



ЖУРНАЛ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

имени И.П. Павлова



СОДЕРЖАНИЕ

Том 74, Номер 4, 2024

Обзоры и теоретические статьи

Обзор опыта использования потенциалов, связанных с событием, в исследованиях имплицитного компонента когнитивных искажений

М. В. Яценко, И. В. Брак, Е. Д. Артеменко

385

Физиология высшей нервной (когнитивной) деятельности человека

Влияние типа игровых массажных движений на восприятие тактильной стимуляции у детей: ЭЭГ исследование

Е. А. Дыденкова, Е. В. Жукова, Г. М. Хайрулина, Л. А. Майорова, Г. В. Портнова

396

Поиск наиболее информативных регионов для бинарной классификации шизофрении по данным фМРТ состояния покоя на основе метода выделения функционально однородных регионов

А. Д. Жемчужников, С. И. Карташов, С. О. Козлов, В. А. Орлов, А. А. Пойда, Н. В. Захарова, Л. В. Браве, Г. Ш. Мамедова, М. А. Кайдан

412

Анализ ассоциаций черт темперамента и характера личности с уровнем кортизола в сыворотке крови мужчин Саха (якутов) с учетом перенесенного в детстве стресса

С. С. Находкин, Н. А. Барашков, А. В. Казанцева, В. Г. Пшенникова, А. А. Никанорова, Э. К. Хуснутдинова, С. Б. Малых, С. А. Федорова

426

Эффект полиморфизма STIN2VNTR гена транспортера серотонина на фоновую ЭЭГ у пожилых людей зависит от интеллектуальной среды профессиональной деятельности

Е. Ю. Приводнова, Н. В. Вольф

437

ЭЭГ-корреляты узнавания себя в морфированных изображениях: связи с социальной тревожностью

А. В. Бочаров, А. Н. Савостьянов, А. Е. Сапрыгин, С. С. Таможников, П. Д. Рудыч, Д. А. Лебедкин, Н. С. Милахина, Е. А. Меркулова, Г. Г. Князев

450

Правый – значит правильный? Влияние типа моторного ответа на поведенческие и электрофизиологические показатели при выполнении задачи орфографического решения

Е. В. Ларионова, Ж. В. Гарах, Е. А. Луцкекина

461

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

Социальная изоляция вызывает аддиктивное поведение и увеличение выброса дофамина в прилежащем ядре в ответ на стимуляцию зоны положительного подкрепления

С. С. Пюрвеев, А. А. Лебедев, В. В. Сизов, Е. Р. Бычков, В. Н. Мухин, Н. Д. Надбитова, А. В. Дробленков, П. Д. Шабанов

471

Межлинейные различия в когнитивных способностях лабораторной мыши (элементарная логическая задача, внимание, память)

О. В. Перепелкина, И. И. Полетаева

486

Методика

Зависимость амплитудных и фазовых характеристик вазомоторных колебаний от условий зрительной стимуляции и длительности проведения эксперимента

С. А. Кожухов, К. А. Салтыков, И. В. Бондарь

496

CONTENTS

Vol. 74, No. 4, 2024

Reviews and theoretical articles

- Event-related potentials in studies of the implicit component of cognitive biases
M. V. Yatsenko, I. V. Brak, E. D. Artemenko 385
-

Physiology of higher nervous (mental) activity in humans

- The impact of the type of playful massage movements on the perception of tactile stimulation in children: EEG study
E. A. Dydenkova, E. V. Zhukova, G. M. Khairulina, L. A. Mayorova, G. V. Portnova 396
- On most informative regions for binary classification of schizophrenia based on resting state fMRI data done by selection of functionally homogeneous regions method
A. D. Zhemchuzhnikov, S. I. Kartashov, S. O. Kozlov, V. A. Orlov, A. A. Poyda, N. V. Zakharova, L. V. Bravve, G. Sh. Mamedova, M. A. Kaydan 412
- Analysis of associations of personality traits and stress with the level of serum cortisol in Sakha (Yakut) men
S. S. Nakhodkin, N. A. Barashkov, A. V. Kazantseva, V. G. Pshennikova, A. A. Nikanorova, E. K. Khusnutdinova, S. B. Malykh, S. A. Fedorova 426
- Effect of STIN2VNTR polymorphism of the serotonin transporter gene on background EEG in aged subjects depends on the intellectual environment of professional activity
E. Yu. Privodnova, N. V. Volf 437
- EEG correlates of self-recognition in morphed faces: association with social anxiety
A. V. Bocharov, A. N. Savostyanov, A. E. Saprygin, S. S. Tamožnikov, P. D. Rudych, D. A. Lebedkin, N. S. Milakhina, E. A. Merkulova, G. G. Knyazev 450
- Right is it right? Influence of the type of motor response on behavioral and electrophysiological indicators during the orthographic decision task
E. V. Larionova, Zh. V. Garakh, E. A. Luschekina 461
-

Physiology of behavior: perception, locomotion, learning and memory

- Social isolation induces addictive behavior and increases release of dopamine in the *nucleus accumbens* in response to stimulation of the positive reinforcing zone
S. S. Pyurveev, A. A. Lebedev, V. V. Sizov, E. R. Bychkov, V. N. Mukhin, N. D. Nadbitova, A. V. Droblenkov, P. D. Shabanov 471
- The interstrain differences in laboratory mouse cognitive abilities (elementary logic task, attention, memory)
O. V. Perepelkina, I. I. Poletaeva 486
-

Methods

- Dependency of amplitude and phase characteristics of vasomotor oscillations on visual stimulation conditions and experiment duration
S. A. Kozhukhov, K. A. Saltykov, I. V. Bondar 496
-
-

УДК 159.91

ОБЗОР ОПЫТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОТЕНЦИАЛОВ, СВЯЗАННЫХ С СОБЫТИЕМ, В ИССЛЕДОВАНИЯХ ИМПЛИЦИТНОГО КОМПОНЕНТА КОГНИТИВНЫХ ИСКАЖЕНИЙ

© 2024 г. М. В. Яценко^{1, 2}, И. В. Брак³, Е. Д. Артеменко^{1, *}

¹Лаборатория социальной и когнитивной информатики,
Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Санкт-Петербург, Россия

²Алтайский государственный университет, Барнаул, Россия

³Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия
*e-mail: edartemenko@hse.ru

Поступила в редакцию 29.02.2024 г.

После доработки 17.04.2024 г.

Принята к публикации 22.07.2024 г.

В настоящем обзоре рассматриваются нейрофизиологические корреляты имплицитного компонента когнитивных искажений в процессах восприятия и принятия решений. В обзоре определен ведущий методический алгоритм для анализа имплицитного компонента когнитивных искажений, обоснован его выбор с точки зрения целей данного обзора. В качестве основного подхода к определению нейрофизиологических показателей имплицитных процессов выбран метод регистрации потенциалов, связанных с событием (ВП). Анализ литературных данных позволил выявить компоненты ВП, воспроизводимые в работах разных авторов в исследованиях различных вариантов неявной предвзятости при восприятии и принятии решений у человека, что может свидетельствовать о наличии общих нейрофизиологических механизмов, связанных с имплицитными процессами предвзятости при когнитивных искажениях. В обзоре также обсуждаются перспективы использования других подходов к анализу данных ЭЭГ для получения новой информации о феномене неявной предвзятости при принятии решений.

Ключевые слова: когнитивные искажения, имплицитный компонент, потенциалы, связанные с событиями, ВП, тест имплицитных ассоциаций, IAT.

DOI: 10.31857/S0044467724040012

ВВЕДЕНИЕ

Феномен когнитивных искажений сопровождает человека на протяжении всей жизни и чаще всего проявляется в условиях восприятия и анализа текущей и критической информации, формируя характерное поведение. Данный эффект обусловлен прежде всего субъективной картиной реальности, формируемой особенностями функционирования рецепторного аппарата человека, особенностями протекания нервных процессов, типологическими особенностями, жизненным опытом социального взаимодействия, в том числе формированием субъективных убеждений. Когнитивные искажения, с одной стороны, могут приводить к превалированию у человека иррационального мышления, неточностям в интерпретации событий, ошибочным умозаключениям и др. С другой стороны, существование данного феномена может

быть обусловлено с эволюционной точки зрения, поскольку шаблонное, стереотипное поведение при искаженном восприятии информации давало некоторое преимущество, обеспечив жизнеспособность феномена и позволив ему сохраниться до настоящего времени (см., например, Peters, 2022).

Д. Канеман и А. Тверски в 1972 г. ввели понятие «cognitive bias» («когнитивные искажения»). С того времени количество исследований, посвященных данному вопросу, все возрастает. Согласно определению, когнитивные искажения представляют собой систематические ошибки, шаблонные отклонения, которые возникают у человека в процессе мышления на основании убеждений, присутствующих в когнитивных процессах (Канеман, 2016), в частности в процессах принятия решения. Такой важный аспект в жизни человека, как принятие решения, зачастую оказывается обусловлен не рациональными рассуждениями, а спонтанным,

основанным на искаженном восприятии информации процессом. Основные разновидности когнитивных искажений известны: эффект прайминга, ошибка поспешного вывода, профессиональная деформация, прокрастинация, эффект отрицания вероятности, предвзятость подтверждения и др. (Боброва, 2021; Le Vauc, Pessiglione, 2022). Таким образом, актуальность предпринятого обзора обусловлена все возрастающим интересом к данной проблеме со стороны психологов, нейрофизиологов, социологов, маркетологов и специалистов других областей, описывающих данный феномен с применением самого различного инструментария.

В процессе когнитивной обработки информации можно выделить компоненты, которые происходят неосознанно, то есть имплицитно (Barsade et al., 2009). Имплицитные процессы оказывают влияние на конечный результат восприятия информации, и особую роль в этом играют имплицитные когнитивные искажения, или неявные предвзятости. Неявная предвзятость — это бессознательная ассоциация или убеждение по отношению к определенной информации (Bhat et al., 2021). Неявная предвзятость включает в себя подсознательные чувства, отношения, предрассудки и стереотипы, которые развиваются и запечатлеваются у человека на протяжении всей жизни. В результате на принятие решений влияют не только факты и наблюдения, но в том числе подсознательные реакции. Таким образом, имплицитные когнитивные искажения могут лежать в основе формирования потенциально неоптимального, дезадаптивного поведения (Shah, Bohlen, 2024).

Появление понятия имплицитных когнитивных искажений привело к появлению запроса на разработку методов, позволяющих идентифицировать, выделить и подвергнуть анализу данный феномен. В настоящее время известно не менее 20 процедур, которые позволяют решить этот вопрос, однако наиболее востребованным методом является тест имплицитных ассоциаций (далее — IAT) (Greenwald et al., 1998). Так, согласно данным Nosek В.А. и соавт. (Nosek et al., 2011), на применение IAT в исследованиях неявной предвзятости в 2010 г. приходилась почти половина публикаций, а за все время — более 40% работ. Проведенный нами обзор исследований показал, что в подавляющем числе работ именно тест имплицитных ассоциаций используется в качестве инструмента выявления и фиксации имплицитного компонента когнитивного процесса, а процедура IAT используется для поиска нейрофизиологических коррелятов имплицитных процессов, что свидетельствует об универсальном характере предложенной методики.

Несмотря на существование достаточного количества подходов к выделению нейрокоррелятов, при исследованиях имплицитных процессов

преимущественно используется метод регистрации потенциалов, связанных с событием (ВП). Применение такого подхода обусловлено тем, что связанные с событием потенциалы обеспечивают непрерывное измерение между целевым стимулом и реакцией, позволяя выделить эффект экспериментальной манипуляции на определенном этапе обработки (Pesciarelli et al., 2021). Таким образом, связка IAT и ВП нашла широкое применение в изучении имплицитных процессов когнитивных искажений, при этом устойчивость выделяемых компонентов ВП неявной предвзятости продемонстрирована на совершенно различном материале. Вышесказанное обуславливает актуальность оценки и выявления общих, стабильно воспроизводимых нейрофизиологических коррелятов имплицитных процессов.

Таким образом, целью настоящей работы является анализ опыта использования потенциалов, связанных с событием, в исследованиях имплицитного компонента когнитивных искажений, выявляемого при помощи теста имплицитных ассоциаций.

Инструментарий для определения имплицитных процессов

Тест Имплицитных Ассоциаций (IAT) был разработан Э. Гринвальдом, Д. МакГи и Дж. Шварцем (Greenwald et al., 1998) с целью выявления различий между неосознаваемой оценкой каких-либо событий и отношения к ним, с одной стороны, и реакцией и поведением человека, с другой. Применение IAT позволяет выявить неосознаваемые когнитивные искажения, которые проявляются в виде имплицитных стереотипов, обусловленных убеждениями и предвзятостью человека. Ключевым элементом тестов, выявляющих имплицитные процессы, является измерение времени реакции, которое может быть различным при предъявлении конгруэнтных и неконгруэнтных пар стимулов. В случае стереотипных условий задач оно будет сокращаться, так как ответ в таком случае будет обусловлен автоматическими процессами обработки и реагирования.

Кроме IAT, для решения специфичных задач по выявлению имплицитных ассоциаций был разработан и валидирован тест V-IRAP, который представляет собой модифицированную версию Процедуры Имплицитной Реляционной Оценки, или IRAP. Данный тест, в частности, использовался в ряде исследовательских работ для выявления неосознаваемых причин недоверия к вакцинам, основанных на когнитивных ошибках восприятия, и показал высокую надежность в дифференциации позитивных и негативных представлений участников о вакцинации (Simione et al., 2022). Для изучения аффективных состояний был разработан «Тест имплицитного позитивного

и негативного аффекта» (The Implicit Positive and Negative Affect Test – IPANAT) (Quirin et al., 2009), позволяющий диагностировать психическое состояние человека и степень его аффективности. При этом тест позволяет выделять два независимых друг от друга имплицитных компонента – позитивный и негативный (Осин, 2012).

Таким образом, можно сказать, что для выявления имплицитных компонентов отношения к проблеме или событию существует и применяется инструментарий в виде разработанных модифицируемых тестов имплицитных ассоциаций, процедура применения которых постоянно совершенствуется.

За время своего существования IAT показал высокую эффективность при соблюдении методологических и процедурных рекомендаций по его применению (Greenwald et al., 2009; Meissner et al., 2019; Howell et al., 2022).

Обзор 122 исследований (184 независимые выборки, 14900 испытуемых), проведенный Greenwald и соавт. (Greenwald et al., 2009), показал, что среднее значение для предсказания поведения, суждений и физиологических показателей с помощью показателей теста имплицитных ассоциаций (IAT) составляет $r = 0.274$. Параллельные эксплицитные (т.е. самоотчетные) показатели, доступные в 156 из этих выборок (13068 испытуемых), также были эффективны в предсказании (средний $r = 0.361$), но с гораздо большей вариативностью величины эффекта. Как IAT, так и самоотчеты продемонстрировали инкрементную валидность, когда каждая мера предсказывала дисперсию критерия сверх той, что предсказывалась другой.

Валидность IAT была показана и в ряде сравнительных исследований. Например, в исследовании Cai и соавт. (Cai et al., 2021) решалась задача валидировать связь неявной самооценки, измеренной с помощью теста имплицитных ассоциаций (IAT), и автоматической самооценки, измеряемой при помощи модифицированной парадигмы Go/NoGo, предполагающей запись времени реакции (RT); стимулы, используемые в обеих экспериментальных сессиях, были одинаковы. Анализ результатов позволил авторам подтвердить, что IAT действительно демонстрирует результаты автоматического процесса самооценки. В работе Portengen и соавт. (Portengen et al., 2022) показано совпадение в выявляемых нейрофизиологических показателях для результатов, полученных в ходе процедуры IAT и задачи формирования впечатления (IFT). Несмотря на то, что в некоторых исследованиях отмечается возможность сознательной корректировки неявной предвзятости под влиянием перцептивного внимания и мониторинга конфликтов и ошибок (van Nunspeet et al., 2014), результаты, получаемые при помощи IAT, оказываются устойчивы к замаскированному праймингу (Pesciarelli et al., 2021), что,

с одной стороны, позволяет говорить о стабильности и воспроизводимости сформированной неявной оценки и подтверждает валидность применения теста имплицитных ассоциаций при ее оценке, с другой, требует от исследователя соблюдения методологических и процедурных рекомендаций.

Для поиска нейрофизиологических коррелятов неявной предвзятости в большинстве работ используют метод регистрации потенциалов, связанных с событием (ВП). Привязка компонента ВП ко временной шкале от начала появления стимула позволяет исследовать динамику когнитивного процесса и отличительные ВП-характеристики неявной предвзятости, а широкая изученность характеристик и компонентов ВП позволяет с высоким уровнем достоверности атрибутировать имплицитные процессы с описанными нейрофизиологическими механизмами. Кроме того, в ходе анализа литературных источников было выделено два направления исследований. Первое связано с изучением мозговых механизмов обработки информации от имплицитных стимулов IAT для задач, связанных с когнитивными особенностями и физиологическими состояниями. Второе направлено на поиск нейрофизиологических коррелятов имплицитных процессов в аспекте исследования социальных явлений человеческого общества. В связи с этим для реализации целей настоящего обзора представляют интерес, с одной стороны, работы, описывающие нейрофизиологические корреляты имплицитных процессов с точки зрения их автоматического характера, с другой стороны, их преломление в выявлении мозговых механизмов обработки информации, отражающей имплицитное отношение к социально-культурным феноменам.

Нейрофизиологические корреляты имплицитных процессов

В исследовании G.F. Nealy и соавт. (Nealy et al., 2015) на примере ассоциации между целевой категорией «Я» и двумя категориями оценочных атрибутов («Природа/Природный», «Созданный/Рукотворный») продемонстрировано, как показатели ВП, лежащие в основе как конгруэнтных, так и неконгруэнтных типов реакций, могут свидетельствовать о наличии нейронных механизмов в условиях быстрых ассоциаций, вызывающих эффект IAT. Результаты исследования выявили статистически значимые связи между D-показателем IAT (D рассчитывается как разница среднего значения времени реакции конгруэнтных ответов и среднего значения неконгруэнтных, деленная на стандартное отклонение для всех времен реакции) и ранними временными окнами ВП. LORETA-анализ позволил выявить ряд областей мозга, управляющих этими отношениями ВП-IAT, в частности

лево-височную, островковую, поясную, медиальную лобную и теменную кору в височных областях, соответствующих активности, связанной с компонентами ВП N200 и P300.

В исследовании связи индивидуальных различий в болевой чувствительности с неявным негативным предубеждением в отношении боли (Qian et al., 2020) оценивались поведенческие данные IAT (RT – время реакции, ACC – точность, D – характеристика неявной предвзятости) и ВП-данные (амплитуды N100, N200, P200 и P300). Исследование проводилось в группах участников с низкой и высокой болевой чувствительностью. Авторы предположили, что имплицитное негативное отношение к боли будет выявляться как на основе поведенческих показателей (показатели времени реакции), так и в компонентах ВП. В результате участники группы с высокой чувствительностью продемонстрировали большие показатели D-критерия, что свидетельствует о наличии неявной предвзятости. Значение амплитуды компонента P300 также отличалось в большую сторону по сравнению с участниками группы с меньшей чувствительностью. При этом в ранних компонентах ВП (N100, P200 и N200) различий выявлено не было, что позволило авторам сделать вывод об обусловленности межгрупповых различий в имплицитном негативном предубеждении скорее поздними процессами когнитивного контроля, нежели ранними перцептивными процессами.

В работе J. Hilgard и соавт. (Hilgard et al., 2015) проводилось исследование нейрофизиологических характеристик проактивного и реактивного контроля при конгруэнтных/неконгруэнтных ответах во время выполнения IAT. Авторами была обнаружена более выраженная для неконгруэнтных, чем конгруэнтных испытаний медиально-лобная негативность (MFN) на латентности 250–450 мс. В то же время значения амплитуды снижались для испытаний с переключением в сравнении с испытаниями без переключения, что позволило авторам предположить наличие отдельных процессов контроля в механизмах обработки конгруэнтных и неконгруэнтных стимулов. Кроме того, авторы отмечают влияние степени выраженности предвзятости: более выраженная поведенческая предвзятость характеризуется более высокими значениями амплитуд компонентов ВП, связываемыми как с переключением во время ответов, так и с конгруэнтностью самих ответов.

Вызывает интерес исследование, посвященное оценке имплицитного компонента пищевого поведения и его отражению в показателях компонентов ВП (Lahtinen et al., 2019). Авторы оценивали связь эффекта IAT с амплитудами компонентов ВП, описывающих оценку стимулов, мотивационное внимание и мониторинг конфликтов. Кроме того, исследовалось влияние метаболического состояния

(то есть голодания или сытости) на нейронные ответы о неявных предпочтениях в отношении еды. Чтобы оценить влияние метаболического статуса на результаты IAT, серии экспериментов проводились в двух условиях: натощак и после приема пищи участниками. Полученные результаты продемонстрировали, что на групповом уровне компоненты N400, P300 и поздний позитивный компонент (LPP) вызываются в задаче IAT, связанной с пищевыми продуктами. Кроме того, на индивидуальном уровне потенциалы N400 и LPP коррелировали с D-показателем IAT. Авторы предположили, что эффект IAT отражает нейронные отклонения неявного пищевого поведения. При этом имплицитное предпочтение пищи, измеренное с помощью D-показателя IAT, оказалось более выраженным в состоянии натощак, чем после приема пищи. Таким образом, состояние голода увеличивает неявную гедонистическую мотивацию к еде.

Работа Wang и соавт. (Wang et al., 2017) посвящена изучению неявной регуляции эмоций во время обработки изображений лиц с помощью задачи PI («Задача прайминга-идентификации»), по механизму являющейся аналогом теста имплицитных ассоциаций. Авторы продемонстрировали, что неявная регуляция эмоций связана с более выраженными значениями амплитуды компонента N170 без изменения амплитуд раннего заднего негативного компонента (EPN) и LPP, что может указывать на автоматизм протекания процесса неявной регуляции эмоций на ранней стадии восприятия, а не на поздней стадии избирательного внимания при обработке эмоций.

В исследовании Cui и соавт. (Cui et al., 2019) изучалась роль дозы никотина в мотивационных реакциях участников на сигналы о курении. В результате анализа было показано, что в группе курильщиков изображения, связанные с сигаретой, вызывают более высокие значения амплитуды раннего заднего негативного компонента ВП (на латентности 208–288 мс) (EPN), чем нейтральные изображения. Аналогичным образом условие Give-DENIC (безникотиновая сигарета) вызывало отклонение амплитуды раннего заднего негативного компонента ВП (EPN) в сравнении с условием Give-NIC (никотиновая сигарета), что говорит о повышении мотивационной составляющей неявной предвзятости в условиях никотинового голода.

В схожем исследовании Tschuemperlin и соавт. (Tschuemperlin et al., 2020) изучались нейрофизиологические корреляты неявных ассоциаций с алкоголем у недавно воздержавшихся от употребления алкоголя пациентов с расстройствами употребления алкоголя (AUD) в ходе выполнения теста быстрых имплицитных ассоциаций (BIAT). Хотя никаких поведенческих групповых различий

обнаружено не было, потенциалы, связанные с событием, пациентов и контрольной группы характеризовались различными микросостояниями, начиная с 320 мс. Для пациентов с AUD характер, время и локализация источника эффектов предполагали наличие больших усилий в отношении семантической и саморелевантной интеграции на латентности около 400 мс во время неконгруэнтных испытаний и ослабление эмоциональной обработки в течение позднего периода положительного потенциала.

Таким образом, представленные исследования свидетельствуют об автоматизме протекания имплицитных процессов, в частности неявной предвзятости и его детерминированности, в т.ч. физиологическими состояниями. При этом разница в компонентах ВП, отражающая реализацию имплицитных процессов, связана в основном

с поздними компонентами ВП (см. суммирование эффектов в таблице 1). Выявленные различия в амплитудах ранних компонентов ВП, по-видимому, отражают регуляцию эмоционально-мотивационных составляющих имплицитных процессов.

Подтвердив, что имплицитные процессы могут быть описаны через компоненты ВП, мы переходим к обзору исследований, посвященных выявлению мозговых механизмов обработки информации, отражающей имплицитное отношение к социально-культурным феноменам.

Опыт исследования вызванных потенциалов имплицитного компонента социальных явлений

Большая часть исследований в обозначенной тематике связана с изучением многочисленных социальных феноменов когнитивных искажений.

Таблица 1. Компоненты вызванного потенциала (ВП), связанные с имплицитными процессами в представленных работах

Table 1. ERP components related to implicit processes in the presented works

Компонент ВП	Эффект ВП	Цель исследования	Пример исследования
N100	Нисходящий контроль	Суицидальное поведение	Camsari et al., 2023
N170	Распознавание лиц	Неявная предвзятость при восприятии лиц другой расы	Anzures et al., 2021
		Регуляции эмоций во время обработки изображений лиц	Wang et al., (2017)
N200	Когнитивный контроль	Нейронные механизмы IAT	Healy et al., 2015
		Интернет-зависимость	Chen et al., 2018
P200	Избирательное внимание	Моральная оценка	Tao et al., 2022
		Суицидальное поведение	Camsari et al., 2023
		Восприятие лиц другой расы	Anzures et al., 2021
EPN	Избирательное внимание на эмоц. стимулах	Мотивационные реакции на стимулы	Cui et al., 2019
P300	Категоризация стимулов	Нейронные механизмы IAT	Healy et al., 2015
		Предубеждения в отношении боли	Qian et al., 2020
		Пищевое поведение	Lahtinen et al., 2019
		Моральная оценка	Tao et al., 2022
		Интернет-зависимость	Chen et al., 2018
		Гендерные ожидания	Portengen et al., 2022
N400	Семантические несоответствия	Сексуальные предпочтения	Williams, Themanson, 2011
		Пищевое поведение	Lahtinen et al., 2019
LPP	Эмоциональная значимость и семантическая обработка	Сексуальная ориентация	Williams, Themanson, 2011
		Моральная оценка	Tao et al., 2022
		Пищевое поведение	Lahtinen et al., 2019
		Суицидальное поведение	Camsari et al., 2023
		Самооценка при дисфории	Lou et al., 2021
		Аффективные реакции	Bosshard et al., 2016
MFN	Проактивный контроль ошибок/конфликта	Проактивный контроль IAT	Hilgard et al., 2015
		Неявная предвзятость к жителям других регионов	Wagner-Altendorf et al., 2023

Авторы фокусируются на выделении неявной предвзятости человека в отношении социальных явлений, например, таких, как расовые и внутригрупповые предубеждения, суицидальное поведение, моральная оценка, гендерные ожидания, отношение к брендам и многое другое. В этом разделе мы ставим перед собой задачу представить разнообразие социальных явлений, на примере которых изучается нейрональный механизм неявной предвзятости.

В исследовании нейрофизиологических процессов, которые отражают групповую неявную предвзятость, J.K. Williams и J.R. Themanson (Williams, Themanson, 2011) на материале отношения участников к сексуальным предпочтениям других людей обнаружили, что ранние компоненты (N100, P200) не отражают различий в зависимости от условий IAT, следовательно, более ранние процессы внимания и восприятия не связаны с поведенческими эффектами теста. При этом более поздние компоненты N400 и LPP модулируются условиями стимула (конгруэнтные/неконгруэнтные).

В исследовании D. Тао и соавт. (Tao et al., 2022) было проведено сравнение временной динамики между явной и неявной моральной оценкой сценариев причинения вреда/заботы, с применением регистрации потенциалов, связанных с событием. Было показано, что как эксплицитная, так и имплицитная моральные оценки включают взаимодействие между эмоциональными процессами и моральным познанием и представляют собой два относительно независимых процесса, что проявилось в различиях амплитуд компонентов ВП. При этом средние и поздние стадии обработки интеграции эмоционального возбуждения и моральной оценки, которые включают тщательную обработку и когнитивный контроль, отразились в следующих компонентах ВП: в лобном P200, теменном P300, теменном LPP и FSW (лобная медленная волна).

T.A. Wagner-Altendorf и соавт. (Wagner-Altendorf et al., 2023) исследовали неявный фаворитизм внутренней группы, к которой принадлежит человек, в сравнении с внешней группой, к которой человек не принадлежит. Для этого оценивалась неявная предвзятость у западных и восточных немцев в отношении городов Восточной и Западной Германии. Полученные результаты показали, что участники исследования демонстрировали сокращение времени реакции при сочетании названий европейских городов и негативных оценочных слов по сравнению с позитивными, в обеих группах. Кроме того, было обнаружено увеличение медиально-центральной негативности (MFN) на латентности 400–800 мс после стимула в неконгруэнтных условиях пары «восточногерманский город/позитивное слово» (у западных немцев) и пары «западногерманский город/позитивное слово» (у восточных немцев). Таким образом, было продемонстрировано существование неявных внутригрупповых

предубеждений у западно- и восточногерманских участников.

D. D. Samsari и соавт. (Samsari et al., 2023) представили работу по поиску ВП-маркеров суицидального поведения подростков, в которой авторы использовали модифицированный IAT для выявления неявных ассоциаций смерти/самоубийства (DS-IAT). Авторы предположили, что подростки с суицидальными мыслями и поведением будут иметь более выраженные ассоциации между понятиями «смерть» и «Я», по сравнению с контрольной группой, при этом тяжесть явных суицидальных мыслей и поведения у пациентов будет коррелировать с силой ассоциаций между «смертью» и «я». В результате отмечается, что как в экспериментальной, так и в контрольной группах у подростков были выявлены большие ассоциации с сочетаниями «жизнь-я», чем со «смерть-я». Однако подростки из экспериментальной группы имели более выраженные имплицитные ассоциации с сочетанием «смерть-я». Корреляционный анализ также выявил наличие значимых корреляций показателя D и компонента N100 в левой теменно-затылочной коре. Кроме того, авторы обнаружили групповые различия по компонентам N100 в области теменной и латеральной затылочной коры, компоненту P200 в левой дорсолатеральной области префронтальной коры и компоненту LPP в лобно-центральной и височно-теменной областях.

Исследование (Lou et al., 2021) было направлено на изучение реакций мозга людей с дисфорией во время теста имплицитных ассоциаций на самооценку. Участникам было предложено пройти два блока заданий в IAT — на самопозитивность и самонегативность. Результаты показали, что различия в реакциях мозга наблюдались между дисфорической и контрольной группами в позднем позитивном компоненте (LPP) в пределах латентности 400–1000 мс. В отличие от контрольной группы, в группе с дисфорией стимулы, отображающие самонегативность, модулировали более высокие значения амплитуды LPP по сравнению со стимулами самопозитивности. Кроме того, полученные результаты показали, что в экспериментальной группе участники в большей степени демонстрировали неявную самонегативную ассоциацию. Таким образом, авторы пришли к выводу, что реакции ВП, а не поведенческие характеристики, больше связаны с групповыми различиями. А высокие амплитуды LPP в ассоциации самонегативности и ее корреляция с более высокими баллами по шкале депрессивных симптомов могут быть интерпретированы как нейронный индекс пониженной имплицитной самооценки.

В исследовании G. Anzures и соавт. (Anzures, 2021) изучались особенности потенциалов, связанных с событием при восприятии лиц, а также влияние неявной предвзятости на восприятие лиц другой расы. Авторы предположили, что умение распознавать лица, неявная расовая предвзятость

или взаимодействие между ними могут объяснить значительную вариабельность ранних реакций ВП при восприятии лиц другой расы (на примере компонентов P100, N170 и P200). Были обнаружены более высокие значения амплитуд данных компонентов ВП и увеличение латентности компонента N170 при распознавании лиц другой расы по сравнению с лицами своей расы.

В исследовании гендерных различий (Portengen et al., 2022) была обнаружена значительная разница в компоненте P3 между стимулами, которые подтверждали или нарушали гендерные ожидания.

В работе L. Chen и соавт. (Chen et al., 2018) изучались характеристики ВП неявной когнитивной предвзятости при интернет-зависимости. Были сформированы две группы: экспериментальная и контрольная, сопоставленные по полу и возрасту. Регистрировались поведенческие данные IAT и данные ВП (компоненты P100, N200, P300 и N400). Исследование выявило значительную разницу во времени реакции между экспериментальной и контрольной группами, что свидетельствует о более выраженных для участников с интернет-зависимостью положительных неявных ассоциациях с сигналами, связанными с Интернетом. Такие сигналы также характеризовались более высокими амплитудами N200 и P300 в затылочных долях у людей, страдающих интернет-зависимостью.

В исследовании Bosshard и соавт. (Bosshard et al., 2016) оценивалась связь аффективных реакций участников по отношению к брендам-производителям с компонентами ВП. Поведенческие показатели участников исследования, полученные с помощью IAT, подтвердили предварительные собранные самоотчетные данные отношений (по шкале Ликерта). При этом понравившиеся бренды вызывали у участников значительно большие значения амплитуд LPP (в сравнении с нелюбимыми брендами) в правых теменных областях коры, начиная примерно через 800 мс после начала стимула (достигая статистической значимости примерно через 1000 мс) и продолжаясь до конца эпохи записи (2000 мс).

Таким образом, использование потенциалов, связанных с событием, для изучения социально обусловленных имплицитных компонентов когнитивных искажений находится в фокусе активного внимания исследователей и применимо к широкому кругу явлений.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Представленные в обзоре исследования демонстрируют высокий потенциал применения регистрации ВП для изучения нейрофизиологических коррелятов имплицитных компонентов когнитивных процессов, в том числе когнитивных искажений.

В приведенных работах можно выделить воспроизводимые ВП-корреляты имплицитных компонентов когнитивной предвзятости. Например, наиболее системно воспроизводится поздний позитивный потенциал (LPP), потенциал P300 и P200, в меньшей степени – N400, медиально-фронтальная негативность (MFN), N200, N170, N100. Таблица 1 суммирует представленные в обзоре компоненты ВП, соотнося их с эффектами и тематическим направлением исследуемых социальных явлений.

Данный факт, безусловно, свидетельствует, что в основе имплицитных компонентов IAT находятся определенные нейрофизиологические механизмы для обработки поступающей информации. Если обобщить представленные данные, можно выделить следующие нейрофизиологические механизмы, принимающие участие в реализации неявных искажений:

P200, амплитуда которого модулируется в случаях возникновения различий в скрытой памяти или несоответствия валентности информации во время перцептивной обработки;

N2, показывающий высокую амплитуду во время неконгруэнтных заданий IAT из-за наличия конфликта в ответах;

P300, отражающий эффект конгруэнтности на оценку и категоризацию стимулов, связанных с принятием решений, которые контролируют выбор правильной двигательной реакции;

N400, амплитуда которого оказывается чувствительна к семантическим несоответствиям при выполнении IAT;

MFN, демонстрирующий высокую амплитуду при выполнении конгруэнтных заданий, что отражает нервные процессы, поддерживающие проактивный контроль;

LPP, амплитуда которого увеличивается при возникновении эмоционального эффекта конгруэнтности стимулов и отношения;

Таким образом, использование регистрации потенциалов, связанных с событием, в исследовании имплицитных процессов находит широкое применение в достаточном количестве исследований, что позволяет выявлять последовательные нейрофизиологические механизмы обработки поступающей информации. Кроме того, анализ представленных работ показал, что, несмотря на разные цели исследования, авторы выделяют компоненты ВП, которые чаще всего связаны с обработкой имплицитной информации. По-видимому, это отражает включение в ее обработку мозговых механизмов, реагирующих на содержащиеся в IAT триггеры, характерные для данных исследований, например, LPP, связанный с эмоциональным компонентом, или P300, отражающий момент категоризации информации и принятие решения.

Однако для расширения представлений об имплицитных и эксплицитных процессах и их

нейрофизиологических основаниях необходимо привлекать новые подходы к анализу нейрофизиологических данных.

Так, представляет интерес подход В. Schiller и соавт. (Schiller et al., 2016), в исследовании которых был применен метод анализа микросостояний потенциалов, связанных с событием. Авторы пытаются ответить на вопрос, чем обусловлен эффект IAT, иными словами, почему происходит увеличение времени реакции при связывании неконгруэнтных стимулов. Для решения данного вопроса был использован метод анализа микросостояний ВП (Schiller et al., 2023), зарегистрированных в процессе выполнения IAT двумя разнородными группами участников. Авторы фиксировали поведенческие показатели теста (D-показатель) и производили усреднение полученных ВП. На основе силуэтного графика проводилась кластеризация ВП и выделение микросостояний, что позволило идентифицировать протекающие психические процессы во временном диапазоне от 0 до 1000 мс. Проведенный sLORETA-анализ позволил локализовать области мозга, лежащие в основе каждого психического процесса. Сравнение микросостояний конгруэнтных и неконгруэнтных ВП в двух группах участников позволило авторам прийти к выводу, что различия во времени реакции и имплицитные предубеждения обусловлены количественными (временем протекания), а не качественными различиями в основных психических процессах. Это позволило исключить предположение о том, что большая длительность времени реакции при имплицитных предубеждениях обусловлена включением в обработку информации еще одного, дополнительного мыслительного процесса.

Кроме того, для изучения имплицитных процессов все чаще применяют анализ ЭЭГ-сигнала различными методами машинного обучения. Например, в исследовании С. Chaïyapan и др. (2021) целью являлось выявление взаимосвязи между имплицитными событиями обучения и характеристиками их ЭЭГ-сигналов путем поиска отличительных признаков, связанных с производительностью участников, и проверки эффективности различных классификаторов для нахождения этих различий. В своей работе авторы извлекали из сигнала ЭЭГ, зарегистрированного во время выполнения когнитивных задач, данные многомасштабной энтропии (MSE) как признака, позволяющего классифицировать функциональные состояния нервной системы, связанные с событиями имплицитного обучения. Кроме того, для оптимизации процесса классификации функциональных состояний был использован метод Искусственной Пчелиной Семьи (ABC), который основан на имитации интеллектуальных действий медоносных пчел во время поиска источника пищи. Результаты показали, что система

может корректно идентифицировать различия между показателями участников, используя данные MSE и метод ABC, с вероятностью 95%.

В ряде нейромаркетинговых исследований с помощью алгоритмов машинного обучения авторы ставили цель предсказывать потребительские предпочтения покупателей. В этом аспекте наиболее эффективными алгоритмами оказались глубокие нейронные сети (DNN), точность прогнозирования потребительских предпочтений которых достигала 94%. Кроме того, точность прогнозирования увеличивалась при использовании данных ЭЭГ в сочетании с другими физиологическими методами, например, айтрекингом и кожно-гальванической реакцией (Aldayel, 2021).

Таким образом, можно сделать вывод, что для получения исчерпывающей информации о нейрофизиологических механизмах обработки стимулов IAT, выявляющих неявную предвзятость, возникает необходимость использования комбинации различных подходов к анализу ЭЭГ-сигнала, что позволит не только выделить нейромаркеры имплицитных процессов, но и расширить представления об их нейрофизиологической основе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный обзор исследований взаимосвязи потенциалов, связанных с событием, с имплицитными процессами показал, что данная тема характеризуется нарастающим интересом со стороны исследователей в области психологии, нейрофизиологии, социологии и др., особенно в последние годы. Литературные источники, посвященные данной тематике, отражают широкое тематическое разнообразие материала, на примере которого исследуются нейромаркеры неявной предвзятости. Значительную группу составляют исследования социально-психологических и культурных феноменов человеческого общества.

Однако, несмотря на широкое тематическое разнообразие, результаты исследований демонстрируют стабильное воспроизведение отдельных компонентов связанных с событием потенциалов, что, безусловно, свидетельствует о наличии базового нейрофизиологического механизма обработки подобного рода информации и автоматизме его протекания. При этом разница в компонентах вызванных потенциалов, отражающая реализацию имплицитных процессов, связана в основном с поздними компонентами ВП.

Отметим также, что существенно расширить представления о нейрофизиологических основаниях протекания имплицитных процессов позволит применение комбинации различных методов к анализу ЭЭГ-активности, в том числе в сочетании с другими физиологическими методами.

ВКЛАД АВТОРОВ

М.В. Яценко, Е.Д. Артеменко – концепция и руководство работой; И.В. Брак – обсуждение результатов; М.В. Яценко – написание текста; Е.Д. Артеменко – редактирование текста статьи.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-78-10035, <https://rscf.ru/project/23-78-10035/>.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания каких-либо проведенных авторами исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

УКАЗАНИЕ НА ДОСТУПНОСТЬ ПЕРВИЧНЫХ ДАННЫХ

По запросу авторы готовы предоставить аннотированный банк статей, вошедших в настоящий литературный обзор.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Боброва Л.А.* Когнитивные искажения. Социальные и гуманитарные науки. Отечественная и зарубежная литература. Серия 3, Философия: Реферативный журнал. 2021. (2): 69–79.
- Канеман Д.* Думай медленно... решай быстро. М.: АСТ, 2016. 653 с.
- Осин Е.Н.* Измерение позитивных и негативных эмоций: разработка русскоязычного аналога методики PANAS. Психология. Журнал Высшей школы экономики. 2012. 9 (4): 91–110.
- Aldayel M., Ykhlef M., Al-Naffjan A.* Recognition of Consumer Preference by Analysis and Classification EEG Signals. *Front. Hum. Neurosci.* 2021. 14: 604639. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.604639>
- Anzures G., Mildort M.* Do perceptual expertise and implicit racial bias predict early face-sensitive ERP responses? *Brain Cogn.* 2021. 147: 105671. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2020.105671>
- Barsade S.G., Ramarajan L., Westen D.* Implicit affect in organizations. *Research in Organizational Behavior.* 2009. 29: 135–162. <https://doi.org/10.1016/j.riob.2009.06.008>
- Bhat D., Kollu T., Ricci J.A., Patel A.* What's in a Name? Implicit Bias Affects Patient Perception of Surgeon Skill. *Plast. Reconstr. Surg.* 2021. 147 (6): 948–956. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000008171>
- Bosshard S.S., Bourke J.D., Kunaharan S., Koller M., Walla P., Heinonen J.* Established liked versus disliked brands: Brain activity, implicit associations and explicit responses. *Cogent Psychology.* 2016. 3:1. <https://doi.org/10.1080/23311908.2016.1176691>
- Camsari D.D., Lewis C.P., Sonmez A.I., Ozger C., Fatih P., Yuruk D., Shekunov J., Vande Voort J.L., Croarkin P.E.* Event-Related Potential Markers of Suicidality in Adolescents. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2023. 26 (8): 566–575. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyad039>
- Cai H., Wu L.* The self-esteem implicit association test is valid: Evidence from brain activity. *Psych J.* 2021 Jun;10(3):465-477. doi: 10.1002/pchj.422. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33511787.
- Chaiyanan C., Iramina K., Kaewkamnerdpong B.* Investigation on Identifying Implicit Learning Event from EEG Signal Using Multiscale Entropy and Artificial Bee Colony. *Entropy.* 2021. 23 (5): 617. <https://doi.org/10.3390/e23050617>
- Chen L., Zhou H., Gu Y., Wang S., Wang J., Tian L., Zhu H., Zhou Z.* The Neural Correlates of Implicit Cognitive Bias Toward Internet-Related Cues in Internet Addiction: An ERP Study. *Front. Psychiatry.* 2018. 9: 421. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00421>
- Cui Y., Engelmann J.M., Gilbert D.G., Waters A.J., Cinciripini P.M., Robinson J.D.* The impact of nicotine dose and instructed dose on smokers' implicit attitudes to smoking cues: An ERP study. *Psychol Addict Behav.* 2019. 33(8): 710–720. <https://doi.org/10.1037/adb0000523>
- Greenwald A.G., McGhee D.E., Schwartz J.L.* Measuring individual differences in implicit cognition: the implicit association test. *J. Pers. Soc. Psychol.* 1998. 74 (6): 1464–80. <https://doi.org/10.1037//0022-3514.74.6.1464>
- Greenwald A.G., Poehlman T.A., Uhlmann E.L., Banaji M.R.* Understanding and using the Implicit Association Test: III. Meta-analysis of predictive validity. *J Pers Soc Psychol.* 2009. 97 (1): 17–41. <https://doi.org/10.1037/a0015575>
- Healy G.F., Boran L., Smeaton A.F.* Neural Patterns of the Implicit Association Test. *Front. Hum. Neurosci.* 2015. 9: 605. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00605>
- Hilgard J., Bartholow B.D., Dickter C.L., Blanton H.* Characterizing switching and congruency effects in the Implicit Association Test as reactive and proactive cognitive control. *Social Cognitive and Affective Neuroscience.* 2015. 10 (3): 381–388. <https://doi.org/10.1093/scan/nsu060>

- Howell J.L., Gasser M.L., Kaysen D., Lindgren K.P. Understanding parental vaccine refusal: Implicit and explicit associations about vaccines as potential building blocks of vaccine beliefs and behavior. *Social Science & Medicine*. 2022. 310: 115275.
<https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2022.115275>
- Lahtinen A., Juvonen K., Lapveteläinen A., Kolehmainen M., Lindholm M., Tanila H., Kantanen T., Sinikallio S., Karhunen L., Närväinen J. Metabolic state as a modulator of neural event-related potentials for food stimuli in an implicit association test. *Physiol. Behav.* 2019. 209: 112589.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112589>
- Le Bouc R., Pessiglione M. A neuro-computational account of procrastination behavior. *Nat. Commun.* 2022. 13 (1): 5639.
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-33119-w>
- Lou Y., Lei Y., Astikainen P., Peng W., Otieno S., Leppänen P.H.T. Brain responses of dysphoric and control participants during a self-esteem implicit association test. *Psychophysiology*. 2021. 58 (4): e13768.
<https://doi.org/10.1111/psyp.13768>
- Meissner F., Grigutsch L.A., Koranyi N., Müller F., Rothermund K. Predicting Behavior With Implicit Measures: Disillusioning Findings, Reasonable Explanations, and Sophisticated Solutions. *Front. Psychol.* 2019. 10: 2483.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02483>
- Nosek B.A., Hawkins C.B., Frazier R.S. Implicit social cognition: from measures to mechanisms. *Trends Cogn Sci.* 2011. 15 (4): 152–159.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.01.005>
- Pesciarelli F., Leo I., Serafini L. Electrophysiological correlates of unconscious processes of race. *Sci Rep.* 2021. 11: 11646.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-91133-2>
- Peters U. What is the function of confirmation bias? *Erkenntnis*, 2022. 87 (3): 1351–1376.
[doi:https://doi.org/10.1007/s10670-020-00252-1](https://doi.org/10.1007/s10670-020-00252-1)
- Qian Y., Xiaoyun L., Weiwei P. Individual Variation in Pain Sensitivity and Implicit Negative Bias Toward Pain. *Psychosomatic Medicine*. 2020. 82 (8): 796–804.
<https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000844>
- Portengen C.M., Huffmeijer R., van Baar A.L., Endendijk J.J. Measuring the neural correlates of the violation of social expectations: A comparison of two experimental tasks. *Social Neuroscience*. 2022. 17 (1): 58–72.
<https://doi.org/10.1080/17470919.2022.2032327>
- Quirin M., Kazén M., Kuhl J. When nonsense sounds happy or helpless: The Implicit Positive and Negative Affect Test (IPANAT). *Journal of Personality and Social Psychology*. 2009. 97: 500–516.
<https://doi.org/10.1037/a0016063>
- Schiller B., Gianotti L.R., Baumgartner T., Nash K., Koenig T., Knoch D. Clocking the social mind by identifying mental processes in the IAT with electrical neuroimaging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016. 113 (10): 2786–2791.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1515828113>
- Schiller B., Sperl M.F.J., Kleinert T., Nash K., Gianotti L.R.R. EEG Microstates in Social and Affective Neuroscience. *Brain Topogr.* 2023.
<https://doi.org/10.1007/s10548-023-00987-4>
- Shah H.S., Bohlen J. Implicit Bias. 2023 Mar 4. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
- Simione L., Vagni M., Maiorano T., Giostra V., Pajardi D. How Implicit Attitudes toward Vaccination Affect Vaccine Hesitancy and Behaviour: Developing and Validating the V-IRAP. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022. 19: 4205.
<https://doi.org/10.3390/ijerph19074205>
- Tao D., Leng Y., Peng S., Xu J., Ge S., Deng H. Temporal dynamics of explicit and implicit moral evaluations. *International Journal of Psychophysiology*. 2022. 172: 1–9.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2021.12.006>
- Tschuempferlin R.M., Batschelet H.M., Moggi F., Koenig T., Roesner S., Keller A., Pfeifer P., Soravia L.M., Stein M. The Neurophysiology of Implicit Alcohol Associations in Recently Abstinent Patients With Alcohol Use Disorder: An Event-Related Potential Study Considering Gender Effects. *Alcohol Clin Exp Res*. 2020. 44(10): 2031–2044.
<https://doi.org/10.1111/acer.14444>
- van Nunspeet F., Ellemers N., Derks B., Nieuwenhuis S. Moral concerns increase attention and response monitoring during IAT performance: ERP evidence. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2014. 9 (2): 141–149.
- Wagner-Altendorf T.A., van der Lugt A.H., Kroeber A., Cirkel A., Heldmann M., Münte T.F. Differences in Implicit Attitudes in West and East Germans as Measured by the Go/NoGo Association Task and Event-related EEG Potentials. *Cognitive and Behavioral Neurology*. 2023. 36 (3): 145–158.
<https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000338>
- Wang Y., Li X. Temporal course of implicit emotion regulation during a Priming-Identify task: an ERP study. *Sci Rep.* 2017. 2(7): 41941.
<https://doi.org/10.1038/srep41941>
- Williams J.K., Thernanson J.R. Neural correlates of the implicit association test: evidence for semantic and emotional processing. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2011. 6 (4): 468–476.
<https://doi.org/10.1093/scan/nsq065>

EVENT-RELATED POTENTIALS IN STUDIES OF THE IMPLICIT COMPONENT OF COGNITIVE BIASES

M. V. Yatsenko^{a, b}, I. V. Brak^c, E. D. Artemenko^{a, #}

^a*Social & Cognitive Informatics lab, HSE University, Saint Petersburg, Russia*

^b*Altai State University, Barnaul, Russia*

^c*Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia*

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

The review analyzes neurophysiological correlates of the implicit component of cognitive bias in the processes of perception and decision-making. The review identifies the leading methodological pipeline for analysis of the implicit component of cognitive bias, and justifies its choice in terms of the objectives of this review. The method of recording event-related potentials (ERPs) was chosen as the main approach to determining neurophysiological indicators of implicit processes. The analysis of literature allowed us to identify ERP components reproduced in the works of different authors using different variants of experimental designs for studying implicit bias, which may indicate the presence of common neurophysiological mechanisms associated with implicit processes in cognitive bias. The possibility of using other approaches to the analysis of EEG data to obtain new information about the mechanisms of implicit components in cognitive bias is also discussed.

Keywords: cognitive bias, implicit component, event-related potentials, ERP, Implicit Association Test, IAT.

ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ)
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

УДК 612

ВЛИЯНИЕ ТИПА ИГРОВЫХ МАССАЖНЫХ ДВИЖЕНИЙ
НА ВОСПРИЯТИЕ ТАКТИЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ У ДЕТЕЙ:
ЭЭГ ИССЛЕДОВАНИЕ

© 2024 г. Е. А. Дыденкова^{1, 3, *}, Е. В. Жукова¹, Г. М. Хайрулина²,
Л. А. Майорова^{1, 2}, Г. В. Портнова^{1, 2}

¹ФГБОУ ВО «Государственный институт русского языка им. А.С. Пушкина», Москва, Россия

²ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

³ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный педагогический университет имени Козьмы Минина»,
Нижний Новгород, Россия

*e-mail: dydenkovaeva@gmail.com

Поступила в редакцию 26.10.2023 г.

После доработки 06.06.2024 г.

Принята к публикации 22.07.2024 г.

Тактильные игры и игровой массаж во многих культурах является нормальным взаимодействием между взрослыми и детьми. Экспериментальные данные показывают, что активация С-тактильной системы во время таких игровых прикосновений способствует социализации детей и установлению психоэмоциональных связей в диаде «родитель-ребенок». Однако комплексных исследований влияния различных типов прикосновений на восприятие тактильной стимуляции у детей ранее не проводилось. В настоящем исследовании приняло участие 23 ребенка: 10 человек в группе дошкольного возраста и 13 человек в группе младшего школьного возраста. Детям в обеих группах проводился игровой массаж, содержащий прикосновения различных типов, с одновременной регистрацией электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и частоты сердечных сокращений. Обработка ЭЭГ включала в себя определение спектральной мощности, пиковой частоты альфа-ритма и фрактальной размерности. Анализ результатов показал, что расслабляющий эффект от процедуры был более выражен у детей младшего школьного возраста, что может объясняться как большей зрелостью ЦНС, так и большей потребностью в тактильном контакте, который не реализуется в школьной обстановке.

Ключевые слова: ЭЭГ, тактильная стимуляция, массажные движения, дошкольники, школьники, ВП, спектральная мощность ЭЭГ, фрактальная размерность.

DOI: 10.31857/S0044467724040026

ВВЕДЕНИЕ

Кожа – самый филогенетически старый и самый крупный из органов чувств человека/млекопитающих, который онтогенетически развивается раньше других (Montague, 1986) и реагирует на любое прикосновение. Восприятие прикосновения или осязание помогает локализовать воздействие на теле, определить характер стимула, его влажность (Ackerley et al., 2012) и температуру (Ackerley et al., 2014). Чувство осязания реализовано с помощью множества низкопороговых механорецепторов и быстропроводящих афферентов А-бета (Аβ) (McGlone, 2014). Дискриминативные аспекты восприятия прикосновения подробно изучены и широко представлены в научной литературе (Vallbo, Johansson, 1984; Kandel et al., 2000; Mountcastle,

2005). Однако массажное воздействие как разновидность динамического прикосновения имеет аффективное измерение, имеющее фундаментальное значение для физического, эмоционального и социального благополучия человека как на этапе развития (Carozza, Leong, 2021; WHO Immediate KMC Study Group, 2021), так и на протяжении всей жизни (Diego, Field, 2009; Reece et al., 2016; Morrison et al., 2010; McIntyre et al., 2021). Таким образом, несмотря на то, что большинство функциональных аспектов прикосновения хорошо изучены, аффективные аспекты тактильного взаимодействия у человека и млекопитающих были описаны в литературе лишь недавно (Essick et al., 1999; Olausson et al., 2002; McGlone et al., 2007; Löken et al., 2009).

В настоящее время известно, что у человека имеется специализированная система тактильного

восприятия, объединяющая высокочувствительные механорецепторы, связанные с безмиелиновыми волокнами типа С (McGlone, 2014). СТ-афференты представляют собой медленно проводящие, немиелинизированные механочувствительные волокна кожи, несущие информацию об аффективном или эмоционально значимом прикосновении (Morrison, 2016; McGlone et al., 2007; Löken et al., 2009). Аффективное прикосновение определяется как тактильная стимуляция с гедоническим или эмоциональным компонентом, передаваемая через СТ-афференты, локализующиеся в волосистой части кожи (у человека — преимущественно в области предплечья, плеча и лопатки) (Ackerley et al., 2014; Essick et al., 2010; Pawling et al., 2017).

СТ-афференты активируются под воздействием прикосновения типичной для кожи рук температуры в районе 32 градусов (Ackerley, 2014; 2022), с легким/мягким, но не твердым/грубым нажатием (Yu et al., 2019), желательно на волосистых участках кожи (Cusciani et al., 2021), при скольжении со скоростью в диапазоне 1–10 см/сек (Croy et al., 2021; Schirmer et al., 2023). Перечисленные характеристики тактильной стимуляции определяются испытуемыми как более “человеческие”, что также коррелирует с восприятием приятности стимула (Wijaya et al., 2020). Кроме того, в недавнем экспериментальном исследовании было установлено, что восприятие приятности прикосновения также связано с пространственной траекторией тактильного стимула (Schirmer et al., 2023). Более разнообразная траектория поглаживания, но непредсказуемое движение роботизированного тактильного стимулятора “вперед-назад”, оценивается как более приятная. Другое исследование показало, что менее предсказуемые поглаживания воспринимаются как более приятные (Lo et al., 2021). При этом задача “погладить приятно” подталкивает испытуемых осуществлять тактильную стимуляцию также с пространственно-временной изменчивостью без заданных инструкций.

Имеются экспериментальные данные о том, что стимуляция СТ-афферентов у млекопитающих (крыс) позволяет снижать стресс-индуцированное повышение кортикостерона и тревожности (Walker et al., 2022). У человека, вероятно, такая протективная функция аффективного прикосновения активируется лишь при субъективной оценке получателем прикосновения как приятного, что выражается в повышенной продукции окситоцина (Portnova et al., 2020; Yu et al., 2022), активно вовлеченного в механизм формирования и удовольствия от межличностных отношений (Hurlmann, Scheele, 2016).

