу осцилляций в гамма-диапазоне частот при обработке зрительной стимуляции, в частности, при восприятии лиц [57]. Однако есть немногочисленные свидетельства и противоположной тенденции к аномально увеличенной амплитуде и большей длительности фазово-связанных зрительных ГО при восприятии простых контуров пациентами с РАС [143].

Нарушения способности распределенных нейронных сетей устанавливать точную синхронизацию нейронных ансамблей, осциллирующих на высоких частотах, могут иметь множество причин. Популярное объяснение, предложенное Рубинштейном и Мерзенихом [128], состоит в том, что при РАС корковым сетям свойственен дисбаланс процессов возбуждения и торможения, что ведет к гипервозбудимости и нестабильности корковых нейросетей, их подверженности эпилептическим разрядам и искаженной обработке входящего сигнала. Действительно, нейрофизиологические исследования с применением оптогенетики доказывают, что управляемые повышения возбудимости в локальных областях мозга имеют именно такие последствия. Более того, в них доказана причинно-следственная связь между сдвигом баланса в сторону возбуждения нервной сети и возникновением в ней спонтанных ГО [175], которые характерны для детей с РАС [109]. Однако причины, вызывающие такой дисбаланс могут быть совершенно различны. Эти причины включают ряд локальных факторов, определяющих свойства рецепторов к глутамату и ГАМК на мембранах возбуждающих и тормозных нейронов сети, скорость трансмембранных токов внутри осциллирующих

микрoконтурoв, количество тормозных интернейронов и латеральных связей между миниколонками в локальных нейронных ансамблях. Помимо локальных факторов свой вклад могут вносить и свойства дальних связей, опосредующих синхронизацию активности между распределенными нейронными ансамблями.

У пациентов с РАС были обнаружены аномалии многих из этих механизмов-кандидатов. Анатомические исследования *in vivo* с помощью метода компьютерной морфометрии выявляют аномалии белого вещества, которые могут приводить к нарушениям дистантной синхронизации активности. Интересно, что в различных возрастных группах детей с РАС, и даже внутри одной возрастной группы исследователи находят как увеличение так и уменьшение соотношений в объеме белого и серого вещества коры [67]. Патология миниколонк коры (увеличение их плотности и уменьшение размера) при РАС было продемонстрировано в работах Казановы с соавторами [24].

Другие механизмы – кандидаты на недостаточную синхронизацию в высокочастотном диапазоне – это аномалии в тормозных интернейронах, играющих ключевую роль в генерации гамма-осцилляций. Существующие патологоанатомические гистологические исследования мозга пациентов с РАС обнаружили признаки гибели тормозных интернейронов во многих корковых и подкорковых структурах мозга [17]. Многочисленные нейрофизиологические исследования на животной модели аутизма указывают на то, что как сниженная возбудимость ГАМК-ергических тормозных нейронов, так и повышенная возбудимость возбуждающих нейронов вызывают как нарушения в генерации спонтанных и вызванных гамма-осцилляций, так и возникновение характерных симптомов аутистического поведения у животных [45]. В последнее время большой интерес привлекли данные, указывающие на гипofункцию рецепторов NMDA на тормозных интернейронах как на возможную причину характерных изменений в нейронной активности мозга у животных и

человека при аутизме [44].

До сих пор прямое доказательство связи между нейронной синхронизацией и нейромодуляторами имеется лишь для холинергической системы. Кортиковые нейросети могут вовлекаться в синхронизированные, высокочастотные осцилляции только при активации холинергических рецепторов [125]. Необходимы дальнейшие исследования, которые прояснят, связан ли этот факт с появляющимися данными о том, что нарушения холинергической передачи могут входить в число аномалий обработки информации в коре при аутизме.

Суммируя вышеизложенное, существуют данные о том, что нейронная синхронизация в бета- и гамма-диапазонах частот нарушается у пациентов с РАС. Так как данные на животных указывают на причинно-следственную связь между нарушениями синхронизации высокочастотной ритмической активности и аномалиями как когнитивных так и простых сенсорных функций, которые искажены при РАС, то возможно, что соотношение между нарушенной синхронизацией ГО и симптоматикой аутизма не просто коррелятивное.

Дальнейшие исследования этой связи, учитывая противоречивость предыдущих данных, полученных при изучении высокоуровневых перцептивных процессов, имеет смысл проводить, используя экспериментальные модели базовых сенсорных функций, которые нарушены при аутизме. Наибольший интерес на данном этапе могут представлять ГО в зрительной системе, как один из наиболее устойчивых и непротиворечивых феноменов, обнаруженных при неинвазивном исследовании мозга человека.

1.3. Постановка проблемы

Реализация сенсорных и сенсомоторных функций мозга требует координации активности в локальных и распределенных нейронных ансамблях. Современные нейрофизиологические теории называют

нейронную синхронизацию в высокочастотных диапазонах возможным механизмом этой координации.

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

Во-первых, мы хотели проверить гипотезу о том, что сенсомоторные ГО, возникающие у человека после начала произвольного, но не пассивного движения могут отражать механизмы контроля произвольного двигательного акта. Для проверки этого предсказания мы разработали экспериментальную модель, основанную на иллюзии «зеркальной руки».

Мы ожидали, что если гипотеза справедлива, то зрительная обратная связь о реализации движения синхронизированная с моторной командой будет запускать ГО в полушарии контралатеральном "зеркальной руке" даже в отсутствие проприоцептивного входа.

Во-вторых, мы предположили, что характеристики зрительных ГО – их частота и амплитуда – могут кодировать базовые характеристики поступающего в кору зрительного входа. В частности, увеличение скорости движения внешнего стимула требует более быстрого обмена информацией между нейронными популяциями, что может отражаться в повышении частоты зрительных ГО. Для проверки этой гипотезы мы разработали экспериментальную модель, позволяющую оценить изменение характеристик зрительных ГО при изменении скорости движения зрительного стимула и исследовали эти модуляции у типично развивающихся детей.

Мы ожидали увидеть увеличение частоты ГО с увеличением скорости движения стимула, аналогичное тому, что наблюдали у животных [56].

В-третьих, нейрофизиологические данные свидетельствуют о том, что свойства зрительных ГО зависят от баланса возбуждения и торможения в генерирующей их нейронной сети. Гипотеза нарушения этого баланса

при аутизме предполагает, что свойства ГО могут быть изменены. Мы проверили эту гипотезу, используя экспериментальную модель модуляции характеристик ГО скоростью движения зрительного стимула при исследовании детей с РАС.

ГЛАВА 2: МЕТОДЫ

Экспериментальная часть работы состоит из 2-х частей, поэтому методы исследования будут изложены в двух подразделах, соответствующих каждому экспериментальному исследованию.

2.1. Функциональная роль сенсомоторных высокочастотных гамма-осцилляций в иллюзии зеркальной руки

2.1.1. Характеристика выборки

В исследовании приняли участие 24 здоровых человека (13 женщин) в возрасте от 20 до 33 лет (среднее 25 лет, ст. откл. 4 года), все правши. Исследование было утверждено этическим комитетом Московского городского психолого-педагогического университета и проводилось в соответствии с этическими принципами экспериментов с участием людей (хельсинкская декларация).

2.1.2. Процедура эксперимента

Во время эксперимента испытуемый сидел в магнитоэкранированной камере (AK3b, Vacuumschmelze GmbH, Германия), его голова была помещена под шлем с сенсорным массивом таким образом, чтобы поверхность головы находилась максимально близко к сенсорам. Испытуемого просили положить ладони перед собой на специальный столик, расслабиться и произвольно совершать указательным пальцем резкие движения подъема с частотой раз в 2–4 секунды, а затем возвращать палец в исходное положение. Перед испытуемым между его руками располагалось зеркало, повернутое таким образом, чтобы испытуемый видел в нем отражение своей правой руки точно на месте левой, которая была скрыта зеркалом (Рис. 1Б). Поэтому зеркальным полушарием мы всегда будем называть правое полушарие, а двигательным полушарием –

всегда левое.

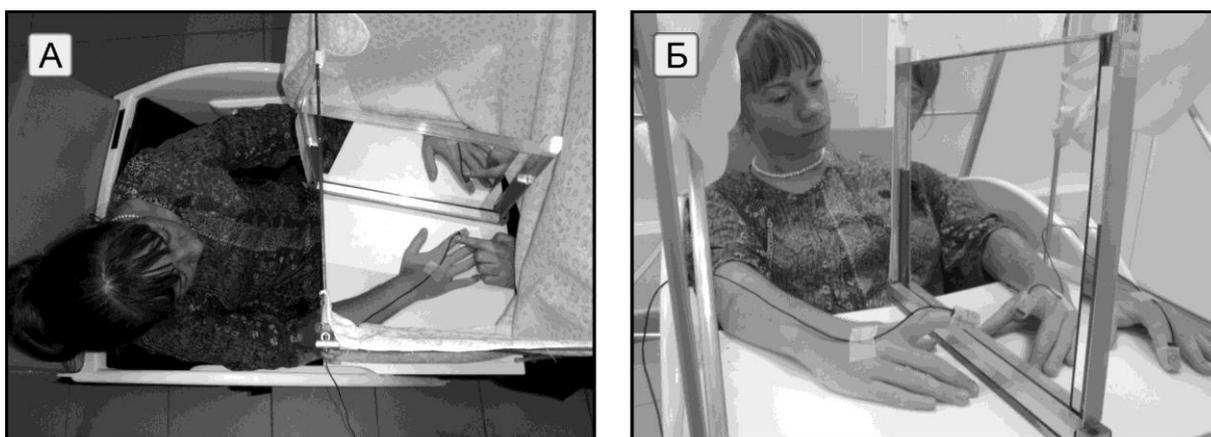


Рис. 1. Экспериментальное условие с зеркалом. Верхняя панель А – перед началом регистрации МЭГ испытуемого сажают перед зеркалом и для получения иллюзии принадлежности «зеркальной» руки собственному телу одновременно поглаживают правый (видимый) и левый (скрытый за зеркалом) пальцы. Испытуемому, который смотрит на отражение правой руки в зеркале, кажется, что отражение и есть его левая рука. Б – во время регистрации МЭГ испытуемая двигает указательным пальцем правой руки и видит зеркальное отражение движения на месте левой руки, которая на самом деле лежит неподвижно за зеркалом.

Перед началом регистрации МЭГ испытуемого сажали перед зеркалом и для получения иллюзии принадлежности «зеркальной» руки собственному телу одновременно поглаживали правый (видимый) и левый (скрытый за зеркалом) пальцы. В результате этой процедуры у испытуемого, который смотрел на отражение правой руки в зеркале, еще до основной экспериментальной сессии возникало чувство того, что отражение и есть его левая рука.

Во время регистрации МЭГ испытуемый выполнял один из трех вариантов двигательной задачи длительностью 7–9 минут с перерывами между задачами длительностью 2–5 минут. В условии билатеральных движений (БИЛАТЕРАЛЬНАЯ проба) зеркало убирали и инструктировали испытуемого выполнять одновременное резкое разгибание обоих указательных пальцев в своем темпе примерно каждые 2 секунды. В условии движений правой рукой в отсутствие зеркала (НЕЗЕРКАЛЬНАЯ проба) нужно было выполнять такие же движения лишь правым

указательным пальцем. В условии движений правой рукой с зеркалом (ЗЕРКАЛЬНАЯ проба) движения были такие же, как в НЕЗЕРКАЛЬНОМ условии. Отличие двух проб состояло в наличие или отсутствие зеркала при осуществлении движения.

Во всех трех условиях испытуемых просили не закрывать глаза и смотреть влево – на указательный палец левой руки (в БИЛАТЕРАЛЬНОЙ и НЕЗЕРКАЛЬНОЙ пробах), либо на отражение указательного пальца правой руки в зеркале (в ЗЕРКАЛЬНОЙ пробе). Последовательность трех блоков задачи для испытуемого была псевдослучайной и уравненной по всей группе испытуемых.

После сессии регистрации МЭГ испытуемых спрашивали об их восприятии иллюзии зеркальной руки во время ЗЕРКАЛЬНОГО условия. Все испытуемые сообщали, что испытывали иллюзию, но степень ее выраженности варьировала от слабого и преходящего ощущения до очень сильного и постоянного впечатления.

2.1.3. Регистрация МЭГ

Перед началом эксперимента с помощью устройства трехмерной оцифровки «FASTRACK» (Polhemus, США) определяли координаты анатомических реперных точек (левая и правая преаурикулярные точки и назион), а также индикаторных катушек индуктивности, прикрепленных к поверхности скальпа испытуемого в верхней части лба и за ушными раковинами. Магнитоэнцефалограмму регистрировали с помощью 306-канального аппаратно-программного комплекса «VectorView» (Elekta Neuromag Oy, Финляндия), сенсорный массив которого покрывает всю поверхность головы и состоит из 102 триплетов по два планарных градиентометра и магнитометр, измеряющих взаимно ортогональные компоненты магнитного поля. В настоящем исследовании анализировали лишь данные, зарегистрированные от 204 планарных градиентометров, так как они обеспечивают оптимальное отношение сигнала к шуму для

поверхностных токовых источников, таких как перицентральной генератор мю-ритма [139].

Для регистрации глазодвигательной активности использовали два биполярных отведения, состоявших из четырех электродов, расположенных на внешних орбитах обоих глаз (горизонтальная составляющая) и над и под орбитой левого глаза (вертикальная составляющая). Ускорение левого и правого указательных пальцев при движении измеряли с помощью акселерометров «ADXL330 iMEMS» (Analog Devices Inc, США), прикрепленных к ногтю указательного пальца.

Запись сигналов магнитоэнцефалографа, электроокулограммы и акселерометра производили с частотой дискретизации 1000 Гц при полосе пропускания 0.1–330 Гц. Положение головы относительно массива сенсоров в ходе эксперимента отслеживалось в реальном времени с помощью индикаторных катушек индуктивности. Длительность экспериментальной сессии составляла около 8 мин. После завершения сессии проводили МЭГ-МРТ-коррегистрацию (наложение системы координат МЭГ на индивидуальные МРТ-изображения мозга).

Удаление артефактов записи и коррекцию положения головы проводили с помощью метода пространственно-временного разделения сигналов, реализованного в программе «MaxFilter» (Elekta Neuromag Oy, Финляндия).

2.1.4. Предварительная обработка данных МЭГ

Коррекцию движений глаз осуществляли средствами программного обеспечения «Brainstorm» (<http://neuroimage.usc.edu/brainstorm>), использующими алгоритм SSP [148, 159]. Дальнейший анализ данных осуществляли средствами программного пакета SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>, [87]).

МЭГ-данные были проанализированы по трем различным направлениям. Первое направление анализа было оптимизировано для

анализа вызванных полей, второе – для определения пространственно-спектральных зон интереса, третье – для анализа временных изменений мощности в выбранных зонах интереса.

Частота оцифровки данных была снижена до частоты 300 Гц, и данные были поделены на эпохи анализа от –500 мс до 1000 мс относительно момента начала движения правого указательного пальца. Начало движения маркировалось с помощью автоматического алгоритма, который детектировал повышение сигнала акселерометра (по оси z) выше уровня базовой линии на три стандартных отклонения в пределах временного окна в 400 мс, после чего данные визуально проверялись на ложноположительный результат. Из анализа исключались эпохи, в которых интервал между предыдущим и текущим движением правой руки был меньше двух секунд. Эпохи, во время которых происходили случайные движения левым указательным пальцем в ЗЕРКАЛЬНОМ и НЕЗЕРКАЛЬНОМ условиях, также исключались из анализа. Критерием исключения было во время движений правого указательного пальца превышение абсолютных значений сигнала акселерометра от левого указательного пальца на три стандартных отклонения от базовой линии. Эпохи с повышенной загрязненностью МЭГ-сигнала высокочастотной мышечной активностью были отброшены. Критерием исключения эпох было превышение средней по всем градиентограммам амплитуды сигнала в полосе пропускания от 60 до 300 Гц на пять стандартных отклонений относительно средних значений, усредненных по всему времени эксперимента. Оставшиеся эпохи, содержавшие повышенный высокочастотный сигнал на нескольких МЭГ-каналах, были исключены после визуальной проверки. Для последующего анализа в каждом условии было набрано от 98 до 182 эпох (сред. 123, ст. откл. 24).

2.1.5. Анализ вызванных полей

Для анализа вызванных полей, связанных с движением, данные,

разбитые на эпохи, были усреднены с использованием робастной процедуры усреднения, входящей в пакет SPM (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>, [87]). Значимые различия в величине связанных с движением магнитных полей между ЗЕРКАЛЬНЫМ и НЕЗЕРКАЛЬНЫМ условиями определяли для пары сенсоров 1133 и 1132, представляющих пространственный максимум вызванного моторного ответа в группе сенсоров правого полушария. Для выявления значимых различий использовали t-критерий на каждой временной точке 500-миллисекундного интервала, начиная от момента начала движения руки. Усредненный показатель для каждого испытуемого на конкретной временной точке рассматривался как отдельное наблюдение. Была сделана поправка на множественные сравнения с учетом количества временных точек в анализируемом интервале (применяли процедуру коррекции FWE программного пакета SPM).

2.1.6. Определение пространственно-спектральных зон интереса

При использовании фиксированных частотных диапазонов и групп сенсоров для мониторинга пространственно-временной динамики высокочастотный ГО возникают существенные методологические проблемы. В литературе имеется множество данных о частотных диапазонах и электродах, в которых при движении конечностей могут наблюдаться высокочастотный ГО в МЭГ и ЭКоГ [31]. В зависимости от местоположения электрода или даже от испытуемого мощность сигнала в нижнем поддиапазоне ГО (30–40 Гц) может как повышаться, так и снижаться. Более того, на более высоких частотах спектра мощности МЭГ находили усиление в широком частотном диапазоне без какой-либо четкой или устойчивой верхней границы. Также возможно, что пространственные и частотные свойства высокочастотный ГО могут модулироваться экспериментальным условием.

С учетом этих данных мы проводили анализ в две стадии:

определение пространственно-спектральной зоны интереса с использованием эксплораторного анализа SPM и затем проверка нашей гипотезы, ограниченная максимально реактивным сенсором в зоне интереса и скорректированная на множественные сравнения по времени. Этот подход очень похож на методы «функционального локализатора», используемые в фМРТ-исследованиях, и аналогичен нашему подходу к анализу вызванных полей с дополнительным усложнением процедуры установления частотных диапазонов. Наша предварительная гипотеза состояла в том, что зрительная зеркальная обратная связь вызывает нейронную активность в зеркальном полушарии в корковых областях, активируемых реальным двусторонним движением. Поэтому мы использовали сравнение билатерального движения левым и правым указательными пальцами (БИЛАТЕРАЛЬНОЕ) с базовым уровнем как функциональный локализатор. Далее мы использовали зоны интереса, определенные таким образом для проверки различий в ответах внутри зеркального полушария между движением только правым указательным пальцем (НЕЗЕРКАЛЬНОЕ) и правым указательным пальцем с зеркалом (ЗЕРКАЛЬНОЕ). Это статистически правомерный и физиологически осмысленный подход, так как область интереса определяется на основе независимых данных, чтобы избежать двойного оценивания («double dipping») при статистическом оценивании различий между ЗЕРКАЛЬНЫМ и НЕЗЕРКАЛЬНЫМ условиями.

Для эффективной спектральной оценки по сравнительно небольшому количеству проб мы использовали спектральный анализ с применением мультитейперов. Этот метод основан на предварительном умножении данных на ряд тейперов, оптимизированных для получения некоррелированных значений спектра в данном частотном диапазоне. При этом приходится до некоторой степени жертвовать (контролируемым образом) частотным разрешением, чтобы увеличить отношение сигнала к шуму. Такое увеличение достигается умножением количества проб на

количество используемых тейперов. Мы получали спектры в перекрывающихся окнах размером 400 мс, сдвигаемых на 50 мс. Частотное разрешение было установлено как обратная величина по отношению к размеру временного окна (2.5 Гц) вплоть до 25 Гц, затем как 0.1 от частоты для участка от 25 до 50 Гц и затем имело постоянное значение 5 Гц. При таких условиях использовался один тейпер для диапазона 2.5–30 Гц, 2 тейпера для 32.5–42.5 Гц и 3 тейпера для частот от 45 Гц и выше. В полученных временно-частотных изображениях не было разрывов благодаря использованию непрерывной функции частотного разрешения.

Частотно-временные данные, разделенные на эпохи, усреднялись с помощью робастной процедуры усреднения. Чтобы уменьшить внутригрупповую вариативность и нормализовать изменения мощности между различными частотными диапазонами, средние значения мощности были логарифмированы и скорректированы по базовой линии с интервалом базовой линии от –500 до –200 мс относительно момента начала движения (функция LogR в пакете SPM). Затем планарные каналы были скомбинированы путем усреднения частотно-временных данных для пар каналов, соответствующих ортогональным сенсорам в одном и том же триплете/локусе.

Чтобы определить пространственно-спектральные зоны интереса для активности, связанной с движением, мы выполнили статистический анализ спектров, связанных с движением, и нашли значимые отличия от базовой линии. Так как статистический пакет SPM может обрабатывать изображения, имеющие не более трех измерений, мы усреднили частотно-временные данные во временном окне от 0 до 500 мс относительно момента начала движения. Из литературы известно, что это окно содержит сильные вызванные движением спектральные изменения, особенно ответы сенсомоторных зон в диапазоне высокочастотных ГО. В результате были получены данные в формате «частота * время», которые затем экспортировали в формат NIfTI (Neuroimaging Informatics Technology

Initiative) и подвергли сглаживанию в «пространстве-частоте» с использованием Гауссова ядра сглаживания с показателем FWHM (Full Width Half Maximum, полной ширины на половине максимума) равным $8\text{ мм} * 8\text{ мм} * 3\text{ Гц}$, чтобы убедиться, что изображения подходят под допущения теории случайного поля (Random Field Theory). Для сглаженных изображений был проведен одновыборочный t-критерий Стьюдента и были определены зоны интереса с нескорректированным порогом $p < 0.001$.

2.1.7. Анализ диапазон-специфичных спектральных изменений в выбранных каналах

Каналы и частотные диапазоны для анализа были определены методом, описанным выше (см. также раздел Результаты). Временные ряды изменений мощности были посчитаны для заранее определенных диапазонов путем помещения интересующей частоты в середину диапазона и установления частотного разрешения равным половине ширины диапазона. Как и в предыдущем анализе, использовалось временное окно шириной 400 мс со сдвигом на 50 мс. Для анализа связанных с движением вызванных полей усредняли данные, поделенные на эпохи, используя процедуру робастного усреднения из пакета программ SPM. Затем проводили логарифмирование данных и корректировали их с учетом участка базовой линии от -500 до -200 мс относительно начала движения. Метод робастного усреднения устроен так, что при вычислении среднего значения для каждого канала и момента времени (или для времени и частоты в одном канале при работе со спектральными данными) рассматривается распределение значений по пробам и снижаются веса выпадающих значений. Это позволяет уменьшать артефакты, ограниченные узкими временными и частотными интервалами без исключения целых эпох. Более того, чистое усреднение может быть выполнено в отсутствие чистых эпох, так как артефакты не перекрываются

систематически.

Временные ряды изменений мощности были затем экспортированы в одномерные изображения NIfTI, сглажены с помощью Гауссова ядра (kernel) с FWHM равным 400 мс. Далее для них был проведен двухвыборочный t-критерий Стьюдента со сравнением ЗЕРКАЛЬНОГО и НЕЗЕРКАЛЬНОГО условий. Использовалась поправка Бонферрони на множественные сравнения по двум каналам в зоне интереса, и результаты признавались значимыми на уровне $p < 0.025$ (вероятность ошибки оценивали после коррекции на множественные сравнения КМС на уровне пиков).

2.2. Функциональная роль высокочастотных гамма-осцилляций в зрительной системе

2.2.1. Характеристика выборок

В исследовании приняли участие 27 мальчиков от 8 до 15 лет (средний возраст = 136 месяцев, ст. откл. 23 месяца) из местных школ. Критериями для включения в выборку были отсутствие неврологических нарушений в анамнезе и нормальное или скорректированное до нормального зрение. Исследование было утверждено этическим комитетом Московского городского психолого-педагогического университета и проводилось в соответствии с этическими принципами экспериментов с участием людей (хельсинкская декларация).

Выборка детей с РАС включала 21 мальчика с диагнозом «расстройство аутистического спектра» (средний возраст 10.4 года; ст. откл. 2.2). Диагноз соответствовал критериям МКБ-10 и был подтвержден опытным психиатром. Критериями исключения было наличие известных генетических синдромов, ассоциированных с РАС (например, синдром ломкой X-хромосомы), а также эпилепсии. Уровень психического развития оценивали по батарее тестов Кауфман второго издания [76], степень

выраженности симптомов аутизма по родительскому опроснику Барон-Коэн [11, 7]. Все дети имели нормальную или скорректированную до нормальной остроту зрения. При всех анализах в качестве группы сравнения выступали типично развивающиеся дети того же возраста, что и дети с РАС, входившие в первую выборку.

2.2.2. Процедура эксперимента

Во время эксперимента испытуемый сидел в магнитоэкранированной камере (АКЗб, Vacuumschmelze GmbH, Германия), его голова была помещена под шлем с сенсорным массивом таким образом, чтобы поверхность головы находилась максимально близко к сенсорам. Испытуемые получали инструкцию смотреть на экран, на который проецировались черно-белые концентрические окружности с пространственной частотой 1.66 цикла/° и размером стимула 18° (Рис. 2).

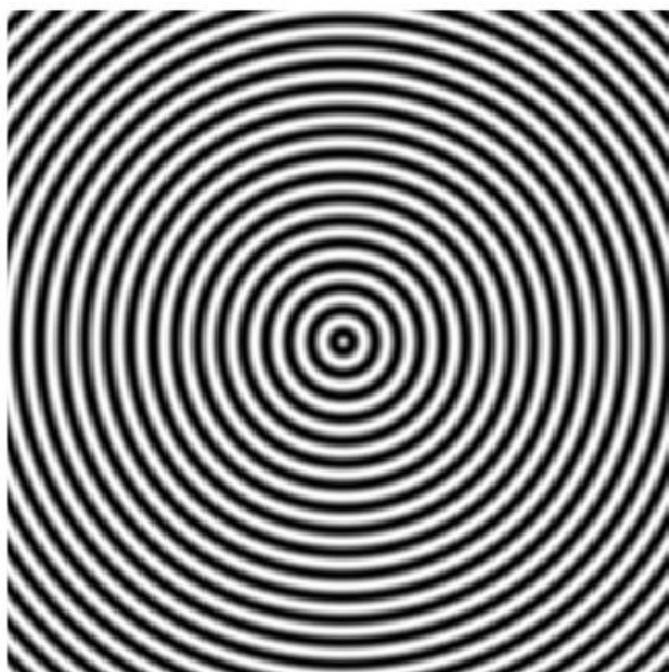


Рис. 2. Стимулы, использованные в исследовании ГО в зрительной коре.

Программа эксперимента была реализована с использованием программного обеспечения «Presentation» (Neurobehavioral Systems, США),

стимулы проецировали на экран с помощью проектора «Panasonic PT-D7700E-K DLP». Экран находился на расстоянии 1.1 м от испытуемого. Изображение предъявлялось с разрешением 1280x1024 и частотой обновления экрана 60 Гц. Концентрические черно-белые круги предъявлялись по центру экрана на черном фоне и двигались по направлению к центру с тремя скоростями: 1,2°/с; 3.6°/с; 6°/с, которые далее будут обозначены как «низкая», «средняя» и «быстрая» скорости. В промежутках между стимулами в центре экрана предъявляли небольшой белый фиксационный крест на черном фоне. Каждая проба начиналась с предъявления фиксационного креста, который сменялся на движущийся стимул. Длительность предъявления движущегося стимула варьировала от 1200 до 3000 мс, затем стимул останавливался. Испытуемый должен был как можно быстрее отреагировать на остановку движения стимула, нажав как можно быстрее на кнопку специального устройства. Если ответ задерживался более, чем на 1 секунду, на экране на 2 секунды появлялось сообщение «Слишком поздно!», после которого задание продолжалось. Эксперимент состоял из трех блоков; стимулы с различными скоростями были представлены во всех трех блоках в псевдослучайной последовательности. Участники отвечали попеременно правой или левой рукой в последовательных блоках. Каждая скорость стимула была предъявлена 30 раз в течение каждого экспериментального блока. Для того, чтобы испытуемые не скучали и не теряли внимания к заданию между каждыми 2–5 стимулами предъявлялись короткие (3–6 с) мультфильмы.

2.2.3. Регистрация МЭГ и ЭЭГ

Хотя МЭГ является более чувствительным к зрительному гамма-ритму чем ЭЭГ [97], его применение ограничено для некоторых групп испытуемых (в т. ч. детей раннего возраста, людей с низкими умственными способностями). Для того, чтобы расширить сферу применения данных, мы сравнили чувствительность МЭГ и ЭЭГ для измерения влияния

скорости стимула на параметры зрительных ГО.

Регистрация и первичная обработка данных МЭГ и ЭОГ полностью соответствовала ранее описанной процедуре (см. стр. 46). ЭЭГ регистрировали в отведениях Cz, Pz, Oz, O1 и O2 по международной схеме отведений 10-10 с референтным электродом на мочке правого уха. Лишь электрод в позиции Oz регистрировал достаточно мощные ГО и был использован в дальнейшем анализе. Сигналы ЭЭГ, МЭГ и ЭОГ регистрировали одновременно с фильтром с полосой пропускания 0.03–330 Гц и оцифровывали с частотой 1000 Гц для дальнейшего анализа.