Важно, что СТ-афференты являются самыми древними афферентами кожной механорецепции (McGlone, 2014) и формируются для полноценного функционирования к моменту рождения, тогда как, например, А-бета афферентам еще требуется время для созревания во внеутробной жизни (Croy

et al., 2022). Таким образом, новорожденный готов к социальному взаимодействию на физиологическом уровне, что вероятно связано с задачей выживания (Bowlby, 1952). Кроме того, недавнее исследование показало, что родители без специальной инструкции глядят своих детей с оптимальными для СТ-афферентов параметрами прикосновения (Van Puyvelde, 2019). При этом аффективное прикосновение в движении, т.е. поглаживание, имеет более высокую физиологическую ценность, чем статическое или неподвижное прикосновение, как для младенцев, (Manzotti, 2019), так и для взрослых (Ali et al., 2023)

Ряд исследований восприятия аффективного прикосновения описывают особенности физиологического ответа организма на приятную стимуляцию. Так, у новорожденных в ответ на динамическое нежное прикосновение наблюдается снижение физиологического возбуждения, что проявляется значительным замедлением частоты сердечного ритма и повышением уровня оксигенации крови (Manzotti, 2019), а у взрослых испытуемых более низкими значениями пиковой альфа-частоты (Portnova et al., 2020). Годовалые дети реагируют на заботливое прикосновение как активацией парасимпатической системы, так и повышением социальной поведенческой вовлеченности (Fairhurst, 2014). ЭЭГ-исследование восприятия нежного прикосновения у нормально развивающихся детей 5–10 лет показало увеличение фронтальной тета-мощности (4–6 Гц), а поведенческие маркеры свидетельствовали о расслаблении (Портнова и др., 2019).

Тиффани Филд выделяет три формы прикосновения, которые улучшают развитие и благополучие человека (Field, 2019). К ним относятся социальное прикосновение (рукопожатия и объятия), СТ-прикосновение (динамическая стимуляция СТ-афферентов) и массажная терапия, т.е. глубокое прикосновение с целью воздействия на мышцы (Field, 2007). Настоящее исследование посвящено изучению именно СТ-прикосновения. В качестве метода тактильной стимуляции были выбраны массажные истории на спине. Массажная история — это тактильное воздействие ладоней экспериментатора на поверхность спины ребенка с оптимальной для СТ-афферентов скоростью и силой, но не разминанием мышц и не терапией спины, и сопровождающееся рассказыванием историй.

В исследовании приняли участие две возрастные группы типично развивающихся детей — дети дошкольного возраста и дети младшего школьного возраста. Взятые когорты детей отличаются социокультурной средой развития и типом ведущей деятельности (Леонтьев, 1977). Дошкольники, чей ведущий тип деятельности — игра, посещают детский сад, где среда насыщена движением и физическим

взаимодействием. Тогда как младшие школьники оказываются в противоположной ситуации – ведущая деятельность с игровой меняется на учебную, при этом игра остается важной частью жизни ребенка. Фокус на результат и индивидуализацию, ритм жизни школьника и дух конкуренции вытесняют активное физическое взаимодействие (Дыденкова, Теплова, 2023). Целью исследования было прояснить, как меняется субъективное отношение и физиологическая реакция на аффективное прикосновение разных типов у ребенка в связи со сменой социокультурной среды.

МЕТОДИКА

Испытуемые

В исследовании приняли участие 23 типично развивающихся ребенка без речевых, когнитивных нарушений или психических заболеваний. Почти каждый ребенок не является единственным ребенком в семье и почти каждый ребенок живет в семье с обоими родителями. Дети были разделены на две когорты: 1) дошкольники ($n = 10$; $f = 5$; 5.5 ± 0.8); 2) дети младшего школьного возраста ($n = 13$; $f = 5$; 8.7 ± 1.8). Когорты сбалансированы по полу ($\chi^2 = 0.306$; $p = 0.58$), семейному положению ($\chi^2 = 0.140$; $p = 0.708$) и количеству детей в семье ($\chi^2 = 0.08$; $p = 0.772$) (табл. 1). Мы не оценивали качество взаимоотношений в семье и качество детско-родительской привязанности, но по ряду формальных социально-демографических характеристик дети не отличаются. Ключевым отличием образованных когорт является возрастная категория и, как следствие, ситуация социального развития, в которой дети проводят большую часть рабочего дня. Таким образом, дети дошкольного возраста посещают детский сад 5 дней в неделю

и находятся там с 08:00 утра до 17:00 вечера. Дети младшего школьного возраста ходят в школу 5 дней в неделю, занятия длятся с 08:00 до 12:20.

Информация о возможности принять участие в исследовании прошла в нескольких локальных родительских сообществах, проживающих рядом с лабораторией, где проводился эксперимент. В награду родители получили заключение ЭЭГ от сертифицированного невролога, а дети – сладкий подарок без сахара (по предварительному разрешению родителей).

Стимуляция и процедура

Процедура эксперимента включала в себя следующие этапы: знакомство с участниками; описание процедуры эксперимента для участника и родителя с демонстрацией места, оборудования, рассказом о последовательности действий и необходимых манипуляциях; расположение участника на массажном кресле в удобном положении; настройка оборудования и подключение датчиков; фоновая запись; запись в процессе тактильной стимуляции; фоновая запись; отключение оборудования и датчиков; благодарность испытуемому за участие в исследовании.

Каждый родитель подписал письменное согласие на участие ребенка в исследовании. У каждого ребенка было запрошено устное согласие на тактильную стимуляцию.

Во время эксперимента ребенок сидит в специальном массажном кресле (см. фото), которое помогает занять устойчивое положение и открыть доступ к спине для массажной истории. Массажные истории предъявлялись через одежду (родителям советовали надеть на ребенка легкую хлопчатобумажную футболку) одним и тем же экспериментатором.

Каждому ребенку предъявлялась одинаковая последовательность массажных историй,

Таблица 1. Характеристика выборки

Table 1. Sample characteristics

Характеристики	Группы		Достоверность различий
	Дошкольный возраст ($n = 10$)	Младший школьный возраст ($n = 13$)	
Возраст ребенка ($M \pm SD$)	5.5 ± 0.8	8.7 ± 1.8	–
Пол	$F = 5$ $M = 5$	$F = 5$ $M = 8$	$\chi^2 = 0.306$; $p = 0.58$
Семейный статус	Полная семья = 7 Неполная семья = 3	Полная семья = 10 Неполная семья = 3	$\chi^2 = 0.140$; $p = 0.708$
Наличие братьев/сестер	Есть братья/сестры ($n = 8$) Нет братьев/сестер ($n = 2$)	Есть братья/сестры ($n = 11$) Нет братьев/сестер ($n = 2$)	$\chi^2 = 0.08$; $p = 0.772$
Возраст матери ($M \pm SD$)	31.5 ± 2.32	33.1 ± 3.3	–
Уровень образования матери	Бакалавриат ($n = 9$) Магистр ($n = 1$)	Бакалавриат ($n = 10$) Магистр ($n = 3$)	$\chi^2 = 0.673$; $p = 0.412$

включающая 4 массажных сюжета с разными типами воздействия: «Прогноз погоды» (рис. 1 (а–в)), «Рельсы-рельсы» (рис. 2 (а)), «Испечем пирог» (рис. 2 (б)) и «Чистим лошадку» (рис. 2 (в)). Важно, что массажная история №1 «Прогноз погоды» отличается четко выраженным изменением траектории, скорости и силы воздействия, поэтому была разделена на 3 этапа изложения.

Таблица 2. Характеристика движений массажных историй и синхронный текст, озвученный экспериментатором
Table 2. Characteristics of movements of massage stories and synchronous text voiced by the experimenter

Движения	Текст
Массажная история №1 “Прогноз погоды”	
Этап 1	
Медленные плотные поглаживания всей поверхности спины: круговые и из центра в стороны (рис. 1 (а))	Жило-было солнце (рис. 1, а – 1), желтое солнце, ...которое согревало весь мир (рис. 1, а – 2). Но вот появились облака и закрыли собой солнце (рис. 1, а – 3)
Этап 2	
Энергичные движения различной направленности (рис. 1 (б))	Поднялся ветер и как задул! Все сильнее и сильнее ...пока не превратился в страшный смерч! (рис. 1, б – 1). Затем появилась молния и гром (рис. 1, б – 2). Потом пошел дождь. Дождь шел все сильнее и сильнее, пока не превратился в град, сильный град. Затем пошел снег...(рис. 1, б – 3)
Этап 3	
Медленные отдельные круговые движения по малому радиусу с остановкой в конце при плотном прилегании обеих рук эксперта (рис. 1 (в))	.. и все стало белым и прекрасным, снег укутал землю белым пушистым одеялом (рис. 1, в – 1). И видно только кошку, пробирающуюся вверх по сугробу... и еще одну... и еще... забралась на крышу и села посмотреть (рис. 1, в – 2). Наконец, появился туман, и все стало тихо и спокойно. И вот опять вышло солнце и вновь согрело землю (рис. 1, в – 3)
Массажная история № 2 “Рельсы-рельсы”	
Ритмичные движения с частой сменой направления, скорости и типа прикосновений (рис. 2 (а))	Рельсы-рельсы, шпалы-шпалы, ехал поезд запоздалый. Из последнего вагона вдруг посыпался горох! Пришли куры – поклевали, пришли гуси – пощипали (рис. 2, а – 1). Прошел слон: ТОП-ТОП-ТОП, прошла слониха: Топ-Топ-Топ, прошел маленький слоненок: топ-топ- топ-топ (рис. 2, а – 2). Пришел дворник – все подмел. И поставил стул и стол. Расправил листок и начал печатать. Дорогие жена и дочка! – точка. Я купил вам новые чулочки! – точка. К нам приехал зоопарк – точка. Возвращайтесь скорее – точка. Люблю и целую – точка. Запечатал письмо в конверт, поставил штамп и отправил. Дзинь! Пришло! (рис. 2, а – 3)
Массажная история № 3 “Испечем пирог”	
Движения средней интенсивности, включающие разрозненные прикосновения к разным частям спины, плотное поглаживание спины двумя руками и плотное прилегающее движение ладоней с остановкой в процессе массажа (рис. 2 (б))	Давай мы с тобой испечем пирог! Сначала готовим тесто: засыпаем муку, добавляем сахар. Разбиваем яйцо, перемешиваем (рис. 2, б – 1). Месим тесто. Выкладываем начинку (рис. 2, б – 2). Защипываем. Несем в духовку и печем. Разрезаем и едим. Моем и вытираем тарелку (рис. 2, б – 3)
Массажная история № 4 “Чистим лошадку”	
Плавные плотные прикосновения к поверхности спины, ритмично перетекающие друг в друга, с сохранением постоянного контакта рук со спиной, размеренный темп речи и движений (рис. 2 (в))	Цок-цок-цок. -Ого! Кто это? -Точно! К нам прискакала лошадка и хочет катать деток! Сейчас мы с тобой лошадку подготовим к выездке. Берем ведро воды и наливаем воду. Теперь берем губку, намочим ее водой (рис. 2, в – 1). Отожмем губку, вымоем лошадку губкой. Теперь намылим шампунем лошадку и взобьем пену. Польем водой и сомоем пену. Вытрем лошадку полотенцем (рис. 2, в – 2). Теперь расчешем лошадке гриву. Заплетем ей косы, украсим косы ленточками, звездочками и кристаллами. Накроем нашу лошадку красивой попоной и закрепим седло. Готово! Можно ехать! (рис. 2, в – 3)

В ходе эксперимента от детей собирали устные отзывы с целью выяснить их желание продолжать участие в исследовании. Это значит, что после завершения каждой массажной истории ребенку задавалось несколько устных вопросов: «Как дела?/Понравился ли тебе рассказ? Хочешь, расскажу тебе следующую?/Продолжим?». Последовательность массажных историй продолжалась только после явного подтверждения со стороны ребенка.

Характеристика движений и вербальное сопровождение всей процедуры тактильной стимуляции представлены в табл. 2. Графическая схема движений массажной истории “Прогноз погоды” показана на рис. 1 (а – в); схема

“Рельсы-рельсы” – на рис. 2 (а); схема “Испечем пирог” – на рис. 2 (б); схема “Расчешем лошадку” – на рис. 2 (в).

Субъективная и поведенческая оценки

В процессе процедуры тактильной стимуляции осуществлялся устный сбор обратной связи от испытуемых с целью получения субъективной оценки приятности воздействия и проверки готовности ребенка продолжать участие в эксперименте. Таким образом, после завершения каждой массажной истории у испытуемого запрашивалась обратная связь. Кроме того, была проведена субъективная экспертная оценка динамики поведения детей во время

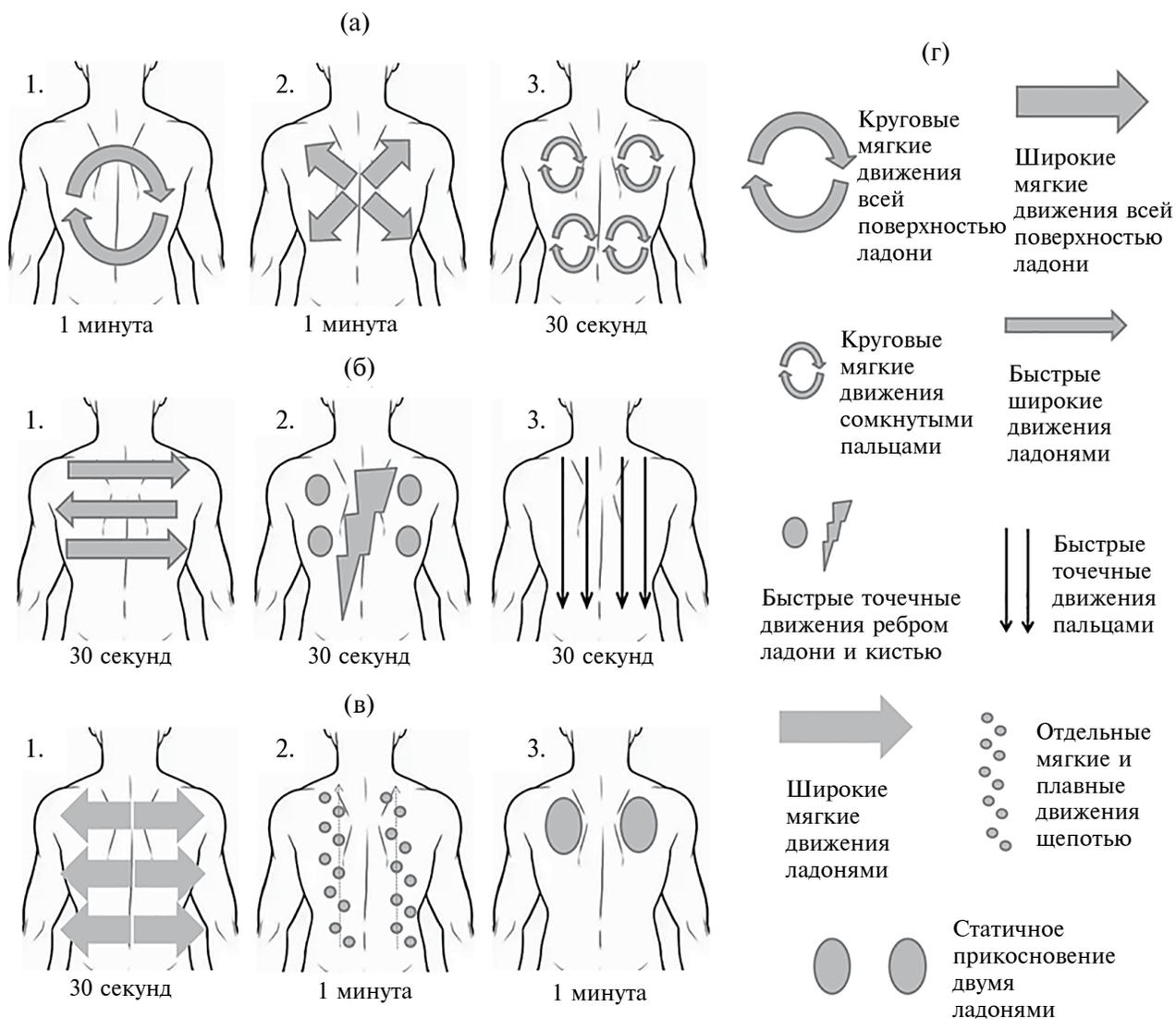


Рис. 1. Графическое описание массажной истории “Прогноз погоды”, состоящей из трех этапов. Каждый этап (а, б, в) включает три основных движения. Пояснения к движениям – (г).
Fig. 1. Graphic description of the massage story “Weather Forecast”, consisting of three stages. Each stage (а, б, в) includes three main movements. Explanations of movements – (г).

эксперимента. Два эксперта в соответствии с разработанной шкалой оценивали поведение перед проведением тактильной стимуляции (во время знакомства, объяснения процедуры эксперимента и настройки оборудования) и после нее (табл. 3).

дискретизации составляла 500 Гц. Частоту сердечных сокращений регистрировали, помещая датчик артериального давления (BP-VM-50, Brain Products) на указательный палец правой руки.

Частота сердечных сокращений

Частоту сердечных сокращений (ЧСС) определяли для оценки вегетативных реакций с помощью BrainVision actiChamp/actiChamp Plus (Brain Products GmbH, Gilching, Germany). Частота

Анализ данных ЧСС и ее нелинейной динамики

ЧСС анализировался для 7 фрагментов: фоновой записи, трех этапов первой истории, а также второй, третьей и четвертой историй. Были подсчитаны средняя ЧСС и стандартное отклонение между интервалом RR (SDRR).

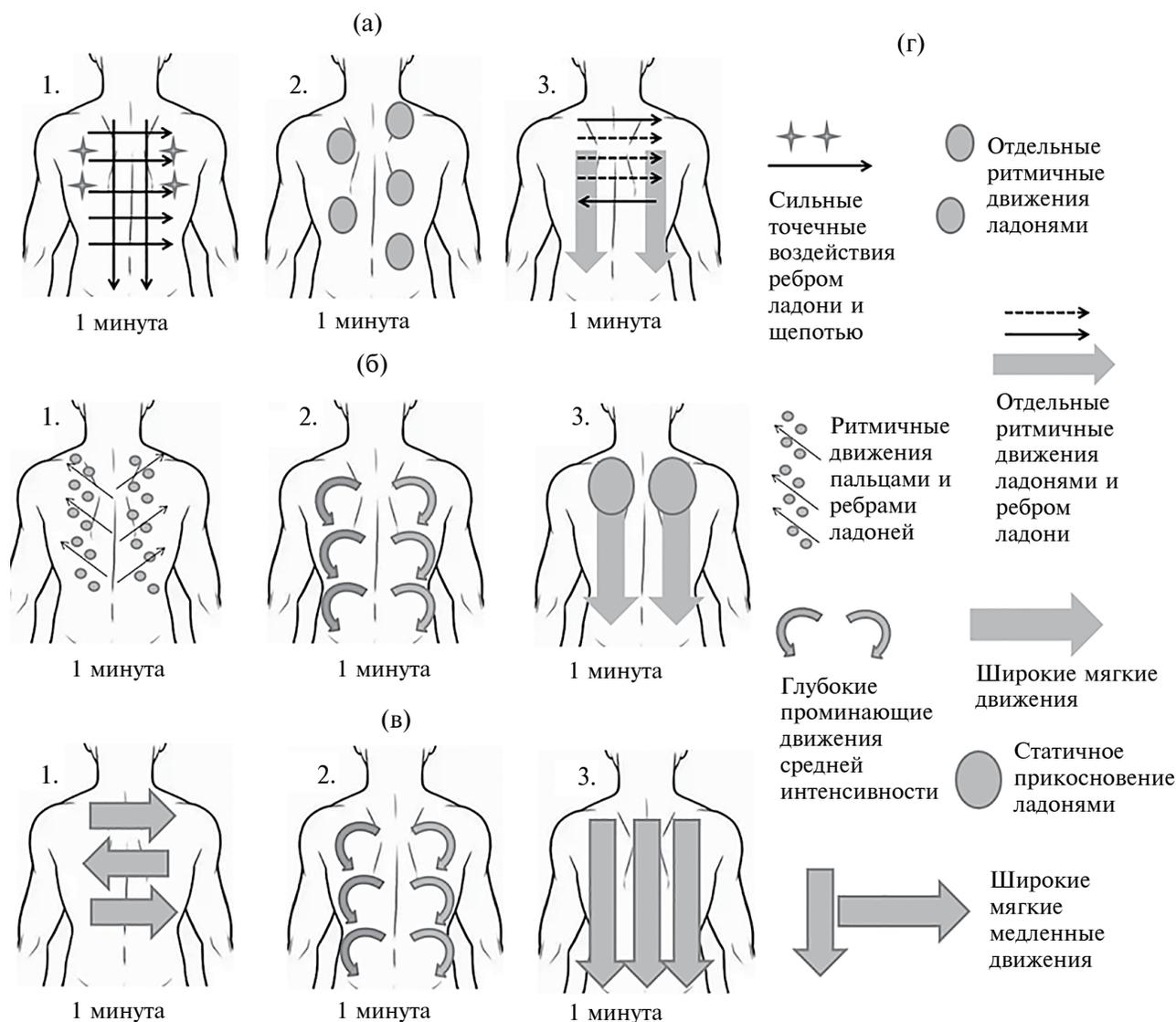


Рис. 2. Каждая история включает три схематичные иллюстрации (1, 2, 3). Графическое описание массажной истории “Рельсы-рельсы” – (а). Графическое описание массажной истории “Испекем пирог” – (б). Графическое описание “Расчешем лошадку” – (в). Пояснения к движениям – (г).

Fig. 2. Each story includes three schematic illustrations (1, 2, 3). Graphic description of the massage story “Rails-Rails” – (a). Graphic description of the massage story “Let’s Bake a Pie” – (б). Graphic description “Let’s comb the horse” – (в). Explanations of movements – (г).

Регистрация данных

Участникам эксперимента было предъявлено 4 различных массажных истории на спине. ЭЭГ данные записывались с помощью системы губчатых электродов R-net, 64 канала (Brain Products GmbH). Частота дискретизации – 1000 Гц. Параметры фильтрации сигнала ЭЭГ – 0.5–70. Перед началом тактильной стимуляции записывалась электрическая активность мозга при открытых (метка 1) и закрытых (метка 2) глазах, после чего ребенку поочередно предъявлялись истории. Первая история делилась на 3 части, соответственно, ставились метки 3, 4, 5. Вторая история – метка 6, третья история – метка 7, четвертая история – метка 8. Окончание каждой истории отмечалось меткой 0 (рис. 3). Исследование проведено с использованием оборудования НИЦ № 40606 Института Высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН «Функциональное картирование мозга».

Все записи ЭЭГ анализировались врачом функциональной диагностики и при несоответствии картины ЭЭГ возрастным нормативным показателям данные ребенка исключались из дальнейшего анализа.

**Анализ данных
Предобработка**

Запись ЭЭГ для каждого испытуемого включала 2 мин фоновой записи с открытыми и закрытыми глазами и около 10–15 мин ЭЭГ с предъявлением тактильной стимуляции. Запись ЭЭГ была очищена от глазодвигательных, ЭКГ и мышечных артефактов при помощи Метода независимых компонент (Independed Component Analysis) с использованием EEGLab. После этого все данные были подвергнуты визуальному анализу и оставшиеся артефакты были удалены вручную (не более 5 с фоновой записи и не более 1% от записи ЭЭГ, содержащей метки). Полученные данные были разбиты на фрагменты в соответствии с типом предъявляемого стимула (метки Presentation). Дальнейший анализ данных ЭЭГ включал в себя именно эти фрагменты.

Анализ спектральной мощности ЭЭГ

Анализ мощности ритмов ЭЭГ проводился с использованием программного обеспечения Matlab (Matsoft, USA). Быстрое преобразование Фурье

Таблица 3. Шкала субъективной экспертной оценки поведения ребенка
Table 3. Scale of expert subjective assessment of child behavior

Расслаблен	Улыбается, смеется, поза расслабленная, выполняет все инструкции, активно идет на контакт	0
Беспокоен	Проявляет незначительное беспокойство, демонстрирует дискомфорт, жалуется, что не очень удобно, однако инструкции выполняет	1
Напряжен	Тон голоса, поза и мимика свидетельствуют, что ребенок тревожен, напряжен, задает вопросы обеспокоенным голосом, спрашивает, будет ли больно, вертится и дергается	2
Испуган	Принимает вынужденную позу, выражает желание уйти, плачет, всхлипывает	3

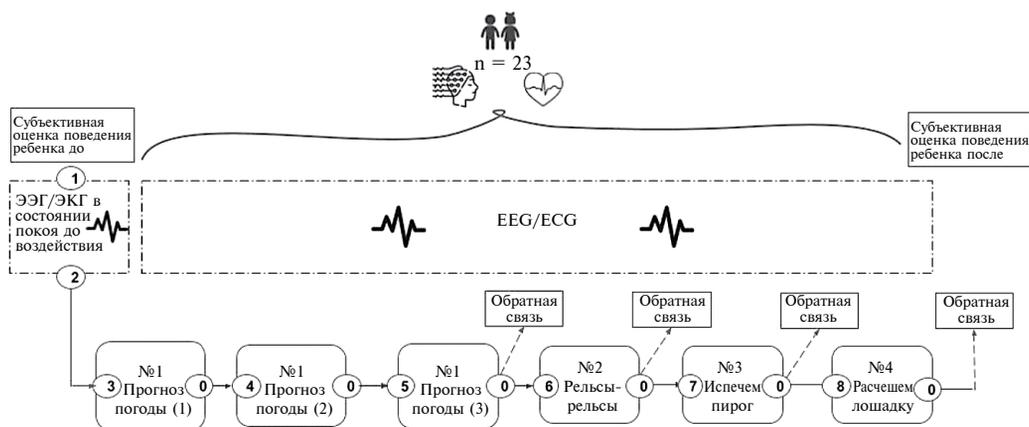


Рис. 3. Блок-схема замысла исследования, отражающая протокол регистрации данных с помощью меток 0 – 8.
Fig. 3. Flowchart of the study design, reflecting the data recording protocol using labels 0 – 8.

(Fast Fourier Transform (FFT)) использовалось для анализа спектров мощности исследуемых фрагментов ЭЭГ. ЭЭГ спектр оценивался для каждого исследуемого состояния. Полученные спектры мощности усредняли с шагом 1 Гц в интервале от 2 до 20 Гц (2–3 Гц, 3–4 Гц, ... 19–20 Гц). Для анализа использовались логарифмированные показатели мощности.

Пиковая частота альфа-ритма (ПЧА)

Частота альфа-пика измерялась путем изучения спектров мощности с использованием быстрого преобразования Фурье и определения «частоты центра тяжести» в диапазоне 8–13 Гц. Частота центра тяжести определяется по формуле:

$$\frac{\sum(a(f) \times f)}{\sum a(f)},$$

где $a(f)$ – спектральная мощность на частоте f в диапазоне альфа-ритма. Для выделения топографии значимых различий использовался пермутационный тест.

Анализ нелинейных показателей ЭЭГ Фрактальная размерность

Фрактальная размерность D_2 рассчитывалась для всего диапазона частот (2–20 Гц). Математический расчет фрактальной размерности D_2 производился при помощи метода Хигучи (Higuchi, 1988), основанный на переходе от исходной последовательности к последовательностям, полученным децимацией, т.е. взятием каждого k -того наблюдения. При этом для каждого выбранного значения k формируются k таких независимых рядов, отличающихся сдвигом начальной точки. Для каждого из них вычисляется длина кривой, определяемая как сумма абсолютных значений разностей отсчетов данных, нормированная к длине исходной кривой, вычисляется среднее арифметическое полученных так длин по всем k взятым с шагом k рядам, давая усредненную оценку длины $L(k)$. Для рядов, имеющих фрактальную размерность D , используется функция $L(k) \sim k^{-D}$. Для оценивания величины D используется линейная регрессия величины $\log L(k)$ на k .

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 13. Индивидуальные значения различных показателей ЭЭГ сравнивались между предъявлениями различных типов массажных движений и фоном при помощи t -критерия Стьюдента, т.к. все группы данных прошли тест на нормальное распределение. Нормальность распределения данных была посчитана при помощи теста Колмогорова- и W -теста Шапиро-Уилка.

Также использовался дисперсионный анализ (repeated measures ANOVA) для анализа групповых различий в изменениях ЭЭГ, соответствующих тем или иным массажным процедурам. В частности, для анализа ЭЭГ данных были использованы факторы группы (дошкольники и школьники) – межиндивидуальный фактор и тип стимула – внутрииндивидуальный фактор. Фактор типа стимула включал в себя запись ЭЭГ в состоянии покоя с открытыми глазами и 6 типов массажной стимуляции (первая история, разделенная на три этапа, вторая, третья и четвертая история). Анализ топографии изменений ЭЭГ был осуществлен по следующим отведениям: центральные (C3, Cz, C4), фронтальные (F3, Fz, F4), теменные (P3, Pz, P4). Если различия обнаружены по всем исследуемым отведениям, то топография не указывалась. Фактор топографии не включался в основной анализ repeated measures ANOVA, а анализировался для каждой топографии отдельно.

Для поведенческих данных оценивались фактор группы (дошкольники и школьники) и фактор исследования (до и после).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Субъективные и поведенческие оценки

Анализ результатов поведения детей в ходе массажа у обеих групп показал расслабление позы, уменьшение дискомфорта, снижение напряжения

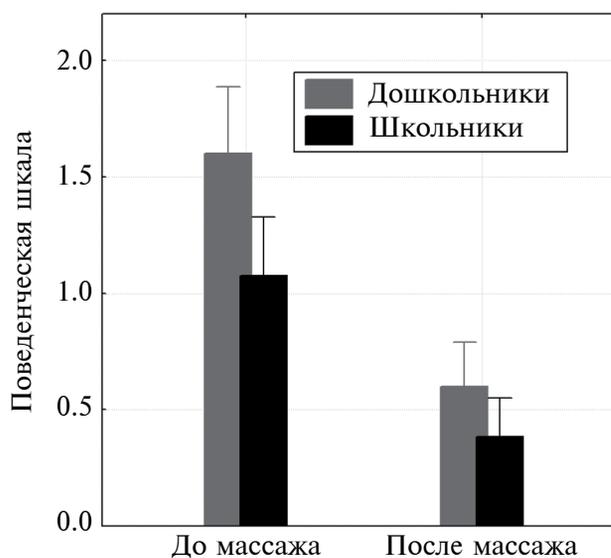


Рис. 4. Субъективная оценка экспертами поведения детей дошкольного и школьного возраста до и после проведения процедуры игрового массажа.

Fig. 4. Subjective assessment by experts of the behavior of preschool and school-age children before and after the play massage procedure.

(общий эффект исследования $F(1, 21) = 23.016$, $p = 0.0001$, $\eta^2 = 0.523$). Так, до проведения игрового массажа у детей дошкольного возраста количество баллов по опроснику составляло 1.1 ± 0.82 , а у младших школьников — 1.6 ± 0.97 , после проведения массажа количество баллов у дошкольников уменьшалось до 0.59 ± 0.52 , а у школьников 0.23 ± 0.44 . Значимых межгрупповых различий обнаружено не было (рис. 4).

ЧСС и ее нелинейная динамика

В ходе работы было выявлено, что у детей обеих возрастных групп наблюдалось значимое снижение ЧСС к концу первой истории (общий эффект типа стимула $F(6, 126) = 13.328$, $p < 0.0001$, $\sigma^2 = 0.39$), однако к третьей и четвертой истории ЧСС вновь увеличивалось и уже не отличалось от фоновой записи вначале исследования. Post-hoc анализ (Bonferroni test) подтвердил значимое уменьшение ЧСС по сравнению с фоновой записью для третьего этапа первой истории ($p < 0.0001$) и второй истории ($p = 0.0002$).

Исследование нелинейной динамики ЧСС, в частности, стандартного отклонения между интервалом RR (SDRR) позволило выявить значимое увеличение данного показателя для третьего этапа первой истории (общий эффект типа стимула $F(6, 126) = 4.3860$, $p = 0.0005$, $\sigma^2 = 0.39$, post-hoc Bonferroni test $p = 0.02$) (рис. 5).

Спектральная мощность ЭЭГ

У детей дошкольного возраста по сравнению со школьниками мощность медленно-волновой активности была значимо больше (общий эффект группы $F(1, 21) = 5.674$, $p = 0.0046$). Значимые различия между фоновой записью и массажными процедурами были обнаружены только на частоте дельта (2–4 Гц) и тета1-ритма (4–6 Гц) и только у школьников. Так, мощность 2–6 Гц (диапазоны 2–4 и 4–6 Гц были объединены) была значимо больше по сравнению с фоном (смешанный эффект группа* тип стимула $F(6, 126) = 3.301$, $p = 0.0047$, $\eta^2 = 0.13$) для второго этапа первой истории (LSD test; $p < 0.0001$) и для третьей и четвертой историй (LSD test; $p < 0.0013$). Значимых межгрупповых различий, а также различий между фоном и стимуляцией по остальным частотным диапазонам обнаружено не было (рис. 6 (в)).

Пиковая частота альфа-ритма (ПЧА)

Пиковая частота альфа-ритма (ПЧА) у школьников значимо уменьшалась по сравнению с фоновой записью (смешанный эффект группа* тип стимула $F(6, 126) = 3.026$, $p = 0.0084$, $\eta^2 = 0.13$). Post hoc анализ выявил значимые различия по сравнению с фоном для всех типов тактильной стимуляции (LSD test; $p < 0.017$) только в группе

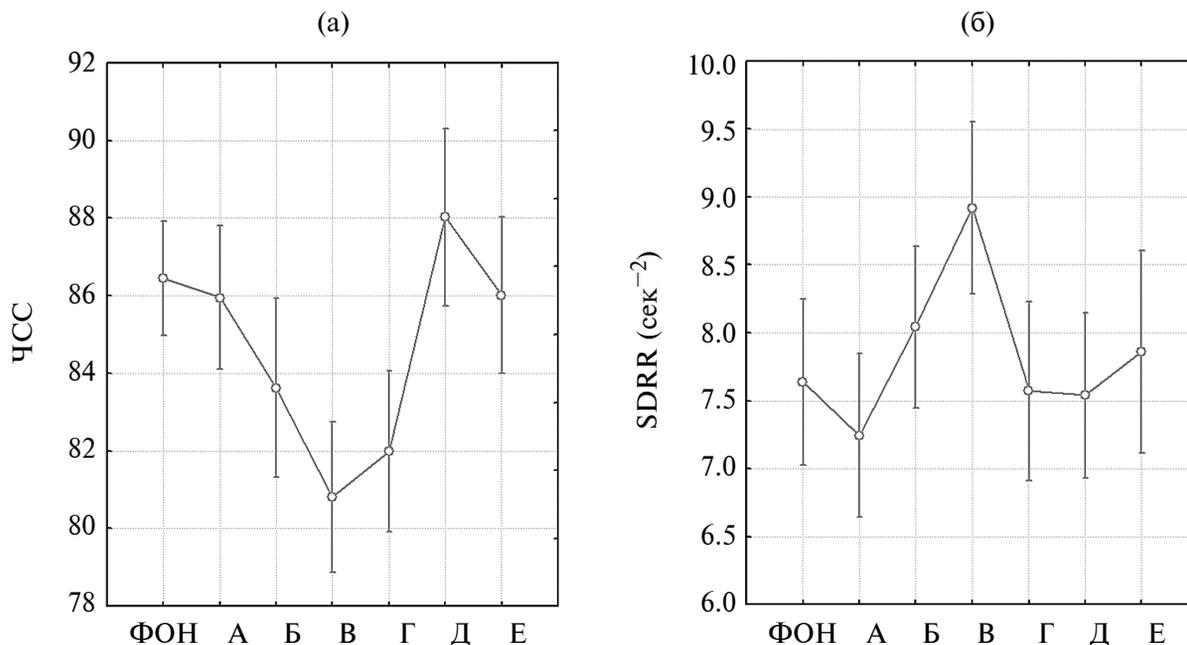


Рис. 5. (а) — снижение ЧСС к концу первой истории — В (А — первый этап первой истории; Б — второй этап первой истории; В — третий этап и завершение первой истории; Г — вторая история; Д — третья история; Е — четвертая история). (б) — увеличение SDRR к концу первой истории — В.

Fig. 5. (a) — decrease in heart rate by the end of the first story — В (А — the first stage of the first story; Б — the second stage of the first story; В — the third stage and completion of the first story; Г — the second story; Д — the third story; Е — fourth story). (б) — increase in SDRR by the end of the first story — В.

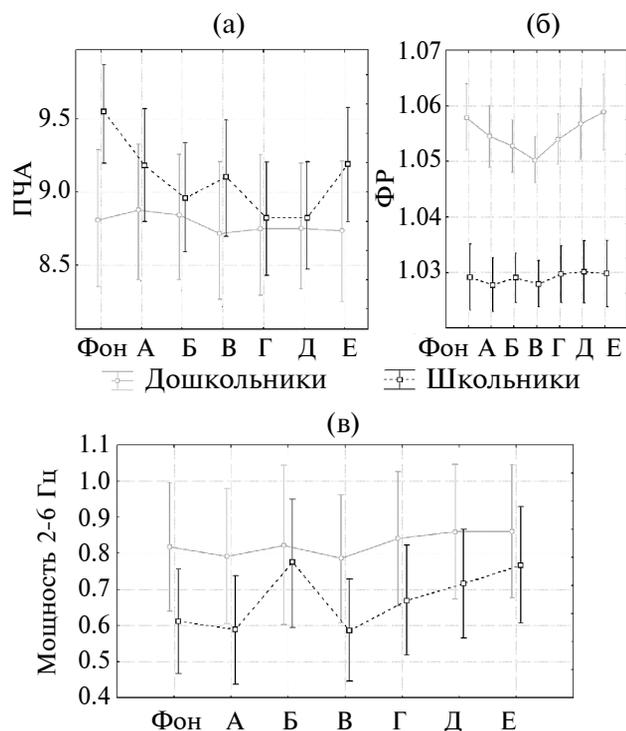


Рис. 6. Изменение показателя ПЧА (а), ФР (б) и мощности медленно-волновой активности (в) при различных видах массажных движений (А – Е) и в состоянии покоя (фон). А – первый этап первой истории, Б – второй этап первой истории, В – третий этап первой истории, Г – вторая история, Д – третья история, Е – четвертая история.

Fig. 6. Changes in the APF (a), FR (б) and slow-wave activity power (в) with different types of massage movements (А – Е) and at rest (background). А – the first stage of the first story, Б – the second stage of the first story, В – the third stage of the first story, Г – the second story, Д – the third story, Е – the fourth story.

школьников в теменно-затылочных областях, у дошкольников различия ПЧА между фоном и тактильной стимуляцией отсутствовали ($p > 0.6$) (рис. 6 (а)).

Фрактальная размерность

Фрактальная размерность (ФР) была значимо больше у детей дошкольного возраста по сравнению со школьниками (общий групповой эффект $F(1, 21) = 16.002, p = 0.0007$) во всех отведениях. При этом значимое уменьшение ФР при предъявлении тактильной стимуляции по сравнению с фоном были обнаружены во фронтальных областях только у детей дошкольного возраста (смешанный эффект группа*тип стимула $F(6, 126) = 3.881, p = 0.0033 \eta^2 = 0.14$). Post hoc анализ выявил значимые различия по сравнению с состоянием покоя только для второго и третьего

этапа первой истории и второй истории (LSD test; $p < 0.028$). У школьников значимые различия не были обнаружены (рис. 6 (б)).

Корреляционный анализ

Результаты корреляционного анализа между показателями ЭЭГ и поведенческими шкалами свидетельствуют о наличии значимой связи между ФР во фронтальных областях для второго и третьего этапа первой истории и второй истории у дошкольников коррелирует с количеством баллов по поведенческой шкале вначале исследования ($r > 0.53, p < 0.001$) (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты исследования показали, что у детей обеих возрастных групп (дошкольников и школьников) наблюдалось расслабление в ходе массажа, которое проявлялось как на поведенческом уровне, так и на уровне вегетативной нервной системы и изменений ЭЭГ. При этом, разные типы массажных движений вызывали различную динамику ЭЭГ и ЧСС, которая также отличалась между двумя возрастными группами (табл. 4).

Одним из ЭЭГ-маркеров расслабления и возбуждения является изменение пиковой частоты альфа-ритма: ПЧА снижается в состояниях релаксации, медитации и усталости и увеличивается при повышенном эмоциональном и когнитивном возбуждении (Miegaу, 2017). Более того, в наших ранних исследованиях мы показали, что уменьшение ПЧА у взрослых добровольцев при приятных мягких поглаживаниях сопровождается увеличением уровня окситоцина в слюне и субъективным ощущением расслабления (Portnova, 2020). Уменьшение данного показателя в нашем исследовании наблюдается только у детей школьного возраста при всех типах тактильной стимуляции. Отсутствие подобных изменений у детей дошкольного возраста может быть объяснено по-разному. Во-первых, можно предположить, что у детей дошкольного возраста не наблюдается эффект расслабления при проведении массажа в ходе исследования. Однако в ходе исследования мы видим динамику и поведенческих показателей и динамику ЧСС, свидетельствующую о схожей реакции школьников и дошкольников во время проведения исследования. Другой причиной отсутствия значимого уменьшения ПЧА при расслаблении у детей дошкольного возраста может быть продолжающийся процесс формирования корковых ритмов. Так, многие исследования свидетельствуют о том, что изменение ритмов зрительного и сенсомоторного покоя в ответ на предъявление эмоционально значимых

Таблица 4. Изменения в показателях пульса и ЭЭГ в зависимости от типа движений
Table 4. Changes in pulse and EEG indicators depending on the type of movements

Показатели пульса и ЭЭГ	Тип движений					
	Мягкие	Быстрые	Мягкие – статичные	Точечные – ритмичные	Ритмичные – проминающие – мягкие	Мягкие – проминающие
ЧСС			–	–		
SDRR			+			
ПЧА*	–	–	–	–	–	–
ФР**		–	–	–		
2–6 Гц*		+			+	+

“+” – увеличение по сравнению с фоном, “–” – уменьшение по сравнению с фоном. * – изменения выявленные только у школьников, ** – изменения, выявленные только у дошкольников.

“+” – increase compared to the background, “–” – decrease compared to the background. * – changes identified only in schoolchildren, ** – changes identified only in preschoolers.

стимулов формируется в процессе взросления ребенка (Portnova, Atanov, 2016).

Как уже было сказано выше, показатели состояния вегетативной нервной системы и изменение в поведении дошкольников свидетельствуют о том, что массажные движения влияют на них успокаивающе. Помимо этого, несмотря на неизменность ПЧА, электроэнцефалографические признаки расслабления в этой группе все же были получены при анализе ФР. Также ФР является одним из электроэнцефалографических показателей возбуждения. Как было показано в предшествующих исследованиях увеличение ФР при восприятии эмоциональных стимулов связано с аффективной реакцией на этот стимул (Nagerhall, 2015; Portnova, Atanov, 2018; Vornas, 2013), а в состоянии покоя отражает уровень возбуждения человека и его общее психоэмоциональное состояние (Portnova, 2018), связанное с тем, насколько он встревожен, испуган и т. д.

В данном исследовании мы обнаружили, что ФР уменьшается ко второй части первой истории и во второй истории. Именно для этих временных интервалов у дошкольников обнаружена корреляция ФР во фронтальных областях с общим поведенческим возбуждением в начале исследования. Данная корреляционная зависимость может быть интерпретирована следующим образом: если ребенок был перевозбужден в начале исследования, то ему хуже удавалось расслабиться в ходе массажных процедур. Литературные данные свидетельствуют о том, что чрезмерное физиологическое возбуждение, характерное, например, для детей с СДВГ (Imeraj et al., 2011) мешает доступу к активации СТ-системы и, соответственно, расслаблению от легкого прикосновения (Courtney, Nolan, 2017). Для преодоления возбуждения, по видимому, требуется другой вид тактильной стимуляции – глубокое аффективное прикосновение (Case et al., 2021), которое не было предусмотрено

в процедуре настоящего исследования. Также можно предположить, что восприятию аффективного прикосновения, и как следствие – расслаблению, препятствует активация когнитивных процессов у испытуемых в процессе стимуляции. Вербальная оценка получаемого массажа и собственного самочувствия между историями может отвлекать от восприятия аффекта.

Отсутствие данной закономерности у детей младшего школьного возраста, возможно, свидетельствуют о несколько иных механизмах расслабления как на уровне ЭЭГ, так и на поведенческом уровне. Дети дошкольного возраста и школьники находятся в разной социокультурной ситуации: дошкольники меньше ограничены в телесном контакте с родителями, но при этом, могут иметь меньший круг общения, тогда как для школьников большее значение имеют нормы социального взаимодействия с другими людьми, которые распространяются как на членов семьи, так и на представителей социума за рамками семьи (Леонтьев, 1977). В дополнение к этому, эффект от активации СТ-системы, реализующийся через эмоциональное восприятие тактильной стимуляции, зависит от стремления самого субъекта к получению приятных переживаний от прикосновения (Schirmer, 2023). Вероятно, потребность в аффективном прикосновении у школьников выше в связи с отсутствием у них полноценного доступа к игровой деятельности (Теплова, Чернушевич, 2021), которая сопряжена с тактильным взаимодействием с другими.

Что касается типа массажных движений, то при предъявлении двух последних историй (№3 “Испечем пирог” и №4 “Расчешем лошадку”), включающих в себя мягкие движения, но с ритмичным или проминающим компонентом, то значимые изменения ЭЭГ наблюдались только в группе детей

школьного возраста и сопровождались уменьшением ПЧА и увеличением мощности медленно-волновой активности. Таким образом, несмотря на то, что массажные движения, предъявляемые в третьей и четвертой истории субъективно воспринимались школьниками как приятные, по вызываемым изменениям ЭЭГ они не соответствуют типичному СТ-оптимальному воздействию и сочетают в себе как изменения, свидетельствующие о расслаблении, в частности снижение ПЧА (Portnova, 2020), так и увеличение тета-ритма и ЧСС, предположительно связанное с эмоциональной реакцией. Ранее, в работе von Mohr (von Mohr, 2018) было показано, что уменьшение тета-ритма у здоровых взрослых добровольцев связано с эмоциональной оценкой тактильных стимулов, которые соответствуют СТ-оптимальному воздействию. Однако увеличение тета-ритма в исследуемом диапазоне, согласно литературным данным, скорее свидетельствует об активации различных структур мозга, необходимых для регуляции эмоциональных состояний (Zouaoui et al., 2023; Lapomarda et al., 2022). При этом снижение частоты сердечных сокращений является наиболее частым физиологическим маркером положительной реакции на аффективное прикосновение (Manzotti, 2019; Van Puyvelde, 2019) и его увеличение при предъявлении двух последних историй также может свидетельствовать об аффективной реакции на ситуацию оценки предъявленной истории. В нашем исследовании во второй истории в сравнении с фоном снижение ЧСС наблюдается в обеих группах, что сигнализирует об активации СТ-системы и расслаблении от воспринимаемой тактильной стимуляции. Мы предполагаем, что это связано с характеристиками предъявляемых стимулов: первые истории отличаются наибольшей пространственной изменчивостью, разнообразием траекторий движения и меньшей предсказуемостью (Schirmer, 2023; Lo, 2021), что оказывает влияние на восприятия приятности. При этом вскоре ЧСС возвращается до первоначального уровня в обеих группах, что вероятно, отражает, с одной стороны, физиологическое “привыкание” СТ-афферентов к восприятию и проведению информации об аффекте (Leventhal et al., 2007; Bendas et al., 2021), а с другой, предъявляемые стимулы в рамках 3 и 4 истории вызывают меньший расслабляющий и больший тонизирующий эффект.

Что касается низких значений ПЧА в последних двух историях, то в данном случае, предположительно, имела значение последовательность предъявления тактильных стимулов, в частности, наиболее расслабляющие и медленные движения предъявлялись в начале исследования, создавая более доверительный контекст, важный преимущественно для школьников, что, вероятно, связано с особенностями их социокультурной ситуации. В результате, хотя дети школьного возраста

были более спокойны и сдержанны в поведении как до, так и после массажной стимуляции, однако в обеих группах наблюдается расслабление и изменение поведения детей и их отношения к экспериментатору, проводившему стимуляцию, они с большим интересом вступали в общение, отвечали на вопросы и задавали их сами. Таким образом, все типы игровых массажных движений приводили к снижению ПЧА у детей школьного возраста, что не было характерно для дошкольников. При этом чередование противоположных типов движений в начале стимуляции (мягкостатические и точно-ритмичные) оказало влияние на кратковременное снижение ЧСС у обеих групп, но снижение ФР в ответ на этот же тип стимуляции, предъявляемый в ходе 1 и 2 массажной истории, отмечено лишь в дошкольной группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе эксперимента реакция на тактильную стимуляцию была проявлена снижением ЧСС, уменьшением ПЧА, расслаблением на поведенческом уровне и положительными эмоциями на субъективно оценочном уровне. При этом возрастные особенности и тактильная насыщенность среды субъекта влияют на восприятие тактильной стимуляции в ходе эксперимента. Кроме того, показано, что пространственная изменчивость предъявляемых тактильных стимулов положительно влияет на показатели расслабления.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.А. Дыденкова – написание текста, обсуждение результатов; Е.В. Жукова, Г.М. Хайрулина – проведение эксперимента; Л.А. Майорова – редактирование текста статьи; Г.В. Портнова – статистическая обработка данных, обсуждение результатов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда, проект № 22-15-00324 “Социальные тактильные контакты и их роль в психоэмоциональной реабилитации” (<https://rscf.ru/en/project/22-15-00324/>).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Данное исследование получило одобрение Этического комитета Государственного института русского языка им. А.С. Пушкина (№ 17-3-24-118 от 15.07.2022). Каждый родитель подписал письменное согласие на участие ребенка в исследовании. У каждого ребенка было запрошено устное согласие на экспериментальную тактильную стимуляцию.

УКАЗАНИЕ НА ДОСТУПНОСТЬ ПЕРВИЧНЫХ ДАННЫХ

Данные, представленные в настоящем исследовании, доступны по обоснованному запросу автору-корреспонденту.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Дыденкова Е.А., Теплова А.Б.* Традиционная игра как условие проявления сорадования у детей 8–9 лет. Комплексные исследования детства. 2023. 5(1): 64–75. <https://doi.org/10.33910/2687-0223-2023-5-1-64-75>
- Леонтьев А.Н.* Деятельность. Сознание. Личность (idem). М., 1977.
- Теплова А.Б., Чернушевич В.А.* Аксиологический и методологический анализ народных игр. Психолого-педагогические исследования, 2021. 13 (4): 22–38. <https://doi.org/10.17759/psyedu.2021130402>
- Портнова Г.В., Танькина О.А., Скороходов И.В., Шницберг И.Л., Варламов А.А.* ЭЭГ-корреляты особенностей восприятия тактильных стимулов у детей с расстройствами аутистического спектра. Современные технологии в медицине. 2019. 11(1): 169–176. <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.1.20>
- Ackerley R., Olausson H., Wessberg J., McGlone F.* Wetness perception across body sites. *Neuroscience letters*. 2012. 522(1): 73–77. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.06.020>
- Ackerley R., Wasling H. B., Liljencrantz J., Olausson H., Johnson R. D., Wessberg J.* Human C-tactile afferents are tuned to the temperature of a skin-stroking caress. *Journal of Neuroscience*. 2014. 34(8): 2879–2883. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2847-13.2014>
- Ackerley R., Saar K., McGlone F., Backlund Wasling H.* Quantifying the sensory and emotional perception of touch: differences between glabrous and hairy skin. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2014. 8 (34). <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00034>
- Ackerley R.* C-tactile (CT) afferents: evidence of their function from microneurography studies in humans. *Current Opinion in Behavioral Sciences*. 2022. 43: 95–100. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2021.08.012>
- Ali S.H., Makdani A.D., Cordero M.I., Paltoglou A.E., Marshall A.G., McFarquhar M.J., Trotter P.D.* Hold me or stroke me? Individual differences in static and dynamic affective touch. *PloS one*. 2023. 18(5): e0281253. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281253>
- Bendas J., Ree A., Pabel L., Sailer U., Croy I.* Dynamics of affective habituation to touch differ on the group and individual level. *Neuroscience*. 2021. 464: 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.12.024>
- Berchicci M., Zhang T., Romero L., Peters A., Annett R., Teuscher U., ... Comani S.* Development of mu rhythm in infants and preschool children. *Developmental neuroscience*. 2011. 33(2): 130–143.
- Bornas X., Tortella-Feliu M., Balle M., Llabres J.* Self-focused cognitive emotion regulation style as associated with widespread diminished EEG fractal dimension. *Int J Psychol*. 2013. 48: 695–703.
- Bremner A. J., Spence C.* The development of tactile perception. *Advances in child development and behavior*. 2017. 52: 227–268. <https://doi.org/10.1016/bs.acdb.2016.12.002>
- Bowlby J.* *Maternal Care and Mental Health*. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 1952. P. 183. <https://doi.org/10.1097/00001888-195107000-00034>
- Carozza S., Leong V.* The role of affectionate caregiver touch in early neurodevelopment and parent–infant interactional synchrony. *Frontiers in neuroscience*. 2021. 14: 613378. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.613378>
- Case L.K., Liljencrantz J., McCall M.V., Bradson M., Ne-caise A., Tubbs J., Bushnell M.C.* Pleasant deep pressure: expanding the social touch hypothesis. *Neuroscience*. 2021. 464: 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.07.050>
- Courtney A.J Nolan R.D.* *Touch in Child Counseling and Play Therapy*. 2017. New York, NY: Routledge. ISBN 9781138638525.
- Croy I., Fairhurst M.T., McGlone F.* The role of C-tactile nerve fibers in human social development. *Current Opinion in Behavioral Sciences*. 2022. 43: 20–26. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2021.06.010>
- Croy I., Bierling A., Sailer U., Ackerley R.* Individual variability of pleasantness ratings to stroking touch over different velocities. *Neuroscience*. 2021. 464: 33–43. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.03.030>
- Cruciani G., Zanini L., Russo V., Boccardi E., Spitoni G.F.* Pleasantness ratings in response to affective touch across hairy and glabrous skin: a meta-analysis. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*. 2021. 131: 88–95. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.09.026>
- Diego M.A., Field T.* Moderate pressure massage elicits a parasympathetic nervous system response. *International Journal of Neuroscience*. 2009. 119(5): 630–638. <https://doi.org/10.1080/00207450802329605>
- Essick G.K., McGlone F., Dancer C., Fabricant D., Ragin Y., Phillips N., Jones T., Guest S.* Quantitative assessment of pleasant touch. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*. 2010. 34(2): 192–203

- <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.02.003>
Essick G.K., James A., McGlone F.P. Psychophysical assessment of the affective components of non-painful touch. *Neuroreport*. 1999. 10(10): 2083–2087. doi: 10.1097/00001756-199907130-00017
- Fairhurst M.T., Löken L., Grossmann T.* Physiological and behavioral responses reveal 9-month-old infants' sensitivity to pleasant touch. *Psychological science*. 2014. 25(5): 1124–1131. <https://doi.org/10.1177/0956797614527114>
- Field T.* Social touch, CT touch and massage therapy: A narrative review. *Developmental Review*. 2019. 51: 123–145. <https://doi.org/10.1016/j.dr.2019.01.002>
- Field T., Diego M., Hernandez-Reif M.* Massage therapy research. *Developmental Review*. 2007. 27(1): 75–89. <https://doi.org/10.1016/j.dr.2005.12.002>
- Hsiao S.* Central mechanisms of tactile shape perception. *Current opinion in neurobiology*. 2008. 18(4): 418–424. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.09.001>
- Hurlemann R., Scheele D.* Dissecting the role of oxytocin in the formation and loss of social relationships. *Biological Psychiatry*. 2016. 79(3): 185–193. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.05.013>
- Imeraj L., Antrop I., Roeyers H., Deschepper E., Bal S., Deboutte D.* Diurnal variations in arousal: a naturalistic heart rate study in children with ADHD. *European child adolescent psychiatry*. 2011. 20: 381–392. <https://doi.org/10.1007/c00787-011-0188-y>
- Johnson K.O., Yoshioka T., Vega-Bermudez F.* Tactile Functions of Mechanoreceptive Afferents Innervating the Hand. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2000. 17(6): 539–558. <https://doi.org/10.1097/00004691-200011000-00002>
- Kandel E., Schwartz H., Jessell M., Siegelbaum S., Hudspeth A., Mack S.* Principles of neural science. 2000. New York: McGraw-hill. Jan.
- Lapomarda G., Valer S., Job R., Grecucci A.* Built to last: Theta and delta changes in resting-state EEG activity after regulating emotions. *Brain and Behavior*. 2022. 12(6): e2597. <https://doi.org/10.1002/brb3.2597>
- Leventhal A., Martin R., Seals R., Tapia E., Rehm L.* Investigating the dynamics of affect: Psychological mechanisms of affective habituation to pleasurable stimuli. *Motivation and Emotion*. 2007. 31: 145–57. <https://doi.org/10.1007/s11031-007-9059-8>
- Lo C., Chu S.T., Penney T.B., Schirmer A.* 3D hand-motion tracking and bottom-up classification sheds light on the physical properties of gentle stroking. *Neuroscience*. 2021. 464: 90–104. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.09.037>
- Löken L.S., Wessberg J., Morrison I., McGlone F., Olausson H.* Coding of pleasant touch by unmyelinated afferents in humans. *Nature neuroscience*. 2009. 12(5): 547–548. <https://doi.org/10.1038/nn.2312>
- Manzotti A., Cerritelli F., Esteves J.E., Lista G., Lombardi E., La Rocca S., Gallace A., McGlone F.P., Walker S.C.* Dynamic touch reduces physiological arousal in preterm infants: A role for c-tactile afferents? *Developmental Cognitive Neuroscience*. 2019. 39: 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2019.100703>
- Marshall A.G., Sharma M.L., Marley K., Olausson H., McGlone F.* Spinal signalling of C-fiber mediated pleasant touch in humans. *eLife*. 2019. 8:e51642. <https://doi.org/10.7554/eLife.51642>
- McGlone F., Wessberg J., Olausson H.* Discriminative and affective touch: sensing and feeling. *Neuron*. 2014. 737–755. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.05.001>
- McGlone F., Vallbo A.B., Olausson H., Loken L., Wessberg J.* Discriminative touch and emotional touch. *Canadian Journal of Experimental Psychology. Revue canadienne de psychologie expérimentale*. 2007. 3: 173–183. <https://doi.org/10.1037/cjep2007019>
- McIntyre S., Nagi S.S., McGlone F., Olausson H.* The effects of ageing on tactile function in humans. *Neuroscience*. 2021 464: 53–58. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.02.015>
- Mierau A., Klimesch W., Lefebvre J.* State-dependent alpha peak frequency shifts: Experimental evidence, potential mechanisms and functional implications. *Neuroscience*. 2017. 360: 146–154. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.07.037>
- Mierau A., Felsch M., Hülsdünker T., Mierau J., Bullermann P., Weiß B., Strüder H. K.* The interrelation between sensorimotor abilities, cognitive performance and individual EEG alpha peak frequency in young children. *Clinical Neurophysiology*. 2016. 127(1): 270–276.
- Montague A.* Touching: The human significance of the skin. 1986. Harper Row.
- Morrison I., Löken L. S., Olausson H.* The skin as a social organ. *Experimental brain research*. 2010. 204: 305–314. <https://doi.org/10.1007/s00221-009-2007-y>
- Morrison I.* CT afferent-mediated affective touch: brain networks and functional hypotheses. *Affective touch and the neurophysiology of CT afferents*. 2016. 195–208. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6418-5_12
- Mountcastle V.* The sensory hand: neural mechanisms of somatic sensation. Harvard University Press. 2005. Dec 30.
- Olausson H., Lamarre Y., Backlund H., Morin C., Wallin B.G., Starck G. et al.* Unmyelinated tactile afferents signal touch and project to insular cortex. *Nature neuroscience*. 2002. 5(9): 900–904. <https://doi.org/10.1038/nn896>
- Pawling R., Cannon P.R., McGlone F.P., Walker S.C.* C-tactile afferent stimulating touch carries a positive affective value. *PloS one*. 2017. 12(3): 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173457>
- Portnova G.V., Atanov M.S.* Nonlinear EEG parameters of emotional perception in patients with moderate

- traumatic brain injury, coma, stroke and schizophrenia. *AIMS Neurosci.* 2018. 5: 221–235.
- Portnova G.V., Atanov M.S.* Age-dependent changes of the EEG data: comparative study of correlation dimension D2, spectral analysis, peak alpha frequency and stability of rhythms. *International Journal of Innovative Research in Computer Science Technology.* 2016. 4(2).
- Portnova G.V., Maslennikova A.V., Proskurnina E.V.* The Relationship between Carotid Doppler Ultrasound and EEG Metrics in Healthy Preschoolers and Adults. *Brain Sciences.* 2020. 10(10): 755.
- Portnova G.V., Proskurnina E.V., Sokolova S.V., Skorokhodov I.V., Varlamov A.A.* Perceived pleasantness of affective touch in healthy individuals is related to salivary oxytocin response and EEG markers of arousal. *Experimental Brain Research.* 2020. 238: 2257–2268.
<https://doi.org/10.1007/s00221-020-05891-y>
- Reece C., Ebstein R., Cheng X., Ng T., Schirmer A.* Maternal touch predicts social orienting in young children. *Cognitive Development.* 2016. 39: 128–140.
<https://doi.org/10.1016/j.cogdev.2016.05.001>
- Schirmer A., Lai O., Cham C., Lo C.* Velocity-tuning of somatosensory EEG predicts the pleasantness of gentle caress. *NeuroImage.* 2023. 265: 119811.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119811>.
- Sailer U., Leknes S.* Meaning makes touch affective. *Current Opinion in Behavioral Sciences.* 2022. 44: 101099.
<https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2021.101099>
- Schirmer A., Cham C., Lai O., Le T.-I.S., Ackerley R.* Stroking trajectory shapes velocity effects on pleasantness and other touch percepts. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance.* 2023. 49(1): 71–86.
<https://doi.org/10.1037/xhp0001079>
- Srinivasan R.* Spatial structure of the human alpha rhythm: global correlation in adults and local correlation in children. *Clinical Neurophysiology.* 1999. 110(8): 1351–1362.
- Schwarz C.* The slip hypothesis: tactile perception and its neuronal bases. *Trends in neurosciences.* 2016. 39(7): 449–462.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.04.008>
- Walker S.C., Cavieres A., Peñaloza-Sancho V., El-Deredy W., McGlone F., Dagnino-Subiabre A.* C-low threshold mechanosensitive targeted dynamic touch modulates stress resilience in rats exposed to chronic mild stress. *European Journal of Neuroscience.* 2022. 55(9): P. 1–14.
<https://doi.org/10.1111/ejn.14951>
- Vallbo A.B., Johansson R.S.* Properties of cutaneous mechanoreceptors in the human hand related to touch sensation. *Hum neurobiol.* 1984. 3(1): 3–14.
- Van Puyvelde M., Gorissen A.S., Pattyn N., McGlone F.* Does touch matter? The impact of stroking versus non-stroking maternal touch on cardio-respiratory processes in mothers and infants. *Physiology behavior.* 2019. 207: 55–63.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.04.024>
- Von Mohr M., Crowley M.J., Walthall J.* EEG captures affective touch: CT-optimal touch and neural oscillations. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2018. 18: 155–166.
<https://doi.org/10.3758/s13415-017-0560-6>.
- Wijaya M., Lau D., Horrocks S., McGlone F., Ling H., Schirmer A.* The human “feel” of touch contributes to its perceived pleasantness. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance.* 2020. 46(2): 155–171.
<https://doi.org/10.1037/xhp0000705>
- WHO Immediate KMC Study Group.* Immediate “kangaroo mother care” and survival of infants with low birth weight. *New England Journal of Medicine.* 2021. 384(21): 2028–2038.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026486>
- Yu J., Yang J., Yu Y., Wu Q., Takahashi S., Ejima Y., Wu J.* Stroking hardness changes the perception of affective touch pleasantness across different skin sites. *Heliyon.* 2019. 5(8).
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02141>
- Yu H., Miao W., Ji E., Huang S., Jin S., Zhu X. et al.* Social touch-like tactile stimulation activates a tachykinin 1-oxytocin pathway to promote social interactions. *Neuron.* 2022. 110(6): 1051–1067.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.12.022>
- Zouaoui I., Zellag M., Hernout J., Dumais A., Potvin S., Lavoie M. E.* Alpha and theta oscillations during the cognitive reappraisal of aversive pictures: A spatio-temporal qEEG investigation. *International Journal of Psychophysiology.* 2023. 192: 13–25.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2023.07.001>

THE IMPACT OF THE TYPE OF PLAYFUL MASSAGE MOVEMENTS ON THE PERCEPTION OF TACTILE STIMULATION IN CHILDREN: EEG STUDY

**E. A. Dydenkova^{a, c, #}, E. V. Zhukova^a, G. M. Khairulina^b,
L. A. Mayorova^{a, b}, G. V. Portnova^{a, b}**

^a*State Institute of the Russian Language named after A.S. Pushkin, Moscow, Russia*

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

^c*Kozma Minin Nizhny Novgorod State Pedagogical University, Nizhny Novgorod, Russia*

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

Tactile play and playful massage are a normal interaction between adults and children in many cultures. Experimental data show that activation of the C-tactile system during such playful touches contributes to children's socialization and the establishment of psychoemotional bonds in the parent-child dyad. However, comprehensive studies of the effects of different types of touch on perception of tactile stimulation in children have not been conducted before. Twenty-three children participated in the present study: 10 in the preschool age group and 13 in the elementary school age group. Children in both groups received play massage containing different types of touch with simultaneous recording of electroencephalogram (EEG) and heart rate. EEG processing included determination of spectral power, alpha rhythm peak frequency and fractal dimension. Analysis of the results showed that the relaxing effect of the procedure was more pronounced in children of primary school age, which can be explained both by the greater maturity of the CNS and the greater need for tactile contact, which is not realized in the school environment.

Keywords: EEG, massage, tactile stimulation, preschoolers, schoolchildren, EEG spectral power, fractal dimension

ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ)
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

УДК 612.821.6

ПОИСК НАИБОЛЕЕ ИНФОРМАТИВНЫХ РЕГИОНОВ
ДЛЯ БИНАРНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ШИЗОФРЕНИИ
ПО ДАННЫМ ФМРТ СОСТОЯНИЯ ПОКОЯ
НА ОСНОВЕ МЕТОДА ВЫДЕЛЕНИЯ
ФУНКЦИОНАЛЬНО ОДНОРОДНЫХ РЕГИОНОВ

© 2024 г. А. Д. Жемчужников¹, С. И. Карташов¹, С. О. Козлов¹, В. А. Орлов¹,
А. А. Пойда^{1, *}, Н. В. Захарова^{2, 3}, Л. В. Бравве⁴, Г. Ш. Мамедова⁴, М. А. Кайдан⁴

¹Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия

²Международный научно-образовательный центр нейropsихиатрии

Самарского государственного медицинского университета, Самара, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева,
Санкт-Петербург, Россия

⁴ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева
Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

*e-mail: Poyda_AA@nrcki.ru

Поступила в редакцию 16.01.2024 г.

После доработки 22.04.2024 г.

Принята к публикации 22.07.2024 г.

В работе решается задача автоматической бинарной классификации участников эксперимента с диагнозом шизофрении и группы контроля на наборе данных, полученном на томографе *Siemens Magnetom Verio* 3Тл. Набор включал данные 36 участников эксперимента, проходящих лечение в «ГБУЗ ПКБ №1 ДЗМ», и 36 участников эксперимента из группы контроля. Для решения поставленной задачи были применены методы машинного обучения. В результате была достигнута точность разделения 76%, что соответствует результатам, полученным в других научных исследованиях. Наиболее высокая точность получена для уже известного в литературе параметра локальной однородности (*regional homogeneity – ReHo*). Разработанный авторами набор признаков на основе метода выделения функционально однородных регионов (*Functionally Homogeneous Regions – FHR*) обеспечил достижение максимальной точности классификации 74%. Но при этом набор признаков *FHR* обеспечивает более высокую точность классификации при использовании малого числа регионов мозга. Так, например, уже на 8 регионах набор *FHR* обеспечил почти максимальную точность классификации – 72.5% (против 65% у набора *ReHo*), что позволяет предположить, что именно выделенные 8 регионов дают наиболее высокий уровень разделения.

Ключевые слова: автоматическая классификация шизофрении, фМРТ, состояние покоя, методы машинного обучения

DOI: 10.31857/S0044467724040035

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в психиатрии существует несколько актуальных задач по разработке алгоритмов и методов для объективизации поставленного диагноза у пациентов с шизофренией и прогнозирования эффективности применяемой терапии. Согласно международной классификации болезней (МКБ-11), для этого расстройства упразднены категориальные подтипы, что может говорить о возможности существования характерных

нейрофизиологических маркеров, определяющих особенности патогенеза. В связи с этим авторами статьи была поставлена цель – создание классификатора для автоматического выявления признаков шизофрении по данным функциональной МРТ состояния покоя с использованием методов машинного обучения.

Исследования структурно-функциональных особенностей головного мозга методами машинного обучения перспективны в нескольких аспектах. Во-первых, при установлении прогностически

значимых биомаркеров психических расстройств. Применение нейронных сетей помогло выявить аномалии головного мозга при шизофрении с точностью от 81.5% (Cui et al., 2022) и до 84% при оценке признаков снижения плотности серого вещества в островковой доле, лобной и верхней височной долях и уменьшения белого вещества в поясной извилине и гиппокампе (Chang et al., 2020). Точность прогноза эффективности терапии у нелеченных ранее больных достигает 82.5% (Cao et al., 2020).

С точностью 82% можно оценить прогноз выздоровления для каждого пациента по результатам машинного обучения в рамках анализа структурной МРТ с учетом уменьшения площади верхней височной, нижней лобной и нижней теменной областей (Kambeitz-Pankovic et al., 2016).

Высокая ценность относительно отдаленного (1 год) прогноза функционирования показана как для линейного (метод опорных векторов – 75%), так и нелинейного (дерево решений – 90%) алгоритмов машинного обучения, применимых для анализа динамики функциональной связности сети режима по умолчанию в состоянии покоя (Kottaram et al., 2020).

Во-вторых, методы машинного обучения используются для классификации участников эксперимента по признаку шизофрении. Например, в работе (Antonucci et al., 2020) использовался метод опорных векторов для разделения пациентов с шизофренией и группы контроля по данным фМРТ, полученным при выполнении задачи на контроль внимания. В результате была достигнута точность 66.9%.

В работе (Kalmady et al., 2019) использовался метод опорных векторов для разделения больных шизофренией и группы контроля по данным фМРТ состояния покоя. Ключевой особенностью работы является одновременное использование нескольких атласов для уменьшения размерности анализируемых данных. По каждому атласу получался набор признаков, к совокупности которых применялся метод опорных векторов. В результате была получена точность 87%.

Аналогичные показатели точности (80%) были достигнуты при анализе методами машинного обучения объединенных результатов структурной и функциональной МРТ (Gutiérrez-Gómez et al., 2020). Однако при объединении маркеров полигенного риска и структурной МРТ точность получилась ниже (71.6%) (Hu et al., 2021).

Как видно из обзора, разные исследователи рапортуяют о разной точности в зависимости как от выбранных методов, так и от набора данных. Поэтому в данной работе мы поставили задачу бинарной классификации участников эксперимента с диагнозом шизофрении и группы контроля на наборе данных, который мы сами получили

на томографе *Siemens* 3 Тл в НИЦ «Курчатовский институт» на участниках эксперимента, проходящих лечение в «ГБУЗ ПКБ № 1 ДЗМ». Решение анализировать собственные данные (а, не, например, выложенные в международных базах данных) было принято в связи с возможностью проведения повторных исследований на тех же пациентах в процессе прохождения терапии. Такой подход в перспективе может стать основой для разработки математического аппарата для прогнозирования вероятности успеха терапии и оценки ее эффективности. В дополнение к существующим исследованиям, где в основном используются методы нейронных сетей и опорных векторов, мы используем и другие методы машинного обучения, такие как *K*-ближайших соседей (*K-Neighbors*), чрезвычайно рандомизированные леса (*Extremely Randomized Trees*), деревья решений (*Decision Tree*) и другие (всего 38 методов классификации).

Для формирования наборов признаков для классификации мы использовали как известные в литературе методы (ALFF, fALFF, ReHo), так и собственный ранее разработанный метод выделения функционально однородных регионов (FHR) (Kozlov et al., 2020, 2021), который учитывает размер регионов скоррелированности каждого вокселя.

МЕТОДИКА

Пациенты

Обследованы 36 пациентов (20 мужчин и 16 женщин, средний возраст 28.9 ± 7.3 лет) из числа госпитализированных в острые отделения «ГБУЗ ПКБ № 1 ДЗМ» с диагнозами расстройств шизофренического спектра (F20 по МКБ-10 и 6A20 по МКБ-11) в 2018–2019 гг. Диагностика состояния проводилась в течение двух дней двумя опытными психиатрами с привлечением всех необходимых данных (опрос родственников, анализ медицинских карт, результаты физикальных и лабораторных тестов и т.д.).

Критерии включения: возраст от 21 до 35 лет (ср. возраст 28.2 ± 7.4 лет), соответствие состояния критериям шизофрении по МКБ-10, праворукость, критика к собственному состоянию, сохранение памяти о психотических симптомах, информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: органические заболевания головного мозга, тяжелые соматические и/или неврологические состояния, потенциально влияющие на физиологию или структуру мозга, признаки злоупотребления психоактивными веществами (ПАВ) и общие противопоказания для получения данных МРТ, отказ от участия.

Группу контроля составили 36 добровольцев (19 мужчин, 17 женщин, ср. возраст 28.9 ± 6.2 лет),

не состоящих в родстве с пациентами, обследованные по единому протоколу с пациентами.

МРТ-сканирование

Получение данных проводилось на базе ресурсного центра ядерно-физических методов исследований НИЦ «Курчатовский институт» на магнитно-резонансном томографе (МРТ) *Magnetom Verio* (Siemens, Германия) напряженностью магнитного поля в 3 Тесла, с использованием 32-канальной головной катушки.

В результате сканирования на МРТ записаны:

– анатомическая 3D-T1-взвешенная последовательность со следующими параметрами: 176 срезов, $TR = 2530$ мс, $TE = 3.31$ мс, толщина срезов = 1 мм, угол отклонения = 7° , время инверсии = 1200 мс и $FOV = 256 \times 256$ мм²;

– фМРТ-последовательность со следующими параметрами: 56 срезов, $TR = 750$ мс, $TE = 33$ мс и изотропным вокселем $2 \times 2 \times 2$ мм³, 900 временных точек, что эквивалентно 648 секундам.

Последовательность фМРТ использована для регистрации состояния покоя, во время которого участнику эксперимента необходимо было лежать неподвижно, с закрытыми глазами, стараться не заснуть и стараться не фокусироваться на одной и той же мысли, избегая мысленного счета и фокусирования внимания на шуме работающего томографа. В отсутствие внешних стимулов при изучении состояния покоя исследователи фокусируются на спонтанной нейрональной активности, отражаемой BOLD-сигналом (blood

oxygen level dependent – зависящий от уровня оксигенации), регистрируемым с помощью фМРТ.

За последние два десятилетия было разработано большое количество методов для анализа данных фМРТ состояния покоя. Наиболее часто используются: анализ функциональной связности (как правило, на основе расчета коэффициента корреляции Пирсона) (Biswal et al., 1995), метод независимых компонент (Calhoun et al., 2009), теория графов (где каждый регион мозга представляется в виде узла, а связи с другими регионами – в виде ребер графа) (Bassett, Sporns, 2017) и методы на основе анализа сетей состояния покоя (Rosazza, Minati, 2011).

Схема анализа данных

Процесс анализа состоит из трех основных шагов и схематически представлен на рис. 1.

На первом шаге выполняется предобработка данных с целью уменьшить их искажения (например, возникшие из-за движений участников эксперимента во время сканирования) и вклад шумов различной природы (например, физиологических).

На втором шаге из очищенных данных формируются различные наборы признаков, т.е. параметров, на основании значений которых будет осуществляться разделение участников эксперимента на группы. Для формирования наборов признаков в данной работе были использованы известные в литературе методы: амплитуда низкочастотных флуктуаций (amplitude of low-frequency fluctuation – ALFF) (Zou et al., 2008), дробная

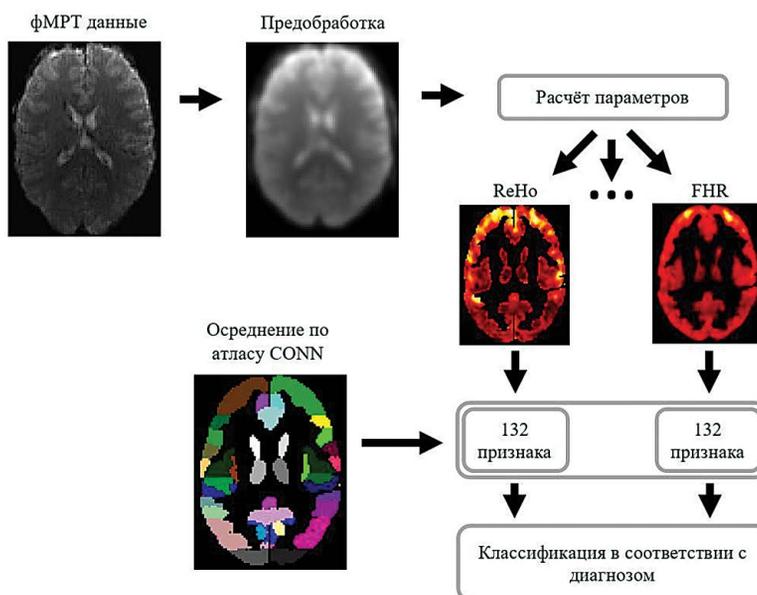


Рис. 1. Схема анализа фМРТ-данных для классификации.

Fig. 1. A scheme of fMRI data analysis for classification.

амплитуда низкочастотных флуктуаций (fractional ALFF – fALFF) (Xu et al., 2018), локальная однородность (ReHo) (Zang et al., 2004), а также разработанный ранее авторами метод функциональной однородности (FHR) (Kozlov et al., 2020, 2021).

На третьем шаге применяются методы машинного обучения для разделения участников эксперимента на группы. Мы пробовали различные методы, включая нейронные сети и метод опорных векторов (SVM). Но на нейронных сетях мы на текущий момент не смогли получить стабильных результатов, что связываем в первую очередь с малым числом участников эксперимента. Поэтому в данную статью описание исследований с использованием нейронных сетей не включено. Так как набор данных для обучения мал (всего 72 участника эксперимента), то для валидации обученных классификаторов использовался подход перекрестной проверки (cross-validation).

Предобработка данных

Предобработка фМРТ-данных проведена на основе свободно распространяемого программного пакета SPM12 в среде Matlab (R2023b Update 4) и специально разработанных терминальных скриптов системы MacOS. Структурные и функциональные данные приводились к центру в передней комиссуре вручную. Далее производился расчет и коррекция артефактов движения. С помощью записанных во время исследования карт неоднородности магнитного поля проведена коррекция функциональных данных с целью удаления артефактов магнитной восприимчивости. Структурные и функциональные МРТ-объемы были нормализованы на шаблонные изображения в MNI-пространстве. В работе для регистрации фМРТ использованы мультисрезовые (ультрабыстрые) последовательности (Larkman et al., 2001), полученные в НИЦ «КИ» на МР-томографе Siemens Magnetom Verio 3 Тл. Ультрабыстрые последовательности для получения фМРТ-данных имеют более высокое временное разрешение, а потому более чувствительны для обнаружения физиологических источников шумов в процессе временной фильтрации (Todd et al., 2017).

Формирование наборов признаков

Для расчета параметров *ReHo*, *ALFF*, *fALFF* мы использовали программный пакет *BRANT* (Xu et al., 2018), написанный на языке *MATLAB*. В качестве атласа был использован атлас программного пакета *CONN* (Nieto-Castanon, Whitfield-Gabrieli, 2022), включающий 132 региона и комбинирующий кортикальный и субкортикальный атласы *Harvard-Oxford* пакета *FSL* и атлас *AAL* для мозжечка. Далее в статье будем называть этот атлас «*CONN*».

Для формирования набора признаков на основе рассчитанных значений параметров *ReHo*, *ALFF*, *fALFF* мы использовали результат работы *BRANT* без усреднения (*raw*-версия). Мы усреднили значения рассчитанных параметров по регионам атласа *CONN*, получив тем самым для каждого участника эксперимента и каждого параметра числовой вектор, состоящий из 132 значений (признаков), где каждое значение соответствует одному региону атласа.

Для расчета параметра функциональной однородности использован разработанный авторами метод выделения функционально однородных регионов (сокращенно *FHR*), который позволяет выделить по данным фМРТ индивидуальные непересекающиеся пространственно-связанные регионы с высокой внутренней корреляцией (Kozlov et al., 2020, 2021). Метод *FHR* состоит из 3 основных шагов.

На первом шаге выделяются зоны однородности для каждого вокселя. Зоной однородности заданного вокселя мы называем максимальную по размеру пространственно-связную область (включающую заданный воксель), в которой каждый воксель имеет высокий уровень корреляции с заданным. Под пространственно-связной областью мы понимаем такой набор вокселей, между любой парой которых можно построить путь по соседним вокселям из этого набора. Соседние воксели – это воксели, имеющие общую грань. Для расчета уровня корреляции между двумя вокселями мы рассчитываем коэффициент корреляции Пирсона между динамиками этих вокселей. Мы считаем, что уровень корреляции высокий, если коэффициент корреляции Пирсона превышает значение 0.5. В работе мы пробовали и другие значения: 0.4, 0.6, 0.7, но при значении 0.5 точность классификации выше, чем при других вариантах.

Пример зоны однородности для уровня корреляции 0.5 приведен на рис. 2. На рисунке показана зона однородности вокселя А. Все воксели внутри этой зоны имеют корреляцию с вокселем А более 0.5. Зона имеет максимальный размер, потому что в нее не может быть добавлен ни один новый воксель: соседние воксели не удовлетворяют условию высокой корреляции, а добавление вокселей с высокой корреляцией (например, вокселя С) нарушит условие пространственной связности.

На втором и третьем шагах происходит фильтрация выделенных зон однородности по признаку взаимного перекрытия, а также разделение вокселей между оставшимися после фильтрации зонами с целью обеспечения их непересекаемости.

Но для расчета параметра функциональной однородности мы используем результаты первого шага. Для этого мы каждому вокселю ставим в соответствие размер его зоны однородности, после чего усредняем полученные значения по регионам

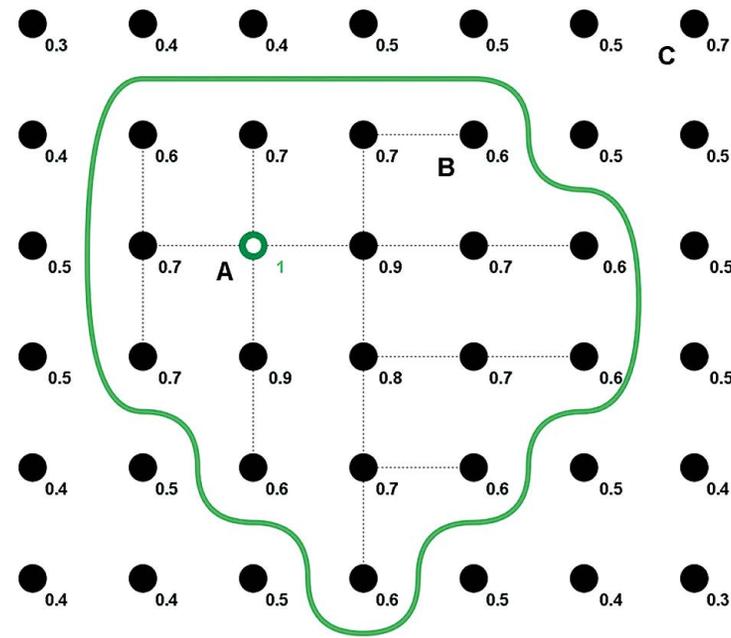


Рис. 2. Пример зоны однородности (двумерный срез) для вокселя А. Черные кружки обозначают воксели, цифры под ними – уровень корреляции с вокселем А, пунктирные линии между вокселями соответствуют пространственной связности между вокселями с высокой корреляцией, линия обозначает границу зоны однородности.
Fig. 2. An example of a homogeneity zone (two-dimensional slice) for voxel A. Black circles indicate voxels, numbers below them indicate the level of correlation with voxel A, dotted lines between voxels correspond to spatial connectivity between voxels with high correlation, and a line indicates the boundary of the homogeneity zone.

атласа *CONN* аналогично тому, как это сделано для параметра *ReHo*. В результате получаем для каждого участника эксперимента числовой вектор из 132 значений. Далее в статье будем называть этот набор признаков по названию метода: *FHR*.

Известно (Tibshirani, 2001), что большинство использованных для анализа классификаторов (см. следующий подраздел) чувствительны к различиям средних значений и дисперсий признаков. Для нивелирования данного фактора мы использовали два алгоритма предобработки данных: стандартизацию и нормализацию. Стандартизация изменяет масштаб набора данных, чтобы среднее значение было равно 0, а стандартное отклонение 1. Нормализация масштабирует набор данных таким образом, чтобы каждое значение находилось в диапазоне от 0 до 1. Преобразование линейно, минимальное значение становится 0, максимальное 1.

Для каждого из 4 наборов признаков (*ReHo*, *ALFF*, *fALFF*, *FHR*) мы сделали по 2 дополнительные модификации, применив к ним стандартизацию или нормализацию. Таким образом, для последующей классификации было сформировано 12 наборов признаков: *ReHo*, *stand_ReHo*, *norm_ReHo*, *FHR*, *stand_FHR*, *norm_FHR*, *ALFF*, *norm_ALFF*, *stand_ALFF*, *fALFF*, *norm_fALFF*, *stand_fALFF* (префиксы *stand_* и *norm_* обозначают примененную предобработку стандартизации или нормализации).

Разделение участников эксперимента на группы с использованием различных классификаторов

Для анализа полученных наборов признаков было использовано 38 методов классификации (Wolf, 2022), реализованных в программной библиотеке *scikit-learn* (Pedregosa et al., 2011) на языке программирования Python 3.

Одной из особенностей решаемой задачи является то, что число участников эксперимента (72) меньше размерности пространства признаков (132). Выбранные 38 классификаторов не имеют ограничений на соотношение числа признаков и количества измерений, но от этого может зависеть их эффективность, что для ряда классификаторов выразилось в том, что их точность оказалась близка к уровню случайной оценки, а иногда метод вообще не сходил к решению, и вычислительный процесс завершался с ошибкой (см. раздел «Результаты исследования»).

Для оценки точности выбранного классификатора применялся метод перекрестной проверки (*k-fold cross-validation*) (Arlot, Celisse, 2010). Данный метод используется при небольшом количестве исходных данных с целью получения более точного результата. На каждом цикле перекрестной проверки 72 участника эксперимента делились случайным образом на обучающую выборку (64 набора) и проверочную

(8 наборов). Важное условие – в проверочной выборке должны быть наборы из обоих классов. На обучающей выборке проводилось обучение классификатора, точность которого затем вычислялась на проверочной выборке. Мы использовали 1000 циклов перекрестной проверки, рассчитывая результирующую точность, специфичность и чувствительность по формулам:

$$\text{Чувствительность} = \frac{\sum_{i=1}^n \frac{\text{ИП}_i}{\text{ИП}_i + \text{ЛО}_i}}{n},$$

$$\text{Специфичность} = \frac{\sum_{i=1}^n \frac{\text{ИП}_i}{\text{ИП}_i + \text{ЛП}_i}}{n},$$

$$\text{Точность} = \frac{\sum_{i=1}^n \frac{\text{ИП}_i + \text{ИО}_i}{\text{ИО}_i + \text{ИП}_i + \text{ЛП}_i + \text{ЛО}_i}}{n}.$$

Здесь n – число итераций (в нашем случае 1000), ИП и ИО – число истинно положительных и истинно отрицательных результатов в каждом цикле перекрестной проверки соответственно, ЛО и ЛП – число ложноотрицательных и ложноположительных результатов в каждом цикле перекрестной проверки соответственно. Индекс i соответствует номеру итерации.

Большое число признаков для классификации может приводить к ухудшению общей точности классификатора, из-за потери полезных данных в «шуме», приводящему к снижению точности. В этом случае может помочь подход, при котором в анализ передаются не все признаки, а только наиболее значимые. Кроме того, подобный подход может улучшить интерпретируемость результата и показать признаки, наиболее значимые для классификации. Поэтому в анализ была включена опция выбора и использования наиболее значимых признаков.

Существует множество алгоритмов для выбора наиболее значимых признаков. В данной работе применялось 3 алгоритма (Pudjihartono et al., 2022): AdaBoost (Freund, Schapire, 1999), ExtraTreesClassifier (Sharaff, Gupta, 2019) и алгоритм, основанный на L2-норме. Данные алгоритмы позволяют определить вес каждого признака, после чего можно отфильтровать малозначимые (обладающие низкими весами) значения.

Таким образом, в процессе анализа мы перебирали вариации по следующим параметрам классификации.

- Набор признаков (*ReHo*, *ALFF*, *fALFF*, *FHR*).
- Алгоритм предобработки данных (нормализация, стандартизация, без предобработки).
- Метод классификации (38 классификаторов перечислены в таблице с результатами). Каждый классификатор может иметь собственные

конфигурационные параметры. В рамках данного исследования перебор параметров классификаторов не проводился. Использовались базовые параметры, предоставляемые программной реализацией по умолчанию.

– Алгоритм выбора наиболее значимых признаков (*AdaBoost*, *ExtraTrees*, L2-норма, без фильтрации признаков).

Чтобы сократить вычислительную сложность, мы разбили анализ на два шага. На первом шаге перебирали комбинации («набор признаков» + «алгоритм предобработки данных» + «метод классификации»). Целью первого шага было зафиксировать алгоритм предобработки данных для всего последующего анализа. Первый шаг показал, что: 1) предобработка при помощи алгоритма нормализации, а также вариант без предобработки позволили получить почти одинаковую максимальную точность классификации для всех исследуемых наборов признаков (различия в десятых долях процента); 2) предобработка при помощи алгоритма стандартизации в общем случае снизила максимальную точность классификации (для набора FHR – на 1%, для набора fALFF – на 2%, для наборов ReHo и ALFF точность не изменилась). Таким образом, из двух алгоритмов предобработки данных мы выбрали алгоритм нормализации. А при выборе между вариантом с предобработкой и без предобработки мы учли, что, несмотря на одинаковую достигнутую точность, проведение предобработки данных перед классификацией – методически рекомендуемый подход (Jo, 2019). Поэтому на втором шаге анализа использовались только 4 из 12 наборов признаков: *norm_ReHo*, *norm_FHR*, *norm_ALFF*, *norm_fALFF*. Чтобы упростить сокращения в статье, далее по тексту под обозначениями ReHo, FHR, ALFF, fALFF будут подразумеваться именно их нормированные варианты.

На втором шаге анализа для каждого из 4 наборов признаков перебирались комбинации («метод классификации» + «алгоритм выбора наиболее значимых признаков»).

Для перебора возможных комбинаций и расчета результирующей точности использовалась разработанная авторами программная платформа на языке программирования Python 3, позволяющая настроить параметры перекрестной проверки, а также автоматически перебрать все выбранные классификаторы. Данная программная платформа позволяет работать с выбранным набором данных и/или их объединением, перебирать все выбранные классификаторы, алгоритмы выбора признаков, а также число используемых признаков.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В таблице 1 представлена точность, достигнутая на анализируемых наборах признаков.

Таблица 1. Точность, чувствительность, специфичность классификации участников эксперимента по наборам признаков norm_ReHo, norm_ALFF, norm_fALFF, norm_FHR. Классификаторы упорядочены по убыванию значения точности, усредненного между 4 наборами признаков. Значения округлены до сотых. Максимальная точность для каждого набора выделена жирным шрифтом

Table 1. Accuracy, sensitivity, specificity of the classification of subjects according to the sets of features norm_ReHo, norm_ALFF, norm_fALFF, norm_FHR. The classifiers are ordered in descending order of the accuracy value averaged between 4 sets of features. The values are rounded to hundredths. The maximum accuracy for each set is highlighted in bold

Model	ALFF	fALFF	FHR	ReHo
LogisticRegression	T: 0.71	T: 0.69	T: 0.70	T: 0.76
	Ч: 0.68	Ч: 0.69	Ч: 0.72	Ч: 0.78
	C: 0.74	C: 0.71	C: 0.69	C: 0.76
RidgeClassifierCV	T: 0.68	T: 0.70	T: 0.70	T: 0.76
	Ч: 0.67	Ч: 0.70	Ч: 0.72	Ч: 0.80
	C: 0.70	C: 0.71	C: 0.68	C: 0.73
LinearSVC	T: 0.73	T: 0.67	T: 0.67	T: 0.75
	Ч: 0.69	Ч: 0.66	Ч: 0.66	Ч: 0.77
	C: 0.77	C: 0.68	C: 0.69	C: 0.75
PassiveAggressiveClassifier	T: 0.72	T: 0.66	T: 0.68	T: 0.75
	Ч: 0.69	Ч: 0.66	Ч: 0.67	Ч: 0.76
	C: 0.75	C: 0.68	C: 0.69	C: 0.76
LogisticRegressionCV	T: 0.69	T: 0.68	T: 0.69	T: 0.75
	Ч: 0.67	Ч: 0.69	Ч: 0.70	Ч: 0.77
	C: 0.72	C: 0.68	C: 0.70	C: 0.74
MLPClassifier	T: 0.72	T: 0.65	T: 0.69	T: 0.73
	Ч: 0.71	Ч: 0.67	Ч: 0.71	Ч: 0.76
	C: 0.74	C: 0.63	C: 0.70	C: 0.72
CalibratedClassifierCV	T: 0.69	T: 0.67	T: 0.68	T: 0.74
	Ч: 0.67	Ч: 0.69	Ч: 0.70	Ч: 0.78
	C: 0.74	C: 0.67	C: 0.68	C: 0.74
NuSVC	T: 0.73	T: 0.65	T: 0.68	T: 0.69
	Ч: 0.77	Ч: 0.65	Ч: 0.71	Ч: 0.76
	C: 0.71	C: 0.67	C: 0.65	C: 0.66
Perceptron	T: 0.65	T: 0.67	T: 0.69	T: 0.74
	Ч: 0.65	Ч: 0.69	Ч: 0.70	Ч: 0.76
	C: 0.66	C: 0.66	C: 0.69	C: 0.73
SGDClassifier	T: 0.65	T: 0.67	T: 0.69	T: 0.74
	Ч: 0.66	Ч: 0.70	Ч: 0.66	Ч: 0.76
	C: 0.65	C: 0.65	C: 0.74	C: 0.73
RidgeClassifier	T: 0.68	T: 0.67	T: 0.68	T: 0.70
	Ч: 0.70	Ч: 0.67	Ч: 0.68	Ч: 0.74
	C: 0.67	C: 0.67	C: 0.69	C: 0.68
AdaBoostRegressor	T: 0.70	T: 0.66	T: 0.67	T: 0.68
	Ч: 0.73	Ч: 0.78	Ч: 0.63	Ч: 0.68
	C: 0.69	C: 0.56	C: 0.72	C: 0.70
ExtraTreesClassifier	T: 0.70	T: 0.61	T: 0.69	T: 0.67
	Ч: 0.70	Ч: 0.59	Ч: 0.68	Ч: 0.72
	C: 0.73	C: 0.65	C: 0.73	C: 0.65
SVC	T: 0.71	T: 0.62	T: 0.68	T: 0.66
	Ч: 0.75	Ч: 0.62	Ч: 0.72	Ч: 0.79
	C: 0.70	C: 0.64	C: 0.66	C: 0.57
LinearDiscriminantAnalysis	T: 0.65	T: 0.70	T: 0.62	T: 0.68
	Ч: 0.65	Ч: 0.71	Ч: 0.61	Ч: 0.70
	C: 0.66	C: 0.69	C: 0.64	C: 0.66
GaussianNB	T: 0.64	T: 0.60	T: 0.66	T: 0.70
	Ч: 0.46	Ч: 0.50	Ч: 0.66	Ч: 0.81
	C: 0.83	C: 0.70	C: 0.68	C: 0.60

Окончание таблицы 1

Model	ALFF	fALFF	FHR	ReHo
RandomForestClassifier	T: 0.70	T: 0.60	T: 0.65	T: 0.64
	Ч: 0.72	Ч: 0.61	Ч: 0.61	Ч: 0.70
	C: 0.70	C: 0.62	C: 0.72	C: 0.60
NearestCentroid	T: 0.67	T: 0.60	T: 0.65	T: 0.64
	Ч: 0.62	Ч: 0.60	Ч: 0.49	Ч: 0.72
	C: 0.72	C: 0.61	C: 0.81	C: 0.56
HistGradientBoostingClassifier	T: 0.64	T: 0.61	T: 0.65	T: 0.64
	Ч: 0.64	Ч: 0.65	Ч: 0.64	Ч: 0.65
	C: 0.65	C: 0.59	C: 0.69	C: 0.67
BernoulliNB	T: 0.68	T: 0.59	T: 0.64	T: 0.62
	Ч: 0.67	Ч: 0.58	Ч: 0.53	Ч: 0.67
	C: 0.70	C: 0.60	C: 0.76	C: 0.58
KNeighborsClassifier	T: 0.64	T: 0.61	T: 0.65	T: 0.63
	Ч: 0.60	Ч: 0.51	Ч: 0.58	Ч: 0.64
	C: 0.69	C: 0.73	C: 0.74	C: 0.65
AdaBoostClassifier	T: 0.68	T: 0.60	T: 0.62	T: 0.61
	Ч: 0.71	Ч: 0.59	Ч: 1.00	Ч: 0.63
	C: 0.66	C: 0.62	C: 0.00	C: 0.62
GaussianProcessClassifier	T: 0.65	T: 0.63	T: 0.64	T: 0.59
	Ч: 0.63	Ч: 0.64	Ч: 0.56	Ч: 0.56
	C: 0.69	C: 0.63	C: 0.74	C: 0.65
GradientBoostingClassifier	T: 0.66	T: 0.59	T: 0.63	T: 0.63
	Ч: 0.69	Ч: 0.59	Ч: 0.62	Ч: 0.64
	C: 0.65	C: 0.60	C: 0.66	C: 0.63
BaggingClassifier	T: 0.63	T: 0.59	T: 0.62	T: 0.59
	Ч: 0.58	Ч: 0.55	Ч: 0.53	Ч: 0.55
	C: 0.70	C: 0.65	C: 0.72	C: 0.67
ExtraTreeRegressor	T: 0.60	T: 0.57	T: 0.60	T: 0.61
	Ч: 0.61	Ч: 0.57	Ч: 0.59	Ч: 0.58
	C: 0.60	C: 0.58	C: 0.62	C: 0.64
LabelSpreading	T: 0.63	T: 0.59	T: 0.59	T: 0.56
	Ч: 0.56	Ч: 0.60	Ч: 0.50	Ч: 0.44
	C: 0.70	C: 0.60	C: 0.69	C: 0.70
LabelPropagation	T: 0.63	T: 0.59	T: 0.59	T: 0.56
	Ч: 0.56	Ч: 0.60	Ч: 0.50	Ч: 0.52
	C: 0.70	C: 0.60	C: 0.69	C: 0.61
ExtraTreeClassifier	T: 0.59	T: 0.57	T: 0.59	T: 0.59
	Ч: 0.60	Ч: 0.58	Ч: 0.59	Ч: 0.59
	C: 0.60	C: 0.56	C: 0.6	C: 0.59
DecisionTreeClassifier	T: 0.62	T: 0.54	T: 0.58	T: 0.56
	Ч: 0.64	Ч: 0.56	Ч: 0.46	Ч: 0.56
	C: 0.61	C: 0.53	C: 0.70	C: 0.57
DecisionTreeRegressor	T: 0.62	T: 0.54	T: 0.57	T: 0.56
	Ч: 0.64	Ч: 0.56	Ч: 0.58	Ч: 0.56
	C: 0.61	C: 0.53	C: 0.58	C: 0.57

Из таблицы видно, что максимальная точность классификации 76% достигается для набора *ReHo* при использовании классификаторов *RidgeClassifierCV* и *LogisticRegression*. Максимальная точность для набора признаков FHR 70% достигается при использовании этих же двух классификаторов.

Для набора *fALFF* максимальная точность 70% достигается при использовании классификатора *RidgeClassifierCV*, классификатор *LogisticRegression* – на втором месте с отставанием 1%. Для набора признаков *ALFF* максимальная точность 73% достигается при использовании классификатора *NuSVC*.

Таблица 2. Максимальная точность классификации (по всем классификаторам) участников эксперимента по наборам признаков *norm_ReHo*, *norm_ALFF*, *norm_fALFF*, *norm_FHR* в зависимости от алгоритма выбора наиболее значимых признаков. В скобках приведено число использованных признаков

Table 2. The maximum classification accuracy (for all classifiers) of the subjects according to the sets of signs *norm_ReHo*, *norm_ALFF*, *norm_fALFF*, *norm_FHR*, depending on the algorithm for selecting the most significant signs. The number of features used is given in parentheses

Алгоритмы выбора наиболее значимых признаков	ReHo	ALFF	fALFF	FHR
Все 132 признака	0.76	0.73	0.68	0.69
ExtraTrees	0.76 (55)	0.71 (54)	0.70 (53)	0.70 (57)
AdaBoost	0.71 (34)	0.73 (32)	0.68 (32)	0.70 (33)
L2	0.74 (56)	0.73 (55)	0.68 (55)	0.68 (52)

Классификаторы, для которых более, чем в 5% случаев алгоритм не сходил к решению или возникала ошибка: QuadraticDiscriminantAnalysis, GaussianMixture, BayesianGaussianMixture, IsolationForest, MiniBatchKMeans, DummyClassifier, OneClassSVM. Возможно, это связано с особенностью решаемой задачи, где число участников эксперимента (72) меньше размерности пространства признаков (132).

Интересно сравнить полученные результаты с результатами работы (Kalmady, 2019), в которой тоже использовался набор признаков *ReHo*, давший при использовании метода *SVM* 74–76%. В нашем случае *ReHo* для классического линейного *SVM* показал такую же точность (76%).

В таблице 2 представлена максимальная точность (среди классификаторов), достигнутая при использовании разных алгоритмов выбора наиболее значимых признаков, а также число признаков, которое эти методы выбрали как значимые.

Из таблицы 2 видно, что наибольшая точность на 3 из 4 наборов признаков достигается при использовании алгоритма *ExtraTreesClassifier* для выбора наиболее значимых признаков.

Но при этом было замечено, что методы выбора признаков не всегда оптимально определяют число признаков для классификаторов. Поэтому мы провели дополнительный тест, в котором вручную ограничивали число признаков для классификации. Для выбора наиболее значимых признаков в рамках лимита был использован алгоритм *ExtraTrees*, так как при использовании этого алгоритма была получена максимальная точность на 3 из 4 наборов признаков (см. таблицу 2). Полученная при этом максимальная точность классификации представлена на графике на рис. 3.

Примечательно, что точность классификации растет при увеличении числа признаков только до определенного предела, после которого может уменьшаться. Падение максимальной точности при увеличении числа признаков мы связываем с «разбавлением» полезных данных

незначимыми компонентами, содержащимися в других признаках.

Можно заметить, что при ручном ограничении числа признаков значительно увеличилась максимальная точность для набора *FHR*, и только для него. Это логично связать с тем, что для набора *FHR* максимальная точность достигается на малом числе признаков, в то время как алгоритмы выбора оптимального числа признаков предлагали использовать от 33 признаков и более.

Из графика на рисунке 3 можно сделать вывод, что на наборах *FHR*, *ReHo*, *ALFF* достигается сопоставимая между ними точность классификации

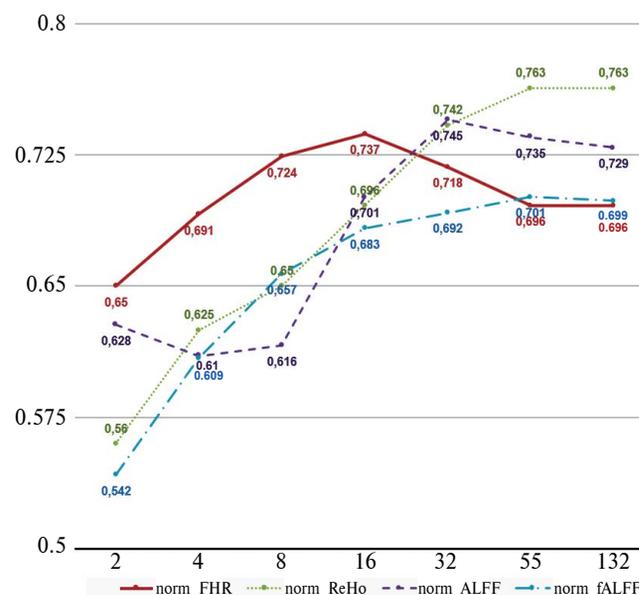


Рис. 3. Зависимость точности классификации от выбранного числа признаков. По горизонтали – число признаков (логарифмическая шкала), по вертикали – максимальная точность среди всех классификаторов.
Fig. 3. Dependence of classification accuracy on the selected number of features. Horizontally – the number of features (logarithmic scale), vertically – maximum accuracy among all classifiers.

Таблица 3. Наиболее значимые регионы по набору признаков FHR
Table 3. The most significant regions based on a set of characteristics FHR

Сокращенное название по атласу	Полное название по атласу	Соответствующий анатомический регион	Частота попадания в 8 лучших при перезапусках, %
Putamen l	Putamen l	Скорлупа слева	100
Putamen r	Putamen r	Скорлупа справа	98
Thalamus l	Thalamus l	Таламус слева	84
Thalamus r	Thalamus r	Таламус справа	73
PostCG r	Postcentral Gyrus Right	Постцентральная извилина справа	55
iLOC l	Lateral Occipital Cortex, inferior division Left	Нижний отдел латеральной затылочной коры слева	52
FO l	Frontal Operculum Cortex Left	Лобная доля слева	44
Accumbens r	Accumbens r	Прилежащее ядро справа	32

74–76%. На наборе *fALFF* – немного меньше (70%). Но при использовании малого числа признаков (до 16) набор *FHR* обеспечивает более высокую точность классификации по сравнению с другими наборами признаков. Это может быть важно в задаче выделения и анализа областей мозга, функционирование которых изменяется при патологии шизофрении.

Мы взяли 8 признаков, определенных алгоритмом *ExtraTrees*, на которых достигается максимальная точность для набора данных *FHR*, и посмотрели, каким регионам эти признаки соответствуют. Результат приведен в таблице 3. Мы сделали 5000 повторений. В таблице приведены регионы, которые попали в 8 лучших больше число раз. Последний столбец в таблице показывает, как часто данный регион попал в 8 лучших.

Таким образом, можно предположить, что именно выделенные 8 регионов дают наиболее высокий уровень разделения, что открывает перспективы для их дальнейшего углубленного анализа и определения значимости при постановке диагноза шизофрении.

Для сравнения мы также выбрали 8 лучших признаков, определенных алгоритмом *AdaBoost* и *L2* на наборе данных *FHR*, и сравнили соответствующие им регионы с регионами, выбранными алгоритмом *ExtraTrees*. Пересечение между 8 лучшими регионами, выбранными по алгоритмам *AdaBoost* и *ExtraTrees*, составило 4 региона (*Putamen l*, *Putamen r*, *Thalamus r*, *PostCG r*). Но если взять 16 лучших регионов по алгоритму *AdaBoost* и 8 лучших регионов по *ExtraTrees*, то пересечение составляет уже 7 регионов из 8 возможных (только регион *iLOC l* не вошел в 16 лучших по версии алгоритма *AdaBoost*).

Пересечение между 8 лучшими регионами, выбранными по алгоритмам *L2* и *ExtraTrees*, составило 6 регионов (не вошли в пересечение регионы *iLOC l* и *Accumbens r*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что мы смогли на полученных данных достичь точности бинарной классификации патологии шизофрении 76%, используя набор, построенный с применением метода локальной однородности (*ReHo*), усредненный по регионам атласа CONN, и классификаторы *RidgeClassifierCV* и *LogisticRegression*. Полученная точность соответствует результатам, полученным в других научных исследованиях.

Другие методы формирования наборов признаков для классификации обеспечили максимальную точность классификации: 74% – метод выделения функционально однородных регионов и метод расчета амплитуды низкочастотных флуктуаций, 70% – метод расчета дробной амплитуды низкочастотных флуктуаций.

Предложенный авторами набор признаков на основе метода *FHR* показал интересные результаты. Во-первых, полученная точность не намного ниже: 74% при использовании заранее заданного числа признаков и алгоритма *ExtraTrees* для выбора наиболее значимых признаков.

Во-вторых, при использовании малого числа признаков (до 16) набор *FHR* обеспечивает более высокую точность классификации по сравнению с другими наборами признаков. Это может быть важно в задаче выделения и анализа областей мозга, функционирование которых изменяется при патологии шизофрении. Так, уже при использовании 8 признаков достигается точность 72.5%, в то время как остальные наборы при использовании 8 признаков обеспечивают максимальную точность 66% и менее. Это позволяет предположить, что именно выделенные 8 регионов дают наиболее высокий уровень разделения, что открывает перспективы для их дальнейшего углубленного

анализа и определения значимости при постановке диагноза шизофрении.

Скорлупа связана с дофамином и ассоциируется с фенотипами, включая многие нервно-психические и нейродегенеративные расстройства, которые сопровождаются нарушением двигательного контроля, импульсивным поведением и другими когнитивными нарушениями (Luo et al., 2019).

У пациентов с шизофренией наблюдается уменьшение объема таламуса справа и слева в сравнении со здоровыми добровольцами (Gilbert et al., 2001). Эта область играет ключевую роль в фильтрации информации и обладает обширными взаимосвязями с другими регионами мозга.

Прилежащее ядро – неотъемлемая часть лимбической и префронтальной кортико-полосатопаллидально-таламических цепей, участвует в нескольких когнитивных, эмоциональных и психомоторных функциях, которые нарушаются при шизофрении. В моделях на животных нарушения развития в энторинальной коре и гиппокампе вызывают нарушение регуляции входных сигналов в прилежащее ядро, что приводит к поведенческим отклонениям, указывающим на психотическую патологию (Lauer et al., 2001).

Согласно проведенным исследованиям, у большинства пациентов с шизофренией наблюдается нормальная анатомия и физиология затылочной коры, у меньшинства – сниженные значения, а совсем у немногих – увеличенные активность и структура (Tohid et al., 2015). Наблюдаемые изменения в объеме серого и белого вещества затылочных долей совершенно очевидны. Однако механизм, лежащий в основе этого поражения, еще до конца не изучен.

Также у пациентов с шизофренией была обнаружена положительная корреляция между оценкой шизотипии и средним коэффициентом кластеризации сенсомоторных подсетей и подсетей в режиме по умолчанию. В числе главных регионов, определяющих эти корреляции, была правая постцентральная извилина, которая демонстрирует нарушенную функциональную связность при шизофрении (Messaritaki et al., 2022).

Региональное истончение коры в лобной и латерально-височной (связанной с языком) областях коры у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми субъектами согласуется с результатами структурного мета- и мегаанализа МРТ (Fusar-Poli et al., 2012).

Указанные выше работы и заключения говорят о том, что выделенные в ходе проведенного исследования области головного мозга играют важную роль при патогенезе шизофрении и нуждаются в тщательном изучении их структуры, функций, а также связанности с другими регионами. Разработанные подходы могут лечь

в основу создаваемых методов ранней диагностики и оценки эффективности терапии. Тем не менее, следует учесть, что результаты получены на малой выборке участников эксперимента, поэтому требуют дополнительной валидации.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Д. Жемчужников – анализ данных с использованием методов классификации; С.И. Карташов – постановка МРТ-эксперимента и проведение сканирования; С.О. Козлов – формирование наборов признаков для классификации; В.А. Орлов – предобработка фМРТ-данных; А.А. Пойда – написание текста, руководство работой; Н.В. Захарова, Л.В. Бравве, Г.Ш. Мамедова, М.А. Кайдан – клинический анализ и подготовка пациентов к исследованию, обсуждение результатов исследования, редактирование текста статьи.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Получение и обработка экспериментальных данных, разработка и тестирование метода классификации выполнены в рамках государственного задания НИЦ «Курчатовский институт». Клинический анализ и подготовка пациентов к исследованию проведены в рамках выполнения государственного задания Департамента здравоохранения г. Москвы №123031600072-3 «Молекулярно-генетические и нейрофизиологические предикторы первично психотических расстройств» от 16.03.2023 г.