2.2.4. Предварительная обработка данных МЭГ и ЭЭГ

Анализ проводили в программе SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>, [87]). Алгоритм был оптимизирован для анализа зрительных ГО с помощью определения «пространственно-спектральной области интереса» в затылочной коре. Данные были разделены на эпохи от –0.5 до 1.2 секунд от момента предъявления стимула. Эпохи МЭГ и ЭЭГ данных, содержавшие сильные мышечные артефакты были исключены. Критерием исключения эпох было превышение средней по всем градиентометрам амплитуды сигнала в полосе пропускания 60–300 Гц на пять стандартных отклонений относительно средних значений, усредненных по всему времени эксперимента. Оставшиеся эпохи были дополнительно визуально проверены на наличие артефактов, после чего некоторые эпохи были исключены вручную. Среднее количество эпох, не содержащих выраженных мышечных артефактов, составило 83 эпохи (размах от 56 до 90). Для эффективной спектральной оценки по сравнительно небольшому количеству проб мы использовали спектральный анализ с применением мультитейперов. Подробное описание особенностей применения данного метода приведено в предыдущем разделе методики (стр. 50). Чтобы уменьшить внутригрупповую вариативность и нормализовать изменения мощности между различными частотными диапазонами, средние значения

мощности были логарифмированы и скорректированы по базовой линии с интервалом базовой линии – от –500 до 0 мс относительно момента подачи стимула (функция LogR в пакете SPM). Затем планарные каналы были скомбинированы путем суммирования частотно-временных данных для пар каналов, соответствующих ортогональным сенсорам в одном и том же триплете/локусе.

На основании результатов предыдущих исследований [70, 97] мы ожидали, что зрительный гамма-ответ будет максимален в затылочных сенсорах, расположенных над первичной зрительной корой мозга испытуемого. Поэтому для последующего анализа были использованы только данные с затылочных сенсоров.

2.2.5. Анализ гамма-осцилляций

Мы ожидали, что увеличение скорости движения стимула приведет к более высокой частоте ГО. Чтобы проверить эту гипотезу, анализ осуществляли в несколько шагов.

Во-первых, мы определили расположение пространственного максимума зрительных ГО в группе испытуемых. С этой целью для каждой пары градиентометров мы рассчитали среднюю величину изменений (в дБ) спектра мощности гамма-диапазона частот (50–120 Гц), усредненных во временном окне от 400 до 1000 мс после момента подачи стимула, относительно предстимульного периода. Данное временное окно содержит сильные, устойчивые ГО, индуцированные движущимся стимулом, но при этом не включает т. н. преходящий краткий гамма-ответ на начало предъявления стимула, который имеет другие механизмы [70, 97]. Пространственный максимум гамма-ответа для всех трех скоростей движения находился под парой градиентометров 2112-2113, которые максимально чувствительны к источникам, расположенным на медиальной поверхности затылочной доли, в том числе источникам в первичной зрительной коре.

Во-вторых, мы использовали пару градиентометров 2112-2113 с наилучшим отношением сигнала к шуму в гамма-полосе частот при поиске частот, специфичных для каждой из применявшихся в эксперименте скоростей движения зрительного стимула. Частотной полосой, специфичной для определенной скорости движения (ЧССД) мы называли такую частотную полосу в спектре гамма-ответа, для которой величина ответа (подъема мощности) была значимо больше на данной скорости движения в сравнении с двумя другими скоростями. Для коррекции множественных сравнений в этом анализе мы применяли подход с пермутациями двух наборов данных для трех возможных сравнений между скоростями (например, низкой и средней скорости) и расчетом максимальной случайной величины T-критерия, соответствующего принятому порогу вероятности ошибки при определении различий в 5% . Частотную полосу для каждой скорости определяли как пересечение частот, определенных для двух сравнений скоростей (например, низкая > высокой и низкая > средней). В результате для каждой скорости движения стимула были определены следующие частотные окна: 52.5–77.5 Гц для низкой скорости, 55.0–87.5 Гц для средней скорости и 55.0–97.5 Гц для высокой скорости.

В-третьих, для каждого испытуемого и для каждой скорости движения в отдельности мы определили индивидуальные частотные пики, специфичные для определенной скорости движения (ИЧССД). Поиск ИЧССД ограничивали определенным частотным окном, соответствующим полной ширине пика на половинном значении частоты максимума в спектре среднего группового ответа. Учитывая, что частотные окна были достаточно широкими и покрывали несколько частотных максимумов, автоматический алгоритм поиска всегда выбирал максимум на более высокой частоте из тех пиков, амплитуда которых на два стандартных отклонения превышала амплитуду в предстимульном периоде. Это правило соответствовало возможности появления нескольких частотных

максимумов в гамма-ответе для данной скорости движения [56] и препятствовало субъективности при выборе индивидуального частотного максимума гамма-ответа. Та же стратегия была применена к поиску ЧССД для данных ЭЭГ в отведении Oz.

2.2.6. Статистический анализ данных

Для межгруппового сравнения характеристик ГО в зависимости от скорости движения зрительного стимула использовали метод линейных моделей (General Linear Modeling – GLM) с фактором повторных измерений «Скорость» (низкая, средняя и высокая скорость движения стимула) и независимым фактором «Группа» (дети с РАС и типично развивающиеся дети). При необходимости применяли поправку Гринхауза-Гейссера, корректирующую число степеней свободы при нарушении предположения о равенстве дисперсий разных уровней фактора повторных измерений. Использовали плановые сравнения для анализа значимых факторов и их взаимодействий.

2.2.7. Психофизическое тестирование порогов чувствительности к углу наклона линий

Для определения порогов различения диагональных линий у здоровых детей и у детей с РАС мы использовали ту же парадигму, что и в работе Эддена [37].

Пороги различения угла наклона вертикальных и наклонных линий были измерены в двух последовательно проводимых экспериментальных сессиях в течение двух месяцев после эксперимента с использованием МЭГ. Стимулы предъявлялись на мониторе «Nec Multisync EA192M-BK» (диагональ 19 дюймов, разрешение экрана 1280x1024). Испытуемый сидел на расстоянии 60 см от экрана монитора. Расстояние от испытуемого до монитора, вертикальное положение головы и правильное выполнение задачи контролировались ассистентом, находившимся рядом с

испытуемым. Помещение, в котором проводился эксперимент, было полностью затемнено. Для минимизации возможного влияния внешних ориентиров (например, края монитора), помогающих определить угол наклона демонстрируемой на экране линии, корпус монитора был закрыт от испытуемого круговой апертурой (диаметр внешнего края – 61 см, диаметр центрального отверстия – 13 см). Зрительное внимание испытуемого к задаче поддерживалось фиксационной мигающей точкой, возникавшей в центре экрана перед предъявлением экспериментальных стимулов. Экспериментальными стимулами являлись две круговых решетки (диаметр – 7°, пространственная частота – 3 цикла/°, контраст – 100%, средняя освещенность – 3.3 лк), которые предъявлялись последовательно (длительность предъявления каждой – 350 мс, межстимульный интервал варьировался случайным образом от 400 до 600 мс). Во время предъявления экспериментальных проб, представлявших собой серии из двух стимулов, ориентация линий первой решетки всегда была вертикальной (90°) или наклонной (45°). Вторая решетка была повернута относительно первой либо по часовой стрелке, либо против нее. Испытуемых просили нажатием соответствующей клавиши на клавиатуре оценить, была ли повернута вторая решетка относительно первой по часовой стрелке или против нее. Изначальная разница в угле наклона между первой и второй решетками составляла 15°. Разница между углами наклона линий в двух стимулах подбиралась индивидуально путем итеративного пошагового изменения угла наклона кривой линии до достижения успешного распознавания 71% предъявляемых стимулов. Шаг изменения в начале эксперимента составлял 1°, затем снижался до 0.4° после двух разворотов и до 0.2° после четырех разворотов.

Эксперимент состоял из двух блоков, содержащих либо пробы с вертикальными решетками, либо пробы с наклонными решетками. Последовательность предъявления блоков менялась для разных испытуемых и была сбалансирована в целом по группе. Большинству

испытуемых каждый блок проб предъявлялся дважды, порог различения углов наклона определяли как среднее по результатам двух предъявлений. Каждый блок включал в себя по 7 разворотов решеток в каждую сторону и длился около 7 минут. Значения угла наклона при развороте, за исключением первых двух, усреднялись в каждом блоке. Чтобы снизить количество статистических сравнений, в данном исследовании были проанализированы только пороги различения наклонных линий. Ранее было показано, что этот параметр коррелирует с частотой зрительных ГО мозга у типичных взрослых [37]. В данном исследовании пороги различения наклонных линий удалось определить для 23 типично развивающихся испытуемых и 14 испытуемых с расстройством аутистического спектра, из которых в статистический анализ вошли 16 и 13 соответственно (Таблица 1). В качестве зависимой переменной в дальнейшем анализе был взят обычный логарифм порога различения ориентации (в градусах).

Таблица 1. Демографические и поведенческие данные детей, включенных в статистический анализ ЧССД.

	Дети с РАС	Здоровые дети
Возраст (лет)	10,3 ± 1,9(7,9-13,8) N=16	11.3 ± 1.3(8.7-14.1) N=19
Пороги различения наклонных линий	1,0 ± 0,22(0,7-1,37) N=13	0.91 ± 0.24(0.2-1.24) N=16

ГЛАВА 3: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Функциональная роль сенсомоторных высокочастотных гамма-осцилляций в иллюзии «зеркальной руки»

3.1.1. Результаты

Нас особенно интересовала активность правого (*зеркального*) полушария.

Любая дополнительная активность в правом полушарии во время наблюдения за движениями правого пальца в зеркале может быть вызвана слабыми произвольными движениями левой руки, находящейся в покое. Чтобы быть уверенными в том, что предполагаемые различия в нейрофизиологических показателях активации правого полушария в ЗЕРКАЛЬНОМ условии не вызваны синкинезией, мы сравнили величину сигналов акселерометра в ЗЕРКАЛЬНОМ и НЕЗЕРКАЛЬНОМ условиях (Рис. 3). Хотя мы наблюдали слабые синкинетические движения в покоящейся левой руке (Рис. 3А, врезка), сигналы акселерометра в условиях прямого и зеркального наблюдения были практически идентичны ($p < 0.193$ с КМС).

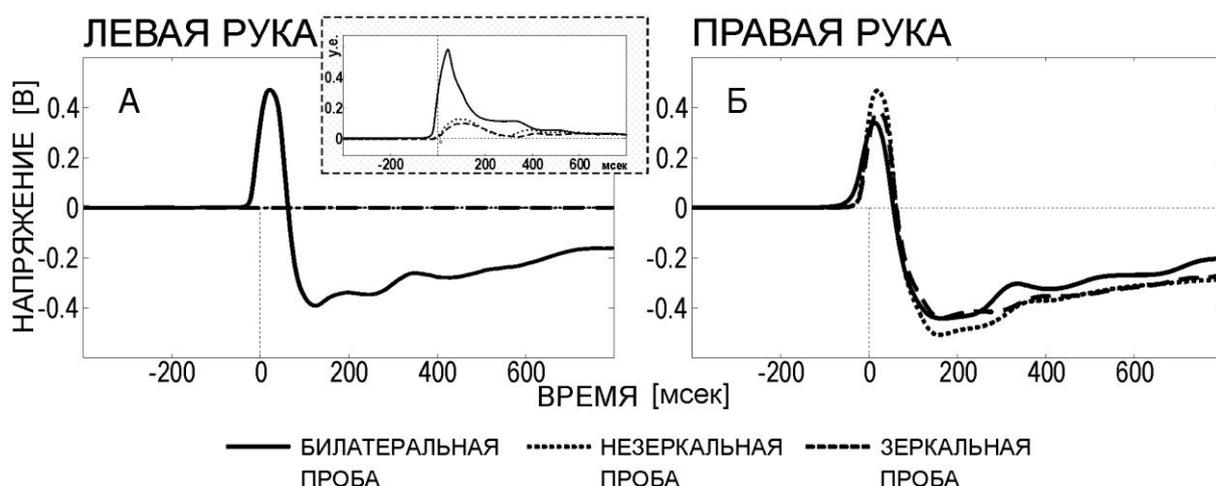


Рис. 3. Групповое усреднение сигнала акселерометра (объединение x, y и z каналов) для левого (А) и правого (Б) указательных пальцев для 3-х условий: билатеральные движения (БИЛАТЕРАЛЬНОЕ) – жирная линия, движения правой рукой (БЕЗ ЗЕРКАЛА) – точечная линия и движения правой рукой с зеркалом (ЗЕРКАЛО) –

штриховая линия. Время 0 – момент, когда сигнал акселерометра пересек определенный порог. Размерность на панелях А и Б 0.5 В. Врезка в верхнем правом углу панели А показывает тот же сигнал, что и на А, но с изменением шкалы – стандартизованные значения внутри каждого условия (z-нормализация относительно предстимула). Заметьте, что синкинетические движения неподвижной левой руки видны только с нормализацией.

Далее мы поставили задачу охарактеризовать ответы мозга, связанные по фазе с моментом начала движения. При БИЛАТЕРАЛЬНОМ условии на МЭГ-сенсорах, расположенных над сенсомоторными областями коры обоих полушарий, наблюдались хорошо известные магнитные ответы [137], вызванные движением. В обоих условиях с унилатеральным движением правым указательным пальцем амплитуда ответов в правом полушарии была существенно снижена (Рис. 4).

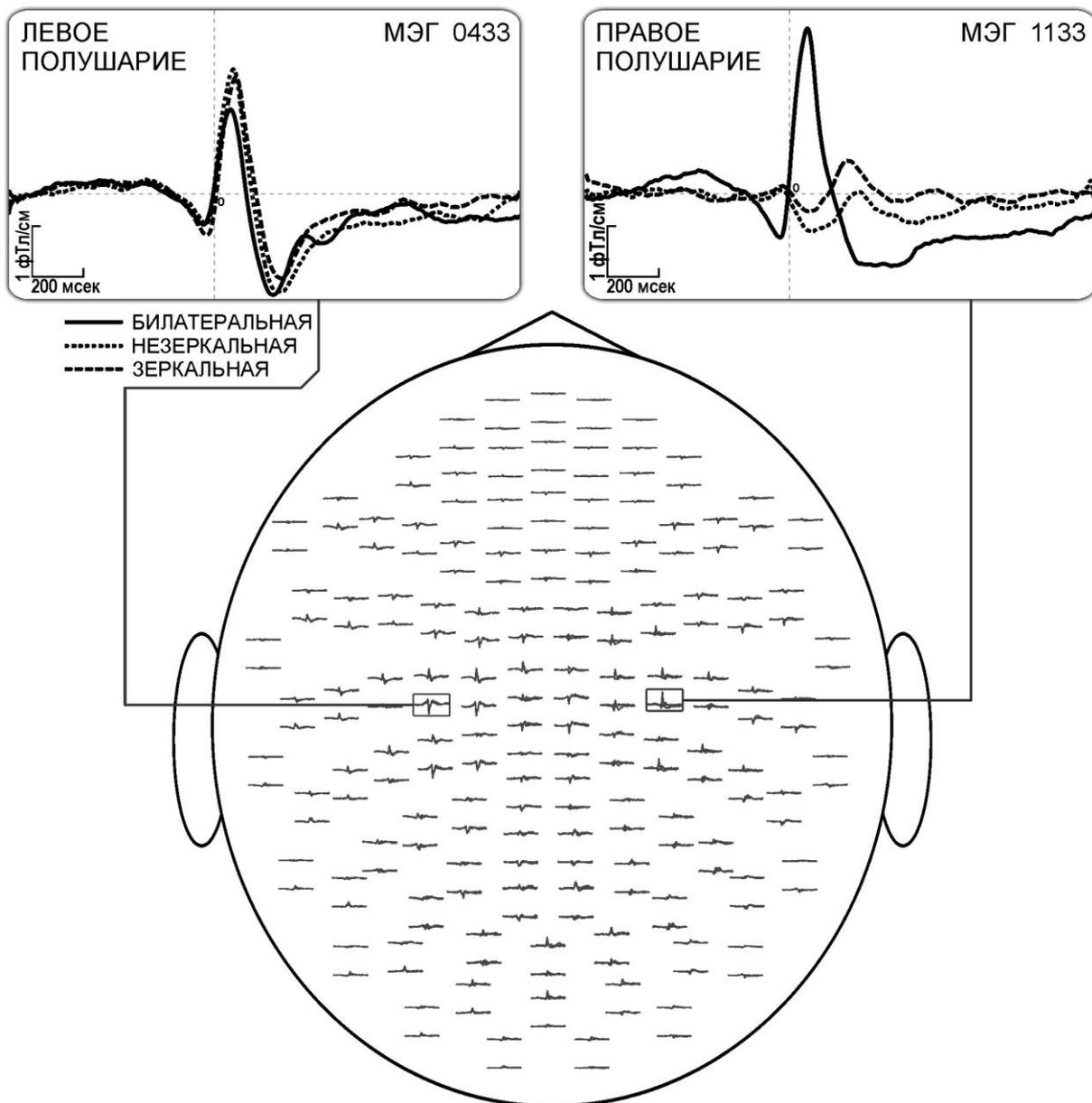


Рис. 4. Вызванные движением поля на всех сенсорах. Вставки показывают ответы на МЭГ каналах 0433 и 1133, на которых наблюдался самый сильный по мощности ответ в левом и правом полушариях, соответственно. Билатеральное движение вызывает четкий ответ с топографическим максимумом над центральными зонами левого и правого полушарий. Оба оставшихся условия, где человек поднимал только правый палец порождали вызванный ответ, сильно латерализованный над левым полушарием. Значимой разницы между этими двумя условиями не было обнаружено.

Статистические сравнения вызванных ответов при унилатеральных движениях руки с зеркальной зрительной обратной связью (ЗЗОС) и без нее выполнялись для сенсора 1133, на котором максимальны вызванные поля в правом полушарии в БИЛАТЕРАЛЬНОМ условии, и выявили, что во временном окне от 0 до 500 мс после начала движения ЗЗОС не оказывала значимого влияния на амплитуду ответа ($p > 0.157$ с КМС).

Далее мы исследовали индуцированные (не связанные по фазе с моментом начала движения) осцилляции, регистрируемые сенсорами МЭГ при билатеральных движениях (Рис. 5). Этот шаг был сделан для того, чтобы определить пространственно-спектральную зону интереса для последующей проверки нашей главной гипотезы.

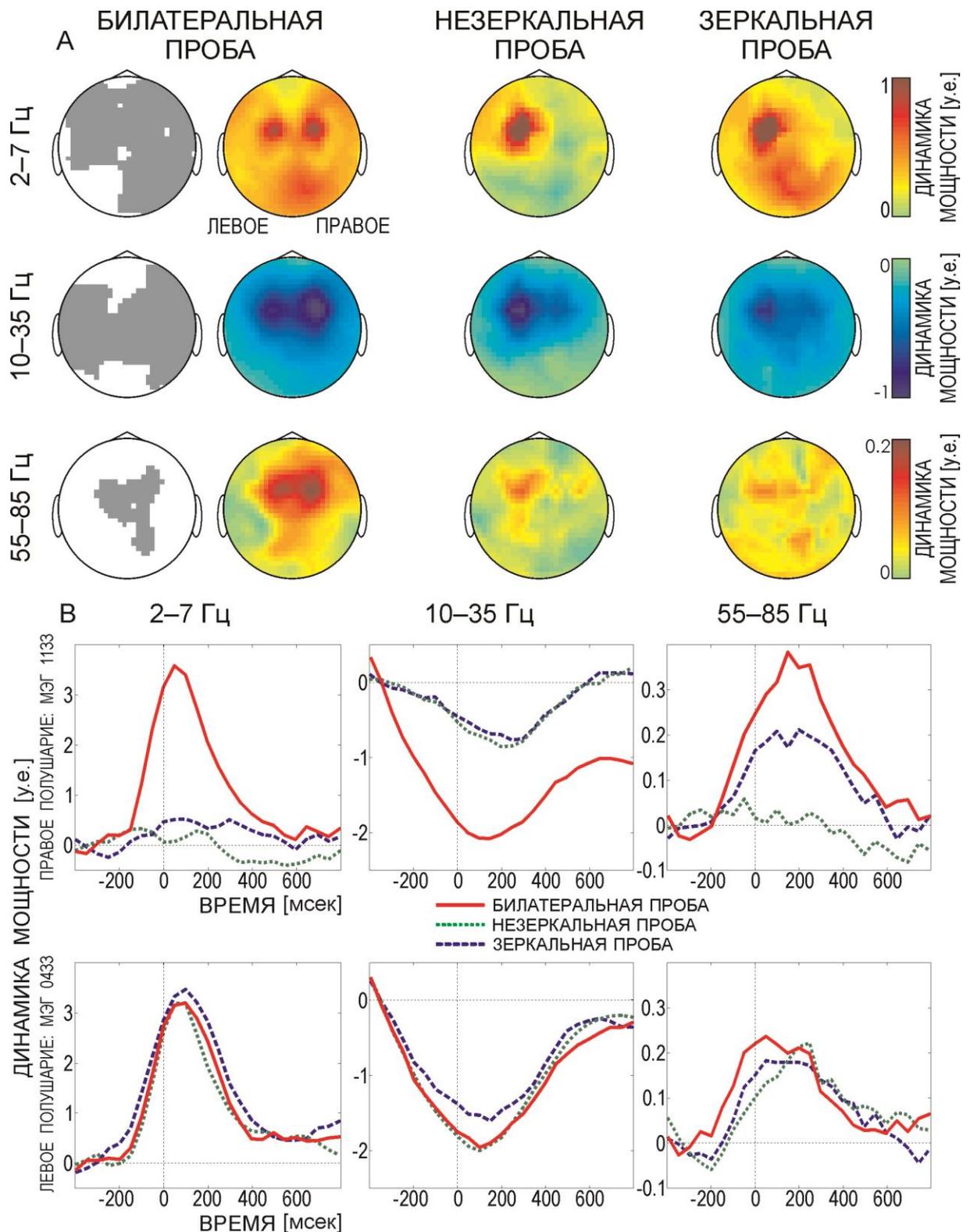


Рис. 5. SPM анализ осцилляций, вызванных движением. А – пространственно-частотные кластеры для трех условий. Левый столбик показывает три пространственно-частотных кластера (2-7 Гц, 10-35 Гц, 55-85 Гц) с порогом $p < 0,001$ (без поправки), демонстрирующим где сигнал значимо отличался от предстимула для билатерального условия. Следующий столбик отражает мощностные карты в пространстве сенсоров в трех полученных частотных диапазонах для трех условий: Билатеральное, унилатеральное, унилатеральное с зеркалом. В кластерах 2-7 Гц и 55-85 Гц мощность поднималась, а в кластере 10-35 Гц мощность падала относительно предстимула. Несмотря на разницу между условиями в мощностях ответа, распределение гамма

мощности по правой и центральной областям похожа у билатерального и зеркального условий. Можно предположить, что одна только зрительная зеркальная обратная связь может вызывать высокочастотные ГО в зеркальном полушарии. Различия между зеркальным и не зеркальным условиями видны не только в центральной области, но так же и в сенсорах над зрительными областями коры, где они, видимо, имеют отношение к разнице интенсивности зрительного входа между двумя экспериментальными условиями. В — временная динамика мощности осцилляций после начала движения, для кластеров, показанных в части А для билатеральных движений, движений правым пальцем и движений правым пальцем с зеркалом.

С этой целью для каждого сенсора были посчитаны частотно-временные репрезентации, скорректированные на дрейф базовой линии, которые затем были усреднены по времени. Эксплораторный SPM-анализ (пространственно-частотный одновыборочный t-критерий на уровне значимости $p < 0.001$ без КМС) показал, что билатеральные движения индуцируют значимый подъем мощности и в низкочастотном диапазоне (2–7 Гц, пик на 2 Гц), и в гамма-диапазоне (55–85 Гц, пик на 62 Гц), сопровождаемый подавлением активности в диапазоне альфа–бета (10–35 Гц, пик на 22 Гц). На рисунке 5А представлены карты мощности в пространстве сенсоров, показывающие среднюю мощность индуцированных осцилляций в каждом из трех значимых частотных кластеров для БИЛАТЕРАЛЬНОГО условия и, в целях сравнения, те же карты для НЕЗЕРКАЛЬНОГО и ЗЕРКАЛЬНОГО условий. Изменения в диапазоне альфа–бета и на низких частотах широко распространялись по сенсорам и были наиболее выражены над центральными регионами головы (Рис. 5А). Эти данные согласуются с результатами предыдущих исследований [113, 166, 75].

Значимая синхронизация гамма-активности после движения наблюдалась, главным образом, на МЭГ-сенсорах, лежащих над центральными областями головы (Рис. 5А). Эти ГО, вызванные движением, были более узко локализованы в пространстве сенсоров, чем модуляции мощности мю-ритма, что соответствует ранее продемонстрированным данным [114].

Подъем мощности ГО был максимальным в паре планарных

градиентометров 1133–1132 и характеризовал, главным образом, мозговую активность, зарегистрированную на сенсоре 1133 (Рис. 6А, Б). Оба сенсора 1133 и 1132 использовались для дальнейшего анализа.

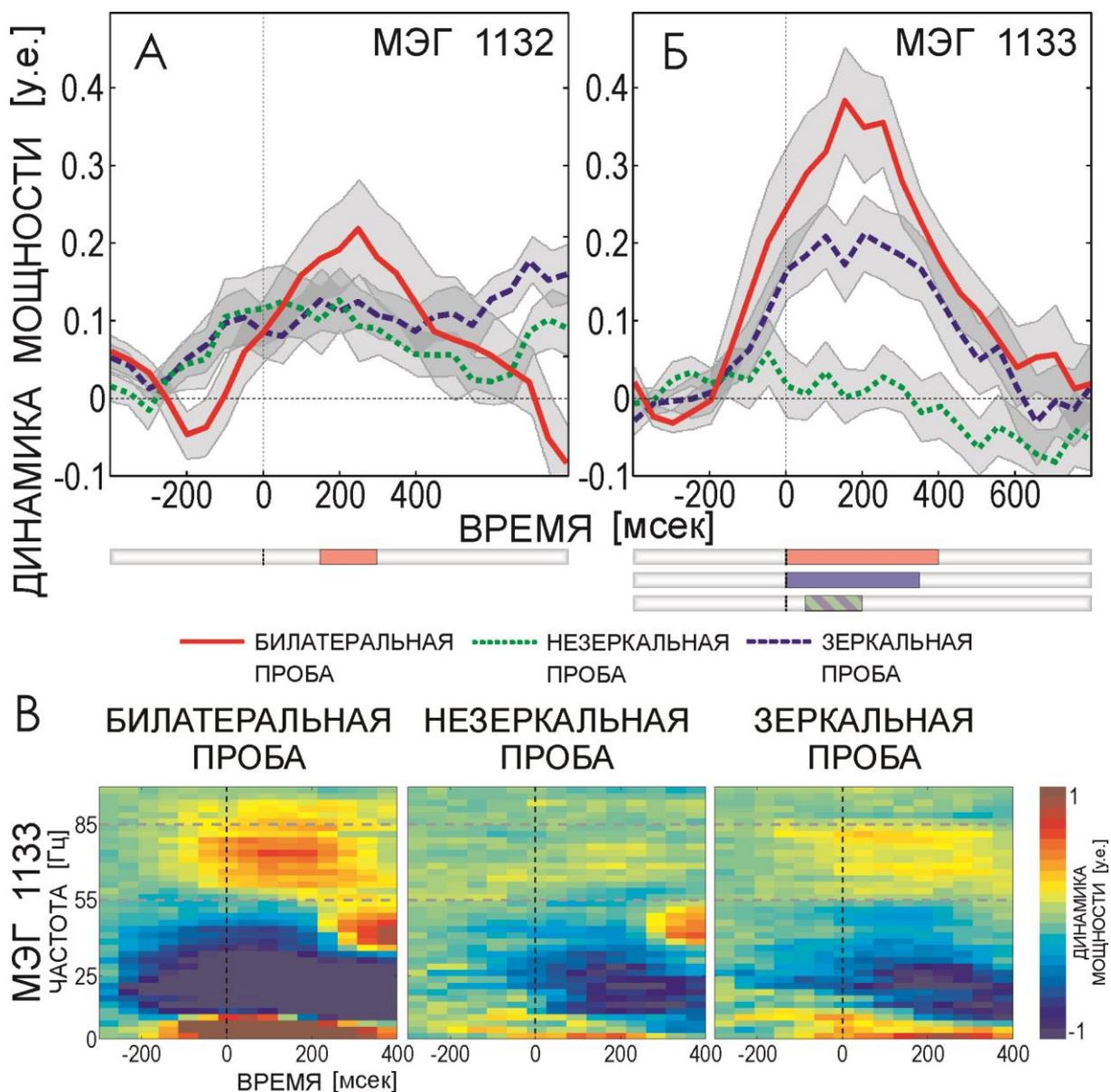


Рис. 6. Сравнение высокочастотных ГО вызванных движением в правом (зеркальном) полушарии между экспериментальными условиями. А и Б – временная динамика мощности высокочастотных ГО после начала движения для билатерального (жирная красная линия), не зеркального (зеленая точечная линия) и зеркального (синяя штриховая линия) условий для двух сенсоров МEG1132 и МEG 1133, расположенных над топографическим максимумом кластера гамма частоты в правом полушарии. Затемненные области показывают стандартную ошибку среднего. Нижние полосы под каждой картинкой показывают временные промежутки, в которых мощность высокочастотной ГО, вызванная движением значительно превышала предстимульную активность ($p < 0,025$ с поправкой на множественные сравнения) для билатерального условия (верхняя полоса) и для зеркального (средняя полоса). Значимого подъема мощности высокочастотной ГО не обнаружено в условии без зеркала. Заметьте, что на

картинке А активность для зеркального и не зеркального условий была выше предстимула, но этот эффект не прошел поправку на множественные сравнения. Нижняя полоса показывает временное окно, в котором разница в мощности высокочастотного ГО между зеркальным и не зеркальным условиями была значимой ($p < 0.025$ с поправкой на множественные сравнения). В – частотно-временные графики спектральной плотности для билатерального, зеркального и не зеркального условий на сенсоре MEG1133. Вертикальная штриховая черта показывает момент начала движения, Горизонтальные штриховые линии показывают нижнюю и верхнюю границы гамма кластера (55-85 Гц), полученного в результате SPM анализа. Заметьте, что частотный диапазон (55-85 Гц) и временная динамика мощности высокочастотных ГО возрастает при зеркальном условии и, хоть и слабо, но “подражает” свойствам гамма ответа, вызванного билатеральным условием. Такой ответ отсутствует при движении правой рукой без зеркала.