БЛАГОДАРНОСТИ

Представленное исследование было проведено с использованием вычислительных ресурсов федерального центра коллективного пользования «Комплекс моделирования и обработки данных исследовательских установок мега-класса» НИЦ «Курчатовский институт».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все участники эксперимента дали письменное информированное согласие после полного описания процедур исследования согласно Хельсинкской декларации. Перед сканированием все

участники исследования заполняли опросный лист на наличие противопоказаний, лист добровольного информированного согласия и согласие на обработку персональных данных. Методика проведения исследования одобрена локальным этическим комитетом НИЦ «Курчатовский институт» (№ 5 от 05.04.2017 г.). Результаты настоящей работы являются частью исследовательской программы «Молекулярные и нейрофизиологические маркеры эндогенных заболеваний», проводимой в ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ», одобренной Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований от 14 июля 2017 года (протокол № 12). Некоторые результаты этого проекта опубликованы ранее (Corponi et al., 2021; Kartashov et al., 2021; Morozova et al., 2022; Zakharova et al., 2023).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zakharova N.V., Mamedova G., Bravve L.V., Kaydan A., Kartashov S., Orlov V.A., Ushakov V. Differential diagnosis of delusional symptoms in schizophrenia: Brain tractography data. *Cognitive Systems Research*. 2023. 77. 217–225.
<https://doi.org/10.1016/j.cogsys.2022.10.008>
- Antonucci L.A., Pergola G., Pignoni A., Dwyer D., Kambeitz-Ilankovic L., Penzel N., Romano R., Gelaio B., Torretta S., Rampino A., Trojano M., Caforio G., Falkai P., Blasi G., Koutsouleris N., Bertolino A. A Pattern of Cognitive Deficits Stratified for Genetic and Environmental Risk Reliably Classifies Patients With Schizophrenia From Healthy Control Subjects. *Biol. Psychiatry*. 2020. 87, 8. 697–707.
- Arlot S., Celisse A. A survey of cross-validation procedures for model selection. *Statistics Surveys*, 2010, P: 40-79.
- Bassett D.S., Sporns O. Network neuroscience. *Nature Neuroscience*. 2017, 20(3), 353–364.
- Biswal B., Zerrin Yetkin F., Haughton V.M., Hyde J.S. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1995. 34 (4): 537–541.
- Calhoun V.D., Liu J., Adali T. A review of group ICA for fMRI data and ICA for joint inference of imaging, genetic, and ERP data. *NeuroImage*. 2009. 45(1), S163–S172,
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.10.057>
- Cao B., Cho R.Y., Chen D., Xiu M., Wang L., Soares J.C., Zhang X.Y. Treatment response prediction and individualized identification of first-episode drug-naïve schizophrenia using brain functional connectivity. *Mol. Psychiatry*. 2020. 25(4): 906–913.
- Chang Y.-W., Tsai S.J., Wu Y.-F., Yang A.C. Development of an AI-Based Web Diagnostic System for Phenotyping Psychiatric Disorders. *Front. Psychiatry*. 2020. 11. 542394.
- Corponi F., Zorkina Y., Stahl D., Murru A., Vieta E., Serretti A., Morozova A., Reznik A., Kostyuk G.P., Chekhonin V. Disfunción de los lóbulos frontales en grupos clínicos de esquizofrenia aguda. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 2021,
<https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2021.12.002>
- Cui Y., Li C., Liu B., Sui J., Song M., Chen J., Chen Y., Guo H., Li P., Lu L., Lv L., Ning Y., Wan P., Wang H., Wang H., Wu H., Yan H., Yan J., Yang Y., Zhang H., Zhang D., Jiang T. Consistent brain structural abnormalities and multisite individualised classification of schizophrenia using deep neural networks. *Br J Psychiatry*. 2022. 221 (6): 732–739.
<https://doi.org/10.1192/bjp.2022.22>
- Freund Y., Schapire R.E. *A Short Introduction to Boosting*. 1999.
- Fusar-Poli P., Radua J., McGuire P., Borgwardt S. Neuroanatomical maps of psychosis onset: voxel-wise meta-analysis of antipsychotic-naïve VBM studies. *Schizophr Bull*. 2012 Nov; 38 (6): 1297–307. Epub 2011 Nov 10. PMID: 22080494; PMCID: PMC3494061.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbr134>
- Gilbert A.R., Rosenberg D.R., Harenski K., Spencer S., Sweeney J.A., Keshavan M.S. Thalamic volumes in patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2001 Apr; 158 (4): 618–24. PMID: 11282698.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.4.618>
- Gutiérrez-Gómez L., Vohryzek J., Chiêm B., Baumann P.S., Conus P., Cuenod K.D., Hagmann P., Delvenne J.C. Stable biomarker identification for predicting schizophrenia in the human connectome. *Neuroimage Clin*. 2020. Vol. 27. P. 102316.
- Hu K., Wang M., Liu Y., Yan H., Song M., Chen J., Chen Y., Wang H., Guo H., Wan P., Lv L., Yang Y., Li P., Lu L., Yan J., Wang H., Zhang H., Zhang D., Wu H., Ning Y., Jiang T., Liu B. Multisite schizophrenia classification by integrating structural magnetic resonance imaging data with polygenic risk score. *Neuroimage Clin*. 2021. 32. 102860.
- Jo Jun-Mo. Effectiveness of Normalization Pre-Processing of Big Data to the Machine Learning Performance. *The Journal of the Korea institute of electronic communication sciences*. 2019. 14. 547–552.
<https://doi.org/10.13067/JKIECS.2019.14.3.547>
- Kalmady S.V., Greiner R., Agrawal R., Shivakumar V., Narayanaswamy J.C., Brown M.R.G., Greenshaw A.J., Dursun S.M., Venkatasubramanian G. Towards artificial intelligence in mental health by improving schizophrenia prediction with multiple brain parcellation ensemble-learning. *NPJ Schizophr*. 2019. 5 (1): 2.
- Kartashov S., Vartanov A., Zaxarova H., Arkhipov A., Streltsov V., Maslennikova A., Ushakov V. Tractographic studies in the human brain at the norm and the paranoid schizophrenia. *Procedia Computer Science*. 2021. 190. 434–438.
<https://doi.org/10.1016/j.procs.2021.06.051>
- Kambeitz-Ilankovic L., Meisenzahl E.M., Cabral C., von Saldern S., Kambeitz J., Falkai P., Möller H.J., Reiser M., Koutsouleris N. Prediction of outcome in the

- psychosis prodrome using neuroanatomical pattern classification. *Schizophr. Res.* 2016. 173 (3): 159–165.
- Kottaram A., Johnston L.A., Tian Y., Ganella E.P., Laskaris L., Cocchi L., McGorry P., Pantelis C., Kotagiri R., Cropley V., Zalesky A.* Predicting individual improvement in schizophrenia symptom severity at 1-year follow-up: Comparison of connectomic, structural, and clinical predictors. *Hum. Brain Mapp.* 2020. 41 (12): 3342–3357.
- Kozlov S., Poyda A., Orlov V., Malakhov D., Ushakov V., Sharaev M.* Selection of functionally homogeneous brain regions based on correlation-clustering analysis. *Procedia Comput. Sci.* Elsevier BV, 2020. 169. 519–526.
- Kozlov S., Poyda A., Orlov V., Sharaev M., Ushakov V.* Selection of functionally homogeneous human brain regions for functional connectomes building based on fMRI data. *Advances in Cognitive Research, Artificial Intelligence and Neuroinformatics.* Cham: Springer International Publishing. 2021. 709–719.
- Larkman D.J., Hajnal J.V., Herlihy A.H., Coutts G.A., Young I.R., Ehnholm G.* Use of multicoil arrays for separation of signal from multiple slices simultaneously excited. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2001. 13 (2): 313–317.
- Lauer M., Senitz D., Beckmann H.* Increased volume of the nucleus accumbens in schizophrenia. *J Neural Transm (Vienna).* 2001;108 (6):645–60. PMID: 11478417. <https://doi.org/10.1007/s007020170042>
- Luo X., Mao Q., Shi J., Wang X., Li C.R.* Putamen Gray Matter Volumes in Neuropsychiatric and Neurodegenerative Disorders. *World J Psychiatry Ment Health Res.* 2019. Vol. 3(1): 1020. Messaritaki E., Foley S., Barawi K., Ettinger U., Jones D. Increased sensorimotor structural connectivity in high schizotypy. *bioRxiv*, 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.05.12.491533>
- Morozova A., Zorkina Y., Abramova O., Pavlova O., Pavlov K., Soloveva K., Volkova M., Alekseeva P., Andryshchenko A., Kostyuk G., Gurina O., Chekhonin V.* Neurobiological Highlights of Cognitive Impairment in Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 22;23(3):1217. PMID: 35163141; PMCID: PMC8835608. <https://doi.org/10.3390/ijms23031217>.
- Nieto-Castanon A., Whitfield-Gabrieli S.* CONN functional connectivity toolbox: RRID SCR_009550, release 22. Hilbert Press. 2022. <https://doi.org/10.56441/hilbertpress.2246.5840>
- Pedregosa F., Varoquaux Gael, Gramfort A., Michel V., Thirion B., Grisel O., Blondel M., Prettenhofer P., Weiss R., Dubourg V., Vanderplas J., Passos A., Cournapeau D, Brucher M., Perrot M. Duchesnay E., Louppe G.* Scikit-learn: Machine learning in Python. *Journal of Machine Learning Research*, 2011. 12(Oct), 2825–2830.
- Pudjihartono N., Fadason T., Kempa-Liehr A.W., O’Sullivan J.M.* A Review of Feature Selection Methods for Machine Learning-Based Disease Risk Prediction. *Front. Bioinform.* 2022.2:927312. <https://doi.org/10.3389/fbinf.2022.927312>
- Rosazza C., Minati L.* Resting-state brain networks: Literature review and clinical applications. *Neurological Sciences.* 2011; 32(5),773–785
- Sharaff A., Gupta H.* Extra-Tree Classifier with Metaheuristics Approach for Email Classification. 2019. https://doi.org/10.1007/978-981-13-6861-5_17.
- Tibshirani R., Friedman J.* The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference, and Prediction. 2001. 546.
- Todd N., Josephs O., Zeidman P., Flandin G., Moeller S. Weiskopf N.* Functional Sensitivity of 2D Simultaneous Multi-Slice Echo-Planar Imaging: Effects of Acceleration on g-factor and Physiological Noise. *Front. Neurosci.* 2017. 11: 158. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00158>
- Tohid H., Faizan M., Faizan U.* Alterations of the occipital lobe in schizophrenia. *Neurosciences (Riyadh).* 2015 Jul; 20 (3): 213–24. PMID: 26166588; PMCID: PMC4710336. <https://doi.org/10.17712/nsj.2015.3.20140757>
- Wolf A.* The Machine Learning Simplified: A Gentle Introduction to Supervised Learning. Leanpub, 2022.
- Xu K., Liu Y., Zhan Y., Ren J., Jiang T.* BRANT: A Versatile and Extendable Resting-State fMRI Toolkit. *Front Neuroinform.* 2018. 12: 52. <https://doi.org/10.3389/fninf.2018.00052>
- Zang Y., Jiang T., Lu Y., He Y., Tian L.* Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. *Neuroimage.* 2004. 22 (1): 394–400. PMID: 15110032
- Zou Q.H., Zhu C.Z., Yang Y., Zuo X.N., Long X.Y., Cao Q.J., Wang Y.F., Zang Y.F.* An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: fractional ALFF. *J Neurosci Methods.* 2008 Jul 15; 172 (1): 137–41. Epub 2008 Apr 22. PMID: 18501969; PMCID: PMC3902859. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2008.04.012>

ON MOST INFORMATIVE REGIONS FOR BINARY CLASSIFICATION OF SCHIZOPHRENIA BASED ON RESTING STATE FMRI DATA DONE BY SELECTION OF FUNCTIONALLY HOMOGENEOUS REGIONS METHOD

A. D. Zhemchuzhnikov^a, S. I. Kartashov^a, S. O. Kozlov^a, V. A. Orlov^a,
A. A. Poyda^{a, #}, N. V. Zakharova^{b, c}, L. V. Bravve^d, G. Sh. Mamedova^d, M. A. Kaydan^d

^aNational Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia

^bInternational Centre for Education and Research in Neuropsychiatry, Samara State Medical University,
Samara, Russia

^cFederal State Budgetary Institution V.M. Bekhterev National Research Medical Center For Psychiatry And Neurology,
Saint Peterburg, Russia

^dPsychiatric Hospital no. 1 Named after N.A. Alexeev of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russia
[#]e-mail: Poyda_AA@nrcki.ru

In this work we solve the problem of automatic binary classification of subjects with a diagnosis of schizophrenia and control groups on a data set obtained on a Siemens 3T tomograph. The data set included 36 subjects undergoing treatment at Psychiatric Hospital no. 1 Named after N.A. Alexeev of the Department of Health of Moscow (GBUZ PKB No. 1 DZM) and 36 subjects from the control group. Machine learning methods were used to solve this problem. As a result, an accuracy of 76% was achieved, which corresponds to the results obtained in other scientific studies. The highest accuracy was obtained for the local homogeneity parameter (regional homogeneity – ReHo), already known in the literature. At the same time, the set of features developed by the authors based on the method for identifying functionally homogeneous regions (FHR) gave a classification accuracy of 74%. But at the same time, the set of FHR features provides higher classification accuracy when using a small number of brain regions. For example, already in 8 regions, the FHR set provided an almost maximum classification accuracy of 72.5% (versus 65% for the ReHo set), which suggests that it is the selected 8 regions that give the highest level of separation.

Keywords: automatic classification of schizophrenia, fMRI, resting state, machine learning methods.

ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ)
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

УДК 612.821+159.9:612.018

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ЧЕРТ ТЕМПЕРАМЕНТА
И ХАРАКТЕРА ЛИЧНОСТИ С УРОВНЕМ КОРТИЗОЛА
В СЫВОРОТКЕ КРОВИ МУЖЧИН САХА (ЯКУТОВ)
С УЧЕТОМ ПЕРЕНЕСЕННОГО В ДЕТСТВЕ СТРЕССА

© 2024 г. С. С. Находкин¹, Н. А. Барашков^{1, 2}, А. В. Казанцева^{3, 4},
В. Г. Пшенникова^{1, 2}, А. А. Никанорова^{1, 2}, Э. К. Хуснутдинова^{3, 4},
С. Б. Малых^{5, 6}, С. А. Федорова^{1, *}

¹ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», Якутск, Россия

²ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск, Россия

³ФГБНУ Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук, Уфа, Россия

⁴ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», Уфа, Россия

⁵Психологический институт Российской академии образования, Москва, Россия

⁶Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

*e-mail: sardanafedorova@mail.ru

Поступила в редакцию 25.10.2023 г.

После доработки 02.05.2024 г.

Принята к публикации: 22.07.2024 г.

Цель исследования – проверка гипотезы о том, что черты темперамента и характера личности могут влиять на уровень кортизола в сыворотке крови и зависеть от перенесенных в детстве стрессовых ситуаций. В выборку были включены молодые здоровые мужчины ($n = 121$) якутской этнической принадлежности в возрасте от 18 до 27 лет. Для оценки черт личности использован опросник темперамента и характера TCI-125 Р. Клонингера. Уровень кортизола в сыворотке крови оценивали твердофазным иммуноферментным методом (тИФА). Показано, что черта темперамента «зависимость от вознаграждения», ассоциирована с более высоким уровнем кортизола в крови ($p = 0.04$). Перенесенные в детстве стрессовые ситуации связаны со сниженными показателями по шкале характера «самотрансцендентность» ($p = 0.049$), но значимо не влияют на уровень кортизола у взрослых. У лиц с высоким уровнем перенесенного стресса выявлены значимые корреляции показателей «поиска новизны» ($r = 0.33$) и «самонаправленности» ($r = 0.36$) с уровнем кортизола, что может отражать пролонгированное влияние стресса на функционирование коры надпочечников. Полученные результаты позволяют предположить ассоциации черты темперамента «зависимость от вознаграждения» с уровнем кортизола в крови, а также перенесенного в раннем возрасте стресса с показателями по черте характера «самотрансцендентность».

Ключевые слова: темперамент, черты личности, R. Cloninger, TCI-125, кортизол, стрессовые ситуации в раннем возрасте, якуты

DOI: 10.31857/S0044467724040048

ВВЕДЕНИЕ

Личность человека представляет собой сложную совокупность социально значимых психических свойств, формирующихся в результате взаимодействия врожденной предрасположенности реагировать на внешние раздражители с факторами внешней среды (Казанцева, 2008; Казанцева и др., 2016; Cloninger et al., 2019). Исследования семей близнецов и усыновленных детей показали, что свойства личности во многом

определяются биологически: установлено, что их наследуемость колеблется от 30 до 60% (Zwir et al., 2020 a; b). Методы, которые позволяли бы определять и классифицировать личность, необходимы для понимания лежащих в ее основе биологических процессов. Специально для этой цели Роберт Клонингер разработал опросник темперамента и характера (TCI – Temperament and Character Inventory), проанализировав как людей с расстройствами личности, так и население в целом (Cloninger et al., 1993). На сегодняшний день TCI

является одной из наиболее часто используемых моделей для описания личности. В частности, ответы на этот опросник позволяют оценить две составляющие: темперамент и характер. Согласно единой биопсихосоциальной теории темперамента и характера Клонингера, человеческую личность можно объяснить, разделив ее на четыре измерения темперамента и три измерения характера (Cloninger et al., 1993). Р. Клонингер рассматривал темперамент как наследуемый по отношению к системе нейромедиаторов и включающий в себя такие показатели, как «поиск новизны», «избегание ущерба», «зависимость от вознаграждения» и «настойчивость», тогда как характер отражает различное поведение в зависимости от зрелости развития личности и социальной адаптации, включая «самонаправленность», «сотрудничество» и «самотрансцендентность». Эти два аспекта личности могут зависеть от разных генетических и нейронных путей: темперамент связан с базовыми эмоциями (например, стрессовые реакции — страх, гнев, отвращение), а характер связан с интенциональными и метакогнитивными процессами (саморефлексия, постановка целей, эмпатия, эпизодическое обучение) (Cloninger et al., 1993).

Показатели ТСИ изучались ранее также в контексте личностных и психических расстройств. Например, низкие показатели по шкале «поиск новизны» связаны с расстройством аутистического спектра (Vuijk et al., 2018), а высокие показатели по шкале «избегание ущерба» зарегистрированы у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона и обсессивно-компульсивными расстройствами (Kantofjärvi et al., 2008; Luca et al., 2018). Эти результаты позволяют предположить, что специфический темперамент можно рассматривать как фактор предрасположенности к психическим заболеваниям (Vuijk et al., 2018; Sulis, 2021).

Психосоциальные стрессоры, особенно пережитые в детстве, уже давно интересуют исследователей патогенеза депрессии (Harris et al., 1986; Koss and Gunnar, 2018; Toenders et al., 2019; Bernaras et al., 2019; Satinsky et al., 2022; de Maat et al., 2022; Antoniou et al., 2023). Нейробиологические системы, которые регулируют реакцию на стресс, вероятно, вовлечены в формирование уязвимости и предрасположенности к психическим расстройствам после тяжелых потрясений в детстве. Кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) и в целом гипоталамус-гипофиз-надпочечниковая ось (ГГН-ось) активируются в ответ на стресс и играют важную роль в патофизиологии депрессии (Holsboer, 2000; Ehlert et al., 2001; Davydova et al., 2019; Negriff et al., 2023; Leroux et al., 2023) и других психических расстройств, связанных со стрессом (Tafet et al., 2005; Thomas et al., 2019; Ушакова и др., 2019; Ortega et al., 2021; Murphy et al., 2022; Rasie-Abdullahi et al., 2023).

Как известно, одним из ключевых этапов каскадной нейроэндокринной системы нейрогормональной сигнализации из высших отделов мозга является выброс в кровь глюкокортикоидов (кортизола у человека и кортикостерона у грызунов) (Гаврилов и др., 2021). Однако до сих пор остается малоизученным вопрос, существует ли связь между показателями личностных черт и уровнем гормонов, выделяющихся при стрессе, в частности кортизола. Результаты исследований, в которых предпринимались попытки выявить взаимосвязи между этими переменными, были противоречивыми, разнонаправленными и узкоспециализированными (Gerra et al., 2000; Rosenblitt et al., 2001; Rademaker et al., 2009; Monasterio et al., 2016; Jones, Sloan, 2018).

Более детально была изучена связь стрессовых событий в детстве с уровнем кортизола. С одной стороны, наблюдается снижение утренних концентраций кортизола в ответ на разлучение ребенка с матерью (Weller et al., 1990) и у институционализированных детей (Gunnar et al., 2001; Fisher et al., 2006). Также неблагоприятные события в детстве в целом были связаны со снижением суточного уровня кортизола у подростков с низкой самооценкой (Zilioli et al., 2017). В исследованиях студентов университетов было обнаружено ослабление реакции кортизола на стимуляцию КРГ у лиц, переживших в детстве развод родителей или смерть очень близкого друга и родственника (Meinlschmidt and Heim, 2005; Bloch et al., 2007). С другой стороны, продемонстрировано, что у детей и подростков, которые пережили длительную или постоянную разлуку с родителями или смерть одного из них, повышены базальные концентрации кортизола в слюне (Hagan et al., 2010; Shalev et al., 2019), а детская бедность (социально-экономический статус) и негативные жизненные события у детей, а также частые сопутствующие семейные конфликты были связаны с повышенной реактивностью свободного кортизола (Vliegthart et al., 2016; Doom et al., 2018; Karlamangla et al., 2019; Doom et al., 2022). Исследования взрослых, у которых в анамнезе была смерть родителей в детстве, также выявили повышенную базальную (Nicolson, 2004) или вызванную психосоциальным стрессом концентрацию кортизола (Luecken et al., 2000; Luecken et al., 2006). Интересно, что этот эффект может быть сглажен воздействием благоприятных средовых факторов (Luecken et al., 2000). Участники, потерявшие родителей, которые сообщили о низком уровне заботы со стороны оставшегося в живых родителя или родственников или о жестоком обращении в детстве, также демонстрировали повышенную реакцию кортизола на вербальные стрессоры (Luecken et al., 2000; Luecken et al., 2006).

Несмотря на существенное количество работ, демонстрирующих связь стрессовых событий в детстве с повышенным уровнем кортизола, к настоящему времени опубликована только одна работа, в которой показана взаимосвязь наличия стрессорной ситуации в детстве, гиперактивности ГГН-системы и формирования определенного личностного профиля (Monreal et al., 2022). Связь между несчастными в детстве/подростковом периоде, уровнем кортизола и чертами личности ранее комплексно не изучалась у взрослых людей, несмотря на наше понимание детского и подросткового периода как важного периода развития, включая серьезные функциональные изменения в ГГН-оси и связанную с этим адаптацию к стрессовым факторам. Соответственно, целью данного исследования является проверка гипотезы о том, что показатели личностных черт могут влиять на уровень сывороточного кортизола у взрослых и зависеть от перенесенных в детстве стрессовых ситуаций.

МЕТОДИКА

Материалы и методы исследования. В выборку исследования были включены 121 условно здоровый мужчина — саха (якут) молодого возраста от 18 до 27 лет (средний возраст 21.5 ± 2.25 лет). Все индивиды были студентами и работниками ВУЗов без наследственной отягощенности психическими заболеваниями. Этническая принадлежность испытуемых была определена на основе анкетного опроса, преимущественно до третьего поколения.

Забор крови производился утром с 8 до 9 часов небольшими группами в среднем по 10 человек в вакутейнеры с активатором свертывания, учитывая то, что в эти часы концентрация кортизола в крови максимальна. За 2–3 дня участники исследования были проинформированы об условиях сдачи крови. Протокол информированного согласия включал следующие стандартные рекомендации: венозную кровь рекомендовано сдавать натощак, избегать эмоционального возбуждения и сильных физических нагрузок за 48 ч до сдачи анализа, за 8–12 ч до процедуры следует отказаться от приема пищи, ужин накануне должен быть легким, без употребления жирной пищи и алкоголя. Перед сдачей крови за 2 ч не употреблять жидкости в виде кофе, чая или сока, можно выпить негазированную воду. Непосредственно за 1 ч до теста предпочтительно не курить. Известить заранее, если принимаются на постоянной основе лекарственные препараты (особенно витамин С, оральные контрацептивы, кортикостероиды или другие вещества, которые способны оказывать влияние на концентрацию кортизола), а также если испытуемые проходят физиотерапевтические процедуры,

массаж, ультразвуковое и рентгенологическое обследования.

Анализ сывороточного кортизола проводился твердофазным иммуноферментным методом (ТИФА) с использованием стандартных наборов фирмы в соответствии с инструкциями производителя DBC (Diagnostics Biochem Canada Inc.) на многофункциональном планшетном анализаторе Victor X5.

Все испытуемые прошли тест ТСІ-125 (Cloninger et al., 1993), русскоязычная версия которого адаптирована Ениколоповым и Ефремовым (2002). Опросник ТСІ-125 состоит из 125 вопросов «верно-неверно», и позволяет оценить семь аспектов личности: 4 аспекта темперамента — «поиск новизны» (ПН), «избегание ущерба» (ИУ), «зависимость от вознаграждения» (ЗВ) и «настойчивость» (Н) — и 3 черты характера — «самонаправленность» (СН), «сотрудничество» (СТ), «самотрансцендентность» (СТЦ). Тест ТСІ-125 продемонстрировал сильную внутреннюю согласованность и тест-ретестовую валидность ($r = 0.6–0.84$) (Cloninger et al., 1993).

Описание метода и шкал. ТСІ представляет собой перечень личностных черт в психобиологической модели личности Клонингера (Cloninger et al., 1993), которая объясняет личность с точки зрения сложных адаптивных систем, взаимодействующих друг с другом. Личность определяется как «динамическая организация внутри индивидуума психобиологических систем, которые модулируют адаптацию к меняющейся среде», а также как «способ, которым люди участвуют на собственном опыте и адаптируют свои чувства, мысли и действия» (Cloninger et al., 1993). Темперамент был определен в терминах автоматических, предконцептуальных реакций, которые частично передаются по наследству и остаются стабильными на протяжении всей жизни, он состоит из четырех аспектов (ПН, ИУ, ЗВ, Н). Эти черты темперамента объясняют, как люди реагируют на новизну, опасность или наказание и награду. ПН рассматривается как наследуемое предубеждение в активации или инициации поведения в ответ на новизну (например, импульсивное принятие решений, исследовательская активность); ИУ рассматривается как наследственная склонность к торможению или прекращению поведения (например, пессимистическое беспокойство, страх перед неопределенностью); ЗВ рассматривается как наследуемое предубеждение в поддержании или продолжении текущего поведения (например, социальная привязанность, зависимость от одобрения других); и Н соответствует настойчивости, несмотря на разочарование и усталость.

В отличие от темперамента характер включает в себя концептуальную организацию восприятия,

которая влияет на поведенческие цели и ожидания. Выражение характера определяется представлениями о нашей идентичности как автономной личности, как части человечества и общества, и как части вселенной в целом. Одним из аспектов характера является самонаправленность (СН), которая относится к способности человека контролировать, регулировать и адаптировать поведение в соответствии с ситуацией, с индивидуально выбранными целями и ценностями и включает в себя такие черты, как целеустремленность и ответственность. Сотрудничество (СТ) относится к идентификации и принятию других людей и связано с согласием, сочувствием

и готовностью помочь другим без эгоистичного доминирования. Самоотрансцендентность (СТЦ) рассматривается как отождествление со всем, что понимается как существенная и неотъемлемая часть единого целого. Это соответствует объединяющей перспективе или сознанию, когда человек просто осознает, что является частью большего целого, и это можно описать как принятие, отождествление или духовный союз с природой и ее источником (Cloninger et al., 1993).

Для оценки уровня стрессовых ситуаций было выбрано 16 потенциально травмирующих событий из методики «Оценочная шкала стрессовых событий» (Holmes, Rahe, 1967), адаптированной

Таблица 1. Уровень кортизола в группах лиц с высокими и низкими показателями шкал TCI-125
Table 1. Cortisol levels in groups of individuals with high and low TCI-125 scales

Шкалы	Средние показатели уровня кортизола в группе, мкг/дл $M \pm m, Me (Q_{25\%}; Q_{75\%})$		<i>p</i>	
			Тест Манна–Уитни	Тест Колмогорова–Смирнова
ПН	Низкий ПН (n = 79)	Высокий ПН (n = 42)	0.77	<i>p</i> > 0.10
	9.97 ± 0.63 8.06 (5.50; 13.15)	10.35 ± 0.98 7.60 (4.35; 14.95)		
ИУ	Низкий ИУ (n = 78)	Высокий ИУ (n = 43)	0.58	<i>p</i> > 0.10
	10.21 ± 0.63 8.56 (5.31; 14.20)	9.91 ± 0.98 6.68 (4.73; 15.50)		
ЗВ	Низкий ЗВ (n = 64)	Высокий ЗВ (n = 57)	0.04	<i>p</i> > 0.10
	9.15 ± 0.71 6.83 (4.54; 12.60)	11.17 ± 0.78 11.10 (5.65; 14.90)		
Н	Низкий Н (n = 68)	Высокий Н (n = 53)	0.48	<i>p</i> > 0.10
	10.55 ± 0.73 9.17 (4.79; 14.27)	9.53 ± 0.77 6.91 (5.37; 14.20)		
СН	Низкий СН (n = 46)	Высокий СН (n = 75)	0.83	<i>p</i> > 0.10
	10.47 ± 0.94 8.13 (4.79; 14.95)	9.88 ± 0.64 8.06 (5.50; 14.00)		
СТ	Низкий СТ (n = 38)	Высокий СТ (n = 83)	0.92	<i>p</i> > 0.10
	9.71 ± 0.94 7.42 (5.51; 13.50)	10.29 ± 0.65 8.09 (4.95; 14.63)		
СТЦ	Низкий СС (n = 80)	Высокий СС (n = 41)	0.82	<i>p</i> > 0.10
	9.80 ± 0.62 8.06 (5.13; 14.05)	10.50 ± 1.01 7.69 (5.23; 14.30)		

Примечание. Жирным шрифтом отмечены значения $p < 0.05$. Условные обозначения: черты темперамента: ПН – поиск новизны, ИУ – избегание ущерба, ЗВ – зависимость от вознаграждения, Н – настойчивость; черты характера: СН – самонаправленность, СТ – сотрудничество, СТЦ – самоотрансцендентность.

Note: $p < 0.05$ values are marked in bold. Temperament traits: ПН – novelty seeking, ИУ – harm avoidance, ЗВ – reward dependence, Н – persistence; character traits: СН – self-directedness, СТ – cooperativeness, СТЦ – self-transcendence.

на русский язык (Шутценбергер, 1990): смерть одного из родителей, развод родителей, употребление психоактивных веществ близким окружением, несчастные случаи, попытки суицида, низкий уровень дохода семьи, плохие условия проживания, катастрофы, сексуальное или физическое насилие, серьезные проблемы со здоровьем или иные воздействия, связанные с влиянием на нервную систему.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения STATISTICA (StatSoft, Inc., США, 2014), версия 12.0. Рассчитанные параметры представлены в формате: $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка, и Me ($Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$), где Me – медиана, $Q_{25\%}$ и $Q_{75\%}$ – квантили. Для выявления значимых межгрупповых различий между двумя независимыми выборками использованы непараметрические критерии Манна–Уитни–Уилкоксона и Колмогорова–Смирнова.

Анализ взаимосвязей между TCI-125, уровнем сывороточного кортизола и количеством стрессовых событий был проведен с использованием алгоритмов линейной корреляции и корреляционного отношения с учетом слабых, средних и сильных корреляций. Показатели коэффициента корреляции рассчитаны по Спирмену (Spearman rank correlation coefficient).

Все обследования проводились с соблюдением принципа информированного согласия. Участники были извещены о планах, методах и цели исследования. Перед началом исследования было получено одобрение локальным комитетом по биомедицинской этике ЯНЦ КМП (протокол № 41 от 12 ноября 2015 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Средний уровень сывороточного кортизола в неразделенной по показателю «количество стрессовых событий» группе молодых мужчин-якутов ($n = 121$) составил 10.01 ± 0.53 мкг/дл, что соответствует указанным производителем средненизким значениям для кортизола.

В таблице 1 представлены концентрации кортизола в группах с низким и высоким уровнем показателей темперамента и характера по опроснику Р. Клонингера. С помощью непараметрических моделей сравнения средних значений шкал TCI-125 в группах, представленных в таблице 1, показано, что лица с более высоким уровнем баллов по шкале темперамента «зависимость от вознаграждения» имеют более высокие значения уровня кортизола ($p = 0.04$). Зависимости между уровнем кортизола и другими показателями опросника TCI-125 не обнаружено.

При исследовании уровня шкал TCI-125 и кортизола в группах лиц с низкими и высокими показателями перенесенного стресса наблюдаются более высокие показатели по шкале «самотрансцендентность» в группе лиц с низким количеством стрессовых событий по сравнению с группой лиц с высоким количеством стрессовых событий ($p = 0.049$) (табл. 2), в уровнях кортизола достоверных различий между группами не выявлено.

В таблице 3 показаны результаты корреляционного анализа шкал TCI-125 с уровнем кортизола в общей группе, а также в подгруппах с низким и высоким количеством стрессовых событий. Мы обнаружили значимые положительные корреляции

Таблица 2. Уровень шкал TCI-125 и кортизола в группах лиц с высоким и низким количеством стрессовых событий

Table 2. The level of TCI-125 and cortisol scales in groups of individuals with high and low number of stressful life events

Шкалы TCI-125	Средние показатели шкал TCI-125 в зависимости от числа стрессовых событий $M \pm m$		p	
	группа с низким количеством стрессовых событий ($n = 78$)	группа с высоким количеством стрессовых событий ($n = 43$)	тест Манна–Уитни	тест Колмогорова–Смирнова
ПН	8.72 ± 0.37	9.89 ± 0.51	0.07	>0.10
ИУ	8.64 ± 0.46	9.58 ± 0.68	0.27	>0.10
ЗВ	7.07 ± 0.26	6.88 ± 0.44	0.69	>0.10
Н	2.37 ± 0.16	2.34 ± 0.19	0.94	>0.10
СН	14.23 ± 0.41	13.83 ± 0.52	0.61	>0.10
СТ	15.57 ± 0.35	14.86 ± 0.58	0.43	>0.10
СТЦ	6.60 ± 0.36	5.63 ± 0.49	0.049	<0.10
Кортизол	9.97 ± 0.69	10.35 ± 0.88	0.66	>0.10

Примечание. Жирным шрифтом отмечены значения $p < 0.05$. Условные обозначения: см. табл. 1.

Note. $p < 0.05$ values are marked in bold. Symbols see table 1.

Таблица 3. Корреляции показателей TCI-125 с перенесенным стрессом и уровнем кортизола
Table 3. Correlations of TCI-125 scores with endured stress and cortisol levels

Шкалы TCI-125	Кортизол		
	общая группа (n = 121)	группа с низким количеством стрессовых событий (n = 78)	группа с высоким количеством стрессовых событий (n = 43)
ПН	0.10	-0.03	0.33
ИУ	-0.002	0.14	-0.26
ЗВ	0.24	0.24	0.25
Н	-0.12	-0.12	-0.11
СН	0.16	0.07	0.36
СТ	0.14	0.08	0.25
СС	0.01	-0.05	0.13

Примечание. Жирным шрифтом отмечены значения $p < 0.05$. Условные обозначения: см. табл. 1.
Note. $p < 0.05$ values are marked in bold. Symbols see table 1.

между шкалой «зависимость от вознаграждения» и кортизолом в общей группе и в подгруппе с низкими значениями перенесенного стресса ($r = 0.24$, $p < 0.05$). В подгруппе с высокими значениями перенесенного стресса обнаружены средние положительные корреляционные связи шкал «поиск новизны» ($r = 0.33$, $p < 0.05$) и «самонаправленность» ($r = 0.36$, $p < 0.05$) с уровнем кортизола.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты предыдущих исследований, в которых проводился поиск связи концентрации кортизола с различными показателями темперамента, многочисленны (Gerra et al., 2000; Rosenblitt et al., 2001; Rademaker et al., 2009; Находкин и др., 2022). В наших исследованиях и других ранних работах было высказано предположение о том, что черты личности, которые могут отражать повышенную чувствительность к раздражителям, являются предикторами усиленной активации ГГН-оси. В частности, ряд исследователей пишет, что низкий уровень ПН, отражающий интровертный, ригидный темперамент, может быть связан с повышенными концентрациями кортизола в различных тестах (Gerra et al., 2000; Rosenblitt et al., 2001). Однако в работах других исследователей уровень кортизола не был ассоциирован с показателями ПН (Rademaker et al., 2009).

Показатель черты темперамента ИУ, определяющий более высокий уровень нейротизма (Казанцева и др., 2016), состоит из подшкал, которые концептуально связаны с поведенческим и социальным торможением. Прямая связь между ИУ и уровнем кортизола в слюне у мужчин-военнослужащих была продемонстрирована у Rademaker et al. (2009): средний уровень кортизола после пробуждения был выше у солдат с высоким

избеганием ущерба. В недавно опубликованной работе Monreal J.A. (2022) была установлена связь между ИУ и показателями активности ГГН-оси, зависящая от пола.

Результаты нашего исследования не подтверждают гипотезу о взаимосвязи таких показателей темперамента, как ПН и ИУ, с уровнем кортизола в выборке здоровых молодых мужчин. Тем не менее в нашей работе было обнаружено, что уровень сывороточного кортизола связан с более высоким уровнем ЗВ, что не было ранее показано в работах других авторов (табл. 1). Для этого показателя была обнаружена стойкая положительная корреляционная связь с уровнем кортизола в общей группе и в подгруппе с низким количеством стрессовых событий (табл. 3). ЗВ у здоровых людей тесно связана с чувствительностью к социальному вознаграждению и с активацией определенных нейроэндокринных и эндокринных систем, и уровнем соответствующих гормонов: окситоцина и тестостерона (Bell et al., 2006; Määttä et al., 2013). Социальное вознаграждение может исходить из положительных вербальных или метакоммуникативных сигналов, близости или общественного уважения, официального продвижения и т.д., которые подтверждают положение человека в семье, среди сверстников, коллег и умение обращаться с ними при получении поддержки во время решения критических проблем и ситуаций. Известно, что усиление стремления к вознаграждению способствует повышенному рискованному поведению, характерному для подросткового возраста, и лежит в основе множества нарушений регуляции поведения, таких как зависимость от азартных игр, злоупотребление психоактивными веществами, нарушение правил дорожного движения и детское ожирение (Welker et al., 2015). Этот паттерн предполагает возможность повышенной чувствительности надпочечников у лиц с высоким уровнем ЗВ.

Ранее опубликовано несколько статей, в которых изучались изменения в темпераменте и характере (ТСИ) при воздействии ранних травмирующих факторов. В ранних исследованиях было высказано предположение, что люди с «приторможенным» поведением могут иметь более низкий порог активации чувствительных к стрессу физиологических систем, так что можно ожидать, что один и тот же уровень стресса вызовет более выраженные физиологические реакции у «замедленных» лиц (Kagan et al., 1987). В качестве альтернативы предполагалось, что эти люди могут испытывать более высокий уровень стресса из-за повышенной чувствительности к раздражителям и неэффективные механизмы его преодоления. В одном перекрестном исследовании было продемонстрировано, что ранняя травма связана с высоким уровнем ИУ и ПН, а также с низкими показателями ЗВ, Н, СН и СТ (de Carvalho et al., 2015). В исследовании военных сообщалось, что с ранней травмой были связаны снижение СН и СТ (Rademaker et al., 2008). Более высокие баллы по шкале СТ были связаны с более низкой секрецией кортизола во время стресс-стимуляции (Pulopulos et al., 2019).

Нами был проведен поисковый анализ, чтобы определить, может ли уровень пережитого в раннем возрасте стресса влиять на показатели черт темперамента и характера у взрослых (табл. 2). Единственной шкалой черты характера, демонстрирующей значимую обратную взаимосвязь с количеством стрессовых событий, оказалась «самотрансцендентность» (СТЦ) ($p < 0.049$). Самотрансцендентность — это черта личности, связанная с переживанием духовных мыслей, расширением границ личности для восприятия себя как части вселенной и уменьшением эгоцентричных и эгоистичных мотивов (Cloninger et al., 1993). Она определяется как расширение своих границ внутриличностно (в направлении большего осознания своей философии, ценностей и мечтаний), межличностно (чтобы взаимодействовать с другими людьми и своим окружением) и трансперсонально (чтобы соединиться с измерениями за пределами обычно различимого мира). Известно, что здоровые самотрансцендентные люди лучше адаптируются, когда сталкиваются с неизбежной болью или смертью. Они терпеливы, полны воображения и легко поддаются влиянию искусства, но обычно имеют низкую самооценку, плохую рациональность и научную объективность. Таким образом, можно предположить, что люди с высоким уровнем перенесенного стресса в раннем возрасте имеют меньший потенциал по шкале характера «самотрансцендентность», однако значимых отличий по уровню кортизола в сравнении с группой лиц с низкими показателями перенесенного стресса у них не было выявлено (табл. 2). Несомненно, в ответствии полученных нами данных результатам

работ предшественников, указывающих на влияние стресса на уровень кортизола, вероятнее всего, объясняется особенностями выборки. Большая часть проведенных ранее исследований была выполнена не на адаптированных взрослых, как в нашем случае, а на группах детей и подростков, недавно потерявших близких (Weller et al., 1990; Gunnar et al., 2001; Fisher et al., 2006; Zilioli et al., 2017; Hagan et al., 2010; Shalev et al., 2019; Vliegenthart et al., 2016; Doom et al., 2018).

При сравнении групп с низким и высоким количеством стрессовых событий более высокий уровень перенесенного стресса был связан с более высокими значениями ПН на уровне тенденции ($p = 0.07$) (табл. 2). При этом показатель ПН не имел корреляционных связей с уровнем кортизола в общей группе и в группе с низким числом стрессовых событий, но наблюдалась средняя положительная корреляционная связь уровня кортизола с ПН ($r = 0.33$, $p < 0.05$) в группе с высокими показателями числа стрессовых событий (табл. 3). Это предполагает, что положительная корреляция ПН с кортизолом отражает влияние перенесенного стресса. Таким образом, различия в результатах нашего исследования с данными других авторов (Gerra et al., 2000; Rosenblitt et al., 2001), показавших связь ПН с уровнем кортизола, могут частично объясняться тем, что они были проведены на выборках взрослых людей без учета стресса, перенесенного в раннем возрасте. Важно отметить, что эти результаты для ПН не объясняются прямой реакцией кортизола на текущие стрессовые факторы, но, скорее, этот паттерн предполагает возможность повышенной чувствительности (гиперфункции) коры надпочечников у лиц с высоким количеством стрессовых событий. Накапливающийся объем данных показывает, что усиленная или пролонгированная активация кортизола при хроническом стрессе может привести к потере нейронных клеток и ингибированию нейрогенеза и миелинизации; эти изменения нейронов могут быть вовлечены в патогенез большой депрессии (Gould et al., 1998; McEwen et al., 2000; Keller, 2017; Davis et al., 2017; Zajkowska et al., 2022). Таким образом, связь между поиском новизны, кортизолом и числом стрессовых событий может быть обусловлена пролонгированным нейробиологическим эффектом в дополнение к любым одномоментным психологически опосредованным влияниям внешней среды на реактивность ГГН-оси. Поскольку лица с настоящим или прошлым психическим расстройством были исключены, эти результаты не могут быть объяснены дисфункцией ГГН-оси, вторичной по отношению к психическому расстройству.

Данное исследование ограничено одномоментным характером дизайна, что не позволяет сделать выводы относительно стабильности этих ассоциаций. Стоит отметить, что наша выборка

относительно однородна (в нее включены люди молодого возраста, гомогенной этнической группы, студенты ВУЗов), поэтому полученные результаты могут не отражать процессы, происходящие у более зрелых и пожилых людей, что в целом несколько ограничивает возможность обобщения наших результатов на более широкую популяцию. Несмотря на эти ограничения, насколько нам известно, наше исследование является одним из первых, в котором исследуются ассоциации уровня кортизола с показателями черт личности при участии более сотни информантов с использованием опросника стрессовых ситуаций. Для более надежной оценки мы также использовали относительно большую выборку для обнаружения ассоциаций с уровнем кортизола, по сравнению с публикациями других авторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования указывают на связь одного из показателей темперамента человека «зависимость от вознаграждения» с уровнем сывороточного кортизола. Обнаружено, что эта черта темперамента, которая традиционно ассоциируется с повышенной склонностью к рискованному поведению и лежит в основе множества нарушений регуляции поведения, возможно, связана с более высоким уровнем кортизола в крови. Показано, что большее число перенесенных в детстве стрессовых ситуаций ассоциировано с более низким уровнем показателя черты характера «самотрансцендентность», но значимо не влияет на уровень кортизола у адаптированных взрослых. В группе студентов с высокими показателями перенесенного в раннем возрасте стресса наблюдается корреляционная связь черты темперамента «поиск новизны» с уровнем кортизола, что может отражать пролонгированное влияние стресса на повышение чувствительности коры надпочечников.

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции – С.С. Находкин, С.А. Федорова, проведение исследования – С.С. Находкин, Н.А. Барашков, В.Г. Пшенникова, А.А. Никанорова, подготовка первоначального текста – С.С. Находкин, редактирование – С.А. Федорова, А.В. Казанцева, Н.А. Барашков, Э.К. Хуснутдинова, С.Б. Малых, руководство – С.А. Федорова.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке ГЗ МОН № FSRG-2023-0003; мега-грант Правительства Республики Башкортостан (соглашение 1 от 2.12.2022).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Исследование было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике Якутского научного центра комплексных медицинских проблем, Якутск, Россия (протокол № 41 от 12 ноября 2015 г.). От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие. Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Гаврилов В.В., Онуфриев М.В., Моисеева Ю.В., Александров Ю.И., Гуляева Н.В.* Хронические социальные стрессы изоляции и скученности у крыс по-разному влияют на научение инструментальному поведению и состояние гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы. *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 2021. 71 (5): 710–719.
- Ениколопов С.Н., Ефремов А.Г.* Исследование психологических характеристик девиантного поведения с помощью биосоциальной методики – структура характера и темперамента (ТСИ-125) и методики выявления степени выраженности шизотипических черт (SPQ-74). *Ежегодник российского психологического общества. Психология в системе наук (междисциплинарные исследования).* 2002. 9 (1): 92.
- Казанцева А.В.* Молекулярно-генетические основы черт темперамента и личности: дис. канд. биол. наук: 03.00.15. Казанцева Анастасия Валерьевна; Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук; науч. рук. Э.К. Хуснутдинова. Уфа, 2008. 263 с.
- Казанцева А.В., Малых С.Б., Хуснутдинова Э.К.* Молекулярно-генетические исследования свойств личности: от анализа генов-кандидатов к результатам полногеномных анализов ассоциаций. *Геномика поведения: детское развитие и образование.* ред. С.Б. Малых, Ю.В. Ковас, Д.А. Гайсина. Томск: Национальный исследовательский Томский государственный университет, 2016. 178–209.
- Ушакова В.М., Горлова А.В., Зубков Е.А., Морозова А.Ю., Зоркина Я.А., Павлов Д.А., Иноземцев А.Н., Чехонин В.П.* Экспериментальные модели депрессивного

- состояния. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2019. 69 (2): 230–247.
- Шутценбергер А.А. Тяжелобольной пациент. Вопросы психологии. 1990. 5: 94–105.
- Antoniou G., Lambourg E., Steele J.D., Colvin L.A. The effect of adverse childhood experiences on chronic pain and major depression in adulthood: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2023. 130 (6): 729–746.
- Bell C.J., Nicholson H., Mulder R. T., Luty S.E., Joyce P.R. Plasma oxytocin levels in depression and their correlation with the temperament dimension of reward dependence. *J. Psychopharmacol.* 2006. 20: 656–660.
- Bernaras E., Jaureguizar J., Garaigordobil M. Child and adolescent depression: A review of theories, evaluation instruments, prevention programs, and treatments. *Front Psychol.* 2019. 10: 543.
- Bloch M., Peleg I., Koren D., Aner H., Klein E. Long-term effects of early parental loss due to divorce on the HPA axis. *Horm Behav.* 2007. 51 (4): 516–523.
- Cloninger C.R., Cloninger K.M., Zwir I., Keltikangas-Järvinen L. The complex genetics and biology of human temperament: A review of traditional concepts in relation to new molecular findings. *Transl. Psychiatry.* 2019. 9: 1–21.
- Cloninger C.R., Svrakic D.M., Przybeck T.R. (A psychobiological model of temperament and character. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1993. 50: 975–990.
- Davis E.P., Head K., Buss C., Sandman C.A. Prenatal maternal cortisol concentrations predict neurodevelopment in middle childhood. *Psychoneuroendocrinology.* 2017. 75: 56–63.
- Davydova Yu.D., Enikeeva R.F., Kazantseva A.V., et al. Genetic basis of depressive disorders. *Vavilov J. of Genetics and Breeding.* 2019. 23 (4): 465–472.
- de Carvalho H.W., Pereira R., Frozi J., Bisol L.W., Otttoni G.L., Lara D.R. Childhood trauma is associated with maladaptive personality traits. *Child Abuse Negl.* 2015. 44: 18–25.
- De Maat D.A., Schuurmans I.K., Jongerling J., Metcalf S.A., Lucassen N., Franken I.H.A., Prinzie P., Jansen P.W., Jansen P.W. Early life stress and behavior problems in early childhood: Investigating the contributions of child temperament and executive functions to resilience. *Child Dev.* 2022. 93: e1–e16.
- Doom J.R., Cook S.H., Sturza J., Kaciroti N., Gearhardt A.N., Vazquez D.M., et al. Family conflict, chaos, and negative life events predict cortisol activity in low-income children. *Dev Psychobiol.* 2018. 60: 364–79.
- Doom, J., Peckins, M., Hein, T., Dotterer, H., Mitchell, C., Lopez-Duran, N., Brooks-Gunn, J., McLanahan, S., Hyde, L., Abelson, J., Monk, C. Differential associations of parental harshness and parental disengagement with overall cortisol output at 15 years: Implications for adolescent mental health. *Development and Psychopathology.* 2022. 34 (1): 129–146.
- Ehlert U., Gaab J., Heinrichs M. Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Biol Psychol.* 2001. 57 (1–3): 141–152.
- Fisher P.A., Gunnar M.R., Dozier M., Bruce J., Pears K.C. Effects of therapeutic interventions for foster children on behavioral problems, caregiver attachment, and stress regulatory neural systems. *Ann N Y Acad Sci.* 2006. 1094: 215–225.
- Gerra G., Zaimovic A., Timpano M., Zambelli U., Delsignore R., Brambilla F. Neuroendocrine correlates of temperamental traits in humans. *Psychoneuroendocrinol.* 2000. 25 (5): 479–496.
- Gould E., Tanapat P., McEwen B.S., Flugge G., Fuchs E. Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998. 95: 3168–3171.
- Gunnar M.R., Morison S.J., Chisholm K., Schuder M. Salivary cortisol levels in children adopted from romanian orphanages. *Dev Psychopathol.* 2001. 13 (3): 611–628.
- Gray M.J., Litz B.T., Hsu J.L., Lombardo T.W. Psychometric properties of the life events checklist. 2004. *Assessment.* 11 (4): 330–341.
- Hagan M.J., Luecken L.J., Sandler I.N., Tein J.Y. Prospective effects of post-bereavement negative events on cortisol activity in parentally bereaved youth. *Dev Psychobiol.* 2010. 52: 394–400.
- Harris T., Brown G.W., Bifulco A. Loss of parent in childhood and adult psychiatric disorder: the role of lack of adequate parental care. *Psychol Med.* 1986. 16 (3): 641–659.
- Holmes T.H., Rahe R.H. The Social Readjustment Rating Scale. *J. Psychosom. Res.* 1967. 11 (2): 213–218.
- Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacol.* 2000. 23 (5): 477–501.
- Jones N.A., Sloan A. Neurohormones and temperament interact during infant development. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018. 373 (1744): 20170159.
- Kagan J., Reznick J.S., Snidman N. The physiology and psychology of behavioral inhibition in children. *Child Dev.* 1987. 58: 1459–73.
- Kantöjärvi L., Miettunen J., Veijola J., Läksy K., Karvonen J.T., Ekelund J., Järvelin M.-R., Lichtermann D., Joukamaa M. Temperament profiles in personality disorders among a young adult population. *Nord. J. Psychiatry.* 2008. 62: 423–430.
- Karlamangla A.S., Merkin S.S., Almeida D.M., Friedman E.M., Mogle J.A., Seeman T.E. Early-Life Adversity and Dysregulation of Adult Diurnal Cortisol Rhythm. *J. Gerontol. B Psychol. Sci. Soc. Sci.* 2019. 74: 160–169.
- Keller J., Gomez R., Williams G., Lembke A., Lazzeroni L., Murphy G.M., Schatzberg A.F., Schatzberg A., Murphy G. HPA Axis in Major Depression: Cortisol, Clinical Symptomatology, and Genetic Variation Predict Cognition. *Mol. Psychiatry.* 2017. 22: 527–536.
- Keller J., Gomez R., Williams G., Lembke A., Lazzeroni L., Murphy G.M.Jr., Schatzberg A.F. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Mol Psychiatry.* 2017. 22 (4): 527–536.

- Koss K.J., Gunnar M.R. Annual research review: early adversity, the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, and child psychopathology. *J. Child Psychol. Psychiatry*. 2018. 59: 327–346.
- Leroux P.-A., Dissaux N., Le Reste J.Y., Bronsard G., Lavenne-Colloot N. Association between HPA axis functioning and mental health in maltreated children and adolescents: a systematic literature review. *Children*. 2023; 10 (8): 1344.
- Luca A., Nicoletti A., Mostile G., Sciacca G., Dibilio V., Cicero C.E., Raciti L., Donzuso G., Zappia M. Temperament traits and executive functions in Parkinson's disease. *Neurosci. Lett*. 2018. 684: 25–28.
- Luecken L. Parental caring and loss during childhood and adult cortisol responses to stress. *Psychology and Health*. 2000. 15: 841–851.
- Luecken L.J., Appelhans B.M. Early parental loss and salivary cortisol in young adulthood: the moderating role of family environment. *Dev Psychopathol*. 2006. 18 (1): 295–308.
- Määttänen I., Jokela M., Hintsala T., Firtser S., Känene M., Jula A., et al. Testosterone and temperament traits in men: longitudinal analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2013. 38: 2243–2248.
- McEwen B.S. Effects of adverse experiences for brain structure and function. *Biol Psychiatry*. 2000. 48: 721–731.
- Meinlschmidt G., Heim C. Decreased cortisol awakening response after early loss experience. *Psychoneuroendocrinology*. 2005. 30 (6): 568–576.
- Monasterio E., Mei-Dan O., Hackney A.C., Lane A.R., Zwir I., Rozsa S., Cloninger C.R. Stress reactivity and personality in extreme sport athletes: The psychobiology of BASE jumpers. *Physiology & Behavior*. 2016. 167: 289–297.
- Monreal J.A., Salvat-Pujol N., González-Rodríguez A., Urretavizcaya M., Crespo J.M. Nadal R., de Arriba-Arnau A., Massaneda C., Palao D., Menchón J.M., Labad J., Soria V. The relationship between sex, personality traits, and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Arch Womens Ment Health*. 2022. 25 (4):693–703.
- Murphy F., Nasa A., Cullinane D., Raajakesary K., Gazzaz A., Sooknarine V., et al. Childhood trauma, the HPA Axis and psychiatric illnesses: a targeted literature synthesis. *Front. Psych*. 2022. 13: 748372.
- Nakhodkin S.S., Barashkov N.A., Kazantseva A.V., Pshennikova V.G., Nikanorova A.A., Khusnutdinova E.K., Fedorova S.A. Relationship of personality traits and stress with functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Yak Med Journal*. 2022. 4 (80): 105–108.
- Negriff S., Gordis E.B., Susman E.J. Associations between HPA axis reactivity and PTSD and depressive symptoms: Importance of maltreatment type and puberty. *Dev Psychopathol*. 2023. 35(1): 130–141.
- Nicolson N.A. Childhood parental loss and cortisol levels in adult men. *Psychoneuroendocrinology*. 2004. 29 (8): 1012–1018.
- Ortega V.A., Mercer E.M., Giesbrecht G.F., Arrieta M.C. Evolutionary significance of the neuroendocrine stress axis on vertebrate immunity and the influence of the microbiome on early-life stress regulation and health outcomes. *Front. Microbiol*. 2021. 12: 768.
- Pulopulos M.M., De Witte S., Vanderhasselt M.A., De Raedt R., Schiettecatte J., Anckaert E., Salvador A., Baeken C. The influence of personality on the effect of iTBS after being stressed on cortisol secretion. *PLoS ONE*. 2019: 14:e0223927.
- Rademaker A.R., Kleber R.J., Geuze E., Vermetten E. Personality dimensions harm avoidance and self-directedness predict the cortisol awakening response in military men. *Biol. Psychiatry*. 2009. 81: 177–183.
- Rademaker A.R., Vermetten E., Geuze E., Mulilwijk A., Kleber R.J. Self-reported early trauma as a predictor of adult personality: a study in a military sample. *J Clin Psychol*. 2008. 64 (7): 863–875.
- Raise-Abdullahi P., Meamar M., Vafaei A.A., Alizadeh M., Dadkhah M., Shafia S., Ghalandari-Shamami M., Naderian R., Afshin Samaei S., Rashidy-Pour A. Hypothalamus and post-traumatic stress disorder: a review. *Brain Sciences*. 2023. 13 (7): 1010.
- Rosenblitt J.C., Soler H., Johnson S.E., Quadagno D.M. Sensation seeking and hormones in men and women: exploring the link. *Horm. Behav*. 2001. 40: 396–402.
- Satinsky E.N., Kakuhikire B., Baguma C., Rasmussen J.D., Ashaba S., Cooper-Vince C.E., et al. Adverse childhood experiences, adult depression, and suicidal ideation in rural Uganda: a cross-sectional, population-based study. *Plos Med*. 2021. 18 (5): e1003642.
- Shalev A., Porta G., Biernesser C., Zelazny J., Walker-Payne M., Melhem N., Brent D. Cortisol response to stress as a predictor for suicidal ideation in youth. *J. Affect Disord*. 2019. 257: 10–16.
- Sulis W. The Continuum from Temperament to Mental Illness: Dynamical Perspectives. *Neuropsychobiology*. 2021. 80 (2): 134–146.
- Tafet G.E., Feder D.J., Abulafia D.P., Roffman S.S. Regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal activity in response to cognitive therapy in patients with generalized anxiety disorder. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2005. 5 (1): 37–40.
- Thomas N., Gurvich C., Kulkarni J. Borderline personality disorder, trauma, and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Neuropsychiatr. Dis. Treat*. 2019. 15: 2601–2612.
- Toenders Y.J., van Velzen L.S., Heideman I.Z., Harrison B.J., Davey C.G., Schmaal L. Neuroimaging predictors of onset and course of depression in childhood and adolescence: A systematic review of longitudinal studies. *Dev. Cogn. Neurosci*. 2019. 39: 100700.
- Vliegthart J., Noppe G., van Rossum E.F.C., Koper J.W., Raat H., van den Akker E.L.T. Socioeconomic status in children is associated with hair cortisol levels as a biological measure of chronic stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2016. 65: 9–14.

- Vuijk R., de Nijs P.F., Deen M., Vitale S., Simons-Sprong M., Hengeveld M.W. Temperament and character in men with autism spectrum disorder: A reanalysis of scores on the Temperament and Character Inventory by individual case matching. *Contemp. Clin. Trials Commun.* 2018. 12: 55–59.
- Welker K. M., Gruber J., Mehta P. H. A positive affective neuroendocrinology approach to reward and behavioral dysregulation. *Front. Psychiatry.* 2015. 6: 93.
- Weller E.B., Weller R.A., Fristad M.A., Bowes J.M. Dexamethasone suppression test and depressive symptoms in bereaved children: a preliminary report. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1990. 2 (4): 418–421.
- Zajkowska Z., Gullett N., Walsh A., Zonca V., Pedersen G.A., Souza L., Kieling C., Fisher H.L., Kohrt B.A., Mondelli V. Cortisol and development of depression in adolescence and young adulthood – a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2022. 136: 105625.
- Zilioli S., Slatcher R.B., Chi P., Li X., Zhao J., Zhao G. Childhood adversity, self-esteem, and diurnal cortisol profiles across the lifespan. *psychological science.* 2017. 29 (1): 161.
- Zwir I., Arnedo J., Del-Val C., Pulkki-Råback L., Konte B., Yang S.S., Romero-Zaliz R., Hintsanen M., Cloninger K.M., Garcia D., et al. Uncovering the complex genetics of human temperament. *Mol. Psychiatry.* 2020. 25: 2275–2294.a
- Zwir I., Arnedo J., Del-Val C., Pulkki-Råback L., Konte B., Yang S.S., Romero-Zaliz R., Hintsanen M., Cloninger K.M., Garcia D., et al. Uncovering the complex genetics of human character. *Mol. Psychiatry.* 2020. 25: 2295–2312.b

ANALYSIS OF ASSOCIATIONS OF PERSONALITY TRAITS AND STRESS WITH THE LEVEL OF SERUM CORTISOL IN SAKHA (YAKUT) MEN

S. S. Nakhodkin^a, N. A. Barashkov^{a, b}, A. V. Kazantseva^{c, d}, V. G. Pshennikova^{a, b},
A. A. Nikanorova^{a, b}, E. K. Khusnutdinova^{c, d}, S. B. Malykh^{e, f}, S. A. Fedorova^{a, #}

^aM.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

^bYakut Scientific Center of Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia

^cInstitute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Research Center
of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia

^dUfa University of Science and Technology, Ufa, Russia

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

^fMoscow State University, Moscow, Russia

[#]e-mail: sardanaafedorova@mail.ru

The purpose of this study is to test the hypothesis that personality traits and stressful situations experienced in childhood could be associated with the level of serum cortisol. The sample included 121 healthy adult men of Yakut (Sakha) ethnicity aged 18 to 27 years. To assess personality traits, the TCI temperament and character questionnaire by R. Cloninger was used. Serum cortisol levels were assessed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). It was found that such a temperament trait as “reward dependence” is associated with higher level of cortisol in the blood ($p = 0.04$). Experienced stressful situations are associated with the character trait “self-transcendence” ($p = 0.049$) but do not significantly affect cortisol levels. In individuals with high levels of stress, significant correlations were found between the “novelty seeking” ($r = 0.33$) and “self-directedness” ($r = 0.36$) with serum cortisol levels, which may reflect the prolonged effect of stress on increasing the sensitivity of the adrenal cortex. The results indicate a possible connection between one of the human temperament traits “reward dependence” and higher levels of cortisol in the blood. A high level of experienced stress situations reduces scores on the character trait “self-transcendence.”

Keywords: temperament, personality traits, R. Cloninger, cortisol, stressful situations in childhood, Yakut (Sakha).

ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ)
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

УДК 612.821.2+575.113

ЭФФЕКТ ПОЛИМОРФИЗМА STIN2VNTR ГЕНА
ТРАНСПОРТЕРА СЕРОТОНИНА НА ФОНОВУЮ ЭЭГ
У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ ЗАВИСИТ ОТ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СРЕДЫ
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

© 2024 г. Е. Ю. Приводнова^{1, 2, *}, Н. В. Вольф^{1, 2}

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

²Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

*e-mail: privodnovaeu@neuronm.ru

Поступила в редакцию: 06.02.2024 г.

После доработки: 08.05.2024 г.

Принята к публикации: 22.07.2024 г.

Ранее нами были выявлено, что ассоциации между полиморфизмом STin2VNTR гена транспортера серотонина и когнитивными характеристиками при старении зависят от интеллектуальной среды профессиональной деятельности. В связи с этим настоящее исследование направлено на изучение возрастных особенностей электрической активности мозга в зависимости от данного полиморфизма и длительного интеллектуального тренинга. Мы исследовали показатели мощности ЭЭГ у участников эксперимента младшей (МВГ, 18–35 лет, N = 261) и старшей (СВГ, 55–80 лет, N = 142) возрастной групп. По интеллектуальной насыщенности среды профессиональной деятельности участники эксперимента подразделялись на ученых (НД) и не занимающихся научной деятельностью (ННД). У всех участников эксперимента проведено генотипирование полиморфизма STin2VNTR гена транспортера серотонина. Обнаружено, что показатели мощности дельта-бета1 ритмов у носителей 10/10 и 12/12 генотипов были противоположны в группах пожилых НД и ННД (в группе НД 10/10 > 12/12, в ННД 12/12 > 10/10) при отсутствии аналогичных эффектов у молодых участников эксперимента. В отсутствии когнитивного тренинга генетические различия определялись возрастным снижением мощности дельта-альфа3 ритмов у носителей генотипов 10/10 при отсутствии возрастных различий у носителей генотипа 12/12, что позволяет предположить устойчивость генотипа 12/12 к возрастным изменениям. В противоположность этому в условиях когнитивного тренинга возрастные различия отсутствовали у генотипа 10/10, а снижение мощности наблюдалось у генотипа 12/12, что позволяет предполагать эффект когнитивного тренинга в отношении обоих гомозиготных генотипов. Снижение мощности, наблюдаемое для генотипа 10/10 ННД и 12/12 НД, по-видимому, имеет различное физиологическое значение, поскольку сопровождалось изменениями эффективности внимания только в группе ННД. В работе впервые показано, что ассоциированные с полиморфизмом STin2VNTR гена транспортера серотонина особенности фоновой ЭЭГ у пожилых людей находятся под модулирующим влиянием длительного когнитивного тренинга, обусловленного спецификой профессиональной деятельности.

Ключевые слова: мощность ЭЭГ, старение, когнитивный тренинг, интеллектуальные нагрузки, полиморфизм STin2VNTR гена транспортера серотонина

DOI: 10.31857/S0044467724040057

ВВЕДЕНИЕ

Старение населения и увеличение продолжительности жизни с повышением сроков трудовой деятельности в XXI в. придает актуальность задаче сохранения и поддержания интеллектуального потенциала в пожилом возрасте. Высокая гетерогенность когнитивного старения определяется усиливающимся с возрастом влиянием средовых и генетических факторов (Nyberg et al., 2012; Jaul, Barron, 2021). Когнитивная тренировка считается

одним из средовых факторов, вносящих вклад в ментальное здоровье при старении. Результаты популяционных исследований свидетельствуют, что пожилые люди, продолжающие профессиональную деятельность, составляют группу непатологического, «успешного» старения (Ahmadzadeh et al., 2023). При этом показано, что принципиальную роль играет степень когнитивной стимуляции на рабочем месте, включающей в себя сложные задачи и большую свободу принятия решений (мета-анализ, Kivimäki et al., 2021).

Проекции серотонинергической системы широко распространены в коре мозга, что предполагает участие этой системы в модуляции его активности. Помимо известной связи серотонинергической системы с регуляцией различных биологических процессов (Alvarez et al., 2021; Шмуклер и др., 2021), показано, что серотонин участвует в регуляции когнитивных процессов (Cools et al., 2008; Strac et al., 2016) и влияет на пластические перестройки структуры и активности мозга на всем протяжении жизни (Gaspar et al., 2003; Wiggins et al., 2012). Транспортёр серотонина (5-НТТ) является одним из ключевых регуляторов активности этой системы, обеспечивая удаление медиатора из синаптической щели, таким образом, регулируя длительность его синаптического действия. Одним из генов-кандидатов, полиморфизмы которого могут определять вариативность функций серотонинергической передачи, является ген SLC6A4, кодирующий белок-транспортёр серотонина. Наиболее изученным полиморфизмом гена SLC6A4 является 5-HTTLPR в его промоторной области. Менее изучен позже выявленный полиморфизм STin2VNTR, обусловленный изменением числа tandemных повторов во втором интроне с двумя частыми (10 и 12 повторов) и одним редким (9 повторов) аллелями. Этот полиморфизм выполняет роль аллель-зависимого усилителя экспрессии гена. Показано, что аллель STin2.12 обладает большей транскрипционной активностью по сравнению с вариантами STin2.9 и STin2.10 (MacKenzie, Quinn, 1999). Эти данные позволяют предположить более активный захват нейромедиатора у носителей STin2.12 аллеля.

Данные о наличии нейросетей покоя привели к формированию представления о фоновой активности мозга как системе, функцией которой является организация информации для предсказания, интерпретации и подготовки ответов на внешние события. Накопленные за последние десятилетия многочисленные данные о ЭЭГ коррелятах физиологического старения (Jabès et al., 2021) и нейродегенеративных заболеваний (обзор Wijaya et al., 2023; Shusharina et al., 2023; Smailovic, Jelic, 2019) позволяют рассматривать показатели мощности фоновой ЭЭГ как объективный маркер связанных с генетическими факторами возрастных изменений активности мозга. Для полиморфизма STin2VNTR гена транспортёра серотонина этот факт был подтвержден в нашем предыдущем исследовании (Приводнова, Вольф, 2020). Однако исследования влияния ментального тренинга на возрастные изменения фоновой ЭЭГ в зависимости от полиморфизма STin2VNTR в настоящее время отсутствуют.

Целью данной работы было выявление сочетанного влияния полиморфизма STin2VNTR гена транспортёра серотонина и длительного

ментального тренинга, обусловленного интеллектуальной насыщенностью среды профессиональной деятельности, на показатели мощности фоновой ЭЭГ у лиц молодого и пожилого возраста. Учитывая, что в наших предыдущих исследованиях обнаружена ассоциация рассматриваемых выше факторов с характеристиками внимания, которая позволила сделать заключение о большей чувствительности генотипа 10/10 к воздействию длительной ментальной тренировки у пожилых людей (Вольф, Приводнова, 2022), мы предположили обнаружить подтверждение этого факта на основе показателей электрической активности мозга.

МЕТОДИКА

Участники эксперимента. В исследовании приняли участие ученые (НД) и не связанные с научной деятельностью (ННД) правши европеоиды младшей (МВГ, 18–35 лет, N = 261) и старшей (СВГ, 55–80 лет, N = 142) возрастной групп. Выборку составили студенты, аспиранты, технический, административный и научный персонал Новосибирского государственного университета и научно-исследовательских институтов Сибирского отделения Российской академии наук. Все участники на момент исследования учились или работали. Для участия в исследовании не допускались люди с психическими нарушениями, травматическими или иными поражениями головного мозга и серьезными соматическими заболеваниями (онкологические заболевания, болезни сердца и диабет).

Регистрация и обработка ЭЭГ. Во время записи ЭЭГ участники сидели в затемненной звукоизолированной комнате. Участников эксперимента просили расслабиться и не двигаться. Анализировали ЭЭГ, зарегистрированную в покое в течение 3 мин при закрытых глазах. Для регистрации ЭЭГ использовали 60 электродов Ag–AgCl, закрепленных в эластичном шлеме, по модифицированной версии международной системы 10–20 (American Electroencephalographic Society, 1991), с помощью комплекса “Neuroscan 4.4” (Compumedics Neuroscan USA Ltd., Charlotte, NC, USA). Лобный электрод использовался в качестве заземления, и объединенный ушной электрод – в качестве референтного. Сопrotивление электродов не превышало 5 кΩ. Фильтр низких частот устанавливали на 0.1 Гц и высокочастотный фильтр на 70 Гц. ЭЭГ оцифровывали с частотой 1000 Гц.

Одновременно регистрировали электроокулограмму, которая была использована для начальной идентификации и удаления артефактных участков. Записанную ЭЭГ сегментировали на эпохи по 1.5 с, количество свободных от артефактов эпох ЭЭГ было не менее 70 у каждого участника эксперимента.

Данные были подвергнуты анализу независимых компонентов (independent component analysis, ICA) с использованием алгоритма *gunica* в наборе инструментов EEGLAB (<http://www.sccn.ucsd.edu/eeglab/>). Все независимые компоненты были дополнительно проверены с использованием алгоритма SASICA, и компоненты, не представляющие источники нейронной активности, были удалены из данных (менее 20% компонентов в каждой записи). Для каждого электрода рассчитывалась средняя для всех эпох спектральная плотность мощности с использованием функции *spectopo* EEGLAB с последующим вычислением средних значений спектральной плотности для отдельных частотных диапазонов. Полученные показатели были представлены в логарифмированном виде ($10 \cdot \lg$, мкВ²/Гц), с целью нормализации распределения.

Учитывая связанное со старением смещение альфа активности в область низких частот (Tröndle et al., 2023), при расчете средней спектральной плотности мощности границы частотных диапазонов были определены на основе индивидуальной частоты пика альфа ритма (ИЧПА): дельта: от 1 до ИЧПА-6; тета: от ИЧПА-6 до ИЧПА-4; альфа1: от ИЧПА-4 до ИЧПА-2; альфа2: ИЧПА-2 до ИЧПА; альфа3: от ИЧПА до ИЧПА+2; бета1: ИЧПА+2 до 20 Гц; бета2: от 20 до 30 Гц и гамма: от 30 до 45 Гц. Вычисляли средние значения мощности для фронтальной (Fp1, AF3, F7, F5, F3, F1), центральной (FC3, FC1, C3, C1, CP3, CP1), центрально-темпоральной (FT7, FC5, T7, C5, TP7, CP5), париетально-окципитальной (P7, P5, P3, P1, PO7, PO5, PO3, O1) областей левого и таких же областей правого полушария.

Генотипирование. Клетки для анализа ДНК были получены из соскоба слизистой с внутренней поверхности щеки и ДНК выделена солевым методом. Для этого клетки в течение двух часов лизировали при 50°C с помощью протеазы К. Белки осаждали насыщенным раствором NaCl (6M). Отобрали супернатант, затем ДНК осаждали с помощью 2 объемов 96% этанола, отмывали 70% этанолом, высушивали, растворяли в стерильной воде и хранили до использования при температуре -20°C. Генотипы 9/9, 9/10, 9/12, 10/10, 10/12 и 12/12 полиморфизма STin2VNTR, локализованного во втором интроне гена транспортера серотонина, определяли с помощью ПЦР реакции со специфическими к данному полиморфизму праймерами 5'-GGTCAGTATCACAGGCTGCGAGTAG-3' и 5'-TGTTCCSTAGTCTTACGCCAGTGAAG-3' (температура отжига 63°C). Последующее разделение и визуализация продуктов ПЦР осуществлялась методом электрофореза на 3% агарозном геле с окрашиванием бромистым этидием для визуализации. Учитывая редкую встречаемость аллеля 9 и отличие его эффекта в отношении влияния на экспрессию гена транспортера серотонина как от аллеля 10, так

и 12, мы исключили из рассмотрения носителей 9 аллеля (12 участников эксперимента). Таким образом, генотипирование было сведено к 2-аллельному варианту с делением на группы 10/10, 10/12 и 12/12.

Характеристики внимания. Для определения характеристик различных форм внимания (бдительности, ориентационного внимания и исполнительного внимания) использовали тест систем внимания ANT (Attention network test) (Fan et al., 2002). Целевой стимул представлял собой горизонтальную последовательность из 5 линий, центральная линия всегда была стрелкой, а фланговые стимулы могли быть представлены стрелками, сонаправленными центральной (конгруэнтные) или имеющими противоположное направление (неконгруэнтные). Участник эксперимента должен был идентифицировать направление центральной стрелки (вправо или влево) путем нажатия на соответствующую клавишу клавиатуры. Эффективность различных систем внимания определяется на основании изменений времени реакций (ВР), вызываемых предъявлением настораживающего (alerting) или пространственных предупреждающих сигналов (подсказок), а также конгруэнтных и неконгруэнтных фланговых стимулов. Эффективности системы бдительности оценивалась по результату вычитания среднего ВР на двойной предупреждающий сигнал из среднего ВР при отсутствии предупреждающего сигнала. Исполнительное внимание определялось на основе вычитания среднего ВР на конгруэнтные из среднего ВР на неконгруэнтные стимулы. Показатель ориентационного внимания вычислялся при вычитании среднего ВР при пространственном предупреждающем сигнале (указывающем на место предъявления целевого стимула) из среднего ВР при центральном предупреждающем сигнале. Вычисление ВР для всех ситуаций предъявления стимулов производилось на основе специально разработанной компьютерной программы (Суслов А.П., авт. свид. 2012617379).

Для тестирования полушарных особенностей моторного компонента ориентировочной реакции использовали модифицированную «odd ball» задачу с латерализованным (слева или справа от центральной точки фиксации взгляда) предъявлением на экране монитора повторяющихся или новых объектов. Участники эксперимента должны были нажимать на клавиатуре клавишу, обозначенную «да», при предъявлении кролика (по 15 предъявлений с каждой стороны) и клавишу, обозначенную «нет», при предъявлении любого другого стимула, среди которых был повторяющийся стимул «яблоко» (по 15 предъявлений с каждой стороны) и неожиданные новые стимулы, каждый из которых предъявлялся только 1 раз (по 3 с каждой стороны). Задание выполняли последовательно правой и левой рукой. Латерализованные

показатели ориентировочной реакции определяли как разность средних значений времени реакции «нет» на редкие и повторяющиеся стимулы отдельно для ситуаций предъявления стимула справа при реакции правой рукой (адресация информации левому полушарию) и слева при реакции левой рукой (адресация информации правому полушарию).

Статистический анализ. Для спектральных характеристик мощности фоновой ЭЭГ и соотношения ритмов был проведен *repeated-measures ANOVA* на базе STATISTICA10 с выделением межгрупповых факторов ВОЗРАСТ (МВГ, СВГ), ГЕНОТИП (10/10, 10/12, 12/12), ХАРАКТЕР ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ (НД – участники эксперимента, занимающиеся научной деятельностью; ННД – не занимающиеся научной деятельностью) и внутригрупповых факторов ОБЛАСТЬ (фронтальная, центральная, темпоральная и париетально-окципитальная) и ЛАТЕРАЛЬНОСТЬ (левое и правое полушария) для ритмов от дельта до гамма отдельно. Для коррекции статистической значимости использовалась поправка Гринхауза-Гейзера и контроль ложных эффектов (*false discovery rate correction*, FDR) для рассматриваемых 8 частотных диапазонов. Последующий анализ значимых взаимодействий проводили с помощью плановых сравнений и критерия

Фишера. Поскольку задачей исследования являлось изучение влияния полиморфизма STin2VNTR на базовую электрическую активность мозга с учетом возраста участников эксперимента, мы рассматривали только эффекты, связанные с взаимодействием факторов ВОЗРАСТ, ГЕНОТИП, ХАРАКТЕР ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ.

Для определения соответствия распределения генотипов соотношению Харди-Вайнберга и анализа различий по половозрастным характеристикам и уровню образования в группах, образованных лицами различного возраста и характером профессиональной деятельности, использовали соответственно тест хи-квадрат и однофакторный дисперсионный анализ. Ассоциации между показателями ЭЭГ и характеристиками внимания исследовали с помощью линейной корреляции.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Распределение генотипов 10/10, 10/12, 12/12 не отличалось от соотношения Харди-Вайнберга в группах как молодых ($\chi^2 = 2.374$, $p = 0.123$), так и пожилых ($\chi^2 = 0.014$, $p = 0.906$) людей.

Таблица 1. Демографические характеристики исследуемых групп в зависимости от возраста, характера профессиональной деятельности и генотипов полиморфизма STin2VNTR гена транспортера серотонина
Table 1. Demographic characteristics of the groups under study depending on age, type of professional activity and genotypes of the STin2VNTR polymorphism of the serotonin transporter gene

	МВГ, N = 261		СВГ, N = 142	
	НД, N = 131	ННД, N = 130	НД, N = 66	ННД, N = 76
	N (мужчины/женщины)			
10/10	N = 27 (14/13)	N = 20 (10/10)	N = 11 (6/5)	N = 8 (3/5)
10/12	N = 50 (19/31)	N = 63 (23/40)	N = 28 (15/13)	N = 37 (20/17)
12/12	N = 54 (24/30)	N = 47 (19/28)	N = 27 (13/14)	N = 31 (9/22)
Различия между генотипами ^а	$\chi^2(2) = 1.401$, $p = 0.496$	$\chi^2(2) = 1.144$, $p = 0.561$	$\chi^2(2) = 0.210$, $p = 0.900$	$\chi^2(2) = 4.410$, $p = 0.110$
	Возраст, M(SD)			
10/10	22.14 (4.38)	21.75 (2.99)	64.90 (5.49)	66.75 (5.65)
10/12	22.16 (3.10)	21.269 (2.83)	64.64 (6.30)	63.53 (6.21)
12/12	21.0 (2.52)	21.77 (3.10)	66.96 (6.16)	62.09 (5.31)
Различия между генотипами ^б	F(2, 128) = 2.077, $p = 0.129$	F(2, 127) = 0.449, $p = 0.639$	F(2, 63) = 1.072, $p = 0.348$	F(2, 73) = 2.113, $p = 0.128$
	Образование, годы, M(SD)			
10/10	14.33 (0.48)	14.25 (0.44)	15 (0)	13.75 (1.75)
10/12	14.30 (0.71)	13.52 (1.34)	15 (0)	12.67 (1.19)
12/12	14.12 (0.34)	14.11 (0.64)	15 (0)	13.03 (1.96)
Различия между генотипами ^б	F(2, 128) = 1.874, $p = 0.158$	F(2, 127) = 6.105, $p = 0.003$	ns	F(2, 73) = 0.958, $p = 0.389$

Примечание. ^а – критерий χ^2 , ^б – однофакторный дисперсионный анализ.

Note. ^а – χ^2 test, ^б – one-way analysis of variance.

Демографические характеристики участников эксперимента представлены в табл. 1. Участники эксперимента различных генотипов в исследуемых группах не отличались по половозрастным характеристикам и уровню образования, за исключением группы лиц ННД младшего возраста, в которой у носителей генотипа 10/12 уровень образования был ниже по сравнению с другими генотипами.

При проведении анализа показателей мощности в отдельных частотных диапазонах выявлена значимость взаимодействия ВОЗРАСТ \times ГЕНОТИП \times ХАРАКТЕР ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ для ритмов от дельта до бета1 (табл. 2).

Дальнейший анализ этого взаимодействия для показателей всех исследованных ритмов показал отсутствие различий, обусловленных взаимодействием факторов ГЕНОТИП \times ХАРАКТЕР ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ, у молодых людей.

У пожилых участников эксперимента обнаружено значимое взаимодействие ГЕНОТИП

\times ХАРАКТЕР ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ для ритмов тета, альфа1,2,3 и бета1 ($p < 0.037$) и близкое к значимому для дельта ритма ($p = 0.062$). Взаимодействие было обусловлено тем, что у пожилых людей группы НД наибольшие показатели ритма были у носителей 10/10, а в ННД – у носителей 12/12.

В группе НД для альфа и бета1 ритмов показатели генотипа 10/10 были выше по сравнению с генотипами 10/12 ($p < 0.05$) и 12/12 ($p < 0.027$). В группе ННД наоборот, на частотах альфа3 и бета1 ритмов показатели генотипа 10/10 были меньше по сравнению с генотипом 12/12 ($p < 0.041$).

Сравнение показателей НД и ННД с одинаковыми генотипами показало, что у гомозигот 10/10 показатели группы НД $>$ ННД ($p = 0.055$ для альфа1 ритма и $p < 0.001$ для остальных ритмов) и у гомозигот 12/12 – НД $<$ ННД (во всех случаях $p < 0.020$). Связанные с генотипом и деятельностью различия, наблюдаемые в СВГ, приводили к специфическим

Таблица 2. Значимые эффекты, включающие взаимодействие факторов ГЕНОТИП, ХАРАКТЕР ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ, ВОЗРАСТ на частотах дельта-гамма ритмов

Table 2. Significant effects, including the interaction of factors GENOTYPE, TYPE OF PROFESSIONAL ACTIVITY, AGE at the frequencies of delta-gamma rhythms

Взаимодействие факторов	F	df	p (G-G p)	η^2
			Дельта ритм	
ВОЗРАСТ \times ГЕНОТИП \times ХАРАКТЕР ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ	4.458	2, 391	0.012	0.022
			Тета ритм	
ВОЗРАСТ \times ГЕНОТИП \times ХАРАКТЕР ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ	5.283	2, 391	0.005	0.02
			Альфа 1 ритм	
ВОЗРАСТ \times ГЕНОТИП \times ХАРАКТЕР ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ	5.684	2, 391	0.004	0.028
ВОЗРАСТ \times ГЕНОТИП \times ХАРАКТЕР ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ*ОБЛАСТЬ	2.665	6, 1173	0.014 (0.038)	0.013
			Альфа 2 ритм	
ВОЗРАСТ \times ГЕНОТИП \times ХАРАКТЕР ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ	4.742	2, 391	0.009	0.023
ВОЗРАСТ \times ГЕНОТИП \times ХАРАКТЕР ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ*ОБЛАСТЬ	3.866	6, 1173	<0.001 (0.003)	0.019
			Альфа 3 ритм	
ВОЗРАСТ \times ГЕНОТИП \times ХАРАКТЕР ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ	4.547	2, 391	0.011	0.023
			Бета 1 ритм	
ВОЗРАСТ \times ГЕНОТИП \times ХАРАКТЕР ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ	4.67	2, 391	0.009	0.023
			Бета 2 ритм	
ВОЗРАСТ \times ГЕНОТИП \times ХАРАКТЕР ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ*ОБЛАСТЬ	3.543	6, 1173	0.002 (0.008)	0.018
			Гамма ритм	
ВОЗРАСТ \times ГЕНОТИП \times ХАРАКТЕР ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ*ОБЛАСТЬ	4.444	6, 1173	<0.001 (0.001)	0.022

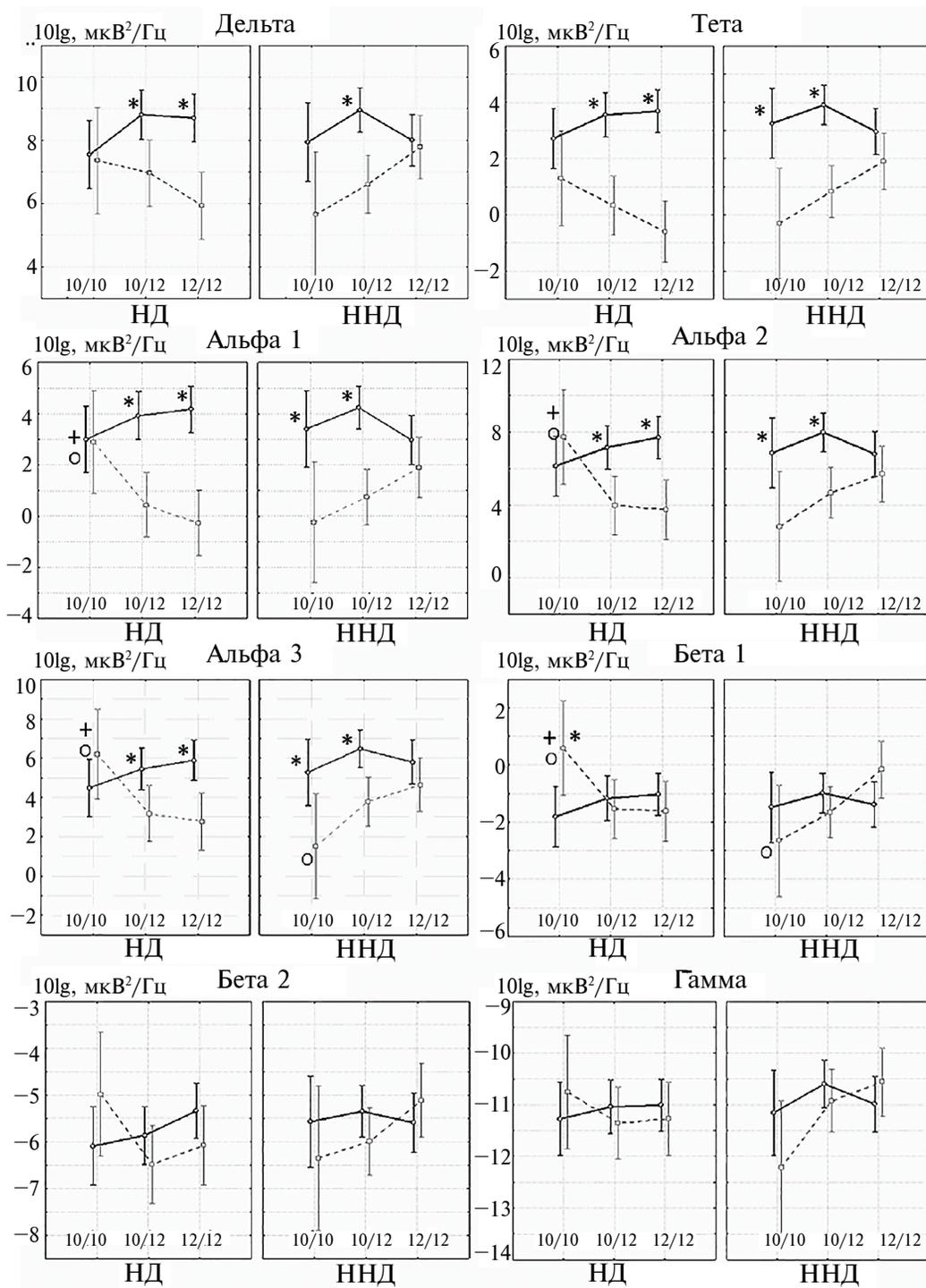


Рис. 1. Показатели мощности ЭЭГ в разных частотных диапазонах в зависимости от характера профессиональной деятельности и генотипов полиморфизма STin2VNTR гена транспортера серотонина у участников эксперимента молодого и пожилого возраста. *Примечание.* Сплошными линиями обозначены значения младшей возрастной группы, пунктирными – значения старшей возрастной группы. * $p < 0.05$ между соответствующими значениями участников эксперимента старшей и младшей групп, + $p < 0.05$ между 10/10 и 10/12, ° $p < 0.05$ между 10/10 и 12/12.

Fig. 1. Indicators of EEG activity in different frequency bands depending on the type of professional activity and genotypes of STin2VNTR polymorphism of the serotonin transporter gene in young and aged subjects. *Note.* Solid lines indicate the values of the younger age group; dotted lines indicate the values of the older age group. * $p < 0.05$ between the corresponding values of the subjects of the older and younger groups, + $p < 0.05$ between 10/10 and 10/12 genotypes, ° $p < 0.05$ between 10/10 and 12/12 genotypes.

различиям между молодыми и пожилыми людьми в исследуемых группах (рис. 1).

Что касается выявленного взаимодействия ВОЗРАСТ \times ГЕНОТИП \times ХАРАКТЕР ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ*ОБЛАСТЬ в альфа1, 2, бета2 и гамма ритмах, то связанные с генотипом и возрастом региональные особенности наблюдались только в группе НД и отсутствовали в группе ННД.

Как и для суммарных показателей мощности альфа ритмов, у пожилых лиц группы НД наблюдалась та же тенденция снижения мощности ритмов от генотипа 10/10 к 12/12. Однако при рассмотрении отдельных областей обнаружено, что различия между показателями МВГ и СВГ у лиц с генотипами 10/12 и 12/12 были достоверны во всех областях ($p < 0.001$), но для генотипа 12/12 достоверно более выражены в париетально-окципитальной области по сравнению с другими областями ($p < 0.001$).

Что касается бета2 и гамма ритмов, то при отсутствии связанных с рассматриваемыми факторами эффектов для суммарных показателей, описанная выше тенденция была характерна для париетально-окципитальной области, где значения мощности ритмов у молодых носителей генотипа 12/12 были выше по сравнению с пожилыми ($p < 0.001$ бета2

и $p = 0.011$ в гамма ритмах), при отсутствии возрастных различий в других областях. Поскольку эффекты для высокочастотных ритмов были сходными, на рис. 2 приведены данные только для бета2 ритма.

Перед рассмотрением корреляций между характеристиками внимания и показателями ЭЭГ на представленной в работе большей выборке был проведен анализ влияния генотипа, возраста и фактора интеллектуального тренинга на разные формы внимания. Полученные результаты подтвердили данные, опубликованные в нашей указанной во введении статье (Вольф, Приводнова, 2022).

Поскольку описанные выше эффекты для показательной спектральной мощности исследованных ритмов были сходными, мы рассмотрели корреляции между средним значением спектральной плотности ЭЭГ и характеристиками внимания отдельно в группах НД и ННД старшего возраста. Только в группе ННД была выявлена значимая корреляция: более высокие показатели мощности сопровождалась меньшей правополушарной ориентировочной реакцией на неожиданный целевой стимул ($r = -0.239$, $p = 0.046$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нами обнаружено, что ассоциированные с генотипом особенности ЭЭГ проявляются только у пожилых участников эксперимента. Этот результат согласуется с гипотезой, предполагающей наиболее сильное проявление генетических различий при старении на фоне снижения ресурсов мозга (Lindenberger et al., 2008; Parnenberg et al., 2015). Нами впервые показано, что связанные с генотипом особенности фоновой ЭЭГ находятся под модулирующим влиянием постоянного длительного когнитивного тренинга, обусловленного спецификой профессиональной деятельности. Важно, что дизайн исследования включал деление как пожилых, так и молодых участников эксперимента на 2 подгруппы по интеллектуальной насыщенности профессиональной деятельности, поэтому отсутствие различий между молодыми НД и ННД позволяет предположить, что выявленные генетические различия в зависимости от интеллектуальной нагрузки профессиональной деятельности в СВГ связаны именно с когнитивным тренингом, а не с первоначальным отбором.

У пожилых ученых и людей, не связанных с профессиональной научной деятельностью, выявлены противоположные различия мощности дельта-бета1 ритмов у носителей генотипов 10/10 и 12/12: наибольшие значения у носителей генотипа 10/10 и наименьшие у 12/12 в группе НД, тогда как в группе ННД наблюдалась обратная картина. Отмеченные выше различия у пожилых лиц, связанные с генотипом и характером деятельности,

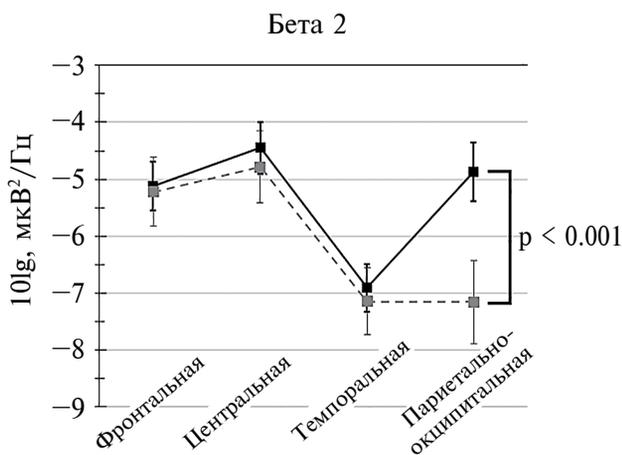


Рис. 2. Показатели мощности Бета2 ритма у молодых и пожилых носителей генотипа 12/12 полиморфизма STin2VNTR гена транспортера серотонина, вовлеченных в профессиональную научную деятельность. *Примечание:* Черными и серыми линиями обозначены значения младшей и старшей возрастных групп соответственно. Значимые различия между соответствующими показателями обозначены линиями.

Fig. 2. Indicators of Beta2 rhythm power in young and aged carriers of 12/12 genotype of the STin2VNTR polymorphism of the serotonin transporter gene involved in professional scientific activity. *Note:* Black and gray lines indicate the values of the younger and the older age group, accordingly. Significant differences between the corresponding values are indicated by lines.

привели к проявлению возрастных различий у носителей 10/10 группы ННД и генотипа 12/12 группы НД.

Таким образом, гипотеза исследования о большей чувствительности генотипа 10/10 к воздействию длительной ментальной тренировки у пожилых лиц по сравнению с носителями 12 аллеля, предложенная на основе данных о характеристиках внимания, не подтвердилась при анализе электрической активности мозга. В условиях тренинга показатели изменились у обоих гомозиготных генотипов.

Что касается генотипа 12/12, отсутствие возрастных различий в мощности ЭЭГ у носителей 12/12 ННД, показанное в настоящем исследовании, позволяет предположить, что генотип 12/12 благоприятен для сохранения более «молодого паттерна» активности мозга в пожилом возрасте. Этот вывод согласуется с полученными нами ранее данными об отсутствии возрастных изменений расмотренных форм внимания у этой группы (Вольф, Приводнова, 2022). Сохранение паттернов активности мозга, свойственных молодому возрасту, рассматривается в качестве одного из механизмов, лежащих в основе поддержания эффективности когнитивных функций в пожилом возрасте (Nyberg et al., 2012). Поскольку этот паттерн наблюдается у генотипа 12/12 при отсутствии тренинга, можно предположить его обусловленность генетическими факторами.

У носителей генотипа 10/10 ННД наблюдаемое в отсутствии тренинга снижение мощности от МВГ к СВГ в широком диапазоне частот можно считать отражением возрастных изменений. Что касается глобального снижения мощности ритмов ЭЭГ, оно наблюдается в ситуации ожидания предъявления целевого стимула (Gómez et al., 2004), эти изменения рассматриваются как преднастройка коры мозга к обработке поступающих стимулов. Аналогичное снижение мощности всех ритмов ЭЭГ было показано после потребления кофеина, повышающего бдительность (Gilbert et al., 2000). Таким образом, снижение мощности ритмов у 10/10 ННД можно рассматривать как состояние повышенной активности в состоянии покоя. Такой вывод подтверждается найденной корреляцией между снижением значений глобальной мощности и увлечением выраженности правополушарной ориентировочной реакцией на неожиданный целевой стимул в группе пожилых ННД. Кроме того, именно в группе 10/10 ННД ранее на поведенческом уровне было выявлено повышение бдительности и правополушарной ориентировочной реакции, а также ухудшение исполнительного внимания (Вольф, Приводнова, 2022). Таким образом, при отсутствии когнитивного тренинга генотип 10/10 можно рассматривать как менее благоприятный генетический вариант относительно возрастной стабильности когнитивных функций и фоновой активности мозга.

Однако повышенная насыщенность интеллектуальной среды профессиональной деятельности способствует сохранению «молодого паттерна» ЭЭГ активности мозга у носителей генотипа 10/10 НД в большинстве частотных диапазонов. Поскольку для этого генотипа продолжительный когнитивный тренинг нивелирует возрастные различия как для ЭЭГ, так и для функций внимания, можно предположить высокую чувствительность генотипа 10/10 к длительным когнитивным тренировкам.

Сходный с 10/10 ННД паттерн снижения глобальной мощности обнаружен для генотипа 12/12 группы НД. Однако он не коррелировал с показателями внимания, и на поведенческом уровне показатели этой группы не отличались от показателей молодых участников эксперимента, что предполагает различное функциональное значение наблюдаемого снижения мощности ритмов ЭЭГ у носителей 10/10 ННД и 12/12 НД. Можно предположить, что продолжительный когнитивный тренинг группы НД приводит к формированию более разнообразных и эффективных стратегий обработки информации. Так, особенностью группы 12/12 НД, в отличие от 10/10 ННД, является более выраженное возрастное снижение мощности альфа и высокочастотных ритмов в париетально-окципитальной области. Высокие значения мощности этих ритмов в ситуации закрытых глаз в затылочной коре характеризует состояние деактивации (Romei et al., 2008). Согласно гипотезе нейронной эффективности более высокая эффективность характеризуется явлением двунаправленного снижения, охватывающего как снижение активации областей, связанных с выполнением задачи, так и уменьшение деактивации областей, связанных с обработкой нерелевантной информации (Qiu et al., 2019). Сниженная деактивация в париетально-окципитальной области, ассоциированной с обработкой нерелевантной информации при закрытых глазах зрительной информации, может рассматриваться как показатель более высокой нейронной эффективности у пожилых носителей 12/12 НД.

Дополнительным результатом исследования является возможность соотнесения выявленных различий между лицами младшего и старшего возраста исследуемых групп с описанными в литературе возрастными изменениями мощности ЭЭГ. Что касается ритмов дельта, тета и альфа диапазонов, то показатели глобальной мощности были ниже в СВГ по сравнению с МВГ у всех участников эксперимента 10/12 генотипа, у носителей генотипа 12/12 в группе НД и носителей 10/10 в ННД. Возрастное снижение мощности дельта и тета ритмов воспроизводит результаты большинства работ последних лет на выборках с тщательно отобранными участниками эксперимента без когнитивных нарушений (Babiloni et al., 2006; Gaál et al., 2010; Volf, Gluhih, 2011; Vysata et al., 2012; Barry et al.,

2017; Aoki et al., 2022; Jabès et al., 2021; Rempe et al., 2023) (подробные данные приведенных работ размещены в табл. 3). Однако в ряде современных работ с участием когнитивно сохранных пожилых людей не было обнаружено возрастных различий

в мощности дельта и тета ритмов (Fan et al., 2014; Stacey et al., 2021), что соответствует нашим результатам, полученным у носителей 10/10 и 10/12 генотипов НД, 10/12 и 12/12 генотипов ННД. В настоящее время считается, что усиление дельта и тета

Таблица 3. Исследования возрастных различий в показателях фоновой ЭЭГ абсолютной мощности при закрытых глазах

Table 3. Studies of age-related differences in background EEG absolute during eyes-closed condition

Публикация	Возраст (годы)	Границы частотных диапазонов (Гц)	Δ	θ	α	β	γ
Williamson et al., 1990	65–81 (муж.) 41–85 (жен.) ¹	Δ (0.5–4), θ (4–8), α (8–12), β (12–18), β (18–26)	\searrow (муж.)	\searrow (муж.)	\searrow (муж.)	β 1 – \searrow , β 2 – \searrow (жен.)	–
Hartikainen et al., 1992	31 vs 53 vs 71 ²	Δ (1.5–3.9), θ (4.1–7.3), α (7.6–13.9) β (14.2–20.0)	\searrow	ns	ns	ns	–
Könönen, Partanen, 1993	23–80 ¹	Δ (1.46–3.91), θ (4.11–7.32), α (7.57–13.92), β (14.16–20.02)	ns	ns	ns	\nearrow	–
Babiloni et al., 2006	27 vs 67 ²	Δ (2–4), θ (4–8), α 1 (8–10.5), α 2 (10.5–13), β 1 (13–20), β 2 (20–30)	\searrow	ns	α 1, α 2 \searrow	ns	–
Gaál et al., 2010	22 vs 67 ²	Δ (0.5–4), θ (4–8), α 1 (8–10), α 2 (10–12), β 1 (12–25), β 2 (25–40)	\searrow	ns	ns	ns	–
Volf, Gluhik, 2011	22 vs 65 ²	Δ (0.3–4), θ 1 (4–6), θ 2 (6–8), α 1 (8–10), α 2 (10–13), β 1 (13–20), β 2 (20–30), γ 1 (30–40), γ 2 (40–50)	\searrow	\searrow	α 1–ns, α 2– \searrow	ns	ns
Vysata et al., 2012	20–70 ¹	Δ (0.5–3.5), θ (4–7.5), α (8–12.5), β (13–29.5), γ (30–60)	\searrow	\searrow	\searrow	\searrow	\searrow
Fan et al., 2014	35 vs 74 ²	Δ (1–4), θ (4–8), α (8–12), β (12–30), γ (30–100)	ns	ns	\searrow	\nearrow	\nearrow
Caplan et al., 2015	18–30 vs 60–74 ²	Δ (1–4), θ (4–8), α (~10), β/γ (>12)	\searrow	\searrow	ns	\nearrow	–
Barry, De Blasio, 2017	20 vs 68 ²	Δ (0.5–3.5), θ (4.0–7.5), α (8.0–13.0), β (13.5–24.0)	\searrow	\searrow	\searrow	\nearrow	–
Stacey et al., 2021	24 vs 71 ²	Δ (1–4), θ (4–8), α (8–12), β (12–20)	ns	ns	ns	\nearrow	–
Jabès et al., 2021	26 vs 72 ²	Θ ((ИЧПА – 6) – (ИЧПА – 3)), α ((ИЧПА – 3) – (ИЧПА +2)), β (14–28), γ (30–47)	–	\searrow	\searrow	ns	ns
Aoki et al., 2022	27–67 ¹	Δ (2–4), θ (4–8), α (8–13), β (13–30), γ (30–60)	\searrow	\searrow	\searrow	\nearrow	\nearrow
Tröndle et al., 2023	18–35 vs 60–80 ²	Стандартный α (8–13), α 1 ((ИЧПА–4) – ИЧПА), α 2 (ИЧПА – (ИЧПА+2))	–	–	\searrow	–	–
Rempe et al., 2023	6–84 ¹	Δ (2–4), θ (5–7), α (8–12), β (15–29), γ (30–59).	\searrow	\searrow	\nearrow	\nearrow	\nearrow

Примечание. Указан средний возраст в возрастных группах либо возрастной интервал в годах. ¹ – регрессионный или корреляционный анализ, ² – контраст возрастных групп. ИЧПА – индивидуальная частота пика альфа ритма. \searrow (\nearrow) – абсолютная мощность ритма ниже (выше) в старшей возрастной группе по сравнению с младшей, ns – статистически не значимый эффект, “–” – показатели данного ритма не анализировались.

Note. The average age in age groups or age interval in years is specified. 1 – regression or correlation analysis, 2 – contrast of age groups. IAF – individual alpha rhythm peak frequency. \searrow (\nearrow) – the absolute power of the rhythm was lower (higher) in the older age group compared to the younger one; ns – non-significant effect; “–” – indicators of this rhythm were not analyzed.

активности связано развитием нейродегенеративных изменений разного генеза (Jeong et al., 2021; Han, Chul Youn, 2022; Engeda et al., 2020; Hamilton et al., 2021; Meghdadi et al., 2021; Torres-Simon et al., 2023), поэтому наблюдаемое в нашей работе отсутствие возрастания мощности медленных ритмов может рассматриваться как активность мозга, присущая физиологическому старению.

Отсутствие возрастных различий в мощности альфа ритма, выявленное у 10/10 НД и 12/12 ННД, соответствует результатам многих эмпирических исследований «успешного» старения (Hartikainen et al., 1992; K n nen, Partanen, 1993; Ga l et al., 2010; Caplan et al., 2015; Stacey et al., 2021; Xifra-Pogas et al., 2019) (табл. 3). Возрастное снижение мощности альфа ритма в состоянии покоя отмечено у всех участников эксперимента 10/12 генотипа, у носителей 12/12 генотипа НД и 10/10 ННД. Такое снижение мощности связывают с повышенной возбудимостью в таламо-кортикальных и кортико-кортикальных связях (Babiloni et al., 2009). При этом выявленное во многих исследованиях уменьшение мощности ритмов альфа диапазона у пожилых людей без нейродегенеративных заболеваний и раннего снижения когнитивных функций (Williamson et al., 1990; Volf, Gluhih, 2011; Vysata et al., 2012; Fan et al., 2014; Barry, De Blasio, 2017; Jab s et al., 2021; Aoki et al., 2022; Tr ndle et al., 2023) позволяет считать его также спутником физиологического старения мозга (Jab s et al., 2021).

На частоте бета1 ритма только в группе НД выявлено регионально-неспецифическое увеличение мощности в СВГ по сравнению с МВГ у носителей генотипа 10/10. В большинстве работ сообщается о повышении мощности высокочастотных ритмов, что рассматривается как адаптивная перестройка осцилляторной активности мозга при непатологическом старении (Fan et al., 2014; Barry, De Blasio, 2017; Stacey et al., 2021; Aoki et al., 2022; Rempel et al., 2023) (табл. 3). Выявленное увеличение бета1 мощности у пожилых НД носителей генотипа 10/10 может отражать привлечение дополнительных ресурсов по обработке информации, наблюдаемое у пожилых людей (Barry, De Blasio, 2017).

Полученные результаты демонстрируют, что в зависимости от полиморфизма STin2VNTR гена транспортера серотонина и интеллектуальных нагрузок, обусловленных профессиональной деятельностью, различные группы участников эксперимента могут демонстрировать различные элементы описанного в литературе контура возрастных изменений мощности базовой ЭЭГ. Учитывая относительно маленький размер выборок в исследованиях возрастных различий в активности мозга, этот факт может лежать в основе несогласованности результатов различных исследовательских групп.

Достоинства и ограничения исследования. При рассмотрении полученных результатов стоит

отметить, что в гене транспортера серотонина кроме рассмотренного полиморфизма STin2VNTR есть и другие полиморфизмы (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>). Таким образом, для получения более полной картины требуется дальнейшее изучение влияния взаимодействия полиморфизма STin2VNTR гена транспортера серотонина с другими функционально подтвержденными полиморфизмами, участвующими в регуляции активности серотонинэргической системы мозга, на возрастные изменения фоновой ЭЭГ и возможности их модуляции под влиянием когнитивного тренинга.

Проведенное исследование имеет ряд ограничений. Выявленные опосредованные генотипом различия в мощности фоновой ЭЭГ могут быть обусловлены не только эффектом изучаемого полиморфизма STin2VNTR гена транспортера серотонина, они также могут зависеть от неравновесного сцепления между аллелями STin2VNTR и 5-HTTLPR, показанного при исследовании европейской популяции (Gelernter et al., 1999).

Стоит также отметить особенности исследованных групп участников эксперимента. Так все люди старшего возраста представляли собой социально активную группу пожилых людей, продолжающих профессиональную деятельность на момент исследования. Молодые участники эксперимента представлены также высокофункциональной группой, большинство представителей которой были студентами. Выборка ментально здоровых и социально активных людей является как достоинством исследования благодаря однородности группы, так и его ограничением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами впервые показано, что ассоциированные с полиморфизмом STin2VNTR гена транспортера серотонина особенности фоновой ЭЭГ находятся под модулирующим влиянием постоянного длительного когнитивного тренинга, обусловленного спецификой профессиональной деятельности только у пожилых лиц.

В отсутствие тренинга генетические различия определяются возрастным снижением мощности дельта-альфа3 ритмов у носителей генотипов 10/10 при отсутствии возрастных различий у носителей генотипа 12/12, что позволяет предположить устойчивость генотипа 12/12 к возрастным изменениям. В противоположность этому в условиях когнитивного тренинга возрастные различия отсутствуют у генотипа 10/10, а снижение мощности наблюдается у генотипа 12/12, что позволяет предполагать эффект когнитивного тренинга в отношении обоих гомозиготных генотипов.

Снижение мощности, наблюдаемое для генотипа 10/10 ННД и 12/12 НД, по-видимому, имеет

различное физиологическое значение, поскольку сопровождается изменениями эффективности внимания только в группе ННД.