На рисунках 5Б и 6Б показано, что мощность высокочастотного ГО достигает максимальных значений в интервале от 125 до 175 мс после начала билатерального движения, примерно совпадая по времени с высокочастотным магнитным гамма-ответом зоны М1, связанным с движением [25].

Затем мы исследовали взаимосвязи между мощностью индуцированных ГО, регистрируемых сенсорами 1133 и 1132, и наличием зеркальной зрительной обратной связи от движущегося пальца. Анализ был выполнен для частотного диапазона гамма-ответа, обнаруженного для реального билатерального движения левым и правым указательными пальцами. Мы сравнили временную динамику мощности в частотном диапазоне 55–85 Гц для ЗЕРКАЛЬНОГО и НЕЗЕРКАЛЬНОГО условий.

В НЕЗЕРКАЛЬНОМ УСЛОВИИ мощность высокочастотных ГО на сенсорах 1133 и 1132 не изменялась по сравнению с базовой линией, тогда как она значимо менялась на МЭГ-сенсоре 1133 во время точно таких же движений в ЗЕРКАЛЬНОМ условии (Рис. 6Б). Такое повышение высокочастотного ГО после движения в ЗЕРКАЛЬНОМ условии было значимым во временном окне от 0 до 375 мс после начала движения ($p < 0.025$ с КМС). Значимые различия в мощности высокочастотного ГО между НЕЗЕРКАЛЬНЫМ и ЗЕРКАЛЬНЫМ условиями были обнаружены на временном интервале 50–185 мс после движения ($p < 0.025$ с КМС).

Чтобы удостовериться в том, что вызываемый зеркалом эффект

высокочастотного ГО не является результатом распространения поля от левого полушария, мы сравнили временные изменения мощности высокочастотного ГО в НЕЗЕРКАЛЬНОМ и ЗЕРКАЛЬНОМ условиях в сенсоре 0433 над левым полушарием. Данный сенсор располагается в топографическом максимуме кластера гамма-частоты в левом полушарии, то есть в полушарии *движения* (Рис. 5Б, нижний ряд). Никаких различий между двумя условиями не было обнаружено. Этот результат означает, что увеличение мощности вызванных высокочастотный ГО в *зеркальном* полушарии – единственный значимый эффект, различающий движения правой рукой с ЗЗОС и без нее.

Еще одну проблему составляют синкинетические движения левой руки, которые также могут быть источником ГО при ЗЕРКАЛЬНОМ условии. Хотя значимые различия в интенсивности слабых синкинетических движений левой руки между ЗЕРКАЛЬНЫМ и НЕЗЕРКАЛЬНЫМ условиями отсутствуют, такие движения все же могут влиять на высокочастотный ГО-ответ в правой моторной коре в ЗЕРКАЛЬНОМ условии. Для проверки того, что вызываемый наблюдением отражения в зеркале высокочастотный ГО в сенсоре 1133 над моторной зоной правого полушария не является результатом движений левой руки, мы сравнили временные изменения высокочастотного ГО между пробами, отсортированными по величине нормализованного сигнала акселерометра (Рис. 7). Не было обнаружено никаких значимых различий в высокочастотном гамма-ответе между 50% проб, которые характеризовались сильным синкинетическим движением, и другими 50% проб, в которых это движение было слабым ($p > 0.628$ с КМС). Это означает, что эффект высокочастотных ГО в *зеркальном* полушарии не может быть следствием слабых синкинетических движений левой руки.

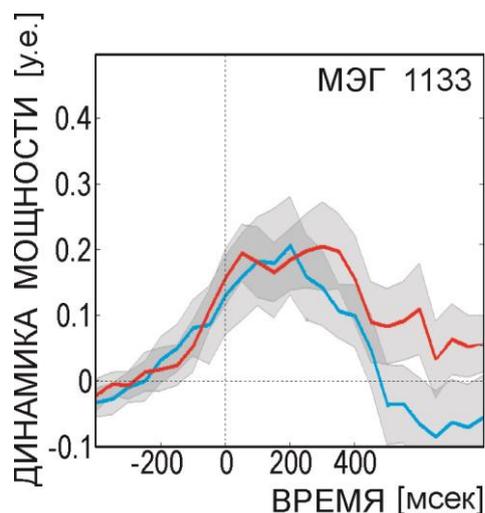


Рис. 7. Мощность гамма ответа в правом «зеркальном» полушарии при движениях правой рукой, сопровождавшихся (голубая линия) и не сопровождавшихся (красная линия) слабыми, невидимыми глазу, синкинезиями левой руки.

Полученные данные поднимают вопрос, ограничен ли зависимый от ЗЗОС индуцированный ответ в зеркальном полушарии, возникающий после движения, только лишь гамма-диапазоном частот. Мы проверили, есть ли эффект ЗЗОС во время одностороннего движения пальца в нижних диапазонах частот (тета 2–7 Гц и бета 10–35 Гц), которые были чувствительны к двусторонним движениям пальцев. При этом мы смотрели на различия в мощностях тета- и альфа–бета-осцилляций после движения между НЕЗЕРКАЛЬНЫМ и ЗЕРКАЛЬНЫМ условиями по всем сенсорам правого полушария. Были найдены достоверные различия между ЗЕРКАЛЬНЫМ и НЕЗЕРКАЛЬНЫМ условиями в частотных диапазонах альфа–бета и тета. Эти различия наблюдались над височно-теменными и теменно-затылочными регионами головы соответственно, которые располагались далеко от сенсомоторной коры (Рис. 8).

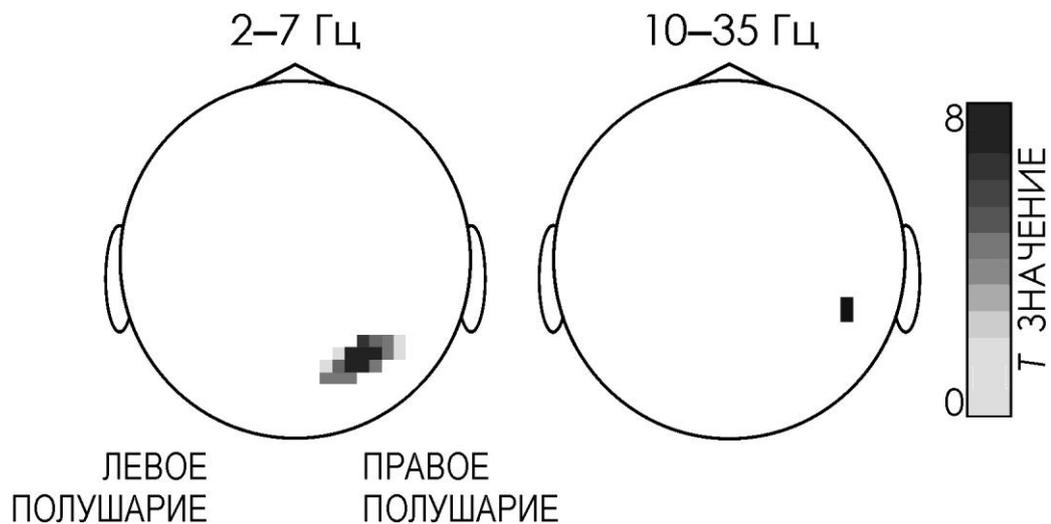


Рис. 8. Сравнение вызванных движением тета и альфа-бета ответов в правом (зеркальном) полушарии между зеркальным и не зеркальным условиями. Порог для формирования кластера $p < 0.05$ (с поправкой на множественные сравнения) показывает значимые различия между условиями для тета (2-7 Гц) и альфа-бета (10-35 Гц) частотных диапазонов. Серая шкала показывает абсолютные t-значения. В частотном диапазоне 2-7 Гц мощность была больше при зеркальном условии по сравнению с незеркальным условием. Для частотного диапазона 10-35 Гц ситуация была обратная.

3.1.2. Обсуждение результатов

Мы предположили, что наблюдение за движением своей собственной руки через зеркало будет провоцировать процессы контроля в *зеркальной* (ипсилатеральной по отношению к движущейся руке) сенсомоторной коре, показателем которых будет повышение высокочастотных ГО после движения. Мы ожидали, что это приведет к повышению амплитуды высокочастотных ГО в сенсомоторной коре после начала движения как при реальном билатеральном движении, так и при движении правым указательным пальцем, наблюдаемом через зеркало, по сравнению с унилатеральными движениями указательного пальца правой руки без зеркала (контрольное условие).

Мы обнаружили, что билатеральные движения индуцировали надежный подъем высокочастотных ГО (55–85 Гц) после начала движения в правом полушарии с топографическим максимумом в сенсорах, расположенных над сенсомоторной корой. При этом движения пальцем правой руки без зрительной обратной связи не вызывали высокочастотные ГО в правом полушарии. Однако точно такие же унилатеральные движения

с зеркальной зрительной обратной связью запускали высокочастотный гамма-ответ в *зеркальной* сенсомоторной коре; амплитуда этого ответа значительно отличалась от амплитуды в контрольном условии. Таким образом, наш главный результат состоит в том, что наблюдение человеком за собственными движениями через зеркало индуцирует в сенсомоторной коре ипсилатерального полушария ГО, такие же как при реальном движении в контралатеральном полушарии.

Прежде всего мы обсудим спектральные и топографические свойства высокочастотных ГО, возникающих в ответ на билатеральные движения. В предыдущих МЭГ- и ЭЭГ-исследованиях [9, 95] использовались заранее определенные частотные диапазоны для высокочастотных ГО и/или иные методы спектрального анализа, чем в настоящей работе. Однако частотный диапазон 55–85 Гц, в котором мы обнаружили высокочастотный ГО-ответ, связанный с движением, входит в диапазон, в котором, по данным инвазивных и неинвазивных исследований [31], наблюдались связанные с движением высокочастотные ГО в моторной коре как у человека, так и у обезьян. Наши данные о связанном с движением подъемом мощности высокочастотный ГО над сенсомоторной корой правого полушария при билатеральных движениях (но не при ипсилатеральных движениях) указательным пальцем правой руки (НЕЗЕРКАЛЬНОЕ условие) дополняет результаты предыдущих ЭЖоГ-исследований [114]. Авторы этих работ анализировали динамику мощности сенсомоторных высокочастотный ГО после начала самостоятельно инициируемых движений и обнаружили подъем мощности высокочастотных ГО в сенсомоторной коре для контралатеральных, но не ипсилатеральных движений руки.

Учитывая результаты интракраниальных исследований, показавших точную соматотопию высокочастотного гамма-ответа [31], мы ожидали обнаружить рост мощности высокочастотных ГО, связанных с движением, в сенсорах, лежащих над зоной репрезентации руки в пре- и постцентральной бороздах. Действительно, МЭГ-сенсоры 1133 и 0433, на

которых наиболее выражены связанные с движением высокочастотные ГО в БИЛАТЕРАЛЬНОМ условии, также являются областью максимума моторных вызванных полей с предполагаемым источником в представительстве руки в сенсомоторной коре [129]. Однако значимый подъем высокочастотный ГО также наблюдался на градиентометрах над центральными зонами коры вдоль средней линии и на сенсорах, которые по своему расположению соответствуют более постериорным теменным корковым источникам (Рис. 5). Эти результаты не подтверждают заключение, сделанного в МЭГ-исследованиях, согласно которому первичная моторная кора – единственный источник высокочастотного гамма-ответа [95]. С другой стороны, распределение связанных с движением высокочастотных ГО за пределами зоны первичной моторной коры согласуется с результатами регистрации ЭКоГ [106, 114] и ЭЭГ [9], которые зафиксировали индуцированные движением высокочастотные ГО в первичной и вторичной моторной коре, а также в соматосенсорных корковых зонах и в ассоциативной теменной коре. Учитывая возможную неточность работы алгоритмов локализации для распределенного моделирования сигналов МЭГ, для последующего определения корковых источников высокочастотных ГО, которые мы обнаружили на уровне сенсоров, необходимы инвазивная корковая регистрация и более широкое покрытие.

Главный новый результат, полученный в настоящем исследовании, состоит в том, что связанный с движением гамма-ответ в правом полушарии может быть индуцирован движениями только ипсилатеральной руки, если индивид может видеть в зеркале отражение движущейся руки. Наше исследование не было спланировано так, чтобы статистически оценить в деталях все аспекты ответа при ЗЗОС, но было сосредоточено на интересующем частотном диапазоне (55–85 Гц) и сенсоре 1133, так как именно в этом диапазоне и на этом сенсоре были показаны наибольшие ответы для билатеральных движений. Важно, что высокочастотные ГО,

возникающие при ЗЗОС, наблюдались в указанной зоне интереса, указывая на некоторую общность нейронных основ ответа при ЗЗОС и связанных с движением ГО в сенсомоторной коре. Временная динамика огибающей высокочастотный ГО была похожа для ЗЗОС и связанных с движением ответов: оба ответа начинались непосредственно после начала движения пальца и достигали максимальной силы через 100–150 мс после него (Рис. 6). Хотя ответ, запускаемый зеркальной зрительной обратной связью (ЗЕРКАЛЬНОЕ условие, Рис. 6) был слабее, чем связанный с движением высокочастотный гамма-ответ (БИЛАТЕРАЛЬНОЕ условие), оба они резко контрастировали с отсутствием подъема высокочастотных ГО при ипсилатеральных движениях правой рукой без ЗЗОС (НЕЗЕРКАЛЬНОЕ условие).

Мы рассмотрели три возможных объяснения того, какие нейронные механизмы лежат в основе модуляции высокочастотных ГО в сенсомоторной коре при зеркальной зрительной обратной связи. Одна возможность состоит в том, что повторяющиеся движения правым указательным пальцем могут вызывать слабые произвольные движения в противоположной, левой руке с рекуррентной (возвратной) проприоцептивной обратной связью к контралатеральной правой сенсомоторной коре. Такая зеркальная электромиографическая активность гомологичной мышцы противоположной руки во время повторяющегося отведения указательного пальца наблюдалась у здоровых детей и в меньшей степени у взрослых [91]. В нашем исследовании запись сигнала акселерометра показала, что унилатеральные движения правым пальцем сопровождались крайне слабым смещением указательного пальца другой руки (Рис. 3, врезка), и время начала произвольных движений по сравнению с произвольными варьировало сильнее, но в среднем было таким же. Хотя это объяснение нельзя исключить полностью, оно выглядит маловероятным, так как между ЗЕРКАЛЬНЫМ и НЕЗЕРКАЛЬНЫМ условиями не было различий в амплитуде сигналов акселерометра от левой

(«зеркальной») руки (Рис. 3).

Следует подчеркнуть, что наши МЭГ-данные совмещались с моментом начала движения, определявшимся по сигналу акселерометра. Поэтому слабые модуляции ГО, происходящие из-за подпорогового напряжения мышц, могли быть пропущены. В будущих исследованиях для контроля таких подпороговых эффектов следует проводить регистрацию ЭМГ от мышц поверхностного сгибателя пальцев и разгибателя пальцев.

Другая возможность состоит в том, что разглядывание движущегося указательного пальца левой руки, несмотря на отсутствие проприоцептивного сигнала от неподвижной левой руки, вызывает значимое увеличение зрительного и тактильного пространственного внимания к левой половине пространства. Следовательно, наблюдаемая модуляция сенсомоторной корковой активности высокочастотного гамма-диапазона может происходить в результате повышения внимания к левой стороне, вызывая активацию высокоуровневых лобных и теменных зон и вторичную модуляцию в сенсомоторной и зрительной коре. Эффекты направления внимания на индуцированные высокочастотный ГО, связанные с движением, неизвестны. Однако схожие эффекты были хорошо описаны для топографически специфичных изменений в синхронизации/подавлении зрительного альфа-ритма и соматосенсорного мю-ритма, вызванных стимуляцией в зрительном и соматосенсорном доменах [150, 10]. Было показано, что депрессия затылочного альфа-ритма и повышение мощности тета-ритма испытывают влияние усиления (deployment) зрительно-пространственного внимания [14, 131, 150], что вело к топографически специфичным изменениям мощности в соответствии с фокусом внимания [122, 130]. В нашем исследовании эта альтернатива выглядит вероятной, по крайней мере, в отношении к возбудимости зрительной коры, так как зрительные альфа-осцилляции значимо подавлялись, а тета-осцилляции повышались в правых задних сенсорах при ЗЕРКАЛЬНОМ условии по сравнению с НЕЗЕРКАЛЬНЫМ

(Рис. 8). Помимо повышения внимания, в этот асимметричный эффект подавления затылочной альфа-активности в предыдущем случае может вносить вклад повторяющаяся зрительная стимуляция, вызываемая движениями зеркальной руки. Латерализованная справа разность между условиями в изменениях мощности заднего альфа- и тета-ответов дают не прямое, но убедительное доказательство того, что по большей части зрительное внимание наших испытуемых было направлено к их левому полуполу зрения, в котором располагалась их левая рука. Найденный нами результат, указанный выше, подтверждает, что наши испытуемые следовали инструкции фиксировать внимание на своей левой руке на протяжении всех трех экспериментальных условий. Однако предположительно связанная с ЗЗОС модуляция вниманием корковой возбудимости, проявляющаяся в связанной с событием подавлением активности альфа–бета-диапазона, была ограничена задними сенсорами над зрительной корой (Рис. 8) и не включала альфа- и бета-компоненты мощности сенсомоторного мю-ритма, который тоже, как было показано, чувствителен к нагрузкам на внимание [10]. Поэтому повышенное вовлечение внимания в зеркальном условии потенциально может вызвать изменения в мощности осцилляций в зонах зрительной коры, но этот фактор вряд ли можно рассматривать как основной источник частотно-специфичного и топографически ограниченного высокочастотного гамма-ответа в сенсомоторной коре.

Третье возможное объяснение основано на данных литературы, показывающих специфичные функциональные свойства высокочастотных ГО, которые связывают эти осцилляции с началом произвольных движений и, возможно, более широко – с тем, что эти движения в сознании субъекта воспринимаются как собственные [95, 34]. Уникальная взаимосвязь между сенсомоторными высокочастотными ГО и собственными движениями индивида составляют главное различие между высокочастотными ГО и другими показателями возбудимости соматосенсорной коры,

использовавшимся ранее в нейроимиджинговых исследованиях иллюзии зеркальной руки и рассмотренных во Введении. Многочисленные данные об активации М1 и премоторной коры, возникающей не только при иллюзии зеркальной руки, но также при простом наблюдении за целенаправленными движениями другого индивида и/или биологическим движением, предполагают чрезвычайную подверженность активности моторной коры внешним влиянием, которая не сочетается с устойчивой функцией [117]. В частности, если первичная сенсомоторная кора может быть возбуждена таким неспецифическим образом, как мозг дифференцирует движения собственного тела и движения, совершаемые другими людьми? Мы предполагаем, что порождение высокочастотных ГО в ответ на движение руки в зеркале отражает работу тех же нейронных механизмов, на которые мозг полагается при восприятии собственных движений и которые вызывают иллюзию (ошибочное восприятие движений руки в зеркале как движения собственной левой руки). Во-первых, наблюдение за движениями другого человека не запускает высокочастотные ГО [98]. Во-вторых, при унилатеральном движении высокочастотный гамма-ответ сильно латерализован в контралатеральном полушарии и локализован соматотопически [30] так, как можно было бы ожидать от корковой репрезентации движущейся части тела. В-третьих, высокочастотный гамма-ответ появляется только после начала движения, что говорит о существенном вкладе сенсорной обратной связи [114, 9, 25]. В-четвертых, высокочастотный гамма-ответ нельзя вызвать пассивным растяжением руки испытуемого, то есть создавая проприоцептивный вход в моторную кору, не сопровождаемый моторной командой для выполнения движения [95]. Поэтому возможно, что такой тип осцилляций может запускаться только в случае совпадения нисходящего входа в сенсомоторную корковую сеть, сигнализирующего о начале собственного движения, и периферического входа, передающего обратную связь о совершаемом движении. Далее, высокочастотные ГО могут быть

вовлечены во временную синхронизацию реверберирующей активности по всей нейросети, контролирующей движения руки в соответствии с общим допущением о роли ГО в функциональной координации корковых зон у человека [135]. В комбинации функциональные свойства высокочастотных ГО указывают на то, что эти осцилляции в сенсомоторной коре, связанные с движениями, могут быть уникальной «подписью» (характерной чертой) самостоятельности выполняемого движения, то есть ощущения, что движущаяся конечность тела индивида принадлежит ему самому.

Вопрос о мозговой нейронной сети, через которую зрительная обратная связь от движущейся в зеркале руки достигает сенсомоторной коры практически синхронно с командой моторного исполнения, остается дискуссионным. Такая кроссmodalная интеграция может достигаться через передачу зрительной информации о движущейся руке по дорсальному зрительному потоку в *зеркальную* заднюю теменную кору. У обезьян задняя теменная кора содержит нейронные популяции, участвующие в зрительном и соматосенсорном контроле движений рук [41], а зрительный и кинестетический потоки информации конвергируют в этих зонах. Эфферентные копии моторных команд, возможно, генерируемых в лобных долях, также направляются в заднюю теменную кору и обеспечивают информацию об изначальном моторном плане [3]. С другой стороны, эти нейроны показывают «упреждающий» паттерн проекций на первичную и вторичную соматосенсорную и премоторную кору [127] и могут быть источником зрительной информации о зеркальных движениях руки в первичные сенсомоторные зоны представительства руки.

3.2. Функциональная роль высокочастотных гамма-осцилляций в зрительной системе у типично развивающихся детей

3.2.1. Результаты

Анализ поведенческих данных

Анализ поведенческих данных, полученных в ходе тестирования испытуемых, показал небольшое количество пропусков и ложных ответов, не зависящее от типа тестового задания: в среднем, испытуемые совершали 2 ложных ответа (дисперсия 0–19) и 0.6 пропуска (дисперсия 0–5) для каждого типа тестового задания. При этом время реакции значительно снижалось с ростом скорости стимула (ANOVA: $F(2,48)=18.2$, $p<0.00001$) и в среднем составляло 435 мс для медленных стимулов, 413 мс для средних стимулов и 406 мс для быстрых стимулов.

Осцилляции гамма-диапазона, вызванные движением зрительного стимула

При анализе сигналов МЭГ мы обнаружили у детей выраженное увеличение мощности осцилляций верхнего диапазона гамма-частот в ответ на движение зрительного стимула (50-100 Гц). Этот результат соответствует данным предыдущих исследований, проведенных с участием взрослых испытуемых. Максимум ответа на каждый из трех типов стимула ("медленные", "средние" и "быстрые") отмечен в сенсорах над затылочной областью головы (Рис. 9). Анализ ЭЭГ также выявил рост мощности ГО в ответ на движение, который, однако, был значительно менее выражен, чем в данных МЭГ (Рис. 10).

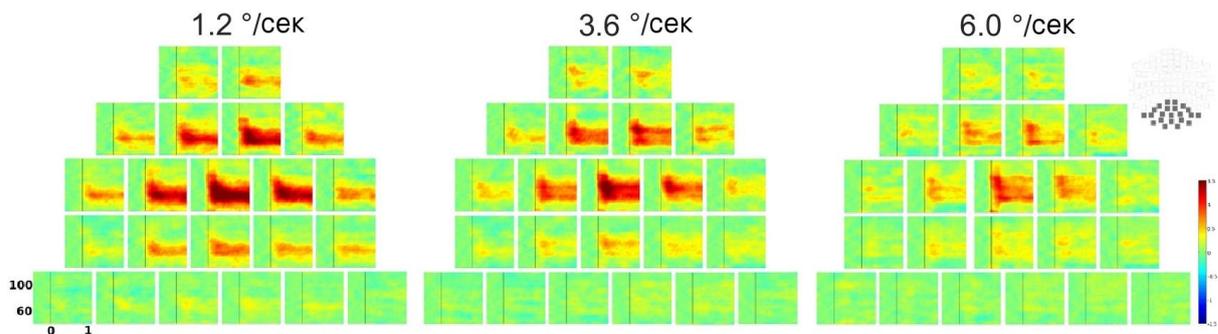


Рис. 9. Групповое усреднение частотно-временных графиков гамма мощности, нормированных на предстимульный период в ответ на движение круговых решеток с 3 скоростями (в Дб). В верхнем правом углу представлены каналы затылочного выделения. Вертикальные линии отражают момент подачи стимула. Наиболее четкий подъем гамма-активности можно наблюдать в медиально-окципитальной паре градиентометров (MEG2112-MEG2113)

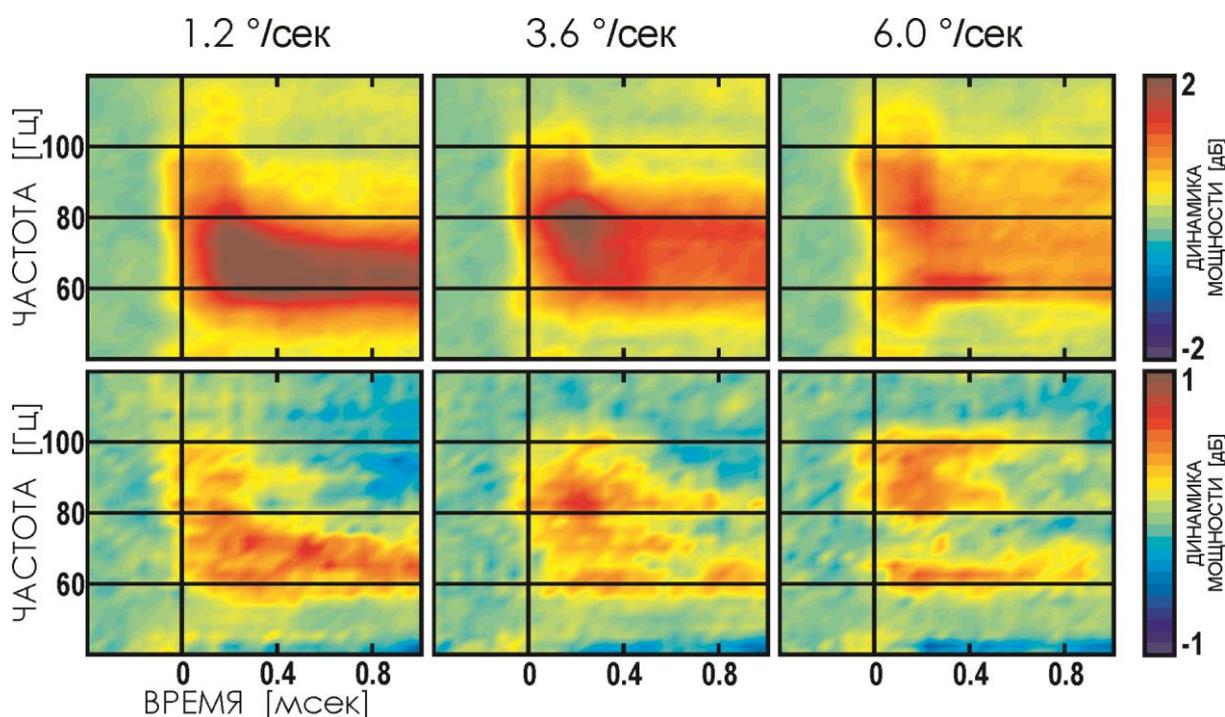


Рис. 10. Групповое усреднение частотно-временных графиков гамма мощности, вызванных движением круговых решеток со скоростями 1.2, 3.6 и 6.0 °/с. Верхний ряд: магнитоэнцефалографический (МЭГ) сенсор с максимальным гамма-ответом (MEG2112 и MEG2113). Нижний ряд: электроэнцефалографический канал Oz. (мощность МЭГ и ЭЭГ показана в разных шкалах)

Влияние скорости движения зрительного стимула на выраженность гамма-ответа

Чтобы оценить влияние скорости движения зрительного стимулы на величину осцилляций верхнего гамма-диапазона, мы вычислили среднюю нормализованную на предстимульный интервал мощность ГО (в дБ) в

диапазоне 50–120 Гц на интервале 400–1000 мс относительно момента подачи стимула. Дисперсионный анализ с фактором повторных измерений (ANOVA) выявил в данных МЭГ значимое снижение мощности гамма-ответа при увеличении скорости движения зрительного стимула ($F(2,52)=44.8$, $p<0.0001$; Рис. 11). Схожий (но менее выраженный) эффект скорости был также обнаружен при анализе данных ЭЭГ (отведение Oz) ($F(2,50)=5.0$, $p<0.05$).