ВКЛАД АВТОРОВ В ПУБЛИКАЦИЮ

Приводнова Е.Ю. — сбор экспериментальных данных, статистическая обработка и анализ результатов исследования, обсуждение полученных результатов, подготовка публикации. Вольф Н.В. — обсуждение полученных результатов, участие в подготовке публикации.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

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

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Елене Петровне Черемисиной за помощь в сборе психометрических данных и Дарье Владимировне Базовкиной за проведение генотипирования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом Научно-исследовательского института нейронаук и медицины (г. Новосибирск), протокол № 3-О от 18.03.2021. Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

ДОСТУПНОСТЬ ПЕРВИЧНЫХ ДАННЫХ

Первичные данные могут быть предоставлены авторами при необходимости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Вольф Н.В., Приводнова Е.Ю. Ассоциации между полиморфизмом STIN2VNTR гена транспортера серотонина и характеристиками внимания при старении зависят от интеллектуальной среды профессиональной деятельности. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2022. 72 (1): 77–86.
- Приводнова Е.Ю., Вольф Н.В. Ассоциации между полиморфизмом STIN2VNTR гена транспортера серотонина и фоновой ЭЭГ у молодых и пожилых испытуемых. Физиология человека. 2020. 46 (1): 87–93.
- Шмуkler Ю.Б., Алешина Н.М., Мальченко Л.А., Никушин Д.А. Серотониновая система в оогенезе млекопитающих. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2021. 71 (3): 306–320.
- Ahmadzadeh M., Cosco T.D., Best J.R., Christie G.J., DiPaola S. Predictors of the rate of cognitive decline in older adults using machine learning. PloS one. 2023. 18 (3): e0280029.
- Alvarez B.D., Morales C.A., Amodeo D.A. Impact of specific serotonin receptor modulation on behavioral flexibility. Pharmacol. Biochem. Behav. 2021. 209: 173243.
- Aoki Y., Hata M., Iwase M., Ishii R., Pascual-Marqui R.D., Yanagisawa T., Kishima H., Ikeda M. Cortical electrical activity changes in healthy aging using EEG-eLORETA analysis. Neuroimage: Reports. 2022. 2 (4): 100143.
- Babiloni C., Binetti G., Cassarino A., Dal Forno G., Del Percio C., Ferreri F., Ferri R., Frisoni G., Galderisi S., Hirata K., Lanuzza B., Miniussi C., Mucci A., Nobili F., Rodriguez G., Luca Romani G., Rossini P.M. Sources of cortical rhythms in adults during physiological aging: a multicentric EEG study. Hum. Brain Mapp. 2006. 27 (2): 162–172.
- Babiloni C., Frisoni G.B., Pievani M., Vecchio F., Lizio R., Buttiglione M., Geroldi C., Fracassi C., Eusebi F., Ferri R., Rossini P.M. Hippocampal volume and cortical sources of EEG alpha rhythms in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. Neuroimage. 2009. 44 (1): 123–135.
- Barry R.J., De Blasio F.M. EEG differences between eyes-closed and eyes-open resting remain in healthy ageing. Biol. Psychol. 2017. 129: 293–304.
- Caplan J.B., Bottomley M., Kang P., Dixon R.A. Distinguishing rhythmic from non-rhythmic brain activity during rest in healthy neurocognitive aging. Neuroimage. 2015. 112: 341–352.
- Cools R., Roberts A.C., Robbins T.W. Serotonergic regulation of emotional and behavioural control processes. Trends Cogn Sci. 2008. 12 (1): 31–40.
- Engedal K., Barca M.L., Høgh P., Bo Andersen B., Winther Dombernowsky N., Naik M. et al. The power of EEG to Predict Conversion from Mild Cognitive Impairment and Subjective Cognitive Decline to Dementia. Dement Geriatr. Cogn. Disord. 2020. 49(1): 38–47.
- Fan J., McCandliss B.D., Sommer T., Raz A., Posner M.I. Testing the efficiency and independence of attentional networks. J. Cogn. Neurosci. 2002. 14:340–347.

- Fan J.C., Cheung R.T., Chu L.W., Fung P.C. W., Chang C.Q., Sik H.H., et al. Age-related changes of EEG and its source in resting state. Proceedings of the 2014 19th International Conference on Digital Signal Processing. 2014. 797–800.
- Gaál Z.A., Boha R., Stam C.J., Molnár M. Age-dependent features of EEG-reactivity--spectral, complexity, and network characteristics. *Neurosci. Lett.* 2010. 479 (1): 79–84.
- Gaspar P., Cases O., Maroteaux L. The developmental role of serotonin: news from mouse molecular genetics. *Nat. Rev. Neurosci.* 2003. 4 (12): 1002–1012.
- Gelernter J., Cubells J.F., Kidd J.R., Pakstis A.J., Kidd K.K. Population studies of polymorphisms of the serotonin transporter protein gene. *Am. J. Med. Genet.* 1999. 88 (1): 61–66.
- Gilbert D.G., Dibb W.D., Plath L.C., Hiyane S.G. Effects of nicotine and caffeine, separately and in combination, on EEG topography, mood, heart rate, cortisol, and vigilance. *Psychophysiology.* 2000. 37 (5): 583–595.
- Gómez C.M., Vaquero E., López-Mendoza D., González-Rosa J., Vázquez-Marrufo M. Reduction of EEG power during expectancy periods in humans. *Acta Neurobiol. Exp.* 2004. 64(2): 143–151.
- Hamilton C.A., Schumacher J., Matthews F., Taylor J.P., Allan L., Barnett N. et al. Slowing on quantitative EEG is associated with transition to dementia in mild cognitive impairment. *Int. Psychogeriatr.* 2021. 33 (12): 1321–1325.
- Han S.H., Chul Youn Y. Quantitative electroencephalography changes in patients with mild cognitive impairment after choline alfoscerate administration. *J. Clin. Neurosci.* 2022. 102: 42–48.
- Hartikainen P., Soininen H., Partanen J., Helkala E.L., Riekkinen P. Aging and spectral analysis of EEG in normal subjects: a link to memory and CSF AChE. *Acta Neurol. Scand.* 1992. 86 (2): 148–155.
- Hranilovic D., Stefulj J., Schwab S., Borrmann-Hassenbach M., Albus M., Jernej B., Wildenauer D. Serotonin transporter promoter and intron 2 polymorphisms: relationship between allelic variants and gene expression. *Biol. Psychiatry.* 2004. 55 (11): 1090–1094.
- Jabès A., Klencklen G., Ruggeri P., Antonietti J.P., Banta Lavenex P., Lavenex P. Age-Related Differences in Resting-State EEG and Allocentric Spatial Working Memory Performance. *Front. Aging. Neurosci.* 2021. 13: 704362.
- Jaul E., Barron J. Characterizing the Heterogeneity of Aging: A Vision for a Staging System for Aging. *Front. Public Health.* 2021. 9: 513557.
- Jeong H.T., Youn Y.C., Sung H.H., Kim S.Y. Power spectral changes of quantitative EEG in the subjective cognitive decline: comparison of community normal control groups. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2021. 17: 2783–2790.
- Kivimäki M., Walker K.A., Pentti J., Nyberg S.T., Mars N., Vahtera J. et al. Cognitive stimulation in the workplace, plasma proteins, and risk of dementia: three analyses of population cohort studies. *BMJ.* 2021. 374: 1804.
- Könönen M., Partanen J.V. Blocking of EEG alpha activity during visual performance in healthy adults. A quantitative study. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1993. 87 (3): 164–166.
- Lindenberger U., Nagel I.E., Chicherio C., Li S.C., Heekeren H. R., Bäckman L. Age-related decline in brain resources modulates genetic effects on cognitive functioning. *Front. Neurosci.* 2008. 2(2): 234–244.
- MacKenzie A., Quinn J. A serotonin transporter gene intron 2 polymorphic region, correlated with affective disorders, has allele-dependent differential enhancer-like properties in the mouse embryo // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1999. 96 (26): 15251–15255.
- Meghdadi A.H., Stevanović Karić M., McConnell M., Rupp G., Richard C., Hamilton J., Salat D., Berka C. Resting state EEG biomarkers of cognitive decline associated with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *PloS One.* 2021. 16 (2): e0244180.
- Nyberg L., Lövdén M., Riklund K., Lindenberger U., Bäckman L. Memory aging and brain maintenance. *Trends Cogn. Sci.* 2012. 16 (5): 292–305.
- Papenberg G., Lindenberger U., Bäckman L. Aging-related magnification of genetic effects on cognitive and brain integrity. *Trends Cogn. Sci.* 2015. 19 (9): 506–514.
- Qiu F., Pi Y., Liu K., Zhu H., Li X., Zhang J., Wu Y. Neural efficiency in basketball players is associated with bidirectional reductions in cortical activation and deactivation during multiple-object tracking task performance. *Biol. Psychol.* 2019. 144: 28–36.
- Rempe M.P., Ott L.R., Picci G., Penhale S.H., Christopher-Hayes N.J., Lew B.J. et al. Spontaneous cortical dynamics from the first years to the golden years. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2023. 120 (4): e2212776120.
- Romei V., Rihs T., Brodbeck V., Thut G. Resting electroencephalogram alpha-power over posterior sites indexes baseline visual cortex excitability. *Neuroreport.* 2008. 19(2): 203–208.
- Shusharina N., Yukhnenko D., Botman, S., Sapunov V., Savinov V., Kamyshov G., Sayapin D., Voznyuk I. Modern methods of diagnostics and treatment of neurodegenerative diseases and depression. *Diagnostics.* 2023. 13 (3): 573.
- Smailovic U., Jelic V. Neurophysiological markers of Alzheimer's disease: quantitative EEG approach. *Neurol. Ther.* 2019. 8(Suppl 2): 37–55.
- Stacey J.E., Crook-Rumsey M., Sumich A., Howard C.J., Crawford T., Livne K., Lenzone S., Badham S. Age differences in resting state EEG and their relation to eye movements and cognitive performance. *Neuropsychologia.* 2021. 157: 107887.
- Strac D.S., Pivac N., Muck-Seler D. The serotonergic system and cognitive function. *Transl. Neurosci.* 2016. 7 (1): 35–49.
- Torres-Simon L., Cuesta P., Del Cerro-Leon A., Chino B., Orozco L.H., Marsh E.B., Gil P., Maestu F. The effects of white matter hyperintensities on MEG power spectra in population with mild cognitive impairment. *Front. hum. neurosci.* 2023. 17: 1068216.

- Tröndle M., Popov T., Pedroni A., Pfeiffer C., Barañczuk-Turska Z., Langer N. Decomposing age effects in EEG alpha power. *Cortex*. 2023. 161: 116–144.
- Volf N.V., Gluhik A.A. Background cerebral electrical activity in healthy mental aging. *Hum. Physiol.* 2011. 37: 559–567.
- Vysata O., Kukul J., Prochazka A., Pazdera L., Valis M. Age-related changes in the energy and spectral composition of EEG. *Neurophysiology*. 2012. 44: 63–67.
- Wiggins J.L., Bedoyan J.K., Peltier S.J., Ashinoff S., Carrasco M., Weng S.J., Welsh R.C., Martin D.M., Monk C.S. The impact of serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype on the development of resting-state functional connectivity in children and adolescents: a preliminary report. *Neuroimage*. 2012. 59 (3): 2760–2770.
- Wijaya A., Setiawan N.A., Ahmad A.H., Zakaria R., Othman Z. Electroencephalography and mild cognitive impairment research: A scoping review and bibliometric analysis (ScRBA). *AIMS neurosci.* 2023. 10 (2): 154–171.
- Williamson P.C., Merskey H., Morrison S., Rabheru K., Fox H., Wands K., Wong C., Hachinski V. Quantitative electroencephalographic correlates of cognitive decline in normal elderly subjects. *Arch. Neurol.* 1990. 47 (11): 1185–1188.
- Xifra-Porxas A., Niso G., Larivière S., Kassinosopoulos M., Baillet S., Mitsis G.D., Boudrias M.H. Older adults exhibit a more pronounced modulation of beta oscillations when performing sustained and dynamic hand-grips. *NeuroImage*. 2019. 201: 116037.

EFFECT OF STIN2VNTR POLYMORPHISM OF THE SEROTONIN TRANSPORTER GENE ON BACKGROUND EEG IN AGED SUBJECTS DEPENDS ON THE INTELLECTUAL ENVIRONMENT OF PROFESSIONAL ACTIVITY

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

^aScientific Research Institute of Neurosciences and Medicine, Novosibirsk, Russia

^bNovosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

[#]e-mail: privodnovaeu@neuronm.ru

Previously, we found that associations between the STin2VNTR polymorphism of the serotonin transporter gene and cognitive characteristics during aging depend on the intellectual environment of professional activity. In this regard, the present study was aimed to investigate the age-related characteristics of the electrical activity of the brain depending on this polymorphism and long-term intellectual training. We examined EEG power indicators in subjects of the younger (YG, 18–35 years, N = 261) and older (OG, 55–80 years, N = 142) age groups. According to the intellectual richness of the professional activity environment, the subjects were divided into scientists (SA) and those engaged in non-scientific activities (NSA). All subjects were genotyped for the STin2VNTR polymorphism of the serotonin transporter gene. It was found that the power of delta-beta1 rhythms in older carriers of the 10/10 and 12/12 genotypes was opposite in SA and NSA groups (in the SA group 10/10 > 12/12, in the NSA 12/12 > 10/10) while similar effects in young subjects were absent. In the absence of cognitive training, genetic differences were determined by an age-related decrease in the power of delta-alpha3 rhythms in carriers of the 10/10 genotype with no age-related differences in carriers of the 12/12 genotype, suggesting the resistance of the 12/12 genotype to age-related changes. In contrast, under cognitive training conditions, there were no age differences in the 10/10 genotype, and a decrease in power was observed in the 12/12 genotype, suggesting an effect of cognitive training on both homozygous genotypes. The decrease in power observed for the 10/10 NSA and 12/12 SA genotypes appears to have different physiological significance, since it was accompanied by changes in attentional efficiency only in the NSA group. The work shows for the first time that the background EEG features associated with the STin2VNTR polymorphism of the serotonin transporter gene in elderly people are under the modulating influence of long-term cognitive training, determined by the specificity of professional activity.

Keywords: EEG power, aging, cognitive training, intellectual load, STin2VNTR polymorphism of the serotonin transporter gene

ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ)
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

УДК 612.821

ЭЭГ-КОРРЕЛЯТЫ УЗНАВАНИЯ СЕБЯ
В МОРФИРОВАННЫХ ИЗОБРАЖЕНИЯХ:
СВЯЗЬ С СОЦИАЛЬНОЙ ТРЕВОЖНОСТЬЮ

© 2024 г. А. В. Бочаров*, А. Н. Савостьянов, А. Е. Сапрыгин, С. С. Таможников,
П. Д. Рудыч, Д. А. Лебедкин, Н. С. Милахина, Е. А. Меркулова, Г. Г. Князев

Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины, Новосибирск, Россия

**e-mail: bocharovav@neuronm.ru*

Поступила в редакцию: 06.03.2024 г.

После доработки: 20.06.2024 г.

Принята к публикации: 22.07.2024 г.

Распознавание собственного лица имеет важное значение для самоидентификации и рассматривается как показатель самосознания. Социальная тревожность связана с особым фокусированием на собственной персоне. Целью было исследование осцилляторных ответов, ассоциированных с процессами узнавания/неузнавания себя в морфированных изображениях лиц, и связей с социальной тревожностью в этих процессах. Во время записи ЭЭГ со 128 электродами 48 добровольцев (31 женщина) узнавали себя в морфированных изображениях лиц. При узнавании себя было выявлено большее увеличение тета-ритма во временном интервале от 800 до 1500 мс, чем в условии неузнавания себя. Основываясь на данных связи тета-ритма и процессов внимания и памяти, можно предположить, что увеличение тета-ритма может быть связано с процессами памяти и внимания при восприятии деталей, несоответствий и искажений собственного лица. Социальная тревожность была положительно связана с величиной тета-ритма в условии узнавания себя, что может быть связано с повышенным вниманием, которое социально тревожные люди концентрируют на себе и искажениях собственного лица.

Ключевые слова: ЭЭГ; морфированные лица; тета-ритм; социальная тревожность

DOI: 10.31857/S0044467724040065

ВВЕДЕНИЕ

Распознавание собственного лица – уникальный, сложный во многих аспектах процесс, связанный с базовыми процессами самосознания (Morin, 2007). Так называемый зеркальный тест используется для диагностики наличия самосознания у животных (Gallup, 1977) и появления его у детей в процессе индивидуального развития (Broesch et al., 2011). Lewis (1992) выявил связь между показателями самосознания и успешным прохождением зеркального теста у детей. Было показано, что только дети, прошедшие зеркальный тест, проявляют эмоции, связанные с чувством собственного достоинства, такие как стыд, вина и гордость. Восприятие собственного лица имеет важное значение для самоидентификации и может рассматриваться как показатель самосознания (Keenan et al., 2005). В исследованиях когнитивных процессов высшего порядка распознавание собственного лица используется как мера самосознания и противопоставляется восприятию незнакомых или знакомых лиц. Адаптация такого метода, заключающаяся в распознавании морфированных изображений, содержащих различные комбинации своего лица и лица

другого человека, обеспечивает более чувствительное измерение (Uddin et al., 2007). В поисках понимания процессов самосознания и выявления нейрональных субстратов, ответственных за эти процессы, исследованию восприятия собственного лица было уделено много внимания, и большинство этих исследований проведены с использованием метода функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ). Согласно литературным данным, для процессов восприятия собственного лица важное значение имеют медиальные корковые структуры (cortical midline structures), такие как медиальная префронтальная кора, задняя цингулярная кора и предклинье, образующие дефолт-систему мозга, связанную с социальным сознанием и самосознанием (Sugiura, 2015; Uddin et al., 2005; Uddin et al., 2007). Согласно предположению Uddin et al. (2007), в процессах восприятия себя также может быть задействована сеть зеркальных нейронов (Uddin et al., 2007), участвующая в процессах социального сознания, распознавании намерений других людей и поведении подражания (Каримова, Смольская, Нараткина, 2023).

Результаты фМРТ-исследований восприятия себя в морфированных изображениях часто

неполностью согласуются друг с другом. Так, в исследовании Verosky и Todorov (2010) участники чаще узнавали себя в собственном изображении, морфированном с лицом, вызывающим доверие, чем в изображении, морфированном с лицом, не вызывающим доверия. По мере уменьшения сходства с собой в морфированных изображениях, не вызывающих доверия, увеличивалась активация в ряде областей мозга, включая двустороннюю активацию задней верхней височной и нижней теменной областей, средней и нижней височных извилин, а также активацию правой нижней лобной извилины (Verosky, Todorov, 2010). Активация правой нижней лобной извилины в исследованиях восприятия себя в морфированных изображениях лиц была показана во многих исследованиях (Devue, Bredart, 2011). В отличие от исследования Verosky и Todorov (2010) в исследованиях Morita et al. (2008) и Uddin et al. (2005) активация правой нижней лобной извилины была связана в большей степени с оцениванием собственного лица, чем лиц других людей (Morita et al., 2008; Uddin et al., 2005).

Большинство исследований межполушарной асимметрии активности мозга во время узнавания себя выявили активацию структур мозга, расположенных в правом полушарии (Devue, Bredart, 2011; Feinberg, Keenan, 2005; Hu et al., 2016; Keenan et al., 2005). В свое время, основываясь на результатах таких исследований, Keenan и соавт. (2005) сделали предположение, что самосознание связано с активностью правого полушария (Feinberg, Keenan, 2005; Keenan et al., 2005). В других исследованиях узнавания себя была выявлена активация и в левом полушарии, и в билатерально расположенных структурах (Platek et al., 2008).

фМРТ-исследования незаменимы для точной локализации процессов мозга, но временное разрешение этого метода ограничено скоростью кровотока. Преимуществом электрофизиологических методов является высокое временное разрешение, что позволяет исследовать осцилляторные ответы на миллисекундной шкале и внести вклад в понимание мозговых механизмов исследуемых процессов. К настоящему времени все еще мало известно об особенностях осцилляторных ответов в процессах узнавания себя в морфированных изображениях. В исследовании с использованием метода вызванных потенциалов (ВП) Valconi и Lucchiari (2005) выявили изменения пика N170 ВП (большая негативность) при предъявлении морфированных лиц по сравнению с неморфированными лицами (Valconi, Lucchiari, 2005). В исследовании Bufalari и соавт. (Bufalari et al., 2019) предъявление неизменных лиц — своего или друга — вызывало большую амплитуду позднего позитивного потенциала во временном диапазоне от 450 до 750 мс по сравнению с их морфированными лицами. Авторы объясняют этот результат тем, что морфированные

лица, несмотря на то, что они представляют собой комбинацию собственного лица и лица друга, в большей степени воспринимаются как незнакомые и не содержат какой-либо отчетливой эмоциональной или семантической информации (Bufalari et al., 2019). В исследовании Sakihara и соавт. (2012) увеличение дельта-ритма в теменных и левых височных отведениях было больше при предъявлении лиц знакомых людей, чем морфированных лиц незнакомых людей (Sakihara et al., 2012).

Большинство исследований процессов мозга при восприятии морфированных лиц были нацелены на изучение восприятия морфированных лиц в сравнении с неизменными выражениями лица; нам не удалось найти исследований осцилляторных ответов, в которых исследуется эффект узнавания/неузнавания себя в морфированных изображениях лиц.

В данной работе, применяя метод ЭЭГ, мы нацелены исследовать особенности осцилляторных ответов, сопровождающих процессы узнавания/неузнавания себя в морфированных изображениях лиц. Известно, что тета-ритм связан с процессами памяти и внимания (Cohen, 2014; Klimesch, 1999; Knyazev, 2007), и во многих исследованиях было показано увеличение тета-ритма на значимые, неожиданные и эмоциональные стимулы (Aftanas et al., 2001; Knyazev et al., 2009). Можно предположить, что в случае узнавания себя в морфированном изображении такое изображение будет восприниматься как значимый стимул, привлекающий больше внимания, и во время сличения предъявляемого изображения с образом — представлением себя будет задействованы процессы памяти в большей степени, что проявится в большем увеличении тета-ритма по сравнению с незнакомым морфированным лицом в случае неузнавания себя в изображении. В исследовании будут использованы, кроме нейтральных, эмоциональные (счастливые и печальные) выражения лица в морфированных изображениях. Также мы нацелены проверить влияние эффекта эмоционального выражения лица на осцилляторные ответы процесса узнавания себя в морфированном изображении, для этого мы сравним осцилляторные ответы на используемые в исследовании нейтральные и эмоциональные морфированные лица в условии узнавания себя, в частотно-временном диапазоне, в котором будет выявлен эффект узнавания себя.

Известно, что социальная тревожность связана с особой концентрацией на собственной персоне и характеризуется восприятием ситуаций социального взаимодействия в негативном ключе, в частности социально тревожные люди склонны интерпретировать неоднозначные (амбивалентные) сигналы в социальных ситуациях как знаки неодобрения (Azoulay et al., 2020). Социально тревожные

люди часто имеют низкую самооценку и чувствительны к оцениванию себя другими людьми в связи с кажущимся им риском неодобрения. Социальная тревожность часто связана с самовосприятием себя в негативном ключе; в результате негативного социального опыта и/или искаженного самовосприятия человек с социальной тревожностью делает вывод, что мнение аудитории о нем плохое (Morrison, Heimberg, 2013).

В исследовании Voncken и соавт. (Voncken et al., 2010) было выявлено, что социальная тревожность связана с повышенным фокусом внимания и негативными убеждениями о себе, но только негативные убеждения были связаны с более низкими показателями социального функционирования (Voncken et al., 2010). В другом исследовании McManus, Sacadura и Clark (2008) выявили негативное влияние сфокусированного на себе внимания на поведение и предлагают использовать снижение фокуса внимания на себе в стратегиях уменьшения выраженности социальной тревожности (McManus et al., 2008).

Второй целью исследования стало изучение связи выраженности социальной тревожности и осцилляторных ответов процессов узнавания и неузнавания себя в морфированных изображениях. Согласно метаанализу данных Cavanagh и Shackman (2015) увеличение тета-ритма было связано с осторожным поведением и поведением избегания, характерным для тревожных людей; в свою очередь, тревожные люди часто демонстрируют увеличение тета-ритма в ответ на стимулы наказания (Cavanagh, Shackman, 2015). Также в исследованиях было выявлено влияние анксиолитических препаратов на уменьшение мощности тета-ритма при генерализованном тревожном расстройстве и при социальной тревожности (McNaughton et al., 2013; Shadli et al., 2018). Основываясь на литературных данных о связи тета-ритма с тревожностью (Cavanagh, Shackman, 2015) и процессами внимания (Cohen, 2014; Knyazev, 2007), а также на данных о повышенном внимании к собственной персоне, характерном для людей с социальной тревожностью (Morrison, Heimberg, 2013), мы предполагаем, что выраженность социальной тревожности будет связана с увеличением тета-ритма для морфированных изображений и этот эффект будет более выражен при восприятии морфированных лиц, похожих на себя, т.е. в случае узнавания себя.

МЕТОДИКА

Участники исследования

В исследовании приняли участие 48 добровольцев (31 женщина), средний возраст – 29.2, SD = 11.1. Участники исследования были правшами

с нормальным или скорректированным до нормы зрением, в анкете они отметили, что были здоровы и не употребляли психоактивных веществ накануне исследования.

После исследования участники заполнили опросники, среди которых был опросник «Шкала самосознания» (ШСС) (Self Consciousness Scale (Fenigstein, Scheier, Buss, 1975; Fenigstein, 1987), который содержит шкалу «Социальная тревожность», используемую в данном исследовании. Шкала «Социальная тревожность» состоит из 6 утверждений, на которые можно ответить с помощью выбора одного из вариантов ответа: «Совсем не похоже на меня» (0 баллов); «Немного похоже на меня» (1 балл); «В какой-то степени похоже на меня» (2 балла); «Очень похоже на меня» (3 балла). В данной выборке для социальной тревожности среднее значение было равно 9.1, дисперсия = 18.37. Опросник «Шкала самосознания» был адаптирован и переведен нами (Бочаров и др., 2023).

Экспериментальное задание

Для каждого участника исследования делали фотографии его/ее лица с нейтральным, радостным и печальным выражением. Фотографии делались во фронтальной проекции и затем на них накладывалась маска для обрезания всех деталей прически. Кроме того, из базы данных эмоциональных выражений лиц (NimStim Set of Facial Expressions, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3474329/>) подбирались лица того же пола и сходной привлекательности с нейтральным, радостным и печальным выражением. С помощью программы для морфинга (http://alysa.github.io/face_morpher/) создавались промежуточные изображения, ранжированные от 0 до 10, где 0 – свое собственное лицо, а 10 – лицо другого человека без морфинга. Промежуточные градации – разные стадии морфинга. Во время экспериментального задания испытуемым в случайном порядке предъявлялись морфированные изображения, и задачей было выбрать 1 из 2 вариантов, узнали ли они себя или нет, нажимая соответствующие кнопки. Сначала в центре экрана появлялся крест, затем через 1 сек. появлялось изображение лица (всего было 120 предъявлений), которое оставалось на экране в течение 1 сек., после чего испытуемый выбирал, узнал ли он себя, или не узнал. Программа предъявления стимулов была создана так, чтобы подбирать в процессе тестирования стадию морфинга, на которой вероятность узнавания/неузнавания себя в морфированном изображении была одинакова. Если, например, испытуемый на стадии морфинга 5 узнавал себя, в следующий раз ему предъявлялась стадия 6, и наоборот, если он узнавал другого, то предъявлялась стадия 4.

Запись ЭЭГ

Многоканальный усилитель биопотенциалов Нейровизор (NVX, Россия) со шлемом из 128 электродов, расположенных согласно международной системе 10–5 (Oostenveld, Praamstra, 2001), был использован для записи ЭЭГ. Полоса пропускания – от 0.1 до 100 Гц, частота дискретизации – 1000 Гц. Cz-электрод был выбран в качестве референта, один электрод был использован для записи вертикальной окулограммы.

Анализ данных

ЭЭГ-данные были отфильтрованы в диапазоне от 0.5 до 45 Гц с помощью FIR-фильтра (The new basic FIR filter (pop_eegfiltnew)) в программе EEGLab (<https://www.sccn.ucsd.edu/eeglab>). Артефакты удаляли с помощью метода независимых компонент.

Разложение по частоте и времени проводилось с использованием вейвлет-преобразований версии Morlet с числом циклов, линейно увеличивающимся с частотой, начинающейся с 1.5 цикла в нижней частоте и ограничивающимся 8 циклами при частоте в 40 Гц. Для оценки индуцированных ответов были рассчитаны связанные с событием спектральные пертурбации (СССП) (Delorme, Makeig, 2004).

В качестве тестового интервала использовался отрезок записи ЭЭГ от 0 до 2000 мс (0 – начало предъявления морфированного лица). В качестве фонового интервала был выбран отрезок ЭЭГ-записи, который в наименьшей степени пересекается с процессами ожидания и готовности к восприятию стимула. В качестве фонового (предстимульного) интервала использовали отрезок времени в 0.5 сек, который заканчивался за 1 сек. до предъявления креста.

Сравнение значений СССП условий узнавания и неузнавания себя было проведено в каждой точке тестового интервала от 0 до 2000 мс и в каждой точке частотного диапазона от 1 до 40 Гц. Статистическая значимость различий между условиями во временно-частотном плане была оценена с помощью t-теста парных сравнений методом непараметрической пермутационной статистики (permutation statistics) с использованием 1000 пермутаций и с применением поправки на множественные сравнения (контроль ложных эффектов, FDR correction) на уровне $p < 0.05$. Так как мы исследовали процессы узнавания и неузнавания себя в морфированных лицах, в анализ не включались отрезки ЭЭГ-записи, содержащие предъявление собственного лица и лица незнакомца, в которых не была применена процедура морфинга.

Далее был проведен корреляционный анализ по Спирмену на уровне значимости $p < 0.005$ шкалы «Социальная тревожность» с каждой точкой временно-частотного разрешения СССП

(связанных с событием спектральных пертурбаций) тестового интервала (от 0 до 2000 мс) в каждом ЭЭГ-канале отдельно для условий, когда участник исследования узнает себя (условие «Я») и в условии, когда не узнает (условие «Незнакомец»). Поправку на множественные сравнения в корреляционном анализе не применяли. Результаты анализа были показаны в виде картинок, отображающих достоверные на уровне $p < 0.005$ корреляционные коэффициенты в каждой точке временно-частотного разрешения СССП в каждом ЭЭГ-канале. Распределение достоверных корреляционных коэффициентов по ЭЭГ-каналам показано на картах головы сверху рисунков.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Поведенческие данные

Анализ ANOVA с повторными измерениями не выявил достоверного эффекта эмоционального выражения (печального, нейтрального и счастливого) на среднее значение стадии морфинга, на которой узнавали себя участники исследования ($F = 2.34$, $p = 0.094$). Сравнение средних показателей стадии морфинга, на которой участник исследования узнавал себя в морфированных изображениях печальных, нейтральных и счастливых лиц выявило различия в паре «Печальный» (среднее – 3.825, стандартное отклонение – 1.19) – «Нейтральный» (среднее – 3.995, стандартное отклонение – 1.18) ($p = 0.019$), но с применением поправки Бонферрони эти различия становились недостоверными ($p = 0.058$). Таким образом, участники исследования имели слабую тенденцию узнавания себя на более высокой стадии морфинга в нейтральных морфированных лицах и на более низкой стадии морфинга в печальных морфированных изображениях. Сравнение стадии узнавания себя в парах «Счастливый» (среднее – 3.933, стандартное отклонение – 1.17) – «Нейтральный» ($p = 0.55$) и «Печальный» – «Счастливый» ($p = 0.15$) не выявило статистически значимых различий.

Данные анализа ЭЭГ

На рис. 1 показаны связанные с событием спектральные пертурбации (СССП) и результат сравнения условий узнавания себя и неузнавания себя во временном интервале от 0 до 2000 мс и в частотном интервале от 1 до 40 Гц. На рис. 2 показаны СССП в распределении по электродам головы в та-частотном диапазоне (4–7 Гц) и временном интервале от 800 до 1500 мс в условии узнавания себя и условии неузнавания себя.

Как видно из рисунков 1 и 2, в условии «Я», когда испытуемый узнает себя в морфированном изображении, наблюдалось более выраженное

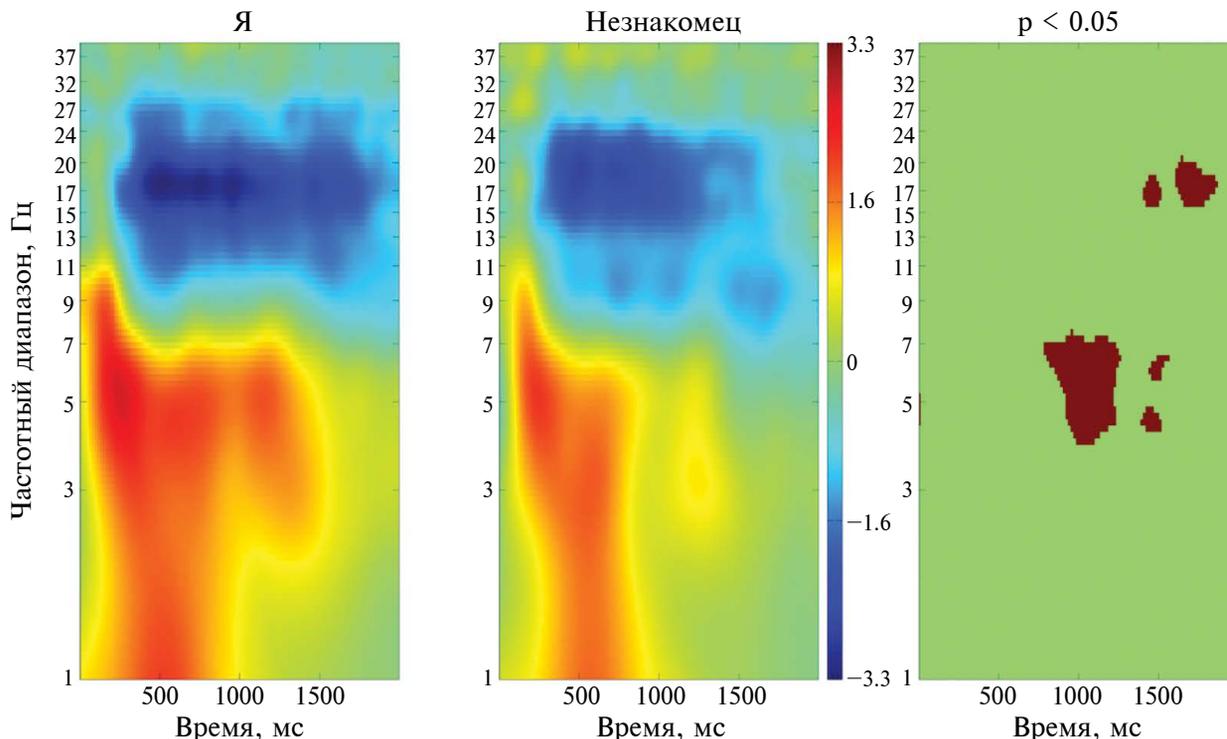


Рис. 1. Связанные с событием спектральные пертурбации (СССП) в частотно-временном разрешении в условии «Я» и условии «Незнакомец». Теплыми цветами показано увеличение спектральной мощности (синхронизация) по сравнению с фоновым интервалом, холодными цветами показано снижение (десинхронизация). Зеленым цветом показаны нулевые значения, где не происходило изменений в спектральной мощности. В правой части рисунка коричневым цветом показаны частотно-временные диапазоны статистически значимых различий между условиями «Я» vs «Незнакомец».

Fig. 1. Event-related spectral perturbations (ERSPs) in time-frequency domain in condition Self and condition Stranger. Warm colors show an increase in spectral power (synchronization) compared to the baseline interval, cool colors show a decrease (desynchronization). Green color shows zero values – there were no changes in spectral power. In the right part of the figure, the brown color shows the frequency-time ranges of statistically significant differences between conditions Self vs Stranger.

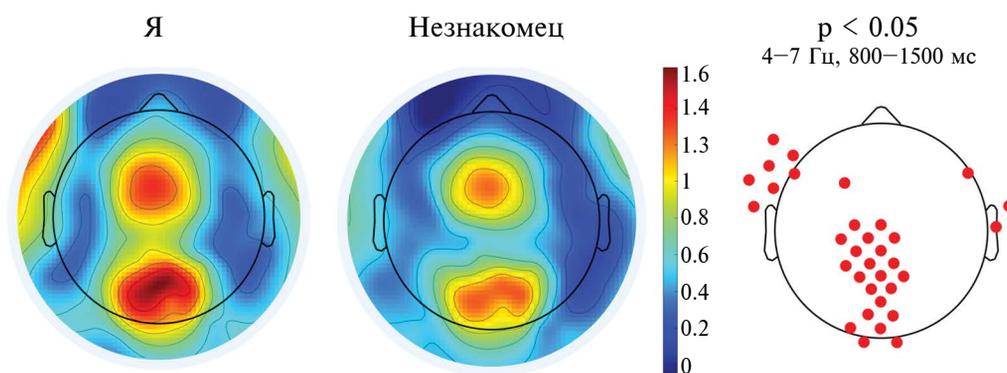


Рис. 2. Распределение по электродам головы СССП в условиях «Я» и «Незнакомец» в тета-частотном диапазоне (4–7 Гц) и во временном интервале от 800 до 1500 мс. Шкала показывает градацию увеличения спектральной мощности тета-ритма от холодных цветов к теплым. В правой части рисунка красным выделены электроды, в которых наблюдались статистически значимые различия между условиями «Я» vs «Незнакомец».

Fig. 2. Distribution across head electrodes of ERSPs in the Self and Stranger conditions in the theta frequency range (4–7 Hz) and in the time interval from 800 to 1500 ms. The scale shows the gradation of the theta rhythm spectral power increase from cool colors to warm colors. In the right part of the figure, electrodes are highlighted by red colour where significant differences were observed between the conditions of Self vs Stranger.

увеличение тета-ритма во временном интервале от 800 до 1500 мс (рис. 1 и 2).

Сравнение осцилляторных ответов в частотном интервале от 4 до 7 Гц и во временном интервале от 800 до 1500 мс после предъявления печальных, радостных и нейтральных морфированных выражений лица в условии узнавания себя не выявило статистически значимых различий.

В результате корреляционного анализа по Спирмену шкалы «Социальная тревожность» и СССП тестового интервала в условиях узнавания и неузнавания себя были выявлены статистически значимые корреляции в условии узнавания себя. На рис. 3 показано временно-частотное распределение корреляционных коэффициентов в условии узнавания себя, а также их распределение по коре головного мозга.

Как видно из рис. 3, в условии узнавания себя социальная тревожность была положительно связана с увеличением тета-ритма после предъявления

морфированного изображения лица во временных интервалах от 300 до 500 мс и от 1100 до 1900 мс. Максимальный коэффициент корреляции по Спирмену ($\rho = 0.58, p < 0.005$). В первые 80 мс после предъявления стимула социальная тревожность была отрицательно связана с бета-ритмом в частотном диапазоне от 16 до 22 Гц. Минимальный коэффициент корреляции по Спирмену ($\rho = -0.54, p < 0.005$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Наша гипотеза, высказанная в разделе Введение, подтвердилась. При узнавании себя было выявлено большее увеличение тета-ритма, чем в условии неузнавания себя. Следует отметить, что в текущем исследовании сравнивались только морфированные изображения лиц и различия были обнаружены во временном интервале от 800 до 1500 мс. Тогда как в исследованиях ВП сравнения морфированных лиц

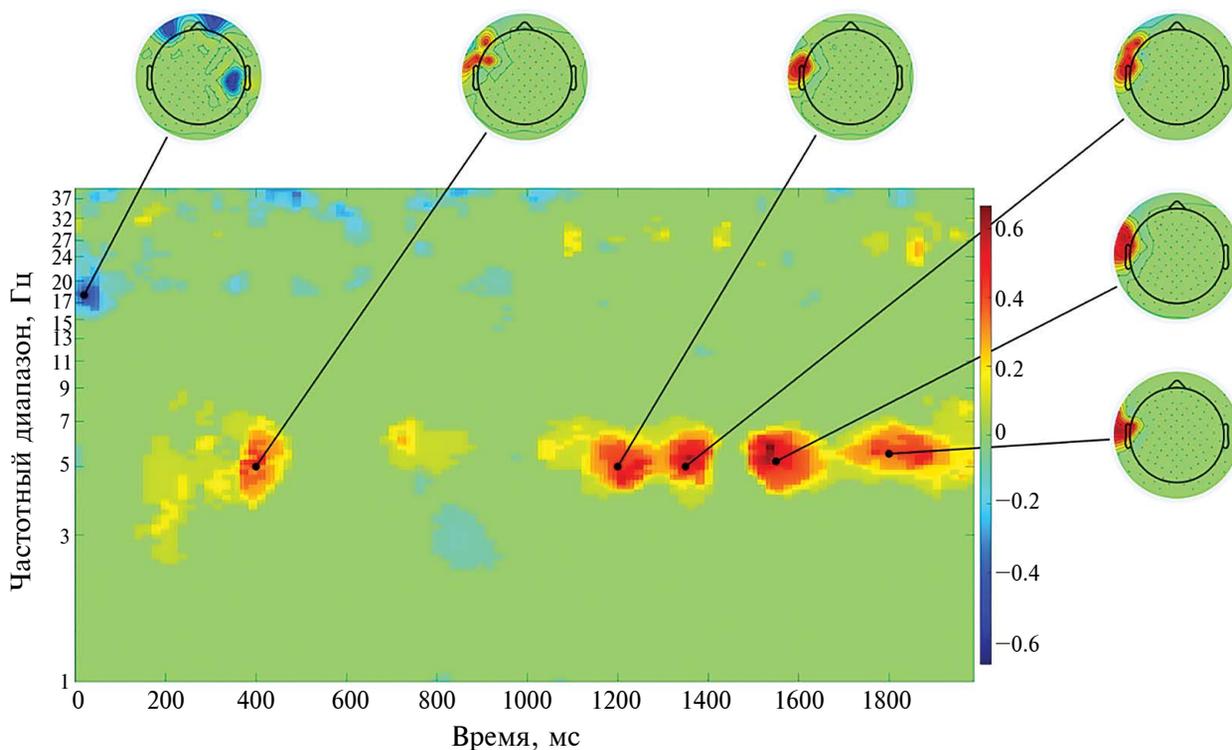


Рис. 3. Корреляции шкалы «Социальная тревожность» и СССП после предъявления морфированных изображений лица в условии, когда участник исследования узнает себя. Оранжевым цветом показаны положительные корреляционные коэффициенты, синим цветом – отрицательные корреляционные коэффициенты. Недостовверные корреляционные коэффициенты показаны зеленым цветом. 0 соответствует началу предъявления морфированного изображения лица. Кортиковые карты сверху рисунка показывают распределение достоверных корреляционных коэффициентов по отведениям.

Fig. 3. Correlations of the Social Anxiety scale and ERSPs after presentation of morphed faces in Self condition. Positive correlation coefficients are shown in warm color and negative correlation coefficients are shown in cold color. Non-significant correlation coefficients are shown in green. 0 corresponds to the onset of presentation of the morphed face image. The cortical maps at the top of the figure show the distribution of significant correlation coefficients by electrodes.

с неизменными лицами показаны более выраженные ответы на свое неизменное лицо во временных интервалах в первые 750 мс после предъявления. Так, в исследовании Balconi и Lucchiari (2005) различия были найдены в пике N170 ВП, а в исследовании Bufalari et al. (2019) – во временном диапазоне от 450 до 750 мс позднего позитивного потенциала. В исследовании осцилляторных ответов распознавания неизменного собственного изображения в сравнении с лицами знакомых и незнакомых людей различия также были обнаружены в раннем временном интервале до 800 мс (Sakihara et al., 2012). Можно предположить, что результаты этих исследований связаны с тем, что собственное неизменное лицо – значимый стимул (Bola et al., 2021), который вызывает более выраженные ответы на ранних временных этапах.

В текущем исследовании проводилось сравнение условий узнавания/неузнавания себя в морфированных лицах и различия были обнаружены в более поздний временной период начиная с 800 мс. Это может быть связано с тем, что в нашем исследовании было использовано более сложное задание узнавания себя в морфированных изображениях, причем для каждого участника исследования рассчитывался индивидуальный порог распознавания в зависимости от фазы морфинга; можно предположить, что интервал начиная от 800 мс, в котором были обнаружены различия, может соответствовать этапу узнавания себя в морфированном изображении, тогда как распознавание своего неизменного лица, обнаруженное в исследованиях, перечисленных выше (Bufalari et al., 2019; Lucchiari, 2005; Sakihara et al., 2012), происходит в более ранний временной период.

Выявленные различия локализовались в латерально-фронтальных и в медиальных центральных, париетальных и окципитальных электродах. Пространственный паттерн электродов, в которых были обнаружены статистически значимые различия, визуально похож по локализации на фронтально-париетальную сеть (Dosenbach et al., 2008), участвующую в процессах внимания, сочетающихся с извлечением из памяти информации о воспринимаемом стимуле (Fischer et al., 2021).

Следует отметить, что в левой части количество фронтальных электродов, в которых были обнаружены статистически значимые различия, было больше, чем в правой. Как упоминается во Введении, исследования межполушарной асимметрии восприятия морфированных изображений, содержащих определенный процент исходного изображения собственного лица, в большинстве случаев выявляли большую активацию в правом полушарии (Devue, Bredart, 2011; Feinberg, Keenan, 2005; Hu et al., 2016; Keenan et al., 2005). Метаанализ фМРТ-исследований локализации эффектов распознавания собственного лица в морфированных

изображениях, выполненный Platek и соавт. (Platek et al., 2008), подтверждает правополушарную, но в значительной степени билатерально распределенную модель обработки информации о собственном лице (Platek et al., 2008). В текущем исследовании сравнивались условия узнавания себя и распознавания незнакомца; вероятно, условие узнавания себя содержит больший процент изображения собственного лица, по сравнению с условием, в котором распознают незнакомца, что соответствует морфированному изображению, содержащему меньший процент изображения собственного лица. В таком ключе текущее исследование наиболее близко в плане сравниваемых условий к фМРТ-исследованию Kircher и соавт. (Kircher et al., 2001), в котором была обнаружена большая активация при предъявлении морфированных изображений лица, содержащих больший процент изображения собственного лица, в структуре мозга, расположенных в левом полушарии, включая дорсолатеральную префронтальную кору, нижнюю теменную дольку и фузиформную извилину, а также в правых височных областях (Kircher et al., 2001). В другом исследовании Uddin и соавт. (2005) сравнивали морфированные изображения себя и знакомых людей с шагом морфинга 20%, причем сравнивались ответы на 3 морфированных изображения, отобранные с помощью оценок испытуемого, т.е. 3 наиболее похожие на себя сравнивались с 3 морфированными изображениями, не похожими на себя. В результате исследования был выявлен правосторонний паттерн активации в дорсолатеральной префронтальной коре, нижней и верхней теменной доле и нижней затылочной извилине (Uddin et al., 2005). Согласно предположению Verosky и Todorov (2010) такие различия в паттернах активации могут быть связаны с различиями в степени морфинга и/или с особенностями экспериментальных заданий (Verosky, Todorov, 2010).

В целом, выявленные нами результаты согласуются с представлением о том, что собственное лицо – это значимый стимул, который привлекает больше внимания, чем лица других людей (Bola et al., 2021; Devue, Bredart, 2011). Можно предположить, что экспериментальное задание распознавания собственного лица, применяемое в нашей работе, выполняется путем сравнения представления о своем лице, хранящегося в долговременной памяти, с сохраненным представлением в системе перцептивной памяти, т.е. в образной эпизодической памяти, предъявленного морфированного изображения. В соответствии с многочисленными данными о связи тета-ритма и процессов памяти (Klimesch, 1999; Knyazev, 2007) можно предположить, что, кроме процессов внимания к деталям собственного лица, содержащего определенный процент лица другого человека, увеличение тета-ритма может быть связано с процессами извлечения

из памяти своего образа лица (представления о собственном лице) и сличения с представленным изображением.

Сравнение показателей тета-ритма (4–7 Гц) во временном интервале от 800 до 1500 мс после предъявления морфированных изображений печальных, радостных и нейтральных выражений лица в условии узнавания себя не выявило статистически значимых различий. Таким образом, можно отметить, что эмоциональные экспрессии (печаль и радость) в морфированном изображении не оказывали какого-либо существенного влияния на осцилляторные ответы процесса узнавания себя. В данном исследовании нами было выявлено, что участники исследования имели слабую тенденцию узнавания себя на более низкой стадии морфинга в случае предъявления морфированного изображения лица с печальным выражением и узнавания себя на более высокой стадии морфинга в случае предъявления морфированного изображения лица с нейтральным выражением. Это можно интерпретировать так, что эмоция печали может способствовать затруднению узнавания себя в печальном морфированном изображении, но этот результат не достигал уровня статистической значимости с поправкой на множественные сравнения. Можно предположить, что в задании, нацеленном на узнавание себя в морфированных лицах, участники исследования не уделяют много внимания эмоциональной составляющей морфированного лица, а обращают внимание на знакомые черты, сходство морфированного лица со своим.

Люди с выраженностью социальной тревожности боятся быть оцененными в негативном ключе другими людьми и к тому же хуже воспринимают внешнюю информацию (Никитина, Холмогорова, 2011). Можно предположить, что участие в научном исследовании может вызывать беспокойство у социально тревожных людей по поводу потенциального оценивания экспериментатором их результатов. Так как такие люди чувствительны к оцениванию другими людьми, возможно, что во время выполнения экспериментального задания они будут стараться выполнить задание наиболее хорошо и приложат больше когнитивных усилий. Согласно метаанализу данных Cavanagh и Shackman (2015) тревожные люди часто демонстрируют увеличение тета-ритма в ответ на стимулы наказания и побуждения к усилению когнитивного контроля (Cavanagh, Shackman, 2015). На первый взгляд кажется, что у участников исследования с более выраженной социальной тревожностью такие вышеперечисленные факторы исследования могут повлиять на увеличение тета-ритма во время узнавания/неузнавания себя в морфированном изображении лица. Можно предположить, что если бы эти факторы имели ключевое значение, то полученная корреляция

с тета-ритмом была бы выявлена и в условии неузнавания себя, но в условии неузнавания себя данная связь не была обнаружена.

Увеличение тета-ритма не ограничивается процессами памяти, внимания и когнитивного контроля, также увеличение тета-ритма характерно для ситуаций и стимулов, вызывающих чувство тревоги (Cavanagh, Shackman, 2015; Кныазев et al., 2008). Согласно модели социальной тревожности, люди с выраженностью социальной тревожности направляют особое внимание на собственную персону (Clark, Wells, 1995). Социально тревожные люди имеют искаженный фокус внимания на себе, чувствуя угрозу оценивания другими людьми в негативном ключе, они испытывают страх, что могут быть признаны несостоятельными и отвергнуты группой (Morrison, Heimberg, 2013). Согласно van der Molen и соавт. (van der Molen et al., 2018) увеличение тета-ритма на социально-оценочную обратную связь может представлять собой нейронный механизм обработки угрозы социальной оценки у социально тревожных людей (van der Molen et al., 2018). Собственная внешность – это открытое для публики представление себя, возможно, для социально тревожных людей, обеспокоенных тем, как их воспринимают другие люди, искажения изображения собственного лица при морфировании с лицом незнакомца могут вызывать повышенное внимание. Можно предположить, что основной вклад в выявленную корреляционную связь социальной тревожности и тета-ритма внесло повышенное внимание, которое социально тревожные люди концентрируют на себе и искажениях изображения собственного лица.

Интересно, что корреляционная связь социальной тревожности и тета-ритма была выявлена в левых височных электродах. Согласно обзору фМРТ-исследований Hattingh и соавт. (2013) эффекты в левых височных областях мозга, включая энторинальную, периферическую кору, миндалину и парагиппокампальную извилину, а также инсулу, часто выявляются в исследованиях социальной тревожности, и это согласуется с нейроанатомическими моделями роли этих структур в возникновении симптомов тревоги и состояния страха (Hattingh et al., 2013). В исследовании Frick и соавт. (2013) социальная тревожность была связана с большей толщиной левой височной коры, в особенности в фузиформной и лингвальной извилинах, которые вовлечены в обработку восприятия лиц человека (Frick et al., 2013). Hattingh и соавт. (2013) предполагают, что повышенная активность височной коры у людей с социальной тревожностью может быть связана с состоянием повышенной бдительности (Hattingh et al., 2013). Эти данные говорят в пользу нашей гипотезы о повышенном внимании к морфированным лицам при узнавании себя у людей с выраженностью

социальной тревожности и согласуются с выявленной в нашем исследовании корреляционной связью социальной тревожности и тета-ритма в левых височных электродах.

В нашем исследовании была выявлена отрицательная корреляция бета-ритма в первые 80 мс с оценками по шкале «Социальная тревожность», что не было предсказано нами во Введении. Согласно современным представлениям активность бета-ритма может быть задействована в процессах top-down-регуляции (Engel, Fries, 2010; Spitzer, Naegens, 2017). Увеличение бета-ритма в отсутствие стимулов может отражать состояние ожидания зрительной системы (Wrobel, 2000) и быть индикатором готовности к восприятию стимула (Hipp et al., 2011). Согласно Abhang и соавт. (2016) оптимальное количество бета-ритма позволяет лучше сфокусироваться на воспринимаемом стимуле, тогда как снижение бета-ритма может сигнализировать о наличии невнимательности, сонливости и плохой сообразительности (Abhang et al., 2016). Можно предположить, что выявленное в нашем исследовании снижение бета-ритма в первые 80 мс у людей с выраженностью социальной тревожности может быть связано со снижением концентрации и готовности к восприятию стимула, что согласуется с трудностями в восприятии внешней информации, характерными для социальной тревожности (Никитина, Холмогорова, 2011).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осцилляторные ответы узнавания себя в морфированных изображениях лиц сопровождались более выраженным увеличением тета-ритма, что может быть связано с вниманием к деталям собственного лица и процессами извлечения из памяти образа своего лица и сличения его с представленным морфированным изображением. В условии узнавания себя социальная тревожность была положительно связана с величиной тета-ритма. Основываясь на данных связи тета-ритма и процессов внимания, можно предположить, что люди с выраженностью социальной тревожности в условии узнавания себя в морфированном изображении фокусируют больше внимания на деталях, несоответствиях и искажениях собственного лица.

ВКЛАД АВТОРОВ

Г.Г. Князев – концепция и методология; П.Д. Рудыч – разработка программного обеспечения; А.Н. Савостьянов, С.С. Таможников, Д.А. Лебедин – проведение исследования; А.В. Бочаров, А.Е. Сапрыгин, С.С. Таможников, Н.С. Милахина,

Е.А. Меркулова – анализ данных; А.В. Бочаров – написание текста, А.В. Бочаров, А.Н. Савостьянов, Г.Г. Князев – редактирование статьи.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (РНФ), проект № 22-15-00142.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Исследование было проведено с получением информированного согласия участников и было одобрено Локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института нейронаук и медицины (Новосибирск) протокол № 3-О от 18 марта 2021 года.

УКАЗАНИЕ НА ДОСТУПНОСТЬ ПЕРВИЧНЫХ ДАННЫХ

Первичные данные могут быть получены по запросу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бочаров А.В., Лебедин Д.А., Савостьянов А.Н., Князев Г.Г. Валидизация русских версий опросников: «шкала фокуса внимания на себе» и «шкала самосознания». *Российский психологический журнал*. 2023. 20 (3): 97–115.
- Каримова Е.Д., Смольская Д.В., Нараткина А.А. Активность зеркальной системы мозга у людей с депрессивным симптомокомплексом. *Журн. высш. нерв. деят.* 2023. 73(2): 230–241.
- Никитина И.В., Холмогорова А.Б. Социальная тревожность: содержание понятия и основные направления изучения. Часть 2. *Социал. клин. психиатрия*. 2011. 21 (1): 60–67.
- Abhang P.A., Gawali B.W., Mehrotra S.C. Introduction to EEG-and speech-based emotion recognition. Elsevier: Academic Press, 2016. 198 p.
- Aftanas L.I., Varlamov A.A., Pavlov S.V., Makhnev V.P., Reva N.V. Affective picture processing: event-related synchronization within individually defined human theta band is modulated by valence dimension. *Neurosci. Lett.* 2001. 303 (2): 115–118.

- Azoulay R., Berger U., Keshet H., Niedenthal P.M., Gilboa-Schechtman E. Social anxiety and the interpretation of morphed facial expressions following exclusion and inclusion. *Journ. Behav. Therapy Experim. Psychiatry*. 2020. 66: 101511.
- Balconi M., Lucchiari C. Event-related potentials related to normal and morphed emotional faces. *J. Psychol.* 2005. 139 (2): 176–192.
- Bola M., Paž M., Doradzińska E., Nowicka A. The self-face captures attention without consciousness: Evidence from the N2pc ERP component analysis. *Psychophysiology*. 2021. 58(4): e13759.
- Brosch T., Callaghan T., Henrich J., Murphy C., Rochat P. Cultural variations in children's mirror self-recognition. *JCCP*. 2011. 42(6): 1018–1029.
- Buřalari I., Sforza A.L., Di Russo F., Mannetti L., Aglioti S.M. Malleability of the self: Electrophysiological correlates of the enfacement illusion. *Sci. Rep.* 2019. 9 (1): 1682.
- Cavanagh J.F., Shackman A.J. Frontal midline theta reflects anxiety and cognitive control: meta-analytic evidence. *J. Physiol. Paris*. 2015. 109: 3–15.
- Clark D.M., Wells A. A cognitive model of social phobia. *Social phobia: Diagnosis, assessment and treatment*. Ed. Heimberg R.G., Liebowitz M.R., Hope D.A., Schneier F.R. New York: Guilford Press, 1995. 69–93 pp.
- Cohen M.X. A neural microcircuit for cognitive conflict detection and signaling. *Trends Neurosci.* 2014. 37(9): 480.
- Delorme A., Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J. Neurosci. Methods*. 2004. 134: 9.
- Devue C., Bredart S. The neural correlates of visual self-recognition. *Conscious. Cogn.* 2011. 20: 40–51.
- Dosenbach N.U., Fair D.A., Cohen A.L., Schlaggar B.L., Petersen, S.E. A dual-networks architecture of top-down control. *Trends Cogn. Sci.* 2008. 12 (3): 99–105.
- Engel A. K., Fries P. Beta-band oscillations—signalling the status quo? *Curr. Opin. Neurobiol.* 2010. 20(2): 156–165.
- Fischer M., Moscovitch M., Alain C. A systematic review and meta-analysis of memory-guided attention: Frontal and parietal activation suggests involvement of fronto-parietal networks. *WIREs: Cognitive Science*. 2021. 12 (1): e1546.
- Feinberg T.E., Keenan J.P. Where in the brain is the self? *Conscious. Cogn.* 2005. 14(4): 661–678.
- Fenigstein A., Scheier M.F., Buss A.H. Public and private self-consciousness: Assessment and theory. *J. Consult. Clin. Psychol.* 1975. 43 (4): 522–527.
- Fenigstein A. On the nature of public and private self-consciousness. *Journal of personality*. 1987. 55 (3): 543–554.
- Frick A., Howner K., Fischer H., Eskildsen S.F., Kristiansson M., Furmark T. Cortical thickness alterations in social anxiety disorder. *Neurosci. Lett.* 2013. 536: 52–55.
- Gallup G.G. Self recognition in primates: a comparative approach to the bidirectional properties of consciousness. *Am. Psychol.* 1977. 32: 329–338.
- Hattingh C.J., Ipser J., Tromp S.A., Syal S., Lochner C., Brooks S.J., Stein D.J. Functional magnetic resonance imaging during emotion recognition in social anxiety disorder: an activation likelihood meta-analysis. *Front. Hum. Neurosci.* 2013. 6: 347.
- Hipp J.F., Engel A.K., Siegel M. Oscillatory synchronization in large-scale cortical networks predicts perception. *Neuron*. 2011. 69 (2): 387–396.
- Hu C., Di X., Eickhoff S.B., Zhang M., Peng K., Guo H., Sui J. Distinct and common aspects of physical and psychological self-representation in the brain: A meta-analysis of self-bias in facial and self-referential judgements. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016. 61: 197–207.
- Keenan J.P., Rubio J., Racioppi C., Johnson A., Barnacz A. The right hemisphere and the dark side of consciousness. *Cortex*. 2005. 41 (5): 695–704.
- Kircher T.T., Senior C., Phillips M.L., Rabe-Hesketh S., Benson P.J., Bullmore E.T., Brammer M., Simmons A., Bartels M., David A.S. Recognizing one's own face. *Cognition*. 2001. 78 (1): 1–15.
- Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res. Rev.* 1999. 29 (2): 169–195.
- Knyazev G.G. Motivation emotion and their inhibitory control mirrored in brain oscillations. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2007. 31: 377.
- Knyazev G.G., Bocharov A.V., Levin E.A., Savostyanov A.N., Slobodskoj-Plusnin J.Y. Anxiety and oscillatory responses to emotional facial expressions. *Brain Res.* 2008. 1227: 174–188.
- Knyazev G.G., Slobodskoj-Plusnin J.Y., Bocharov A.V. Event-related delta and theta synchronization during explicit and implicit emotion processing. *Neuroscience*. 2009. 164: 1588–1600.
- Lewis M. Self-conscious emotions and the development of self. *Affect: Psychoanalytic Perspectives*. Ed. Shapiro T., Emde R.N. Madison, CT: International Universities Press. Inc., 1992. 45–73 pp.
- McNaughton N., Swart C., Neo P., Bates V., Glue P. Anti-anxiety drugs reduce conflict-specific “theta”—a possible human anxiety-specific biomarker. *J. Affect. Disord.* 2013. 148: 104–111.
- McManus F., Sacadura C., Clark D.M. Why social anxiety persists: An experimental investigation of the role of safety behaviours as a maintaining factor. *Journ. Behav. Therapy Experim. Psychiatry*. 2008. 39 (2): 147–161.
- Morin A. Self-awareness and the left hemisphere: The dark side of selectively reviewing the literature. *Cortex*. 2007. 43 (8): 1068–1073.
- Morita T., Itakura S., Saito D.N., Nakashita S., Harada T., Kochiyama T., Sadato N. The role of the right prefrontal cortex in self-evaluation of the face: a functional magnetic resonance imaging study. *J. Cogni. Neurosci.* 2008. 20 (2): 342–355.
- Morrison A.S., Heimberg R.G. Social anxiety and social anxiety disorder. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2013. 9: 249–274.

- Oostenveld R., Praamstra P.* The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. *Clin. Neurophysiol.* 2001. 112 (4): 713–719.
- Platek S.M., Wathne K., Tierney N.G., Thomson J.W.* Neural correlates of self-face recognition: an effect-location meta-analysis. *Brain Res.* 2008. 1232: 173–184.
- Sakihara K., Gunji A., Furushima W., Inagaki M.* Event-related oscillations in structural and semantic encoding of faces. *Clin. Neurophysiol.* 2012. 123 (2): 270–277.
- Spitzer B., Haegens S.* Beyond the status quo: a role for beta oscillations in endogenous content (re)activation. *Eneuro.* 2017. 4 (4).
- Shadli S.M., Kawe T., Martin D., McNaughton N., Neehoff S., Glue P.* Ketamine effects on EEG during therapy of treatment-resistant generalized anxiety and social anxiety. *IJNP.* 2018. 21 (8): 717–724.
- Sugiura M.* Three faces of self-face recognition: Potential for a multi-dimensional diagnostic tool. *Neurosci. Res.* 2015. 90: 56–64.
- Uddin L.Q., Kaplan J.T., Molnar-Szakacs I., Zaidel E., Iacoboni M.* Self-face recognition activates a frontoparietal “mirror” network in the right hemisphere: an event-related fMRI study. *NeuroImage.* 2005. 25: 926–935.
- Uddin L.Q., Iacoboni M., Lange C., Keenan J.P.* The self and social cognition: the role of cortical midline structures and mirror neurons. *Trends Cogn. Sci.* 2007. 11 (4): 153–157.
- van der Molen M.J., Harrewijn A., Westenberg P.M.* Will they like me? Neural and behavioral responses to social-evaluative peer feedback in socially and non-socially anxious females. *Biol. Psychol.* 2018. 135: 18–28.
- Verosky S.C., Todorov A.* Differential neural responses to faces physically similar to the self as a function of their valence. *NeuroImage.* 2010. 49 (2): 1690–1698.
- Wrobel A.* Beta activity: a carrier for visual attention. *Acta Neurobiol. Exp.* 2000. 60: 247–260.

EEG CORRELATES OF SELF-RECOGNITION IN MORPHED FACES: ASSOCIATION WITH SOCIAL ANXIETY

A. V. Bocharov[#], A. N. Savostyanov, A. E. Saprygin, S. S. Tamozhnikov,
P. D. Rudych, D. A. Lebedkin, N. S. Milakhina, E. A. Merkulova, G. G. Knyazev

Scientific Research Institute of Neurosciences and Medicine, Novosibirsk, Russia
[#]*e-mail: bocharovav@neuronm.ru*

Recognizing one's own face is important for self-identification and is considered an indicator of self-consciousness. Social anxiety is related to special attention to self. The aim was to investigate the oscillatory dynamics associated with self-recognition/non-self-recognition in morphed faces and the correlation with social anxiety in these processes. During EEG recordings with 128 electrodes, 48 volunteers (31 females) recognized themselves in morphed faces. During self-recognition, a greater increase in theta rhythm was revealed in the time interval from 800 to 1500 ms than in the non-self-recognition condition. Based on the data on the relationship of the theta rhythm with attention and memory, it could be assumed that the increase in theta rhythm may be related to memory and attention processes when perceiving details, mismatches, and misrepresentation of one's own face. Social anxiety was positively related to the magnitude of theta rhythm during self-recognition, it could be related to the increased attention that socially anxious people focus on themselves and distortions of their own face.

Keywords: EEG; morphed face; theta rhythm; social anxiety

ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ)
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

УДК 612.821

ПРАВЫЙ – ЗНАЧИТ ПРАВИЛЬНЫЙ?
ВЛИЯНИЕ ТИПА МОТОРНОГО ОТВЕТА
НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ
ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ЗАДАЧИ ОРФОГРАФИЧЕСКОГО РЕШЕНИЯ

© 2024 г. Е. В. Ларионова*, Ж. В. Гарах, Е. А. Лушекина

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

*e-mail: larionova.ekaterin@gmail.com

Поступила в редакцию 09.04.2024 г.

После доработки 24.06.2024 г.

Принята к публикации 22.07.2024 г.

В настоящее время широко обсуждается роль сенсомоторного компонента в обработке вербальной информации. Мы предполагаем, что тип моторного ответа может влиять на поведенческие и электрофизиологические показатели в задаче орфографического решения. Связанные с событиями потенциалы (ССП) были зарегистрированы у 42 правшей во время выполнения задачи на определение правильности написания слов. Половине участников было сказано нажимать правой рукой на правильно написанные слова и левой – на слова, написанные с ошибкой, а другой половине – наоборот. Моторная реакция на правильно написанные слова была короче для ведущей руки по сравнению с неведущей, что может быть обусловлено совпадением семантических и двигательных репрезентаций (эффект совместимости стимула и реакции). Кроме того, время реакции на неправильно написанные слова было больше, чем на правильно написанные слова только в группе участников, отвечавших ведущей рукой на правильно написанные слова. Компоненты ССП Р200 и N400 не зависели от типа моторного ответа. Однако у группы участников, нажимавших правой рукой на правильно написанные слова, амплитуда компонента Р600 была больше на слова, написанные с ошибками, по сравнению с правильно написанными словами. Таким образом, тип моторного ответа влиял на эффекты, связанные с распознаванием правильности написания слов.

Ключевые слова: ССП, ЭЭГ, орфография, правописание, моторный ответ, совместимость стимул-реакция, теория воплощенного познания

DOI: 10.31857/S0044467724040079

Согласно теории воплощенного познания (*theory of embodied cognition*) понимание языка неразрывно связано с нашим взаимодействием с окружающим миром, что отражается в определенных мозговых коррелятах обработки вербальных стимулов (см. обзор Bechtold et al., 2023). То есть с одной стороны, когнитивные функции более высокого порядка основаны на активности мозговых систем, поддерживающих сенсомоторные взаимодействия более низкого уровня между телом и окружающей средой, а с другой стороны, процессы более высокого порядка могут влиять на двигательные реакции, о чем говорит парадигма совместимости стимула и реакции (Cicero et al., 2023). Мы предполагаем, что тип моторного ответа может влиять на поведенческие и электрофизиологические показатели при выполнении задачи орфографического решения.

Парадигма совместимости стимул-реакция (*stimulus-response compatibility paradigm*) предполагает

возможность давать более быстрый ответ на основе значения свойства стимула: например, время ответа левой рукой на стимулы, которые расположены в пространстве слева, а правой – на стимулы, расположенные справа (Tucker, Ellis, 1998). То есть определенные свойства стимула могут модулировать поведенческие и даже нейрональные ответы, по крайней мере, в отношении информации о пространственном положении (Tucker, Ellis, 1998; Zhang et al., 2021). Кумар и соавт. исследовали поведенческие и электрофизиологические показатели при двух типах моторного ответа. Участники должны были распознать, является ли изображение реальным предметом, который можно схватить (например, молоток) или нет (такие предметы были созданы путем объединения частей двух разных объектов, например, ножниц и молотка). Ответы они давали с помощью указательного пальца правой (является предметом – конгруэнтный ответ,

соответствует руке, которая захватывает этот объект; не является предметом — неконгруэнтный ответ) или левой руки (Kumar et al., 2012). При конгруэнтном ответе время реакции было меньше, чем при неконгруэнтном. Кроме того, эффекты конгруэнтности наблюдались для раннего компонента связанных с событием потенциалов (ССП): амплитуда N1 (≈ 150 мс) была больше на стимулы с конгруэнтным захватом; и для более позднего: амплитуда компонента P300, связанного с разрешением и мониторингом конфликтов, была больше на стимулы с неконгруэнтным захватом по сравнению со стимулами с конгруэнтным захватом.

Эффект совместимости стимула и реакции наблюдается и в задачах классификации чисел с двумя типами ответов — например, нажатие левой и правой кнопок. Те, кто читают слева направо, быстрее (и/или точнее) оценивают относительно небольшие числа, когда требуется ответ левой кнопкой, и большие числа, когда требуется ответ правой кнопкой (например, когда цифры меньше и больше 5 реагируют нажатием левой и правой клавиш соответственно) (Dehaene et al., 1990). Аналогичные эффекты уменьшения времени реакции наблюдаются и при классификации четных и нечетных чисел. Если испытуемый должен нажимать на четные числа правой, а на нечетные числа — левой рукой, время реакции у читающих слева направо уменьшается, поскольку моторный ответ соответствует пространственному расположению цифр (четные числа в числовом ряду расположены правее нечетных) (Hutchinson, Louwerse, 2014; Uccula et al., 2020). В схожих задачах на определение четности чисел было выявлено и влияние соответствия стимула и реакции на электрофизиологические параметры: большая амплитуда P300 наблюдалась в конгруэнтных условиях по сравнению с неконгруэнтными (Gut et al., 2012).

Немногочисленные исследования показывают, что такие пространственные ассоциации типов ответа могут распространяться и на вербальные стимулы (см. обзор Macnamara et al., 2018). Например, на слова, обозначающие первые месяцы года, время реакции было меньше при ответе левой рукой, а на слова, обозначающие более поздние месяцы года — правой рукой (Gevers et al., 2003). В работе Селларо и соавт. было показано, что слова, обозначающие объекты определенного размера, проявляют эффект совместимости с типами ответа: участники быстрее оценивают слова, обозначающие небольшие объекты (например, «муравей»), когда требуется нажатие левой клавиши левой рукой, и слова, обозначающие большие объекты (например, «слон»), когда требуется нажатие правой клавиши правой рукой (Sellaro et al., 2015). Похожие эффекты наблюдались и при классификации эмоционально окрашенных слов: правши быстрее реагировали на положительные слова правой рукой

и на отрицательные слова левой рукой, тогда как левши демонстрировали противоположную картину (Kong, 2013).

Более общее объяснение подобных эффектов заключается в наделении стимула определенным значением, которое можно сопоставить с пространственным расположением типа моторного ответа, так называемая гипотеза полярности (Proctor, Cho, 2006). Так, в задачах бинарной классификации значения параметров стимула и реакции на этот стимул могут кодироваться как имеющие положительную или отрицательную полярность. Это означает, что они не будут отражать представление величины стимула только в пространственном формате, а скорее это будет абстрактное или символическое представление (Proctor, Cho, 2006; Sellaro et al., 2015; Uccula et al., 2020).

Настоящее исследование было направлено на оценку эффекта совместимости стимула и реакции во время выполнения задачи орфографического решения у правшей. Используемая нами задача требует определения типа написания предъявляемых на экране вербальных стимулов и предполагает их бинарную классификацию — правильно написанное слово или слово, написанное с ошибкой — с помощью нажатия правым или левым указательными пальцами соответствующей клавиши ответа. Основываясь на парадигме совместимости стимула и реакции, мы предположили, что тип моторного ответа может влиять на поведенческие — время реакции и процент ошибок — и электрофизиологические параметры при выполнении задачи орфографического решения. И также влиять на орфографические эффекты, так как правильно написанные слова и слова, написанные с ошибкой, могут кодироваться участниками эксперимента как имеющие положительную (правильные) или отрицательную (неправильные) полярность.

Ранее нами была исследована нисходящая модуляция при распознавании орфографических ошибок во время пассивного чтения и задачи орфографического решения (Larionova et al., 2023). Задача орфографического решения модулировала эффекты орфографии начиная с временного окна 180–260 мс, соответствующего компоненту P200: его амплитуда была больше для правильно написанных слов по сравнению со словами с ошибками. На более позднем этапе после 350 мс эффекты орфографии были одинаковыми для двух задач: слова с ошибками вызвали увеличение амплитуды компонента N400 по сравнению с правильно написанными словами. Кроме того, эффекты орфографии наблюдались в целом ряде работ и для поздней позитивной волны P600. Описано как увеличение, так и уменьшение амплитуды этого компонента на слова с ошибками по сравнению с правильно написанными словами (Van de Meerendonk et al., 2011; Bakos et al., 2018; Larionova, Martynova, 2022;

Larionova et al., 2024). Основываясь на этих данных, в настоящем исследовании мы ожидали орфографических эффектов для компонентов P200, N400 и P600 и оценивали влияние типа моторного ответа на эти электрофизиологические параметры.

МЕТОДИКА

В исследовании приняли участие 42 человека (28 женщин, 14 мужчин) в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст 25.43 ± 5.22 лет) и средним уровнем образования 14.79 ± 1.49 лет. Все участники были правшами без черепно-мозговых травм и имели нормальное или скорректированное до нормального зрение.

ЭЭГ регистрировали во время задачи орфографического решения – участники должны были определить правильность написания слова, предъявляемого на экране. Моторный ответ они выполняли с помощью геймпада Logitech F310 путем нажатия на левую кнопку устройства указательным пальцем левой руки, а на правую кнопку – указательным пальцем правой руки. Половина участников (ИНСТР1, 14 женщин, 7 мужчин) получили следующую инструкцию: «Если в слове есть ошибка – нажми левую кнопку. Если в слове нет ошибки – нажми правую кнопку». Для другой половины (ИНСТР2, 14 женщин, 7 мужчин) инструкция звучала наоборот: «Если в слове есть ошибка – нажми правую кнопку. Если в слове нет ошибки – нажми левую кнопку». Таким образом, задачи давать ответ как можно быстрее перед испытуемыми не стояло, их задача заключалась только в распознавании правильности написания. Дополнительно всех участников просили постараться не двигаться во время эксперимента и смотреть в центр экрана. Группы участников не отличались по возрасту и уровню образования (t -test, $p > 0.1$).

Все слова были существительными из 5–7 букв, написанными без ошибок или с орфографическими ошибками в безударной гласной (47 слов, например, «барьба»), в словах с ошибкой была только одна ошибка. В правильно написанных словах тоже была безударная гласная, но она была написана правильно (46 слов, например, «темнота»). Предъявляли два различных набора стимулов, первый из которых получили 24 человека (15 женщин, 9 мужчин, возраст от 18 до 34 лет, средний возраст 25.38 ± 4.66 лет, средний уровень образования 14.87 ± 1.15 лет, ИНСТР1 – 12 человек, ИНСТР2 – 12 человек), второй – 18 человек (13 женщин, 5 мужчин, возраст от 18 до 35 лет, средний возраст 25.5 ± 6.03 лет, уровень образования 14.67 ± 1.88 лет, ИНСТР1 – 9 человек, ИНСТР2 – 9 человек). Частотность слов, длина слова и размер орфографической окрестности не различались для двух категорий стимулов и между наборами (t -test, $p > 0.1$).

Во время эксперимента участники находились в темной комнате на расстоянии около 1 м от монитора. Слова, написанные белым цветом на черном фоне, предъявлялись в центре экрана в случайном порядке с помощью программного обеспечения PsychoPy Experiment Builder v3.0.7 (Peirce et al., 2019). Угловой размер стимулов составлял 1.15° . Время предъявления стимула составляло 300 мс; интервал до начала предъявления следующего стимула отсчитывали от моторного ответа и варьировали случайным образом от 1500 до 2200 мс. Если ответа не было в течение 5000 мс, предъявляли следующий стимул.

Перед началом эксперимента у каждого участника был короткий период обучения, состоящий из четырех стимулов (два слова были написаны правильно и два слова были написаны с ошибкой, в основной серии эксперимента эти слова не использовались), чтобы потренироваться нажимать на соответствующие кнопки и убедиться, что участник не путает правую и левую кнопки. В конце обучающей серии участник видел на экране количество правильных ответов. Если участник давал менее 3 правильных ответов, то он проходил обучающую серию повторно.

Основная серия эксперимента была поделена на три равных блока (по 31 стимула в каждом), чтобы при необходимости участник мог отдохнуть. Общее время выполнения трех блоков варьировалось в зависимости от скорости ответа участников и не превышало 10 мин. В конце эксперимента участник видел количество данных им правильных ответов.

ЭЭГ регистрировали на усилителе «Энцефалан» (Медиком, Россия) от 19 электродов: Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, T3, T4, T5, T6, P3, P4, O1, O2, Fz, Cz, Pz, расположенных по системе 10–20. Референты устанавливали на сосцевидных отростках. Частота дискретизации составляла 250 Гц. Импеданс не превышал 10 кОм. Потенциалы, связанные с событиями, обрабатывались с использованием программного обеспечения Brain Vision Analyser 2.0.4 (Brain Products, Германия). Сначала данные фильтровали в диапазоне 0.5–30 Гц аналогично предыдущим работам, посвященным изучению вербальных стимулов, которые фонологически идентичным существующим словам, но отличаются от них написанием (González-Garrido et al., 2013; González-Garrido et al., 2015; Bakos et al., 2018). Затем удаляли артефакты с использованием анализа независимых компонентов. ССП усредняли отдельно для правильных ответов в каждой категории слов во временном окне 300 мс до предъявления стимула и 1500 мс после. Коррекцию базовой линии проводили по 300 мс отрезку ЭЭГ до предъявления стимула.

Статистический анализ выполняли в программе STATISTICA 8. Для анализа поведенческих данных

(процента ошибок и время реакции) использовали *t*-тест. Для анализа ССП выполняли дисперсионный анализ с повторными измерениями (RM ANOVA). Исследовали следующие компоненты ССП: P200 во временном окне 180–260 мс, N400 во временном окне 350–500 мс, P600 во временном окне 500–750 мс. RM ANOVA применяли к средней амплитуде в каждом исследуемом временном окне в 9 областях интереса: левая передняя область (Fp1, F3, F7), средняя передняя область (Fz), правая передняя область (Fp2, F4, F8), левая центральная область (T3, C3), центральная область (Cz), правая центральная область (T4, C4), левая задняя область (T5, P3, O1), средняя задняя область (Pz) и правая задняя область (T6, P4, O2). Амплитуду ССП усредняли по электродам в каждой интересующей области. Дисперсионный анализ включал следующие факторы: ОРФОГРАФИЯ (2 уровня: правильно написанные слова и слова с ошибками), ПОЛУШАРИЕ (3 уровня: левая, правая и средняя линия электродов) и ПОЛОЖЕНИЕ ЭЛЕКТРОДА (3 уровня: передний, центральный и задний). Тип моторного ответа (правый правой рукой для правильных – ИНСТР1 и левый левой рукой для правильных – ИНСТР2) использовали в качестве группового фактора статистической модели. При определении достоверности эффектов учитывали поправку Гринхауса-Гейссера. Поправка Бонферрони использовалась для апостериорного анализа, приведенные в тексте значения даны с учетом поправки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Сравнение групп участников, получивших разные наборы стимулов. Поскольку не для всех испытуемых использовали идентичные наборы стимулов, на первом этапе выполняли сравнение полученных поведенческих данных у групп испытуемых, использовавших разные наборы стимулов. Группы не отличались по возрасту и уровню образования (возраст: 25.38 vs 25.50 лет, t -value = -0.08 , $df = 40$, $p > 0.1$; уровень образования 14.88 vs 14.67 лет, t -value = 0.44 , $df = 40$, $p > 0.1$). Группы не отличались по времени реакции на правильно написанные слова (0.87 vs 0.80 с, t -value = 0.85 , $df = 40$, $p > 0.1$), по времени реакции на неправильно написанные слова (0.92 vs 0.90 с, t -value = 0.23 , $df = 40$, $p > 0.1$), по проценту ошибок на правильно написанные слова (4.26 vs 3.50 %, t -value = 0.48 , $df = 40$, $p > 0.1$) и по проценту ошибок на неправильно написанные слова (7.45 vs 10.52 %, t -value = -1.50 , $df = 40$, $p > 0.1$). Кроме того, обе группы демонстрировали идентичные орфографические эффекты: время реакции на неправильно написанные слова было больше времени реакции на правильно написанные

слова ($n = 24$: 0.92 vs 0.87 с, t -value = -2.47 , $df = 23$, $p = 0.02$; $n = 18$: 0.90 vs 0.80 с, t -value = -3.44 , $df = 17$, $p = 0.003$), а процент ошибок на неправильно написанные слова был больше процента ошибок на правильно написанные слова ($n = 24$: 7.45 vs 4.26 %, t -value = -2.49 , $df = 23$, $p = 0.02$; $n = 18$: 10.52 vs 3.50%, t -value = -3.87 , $df = 17$, $p = 0.001$). Поскольку по перечисленным параметрам группы, получившие разные наборы стимулов, не отличались между собой, в дальнейшем анализ проводили без учета этого фактора.

Сравнение поведенческих данных у групп участников, получивших разную инструкцию. Среди участников с разной инструкцией было равное количество мужчин и женщин (по 14 женщин и 7 мужчин в каждой группе), однако в сумме число женщин было больше, поэтому мы оценили влияние гендерного состава на поведенческие данные: время реакции и процент ошибок не различались у женщин и мужчин (время реакции на правильно написанные слова: 0.81 vs 0.90 с, t -value = -1.19 , $df = 40$, $p > 0.1$; время реакции на неправильно написанные слова: 0.88 vs 0.98 с, t -value = -1.19 , $df = 40$, $p > 0.1$; процент ошибок на правильно написанные слова: 3.42 vs 4.97 %, t -value = -0.96 , $df = 40$, $p > 0.1$; процент ошибок на неправильно написанные слова: 8.89 vs 8.51 %, t -value = 0.17 , $df = 40$, $p > 0.1$).

В группе ИНСТР1: время реакции на неправильно написанные слова было больше времени реакции на правильно написанные слова (0.87 vs 0.75 с, t -value = -4.89 , $df = 20$, $p = 0.0001$, рис. 1), а процент ошибок на неправильно написанные слова был больше процента ошибок на правильно написанные слова (8.41 vs 3.00 %, t -value = -4.20 , $df = 20$, $p = 0.0004$).

В группе ИНСТР2: время реакции на неправильно и правильно написанные слова не отличалось (0.95 vs 0.93 с, t -value = -1.23 , $df = 20$, $p = 0.2$, рис. 1), а процент ошибок на неправильно написанные слова был больше процента ошибок на правильно написанные слова, однако различия были менее выраженные, чем в группе ИНСТР1 (9.12 vs 4.87 %, t -value = -2.37 , $df = 20$, $p = 0.03$).

При сравнении поведенческих данных участников, использовавших разные моторные ответы, были выявлены различия только по времени реакции на правильно написанные слова: группа ИНСТР1 давала ответ быстрее, чем группа ИНСТР2 (0.75 vs 0.93 с, t -value = -2.56 , $df = 40$, $p = 0.01$).

Сравнение амплитуд компонентов P200, N400 и P600 у групп участников, получивших разную инструкцию. Анализируемые компоненты представлены на рис. 2.

Для компонента P200 (180–260 мс) был значим фактор ОРФОГРАФИЯ: $F(1, 40) = 5.69$, $p = 0.02$, для правильно написанных слов амплитуда была

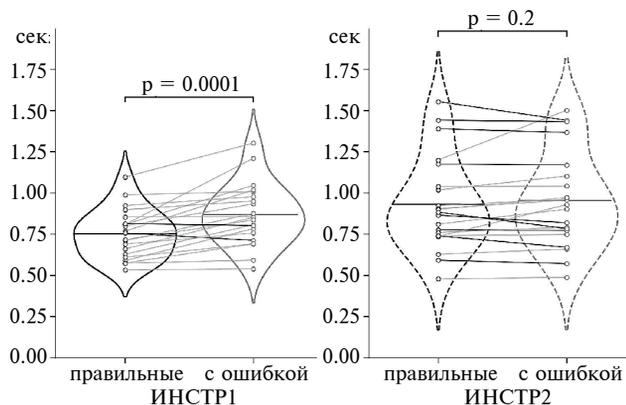


Рис. 1. Распределения времени реакции для двух типов стимулов для двух типов моторного ответа – ИНСТР1 и ИНСТР2 – отображаются в виде скрипичного графика; средние значения показаны горизонтальными линиями. Светло-серые наклонные линии означают, что время реакции на слова с ошибкой больше времени реакции на правильно написанные слова; темно-серые – наоборот. Подпись по оси x: правильные – правильно написанные слова; с ошибкой – слова, написанные с ошибкой.

Fig. 1. Distributions of reaction times for two types of stimuli for two types of motor response – Instruction1 and Instruction2 – are displayed as a violin plot; the average values are shown by horizontal lines. Light gray slanted lines mean that the reaction time to misspelled words is longer than the reaction time to correctly spelled words; dark gray – on the contrary. Label on the x-axis: correct – correctly written words; misspelled – words spelled incorrectly.

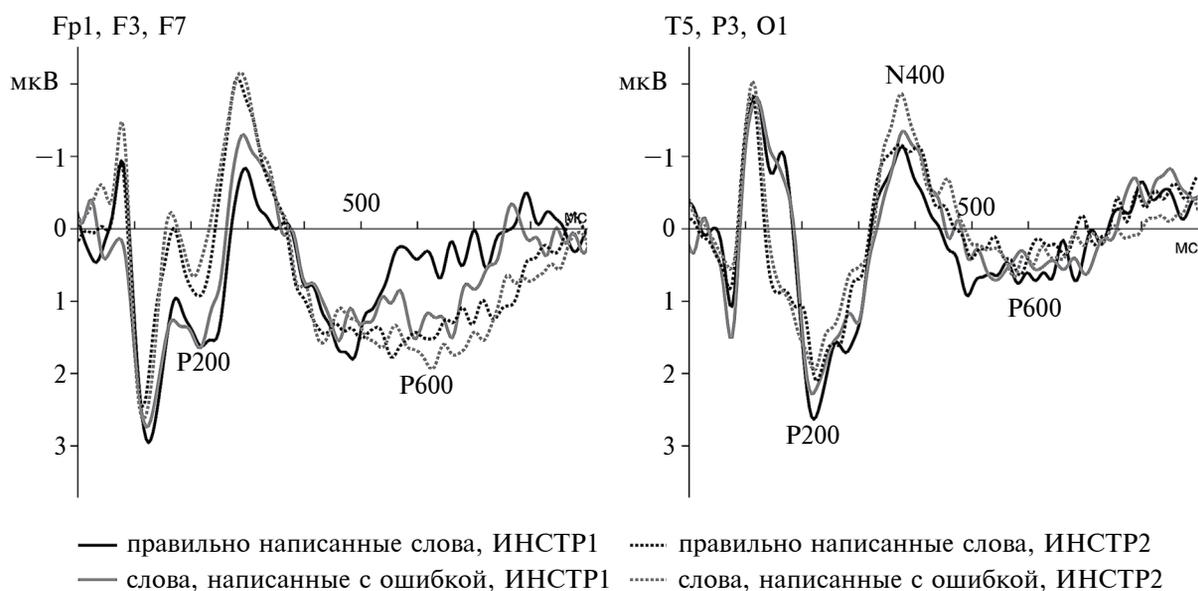
больше (более положительная), чем на слова, написанные с ошибками.

Для компонента N400 (350–500 мс) было значимо взаимодействие факторов ОРФОГРАФИЯ × ПОЛУШАРИЕ × ПОЛОЖЕНИЕ ЭЛЕКТРОДА: $F(4, 160) = 2.85, p = 0.04$. Апостериорный анализ показал, что в правой передней ($p = 0.01$), левой центральной ($p = 0.002$), центральной ($p = 0.001$), левой задней ($p = 0.04$) и средней задней ($p = 0.0003$) областях амплитуда компонента N400 более отрицательная на слова, написанные с ошибками, по сравнению с правильно написанными словами.

Для компонента P600 (500–750 мс) было значимо взаимодействие факторов ОРФОГРАФИЯ × ПОЛУШАРИЕ × ПОЛОЖЕНИЕ ЭЛЕКТРОДА × ИНСТР: $F(4, 160) = 7.66, p = 0.0001$. Апостериорный анализ показал, что эффект орфографии наблюдался только в группе ИНСТР1: на уровне тенденции в левой передней ($p = 0.09$) и значимо в средней передней ($p = 0.001$) областях амплитуда компонента P600 была больше (более позитивная) на слова, написанные с ошибками, по сравнению с правильно написанными словами.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящей работе мы продемонстрировали влияние типа моторного ответа на поведенческие и электрофизиологические показатели при



— правильно написанные слова, ИНСТР1 правильно написанные слова, ИНСТР2
 - - - - - слова, написанные с ошибкой, ИНСТР1 - · - · - - слова, написанные с ошибкой, ИНСТР2

Рис. 2. Усредненные по группам ИНСТР1 и ИНСТР2 ССП в левой передней (отведения Fp1, F3, F7) и левой задней (отведения T5, P3, O1) областях.

Fig. 2. Averaged across groups Instruction1 and Instruction2 ERPs in the left anterior (electrodes Fp1, F3, F7) and left posterior (electrodes T5, P3, O1) regions.

выполнении задачи орфографического решения. Моторная реакция на правильно написанные слова была короче для ведущей руки по сравнению с неведущей. Кроме того, только в группе участников, отвечавших ведущей рукой на правильно написанные слова, время реакции на неправильно написанные слова было больше, чем на правильно написанные слова, а амплитуда компонента P600 была больше на слова, написанные с ошибками, по сравнению с правильно написанными словами. Таким образом, тип моторного ответа влиял на эффекты, связанные с распознаванием правильности написания слов.

Согласно поведенческим данным орфографический эффект был больше выражен в группе участников, нажимавших правую кнопку правой рукой на правильно написанные слова, а левую кнопку левой рукой — на слова, написанные с ошибкой. У них наблюдался орфографический эффект как для времени реакции, так и для процента ошибок, в то время как в другой группе, нажимавшей левую кнопку на правильно написанные слова, для времени реакции не было этого эффекта, а для процента ошибок он был менее выражен, чем у первой группы испытуемых. Эти различия, касающиеся орфографических эффектов в двух группах, можно объяснить двумя факторами. Во-первых, неправильно написанные слова сложнее распознать, чем правильно написанные — это проявляется в увеличении процента ошибок и времени ответа на такие стимулы. Ранее было показано, что в задаче на орфографическое решение время реакции на правильно написанное слово короче, чем время реакции на слово с ошибкой, когда ответы на правильно написанное слово даются правой рукой, а на неправильно написанное — левой (например, Larionova et al., 2023; Larionova et al., 2024). Однако это справедливо и тогда, когда ответы и на правильно, и на неправильно написанное слово участники дают правой рукой (например, Montant et al., 2011). Схожие орфографические эффекты мы наблюдаем у группы, которая нажимала правой рукой на правильно написанные слова.

Во-вторых, группа, нажимавшая правую кнопку на правильно написанные слова, давала ответы на эти стимулы быстрее, чем группа, нажимавшая левую кнопку. Действительно, около 90% людей предпочитают использовать правую руку для манипуляций, т.е. демонстрируют праворукость, поэтому выполнение задачи ведущей рукой часто лучше, чем неведущей (Corballis, 2003; Yang et al., 2021). Кроме того, можно предположить, что у испытуемых, нажимающих правой рукой на правильно написанные слова, на поведенческом уровне наблюдался эффект соответствия стимул-реакции, но только для правильных ответов. Такие эффекты соответствия могут возникать в результате совпадения вербальных ярлыков, присвоенных значениям

стимула и реакции: во время выполнения задания участники могут заметить, что все значения параметров стимула и реакции можно разделить на две дихотомические категории, соответственно более быстрые и/или более точные ответы будут наблюдаться в случае перекрытия вербальных репрезентаций (Gevers et al., 2010). В задаче орфографического решения такими категориями могли быть правильно написанные слова — правое нажатие, неправильно написанные слова — левое нажатие. Основываясь на гипотезе полярности (Proctor, Cho, 2006), можно предположить, что правильно написанное слово кодируется как имеющее положительную полярность. Поэтому у участников, нажимавших правой рукой на правильно написанные слова, такое семантическое представление стимула совпадало с пространственным расположением типа моторного ответа. Таким образом, в этой группе наблюдались более выраженные различия между правильно и неправильно написанными словами на поведенческом уровне, вероятно, за счет собственно орфографического эффекта и эффектов преимущества ведущей руки и совместимости стимула и реакции.

Интересно, что для слов, написанных с ошибкой, различий по скорости реакции между группами, реагирующими на такой стимул левой или правой рукой, не было. Как уже было указано выше, в целом у правшей время сенсомоторной реакции на зрительные стимулы меньше при ответе правой рукой, чем левой рукой (Chouamo et al., 2020). Поэтому, с одной стороны, при моторной реакции на слова с ошибкой испытуемые, дававшие ответ правой рукой, должны иметь преимущество в скорости реакции ведущей руки над группой, дававшей ответ на этот тип стимула левой рукой. С другой стороны, слова с ошибками более сложные для распознавания, чем правильно написанные слова. Кроме того, вербальные навыки как часть высших психических функций связаны с индивидуальным сенсомоторным опытом (Pulvermüller, 1999), можно предположить, что в процессе обучения правши приобретают навык написания слов правой рукой, придавая им смысл «правильного». Таким образом, у испытуемых при нажатии кнопки правой рукой на слова с ошибкой эти факторы могли компенсировать друг друга: правильное слово идентифицируется быстрее, однако ответ дается медленной левой рукой; слово с ошибкой обрабатывается медленнее, в то время как ответ дается быстрой правой рукой. В результате в группе, которая нажимала на правильно написанное слово неведущей рукой, не было различий времени реакции между правильно и неправильно написанными словами.

Для компонентов P200 и N400 были выявлены эффекты орфографии, соответствующие ранее

полученным нами данным (Larionova, Martynova, 2022; Larionova et al., 2023), однако на эти эффекты не влиял тип моторного ответа. Амплитуда компонента P200 для правильно написанных слов была больше, чем для слов, написанных с ошибками. Компонент P200 связывают с процессами кодирования словоформы и извлечением орфографических и фонологических особенностей слов на ранних этапах их распознавания (Carreiras et al., 2005; Sánchez-Vincitore et al., 2018; Bermúdez-Margaretto et al., 2020; Wang et al., 2021). Кроме того, эту волну связывают с ранними процессами категоризации стимулов, в том числе на основе правописания в задаче орфографического решения (Gonzalez-Garrido et al., 2014). Слова, написанные с ошибками, звучат как настоящие слова, однако их фонологические представления не соответствуют орфографическим репрезентациям этих слов в памяти. Таким образом, увеличение амплитуды P200 на правильно написанные слова в нашем исследовании отражает наличие орфографических представлений в памяти для правильно написанных слов.

Компонент N400 связывают с лексико-семантической обработкой, при этом уменьшение амплитуды этой волны отражает более легкий доступ к лексико-семантической информации (Kutas, Federmeier, 2000). По мнению некоторых авторов, амплитуда N400 отражает количество усилий, необходимых для интеграции орфографической, фонологической и семантической информации при лексической обработке (Grainger, Holcomb, 2009). В исследованиях, посвященных псевдооофонам, то есть вербальным стимулам, которые звучат как реальные слова, но их написание отличается (например, псевдооофон *BRANE* и слово *BRAIN* в английском языке), было показано увеличение амплитуды N400 для псевдооофонов по сравнению со словами (Briesemeister et al., 2009; Hasko et al., 2013; Gonzalez-Garrido et al., 2014). Увеличение амплитуды N400 для псевдооофонов связывают с конфликтом между орфографическими (не совпадают с реальными словами) и фонологическими (совпадают с реальными словами) представлениями, что затрудняет их интеграцию при лексической обработке (Briesemeister et al., 2009). В нашем исследовании слова, написанные с ошибками, являются псевдооофонами: они звучат как правильно написанные слова, однако их написание отличается, поэтому более отрицательная амплитуда N400 на слова, написанные с ошибками, по сравнению с правильно написанными словами, вероятно, отражает трудности интеграции орфографической и фонологической информации и затруднение лексической обработки для слов, написанных с ошибками. Это согласуется и с поведенческими данными – правильно написанные слова обрабатывались точнее, чем слова, написанные с ошибками: процент правильных ответов был больше на слова без

ошибок в двух группах с разным типом моторного ответа.

Вероятно, в задаче орфографического решения компоненты P200 и N400 отражают автоматические процессы распознавания орфографии, которые не зависят от типа моторного ответа. В то время как более поздний компонент P600 связан с процессами явного анализа и может зависеть от моторного ответа.

Орфографические эффекты компонента P600 могут быть связаны с процессами повторного анализа (Osterhout, Holcomb, 1992; Larionova et al., 2024), например, наблюдающиеся при сопоставлении прочитанного слова с уже известным (Гальперина и др., 2021). К функциональному значению P600 относят также перепроверку возможных ошибок обработки информации (Meerendonk et al., 2011), что может требовать повышенных ресурсов рабочей памяти. В то же время есть сведения о том, что амплитуда компонента P600 отражает процессы внимания, категоризации и принятия решений (Kutas et al., 2006), имея сходное функциональное значение с компонентом P300 (Leckey, Federmeier, 2020; Бойцова, Старченко, 2020). Ранее при сравнении задачи на пассивное чтение и задачи орфографического решения, требующей как оценки правильности, так и внимания к обоим типам предъявленных стимулов, в отличие от задачи чтения, мы показали, что в задаче с моторным ответом амплитуда компонента P600 была больше в центральных и задних областях по сравнению с задачей на пассивное чтение (Larionova et al., 2023). Эффекты P600 в настоящем исследовании наблюдались во фронтальной области (левая и средняя передние области интереса), что совместимо с топографией компонента P300, связанного с процессами внимания (Sassenhagen, Bornkessel-Schlesewsky, 2015). Контье и соавт. обнаружили, что во время задачи на определение правильности написания предложений амплитуда P600 была значительно больше в периоды низкой вариабельности времени реакции (высокое устойчивое внимание), чем в периоды высокой вариабельности времени реакции (низкое устойчивое внимание) (Contier et al., 2022). Напротив, на амплитуду N400 в их работе, как и в нашей, не влияла изменчивость времени реакции. В нашем исследовании показано, что только у испытуемых, которые получали инструкцию нажимать правой рукой в ответ на правильно написанные слова, а левой – на неправильно написанные, имеются различия по амплитуде компонента P600: она была больше на слова с ошибкой, чем на правильно написанные слова. У испытуемых с противоположной инструкцией данный эффект отсутствовал. На рис. 1 видно распределение времени реакции: действительно, для группы ИНСТР1 более компактное распределение, чем для группы ИНСТР2. Ведущая

рука и распределение внимания связаны: ранее было показано, что компоненты ССП, связанные с вниманием, возникающие через 100–250 мс после появления стимула, в основном модулировались рукой участников (Kourtis, Vingerhoets, 2016). Наши данные показывают, что поздний компонент Р600, вероятно, также связан с ведущей рукой. Следовательно, только у одной группы испытуемых, у которых мы предполагаем присутствие эффекта соответствия стимула и реакции, имеет место высокое устойчивое внимание, необходимое для успешного выполнения повторного анализа вербальной информации, отражающегося в Р600.

ВЫВОДЫ

1. Моторная реакция на правильно написанные слова у правшей короче для ведущей руки по сравнению с неведущей, что может быть проявлением эффекта совместимости стимула и реакции. В этом случае, правильно написанное слово кодируется как имеющее положительную полярность.

2. У участников, дававших ответ на правильно написанные слова ведущей рукой, наблюдались более выраженные различия между словами с ошибками и без ошибок на поведенческом уровне по сравнению с участниками, дававшими ответ на правильно написанные слова неведущей рукой, что свидетельствует о влиянии типа моторного ответа на поведенческие показатели в задаче орфографического решения.

3. В задаче орфографического решения компоненты ССП Р200 и N400, связанные с наличием орфографических представлений в памяти и лексико-семантической обработкой, могут отражать автоматические процессы распознавания орфографии, которые не зависят от типа моторного ответа.

4. Эффекты компонента Р600, отражающего процесс повторного анализа информации, выявляются только у испытуемых при совместимости стимула и моторной реакции, что может быть следствием устойчивости внимания, необходимого для успешной дифференциации слов на основе их написания.

ИНФОРМАЦИЯ О ВКЛАДЕ КАЖДОГО АВТОРА

Е.В. Ларионова и Ж.В. Гарах – концепция, проведение экспериментов, анализ данных; Е.В. Ларионова, Ж.В. Гарах, Е.А. Лушекина – интерпретация данных и обсуждение результатов исследования; Е.В. Ларионова – написание текста; Ж.В. Гарах и Е.А. Лушекина – редактирование текста статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации.

БЛАГОДАРНОСТИ

Мы благодарим А.Б. Ребрейкину за помощь в сборе данных на начальном этапе исследования.

УКАЗАНИЕ НА ОТСУТСТВИЕ КОНФЛИКТА ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Перед началом эксперимента все участники подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проведено с соблюдением принципов Хельсинкской декларации и было одобрено этической комиссией ИВНД и НФ РАН (протокол №03 от 15.07.2019).

УКАЗАНИЕ НА ДОСТУПНОСТЬ ПЕРВИЧНЫХ ДАННЫХ

Данные, собранные и проанализированные в ходе текущего исследования, доступны у соответствующего автора по обоснованному запросу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бойцова Ю.А., Старченко М.Г.* Потенциалы, связанные с событиями при выполнении теста Go/NoGo в подгруппах испытуемых с разным уровнем выраженности вербальной креативности. Журнал высшей нервной деятельности им И.П. Павлова. 2020. 70 (5): 609–615.
- Гальперина Е.И., Кручинина О.В., Станкова Е.П., Корнев А.Н.* Поздние компоненты связанных с событиями потенциалов у детей, подростков и взрослых при чтении слов. Журнал высшей нервной деятельности им И.П. Павлова. 2021. 71 (4): 500–514.
- Bakos S., Landerl K., Bartling J., Schulte-Körne G., Moll K.* Neurophysiological correlates of word processing deficits in isolated reading and isolated spelling disorders. *Clinical Neurophysiology*. 2018. 129 (3): 526–540.
- Bechtold L., Cospes S.H., Malyshevskaya A., Montefinese M., Morucci P., Niccolai V., Repetto C., Zappa A., Shtyrov Y.*

- Brain Signatures of Embodied Semantics and Language: A Consensus Paper. *Journal of cognition*. 2023. 6 (1): 61.
- Bermúdez-Margaretto B., Beltrán D., Shtyrov Y., Dominguez A., Cuetos F.* Neurophysiological Correlates of Top-Down Phonological and Semantic Influence during the Orthographic Processing of Novel Visual Word-Forms. *Brain Sciences*. 2020. 10 (10): 1–19.
- Briesemeister B.B., Hofmann M.J., Tamm S., Kuchinke L., Braun M., Jacobs A.M.* The pseudohomophone effect: evidence for an orthography-phonology-conflict. *Neuroscience letters*. 2009. 455 (2): 124–128.
- Carreiras M., Vergara M., Barber H.* Early event-related potential effects of syllabic processing during visual word recognition. *Journal of cognitive neuroscience*. 2005. 17 (11): 1803–1817.
- Chouamo A. K., Griego S., Susana Martinez Lopez F.* Reaction time and hand dominance. *The Journal of Science and Medicine*. 2021.
- Contier F., Weymar M., Wartenburger I., Rabovsky M.* Sustained Attention as Measured by Reaction Time Variability Is a Strong Modulator for the P600, but Not the N400. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2022. 34 (12): 2297–2310.
- Corballis M.C.* From mouth to hand: Gesture, speech, and the evolution of right-handedness. *Behavioral and Brain Sciences*. 2003. 26 (02).
- Curro T., Candidi M., Calvo-Merino B.* Inhibitory mechanisms are affected by stimulus-response congruency. *Current Research in Behavioral Sciences*. 2023. 4. 100108.
- Dehaene S., Dupoux E., Mehler J.* Is numerical comparison digital? Analogical and symbolic effects in two-digit number comparison. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*. 1990. 16 (3): 626–641.
- Gevers W., Reynvoet B., Fias W.* The mental representation of ordinal sequences is spatially organized. *Cognition*. 2003. 87 (3): B87–B95.
- Gevers W., Santens S., Dhooge E., Chen Q., Bossche L. Van den, Fias W., Verguts T.* Verbal-spatial and visuospatial coding of number–space interactions. *Journal of Experimental Psychology: General*. 2010. 139 (1): 180–190.
- González-Garrido A.A., Gómez-Velázquez F.R., Rodríguez-Santillán E.* Orthographic Recognition in Late Adolescents. *Clinical EEG and Neuroscience*. 2013. 45 (2): 113–121.
- González-Garrido A.A., Gómez-Velázquez F.R., Zarabozo D., Zarabozo-Hurtado D., Joshi R.M.* ERP effects of word exposure and orthographic knowledge on lexical decisions in Spanish. *Journal of Behavioral and Brain Science*. 2015. 5 (6). 185–193.
- Grainger J., Holcomb P.J.* Watching the Word Go by: On the Time-course of Component Processes in Visual Word Recognition. *Language and linguistics compass*. 2009. 3 (1): 128–156.
- Gut M., Szumska I., Wasilewska M., Jaśkowski P.* Are low and high number magnitudes processed differently while resolving the conflict evoked by the SNARC effect? *International Journal of Psychophysiology*. 2012. 85 (1): 1: 7–16.
- Hasko S., Groth K., Bruder J., Bartling J., Schulte-Körne G.* The time course of reading processes in children with and without dyslexia: an ERP study. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2013. 7: 570.
- Hutchinson S., Louwerse M.M.* Language statistics explain the spatial–numerical association of response codes. *Psychonomic Bulletin & Review*. 2013. 21 (2): 470–478.
- Kong F.* Space–valence associations depend on handedness: evidence from a bimanual output task. *Psychological Research*. 2013. 77 (6): 773–779.
- Kourtis D., Vingerhoets G.* Evidence for dissociable effects of handedness and consistency of hand preference in allocation of attention and movement planning: An EEG investigation. *Neuropsychologia*. 2016. 93. 493–500.
- Kumar S., Yoon E.Y., Humphreys G.W.* Perceptual and motor-based responses to hand actions on objects: evidence from ERPs. *Experimental Brain Research*. 2012. 220 (2): 153–164.
- Kutas M., Federmeier K.D.* Electrophysiology reveals semantic memory use in language comprehension. *Trends in cognitive sciences*. 2000. 4 (12): 463–470.
- Kutas M., Van Petten C.K., Kluender R.* Psycholinguistics Electrified II (1994–2005). *Handbook of Psycholinguistics*. 2006. 659–724.
- Larionova E., Garakh Z., Martynova O.* Top-down modulation of brain responses in spelling error recognition. *Acta Psychologica*. 2023. 235. 103891.
- Larionova E.V., Martynova O.V.* Frequency Effects on Spelling Error Recognition: An ERP Study. *Frontiers in Psychology*. 2022. 13. 1977.
- Larionova E., Rebreikina A., Martynova O.* Electrophysiological signatures of spelling sensitivity development from primary school age to adulthood. *Scientific Reports*. 2024. 14. 7585.
- Leckey M., Federmeier K.D.* The P3b and P600(s): Positive contributions to language comprehension. *Psychophysiology*. 2020. 57 (7).
- Macnamara A., Keage H.A.D., Loetscher T.* Mapping of non-numerical domains on space: a systematic review and meta-analysis. *Experimental Brain Research*. 2017. 236 (2): 335–346.
- Montant M., Schön D., Anton J.L., Ziegler J.C.* Orthographic Contamination of Broca’s Area. *Front Psychol. Frontiers in Psychology*. 2011. 2. 378.
- Osterhout L., Holcomb P.J.* Event-related brain potentials elicited by syntactic anomaly. *Journal of Memory and Language*. 1992. 31 (6): 785–806.
- Peirce J., Gray J.R., Simpson S., MacAskill M., Höchenberger R., Sogo H., Kastman E., Lindeløv J.K.* PsychoPy2: Experiments in behavior made easy. *Behavior research methods*. 2019. 51 (1): 195–203.
- Proctor R.W., Cho Y.S.* Polarity correspondence: A general principle for performance of speeded binary

- classification tasks. *Psychological Bulletin*. 2006. 132 (3): 416–442.
- Pulvermüller F.* Words in the brain's language. *Behavioral and Brain Sciences*. 1999. 22 (2): 253–279.
- Sánchez-Vincitore L. V., Avery T., Froud K.* Word-related N170 responses to implicit and explicit reading tasks in neoliterate adults. *International Journal of Behavioral Development*. 2018. 42 (3): 321–332.
- Sassenhagen J., Bornkessel-Schlesewsky I.* The P600 as a correlate of ventral attention network reorientation. *Cortex*. 2015. 66. A3–A20.
- Sellaro R., Treccani B., Job R., Cubelli R.* Spatial coding of object typical size: evidence for a SNARC-like effect. *Psychological Research*. 2014. 79 (6): 950–962.
- Tucker M., Ellis R.* On the relations between seen objects and components of potential actions. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*. 1998. 24 (3): 830–846.
- Uccula A., Enna M., Treccani B.* Compatibility between response position and either object typical size or semantic category: SNARC and MARC-like effects in primary school children. *Journal of Experimental Child Psychology*. 2020. 189. 104682.
- Van de Meerendonk N., Indefrey P., Chwilla D.J., Kolk H.H.J.* Monitoring in language perception: Electrophysiological and hemodynamic responses to spelling violations. *NeuroImage*. 2011. 54 (3): 2350–2363.
- Wang Y., Jiang M., Huang Y., Qiu P.* An ERP Study on the Role of Phonological Processing in Reading Two-Character Compound Chinese Words of High and Low Frequency. *Frontiers in Psychology*. 2021. 12. 490.
- Yang Y., Weiss P.H., Fink G.R., Chen Q.* Hand preference for the visual and auditory modalities in humans. *Scientific reports*. 2021. 11 (1): 7868.
- Zhang Z., Zeidman P., Nelissen N., Filippini N., Diedrichsen J., Bracci S., Friston K., Rounis E.* Neural Correlates of Hand–Object Congruency Effects during Action Planning. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2021. 33 (8): 1487–1503.

RIGHT IS IT RIGHT? INFLUENCE OF THE TYPE OF MOTOR RESPONSE ON BEHAVIORAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL INDICATORS DURING THE ORTHOGRAPHIC DECISION TASK

E. V. Larionova[#], Zh. V. Garakh, E. A. Luschekina

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology Russian Academy of Science, Moscow, Russia
[#]*e-mail: larionova.ekaterin@gmail.com*

The role of the sensorimotor component in the processing of verbal information is currently widely discussed. We hypothesize that the type of motor response may influence behavioral and electrophysiological performance in an orthographic decision task. Event-related potentials (ERPs) were recorded in 42 right-handers during an orthographic decision task. Half of the participants were instructed to press the right button with their right hand upon encountering correctly spelled words and the left button with their left hand upon encountering misspelled words, while the other half followed the opposite instruction. The motor response to correctly spelled words was shorter for the dominant hand compared to the non-dominant hand, which may be due to the coincidence of semantic and motor representations (stimulus-response compatibility effect). In addition, reaction times to incorrectly spelled words were longer than to correctly spelled words only in the group of participants who responded with their dominant hand to correctly spelled words. The P200 and N400 ERP components did not depend on the type of motor response. However, in the group of participants who pressed correctly spelled words with their right hand, the amplitude of the P600 component was greater for misspelled words compared to correctly spelled words. Thus, the type of motor response influenced the effects associated with word spelling recognition.

Keywords: ERP, EEG, orthography, spelling, motor response, stimulus-response compatibility, embodied cognition

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

УДК 616-092.9+59.084+59.088

**СОЦИАЛЬНАЯ ИЗОЛЯЦИЯ ВЫЗЫВАЕТ АДДИКТИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ
И УВЕЛИЧЕНИЕ ВЫБРОСА ДОФАМИНА
В ПРИЛЕЖАЮЩЕМ ЯДРЕ В ОТВЕТ НА СТИМУЛЯЦИЮ ЗОНЫ
ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ПОДКРЕПЛЕНИЯ**

© 2024 г. С. С. Пюрвеев^{1, 2}, А. А. Лебедев^{1, *}, В. В. Сизов¹, Е. Р. Бычков^{1, 3},
В. Н. Мухин¹, Н. Д. Надбитова¹, А. В. Дробленков¹, П. Д. Шабанов¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины»,
Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
*e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Поступила в редакцию 25.04.2024 г.