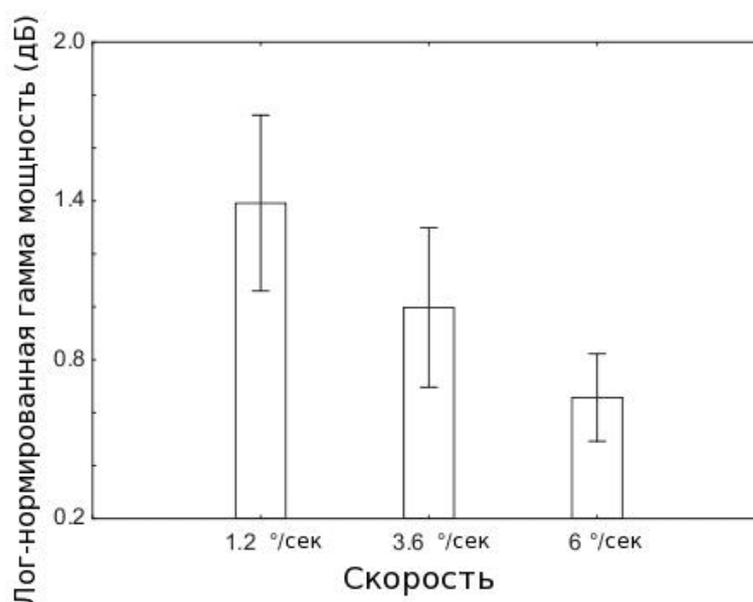


Рис. 11. Эффект скорости стимула на мощности зрительного гамма-ответа. Вертикальные линии отражают 95% доверительный интервал.

Увеличение мощности гамма-ответа в частотных диапазонах, специфичных для каждого типа стимула

Мы использовали перестановочный тест (см. Методы) для оценки надежности, с которой в гамма-ответе проявляются различия трех типов стимулов в частотных диапазонах, специфичных для каждого типа стимула. На рисунке 12 показано, что значимый рост мощности ГО в ответ на предъявление «медленных» стимулов присутствует в данных МЭГ на частоте 50–67.5 Гц; схожий рост мощности гамма-ответа для «средних» стимулов отмечен в диапазоне 77.5–82.5 Гц, для «быстрых» стимулов – в диапазоне 95–97.5 Гц. Анализ ГО в данных ЭЭГ (отведение Oz) выявил рост мощности на тех же частотах, что и при анализе данных МЭГ. Однако,

ввиду меньшей выраженности, после поправки на множественные сравнения рост гамма-ответа в ЭЭГ не демонстрировал частотной специфичности для разных типов стимула. Поскольку анализ данных ЭЭГ и МЭГ дал схожие результаты, далее мы ограничимся анализом данных МЭГ.

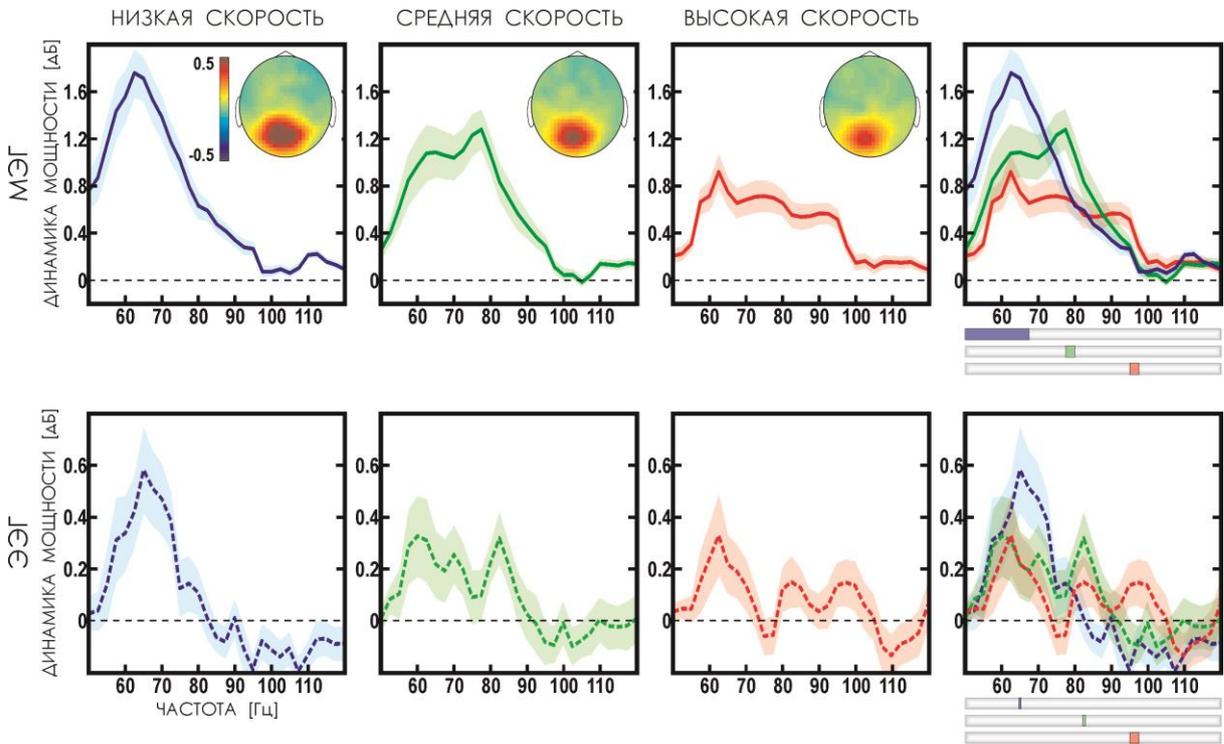


Рис. 12. Гамма-ответ на движущиеся круговые решетки, измеренный при помощи МЭГ (сенсоры MEG2112-MEG2113, верх) и ЭЭГ (отведение Oz, низ). Групповое спектральное усреднение нормализованной гамма мощности для трех скоростей стимула: “медленная” (1.2°/с, синяя линия), “средняя” (3.6°/с, зеленая линия) и “быстрая” (6.0°/с, красная линия). Тени отражают 95% доверительный интервал. Специфичные к скорости гамма частоты ($p < 0.05$ с поправкой на множественные сравнения) представлены на верхнем правом графике горизонтальными график соответствующего цвета. Вставки показывают пространственное распределение средней МЭГ гамма мощности (в дБ) в интервале 50-120 Гц. Отметьте применение разных шкал в дБ, использованных для гамма-ответа в МЭГ и ЭЭГ. Низкое соотношение сигнала к шуму в ЭЭГ приводит к тому, что зарегистрированные ГО не выдерживают поправку на множественные сравнения, и для ЭЭГ приведена статистика без поправок.

Влияние частоты обновления экрана монитора на результаты анализа

Визуальные стимулы предъявлялись на экране с частотой обновления 60 Гц. Разумно допустить, что регистрируемые осцилляции мозга, вызываемые обновлением экрана на данной частоте, могут вносить

значимый вклад в гамма-ответ мозга при предъявлении зрительных стимулов (эффект зрительного навязывания). Для оценки выраженности данного эффекта мы для каждого из трех типов стимулов выделили из общего сигнала компонент вызванной активности, связанный по фазе с началом зрительной стимуляции. Затем мы оценили надежность вызванного ответа на частоте 60 Гц с помощью метода максимальных порогов, ранее использованного для оценки надежности выделения пиковых частот в зависимости от скорости движения стимула на уровне группы (см. Методы). Влияние частоты обновления экрана (60 Гц) оказалось значимым для всех трех типов стимула (медленные: $p < 0.003$, средние: $p < 0.0004$, быстрые: $p < 0.00005$). Дисперсионный анализ с фактором повторных измерений выявил значимое влияние частоты обновления экрана на вызванные осцилляции при восприятии каждого из трех типов стимула: ($F(2,52)=20.8$, $p < 0.00005$).

Плановые сравнения выявили значимый рост мощности вызванных осцилляций частотой 60 Гц при восприятии «быстрых» стимулов, по сравнению с аналогичным показателем при предъявлении «средних» стимулов ($F(1,26)=25.3$, $p < 0.0001$). В то же время не было обнаружено значимых различий в мощности гамма-ответа при восприятии «средних» и «медленных» стимулов ($p=0.2$). Следует учитывать, что наш подход к выделению пиковых частот ИЧССД в зависимости от скорости движения стимула, основанный на выборе крайнего правого пика на карте спектральной мощности (см. Методы), минимизирует вклад осцилляций частотой 60 Гц в исследуемую активность. Анализ индивидуальных пиковых частот в зависимости от скорости движения стимула (Рис. 13А) выявил частотный пик на 60 Гц лишь у трех испытуемых (у двоих – для «медленных» стимулов и у одного – для «средних»). Кроме того, эффектом влияния частоты обновления экрана, который был наиболее выражен в случае «быстрых» стимулов, нельзя объяснить повышение пиковых частот (74.8 Гц и 87.1 Гц) при переходе от более медленных стимулов к более

быстрым (Рис. 12).

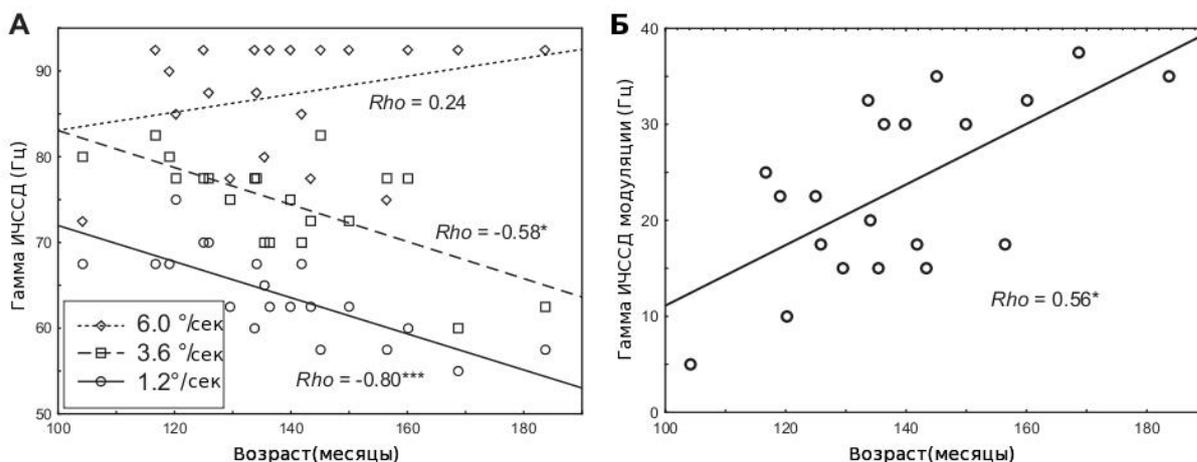


Рис. 13. Индивидуальные данные возраст-зависимого изменения в ИЧССД гамма частоты, вызванного движением зрительного стимула с разными скоростями (А) и гамма ИЧССД модуляции (Б). * $P < 0.01$, *** $P < 0.0001$.

Пиковые частоты гамма-ответа, специфичные для скорости движения

Анализ индивидуальных спектров выявил изменение частоты гамма-ответа в зависимости от типа стимула практически у всех испытуемых, демонстрировавших выраженные пики в гамма-диапазоне частот. На рисунке 14 показаны нормированные спектры мощности для шести репрезентативных испытуемых. Пиковые частоты гамма-ответа, связанные со скоростью движения предъявляемого стимула, составляли, в среднем, 64.9 Гц (ст. откл. 5.2) для медленных стимулов, 74.8 Гц (ст. откл. 6.0) для средних стимулов и 87.1 Гц (ст. откл. 6.9) для быстрых стимулов. Следует отметить увеличение частоты гамма-ответа на 22 Гц с увеличением скорости движения зрительных стимулов с 1,2°/с до 6,0°/с. Ранее было обнаружено, что испытуемые с более высоким пиком частоты гамма-ответа на неподвижное изображение решетки демонстрировали менее выраженный рост частоты в ответ на движущийся зрительный стимул [145]. Авторы предполагают, что существуют естественные границы, в пределах которых частота ГО может изменяться. Чтобы проверить эту гипотезу, мы проанализировали (отдельно для медленных стимулов), в

какой мере пиковые частоты гамма-ответа, связанные со скоростью движения предъявляемого стимула, позволяют предсказать диапазон модуляции гамма-ответа. Также в качестве независимой переменной использовали возраст испытуемых. Была обнаружена значимая регрессия, включавшая факторы возраста и пиковой частоты ($F(2,17)=8.3$, adjusted $R^2=0.43$, $p<0.01$)

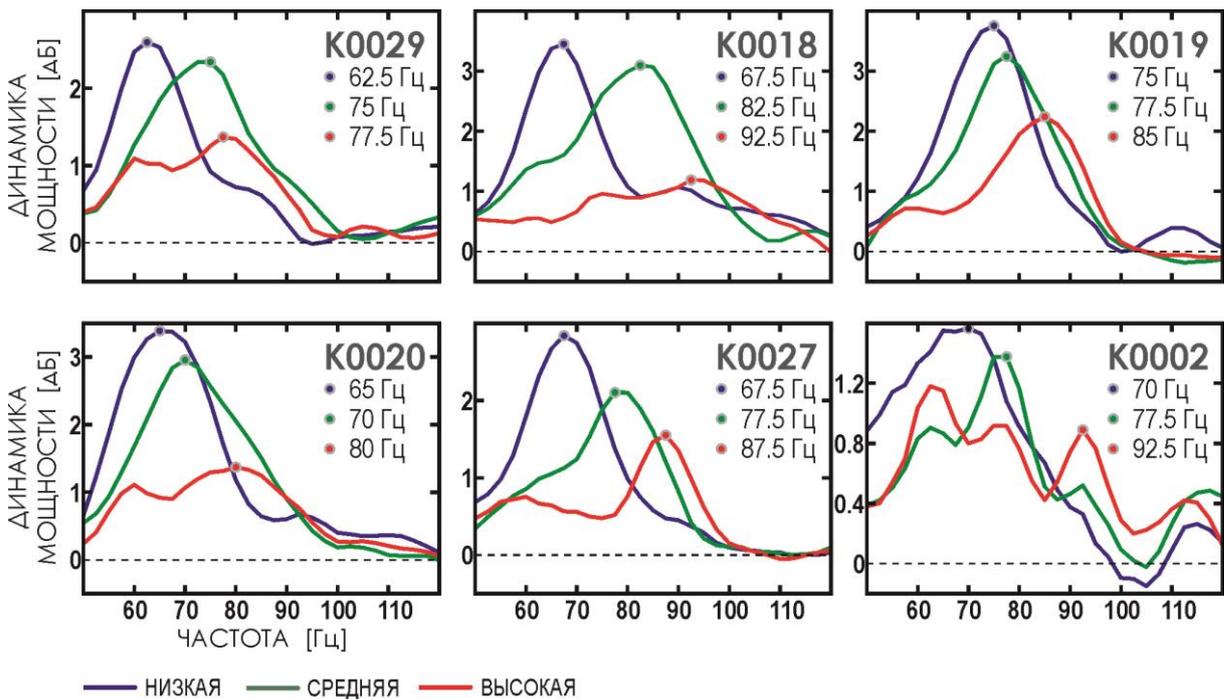


Рис. 14. Примеры влияния скорости движения зрительного стимула на гамма-ответ у отдельных испытуемых. Цветом обозначена скорость движения, во вставках на каждом графике показана частота максимума гамма-ответа.

Эффект возраста

Мы не обнаружили корреляции мощности ГО в диапазоне от 50 Гц до 120 Гц с возрастом испытуемых ни для одного из типов стимула (Пирсон R, все $p>0.28$). Также не было найдено значимых корреляций между мощностью гамма-ответа в пиковой частоте, связанной со скоростью движения предъявляемого стимула, и возрастом (для «медленных» стимулов скорости: $R_0=-0.12$, $p=0.6$; для «средних» стимулов: $R_0=-0.12$, $p=0.6$; для «быстрых» стимулов: $R_0=-0.36$, $p=0.13$).

Пиковая частота гамма-ответа, связанная со скоростью движения предъявляемого стимула, надежно уменьшается с возрастом для медленных ($P_o = -0.8$, $p < 0.0002$) и средних ($P_o = -0.6$, $p < 0.005$) стимулов, но не меняется с возрастом для быстрых стимулов ($P_o = 0.26$, $p = 0.26$) (Рис. 13А). При этом диапазон модуляции частоты гамма-ответа надежно увеличивается с возрастом ($P_o = 0.56$, $p < 0.01$) (Рис. 13Б).

3.2.2. Обсуждение результатов

Наши результаты могут быть суммированы следующим образом. Во-первых, частота зрительных ГО увеличивалась с увеличением скорости движения зрительного стимула. Во-вторых, диапазон зависящих от скорости стимула модуляций частоты ГО (динамический диапазон) увеличивался с возрастом детей. В-третьих, частота зрительных ГО для «медленной» ($1.2^\circ/\text{с}$) и «средней» ($3.6^\circ/\text{с}$) скоростей стимула значительно падала у детей от 8 до 15 лет. При «быстрой» ($6.0^\circ/\text{с}$) скорости возрастнo-зависимые изменения отсутствовали.

Модуляции гамма-осцилляций скоростью движения стимула

Увеличение пиковой частоты гамма-осцилляций с увеличением скорости зрительного стимула ранее было показано при анализе ПЛП первичной зрительной коры мозга животных [56]. Данное исследование впервые продемонстрировало, что этот эффект характерен и для зрительной коры мозга человека.

Анализ данных МЭГ и ЭЭГ

Рост частоты ГО при увеличении скорости был зарегистрирован как с помощью МЭГ, так и ЭЭГ (Рис. 10 и 12). Однако оценка частотных пиков в гамма-диапазоне на ЭЭГ была затруднена из-за низкого отношения сигнала к шуму. По нашим данным, разница в чувствительности ЭЭГ и

МЭГ составляла более чем 10 раз. Сходную, но меньшую разницу в чувствительности МЭГ и ЭЭГ к зрительным ГО было продемонстрировано ранее на взрослых испытуемых [97]. Преимущество МЭГ перед ЭЭГ может быть больше у детей, чем у взрослых, потому что дети больше двигаются во время эксперимента, а ЭЭГ более чувствительна к мышечным артефактам, чем МЭГ [97]. Причиной сниженной чувствительности ЭЭГ к ГО в зрительной коре может быть отдаленность источника, лежащего на медиальном аспекте затылочной доли от ЭЭГ электрода, большой вклад в электрический сигнал «шумовых» источников на латеральной поверхности затылочной доли, низкая проводимость кости черепа, препятствующая регистрации низкоамплитудных ГО. Перечисленные факторы не влияют на сигнал МЭГ. В дальнейшем мы ограничим наше обсуждение анализом ГО, зарегистрированных при помощи МЭГ.

Эффект навязывания

Предъявление зрительных стимулов на экране монитора происходило с частотой обновления экрана 60 Гц. Такой тип зрительной стимуляции может вызвать т. н. «реакцию навязывания ритма», т. е. возникновение ритмической активности мозга на той же частоте [68]. Таким образом, увеличение мощности ГО при предъявлении зрительного стимула в нашем эксперименте могло частично включать и эффект навязывания. Заметим, что, хотя эффект зрительного навязывания на частоте 60 Гц присутствовал в наших данных (см. результаты) и его мощность зависела от скорости движения стимула, этот эффект мог лишь снизить наблюдаемую модуляцию частоты ГО скоростью движения. Действительно, эффект навязывания ритма на частоте 60 Гц был максимален для самой высокой скорости. Таким образом, навязывание ритма не может быть причиной сдвига к более высокой частоте ГО при увеличении скорости движения стимула (74.8 Гц для «средней» и 87.1 для «высокой» скоростей) (Рис. 12).

Влияние параметров зрительного стимула на частоту гамма-осцилляций: сравнение с предыдущими исследованиям у человека

Большинство имеющихся работ сообщают о закономерных модуляциях мощности ГО при изменении параметров зрительного стимула [97, 112, 160], тогда как данные об изменениях частоты ГО при аналогичных экспериментальных манипуляциях практически отсутствуют. К примеру, эффект размера стимула, ранее показанный в интракраниальных исследованиях на животных [51], либо мало влиял на частоту ГО [160], либо отсутствовал [97, 112] у людей в исследованиях с использованием МЭГ. Немного (в среднем, на 5 Гц) понижалась частота ГО у взрослых испытуемых при увеличении эксцентриситета стимула, т. е. при его сдвиге от центра поля зрения к периферии (6 угловых градусов) [160]. Наиболее воспроизводимым эффектом оказалось увеличение частоты ГО от 7 до 11 Гц при переходе от стационарных зрительных стимулов к движущимся [145, 97]. Результаты нашего исследования существенно отличаются от перечисленных данных литературы.

Во-первых, мы наблюдали резкий подъем в ЧССД (в среднем 22 Гц) при увеличении скорости стимула от 1,2°/с до 6°/с. Предыдущие исследования, с другой стороны, показывали существенно менее выраженное увеличение частоты при переходе от стационарных зрительных решеток к движущимся. Свитенхам с коллегами [145] нашли в среднем разницу в 10 Гц в пике гамма-частоты при сравнении статичных решеток с движущимися со скоростью 1,33°/с, т.е. со скоростью близкой к «низкой» скорости в нашем эксперименте. Эта же группа позже показала увеличение в 5 Гц для большей группы испытуемых при использовании той же экспериментальной парадигмы [97].

Во-вторых, мы наблюдали, что увеличение скорости с 1.2°/с до 6°/с сопровождалось не только увеличением частоты гамма-ответа, но и

падением его мощности (Рис. 11). В экспериментах с переходом от стационарных зрительных решеток к движущимся, напротив, мощность гамма-ответа либо не менялась для $1.75^\circ/\text{с}$ [101] либо увеличивалась для $1.33^\circ/\text{с}$ [97].

Такие не коррелированные изменения в гамма-частоте и мощности были обнаружены ранее в исследованиях на животных [74], и могут быть объяснены разными механизмами контроля этих свойств ГО. Какой же нейронный механизм вызывает изменения в частоте ГО?

Нейронные механизмы контроля частоты гамма-осцилляций

Недавно была выдвинута гипотеза о том, что более высокая гамма-частота отражает более сильное ГАМК-ергическое торможение основных нейронов [37]. Основанием для нее послужили данные о прямой корреляции между индивидуальными частотными пиками зрительных ГО в МЭГ и концентрацией ГАМК в зрительной коре испытуемых, измеренной с помощью МР спектроскопии. Однако, недавние исследования на людях показали, что усиление ГАМК-ергической передачи при системном введении пропофола или алкоголя или не имело воздействия [100, 132], или снижало [21, 88] частоту зрительных ГО, зарегистрированных с помощью МЭГ, хотя и могло увеличивать их амплитуду. Нужно заметить, что системное введение ГАМК-содержащих препаратов или веществ, влияющих на ГАМК-ергическую передачу, снижает как возбудимость тормозных интернейронов, так и возбудимость основных клеток. В результате, эффект такого введения становится непредсказуемым. С другой стороны, экспериментальные исследования на животных и на живой мозговой ткани ясно показывают, что частота ГО определяется в основном тоническим возбуждением сети тормозных клеток. Манипуляции, которые воздействуют на тоническую возбудимость PV+ интернейронов, эффективно модулируют гамма-частоту, в то время как избирательное

изменение возбудимости основных клеток не приводит к заметным изменениям в частоте [90]. Резкое увеличение частоты вызванных ГО наблюдали у генетической линии мышей с отсутствующими ГАМК-ергическими рецепторами на тормозных клетках [90, 40]. Аналогично, если применение антагонистов NMDA-рецепторов на PV+ интернейроны снижает частоту высокочастотных ГО, то действие агонистов этих рецепторов прямо противоположно и ведет к увеличению частоты ГО [107, 4]. В точном соответствии с данными, полученными в исследованиях на животных, у человека прием алкоголя, который одновременно увеличивает ГАМК-ергическое торможение и подавляет зависимое от NMDA-рецепторов возбуждение снижает частоту зрительных ГО [88]. Результаты, полученные на животных, позволяют предположить, что алкоголь может действовать как через потенциацию торможения, так и через снижение возбуждения PV+ интернейронов. Ключевая роль тормозных интернейронов в регуляции частоты ГО поддерживается также результатами моделирования нейронных сетей [78]. Учитывая недавно открытые механизмы контроля частоты ГО, мы предполагаем, что резкий подъем частоты ГО с увеличением скорости движения зрительного стимула может быть объяснен усиленным возбуждением PV+ интернейронов при росте скорости. Также вероятно, что модуляции частоты ГО другими свойствами стимула (контрастность, эксцентриситет, размер) опосредованы способностью стимула активировать тормозные системы в зрительной коре. Более высокая частота ГО в ответ на решетки с относительно большим контрастом в данных ПЛП в зрительной коре (V1) обезьяны [121, 74] и в данных МЭГ зрительной коры человека [61] может быть объяснена тем, что высококонтрастный стимул провоцирует более сильное латеральное торможение [110]. Кроме того, падение частоты ГО с увеличением эксцентриситета зрительного стимула, наблюдаемое в данных МЭГ у человека [160] и в данных ПЛП у обезьян [86], явно связано с тем, что по мере роста эксцентриситета уменьшается интенсивность

латерального торможения в зонах V1 и V2 [179]. Модуляции гамма-частоты ПЛП размером зрительного стимула также зависит от активности PV+ тормозных интернейронов [51]. Гизельман и Тиль (2008) показали, что решетки, центрированные в рецептивном поле регистрируемого нейронного пула, вызывали ГО в популяционной активности, только если они были достаточно большого размера, чтобы стимулировать не только возбуждающий центр рецептивного поля, но и тормозную периферию. Они также наблюдали, что при дальнейшем увеличении размера стимула частота и мощность ГО меняются нелинейно. Авторы предположили, что как снижение частоты, так и увеличение мощности осцилляций при стимулах больших размеров может зависеть от числа нейронных популяций, вовлеченных в генерацию совокупной гамма-активности. При этом мощность колебаний растет из-за большего числа вовлеченных нейронов, а частота падает из-за временных задержек, связанных с передачей сигнала на достаточно большие расстояния. Роль временных задержек в распространении сигнала в частоте зрительных ГО обсуждают и другие авторы. В частности, в исследовании Шварцкопфа было показано, что у человека частота зрительного гамма-ритма связана с таким конституциональным морфологическим фактором, как размер первичной зрительной коры [133].

Относительные изменения в частоте ГО при изменениях в скорости движения могут оказаться полезными для проверки функции тормозных сетей при расстройствах развития нервной системы, характеризуемых патологией PV+ тормозных интернейронов (например, при шизофрении [55, 85] и аутизме [83]). Мы полагаем, что подъем пиковой частоты ГО при увеличении скорости движения стимула, в первую очередь, отражает именно возбудимость тормозных интернейронов зрительной коры, хотя некоторые другие факторы могут также иметь значение. В частности, разные зоны коры могут участвовать в обработке информации о движении при высоких и низких его скоростях. Например, нейроны в зоне МТ более

чувствительны к высоким скоростям [174], в то время как чувствительные к движению нейроны в постерио-медиальной зрительной зоне, настроены на более медленное движение, по сравнению с V1 [126]. Таким образом, МТ и ПМ могли бы по-разному модулировать частоту ГО в V1 в зависимости от скорости зрительного стимула. Однако хорошо известно, что нисходящие модулирующие влияния на первичную зрительную кору от вышележащих зрительных областей направлены в основном на пирамидные возбуждающие нейроны, тогда как терминалы нисходящих волокон крайне редко заканчиваются на тормозных интернейронах [51]. Поэтому, вклад нисходящих проекций от МТ и ПМ в модуляцию гамма-частоты маловероятен.

Мощность зрительных гамма-осцилляций

В нашем исследовании, нарастание скорости движения зрительного стимула провоцировало не только увеличение частоты ГО, но и резкое падение их мощности (Рис. 11). Сходная закономерность наблюдалась также исследователями ГО в ПЛП у животных [51, 86, 74]. Так было обнаружено, что увеличение размера стимула вело к увеличению мощности и падению частоты ГО в ПЛП у обезьян. Эти авторы предположили, что большая мощность гамма-ответа при больших размерах стимула была результатом вовлечения большего числа нейронных популяций в генерацию ответа, тогда как сопутствующее замедление гамма-частоты было объяснено большим временем передачи сигнала, необходимым для синхронизации активности относительно отдаленных нейронных популяций. С другой стороны, совокупную динамику частоты и мощности зрительных ГО в работе Лима трудно объяснить изменениями времени передачи. Эти авторы показали, что суперпозиция двух ортогонально направленных движущихся высококонтрастных решеток по сравнению с их изолированным движением увеличивает частоту гамма-осцилляций, при этом уменьшая их мощность. Авторы предположили, что

эта находка отражает «соревнование» и увеличение взаимного торможения между популяциями нейронов с противоположной ориентационной чувствительностью (т.е. чувствительных к перпендикулярным ориентациям), активированными двухкомпонентными решетками. В любом случае, результаты цитируемой работы показывают, что предположение о том, что основную роль в изменениях частоты и мощности гамма должна играть скорость проведения сигнала в нейронной популяции не является универсальным объяснением.

Джиа с соавторами сообщили, что переход от низкого (1%) к среднему контрасту (50%) решеток сопровождается ростом как частоты так и мощности ГО, в то время как дальнейшее увеличение контраста приводит к их разнонаправленным изменениям (увеличению частоты ГО и к уменьшению их мощности). Можно заметить, что влияние увеличения скорости при переходе от неподвижной решетки к медленному, а затем и быстрому движению на частоту и мощность ГО схоже с нелинейным эффектом увеличения контраста.

Действительно частота и мощность ГО увеличиваются однонаправленно при переходе от стационарной к движущейся решетке [97], но изменяются разнонаправленно при увеличении скорости движения (Рис. 11). Основываясь на результатах микроэлектродной регистрации [74], мы предполагаем, что однонаправленный рост мощности и частоты ГО возникает при изменении внешнего возбуждения от слабого до умеренного, т. е. в том случае, когда слабый возбуждающий приток как к основным, так и к тормозным клеткам начинает увеличиваться. Дальнейшее усиление возбуждающего входа (и возбуждающего драйва к тормозным PV+ интернейронам) ведет к линейному нарастанию частоты ГО, но может снизить их амплитуду, воздействуя на баланс возбуждения и торможения в нейронных сетях и «нормализуя» спайковую активность основных нейронов [6].

Другое возможное объяснение для падения мощности

высокочастотных ГО – это сниженная возможность синхронизации относительно удаленных нейронных популяций при малом временном окне гамма-цикла. Предполагают, что гамма-цикл создает «окно возможности» для синхронизации между пространственно удаленными нейронными ансамблями [42]. Более короткое временное окно для синхронизации на высокой частоте уменьшает количество нейронных ансамблей, вовлеченных в синхронную флюктуацию мембранного потенциала. В свою очередь, уменьшение числа синхронизированных популяций приводит к снижению мощности ГО. У взрослых испытуемых [145] более высокая частота гамма-ответа для статичного зрительного стимула предсказывает меньший подъем частоты в ответ на движение. Эти авторы предположили, что такая корреляция возникает из-за некоего «верхнего предела» частоты зрительных ГО – около 70 Гц, выше которого частота не может быть измерена. Если некоторые испытуемые близки к этому «верхнему пределу» уже при демонстрации статичных решеток, то подъем частоты на движущиеся стимулы будет очень мал. Наше исследование на детях показывает, что частота ГО в ответ на медленные движения решеток не предсказывает подъема частоты в ответ на быстрое движение. Более того, сильный скоростно-зависимый подъем частоты ГО предполагает, что предел частоты ГО не достигнут у детей в ответ на движение стимула со скоростью 1.2°/с и 3.6°/с. С другой стороны, ни один из испытуемых не демонстрировал частоты гамма более 92.5 Гц, а 50% детей обладали ИЧССД в 92,5 Гц для «высокой» скорости движения стимула. Эти факты позволяют предположить, что данная частота может быть близка к физиологическому пределу для этого типа стимуляции.

Возрастная динамика частоты гамма-осцилляций

Наши результаты, в целом, подтверждают данные предыдущих исследований о том, что частота зрительного ГО, вызванных предъявлением стационарного зрительного стимула, снижается с

возрастом. Было показано, что между 8 и 45 годами жизни человека [43] и между 20 и 45 годами [99] частота зрительного ГО снижается с возрастом. Авторы предположили, что, поскольку после 30 лет начинаются инволюционные процессы, то снижение частоты зрительного ГО отражает ухудшение обработки зрительной информации при старении. Наши данные отвергают эту интерпретацию. Дело в том, что, как впервые было показано в нашем исследовании, схожая возрастная динамика падения частоты зрительного ГО с возрастом характеризует период жизни между 8 и 15 годами, когда обработка зрительной информации продолжает совершенствоваться. Нужно заметить, что падение частоты зрительного ГО с возрастом характеризовало ответ мозга на движущиеся решетки с «низкой» и «средней» скоростью ($1.2^\circ/\text{с}$ и $3.6^\circ/\text{с}$), но отсутствовало в случае «высокой» скорости ($6^\circ/\text{с}$). Как и авторы до нас мы не нашли значимых возрастных изменений в мощности устойчивых зрительных ГО [43]. Учитывая общее убеждение в том, что причиной роста частоты более медленных осцилляций с возрастом является увеличение миелинизации [103], обнаруженная нами противоположная возрастная динамика частоты ГО кажется, на первый взгляд, парадоксальной. Действительно, исследователи обычно сообщают о стабильном росте частоты осцилляций более медленных альфа- и тета-диапазонов ЭЭГ в процессе созревания мозга от младенчества до взрослого возраста [71, 142, 108]. Предположительно, различия в возрастной динамике частоты ГО и медленных частот могут найти объяснение в несходстве генерирующих их механизмов. Медленные осцилляции альфа-, тета- и бета-диапазонов генерируются при участии взаимодействующих подкорковых пейсмекеров и корковых структур [92, 72]. Миелинизация корково-подкорковых ассоциативных связей происходит длительное время после рождения, скорость проведения сигнала увеличивается с возрастом [111], влияя на частоту медленных ритмов. Напротив, зрительные ГО генерируются внутренними локальными нейронными популяциями самой коры [121] и

их частота может зависеть преимущественно от свойств локальных тормозных циклов. В подтверждение этому не было найдено каких-либо корреляций между изменениями с возрастом частоты зрительных ГО и изменениями морфологии зрительной коры, в частности ее толщины и объема [43]. Применяя эти факты к нашим данным, можно утверждать, что изменения макроанатомии мозга от детства к подростковому возрасту не могут объяснить падения частоты зрительных ГО. Более вероятно, что это снижение отражает функциональное созревание зрительных корковых зон. В частности, созревание PV+ интернейронов может быть особо значимым фактором, вызывающим изменения в частоте ГО в процессе развития. В отличие от остальных интернейронов, развитие PV+ клеток продолжается от рождения в течение длительного времени, захватывая и взрослый возраст. В течение всего этого времени изменяются нейрхимические механизмы, определяющие как тормозную так и возбуждающую передачу сигнала на тормозных PV+ интернейронах [167, 115].

Концентрация ГАМК-А рецепторов, с субъединицами специфичными для тормозных PV+ интернейронов, увеличивается с возрастом [115, 84]. Концентрация GAD65 энзимов, участвующих в синтезе ГАМК, также увеличивается с младенчества и раннего детства до подросткового и взрослого возраста, приводя к увеличению синтеза и высвобождению ГАМК «по требованию» [115]. Совокупность этих факторов может вносить вклад в увеличение ГАМК-зависимого тонического торможения PV+ интернейронов. Было обнаружено, что плотность NMDA рецепторов на мембране PV+ интернейронов в детском возрасте в несколько раз превышает таковую у взрослых. В частности, во фронтальной коре крыс число PV+ клеток, содержащих NMDA рецепторы, падает с 75% у молодых до 25 % у взрослых крыс [167]. Подобное снижение с возрастом передачи сигнала, зависимой от NMDA рецепторов, также имеет место в зрительной коре [23]. Возрастное снижение плотности NMDA рецепторов неизбежно должно приводить к снижению с возрастом тонической возбудимости PV+

клеток [90, 4]. Учитывая, что более высокий уровень тонического возбуждения PV+ интернейронов связан с более высокой частотой ГО [90, 4, 40], снижение частоты ГО у детей с возрастом хорошо объясняется возрастной динамикой возбудимости PV+ клеток. Однако эта тенденция отсутствует для частоты ГО, возникающих в зрительной коре при «высокой» скорости движения стимула (Рис. 13). В результате динамический диапазон функциональных изменений частоты ГО увеличивается от детского к подростковому возрасту. Можно предположить, что большие возможности в сдвиге частоты ГО при необходимости, т.е. в случае «высокой» скорости движения, у более взрослых испытуемых связаны с ускорением возбуждающих и тормозных трансмембранных токов в PV+ интернейронах. Ускорение трансмембранных токов с созреванием рассматривают как универсальный феномен во всех корковых нейронах [65, 84]. Ускорение кинетики PV+ интернейронов с возрастом может положительно влиять на возможности временной интеграции их активности при условии сильного возбуждения и, соответственно, ведет к расширению диапазона модуляций частоты зрительных ГО при увеличении силы зрительного входа.

3.3. Зрительные гамма-осцилляции у детей с РАС

3.3.1. Результаты

Анализ поведенческих данных

Анализ поведенческих данных при выполнении задания с движущимися концентрическими окружностями (Таблица 2) не выявил значимых эффектов с участием факторов «Группа» и «Скорость», а также их взаимодействия, для ошибок по типам «пропуск» и «ложная тревога» ($F(2,84)=1.94$; $p=0.15$; $F(2,84)=1.60$; $p=0.21$). Время реакции было больше у детей с РАС, чем в контрольной группе ($F(1,41)=6.06$; $p<0.02$), но

взаимодействие «Группа * Скорость» отсутствовало ($F(2,82)=2.1$; $p=0.13$). О людях с РАС часто сообщается в литературе, что они сравнительно медленны и совершают больше ошибок при осуществлении перцептивно-моторных навыков [123] – факт, который может отражать трудности с фокусировкой внимания. Тем не менее, отсутствие взаимодействия между факторами «Группа» и «Скорость» позволяет заключить, что любые взаимодействия между факторами «Группа» и «Скорость», обнаруженные для нейрофизиологических переменных, не могут объясняться различиями в уровне внимания.

Таблица 2. Результаты выполнения задания с движущимися концентрическими окружностями и число эпох, вошедших в МЭГ анализ. (* $p<0.05$, ** $p<0.01$)

	Низкая скорость, среднее (СО)		Средняя скорость, среднее (СО)		Высокая скорость, среднее (СО)	
	Дети с РАС	Здоровые дети	Дети с РАС	Здоровые дети	Дети с РАС	Здоровые дети
Количество эпох	97.6(7.3)	83.3(5.5)	79.0(7.5)	62.7(7.3)	80.1(7.1)	83.0(6.6)
Время реакции (мс)	509.9 (101.4)	436.4** (62.5)	474.9 (92.7)	414.6* (63.2)	463.9 (103.5)	407.3 (70.8)
Ошибки пропуска (% проб)	2.2	2.5	2.1	1.8	1.2	2.2
Лишние нажатия (% проб)	0.36	0.55	0.44	0.61	0.17	0.87

Анализ данных МЭГ

Визуальный анализ усредненных по группам испытуемых частотно-временных графиков обнаружил устойчивое повышение мощности высокочастотных ГО относительно предстимульной активности в диапазоне 50–120 Гц для каждой скорости движения стимула в обеих исследуемых группах. Такое повышение мощности высокочастотных ГО сохранялось в течение всего времени предъявления стимула (Рис. 15).

Врезки на Рис. 16 демонстрируют топографическое распределение усредненной мощности высокочастотного гамма-ответа. Как и ожидалось, максимум мощности высокочастотного гамма-ответа находился над медиальной теменно-затылочной корой (с топографическим максимумом в паре градиентометров 2112-2113, расположенных по средней линии над затылочной долей).

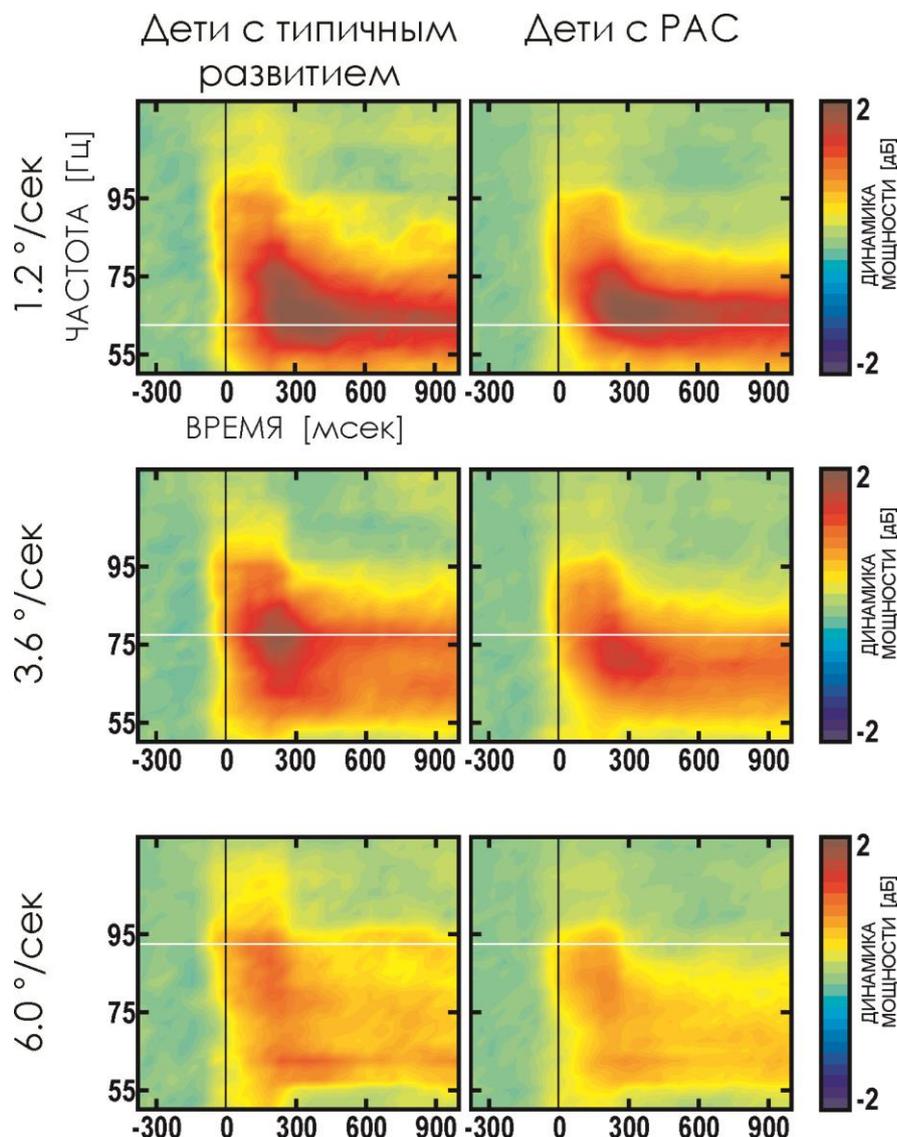


Рис. 15. Зрительно вызванная гамма-активность у типично развивающихся детей и детей с РАС: групповое усреднение частотно временных графиков мощностных изменений высокочастотной ГО, вызванного движением круговых решеток с разными скоростями 1.2, 3.6, и 6.0 °/с. Частотно-временные графики показаны для пары градиентометров MEG2112 и MEG2113, расположенных в месте топографического максимума гамма частоты. Цветовые шкалы отражают изменение мощности в дБ относительно предстимульного промежутка. Вертикальная линия отмечает момент подачи стимула; горизонтальная линия показывает среднее значение частотных пиков у здоровых детей.

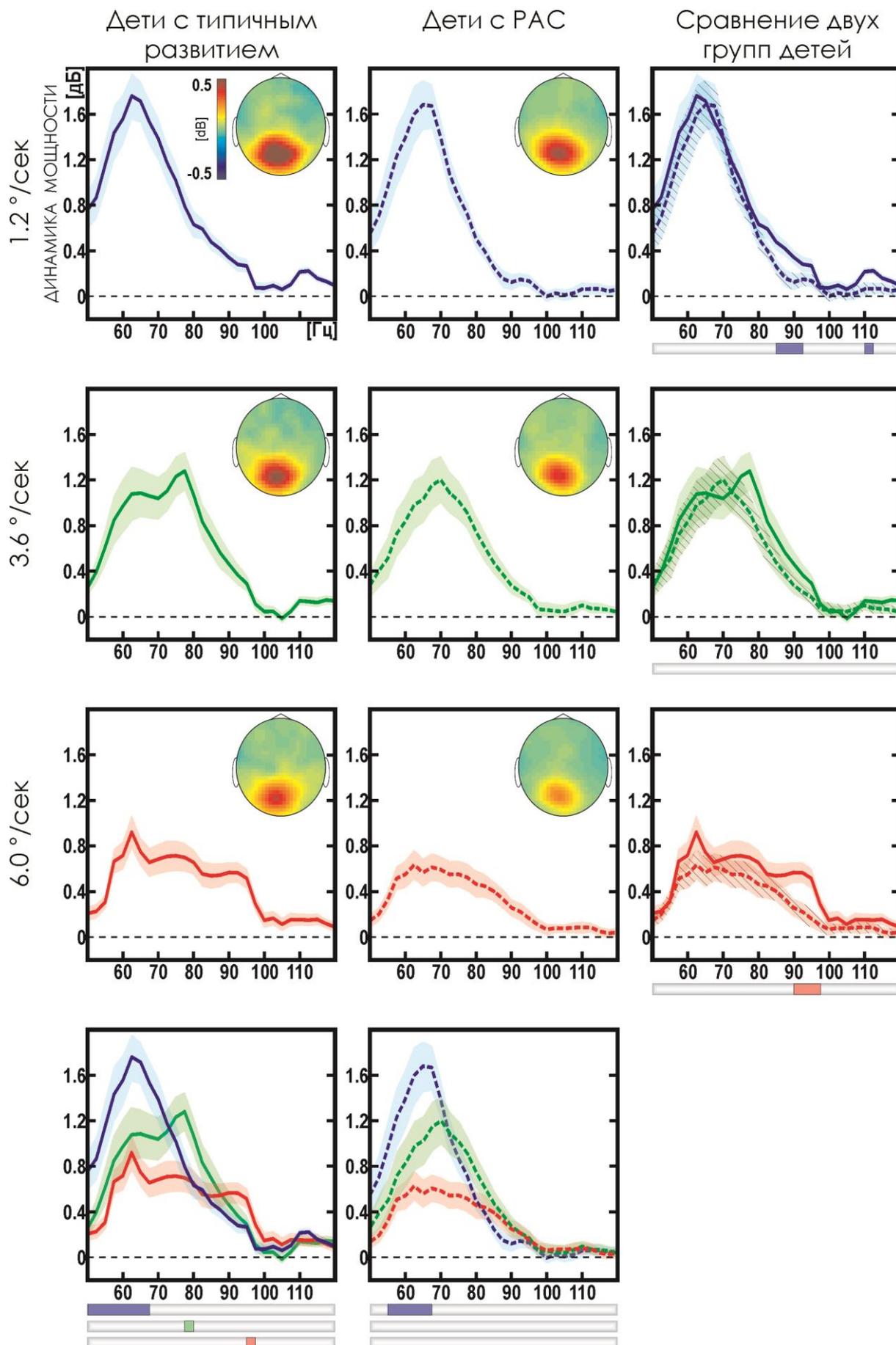


Рис. 16. Групповое усреднение спектра высокочастотного гамма-ответа, вызванного движением круговых решеток у группы здоровых детей и группы детей с РАС. Спектр показан для объединения МЭГ градиентометров, которые показали

максимальный гамма-ответ (MEG2112 и MEG2113). Горизонтальное измерение – частота (Гц), вертикальное измерение – лог-нормированное изменение мощности относительно предстимула (дБ). Синяя линия - 1.2 °/с, зеленая линия – 3.6 °/с, красная линия – 6.0 °/с. Жирная и пунктирная линии отражают группу здоровых детей и группу детей с РАС, соответственно. Затененная и затененно-штриховая области отражают стандартную ошибку среднего для группы здоровых детей и группы детей с РАС, соответственно. Топографические карты высокочастотной гамма-активности (55-120 Гц, 0.4-1.2 с) в дБ на уровне сенсоров показаны в левом верхнем углу изображения. Нижняя часть изображения показывает сравнение между условиями; нижняя полоса показывает частоту, где мощность подъема для соответствующей скорости превышает мощность для двух других скоростей ($p < 0.05$, с поправкой на множественные сравнения). На самой правой панели показано сравнение между группами для каждой скорости. Нижние полосы показывают значимые межгрупповые различия ($p < 0.05$, с поправкой на множественные сравнения). Заметьте, что разница между группами в высокочастотных ГО очевидна только для быстрой скорости (6.0 °/с). Однако на средней скорости (3.6 °/с) разница так же была, но не проходила поправку на множественные сравнения.

Важно отметить, что частотные характеристики зрительного высокочастотного гамма-ответа демонстрируют отчетливую разницу между тремя скоростями движения стимула в группе типично развивающихся детей и (по крайней мере, частично) в группе детей с РАС. У детей из контрольной группы повышение скорости приводило к достоверному увеличению специфичного для скорости высокочастотного гамма-ответа (Рис. 16). Примечательно, что в группе с РАС пиковая частота зрительных ГО, вызванных медленным стимулом, почти в точности соответствовала тому же показателю в контрольной группе. Но, в отличие от здоровых детей, повышение скорости движения стимула не приводило к значимому изменению частотного состава спектра (Рис. 16, нижняя строка).

Анализ индивидуальных данных выявил существенную вариативность пиковой частоты вызванных стимулом осцилляций в гамма-диапазоне (ее значения варьировали от 58 до 120 Гц). Примеры индивидуальных спектров зрительных высокочастотных ГО испытуемых из обеих экспериментальных групп представлены на рисунке 17. В целом, ИЧССД для всех трех скоростей были определены для 19 из 26 детей с типичным развитием и для 16 из 21 детей с РАС. У каждого ребенка

ИЧССД в гамма-диапазоне стремилась к наибольшему значению, когда ему предъявляли стимулы с максимальной скоростью движения. В группе детей с типичным развитием ИЧССД в ответ на «низкую» и «высокую» скорости различалась в среднем на 23 Гц с максимальным индивидуальным значением разности 37.5 Гц (Рис. 17). Стандартная ошибка среднего сдвига частоты осцилляций между условиями «низкой» и «высокой» скоростей составила 1.97 Гц. Как видно на индивидуальных спектрах высокочастотного гамма-ответа, последовательный рост частоты осцилляций с увеличением скорости стимула присутствует также у испытуемых с РАС, хотя межиндивидуальные различия в приросте частоты, связанной со скоростью, были больше в группе с РАС, чем в контрольной группе.

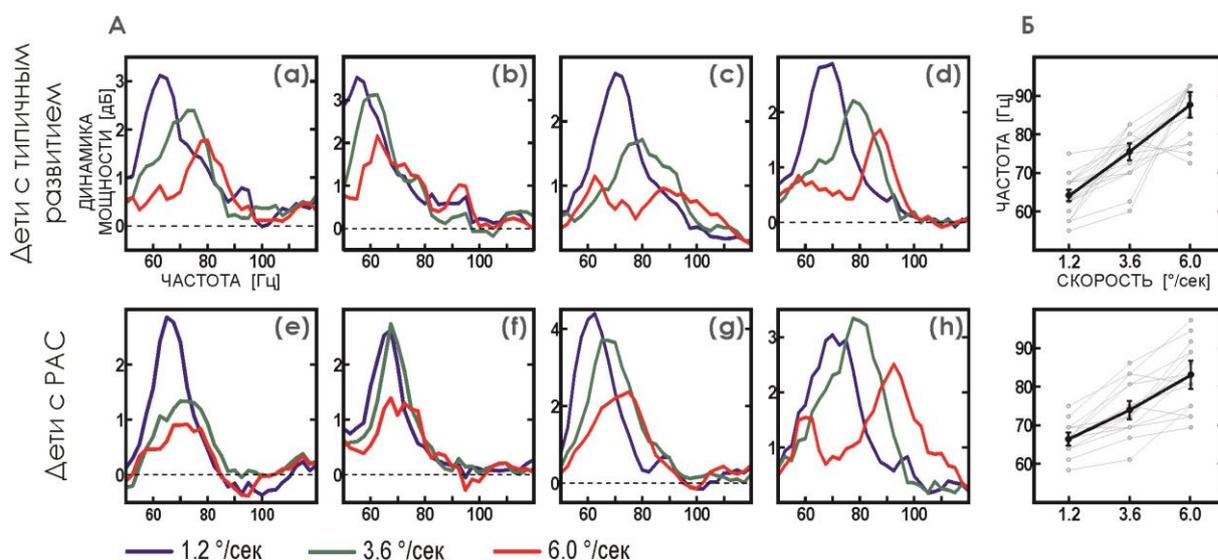


Рис. 17. Примеры индивидуальных спектров изменений мощности высокочастотных ГО, вызванной движением круговых решеток при трех скоростях в группе здоровых детей и в группе детей с РАС. а) Индивидуальные спектры высокочастотных ГО. Верхний ряд – здоровые дети. Нижний ряд – дети с РАС (см. Рис.16 с цветовыми обозначениями). На индивидуальных графиках для обеих групп видно, что более быстро двигающиеся решетки порождают сдвиг ответа в более высокой частотной области, сдвиг больше у здоровых испытуемых. Заметное исключение – испытуемый (h) из группы детей с РАС. б) Скоросте-зависимый пик частоты высокочастотных ГО построен, как функция от скорости для каждого испытуемого (бледная линия). Жирная линия показывает групповое среднее для группы здоровых детей и для группы детей с РАС.

Далее для каждого испытуемого был определен «диапазон

модуляции» ИЧССД в гамма-диапазоне, который вычислялся как разность между значениями ИЧССД, вызванных «низкой» и «высокой» скоростью движения стимула.

Так как созревание мозга может вносить существенный вклад как в ИЧССД при каждой скорости стимула, так и в диапазон модуляции ИЧССД гамма, мы подсчитали корреляции Спирмена между этими показателями и возрастом испытуемых отдельно в каждой из двух групп. Для обеих групп ИЧССД в гамма-диапазоне, измеренная в условиях «низкой» и «средней» скоростей, отрицательно коррелировала с возрастом («низкая» скорость: оба $R < -0.6$; оба $p < 0.01$; «средняя» скорость: оба $R < -0.5$; оба $p < 0.03$), тогда как для «высокой» скорости не было обнаружено значимых корреляций. Диапазон модуляции ИЧССД значимо увеличивался с возрастом в контрольной группе ($R = 0.45$; $p < 0.05$), но не в группе с РАС ($R = 0.16$; не знач.). Анализ однородности наклонов подтвердил, что наклоны линий регрессии («Диапазон модуляции ИЧССД * Возраст») значимо различались между двумя группами («Возраст * Группа»: $F(1,33) = 5.38$; $p < 0.03$).

Ковариационный анализ (ANCOVA) с факторами повторных измерений для ИЧССД в гамма-диапазоне подтвердил присутствие в обеих группах устойчивой связанной со скоростью частотной модуляции ГО и выявил существенные межгрупповые различия. Значимое взаимодействие «Скорость * Возраст» ($F(2,64) = 3.66$; $\epsilon = 0.88$; $p < 0.05$) было обусловлено возрастным снижением ИЧССД в условиях «низкой» и «средней» скоростей и отсутствием такого снижения ИЧССД в условии «высокой» скорости. Взаимодействие «Скорость * Группа» ($F(2,64) = 4.40$; $\epsilon = 0.88$; $p < 0.02$) объяснялось, главным образом, значимыми межгрупповыми различиями в ИЧССД в гамма-диапазоне в случае «средней» и «высокой» скорости и отсутствием таких различий при «низкой» скорости (Рис. 18А). Последний факт указывает на то, что диапазон модуляции ИЧССД в гамма-диапазоне был снижен у испытуемых с РАС, по сравнению с испытуемыми из контрольной группы.

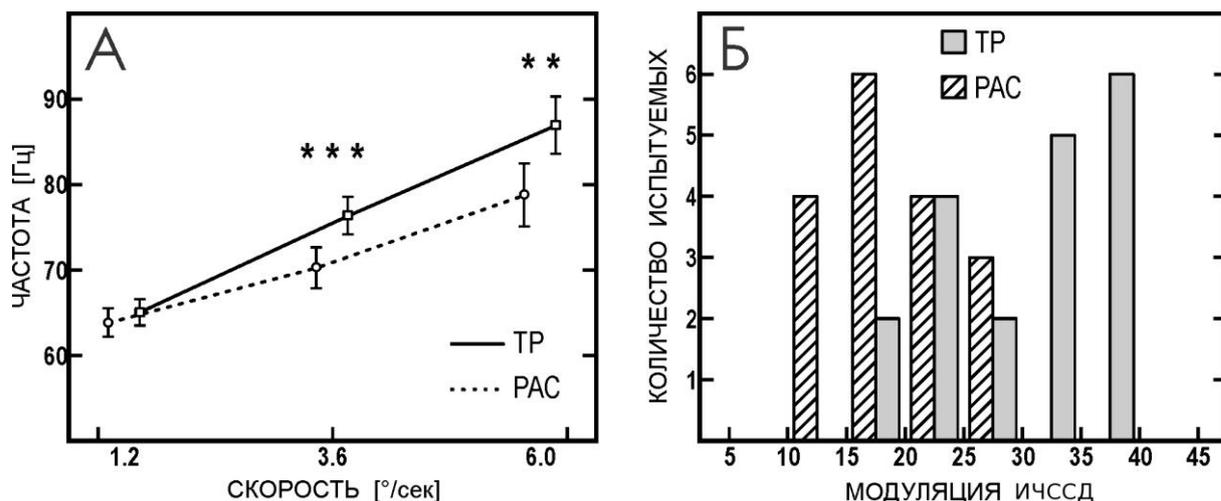


Рис. 18. Зависимость частоты гамма-осцилляций от скорости движения зрительного стимула у типично-развивающихся детей и детей с РАС. А-среднегрупповые данные, Б – частотное распределение индивидуальных значений диапазона модуляции гамма частоты, вызванных увеличением скорости стимула.

Гистограмма, представляющая индивидуальные вариации в диапазоне модуляции ИЧССД в гамма-диапазоне, скорректированные на возраст у испытуемых с РАС и с типичным развитием, показывает отчетливые межгрупповые различия (Рис. 18Б). В то время как диапазон модуляции ИЧССД примерно у половины детей из контрольной группы (11 из 19 человек) превышал 30 Гц, у всех детей с РАС он был ниже 30 Гц. Напротив, диапазон модуляции ИЧССД ниже 20 Гц встречался непропорционально чаще у детей с РАС, чем в контрольной группе (10 из 16 при РАС и 2 из 19 при типичном развитии). Таким образом, хотя значения диапазона модуляции ИЧССД частично перекрываются в двух выборках, рост частоты высокочастотных ГО, связанный со скоростью, аномально снижен у испытуемых с РАС.

Обнаруженный факт поднимает вопрос о возможной связи между диапазоном ИЧССД в гамма-диапазоне и выраженностью симптомов аутизма и/или степенью задержки развития. Корреляция Спирмена между диапазоном модуляции ИЧССД и коэффициентом интеллекта IQ оказалась на границе уровня значимости ($R=0.49$; $p=0.05$), показывая, что снижение

диапазона модуляции ИЧССД у детей с РАС связано с задержкой развития (Рис. 19), тогда как для коэффициента аутизации AQ значимой корреляции не было обнаружено ($R = -0.21$; $p = 0.41$).

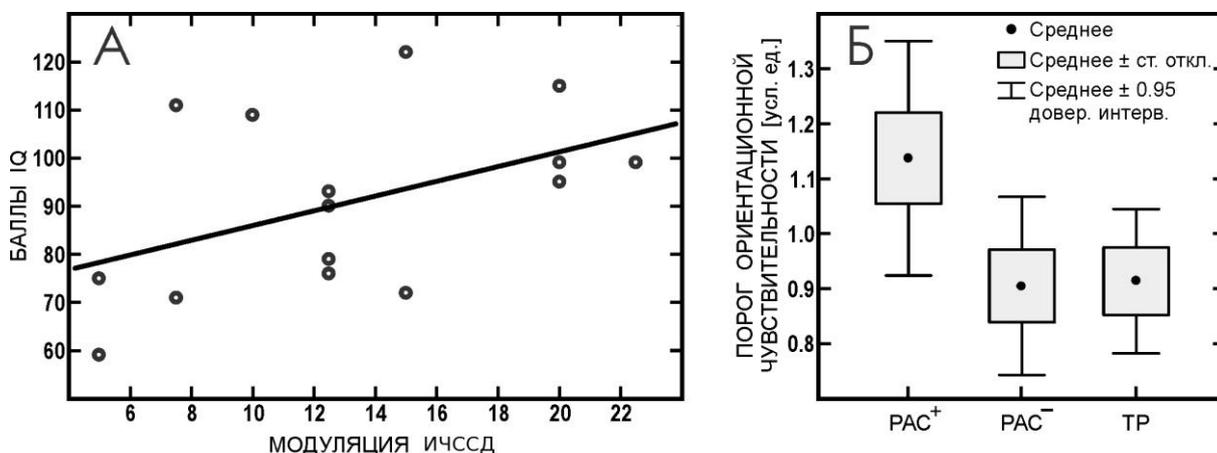


Рис. 19. Корреляции диапазона модуляций частоты гамма-ответа с характеристиками поведения у детей с РАС. А - коэффициент интеллекта, Б - психофизические пороги ориентационной чувствительности. РАС⁺ - дети с РАС, имеющие аномально узкий диапазон модуляций частоты ГО, РАС⁻ - дети с РАС, имеющие диапазон модуляций частоты ГО, как в норме.

Диапазон модуляции ИЧССД гамма-осцилляций и ориентационная чувствительность

Следующим шагом мы исследовали взаимосвязь между модуляцией частоты ГО, связанной со скоростью движения стимула и выполнением зрительной задачи на различение ориентации линий. У 13 детей с РАС и у 16 детей из контрольной группы имелись все измеренные показатели (порог ориентации наклонной линии и ИЧССД при трех скоростях стимуляции). Мы повторили предыдущий ковариационный анализ ANCOVA для этой, меньшей выборки. Взаимодействие «Группа * Скорость» осталось значимым ($F(2,50) = 5.08$; $\epsilon = 0.94$; $p < 0.02$), указывая на то, что участвующая в новом анализе подвыборка демонстрирует характерные межгрупповые различия в диапазоне модуляции ИЧССД.

Пороги ориентационной чувствительности для наклонных линий не различались между группой детей с РАС и контрольной группой

($F(1,27)=1.27$; $p=0.22$). Далее мы выполнили серию регрессионных анализов, чтобы проверить, предсказывает ли ИЧССД в гамма-диапазоне или диапазон модуляции ИЧССД пороги ориентационной чувствительности испытуемого. В качестве независимых переменных в анализ были включены возраст и показатель интеллекта IQ. В контрольной группе пороги ориентационной чувствительности не предсказывались ни значением ИЧССД, ни диапазоном модуляции ИЧССД (для всех частных корреляций $r's > 0.5$). В группе детей с РАС регрессионная модель, включавшая величину диапазона модуляции ИЧССД, объясняла 59% дисперсии порогового значения ($F(3,9)=5,93$; $p < 0.017$; для возраста $\beta = -0.38$; $p = 0.08$; для гамма-диапазона модуляции $\beta = -0.59$; $p < 0.03$; для IQ $\beta = -0.12$; не знач.). Непараметрическая корреляция между порогами ориентационной чувствительности и диапазоном модуляции ИЧССД также была значимой ($R = -0.72$; $p < 0.006$). Регрессионная модель, включавшая значение ИЧССД, была значимой только для условия «высокой» скорости ($F(3,9)=7,76$; $p < 0.01$; для возраста $\beta = -0.65$; $p < 0.01$; для ИЧССД $\beta = -0.63$; $p < 0.01$; для IQ $\beta = -0.12$; не знач.). Однако соответствующая непараметрическая корреляция не достигла уровня значимости ($R = -0.55$; $p = 0.06$). Таким образом, у детей с РАС худшая ориентационная чувствительность предсказывалась более узким диапазоном модуляции частоты ГО, и эта взаимосвязь не объяснялась ни возрастом, ни интеллектом.

Продолжая исследовать взаимосвязь между присутствием существенного сужения диапазона модуляции ИЧССД и порогами ориентационной чувствительности у детей с РАС, мы разделили их на две подгруппы. В первую подгруппу вошли 6 детей с РАС, имеющих значение диапазона модуляции ИЧССД, равное медиане (18.05 Гц) или ниже. Вторую подгруппу составили 7 детей с РАС, чьи значения превышали групповую медиану. В третью группу вошли все 16 детей с типичным развитием. Принимая во внимание малый и неравный размер групп, мы использовали для проверки основного эффекта группы непараметрический

односторонний дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса. Основной эффект оказался значим (критерий Краскела–Уоллиса: $H=7.68$; $p<0.022$), поэтому мы с помощью критерия Манна–Уитни сравнили «группу с недостаточным диапазоном модуляции ИЧССД» с остальной частью выборки детей с РАС и с выборкой типично развивающихся детей. Результаты этого сравнения представлены на рисунке 19Б. У детей с РАС, имеющих малый диапазон модуляции частоты ГО, порог различения углов наклонов наклонных линий был выше, чем у типично развивающихся детей ($Z=2.43$, $p<0.03$) и чем у детей с РАС, не имеющих таких трудностей ($Z=2.42$; $p<0.02$).

В целом, результаты отчетливо указывают на то, что атипично узкий диапазон модуляции ИЧССД в гамма-диапазоне и аномально слабая способность различать ориентацию наклонных линий связаны между собой и присутствуют у значительной части детей с РАС.

3.3.2. Обсуждение результатов

Наши результаты показывают, что специфичная для скорости пиковая частота гамма-ответа в диапазоне 50–120 Гц у типично развивающихся детей повышается с увеличением скорости движения зрительной стимуляции, тогда как у значительной доли детей с РАС прирост частоты ГО резко уменьшен. Это атипичное уменьшение наблюдалось в форме аномально сниженной мощности высокочастотных ГО при высокой скорости движения стимуляции на усредненных по группе спектрах гамма-ответа (Рис. 16, правый столбец). Оно также проявлялось как сниженный прирост ИЧССД в гамма-диапазоне вследствие увеличения скорости стимула с $1.2^\circ/\text{с}$ до $6^\circ/\text{с}$ как на индивидуальном (Рис. 17 e,f), так и на групповом (Рис. 18Б) уровнях. Диапазон модуляции частоты ГО, связанной со скоростью, обратно коррелировал со способностью различать ориентацию наклонной линии у детей с РАС, тогда как у типично развивающихся детей такой корреляции не наблюдалось.

Связанная со скоростью модуляция частоты высокочастотных гамма-осцилляций

Надежное увеличение мощности зрительных ГО у детей и подростков, вызванное движущимися концентрическими окружностями (Рис. 15), в целом согласуется с предыдущими данными, полученными на взрослых [70, 145, 161, 97]. С другой стороны, это первое исследование, в котором скорость движения стимула варьировали, чтобы выявить связанные со скоростью изменения частоты ГО и исследовать предполагаемый дефицит функциональной модуляции частоты ГО при РАС.

Результатом, общим для всех наших испытуемых, стало устойчивое монотонное увеличение частоты ГО, соответствовавшее увеличению скорости движения стимула от 1.2 °/с до 6°/с. Этот факт полностью согласуется с данными, полученными на животных с помощью ПЛП [56]. Такая устойчивая зависимость частоты гамма-ответа от скорости резко контрастирует с результатами исследований на человеке, не выявившими существенных изменений в частоте ГО в ответ на экспериментальные манипуляции с размером стимула [161, 112], контрастом [62] или пространственной частотой [60, 96]. Такое противоречие склонило авторов к заключению, что МЭГ не обладает достаточной чувствительностью к вызванным стимулом изменениям частоты ГО выше 70 Гц (возможно, по причине низкой амплитуды таких осцилляций) [145]. Наши результаты ставят под сомнение эту позицию, показывая, что зрительный гамма-ответ в частотном диапазоне 70–95 Гц отчетливо регистрируется затылочными – сенсорами МЭГ (Рис. 16, Рис. 17). Всестороннее обсуждение этого нового факта содержится в предыдущей главе диссертационного исследования, здесь же мы сосредоточились на предполагаемых нейронных механизмах нарушения модуляции частоты ГО у детей с РАС.

Типичные и атипичные свойства модуляции частоты зрительного гамма у детей с РАС

В предыдущих исследованиях ГО с использованием ЭЭГ у детей с РАС авторы сообщали об аномально повышенной или сниженной мощности индуцированных или вызванных зрительных осцилляций гамма-диапазона [57, 19, 58, 143, 144]. Так, в экспериментах с манипулированием пространственной частотой зрительных стимулов [93], степенью когерентности движущихся элементов [140] и ориентацией лица [144] при РАС был обнаружен атипично низкий темп роста мощности высокочастотных ГО (60–120 Hz). Вопреки нашим ожиданиям, ни пиковая частота, ни мощность ГО, индуцированных концентрическими окружностями, движущимися с низкой скоростью ($1.6^\circ/\text{с}$), не были изменены у испытуемых с РАС. Однако ситуация была принципиально иной при более высоких скоростях движения стимула: прирост частоты зрительный ГО был аномально уменьшен у существенной части выборки с РАС (Рис. 16, правый столбец). Таким образом, по крайней мере, для некоторых детей с РАС зрительно воспринимаемое движение окружающих предметов на высокой скорости представляет заметную преграду для эффективной коммуникации между нейронными популяциями путем синхронных высокочастотных ГО.

Этот результат указывает на существование патологического механизма, ограничивающего при РАС подъем частоты ГО, вызываемый скоростью. Известно, что генерация и поддержание ГО критическим образом зависят от нейронных сетей быстро разряжающихся чувствительных к парвальбумину ГАМК-ергических нейронов [12]. Нейрофизиологические исследования указывают на то, что частота и мощность ГО контролируются относительно независимыми нейросетевыми механизмами [74]. В отличие от мощности, частота ГО, лежащая в основе временных характеристик последовательностей импульсов при ГО, менее связана с возбудимостью основных клеток [155,

90]. По-видимому, частота ГО детерминируется преимущественно возбуждением тормозных нейронов через баланс между их тоническим возбуждением, зависимым от NMDA-рецепторов к глутамату, и их тоническим торможением, реализуемым через ГАМК-ергические рецепторы (см. подробное обсуждение в предыдущей главе). Более высокая скорость движения стимулов в нашем исследовании, видимо, вела к повышению тонической возбудимости тормозных клеток, что приводило к повышению частоты ГО в зрительной коре. Так как NMDA-зависимое возбуждение тормозных клеток играет ключевую роль в регуляции частоты осцилляций гамма-диапазона, то возможное объяснение малого повышения частоты гамма у детей с РАС – аномальное снижение зависящей от NMDAR возбудимости PV+ тормозных интернейронов.

Наша гипотеза о гипофункции NMDA рецепторов на PV+ тормозных интернейронах при РАС находит поддержку в целом ряде экспериментальных данных.

Во-первых, было показано [16], что у трансгенных мышей гипофункция NMDA рецепторов на PV+ тормозных интернейронах приводит к проявлению основных симптомов аутизма: снижению общительности и вокализаций, поведенческим стереотипиям [16]. У мутантных мышей линии «Shank2», демонстрирующих поведение, похожее на поведение при аутизме, и имеющих мутацию, аналогичную ассоциированной с РАС микроделеции в гене SHANK2 у человека, агонисты NMDA нормализуют функцию NMDA рецепторов и улучшают социальное взаимодействие [173]. В нейрофизиологическом исследовании [45] было обнаружено, что врожденная гипофункция NMDA рецепторов на PV+ тормозных интернейронах у трансгенных мышей вызывала множественный избирательный дефицит рецепторов ГАМК-A на основных клетках, увеличивая возбудимость пирамидных клеток и избирательно разрушая PV+ тормозные интернейроны [45]. Эти изменения соответствуют результатам патологоанатомических исследований

мозгового вещества лиц с РАС, выявивших общий дефицит плотности ГАМК-А рецепторов на основных клетках ряда корковых областей и уменьшение в них числа парвальбумин-содержащих интернейронов [105].

Во-вторых, и это наиболее важно для предлагаемой интерпретации, недавно было показано, что частичная блокада NMDA рецепторов в срезах первичной зрительной коры крыс вызывает значительное снижение доминирующей частоты высокочастотных ГО [107, 4]. Авторы доказали, что гипofункция NMDA-рецепторов замедляет пиковую частоту индуцированных высокочастотных ГО, снижая тоническую возбудимость PV+ интернейронов в верхних (II и III) слоях коры. Более того, избирательные неконкурентные антагонисты NMDA-рецепторов снижали частоту высокочастотных ГО в верхних слоях коры, но не оказывали влияния на доминирующую частоту низкочастотных ГО в нижних слоях коры.

Приведенные выше факты дают наиболее простое объяснение избирательных проблем с модуляцией частоты зрительных ГО, наблюдаемых в нашем исследовании у детей с РАС. Мы предполагаем, что слабый подъем частоты в зрительном высокочастотном ГО ответе на стимулы с большими скоростями (3,6°/с и 6°/с) при РАС объясняется гипofункцией NMDA-рецепторов на мембране PV+ интернейронов в верхних (II и III) слоях зрительной коры. Интересно, что присутствие нескольких спектральных пиков с близкими пиковыми частотами при каждой скорости стимула на усредненных спектрах мощности в нашем исследовании может частично объясняться нейрофизиологическими данными о многочисленности механизмов генерации ГО в различных слоях зрительной коры (Рис. 16). Экспериментальные данные указывают на то, что высокочастотные ГО в верхних слоях коры сосуществуют с низкочастотными ГО, которые независимо генерируются в более глубоких (V и VI) слоях зрительной коры и не так сильно реагируют на усиление возбуждающего входа [107]. Отсюда следует, что спектр изменений

мощности ГО при каждой скорости стимула в нашем исследовании может (по крайней мере, отчасти) отражать относительный вклад различных генераторов ГО. Возможно, что быстродвижущиеся стимулы сильнее стимулируют генераторы ГО в поверхностных слоях коры, что и вызывает резкое увеличение частоты ГО. Нарушение работы высокочастотных генераторов ГО у детей с РАС может объяснять низкую мощность высокочастотного компонента гамма-спектра (>80 Гц) даже при низкой скорости движения стимулов (Рис. 16; 1,2°/с: правая верхняя часть).

Отсутствие различий в мощности гамма-ответа при низкой скорости движения стимула между группой детей с РАС и группой типично развивающихся детей (Рис. 16), на первый взгляд, не согласуется с нашим объяснением, предполагающим гипofункцию NMDAR. В действительности генетические и оптогенетические исследования показывают повышенную фоновую мощность ГО («шум») и сниженную индуцированную стимулом активность гамма-диапазона («сигнал») у мышей с нарушенной регуляцией передачи сигнала через NMDA-рецепторы [22, 45]. Такое рассогласование между предлагаемой интерпретацией наших результатов и данными исследований на животных можно объяснить многообразием молекулярных путей, ведущих к нарушению сигнальной функции NMDAR, с очень различающимся эффектом воздействия на ГО и на мозговые функции. Также маловероятно, что активность NMDAR у лиц с РАС снижена в той же степени, что и у генетически модифицированных мышей. Патологию мозга у детей с РАС могут характеризовать более тонкие повреждения и/или избирательные, регион- или слой-специфичные аномалии NMDA-рецепторов.

Приведенная выше интерпретация не исключает возможности того, что изменения локальных или крупномасштабных нейросетей, которые могут снижать частоту высокочастотный ГО, также могут вносить вклад в наблюдаемый дефицит модуляции гамма-частоты у лиц с РАС. Конкретнее, высокая скорость движения зрительной стимуляции может увеличивать

гамма-частоты благодаря обратной связи к первичной зрительной коре (V1) от вышележащих зон, например, зоны МТ, входящей в дорсальный зрительный поток, которая более чувствительна к быстро движущимся стимулам, чем зона V1 [118]. В этом случае трудности с модуляцией гамма-частоты при РАС могут быть вызваны аномальными связями между V1 и высшими зрительными зонами [118]. Однако Гизельман и Тиль [51] отмечают, что проекции, обеспечивающие обратную связь, вряд ли являются вероятными источниками модуляции гамма-частоты в первичной зрительной коре, так как их мишенями служат главным образом пирамидные клетки, тогда как терминалы на тормозных интернейронах редки. Как следствие, наиболее вероятным фактором наблюдаемой аномалии в модуляции частоты зрительного гамма при РАС становится передача сигнала, опосредуемая NMDA-рецепторами на ГАМК-ергических PV+ интернейронах в зоне V1.

Психофизические корреляты измененного диапазона модуляции ИЧССД гамма-осцилляций у детей с РАС

У детей с типичным развитием порог наклонной ориентации линии не коррелировал ни с индивидуальной пиковой частотой ГО, ни с модуляцией связанной со скоростью частоты ГО. Этот результат не соответствует данным Эддена с соавторами [37], которые продемонстрировали надежную обратную взаимосвязь между индивидуальной пиковой частотой зрительного гамма-ответа и порогом наклонной ориентации линии у типичных взрослых. Такое рассогласование можно объяснить возрастом наших испытуемых. В действительности, возрастные изменения в миелинизации корковых волокон, числе синапсов, особенностях передачи сигнала при помощи NMDA, AMPA (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота) и ГАМК – все они могут оказывать воздействие на ГО [157], влиять на индивидуальную частоту ГО и объяснять возрастные изменения

ее функциональных коррелятов. В самом деле, и в группе детей с РАС, и в контрольной группе мы обнаружили надежное снижение с возрастом ИЧССД при низкой скорости стимула. Очевидно, что для сужения диапазона потенциальных объяснений такого рассогласования нужны исследования, которые включали бы испытуемых из различных возрастных групп.

В отличие от типично развивающихся детей, для группы детей с РАС была получена надежная обратная корреляция между величиной модуляции ИЧССД и порогом ориентации наклонной линии. Мы должны подчеркнуть, что на групповом уровне дети с РАС не отличались достоверно от контрольной группы по выполнению задания на различение ориентации линий. Однако подгруппа детей с РАС, которые характеризовались выраженными малыми модуляциями частоты ГО, отличалась и от контрольной группы, и от остальных детей с РАС худшей зрительной чувствительностью к изменениям в ориентации наклонной линии (Рис. 19Б). Так как и частота ГО, и психофизический показатель предположительно зависят от функционирования тормозных нейросетей в зрительной коре, наши данные показывают, что измененное функционирование зрительной системы, и аномалии ритмической активности мозга в выделенной подгруппе детей с РАС связаны с нарушениями этого общего механизма работы нейросетей.

Эдден с соавторами полагают, что и индивидуальное разнообразие значений частоты зрительного гамма-ответа, и вариации в значении порога различения ориентации линий могут быть связаны с различиями в силе ГАМК-ергического торможения в зоне V1 [37]. Однако маловероятно, что узкий диапазон модуляции частоты ГО, наблюдаемый у подгруппы детей с РАС, объясняется предполагаемыми нарушениями рецепторов ГАМК и/или концентрацией ГАМК в зрительной коре. Во-первых, недавние исследования на человеке показали, что фармакологические манипуляции с ГАМК-ергической передачей сигнала не влияют на частоту зрительных ГО,

измеренных методом МЭГ [97, 132]. Во-вторых, исследования *in vitro* показывают, что любые аномалии рецепторов ГАМК-А на интернейронах должны сопровождаться увеличением пиковой частоты зрительных ГО, вызванных возбуждающим входом в зрительную кору [90, 40], то есть изменением частоты ГО, прямо противоположным тому, которое мы наблюдали у детей с РАС. Опираясь на данные о том, что 1) увеличение частоты зрительных ГО тесно взаимосвязано с передачей сигнала через NMDA-рецепторы на ГАМК-ергических интернейронах, 2) и 3), мы предполагаем, что и сужение диапазона модуляции частоты ГО, и атипично высокие пороги ориентации линий могут представлять собой некоторые из наблюдаемых последствий аномально сниженной возбудимости PV+ тормозных интернейронов в зрительной коре. Мы также предполагаем, что вероятной причиной этого нарушения служит конституциональная гиподисфункция NMDA-рецепторов.

Описанные нами аномалии частоты зрительных ГО могут быть связаны со степенью выраженности дисфункции NMDAR на PV+ тормозных интернейронах в зрительной коре, но не в других областях коры, более тесно связанных с социальными и/или когнитивными функциями. В действительности, мы не обнаружили корреляции между модуляцией частоты зрительного гамма и коэффициентом AQ – показателем уровня социального взаимодействия у испытуемых с РАС. Однако мы наблюдали прямую взаимосвязь между малым диапазоном модуляции частоты гамма и выраженностью задержки психического развития в группе детей с РАС (Рис. 19А). Результаты работ на животных показывают, что избирательное повреждение передачи сигнала через NMDAR в PV+ тормозных интернейронах в различных областях мозга приводит к нарушению процессов обучения и памяти [22]. Опираясь на эти данные, мы предполагаем, что значительное сужение диапазона модуляции частоты ГО в зрительных нейросетях может (по крайней мере, косвенно) отражать более распространенное нарушение, связанное с NMDA, у тех

детей с РАС, которые имеют одновременно и РАС, и задержку развития.

Возникает вопрос, связан ли малый диапазон модуляции частоты зрительных ГО скоростью движения зрительного стимула со специфическим нарушением зрительной обработки движения стимулов на высоких скоростях у лиц с РАС. Точный и быстрый зрительный анализ движения стимула фундаментально важен для осуществления и контроля двигательной активности. В нашей работе стимулы представляли собой относительно большие (18 угловых градусов) решетки из концентрических окружностей, которые двигались в направлении центра. Они были похожи (хотя меньше по размерам) на стимулы, использовавшиеся ранее для изучения того, как изменения в зрительном потоке влияют на поздние рефлексы у детей с РАС [48, 49]. Зрительный поток – это паттерн динамической зрительной информации, который проецируется на сетчатку в течение всего времени, когда индивид движется относительно окружающей среды. Для имитации таких изменений зрительного потока обычно используют сужающиеся или расширяющиеся круговые решетки, вызывающие иллюзию собственного движения. Было показано, что дети с РАС и задержкой психического развития испытывают затруднения с двигательным ответом на зрительный поток от большого поля зрения, который обычно запускает реакцию корректировки позы [48, 49]. Примечательно, что этот дефицит наблюдался только при высокой скорости движения зрительного стимула, тогда как более медленные изменения зрительного потока вызывали типичную позднюю реакцию [49]. Авторы предполагают, что атипичная моторная реакция на зрительный поток у наблюдателя с РАС и умственной отсталостью может отражать аномальную взаимосвязь между зрительной и моторной системами [50, 48] вследствие того, что их моторная система получает атипичный вход от зрительной. Остается без ответа вопрос о том, почему эти нарушения так чувствительны к быстрым изменениям в зрительном потоке. Наши результаты позволяют понять возможные нейронные механизмы такой

атипичной зрительно-моторной связи. Как предполагают Майер с соавторами [89], высокочастотная гамма-активность в поверхностных слоях коры связана преимущественно с корково-корковой обработкой, поскольку эфферентные проекции от этих слоев идут преимущественно к экстрастриарным областям. Чтобы можно было обработать информацию о быстродвижущемся объекте и вовремя дать на него точный ответ, требуется более быстрое и точное взаимодействие нейронов между вовлеченными в этот процесс корковыми зонами. Возможно, что более быстрая межнейронная коммуникация имеет место при более высоких частотах ГО. Неспособность повысить в достаточной мере частоту ГО в соответствии с ускоренными изменениями в поле зрения может вызывать нарушение адаптации к «слишком быстро движущейся» среде у людей с РАС. В будущих исследованиях можно было бы сравнить детей с РАС, демонстрирующих аномальную позную реакцию на зрительный поток, с детьми РАС без данной особенности, чтобы узнать, не проявятся ли между этими группами детей различия в модуляции ГО, связанного со скоростью зрительного потока, также атипичное зрительно-моторное взаимодействие.

ГЛАВА 4: ОБЩЕЕ ОБСУЖДЕНИЕ

Используя неинвазивную регистрацию МЭГ, мы показали, что высокочастотная гамма-активность в сенсомоторной коре может запускаться не только проприоцептивной обратной связью вследствие начала движений контралатерального пальца руки, но также зрительной обратной связью от зеркального изображения движущегося пальца. Функциональная роль этих сенсомоторно-корковых осцилляций остается неустановленной. Если верна точка зрения, что высокочастотные гамма-осцилляции отражают проприоцептивный контроль дискретных движений через обратную связь, то данные настоящего исследования указывают на то, что зрительная информация об исполнении движения, синхронизированная с моторной командой, может изменить режим обработки в сенсомоторной коре таким способом, который высоко специфичен для собственных движений индивида. Мы предполагаем, что высокочастотный ответ на зеркальное отражение руки в сенсомоторной коре может, по крайней мере, частично, отражать нейронный механизм, лежащий в основе иллюзии зеркальной руки.

Роль, которую играют гамма-осцилляции в обработке сенсорной информации, их нейрохимические основы и предполагаемые функциональные последствия их атипичной динамики при нейропсихиатрических нарушениях – предметы оживленных дискуссий в литературе. В этом контексте полученные нами данные о сниженной модуляции частоты высокочастотный ГО скоростью движения зрительного стимула у детей и подростков с РАС представляют значительный интерес.

В то время как в предыдущих исследованиях изучалась взаимосвязь РАС со сниженной или повышенной мощностью гамма-осцилляций, вызванных зрительным или слуховым входом, работы по изучению взаимосвязи между этим поведенческим фенотипом и модуляцией частоты гамма при повышении функциональной нагрузки отсутствуют.

Манипулируя скоростью зрительно воспринимаемого движения, мы обнаружили существенный недостаток модуляции гамма-частоты у части детей и подростков с РАС. Мы также продемонстрировали связь между сужением диапазона модуляции частоты гамма и атипичным функционированием зрительного восприятия при РАС. Наши данные указывают на то, что трудности ускоренной обработки зрительных событий на уровне коры у людей с РАС могут служить показателем сниженной функциональности тормозных механизмов, участвующих в осуществлении такой базовой зрительной функции, как различение ориентации линий. Мы полагаем, что в свете результатов исследований на животных сниженная модуляция частоты гамма-осцилляций скоростью зрительной стимуляции может быть связана с конституциональной дисфункцией передачи сигнала посредством NMDA-рецепторов ГАМК-ергических нейронов у людей с РАС. Наш подход дополняет недавние попытки идентифицировать при помощи нейрохимических, генетических и оптогенетических исследований различные молекулярные пути и клеточные механизмы, лежащие в основе общего поведенческого фенотипа РАС. Исследования модуляции частоты зрительных гамма-осцилляций, зарегистрированных при помощи МЭГ, могут оказать значительную помощь в понимании нейронных нарушений, возникающих в результате искаженной регуляции передачи сигнала через NMDA-рецепторы на PV+ тормозных интернейронах при нейропсихиатрических расстройствах.

ВЫВОДЫ

1. Произвольные движения пальцем левой и правой руки индуцируют высокочастотные гамма-осцилляции (55 -85 Гц) в сенсомоторной коре полушария контралатерального движению.
2. Зрительная обратная связь об иллюзорном движении руки запускает гамма-осцилляции в полушарии контралатеральном "зеркальной руке" в отсутствие проприоцептивного входа в кору.
3. Условием генерации сенсомоторных гамма-осцилляций является совпадение во времени моторной команды к началу движения и проприоцептивной либо зрительной обратной связи о совершении намеренного двигательного акта. Таким образом, сенсомоторные гамма-осцилляции могут отражать механизм, лежащий в основе восприятия собственных произвольных движений.
4. У детей увеличение скорости движения контрастного зрительного стимула приводит к росту частоты индуцированных стимулом зрительных гамма-осцилляций, связанных с увеличением возбуждения тормозных интернейронов. Увеличение частоты ГО при нарастании скорости движения косвенно свидетельствует об ускоренной передаче сигнала между нейронными популяциями, вовлеченными в обработку быстро меняющегося стимула.
5. Частота зрительных гамма-осцилляций падает, а диапазон зависимых от скорости стимула модуляций частоты (динамический диапазон) значительно увеличивается в возрасте от 8 до 15 лет. Возрастные изменения частоты гамма-осцилляций, прямо противоположны возрастной динамике более медленных ритмов энцефалограммы и обусловлены снижением тонической возбудимости тормозных нейронов при созревании.
6. Исследованная группа детей с РАС в возрасте от 8 до 15 лет оказалась гетерогенной в отношении динамического диапазона

модуляций частоты гамма-осцилляций. Около четверти детей с РАС демонстрируют аномально малый динамический диапазон модуляций частоты гамма-осцилляций под влиянием роста скорости движения стимула.

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ПЛП — Потенциалы локального поля

ГО — Гамма-осцилляций

ЭЭГ — Электроэнцефалограмма

ВП — Вызванный потенциал

МЭГ — Магнитоэнцефалография

ЭКоГ — Электrokортикография

РАС — Расстройства аутистического спектра

ERS / ERD — Event-related synchronization and depression, связанная с событием синхронизация и депрессия осцилляций в ЭЭГ/МЭГ

фМРТ — Функциональная магниторезонансная томография

ПД — Потенциал действия

ЭМГ — Электромиография

ТМС — Транскраниальная магнитная стимуляция

ЧССД — Частотная полоса, специфичная для определенной скорости движения

ИЧССД — Индивидуальный частотный пик, специфичный для определенной скорости движения

ЗЗОС — Зеркальная зрительная обратная связь

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Эделмен Дж, М. В., Алексеенко Н., Соколов Е. Разумный мозг / Эделмен Дж, М. В., Алексеенко Н., Соколов Е. — Москва: Мир, 1981. — 135 с.
2. Adams, R. A., Shipp S., Friston K. J. Predictions not commands: active inference in the motor system / Adams, R. A., Shipp S., Friston K. J. // Brain structure & function. — 2013. — Т. 218. — № 3. — С. 611-43.
3. Andersen, R. A., Snyder L. H., Bradley D. C., Xing J. Multimodal representation of space in the posterior parietal cortex and its use in planning movements / Andersen, R. A., Snyder L. H., Bradley D. C., Xing J. // Annual review of neuroscience. — 1997. — Т. 20. — №. — С. 303-30.
4. Anver, H., Ward P. D., Magony A., Vreugdenhil M. NMDA receptor hypofunction phase couples independent gamma-oscillations in the rat visual cortex / Anver, H., Ward P. D., Magony A., Vreugdenhil M. // Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. — 2011. — Т. 36. — № 2. — С. 519-28.
5. Association, A. P. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV-TR fourth edition (text revision) / Association, A. P. // 2000. —. — №. —.
6. Atallah, B. V., Scanziani M. Instantaneous modulation of gamma oscillation frequency by balancing excitation with inhibition / Atallah, B. V., Scanziani M. // Neuron. — 2009. — Т. 62. — № 4. — С. 566-77.
7. Auyeung, B., Baron-Cohen S., Wheelwright S., Allison C. The Autism Spectrum Quotient: Children's Version (AQ-Child) / Auyeung, B., Baron-Cohen S., Wheelwright S., Allison C. // Journal of autism and developmental disorders. — 2008. — Т. 38. — № 7. — С. 1230-40.
8. Avikainen, S., Forss N., Hari R. Modulated activation of the human SI and SII cortices during observation of hand actions / Avikainen, S., Forss N., Hari R. // NeuroImage. — 2002. — Т. 15. — № 3. — С. 640-6.
9. Ball, T., Demandt E., Mutschler I., Neitzel E., Mehring C., Vogt K., Aertsen A., Schulze-Bonhage A. Movement related activity in the high gamma range of the

- human EEG / *Ball, T., Demandt E., Mutschler I., Neitzel E., Mehring C., Vogt K., Aertsen A., Schulze-Bonhage A.* // *NeuroImage*. — 2008. — T. 41. — № 2. — C. 302-10.
10. *Bardouille, T., Picton T. W., Ross B.* Attention modulates beta oscillations during prolonged tactile stimulation / *Bardouille, T., Picton T. W., Ross B.* // *The European journal of neuroscience*. — 2010. — T. 31. — № 4. — C. 761-9.
11. *Baron-Cohen, S., Hoekstra R. A., Knickmeyer R., Wheelwright S.* The Autism-Spectrum Quotient (AQ)--adolescent version / *Baron-Cohen, S., Hoekstra R. A., Knickmeyer R., Wheelwright S.* // *Journal of autism and developmental disorders*. — 2006. — T. 36. — № 3. — C. 343-50.
12. *Bartos, M., Vida I., Jonas P.* Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks / *Bartos, M., Vida I., Jonas P.* // *Nature reviews. Neuroscience*. — 2007. — T. 8. — № 1. — C. 45-56.
13. *Bastiaansen, M., Hagoort P.* Event-induced theta responses as a window on the dynamics of memory / *Bastiaansen, M., Hagoort P.* // *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. — 2003. — T. 39. — № 4-5. — C. 967-92.
14. *Bastiaansen, M. C., Posthuma D., Groot P. F., de Geus E. J.* Event-related alpha and theta responses in a visuo-spatial working memory task / *Bastiaansen, M. C., Posthuma D., Groot P. F., de Geus E. J.* // *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. — 2002. — T. 113. — № 12. — C. 1882-93.
15. *Bastos, A. M., Usrey W. M., Adams R. A., Mangun G. R., Fries P., Friston K. J.* Canonical microcircuits for predictive coding / *Bastos, A. M., Usrey W. M., Adams R. A., Mangun G. R., Fries P., Friston K. J.* // *Neuron*. — 2012. — T. 76. — № 4. — C. 695-711.
16. *Billingslea, E. N., Tatard-Leitman V. M., Anguiano J., Jutzeler C. R., Suh J., Saunders J. A., Morita S., Featherstone R. E., Ortinski P. I., Gandal M. J., Lin R., Liang Y., Gur R. E., Carlson G. C., Hahn C. G., Siegel S. J.* Parvalbumin cell ablation of NMDA-R1 causes increased resting network excitability with

- associated social and self-care deficits / *Billingslea, E. N., Tatarad-Leitman V. M., Anguiano J., Jutzeler C. R., Suh J., Saunders J. A., Morita S., Featherstone R. E., Ortinski P. I., Gandal M. J., Lin R., Liang Y., Gur R. E., Carlson G. C., Hahn C. G., Siegel S. J.* // *Neuropsychopharmacology* : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. — 2014. — T. 39. — № 7. — C. 1603-13.
17. *Blatt, G. J., Fatemi S. H.* Alterations in GABAergic biomarkers in the autism brain: research findings and clinical implications / *Blatt, G. J., Fatemi S. H.* // *Anatomical record*. — 2011. — T. 294. — № 10. — C. 1646-52.
18. *Brosch, M., Bauer R., Eckhorn R.* Stimulus-dependent modulations of correlated high-frequency oscillations in cat visual cortex / *Brosch, M., Bauer R., Eckhorn R.* // *Cerebral cortex*. — 1997. — T. 7. — № 1. — C. 70-6.
19. *Brown, C., Gruber T., Boucher J., Rippon G., Brock J.* Gamma abnormalities during perception of illusory figures in autism / *Brown, C., Gruber T., Boucher J., Rippon G., Brock J.* // *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. — 2005. — T. 41. — № 3. — C. 364-76.
20. *Brunet, N. M., Bosman C. A., Vinck M., Roberts M., Oostenveld R., Desimone R., De Weerd P., Fries P.* Stimulus repetition modulates gamma-band synchronization in primate visual cortex / *Brunet, N. M., Bosman C. A., Vinck M., Roberts M., Oostenveld R., Desimone R., De Weerd P., Fries P.* // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2014. — T. 111. — № 9. — C. 3626-31.
21. *Campbell, A. E., Sumner P., Singh K. D., Muthukumaraswamy S. D.* Acute effects of alcohol on stimulus-induced gamma oscillations in human primary visual and motor cortices / *Campbell, A. E., Sumner P., Singh K. D., Muthukumaraswamy S. D.* // *Neuropsychopharmacology* : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. — 2014. — T. 39. — № 9. — C. 2104-13.
22. *Carlen, M., Meletis K., Siegle J. H., Cardin J. A., Futai K., Vierling-Claassen D., Ruhlmann C., Jones S. R., Deisseroth K., Sheng M., Moore C. I., Tsai L. H. A*

- critical role for NMDA receptors in parvalbumin interneurons for gamma rhythm induction and behavior / *Carlen, M., Meletis K., Siegle J. H., Cardin J. A., Futai K., Vierling-Claassen D., Ruhlmann C., Jones S. R., Deisseroth K., Sheng M., Moore C. I., Tsai L. H.* // *Molecular psychiatry*. — 2012. — T. 17. — № 5. — C. 537-48.
23. *Carmignoto, G., Vicini S.* Activity-dependent decrease in NMDA receptor responses during development of the visual cortex / *Carmignoto, G., Vicini S.* // *Science*. — 1992. — T. 258. — № 5084. — C. 1007-11.
24. *Casanova, M. F., Buxhoeveden D. P., Switala A. E., Roy E.* Minicolumnar pathology in autism / *Casanova, M. F., Buxhoeveden D. P., Switala A. E., Roy E.* // *Neurology*. — 2002. — T. 58. — № 3. — C. 428-32.
25. *Cheyne, D., Bells S., Ferrari P., Gaetz W., Bostan A. C.* Self-paced movements induce high-frequency gamma oscillations in primary motor cortex / *Cheyne, D., Bells S., Ferrari P., Gaetz W., Bostan A. C.* // *NeuroImage*. — 2008. — T. 42. — № 1. — C. 332-42.
26. *Cho, R. Y., Walker C. P., Polizzotto N. R., Wozny T. A., Fissell C., Chen C. M., Lewis D. A.* Development of sensory gamma oscillations and cross-frequency coupling from childhood to early adulthood / *Cho, R. Y., Walker C. P., Polizzotto N. R., Wozny T. A., Fissell C., Chen C. M., Lewis D. A.* // *Cerebral cortex*. — 2015. — T. 25. — № 6. — C. 1509-18.
27. *Claus, S., Velis D., Lopes da Silva F. H., Viergever M. A., Kalitzin S.* High frequency spectral components after secobarbital: the contribution of muscular origin--a study with MEG/EEG / *Claus, S., Velis D., Lopes da Silva F. H., Viergever M. A., Kalitzin S.* // *Epilepsy research*. — 2012. — T. 100. — № 1-2. — C. 132-41.
28. *Cousijn, H., Haegens S., Wallis G., Near J., Stokes M. G., Harrison P. J., Nobre A. C.* Resting GABA and glutamate concentrations do not predict visual gamma frequency or amplitude / *Cousijn, H., Haegens S., Wallis G., Near J., Stokes M. G., Harrison P. J., Nobre A. C.* // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2014. — T. 111. —

№ 25. — C. 9301-6.

29. Cram, J., Criswell E., *Static Assessment and Clinical Protocol in Introduction to surface electromyography*. 2011, Jones and Bartlett Publishers.

30. Crone, N. E., Sinai A., Korzeniewska A. High-frequency gamma oscillations and human brain mapping with electrocorticography / Crone, N. E., Sinai A., Korzeniewska A. // *Progress in brain research*. — 2006. — T. 159. — №. — C. 275-95.

31. Crone, N. E., Korzeniewska A., Franaszczuk P. J. Cortical gamma responses: searching high and low / Crone, N. E., Korzeniewska A., Franaszczuk P. J. // *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*. — 2011. — T. 79. — № 1. — C. 9-15.

32. Crone, N. E., Miglioretti D. L., Gordon B., Lesser R. P. Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. II. Event-related synchronization in the gamma band / Crone, N. E., Miglioretti D. L., Gordon B., Lesser R. P. // *Brain : a journal of neurology*. — 1998. — T. 121 (Pt 12). — №. — C. 2301-15.

33. Crone, N. E., Boatman D., Gordon B., Hao L. Induced electrocorticographic gamma activity during auditory perception. Brazier Award-winning article, 2001 / Crone, N. E., Boatman D., Gordon B., Hao L. // *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. — 2001. — T. 112. — № 4. — C. 565-82.

34. De Ridder, D., Elgoyhen A. B., Romo R., Langguth B. Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks / De Ridder, D., Elgoyhen A. B., Romo R., Langguth B. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2011. — T. 108. — № 20. — C. 8075-80.

35. Desimone, R., Duncan J. Neural mechanisms of selective visual attention / Desimone, R., Duncan J. // *Annual review of neuroscience*. — 1995. — T. 18. — №. — C. 193-222.

36. Eckhorn, R., Frien A., Bauer R., Woelbern T., Kehr H. High frequency (60-90

Hz) oscillations in primary visual cortex of awake monkey / *Eckhorn, R., Frien A., Bauer R., Woelbern T., Kehr H.* // *Neuroreport.* — 1993. — T. 4. — № 3. — C. 243-6.

37. *Edden, R. A., Muthukumaraswamy S. D., Freeman T. C., Singh K. D.* Orientation discrimination performance is predicted by GABA concentration and gamma oscillation frequency in human primary visual cortex / *Edden, R. A., Muthukumaraswamy S. D., Freeman T. C., Singh K. D.* // *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.* — 2009. — T. 29. — № 50. — C. 15721-6.

38. *Engel, A. K., Fries P.* Beta-band oscillations--signalling the status quo? / *Engel, A. K., Fries P.* // *Current opinion in neurobiology.* — 2010. — T. 20. — № 2. — C. 156-65.

39. *Fadiga, L., Craighero L., Olivier E.* Human motor cortex excitability during the perception of others' action / *Fadiga, L., Craighero L., Olivier E.* // *Current opinion in neurobiology.* — 2005. — T. 15. — № 2. — C. 213-8.

40. *Ferando, I., Mody I.* In vitro gamma oscillations following partial and complete ablation of delta subunit-containing GABAA receptors from parvalbumin interneurons / *Ferando, I., Mody I.* // *Neuropharmacology.* — 2015. — T. 88. — №. — C. 91-8.

41. *Fogassi, L., Luppino G.* Motor functions of the parietal lobe / *Fogassi, L., Luppino G.* // *Current opinion in neurobiology.* — 2005. — T. 15. — № 6. — C. 626-31.

42. *Fries, P.* A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence / *Fries, P.* // *Trends in cognitive sciences.* — 2005. — T. 9. — № 10. — C. 474-80.

43. *Gaetz, W., Roberts T. P., Singh K. D., Muthukumaraswamy S. D.* Functional and structural correlates of the aging brain: relating visual cortex (V1) gamma band responses to age-related structural change / *Gaetz, W., Roberts T. P., Singh K. D., Muthukumaraswamy S. D.* // *Human brain mapping.* — 2012. — T. 33. — № 9. — C. 2035-46.

44. *Gandal, M. J., Anderson R. L., Billingslea E. N., Carlson G. C., Roberts T. P., Siegel S. J.* Mice with reduced NMDA receptor expression: more consistent with autism than schizophrenia? / *Gandal, M. J., Anderson R. L., Billingslea E. N., Carlson G. C., Roberts T. P., Siegel S. J.* // *Genes, brain, and behavior.* — 2012. — T. 11. — № 6. — C. 740-50.
45. *Gandal, M. J., Sisti J., Klook K., Ortinski P. I., Leitman V., Liang Y., Thieu T., Anderson R., Pierce R. C., Jonak G., Gur R. E., Carlson G., Siegel S. J.* GABAB-mediated rescue of altered excitatory-inhibitory balance, gamma synchrony and behavioral deficits following constitutive NMDAR-hypofunction / *Gandal, M. J., Sisti J., Klook K., Ortinski P. I., Leitman V., Liang Y., Thieu T., Anderson R., Pierce R. C., Jonak G., Gur R. E., Carlson G., Siegel S. J.* // *Translational psychiatry.* — 2012. — T. 2. — №. — C. e142.
46. *Garry, M. I., Loftus A., Summers J. J.* Mirror, mirror on the wall: viewing a mirror reflection of unilateral hand movements facilitates ipsilateral M1 excitability / *Garry, M. I., Loftus A., Summers J. J.* // *Experimental brain research.* — 2005. — T. 163. — № 1. — C. 118-22.
47. *Gazzola, V., Keysers C.* The observation and execution of actions share motor and somatosensory voxels in all tested subjects: single-subject analyses of unsmoothed fMRI data / *Gazzola, V., Keysers C.* // *Cerebral cortex.* — 2009. — T. 19. — № 6. — C. 1239-55.
48. *Gepner, B., Mestre D.* Rapid visual-motion integration deficit in autism / *Gepner, B., Mestre D.* // *Trends in cognitive sciences.* — 2002. — T. 6. — № 11. — C. 455.
49. *Gepner, B., Mestre D. R.* Brief report: postural reactivity to fast visual motion differentiates autistic from children with Asperger syndrome / *Gepner, B., Mestre D. R.* // *Journal of autism and developmental disorders.* — 2002. — T. 32. — № 3. — C. 231-8.
50. *Gepner, B., Mestre D., Masson G., de Schonen S.* Postural effects of motion vision in young autistic children / *Gepner, B., Mestre D., Masson G., de Schonen S.* // *Neuroreport.* — 1995. — T. 6. — № 8. — C. 1211-4.

51. *Gieselmann, M. A., Thiele A.* Comparison of spatial integration and surround suppression characteristics in spiking activity and the local field potential in macaque V1 / *Gieselmann, M. A., Thiele A.* // The European journal of neuroscience. — 2008. — T. 28. — № 3. — C. 447-59.
52. *Gillberg, C., Coleman M.* The biology of the autistic syndromes / *Gillberg, C., Coleman M.* —: Cambridge University Press, 2000. — c.
53. *Goldman, R. I., Stern J. M., Engel J., Jr., Cohen M. S.* Simultaneous EEG and fMRI of the alpha rhythm / *Goldman, R. I., Stern J. M., Engel J., Jr., Cohen M. S.* // Neuroreport. — 2002. — T. 13. — № 18. — C. 2487-92.
54. *Goncharova, II, McFarland D. J., Vaughan T. M., Wolpaw J. R.* EMG contamination of EEG: spectral and topographical characteristics / *Goncharova, II, McFarland D. J., Vaughan T. M., Wolpaw J. R.* // Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology. — 2003. — T. 114. — № 9. — C. 1580-93.
55. *Gonzalez-Burgos, G, Lewis D. A.* NMDA receptor hypofunction, parvalbumin-positive neurons, and cortical gamma oscillations in schizophrenia / *Gonzalez-Burgos, G, Lewis D. A.* // Schizophrenia bulletin. — 2012. — T. 38. — № 5. — C. 950-7.
56. *Gray, C. M., Viana Di Prisco G.* Stimulus-dependent neuronal oscillations and local synchronization in striate cortex of the alert cat / *Gray, C. M., Viana Di Prisco G.* // The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. — 1997. — T. 17. — № 9. — C. 3239-53.
57. *Grice, S. J., Spratling M. W., Karmiloff-Smith A., Halit H., Csibra G., de Haan M., Johnson M. H.* Disordered visual processing and oscillatory brain activity in autism and Williams syndrome / *Grice, S. J., Spratling M. W., Karmiloff-Smith A., Halit H., Csibra G., de Haan M., Johnson M. H.* // Neuroreport. — 2001. — T. 12. — № 12. — C. 2697-700.
58. *Gross, E., El-Baz A. S., Sokhadze G. E., Sears L., Casanova M. F., Sokhadze E. M.* Induced Eeg Gamma Oscillation Alignment Improves Differentiation between Autism and Adhd Group Responses in a Facial Categorization Task /

- Gross, E., El-Baz A. S., Sokhadze G. E., Sears L., Casanova M. F., Sokhadze E. M. // *Journal of neurotherapy*. — 2012. — T. 16. — № 2. — C. 78-91.
59. Gross, J., Schnitzler A., Timmermann L., Ploner M. Gamma oscillations in human primary somatosensory cortex reflect pain perception / Gross, J., Schnitzler A., Timmermann L., Ploner M. // *PLoS biology*. — 2007. — T. 5. — № 5. — C. e133.
60. Hadjipapas, A., Adjamian P., Swettenham J. B., Holliday I. E., Barnes G. R. Stimuli of varying spatial scale induce gamma activity with distinct temporal characteristics in human visual cortex / Hadjipapas, A., Adjamian P., Swettenham J. B., Holliday I. E., Barnes G. R. // *NeuroImage*. — 2007. — T. 35. — № 2. — C. 518-30.
61. Hadjipapas, A., Lowet E., Roberts M. J., Peter A., De Weerd P. Parametric variation of gamma frequency and power with luminance contrast: A comparative study of human MEG and monkey LFP and spike responses / Hadjipapas, A., Lowet E., Roberts M. J., Peter A., De Weerd P. // *NeuroImage*. — 2015. — T. 112. — №. — C. 327-40.
62. Hall, S. D., Holliday I. E., Hillebrand A., Singh K. D., Furlong P. L., Hadjipapas A., Barnes G. R. The missing link: analogous human and primate cortical gamma oscillations / Hall, S. D., Holliday I. E., Hillebrand A., Singh K. D., Furlong P. L., Hadjipapas A., Barnes G. R. // *NeuroImage*. — 2005. — T. 26. — № 1. — C. 13-7.
63. Hansen, P., Kringelbach M., Salmelin R. MEG: an introduction to methods / Hansen, P., Kringelbach M., Salmelin R. —: Oxford university press, 2010. — C.
64. Happe, F., Frith U. The neuropsychology of autism / Happe, F., Frith U. // *Brain : a journal of neurology*. — 1996. — T. 119 (Pt 4). — №. — C. 1377-400.
65. Hashimoto, T., Nguyen Q. L., Rotaru D., Keenan T., Arion D., Beneyto M., Gonzalez-Burgos G., Lewis D. A. Protracted developmental trajectories of GABAA receptor alpha1 and alpha2 subunit expression in primate prefrontal

cortex / Hashimoto, T., Nguyen Q. L., Rotaru D., Keenan T., Arion D., Beneyto M., Gonzalez-Burgos G., Lewis D. A. // *Biological psychiatry*. — 2009. — T. 65. — № 12. — C. 1015-23.

66. Hauck, M., Lorenz J., Engel A. K. Attention to painful stimulation enhances gamma-band activity and synchronization in human sensorimotor cortex / Hauck, M., Lorenz J., Engel A. K. // *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. — 2007. — T. 27. — № 35. — C. 9270-7.

67. Herbert, M. R., Ziegler D. A., Deutsch C. K., O'Brien L. M., Lange N., Bakardjiev A., Hodgson J., Adrien K. T., Steele S., Makris N., Kennedy D., Harris G. J., Caviness V. S., Jr. Dissociations of cerebral cortex, subcortical and cerebral white matter volumes in autistic boys / Herbert, M. R., Ziegler D. A., Deutsch C. K., O'Brien L. M., Lange N., Bakardjiev A., Hodgson J., Adrien K. T., Steele S., Makris N., Kennedy D., Harris G. J., Caviness V. S., Jr. // *Brain : a journal of neurology*. — 2003. — T. 126. — № Pt 5. — C. 1182-92.

68. Herrmann, C. S. Human EEG responses to 1-100 Hz flicker: resonance phenomena in visual cortex and their potential correlation to cognitive phenomena / Herrmann, C. S. // *Experimental brain research*. — 2001. — T. 137. — № 3-4. — C. 346-53.

69. Herrmann, C. S., Demiralp T. Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders / Herrmann, C. S., Demiralp T. // *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. — 2005. — T. 116. — № 12. — C. 2719-33.

70. Hoogenboom, N., Schoffelen J. M., Oostenveld R., Parkes L. M., Fries P. Localizing human visual gamma-band activity in frequency, time and space / Hoogenboom, N., Schoffelen J. M., Oostenveld R., Parkes L. M., Fries P. // *NeuroImage*. — 2006. — T. 29. — № 3. — C. 764-73.

71. Hudspeth, W. J., Pribram K. H. Psychophysiological indices of cerebral maturation / Hudspeth, W. J., Pribram K. H. // *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of*

Psychophysiology. — 1992. — T. 12. — № 1. — C. 19-29.

72. *Hughes, S. W., Crunelli V.* Just a phase they're going through: the complex interaction of intrinsic high-threshold bursting and gap junctions in the generation of thalamic alpha and theta rhythms / *Hughes, S. W., Crunelli V.* // International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology. — 2007. — T. 64. — № 1. — C. 3-17.

73. *Ihara, A., Hirata M., Yanagihara K., Ninomiya H., Imai K., Ishii R., Osaki Y., Sakihara K., Izumi H., Imaoka H., Kato A., Yoshimine T., Yorifuji S.* Neuromagnetic gamma-band activity in the primary and secondary somatosensory areas / *Ihara, A., Hirata M., Yanagihara K., Ninomiya H., Imai K., Ishii R., Osaki Y., Sakihara K., Izumi H., Imaoka H., Kato A., Yoshimine T., Yorifuji S.* // Neuroreport. — 2003. — T. 14. — № 2. — C. 273-7.

74. *Jia, X., Xing D., Kohn A.* No consistent relationship between gamma power and peak frequency in macaque primary visual cortex / *Jia, X., Xing D., Kohn A.* // The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. — 2013. — T. 33. — № 1. — C. 17-25.

75. *Kaplan, R., Doeller C. F., Barnes G. R., Litvak V., Duzel E., Bandettini P. A., Burgess N.* Movement-related theta rhythm in humans: coordinating self-directed hippocampal learning / *Kaplan, R., Doeller C. F., Barnes G. R., Litvak V., Duzel E., Bandettini P. A., Burgess N.* // PLoS biology. — 2012. — T. 10. — № 2. — C. e1001267.

76. *Kaufman, A. S.* KABC-II: Kaufman Assessment Battery for Children / *Kaufman, A. S.* —: AGS Pub., 2004. — c.

77. *Kenet, T.*, Sensory functions in ASD, in *The Neuropsychology of Autism.* Oxford University Press, New York, 2011. p. 215-224.

78. *Kirli, K. K., Ermentrout G. B., Cho R. Y.* Computational study of NMDA conductance and cortical oscillations in schizophrenia / *Kirli, K. K., Ermentrout G. B., Cho R. Y.* // Frontiers in computational neuroscience. — 2014. — T. 8. — №. — C. 133.

79. *Klimesch, W., Sauseng P., Hanslmayr S.* EEG alpha oscillations: the

- inhibition-timing hypothesis / *Klimesch, W., Sauseng P., Hanslmayr S.* // Brain research reviews. — 2007. — T. 53. — № 1. — C. 63-88.
80. *Kujala, J., Jung J., Bouvard S., Lecaigard F., Lothe A., Bouet R., Ciumas C., Ryvlin P., Jerbi K.* Gamma oscillations in V1 are correlated with GABA(A) receptor density: A multi-modal MEG and Flumazenil-PET study / *Kujala, J., Jung J., Bouvard S., Lecaigard F., Lothe A., Bouet R., Ciumas C., Ryvlin P., Jerbi K.* // Scientific reports. — 2015. — T. 5. — №. — C. 16347.
81. *Kumar, D. K., Pah N. D., Bradley A.* Wavelet analysis of surface electromyography to determine muscle fatigue / *Kumar, D. K., Pah N. D., Bradley A.* // IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering : a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. — 2003. — T. 11. — № 4. — C. 400-6.
82. *Lachaux, J. P., George N., Tallon-Baudry C., Martinerie J., Hugueville L., Minotti L., Kahane P., Renault B.* The many faces of the gamma band response to complex visual stimuli / *Lachaux, J. P., George N., Tallon-Baudry C., Martinerie J., Hugueville L., Minotti L., Kahane P., Renault B.* // NeuroImage. — 2005. — T. 25. — № 2. — C. 491-501.
83. *Lawrence, Y. A., Kemper T. L., Bauman M. L., Blatt G. J.* Parvalbumin-, calbindin-, and calretinin-immunoreactive hippocampal interneuron density in autism / *Lawrence, Y. A., Kemper T. L., Bauman M. L., Blatt G. J.* // Acta neurologica Scandinavica. — 2010. — T. 121. — № 2. — C. 99-108.
84. *Le Magueresse, C., Monyer H.* GABAergic interneurons shape the functional maturation of the cortex / *Le Magueresse, C., Monyer H.* // Neuron. — 2013. — T. 77. — № 3. — C. 388-405.
85. *Lewis, D. A.* Inhibitory neurons in human cortical circuits: substrate for cognitive dysfunction in schizophrenia / *Lewis, D. A.* // Current opinion in neurobiology. — 2014. — T. 26. — №. — C. 22-6.
86. *Lima, B., Singer W., Chen N. H., Neuenschwander S.* Synchronization dynamics in response to plaid stimuli in monkey V1 / *Lima, B., Singer W., Chen N. H., Neuenschwander S.* // Cerebral cortex. — 2010. — T. 20. — № 7. — C.

1556-73.

87. *Litvak, V., Mattout J., Kiebel S., Phillips C., Henson R., Kilner J., Barnes G., Oostenveld R., Daunizeau J., Flandin G., Penny W., Friston K.* EEG and MEG data analysis in SPM8 / *Litvak, V., Mattout J., Kiebel S., Phillips C., Henson R., Kilner J., Barnes G., Oostenveld R., Daunizeau J., Flandin G., Penny W., Friston K.* // *Computational intelligence and neuroscience.* — 2011. — Т. 2011. — №. — С. 852961.

88. *Lozano-Soldevilla, D., ter Huurne N., Cools R., Jensen O.* GABAergic modulation of visual gamma and alpha oscillations and its consequences for working memory performance / *Lozano-Soldevilla, D., ter Huurne N., Cools R., Jensen O.* // *Current biology : CB.* — 2014. — Т. 24. — № 24. — С. 2878-87.

89. *Maier, A., Adams G. K., Aura C., Leopold D. A.* Distinct superficial and deep laminar domains of activity in the visual cortex during rest and stimulation / *Maier, A., Adams G. K., Aura C., Leopold D. A.* // *Frontiers in systems neuroscience.* — 2010. — Т. 4. — №. —

90. *Mann, E. O., Mody I.* Control of hippocampal gamma oscillation frequency by tonic inhibition and excitation of interneurons / *Mann, E. O., Mody I.* // *Nature neuroscience.* — 2010. — Т. 13. — № 2. — С. 205-12.

91. *Mayston, M. J., Harrison L. M., Stephens J. A.* A neurophysiological study of mirror movements in adults and children / *Mayston, M. J., Harrison L. M., Stephens J. A.* // *Annals of neurology.* — 1999. — Т. 45. — № 5. — С. 583-94.

92. *Miller, R.* Cortico-hippocampal interplay and the representation of contexts in the brain / *Miller, R.* // *Berlin/Heidelberg.* — 1991. — №. —

93. *Milne, E., Scope A., Pascalis O., Buckley D., Makeig S.* Independent component analysis reveals atypical electroencephalographic activity during visual perception in individuals with autism / *Milne, E., Scope A., Pascalis O., Buckley D., Makeig S.* // *Biological psychiatry.* — 2009. — Т. 65. — № 1. — С. 22-30.

94. *Morgan, B., Maybery M., Durkin K.* Weak central coherence, poor joint

attention, and low verbal ability: independent deficits in early autism / *Morgan, B., Maybery M., Durkin K.* // *Developmental psychology*. — 2003. — T. 39. — № 4. — C. 646.

95. *Muthukumaraswamy, S. D.* Functional properties of human primary motor cortex gamma oscillations / *Muthukumaraswamy, S. D.* // *Journal of neurophysiology*. — 2010. — T. 104. — № 5. — C. 2873-85.

96. *Muthukumaraswamy, S. D., Singh K. D.* Spatiotemporal frequency tuning of BOLD and gamma band MEG responses compared in primary visual cortex / *Muthukumaraswamy, S. D., Singh K. D.* // *NeuroImage*. — 2008. — T. 40. — № 4. — C. 1552-60.

97. *Muthukumaraswamy, S. D., Singh K. D.* Visual gamma oscillations: the effects of stimulus type, visual field coverage and stimulus motion on MEG and EEG recordings / *Muthukumaraswamy, S. D., Singh K. D.* // *NeuroImage*. — 2013. — T. 69. — №. — C. 223-30.

98. *Muthukumaraswamy, S. D., Johnson B. W., Gaetz W. C., Cheyne D. O.* Neural processing of observed oro-facial movements reflects multiple action encoding strategies in the human brain / *Muthukumaraswamy, S. D., Johnson B. W., Gaetz W. C., Cheyne D. O.* // *Brain research*. — 2006. — T. 1071. — № 1. — C. 105-12.

99. *Muthukumaraswamy, S. D., Singh K. D., Swettenham J. B., Jones D. K.* Visual gamma oscillations and evoked responses: variability, repeatability and structural MRI correlates / *Muthukumaraswamy, S. D., Singh K. D., Swettenham J. B., Jones D. K.* // *NeuroImage*. — 2010. — T. 49. — № 4. — C. 3349-57.

100. *Muthukumaraswamy, S. D., Myers J. F., Wilson S. J., Nutt D. J., Hamandi K., Lingford-Hughes A., Singh K. D.* Elevating endogenous GABA levels with GAT-1 blockade modulates evoked but not induced responses in human visual cortex / *Muthukumaraswamy, S. D., Myers J. F., Wilson S. J., Nutt D. J., Hamandi K., Lingford-Hughes A., Singh K. D.* // *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. — 2013. — T. 38. — № 6. — C. 1105-12.

101. *Naue, N., Struber D., Frund I., Schadow J., Lenz D., Rach S., Korner U., Herrmann C. S.* Gamma in motion: pattern reversal elicits stronger gamma-band responses than motion / *Naue, N., Struber D., Frund I., Schadow J., Lenz D., Rach S., Korner U., Herrmann C. S.* // *NeuroImage*. — 2011. — T. 55. — № 2. — C. 808-17.
102. *Nojima, I., Mima T., Koganemaru S., Thabit M. N., Fukuyama H., Kawamata T.* Human motor plasticity induced by mirror visual feedback / *Nojima, I., Mima T., Koganemaru S., Thabit M. N., Fukuyama H., Kawamata T.* // *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. — 2012. — T. 32. — № 4. — C. 1293-300.
103. *Nunez, P. L.* Toward a quantitative description of large-scale neocortical dynamic function and EEG / *Nunez, P. L.* // *The Behavioral and brain sciences*. — 2000. — T. 23. — № 3. — C. 371-98; discussion 399-437.
104. *O'Donnell, R. D., Berkhout J., Adey W. R.* Contamination of scalp EEG spectrum during contraction of cranio-facial muscles / *O'Donnell, R. D., Berkhout J., Adey W. R.* // *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. — 1974. — T. 37. — № 2. — C. 145-51.
105. *Oblak, A. L., Gibbs T. T., Blatt G. J.* Reduced GABAA receptors and benzodiazepine binding sites in the posterior cingulate cortex and fusiform gyrus in autism / *Oblak, A. L., Gibbs T. T., Blatt G. J.* // *Brain research*. — 2011. — T. 1380. — №. — C. 218-28.
106. *Ohara, S., Ikeda A., Kunieda T., Yazawa S., Baba K., Nagamine T., Taki W., Hashimoto N., Mihara T., Shibasaki H.* Movement-related change of electrocorticographic activity in human supplementary motor area proper / *Ohara, S., Ikeda A., Kunieda T., Yazawa S., Baba K., Nagamine T., Taki W., Hashimoto N., Mihara T., Shibasaki H.* // *Brain : a journal of neurology*. — 2000. — T. 123 (Pt 6). — №. — C. 1203-15.
107. *Oke, O. O., Magony A., Anver H., Ward P. D., Jiruska P., Jefferys J. G., Vreugdenhil M.* High-frequency gamma oscillations coexist with low-frequency gamma oscillations in the rat visual cortex in vitro / *Oke, O. O., Magony A.,*

- Anver H., Ward P. D., Jiruska P., Jefferys J. G., Vreugdenhil M. // The European journal of neuroscience. — 2010. — T. 31. — № 8. — C. 1435-45.
108. Orekhova, E. V., Stroganova T. A., Posikera I. N., Elam M. EEG theta rhythm in infants and preschool children / Orekhova, E. V., Stroganova T. A., Posikera I. N., Elam M. // Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology. — 2006. — T. 117. — № 5. — C. 1047-62.
109. Orekhova, E. V., Stroganova T. A., Nygren G., Tsetlin M. M., Posikera I. N., Gillberg C., Elam M. Excess of high frequency electroencephalogram oscillations in boys with autism / Orekhova, E. V., Stroganova T. A., Nygren G., Tsetlin M. M., Posikera I. N., Gillberg C., Elam M. // Biological psychiatry. — 2007. — T. 62. — № 9. — C. 1022-9.
110. Paffen, C. L., van der Smagt M. J., te Pas S. F., Verstraten F. A. Center-surround inhibition and facilitation as a function of size and contrast at multiple levels of visual motion processing / Paffen, C. L., van der Smagt M. J., te Pas S. F., Verstraten F. A. // Journal of vision. — 2005. — T. 5. — № 6. — C. 571-8.
111. Paus, T., Collins D. L., Evans A. C., Leonard G., Pike B., Zijdenbos A. Maturation of white matter in the human brain: a review of magnetic resonance studies / Paus, T., Collins D. L., Evans A. C., Leonard G., Pike B., Zijdenbos A. // Brain research bulletin. — 2001. — T. 54. — № 3. — C. 255-66.
112. Perry, G., Hamandi K., Brindley L. M., Muthukumaraswamy S. D., Singh K. D. The properties of induced gamma oscillations in human visual cortex show individual variability in their dependence on stimulus size / Perry, G., Hamandi K., Brindley L. M., Muthukumaraswamy S. D., Singh K. D. // NeuroImage. — 2013. — T. 68. — №. — C. 83-92.
113. Pfurtscheller, G., Lopes da Silva F. H. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles / Pfurtscheller, G., Lopes da Silva F. H. // Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology. — 1999. — T. 110. — № 11. — C. 1842-57.

114. *Pfurtscheller, G., Graimann B., Huggins J. E., Levine S. P., Schuh L. A.* Spatiotemporal patterns of beta desynchronization and gamma synchronization in corticographic data during self-paced movement / *Pfurtscheller, G., Graimann B., Huggins J. E., Levine S. P., Schuh L. A.* // *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology.* — 2003. — T. 114. — № 7. — C. 1226-36.
115. *Pinto, J. G., Hornby K. R., Jones D. G., Murphy K. M.* Developmental changes in GABAergic mechanisms in human visual cortex across the lifespan / *Pinto, J. G., Hornby K. R., Jones D. G., Murphy K. M.* // *Frontiers in cellular neuroscience.* — 2010. — T. 4. — №. — C. 16.
116. *Pizzarelli, R., Cherubini E.* Alterations of GABAergic signaling in autism spectrum disorders / *Pizzarelli, R., Cherubini E.* // *Neural plasticity.* — 2011. — T. 2011. — №. — C. 297153.
117. *Praamstra, P., Torney L., Rawle C. J., Miall R. C.* Misconceptions about mirror-induced motor cortex activation / *Praamstra, P., Torney L., Rawle C. J., Miall R. C.* // *Cerebral cortex.* — 2011. — T. 21. — № 8. — C. 1935-40.
118. *Priebe, N. J., Lisberger S. G., Movshon J. A.* Tuning for spatiotemporal frequency and speed in directionally selective neurons of macaque striate cortex / *Priebe, N. J., Lisberger S. G., Movshon J. A.* // *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.* — 2006. — T. 26. — № 11. — C. 2941-50.
119. *Ramachandran, V. S., Altschuler E. L.* The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function / *Ramachandran, V. S., Altschuler E. L.* // *Brain : a journal of neurology.* — 2009. — T. 132. — № Pt 7. — C. 1693-710.
120. *Ramachandran, V. S., Rogers-Ramachandran D., Stewart M.* Perceptual correlates of massive cortical reorganization / *Ramachandran, V. S., Rogers-Ramachandran D., Stewart M.* // *Science.* — 1992. — T. 258. — № 5085. — C. 1159-60.
121. *Ray, S., Maunsell J. H.* Differences in gamma frequencies across visual

- cortex restrict their possible use in computation / *Ray, S., Maunsell J. H.* // *Neuron*. — 2010. — T. 67. — № 5. — C. 885-96.
122. *Rihs, T. A., Michel C. M., Thut G.* A bias for posterior alpha-band power suppression versus enhancement during shifting versus maintenance of spatial attention / *Rihs, T. A., Michel C. M., Thut G.* // *NeuroImage*. — 2009. — T. 44. — № 1. — C. 190-9.
123. *Rinehart, N. J., Bradshaw J. L., Brereton A. V., Tonge B. J.* Movement preparation in high-functioning autism and Asperger disorder: a serial choice reaction time task involving motor reprogramming / *Rinehart, N. J., Bradshaw J. L., Brereton A. V., Tonge B. J.* // *Journal of autism and developmental disorders*. — 2001. — T. 31. — № 1. — C. 79-88.
124. *Rizzolatti, G., Fogassi L., Gallese V.* Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action / *Rizzolatti, G., Fogassi L., Gallese V.* // *Nature reviews. Neuroscience*. — 2001. — T. 2. — № 9. — C. 661-70.
125. *Rodriguez, R., Kallenbach U., Singer W., Munk M. H.* Short- and long-term effects of cholinergic modulation on gamma oscillations and response synchronization in the visual cortex / *Rodriguez, R., Kallenbach U., Singer W., Munk M. H.* // *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. — 2004. — T. 24. — № 46. — C. 10369-78.
126. *Roth, M. M., Helmchen F., Kampa B. M.* Distinct functional properties of primary and posteromedial visual area of mouse neocortex / *Roth, M. M., Helmchen F., Kampa B. M.* // *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. — 2012. — T. 32. — № 28. — C. 9716-26.
127. *Rozzi, S., Calzavara R., Belmalih A., Borra E., Gregoriou G. G., Matelli M., Luppino G.* Cortical connections of the inferior parietal cortical convexity of the macaque monkey / *Rozzi, S., Calzavara R., Belmalih A., Borra E., Gregoriou G. G., Matelli M., Luppino G.* // *Cerebral cortex*. — 2006. — T. 16. — № 10. — C. 1389-417.
128. *Rubenstein, J. L., Merzenich M. M.* Model of autism: increased ratio of

- excitation/inhibition in key neural systems / *Rubenstein, J. L., Merzenich M. M.*
// *Genes, brain, and behavior.* — 2003. — T. 2. — № 5. — C. 255-67.
129. *Salmelin, R., Forss N., Knuutila J., Hari R.* Bilateral activation of the human somatomotor cortex by distal hand movements / *Salmelin, R., Forss N., Knuutila J., Hari R.* // *Electroencephalography and clinical neurophysiology.* — 1995. — T. 95. — № 6. — C. 444-52.
130. *Sauseng, P., Griesmayr B., Freunberger R., Klimesch W.* Control mechanisms in working memory: a possible function of EEG theta oscillations / *Sauseng, P., Griesmayr B., Freunberger R., Klimesch W.* // *Neuroscience and biobehavioral reviews.* — 2010. — T. 34. — № 7. — C. 1015-22.
131. *Sauseng, P., Klimesch W., Stadler W., Schabus M., Doppelmayr M., Hanslmayr S., Gruber W. R., Birbaumer N.* A shift of visual spatial attention is selectively associated with human EEG alpha activity / *Sauseng, P., Klimesch W., Stadler W., Schabus M., Doppelmayr M., Hanslmayr S., Gruber W. R., Birbaumer N.* // *The European journal of neuroscience.* — 2005. — T. 22. — № 11. — C. 2917-26.
132. *Saxena, N., Muthukumaraswamy S. D., Diukova A., Singh K., Hall J., Wise R.* Enhanced stimulus-induced gamma activity in humans during propofol-induced sedation / *Saxena, N., Muthukumaraswamy S. D., Diukova A., Singh K., Hall J., Wise R.* // *PloS one.* — 2013. — T. 8. — № 3. — C. e57685.
133. *Schwarzkopf, D. S., Robertson D. J., Song C., Barnes G. R., Rees G.* The frequency of visually induced gamma-band oscillations depends on the size of early human visual cortex / *Schwarzkopf, D. S., Robertson D. J., Song C., Barnes G. R., Rees G.* // *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.* — 2012. — T. 32. — № 4. — C. 1507-12.
134. *Scott, S. H.* Optimal feedback control and the neural basis of volitional motor control / *Scott, S. H.* // *Nature reviews. Neuroscience.* — 2004. — T. 5. — № 7. — C. 532-46.
135. *Senkowski, D., Schneider T. R., Foxe J. J., Engel A. K.* Crossmodal binding through neural coherence: implications for multisensory processing / *Senkowski,*

- D., Schneider T. R., Foxe J. J., Engel A. K.* // Trends in neurosciences. — 2008. — T. 31. — № 8. — C. 401-9.
136. *Shah, A., Frith U.* Why do autistic individuals show superior performance on the block design task? / *Shah, A., Frith U.* // Journal of Child Psychology and Psychiatry. — 1993. — T. 34. — № 8. — C. 1351-1364.
137. *Shibasaki, H., Hallett M.* What is the Bereitschaftspotential? / *Shibasaki, H., Hallett M.* // Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology. — 2006. — T. 117. — № 11. — C. 2341-56.
138. *Siegel, M., Donner T. H., Oostenveld R., Fries P., Engel A. K.* Neuronal synchronization along the dorsal visual pathway reflects the focus of spatial attention / *Siegel, M., Donner T. H., Oostenveld R., Fries P., Engel A. K.* // Neuron. — 2008. — T. 60. — № 4. — C. 709-19.
139. *Simoës, C., Salenius S., Curio G.* Short-term (approximately 600 ms) prediction of perturbation dynamics for 10- and 20-Hz MEG rhythms in human primary sensorimotor hand cortices / *Simoës, C., Salenius S., Curio G.* // NeuroImage. — 2004. — T. 22. — № 1. — C. 387-93.
140. *Snijders, T. M., Milivojevic B., Kemner C.* Atypical excitation-inhibition balance in autism captured by the gamma response to contextual modulation / *Snijders, T. M., Milivojevic B., Kemner C.* // NeuroImage. Clinical. — 2013. — T. 3. — №. — C. 65-72.
141. *Sohal, V. S., Zhang F., Yizhar O., Deisseroth K.* Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance / *Sohal, V. S., Zhang F., Yizhar O., Deisseroth K.* // Nature. — 2009. — T. 459. — № 7247. — C. 698-702.
142. *Stroganova, T. A., Orekhova E. V., Posikera I. N.* EEG alpha rhythm in infants / *Stroganova, T. A., Orekhova E. V., Posikera I. N.* // Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology. — 1999. — T. 110. — № 6. — C. 997-1012.
143. *Stroganova, T. A., Orekhova E. V., Prokofyev A. O., Tsetlin M. M., Gratchev*

- V. V., Morozov A. A., Obukhov Y. V. High-frequency oscillatory response to illusory contour in typically developing boys and boys with autism spectrum disorders / Stroganova, T. A., Orekhova E. V., Prokofyev A. O., Tsetlin M. M., Gratchev V. V., Morozov A. A., Obukhov Y. V. // *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior.* — 2012. — T. 48. — № 6. — C. 701-17.
144. Sun, L., Grutzner C., Bolte S., Wibrat M., Tozman T., Schlitt S., Poustka F., Singer W., Freitag C. M., Uhlhaas P. J. Impaired gamma-band activity during perceptual organization in adults with autism spectrum disorders: evidence for dysfunctional network activity in frontal-posterior cortices / Sun, L., Grutzner C., Bolte S., Wibrat M., Tozman T., Schlitt S., Poustka F., Singer W., Freitag C. M., Uhlhaas P. J. // *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.* — 2012. — T. 32. — № 28. — C. 9563-73.
145. Swettenham, J. B., Muthukumaraswamy S. D., Singh K. D. Spectral properties of induced and evoked gamma oscillations in human early visual cortex to moving and stationary stimuli / Swettenham, J. B., Muthukumaraswamy S. D., Singh K. D. // *Journal of neurophysiology.* — 2009. — T. 102. — № 2. — C. 1241-53.
146. Tallon-Baudry, C., Bertrand O., Henaff M. A., Isnard J., Fischer C. Attention modulates gamma-band oscillations differently in the human lateral occipital cortex and fusiform gyrus / Tallon-Baudry, C., Bertrand O., Henaff M. A., Isnard J., Fischer C. // *Cerebral cortex.* — 2005. — T. 15. — № 5. — C. 654-62.
147. Tanji, K., Suzuki K., Delorme A., Shamoto H., Nakasato N. High-frequency gamma-band activity in the basal temporal cortex during picture-naming and lexical-decision tasks / Tanji, K., Suzuki K., Delorme A., Shamoto H., Nakasato N. // *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.* — 2005. — T. 25. — № 13. — C. 3287-93.
148. Tesche, C. D., Uusitalo M. A., Ilmoniemi R. J., Huotilainen M., Kajola M., Salonen O. Signal-space projections of MEG data characterize both distributed

- and well-localized neuronal sources / *Tesche, C. D., Uusitalo M. A., Ilmoniemi R. J., Huotilainen M., Kajola M., Salonen O.* // *Electroencephalography and clinical neurophysiology.* — 1995. — T. 95. — № 3. — C. 189-200.
149. *Thieme, H., Mehrholz J., Pohl M., Behrens J., Dohle C.* Mirror therapy for improving motor function after stroke / *Thieme, H., Mehrholz J., Pohl M., Behrens J., Dohle C.* // *The Cochrane database of systematic reviews.* — 2012. — № 3. — C. CD008449.
150. *Thut, G., Nietzel A., Brandt S. A., Pascual-Leone A.* Alpha-band electroencephalographic activity over occipital cortex indexes visuospatial attention bias and predicts visual target detection / *Thut, G., Nietzel A., Brandt S. A., Pascual-Leone A.* // *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.* — 2006. — T. 26. — № 37. — C. 9494-502.
151. *Tominaga, W., Matsubayashi J., Deguchi Y., Minami C., Kinai T., Nakamura M., Nagamine T., Matsushashi M., Mima T., Fukuyama H., Mitani A.* A mirror reflection of a hand modulates stimulus-induced 20-Hz activity / *Tominaga, W., Matsubayashi J., Deguchi Y., Minami C., Kinai T., Nakamura M., Nagamine T., Matsushashi M., Mima T., Fukuyama H., Mitani A.* // *NeuroImage.* — 2009. — T. 46. — № 2. — C. 500-4.
152. *Touzalin-Chretien, P., Dufour A.* Motor cortex activation induced by a mirror: evidence from lateralized readiness potentials / *Touzalin-Chretien, P., Dufour A.* // *Journal of neurophysiology.* — 2008. — T. 100. — № 1. — C. 19-23.
153. *Touzalin-Chretien, P., Ehrler S., Dufour A.* Behavioral and electrophysiological evidence of motor cortex activation related to an amputated limb: a multisensorial approach / *Touzalin-Chretien, P., Ehrler S., Dufour A.* // *Journal of cognitive neuroscience.* — 2009. — T. 21. — № 11. — C. 2207-16.
154. *Touzalin-Chretien, P., Ehrler S., Dufour A.* Dominance of vision over proprioception on motor programming: evidence from ERP / *Touzalin-Chretien, P., Ehrler S., Dufour A.* // *Cerebral cortex.* — 2010. — T. 20. — № 8. — C. 2007-16.

155. Towers, S. K., Gloveli T., Traub R. D., Driver J. E., Engel D., Fradley R., Rosahl T. W., Maubach K., Buhl E. H., Whittington M. A. Alpha 5 subunit-containing GABAA receptors affect the dynamic range of mouse hippocampal kainate-induced gamma frequency oscillations in vitro / Towers, S. K., Gloveli T., Traub R. D., Driver J. E., Engel D., Fradley R., Rosahl T. W., Maubach K., Buhl E. H., Whittington M. A. // *The Journal of physiology*. — 2004. — T. 559. — № Pt 3. — C. 721-8.
156. Tsakiris, M., Longo M. R., Haggard P. Having a body versus moving your body: neural signatures of agency and body-ownership / Tsakiris, M., Longo M. R., Haggard P. // *Neuropsychologia*. — 2010. — T. 48. — № 9. — C. 2740-9.
157. Uhlhaas, P. J., Pipa G., Neuenschwander S., Wibral M., Singer W. A new look at gamma? High- (>60 Hz) gamma-band activity in cortical networks: function, mechanisms and impairment / Uhlhaas, P. J., Pipa G., Neuenschwander S., Wibral M., Singer W. // *Progress in biophysics and molecular biology*. — 2011. — T. 105. — № 1-2. — C. 14-28.
158. Uhlhaas, P. J., Pipa G., Lima B., Melloni L., Neuenschwander S., Nikolic D., Singer W. Neural synchrony in cortical networks: history, concept and current status / Uhlhaas, P. J., Pipa G., Lima B., Melloni L., Neuenschwander S., Nikolic D., Singer W. // *Frontiers in integrative neuroscience*. — 2009. — T. 3. — №. — C. 17.
159. Uusitalo, M. A., Ilmoniemi R. J. Signal-space projection method for separating MEG or EEG into components / Uusitalo, M. A., Ilmoniemi R. J. // *Medical & biological engineering & computing*. — 1997. — T. 35. — № 2. — C. 135-40.
160. van Pelt, S., Fries P. Visual stimulus eccentricity affects human gamma peak frequency / van Pelt, S., Fries P. // *NeuroImage*. — 2013. — T. 78. — №. — C. 439-47.
161. van Pelt, S., Boomsma D. I., Fries P. Magnetoencephalography in twins reveals a strong genetic determination of the peak frequency of visually induced gamma-band synchronization / van Pelt, S., Boomsma D. I., Fries P. // *The*

- Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. — 2012. — T. 32. — № 10. — C. 3388-92.
162. *van Schie, H. T., van Waterschoot B. M., Bekkering H.* Understanding action beyond imitation: reversed compatibility effects of action observation in imitation and joint action / *van Schie, H. T., van Waterschoot B. M., Bekkering H.* // Journal of experimental psychology. Human perception and performance. — 2008. — T. 34. — № 6. — C. 1493-500.
163. *Vidal, J. R., Chaumon M., O'Regan J. K., Tallon-Baudry C.* Visual grouping and the focusing of attention induce gamma-band oscillations at different frequencies in human magnetoencephalogram signals / *Vidal, J. R., Chaumon M., O'Regan J. K., Tallon-Baudry C.* // Journal of cognitive neuroscience. — 2006. — T. 18. — № 11. — C. 1850-62.
164. *Vinck, M., Womelsdorf T., Fries P.* 23 Gamma-Band Synchronization / *Vinck, M., Womelsdorf T., Fries P.* // Principles of Neural Coding. — 2013. — №. — C. 449.
165. *Vinck, M., Womelsdorf T., Buffalo E. A., Desimone R., Fries P.* Attentional modulation of cell-class-specific gamma-band synchronization in awake monkey area v4 / *Vinck, M., Womelsdorf T., Buffalo E. A., Desimone R., Fries P.* // Neuron. — 2013. — T. 80. — № 4. — C. 1077-89.
166. *Waldert, S., Preissl H., Demandt E., Braun C., Birbaumer N., Aertsen A., Mehring C.* Hand movement direction decoded from MEG and EEG / *Waldert, S., Preissl H., Demandt E., Braun C., Birbaumer N., Aertsen A., Mehring C.* // The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience. — 2008. — T. 28. — № 4. — C. 1000-8.
167. *Wang, H. X., Gao W. J.* Cell type-specific development of NMDA receptors in the interneurons of rat prefrontal cortex / *Wang, H. X., Gao W. J.* // Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. — 2009. — T. 34. — № 8. — C. 2028-40.
168. *Wasaka, T., Kakigi R.* Conflict caused by visual feedback modulates activation in somatosensory areas during movement execution / *Wasaka, T.,*

- Kakigi R.* // *NeuroImage*. — 2012. — T. 59. — № 2. — C. 1501-7.
169. *Whitham, E. M., Lewis T., Pope K. J., Fitzgibbon S. P., Clark C. R., Loveless S., DeLosAngeles D., Wallace A. K., Broberg M., Willoughby J. O.* Thinking activates EMG in scalp electrical recordings / *Whitham, E. M., Lewis T., Pope K. J., Fitzgibbon S. P., Clark C. R., Loveless S., DeLosAngeles D., Wallace A. K., Broberg M., Willoughby J. O.* // *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. — 2008. — T. 119. — № 5. — C. 1166-75.
170. *Whitham, E. M., Pope K. J., Fitzgibbon S. P., Lewis T., Clark C. R., Loveless S., Broberg M., Wallace A., DeLosAngeles D., Lillie P., Hardy A., Fronsko R., Pulbrook A., Willoughby J. O.* Scalp electrical recording during paralysis: quantitative evidence that EEG frequencies above 20 Hz are contaminated by EMG / *Whitham, E. M., Pope K. J., Fitzgibbon S. P., Lewis T., Clark C. R., Loveless S., Broberg M., Wallace A., DeLosAngeles D., Lillie P., Hardy A., Fronsko R., Pulbrook A., Willoughby J. O.* // *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. — 2007. — T. 118. — № 8. — C. 1877-88.
171. *Wilson, T. W., Rojas D. C., Reite M. L., Teale P. D., Rogers S. J.* Children and adolescents with autism exhibit reduced MEG steady-state gamma responses / *Wilson, T. W., Rojas D. C., Reite M. L., Teale P. D., Rogers S. J.* // *Biological psychiatry*. — 2007. — T. 62. — № 3. — C. 192-7.
172. *Womelsdorf, T., Fries P.* The role of neuronal synchronization in selective attention / *Womelsdorf, T., Fries P.* // *Current opinion in neurobiology*. — 2007. — T. 17. — № 2. — C. 154-60.
173. *Won, H., Lee H. R., Gee H. Y., Mah W., Kim J. I., Lee J., Ha S., Chung C., Jung E. S., Cho Y. S., Park S. G., Lee J. S., Lee K., Kim D., Bae Y. C., Kaang B. K., Lee M. G., Kim E.* Autistic-like social behaviour in Shank2-mutant mice improved by restoring NMDA receptor function / *Won, H., Lee H. R., Gee H. Y., Mah W., Kim J. I., Lee J., Ha S., Chung C., Jung E. S., Cho Y. S., Park S. G., Lee J. S., Lee K., Kim D., Bae Y. C., Kaang B. K., Lee M. G., Kim E.* // *Nature*. —

2012. — T. 486. — № 7402. — C. 261-5.

174. *Yang, Y., Zhang J., Liang Z., Li G., Wang Y., Ma Y., Zhou Y., Leventhal A. G.* Aging affects the neural representation of speed in Macaque area MT / *Yang, Y., Zhang J., Liang Z., Li G., Wang Y., Ma Y., Zhou Y., Leventhal A. G.* // *Cerebral cortex.* — 2009. — T. 19. — № 9. — C. 1957-67.

175. *Yizhar, O.* Optogenetic insights into social behavior function / *Yizhar, O.* // *Biological psychiatry.* — 2012. — T. 71. — № 12. — C. 1075-80.

176. *Yuan, H., Liu T., Szarkowski R., Rios C., Ashe J., He B.* Negative covariation between task-related responses in alpha/beta-band activity and BOLD in human sensorimotor cortex: an EEG and fMRI study of motor imagery and movements / *Yuan, H., Liu T., Szarkowski R., Rios C., Ashe J., He B.* // *NeuroImage.* — 2010. — T. 49. — № 3. — C. 2596-606.

177. *Yuval-Greenberg, S., Tomer O., Keren A. S., Nelken I., Deouell L. Y.* Transient induced gamma-band response in EEG as a manifestation of miniature saccades / *Yuval-Greenberg, S., Tomer O., Keren A. S., Nelken I., Deouell L. Y.* // *Neuron.* — 2008. — T. 58. — № 3. — C. 429-41.

178. *Zimmermann, R., Scharein E.* MEG and EEG show different sensitivity to myogenic artifacts / *Zimmermann, R., Scharein E.* // *Neurology & clinical neurophysiology : NCN.* — 2004. — T. 2004. — №. — C. 78.

179. *Zuiderbaan, W., Harvey B. M., Dumoulin S. O.* Modeling center-surround configurations in population receptive fields using fMRI / *Zuiderbaan, W., Harvey B. M., Dumoulin S. O.* // *Journal of vision.* — 2012. — T. 12. — № 3. — C. 10.