После доработки 07.06.2024 г.

Принята к публикации 22.07.2024 г.

Исследование роли социальной изоляции в патогенезе аддиктивных расстройств поведения является важной медико-биологической проблемой. Особое значение имеют ограничения социального опыта в онтогенезе. В работе сделана попытка найти связь между социальной изоляцией в онтогенезе и импульсивно-компульсивным поведением как индикатором преморбидного фона для игровой и иных форм поведенческих зависимостей. Исследовали механизмы аддиктивного поведения у крыс, выращенных в изоляции (IS), с помощью анализа внеклеточного высвобождения дофамина в ответ на стимуляцию зоны положительного подкрепления. До проведения опытов самцов крыс содержали в индивидуальных клетках с 21-го дня рождения по 90-й день. Для изучения элементов аддиктивного поведения применяли вариант Iowa Gambling Task в 3-лучевом лабиринте и метод выработки компульсивного переедания, используя прерывистое потребление высококалорийной пищи. Для изучения компульсивного поведения применяли тест закапывания шариков на фоне отмены высококалорийной диеты. Производили операции по вживлению электродов в вентральную тегментальную область (VTA) и в прилежащее ядро у крыс, проявляющих элементы аддиктивного поведения в 3-лучевом лабиринте. Далее этих животных обучали реакции самостимуляции VTA. Регистрацию высвобождения дофамина осуществляли телеметрически у свободно передвигающихся крыс в ответ на электрическое раздражение зоны самостимуляции VTA. Для определения изменений уровня дофамина во внеклеточной среде прилежащего ядра использовали метод циклической вольтамперометрии с быстрым сканированием. IS меньше заходили в рукав лабиринта с высокой степенью вероятности, но с низким вознаграждением и больше заходили в рукав с низкой степенью вероятности, но с высоким вознаграждением, что связано с появлением импульсивности в поведении. В модели компульсивного переедания у IS число подходов к кормушке увеличивалось, а на фоне отмены высококалорийной пищи IS были более активны в тесте закапывания шариков. У IS, проявляющих элементы аддиктивного поведения в 3-лучевом лабиринте, содержание внеклеточного дофамина в ответ на электрическое раздражение зон самостимуляции VTA не выявило различий по сравнению с контрольной группой крыс с аддиктивным поведением в лабиринте. В то же время у IS, проявляющих элементы аддиктивного поведения в лабиринте, наблюдался более выраженный дофаминовый ответ на комплексный раздражитель: условный сигнал, используемый при обучении в лабиринте, свет + стимуляция VTA. Таким образом, выращивание в IS вызывает повышение высвобождения дофамина в прилежащем ядре в ответ на стимуляцию зоны положительного подкрепления, ассоциированную с элементами аддиктивного поведения — импульсивностью и компульсивностью.

Ключевые слова: социальная изоляция, внеклеточный дофамин, аддиктивное поведение, самостимуляция

DOI: 10.31857/S0044467724040083

ВВЕДЕНИЕ

Исследование роли социальной изоляции в патогенезе аддиктивных расстройств поведения является важной медико-биологической проблемой. Особое значение имеют ограничения социального опыта в онтогенезе. В данной работе сделана попытка найти связь между социальной изоляцией в онтогенезе и импульсивно-компульсивным поведением как индикатором преморбидного фона для игровой и иных форм поведенческих зависимостей. В настоящей работе исследовали механизмы аддиктивного поведения у крыс, выращенных в изоляции (IS), с помощью анализа внеклеточного высвобождения дофамина в ответ на стимуляцию зоны положительного подкрепления. В то же время в доступной литературе исследований высвобождения дофамина в ответ на стимуляцию зоны положительного подкрепления после предварительной ее идентификации у крыс IS показано не было.

Действие стрессоров в раннем возрасте повышает вероятность формирования психических и аффективных расстройств, употребление алкоголя и психоактивных средств (Watt et al., 2017). Показано, что эмоциональные стрессы в раннем онтогенезе коррелируют с распространением алкогольной и наркотической зависимости (Douglas et al., 2010). Выращивание грызунов в условиях социальной изоляции (IS) может служить моделью хронического стресса (Григорьян и др., 2022; Lebedev et al., 2023). У животных IS наблюдается повышенное потребление алкоголя и самовведение кокаина (Butler et al., 2016), тревожное и депрессивно-подобное поведение (Krupina et al., 2020; Павлова и др., 2022), снижение адаптации в среде (Han et al., 2012), повышение потребления пищи (Лебедев и др., 2021). У IS отмечен комплекс поведения с агрессивностью и увеличением активности, но при этом — с повышенной депрессивностью и тревожностью, так называемый «синдром социальной изоляции». Он развивается на основе повышения чувствительности звеньев подкрепляющей системы мозга (Шабанов и др., 2004). Наличие синдрома создает предпосылки для формирования у животных IS аддиктивного поведения, химических и нехимических зависимостей и предполагает возможность изучения у них аддиктивных расстройств поведения (Пюрвеев и др., 2023). Действие алкоголя и прихотропных средств у животных IS было показано ранее, в то же время нехимические зависимости (такие как пищевая, игровая и др.) не получили должной разработки. При исследовании нехимической зависимости объектом изучения является поведенческий паттерн, а не психоактивное вещество. Нехимические зависимости имеют много общего с химическими: механизмы формирования, наличие синдрома отмены, а также общие

психофизиологические и нейробиологические характеристики (Егоров, 2020).

Нехимические зависимости имеют общие характеристики с расстройствами обсессивно-компульсивного спектра и расстройствами импульсивного спектра, где заболевания характеризуются рискованным поведением (Егоров, 2020). Компульсивное (приступообразное) переедание (compulsive overeating, binge eating disorder) — нарушение пищевого поведения, включено в DSM-5, является формой проявления нехимической зависимости и поведенческим расстройством импульсивности и компульсивности. В последние годы начали применять модели компульсивного переедания на животных (Лебедев и др., 2023). Игровое расстройство (gambling) — аддиктивное побуждение, направленное на вознаграждение большей силы, проблемный паттерн повторяющихся игр, включено в DSM-5 в качестве нехимической формы зависимости. Сюда входят офлайн- и онлайн-игры. Игровая зависимость является поведенческим расстройством импульсивности и компульсивности. В последние годы начали применять модели игровой зависимости на животных (Пюрвеев и др., 2023).

С клиническими проявлениями игровой и пищевой зависимостей связывают нарушение нейронных систем мезолимбической системы, префронтальной коры, поясной коры, гиппокампа, миндалины, орбитофронтальной коры, островковой коры и стриатума (Raimo et al., 2021). Очевидным является вклад медиаторных систем мозга — серотониновой, опиоидной, CRH, глутамата, ГАМК при ведущей роли дисфункции дофаминовой системы (Lebedev et al., 2023).

В настоящей работе мы регистрировали физические повышения внеклеточного уровня дофамина у IS в прилежащем ядре (NAc) в ответ на стимуляцию зоны положительного подкрепления вентральной тегментальной области (VTA). NAc и VTA, структуры дофаминовой системы мозга, играют важную роль в формировании механизмов подкрепления и регуляции стресса в онтогенезе. Система дофамина продолжает развиваться на протяжении всего периода до полового созревания, а воздействие стрессовых и аверсивных раздражителей может ее нарушить (Мухин и др., 2017). Во время постнатального развития наблюдаются изменения плотности рецепторов дофамина, содержания тирозингидроксилазы, базального дофамина и экспрессии его рецепторов (Doremus-Fitzwater et al., 2016). Хронический стресс в подростковом периоде приводит к потере экспрессии и функции D₃ рецепторов дофамина в гиппокампе (Seo et al., 2015).

У животных IS показаны устойчивые изменения дофаминергической передачи. У крыс IS отмечен низкий уровень внеклеточного дофамина в NAc (Karkhanis et al., 2016), но содержание и обмен

дофамина в мозге у IS были выше (Miura et al., 2002). Высвобождение дофамина, вызванное электрической стимуляцией, у IS также было выше, как и его обратный захват (Yorgason et al., 2016). У крыс IS отмечалось увеличение высвобождения дофамина, вызванное воздействием этанола, кокаина и электрической стимуляции по лапам (Karkhanis et al., 2014). Таким образом, базальный уровень дофамина у IS снижен, а его ответные реакции на стимулы оказываются сильнее, возможно, из-за изменений возбудимости дофаминовых нейронов или механизмов, связанных с высвобождением дофамина.

Целью работы было изучить дофаминовые механизмы аддиктивного поведения на моделях пищевой и игровой зависимости у крыс IS с помощью анализа высвобождения дофамина во внеклеточное пространство NAc в ответ на электрическое раздражение зоны самостимуляции VTA.

МЕТОДИКА

Эксперименты проведены на 38 половозрелых крысах самцах Вистар массой 250–300 г (рис. 1). Предварительно для их выращивания в изоляции были получены самки 17–18 дней беременности из питомника «Рапполово» (Тосненский район Ленинградской области). Контролировали рождение крысят и помещение их в условия социальной изоляции. В виварии ФБГНУ «ИЭМ» животных содержали в стандартных клетках (40 × 50 × 20 см) при свободном доступе к воде и гранулированному корму. Использовали световой режим с 8.00 до 20.00 и при температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$.

Модель социальной изоляции. На следующий день после окончания молочного вскармливания, т.е. на 21-й день после рождения, самцов помещали в индивидуальные клетки (40 × 30 × 25 см³). Крыс содержали при температуре +23°C. К началу опыта возраст животных IS и сгруппированных крыс (GR) был одинаков (90–100 дней). Как было показано в наших исследованиях, социальная изоляция в период с 21 по 100 сутки после рождения вызывает комплекс поведения с агрессивностью и увеличением активности, но при этом – с повышенной депрессивностью и тревожностью, так называемый «синдром социальной изоляции». Он развивается на основе повышения чувствительности звеньев подкрепляющей системы мозга (Шабанов и др., 2004). После каждого опыта IS помещались в свои индивидуальные клетки.

Для исследования импульсивности при игровой зависимости применяли вариант Iowa Gambling Task (Lebedev et al., 2023). Идея теста состоит в возможности изучения предпочтения животным подкрепления разной силы и вероятности. Установка (модифицированный 3-лучевой лабиринт) включала стартовую площадку (33 × 50 × 35 см) и 3 рукава

(по 50 × 15 × 35 см). В конце каждого из рукавов находилась кормушка с автоматическим управлением. Пищевое подкрепление (семена подсолнечника) осуществлялось при достижении кормушки. Когда животное выходило из рукава на стартовую площадку, происходила подача следующего подкрепления. Фиксировали побежки к кормушке и возвращения в стартовую камеру в течение 10 мин. Животных обучали ежедневно 1 раз в течение 21 дня. Животных кормили, ограничивая время питания, 4 ч в сутки, при этом осуществлялся свободный доступ к воде.

Эксперименты по обучению крыс в трехлучевом лабиринте проводили в 2 этапа. На первом этапе применяли тренировочный (упрощенный) режим пищевого подкрепления для образования условной связи (рукав – кормушка). При каждом выборе рукава 1 животное получала одно семя подсолнечника. При каждом выборе рукава 2 подавали 2 семени и при каждом выборе рукава 3 осуществляли подачу 3 семян. Тренировочный режим подачи пищевого подкрепления длился 5 дней. В течение последующих двух дней эксперименты не осуществляли. На 8-й день приступали ко второму этапу обучения и изменяли режим пищевого подкрепления с разной вероятностью и силой подкрепления. При каждом заходе рукава автоматически включался свет 100лк в течение 2 секунд. В рукаве 1 подавали два семени (режим подкрепления FR1-2). При этом каждое достижение кормушки подкреплялось пищей. В рукаве 2 подавали 3 семени в режиме FR2-3 и подкрепляли каждую вторую побежку к кормушке, в рукаве 3 подавали 4 семени в режиме FR3-4 (т.е. только каждая 3-я побежка к кормушке подкреплялась пищей). Таким образом, без вознаграждения оставались 1/2 заходов во 2-й рукав и 2/3 заходов в 3-й рукав лабиринта. В этом режиме крыс обучали 2 недели. На 1-м и 2-м этапах обучения применяли разное по силе и вероятности подкрепление для моделирования ситуации, приближенной к азартным играм к концу обучения (Persons et al., 2017). Крыс, не совершавших заходы в рукава лабиринта, из эксперимента изымали (не более 15%) (Lebedev et al., 2023).

Метод компульсивного переедания высококалорийной пищи (Boggiano et al., 2007). Крысы получали в течение 1 ч доступ к пище с высоким содержанием углеводов раз 3 дня в течение 30 дней. Высококалорийная пища представляла собой пасту, приготовленную путем смешивания шоколадной пасты Nutella (Ferrero, Alba, Турин, Италия), измельченного гранулированного корма для крыс (4RF18; Mucedola; Settimo Milanese) и воды в следующем соотношении вес/вес соотношение: 52% Nutella, 33% пищевых гранул и 15% воды. Калорийность рациона при этом составляла 3.63 ккал/г. Стандартный гранулированный корм

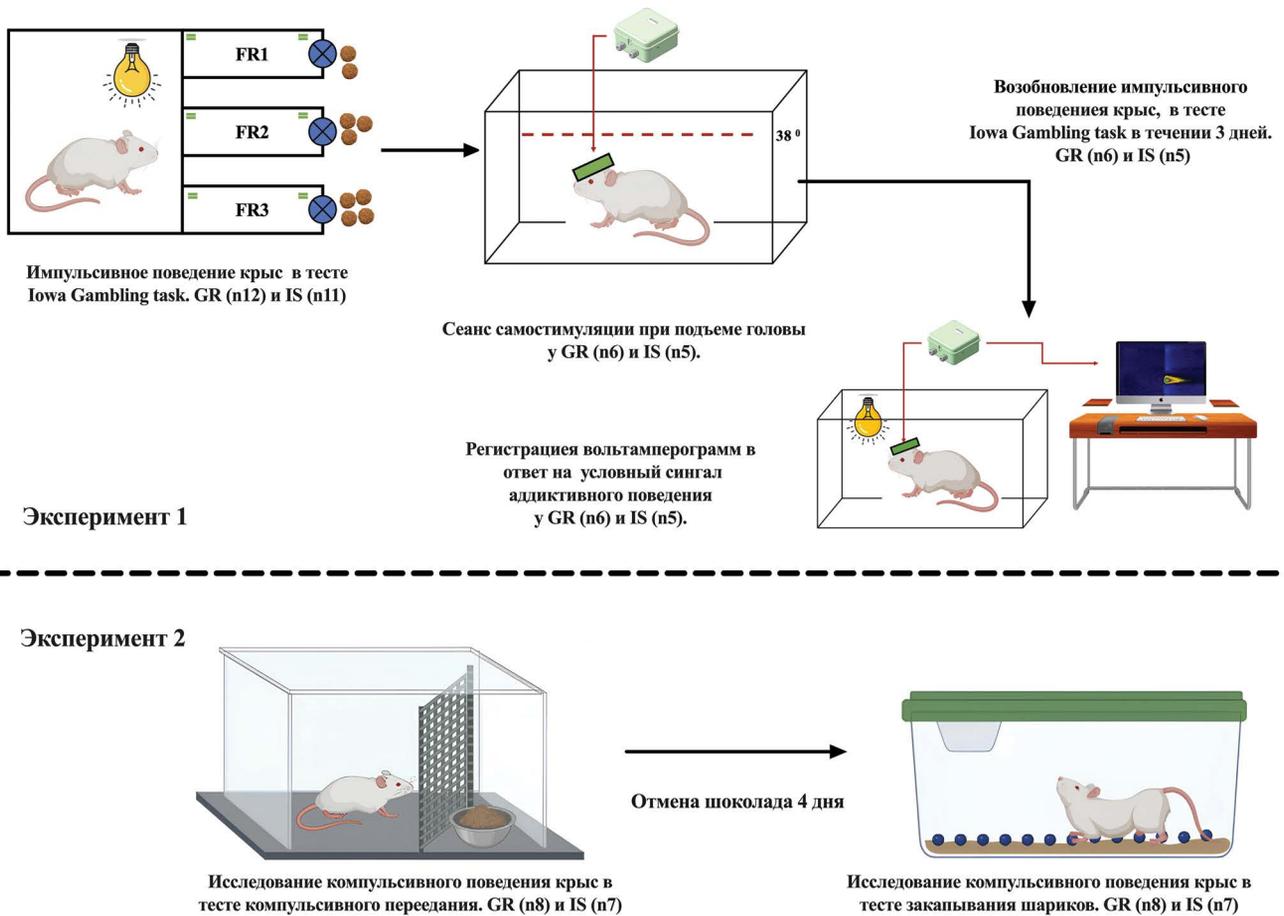


Рис. 1. Общий дизайн эксперимента.
Fig. 1. General experimental design.

для крыс подавался каждый день из расчета суточной нормы питания. Потребление смеси пасты Nutella подавалось в отдельной кормушке.

Высококалорийную пищу помещали в 5 см досягаемости от животных за 15 мин до ее подачи и при полном визуальном контакте. Животное могло видеть пищу и ощущать ее запах. Животных IS содержали и кормили в своих домашних клетках. Животных GR за 2 до эксперимента рассаживали в одиночные клетки с наличием комбикорма и подавали пищевое подкрепление согласно протоколу исследования с помощью видеорегистрации. Регистрировали следующие параметры пищевого поведения: количество съеденной высококалорийной пищи за 1 ч доступа и число подходов кормушке. Вес животных определяли 1 раз в неделю в строго установленный день.

Тест «закапывание шариков». Тест применяется для изучения обсессивно-компульсивных расстройств. Тестирование проводили на фоне отмены высококалорийной диеты: через 4 дня после подачи шоколадной пасты. В клетку (20 × 25 × 18 см)

помещали опилки и равномерно 20 стеклянных шариков диаметром 1 см. Животное в течение 30 мин исследовало клетку с шариками. Определяли число шариков, закрытых опилками более чем на две трети (Dixit et al., 2020)

Операцию по вживлению электродов производили у животных, предпочитающих совершать заходы в рукав трехлучевого лабиринта (GR (n = 8) и IS (n = 7)). Животных, не предпочитающих заходы в рукав трехлучевого лабиринта (не демонстрирующих отчетливые элементы аддиктивного поведения), не оперировали. Крыс наркотизировали золетилом-100, 50 мг/кг (Valdepharm, Франция). В VTA вживляли электрод для стимуляции (стальной биполярный электрод толщиной 0.2 мм с изоляцией). Координаты электрода относительно брегмы: AP = -5.3 мм, L = 0.8 мм, H = 8.2 мм (Paxinos, Watson, 2005). Для регистрации повышений уровня DA в NA сипсилатерально вживляли углеродный электрод в стеклянной изоляции (длина не покрытого изоляцией конца углеволокна 100 мкм и толщина 7 мкм). Электрод для регистрации имплантировали согласно

координатам: AP = +2.0 мм (от брегмы); L = 1.2 мм; H = 7.3 мм от поверхности черепа (Paxinos, Watson, 2005). Вживляли также электрод сравнения диаметром 3 мм из прессованного Ag/AgCl по координатам: AP = +5.5 мм (от брегмы); L = 0. Для крепления электрода на поверхности черепа использовался акрил с УФ-отверждением. Далее в течение 1 недели животных содержали в индивидуальных клетках для восстановления после оперативного вмешательства (Пюрвеев и др., 2022).

Для проведения настоящих исследований нами был разработан аппаратно-программный комплекс регистрации высвобождения дофамина методом быстросканирующей циклической вольтамперометрии при электрической стимуляции зоны положительного подкрепления. Эксперимент выполнен с помощью телеметрического аппаратно-программного комплекса «Циклон», включающего в себя несколько блоков: блок быстросканирующей циклической вольтамперометрии (FSCV) (потенциостат), электрический раздражитель (стимулятор нервной ткани), световой и звуковой раздражитель, акселерометр для определения положения головы, блок видеорегистрации положения крысы (Сизов и др., 2023).

Эксперименты по изучению реакции самостимуляции проводили на двух группах животных GR (n = 8) и IS (n = 7) в кольцевой камере (внешним диаметром 50 см и внутренним диаметром 26 см). Определяли число подъемов головы на 38° и порог реакции самостимуляции (в мкА) за 10 мин опыта. Реакцию самораздражения проводили в режиме FR1, т.е. каждый подъем головы подкрепляли электрической стимуляцией VTA (длительность прямоугольного импульса 1 мс с частотой 100 Гц в течение 0.5 с). При определении порога раздражения подавался электрический ток нарастающими порциями длительностью по 5 с шагом по 2 мкА в навязанном режиме до появления отчетливых реакций подъема головы. Далее повышали силу тока на 50% от пороговых значений и затем ее снижали (шаг 2 мкА длительностью стимуляции 5 с) до исчезновения реакций подъема головы (Сизов и др., 2023). При тестировании реакции самостимуляции подбирали оптимальную для самостимуляции силу тока. Животных, которые не обучались реакции самостимуляции в круговой камере, из эксперимента изымали. После проведения экспериментов по определению наличия реакции самостимуляции VTA крыс тестировали в трехлучевом лабиринте в течение трех последовательных дней для возобновления элементов аддиктивного поведения в соответствии с протоколом подачи раздражителей при возобновлении условной реакции предпочтения места (Scherma et al., 2021).

Регистрацию высвобождения DA осуществляли телеметрически у крыс в свободном поведении в ответ на электрическое раздражение зоны самостимуляции VTA. Выброс дофамина оценивали

по изменению его внеклеточного уровня в прилежащем ядре *in vivo* методом циклической вольтамперометрии с быстрым сканированием (FSCV) (Пюрвеев и др., 2022). После определения порога для самостимуляции силу тока повышали на 50% от пороговой и проводили запись кинетики высвобождения дофамина в NAc у контрольных и экспериментальных животных в ответ на электростимуляцию VTA. Эти значения принимали за базовый или контрольный уровень высвобождения дофамина у животных без воздействия внешних факторов. В дальнейшем навязанная электростимуляция зоны самораздражения VTA сопровождалась включением условного сигнала, который применялся при обучении и тестировании в трехлучевом лабиринте (включение света лампы 100 лк в течение 2 сек), и производили запись вольтаграммы. Эти значения принимали за «экспериментальный» уровень высвобождения дофамина у животных с воздействием внешних факторов. Раздражение VTA осуществляли в навязанном режиме одиночной пачкой прямоугольных электрических импульсов (сила тока выше пороговой для самостимуляции на 50%, длительность импульса 1 мс с частотой 100 Гц в течение 0.5 сек).

Для регистрации повышений уровня дофамина в ответ на стимуляцию VTA использовали потенциал удержания 0.4В и продолжительность сканирования – 9 мс. Сканирующий импульс при этом подавали каждые 100 мс. Величина анодного предела составляла +1.3 В. Для анализа полученных данных применяли веб-приложение Analysis Kid с открытым исходным кодом. Приложение Analysis Kid разработано лабораторией Nashemi Lab, позволяет визуализировать, калибровать, и фильтровать нейрохимические сигналы (Mena et al., 2022).

По завершении экспериментов был произведен морфологический контроль локализации положения электродов. Крыс умерщвляли передозировкой этиминала натрия и перфузировали физиологическим раствором, затем фиксировали в формалине, мозг выделяли и заливали целлоидином, делали фронтальные срезы и окрашивали крезоловым фиолетовым по методу Ниссля (рис. 2). Область локализации электродов верифицировали после завершения эксперимента в гистологических срезах мозга, используя стереотаксический атлас (Paxinos, Watson, 2005). Для морфологической верификации следа электрода для электростимуляции в VTA делали фронтальный разрез на уровне «Bregma –5.3 мм», согласно стереотаксическому атласу. В этой области головного мозга ткань VTA наиболее обширна и представлена дофаминергическим паранигральным ядром. Для верификации следа электрода и регистрации в прилежащем ядре делали фронтальный срез на уровне «Bregma +2.7 мм» согласно атласу. Далее продолжали иссекать срезы на протяжении 0.7–1 мм до той области переднего мозга, в которой

прилежащее ядро занимает наибольшую площадь (рис. 2). В этой части мозга передняя комиссура смещалась к верхней медиальной части ядра, тогда как в его наиболее крупной средней области располагался след электрода для регистрации (рис. 2).

Для статистической обработки полученных данных применяли программу GraphPad Prism 8.1 (GraphPad Software, США). Для оценки соответствия распределений случайных величин гауссовым использовали критерий нормальности Д'Агостино-Пирсона. Анализ данных проводили с помощью методов непараметрической статистики с использованием U-критерия Манн-Уитни для малых выборок. Данные на рисунках представлены в (Q1, Me, Q3). Различия считали статистически значимыми при значении $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В первые дни обучения животных в лабиринте для регистрации элементов игровой зависимости у животных наблюдалась двигательная активность и обнюхивания на стартовой площадке с наличием

заходов в рукава лабиринта. Крысы, предпочитавших получать подкрепление в 1-м рукаве с низким вознаграждением, но наибольшей его вероятностью рассматривали как животных со снижением импульсивности. Появление импульсивности было связано с заходами в 3-й рукав с более высоким подкреплением (4 семени), но с самой низкой вероятностью. При этом животные совершали многочисленные заходы в 3-й рукав лабиринта при очевидном снижении общего числа полученного вознаграждения по сравнению с крысами, предпочитавшими заходы в 1-й и даже во 2-й рукав. Животные GR в 2.3 раза больше заходили в 1-й рукав лабиринта по сравнению с IS ($p < 0.001$ по критерию Манн-Уитни) и получали пищевое подкрепление с высокой степенью вероятности, но с низким вознаграждением. Животные IS по сравнению с GR в 2 раза больше заходили в 3-й рукав лабиринта ($p < 0.001$ по критерию Манн-Уитни) и получали пищевое подкрепление с низкой степенью его вероятности, но с высоким вознаграждением (рис. 3 (a)). При тестировании животных в последние дни обучения выявлено, что отличия у животных IS по сравнению с GR по числу заходов в 3-й рукав лабиринта

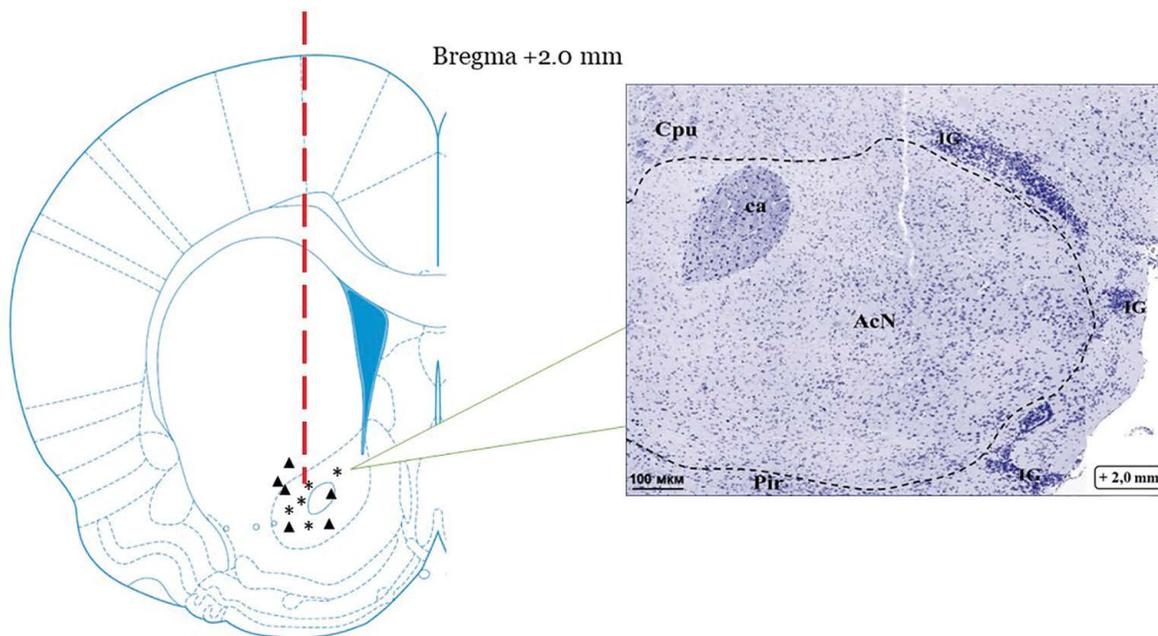


Рис. 2. Морфологический контроль локализации электродов в головном мозге крыс. *Примечание.* Справа – передняя часть AcN (прилежащего ядра) с дефектом мозга из области вживления электрода для регистрации на уровне Bregma +2.0. Обозначения: AcN – прилежащее ядро, ca – передняя спайка мозга (расположена внутри ядра); Cpu – полосатое тело, IC – обонятельные ядра, Pir – грушевидная кора (сопредельные нервные центры). Окраска крезильовым фиолетовым по методу Ниссля. Ок. $\times 10$, об. $\times 10$. Слева – картирование исследованных точек регистрации AcN.

Fig. 2. Morphological control of electrode localization in the rat brain. *Note.* On the right – the anterior part of the AcN (*nucleus accumbens*) with brain defect from the electrode insertion site for recording at Bregma +2.0 level. Abbreviations: AcN – *nucleus accumbens*, ca – anterior spike of the brain (located within the nucleus); Cpu – striatum, IC – olfactory nuclei, Pir – piriform cortex (adjacent neural centers). Stained with cresyl violet using the Nissl method. Mag. $\times 10$, obj. $\times 10$. On the left – mapping of the investigated recording points in AcN.

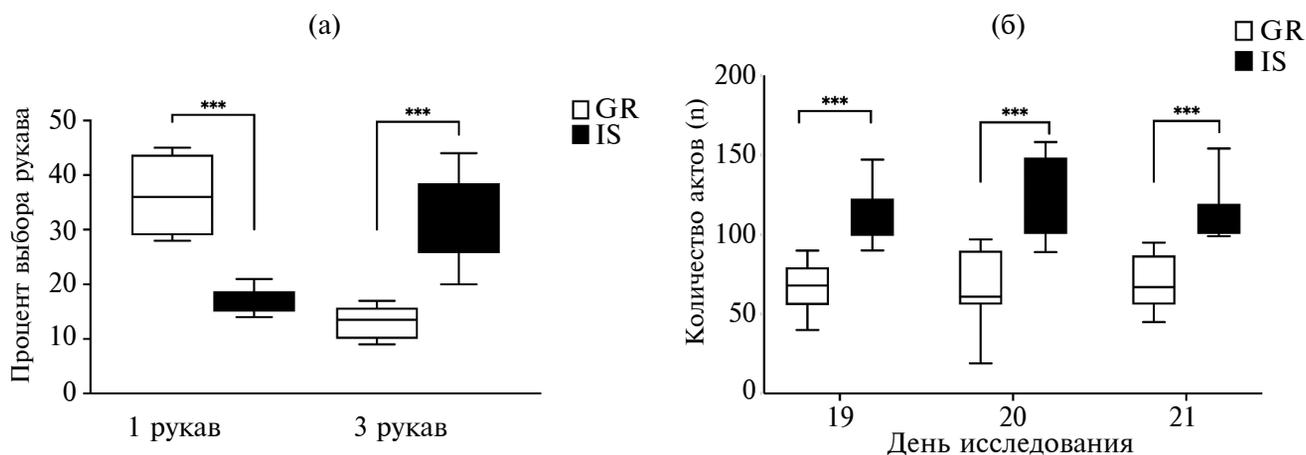


Рис. 3. Импульсивное поведение крыс, выращенных в изоляции, в тесте Iowa Gambling task. (а) – Процент заходов в рукава лабиринта. Показаны заходы в 1-й и 3-й рукава. Данные представлены в виде медианы (25–75-й процентиля). * – $p < 0.001$ различия между GR (n12) и IS (n11) по критерию Манн–Уитни. (б) – Число заходов в 3-й рукав лабиринта Iowa Gambling task. Показаны 19-й, 20-й и 21-й дни тестирования. Данные представлены в виде медианы (25–75-й процентиля). * – $p < 0.001$ различия между GR и IS по критерию Манн–Уитни.

Fig. 3. Impulsive behavior of isolation-reared rats, based on the number of entries into the maze arms in the Iowa Gambling task. (a) – Percentage of entries into the 1st and 3rd arms of the maze. Data are presented as median (25–75 percentiles). * – $p < 0.001$ significant differences between the GR and IS groups Mann–Whitney U-test. (b) – Number of entries into the 3rd arm of the maze on the 19th, 20th and 21st days of testing. Data are presented as median (25–75 percentiles). * – $p < 0.001$ significant differences between the GR (n12) and IS (n12) groups Mann–Whitney U-test.

было стабильно и воспроизводимо ($p < 0.001$ по критерию Манн–Уитни) (рис. 3 (б)).

При изучении влияния социальной изоляции на потребление шоколадной пасты при ее выдаче каждый третий день было показано, что среднее потребление за 10 дней тестирования достоверно не отличается (рис. 4 (а)). В тоже время среднее число подходов к чашке с пастой у крыс IS увеличивалось более чем в 4 раза ($p < 0.001$ по критерию Манн–Уитни) по сравнению с животными GR (рис. 4 (б)). При изучении влияния социальной изоляции на потребление стандартного корма было показано, что среднее суточное потребление за 10 дней тестирования у IS увеличивается по сравнению с контрольной группой, выращенной в сообществе ($p < 0.05$ по критерию Манн–Уитни) (рис. 4 (а)). При изучении влияния социальной изоляции на компульсивное поведение на фоне отмены шоколадной диеты было показано, что крысы IS более чем в 2 раза больше закапывают шарики в marble тесте (рис. 4 (в)).

В кольцевой камере проведено тестирование животных на наличие реакции самостимуляции. При обучении подкреплялось инструментальное движение подъема головы. Не обучились реакции самостимуляции 4 крысы (2 GR и 2 IS) и были изъяты из эксперимента. Пороговая сила тока для самостимуляции составляла от 50 до 100 мкА. При значениях силы тока, пороговых для самостимуляции, наблюдали исследовательские реакции обнюхивания.

У крыс в свободном поведении проведено измерение вызванных электростимуляцией повышений внеклеточного уровня дофамина в NAc в ответ на раздражение зоны самостимуляции VTA. Эксперименты по определению изменений уровня дофамина в процессе реализации реакции самостимуляции выявило неотчетливую картину. Интервалы между отдельными движениями головы при самостимуляции сильно варьировали от 0.1 до 10 с. В этих условиях отдельные реакции высвобождения дофамина, по-видимому, накладывались друг на друга и давали неясную картину при регистрации вольтамперограмм. В связи с этим в дальнейших исследованиях по определению изменений уровня дофамина использовали навязанную стимуляцию зоны самораздражения VTA пачкой импульсов с теми же параметрами (рис. 5).

Запись кинетики высвобождения дофамина в NAc у контрольных и экспериментальных животных в ответ на электростимуляцию VTA показал, что базовая величина подъема уровня дофамина, определяемого по показателям электрохимического потенциала, у животных GR и IS без воздействия внешних факторов достоверно не отличалась (рис. 5, 6). В то же время у IS наблюдался более выраженный дофаминовый ответ на комплексный раздражитель: условный сигнал, используемый при обучении и тестировании в трехлучевом лабиринте (свет 100 лк, 2с) + стимуляция VTA ($p < 0.05$) (рис. 5).

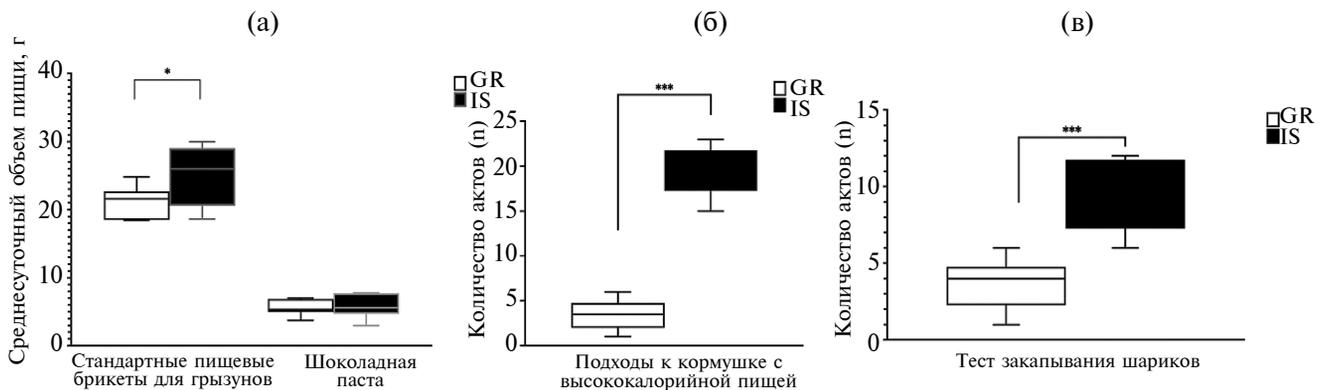


Рис. 4. Компulsive поведение крыс, выращенных в изоляции, в marble тесте и тесте compulsive overeating. (а) — Среднее суточное потребление пищи. Слева — потребление стандартного корма в граммах. Справа — потребление шоколадной пасты. Данные представлены в виде медианы (25–75-й процентиля). * — $p < 0.05$ достоверные различия между группами GR (n8) и IS (n7) по критерию Манн–Уитни. (б) — Число подходов к чашке с шоколадной пастой в тесте compulsive overeating. *** — $p < 0.001$ достоверные различия между группами GR и IS по критерию Манн–Уитни. (в) — Число закопанных шариков в тесте закапывания шариков на фоне отмены шоколадной диеты. Данные представлены в виде медианы (25–75-й процентиля). *** — $p < 0.001$ достоверные различия между группами GR и IS по критерию Манн–Уитни.

Fig. 4. Compulsive behavior of isolation-reared rats in the marble test and the compulsive overeating test. (a) — On the left is the number of approaches to a cup with chocolate paste in the test for compulsive overeating; on the right is the number of buried balls in the marble test against the background of withdrawal from the chocolate diet. Data are presented as median (25–75 percentiles). * — $p < 0.001$ significant differences between the GR (n8) and IS (n7) Mann–Whitney U-test. (б) — Average daily food consumption. On the left is the consumption of standard feed in grams. On the right is the consumption of chocolate spread. Mean \pm S.E.M. * — $p < 0.05$ significant differences between the GR and IS group Mann–Whitney U-test. (в) — number of marbles buried in the marble test after withdrawal from chocolate diet. Data are presented as median (25–75 percentiles). * — $p < 0.001$ significant differences between GR and IS groups Mann–Whitney U-test.

У крыс GR уровень внеклеточного дофамина в прилежащем ядре в ответ на стимуляцию зоны самораздражения VTA, определяемого по показателям электрохимического потенциала, повышался при подаче условного сигнала, применяемого в лабиринте, на 1.25% от 7.12 ± 1.44 нА (100%) до 7.10 ± 1.53 нА (99.65%), однако статистический анализ не показал значимых отличий (рис. 6).

У крыс IS уровень внеклеточного дофамина при подаче условного сигнала, применяемого в лабиринте, достоверно повышался ($p = 0.0377$) на 77.69% от значений 6.51 ± 1.57 нА (100%) до 11.58 ± 1.41 нА (177.69%) (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В работе сделана попытка проанализировать особенности проявления элементов нехимических форм зависимости, игровой и пищевой, по изменению импульсивности и compulsivity в поведении животных IS. Игровое расстройство и compulsive overeating, как было отмечено, имеют общие механизмы формирования, наличие синдрома отмены, а также общие психофизиологические и нейробиологические характеристики

(Егоров, 2020). Как было показано в наших исследованиях, социальная изоляция в период с 21 по 100 сутки после рождения вызывает комплекс поведения с агрессивностью и увеличением активности, но при этом — с повышенной депрессивностью и тревожностью, так называемый «синдром социальной изоляции». Он развивается на основе повышения чувствительности звеньев подкрепляющей системы мозга (Шабанов и др., 2004). Наличие описанного выше синдрома социальной изоляции предполагает возможность изучения у грызунов аддиктивных расстройств поведения. Показано, что в условиях ограничения социальных контактов во время пандемии COVID-19 респонденты опросов чаще играли в азартные игры. Группой наибольшего риска оказались подростки и молодые мужчины (Mallet et al., 2021). С целью моделирования ограничения социальных контактов для групп наибольшего риска мы использовали метод выращивания самцов крыс в IS.

В настоящей работе показано, что хронический стресс выращивания в IS вызывает мотивацию крыс получить более высокое по значимости пищевое подкрепление в рукаве 3 лабиринта. При этом вероятность получения подкрепления в рукаве 3 была исходно снижена, т.е. возникла

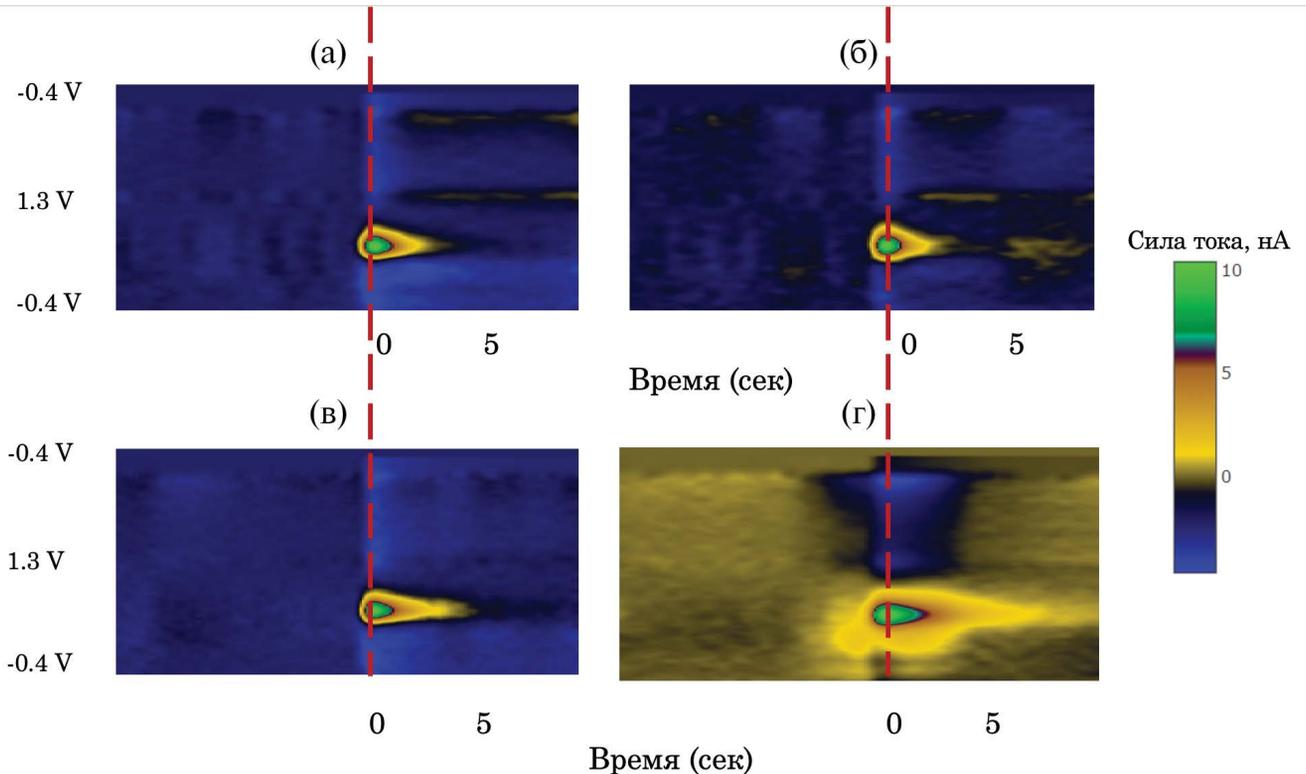


Рис. 5. Вольтамперограмма при стимуляции ВТА. Цветовая шкала отражает величину изменения электрического тока по сравнению с его уровнем в точке 0 по оси времени: (а) – вольтамперограмма контрольных животных GR; (б) – вольтамперограмма животных IS; (в) – вольтамперограмма контрольных животных GR после подачи с условного сигнала, который применяли при обучении в лабиринте; (г) – вольтамперограмма животных IS после подачи условного сигнала, который применяли при обучении в лабиринте, GR (n6) и IS (n5).

Fig. 5. Voltammogram in response to VTA stimulation. The color scale reflects the magnitude of the change in electrical current compared to its level at point 0 on the time axis. a – voltammogram of control GR animals; (б) – voltammogram of IS animals; (в) – voltammogram of control GR animals after presentation of a conditioned signal, which was used during training in the maze; (г) – voltammogram of IS animals after presentation of a conditioned signal, which was used during training in the maze GR (n6) and IS (n5).

определенная степень риска и связанное с ним повышение импульсивного компонента игровой зависимости (Lebedev et al., 2023). Полученные результаты во многом согласуются с данными литературы по изучению механизмов зависимости. Показано, что ранние социальные стрессы вызывают повышение проявлений игровой зависимости у человека, девиантные формы поведения и повышение потребления аддиктивных средств (Yang et al., 2021). У животных IS наблюдаются повышенное потребление алкоголя и самовведение кокаина (Butler et al., 2016), тревожное и депрессивно-подобное поведение (Grigoryan et al., 2022), снижается способность к адаптации в новой среде (Han et al., 2012), повышается потребление пищи (Лебедев и др., 2021). У IS наблюдается синдром социальной изоляции на основе гиперчувствительности подкрепляющей системы мозга (Лебедев, 2021). В то же время при использовании стандартных тестов определения импульсивности

delay discounting (“когнитивной” импульсивности) (Lazzaretti et al., 2016) или в модели 5-CSRT (метода на последовательное реагирование с пятью вариантами ответов), основанной на регистрации ошибочных и межсигнальных реакций при выработке инструментального условного рефлекса (Sanchis Olle et al., 2019) повышения импульсивности крыс IS установлено не было (Груздева и др., 2021; Vaarendse et al., 2013). В то же время сроки IS в этих работах были меньше (с 21 по 42 дней), чем в настоящей работе (с 21 по 90 дней). Показано, что материнская депривация в раннем онтогенезе вызывала повышение импульсивности у взрослых крыс в описанных моделях регистрации импульсивности (Gondre-Lewis et al., 2016).

В наших предыдущих исследованиях получены данные о повышении импульсивности в поведении у крыс после действия ранних стрессов материнской депривации и социальной изоляции по повышению числа заходов в 2-й и 3-й рукава

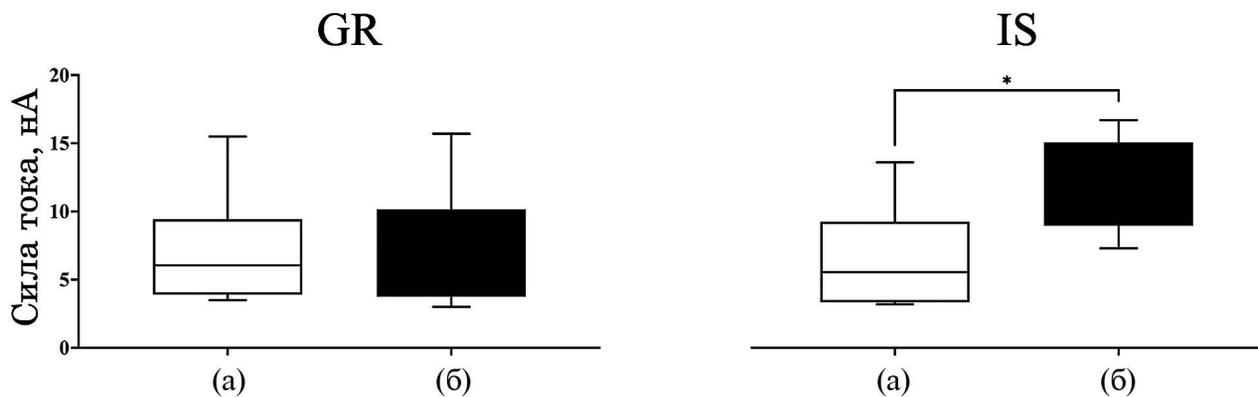


Рис. 6. Кинетика изменения внеклеточного уровня дофамина в прилежащем ядре в ответ на электрическую стимуляцию зоны вентральной области покрышки, при раздражении которой наблюдалась реакция самостимуляции. *Примечание.* Вызванное увеличение амплитуды высвобождения дофамина, нормализованное до среднего пика в NAc при электрической стимуляции VTA у IS (б) и контрольных GR (а) животных. Данные представлены в виде медианы (25–75-й процентиля). * — $p < 0,05$ достоверные различия между группами GR и IS по критерию Манн–Уитни. (а) — кинетика высвобождения дофамина в ответ на стимуляцию VTA без подачи условного сигнала. (б) — кинетика высвобождения дофамина в ответ на стимуляцию VTA после подачи условного сигнала, который применяли в лабиринте.

Fig. 6. Kinetics of changes in the extracellular level of dopamine in the nucleus accumbens in response to electrical stimulation of the ventral tegmental area, upon stimulation of which a self-stimulation reaction was observed. *Note.* Evoked increases in dopamine release amplitude normalized to the mean peak in the NAc upon electrical stimulation of the VTA in IS (б) and control GR (а) animals. Data are presented as median (25–75 percentiles). Mann–Whitney U-test. (а) — kinetics of dopamine release in response to VTA stimulation without a conditioned signal. (б) — kinetics of dopamine release in response to VTA stimulation after the presentation of a conditioned signal, which was used in the maze.

трехлучевого лабиринта в тесте Iowa Gambling task (Lebedev et al., 2023). Мы подтвердили полученные ранее результаты и дополнительно показали, что хронический стресс выращивания в IS снижает стратегический уровень, но высоковероятное пищевое подкрепление в первом рукаве трехлучевого лабиринта, что свидетельствует о повышении импульсивности в поведении и формирования элементов игровой зависимости. Таким образом, социальная изоляция вызывает изменение импульсивности в поведении и может лежать в основе расстройств импульсного контроля у лиц после стрессов в онтогенезе (Yang et al., 2021).

Стремление животного получить высокое подкрепление даже при низкой его прагматической вероятности в условиях трехлучевого лабиринта, по-видимому, больше связано с повышением уровня импульсивности. Показано, что метод Iowa Gambling Task является адекватным методом регистрации степени импульсивности поведения у животных и человека (Potenza, 2006). Он позволяет определять параметры поведения в условиях непредсказуемого выбора вознаграждения с разной степенью вероятности. В нашей лаборатории был использован один из вариантов этого метода, в 3-лучевом лабиринте (Lebedev et al., 2023). В отличие от других исследований в нашем варианте Iowa Gambling Task в третьем рукаве лабиринта не применяется наказание

(в рукаве с высоким вознаграждением). При этом в качестве наказания служит само отсутствие подкрепления, и болевого стимула после пищевого вознаграждения не происходит. Данный вариант метода Iowa Gambling Task в большей степени соответствует не гемблингу (зависимости от азартных игр с непредсказуемой вероятностью выигрыша и неизбежными проигрышами), а скорее геймингу (офлайн- и онлайн-игры).

Следует отметить, что интерпретация импульсивности в 3-лучевом лабиринте Iowa Gambling Task несколько отличается от стандартных (delay discounting и 5-CSRT) методов оценки. Во-первых, это связано со стремлением к большому числу заходов (до 50 за опыт) в 3-й рукав 3-лучевого лабиринта. Для получения высокого подкрепления в 3-м рукаве животное должно сделать 3 захода, что занимает определенное время. Налицо имеется задержка подкрепления. В то же время согласно методу delay discounting правильная когнитивная оценка животным задержки подкрепления определяется как снижение импульсивности. Во-вторых, аналоги ошибочных и межсигнальных реакций, определяемых методом 5-CSRT, наблюдаются и в трехлучевом лабиринте Iowa Gambling Task при оценке отсутствия выхода из рукава. В то же время снижение выходов из рукава приводит и к снижению общего числа заходов в рукава трехлучевого лабиринта — основного критерия степени обучения животного.

Существуют различия в интерпретации импульсивности по методу *delay discounting* и методу *5-CSRT*, что дало основания для деления импульсивности на когнитивный и двигательный компоненты (Груздева и др., 2021). По-видимому, в трехлучевом лабиринте *Iowa Gambling Task* мы имеем дело еще с одним компонентом импульсивности — мотивационным, учитывая состояния азарта и риска в поведении на модели игровой зависимости.

При изучении социальной изоляции в модели компульсивного переедания установлено, что число подходов к чашке с шоколадной пастой у крыс IS увеличивалось более чем в 4 раза по сравнению с животными GR, в то время как потребление пасты достоверно не отличалось. При изучении влияния социальной изоляции на потребление стандартного корма показано, что среднее суточное потребление у IS увеличивается по сравнению с контрольной группой GR. Это во многом согласуется с данными литературы. Показано, что IS у крыс вызывает повышение потребления пищи и увеличение массы тела (Лебедев и др., 2021). В нашем предыдущем исследовании показано, что различия по потреблению пищи и веса у крыс IS по сравнению с GR наблюдаются к 6-й неделе после рождения. У IS также наблюдались элементы компульсивного переедания при изучении двигательного пищевого рефлекса, которые проявлялись в увеличении числа полученных пищевых таблеток и побегов к кормушке (Лебедев и др., 2021). В настоящей работе мы использовали другой метод выработки компульсивного переедания, используя прерывистое потребление высококалорийной пищи в течение месяца. Расстройство компульсивного (приступообразного) переедания, формы пищевой зависимости, включает в себя прерывистое, чрезмерное потребление вкусной пищи в короткие периоды времени, и это поведение, в отличие от булимии или нервной анорексии, не сопровождается компенсаторным поведением (Лебедев и др., 2023). Факторы, которые могут влиять на эпизоды компульсивного переедания, включают различные стрессоры (депривация от пищи и периодическое воздействие богатой энергией вкусной пищи). Ранее нами показано, что прерывистое потребление пищи, богатой жирами и сахаром, предсказывает у крыс переедание, что является проявлением компульсивного (приступообразного) переедания (Лебедев и др., 2023). В настоящей работе показано, что животные IS демонстрируют более интенсивные реакции компульсивного переедания по сравнению с GR, которые проявлялись в увеличении подходов к чашке с шоколадной пастой. Отсутствие ожидаемых различий в потреблении пасты у крыс в исследованных группах связано, по-видимому, с потерей времени у IS в отличие от GR на многочисленные подходы к кормушке в течение часового теста и периоды груминга, которые часто

наблюдались у IS между реакциями компульсивного переедания.

Повышение компульсивности в поведении у IS показано также нами в тесте «закапывание шариков» (*marble test*), который используется для моделирования обсессивно-компульсивных расстройств. В наших предыдущих исследованиях показано повышение компульсивного компонента игровой зависимости у IS по увеличению числа закопанных шариков (Лебедев и др., 2022). В настоящей работе тестирование проводили на фоне отмены шоколадной диеты при изучении пищевой зависимости. Было показано, что крысы IS более чем в 2 раза больше закапывают шарики в *marble test*, что оценивается как повышение компульсивности и уровня тревожности. Проявление компульсивности при пищевой зависимости и обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) может объединять повышенная компульсивность в поведении (Егоров, 2020). Поэтому компульсивное переедание можно отнести к расстройствам ОКР-ряда. При этом наблюдается внутренняя тревожность, навязчивые мысли и переживания (обсессии), которые часто проявляются в виде компульсивных реакций, направленных на снижение болезненного состояния (Лебедев и др., 2022). После периодов компульсивного переедания, как правило, следуют чувства страдания, отвращения, депрессии и чувство вины за переедание. Интенсивные и постоянные эпизоды компульсивного поведения, направленного на активное потребление высококалорийной пищи, представляют собой типичные явления при компульсивном переедании (Yilmaz et al., 2017). В настоящей работе показано, что на фоне отмены шоколадной диеты у животных IS по сравнению с GR наблюдалось повышение компульсивности и тревожности, что можно рассматривать как модель расстройства поведения после эпизодов приступообразного переедания у человека.

Таким образом, в настоящей работе показано, что IS вызывает увеличение выброса дофамина, нарушение импульсного контроля и компульсивность на моделях пищевой и игровой зависимости. Увеличение выброса дофамина в прилежащем ядре в ответ на стимуляцию зоны положительного подкрепления VTA, ассоциированной с аддиктивным поведением у IS, позволили нам исследовать механизм, который, вероятно, способствует выраженным проявлениям импульсивности и компульсивности в поведении. В целом, мы показали повышение реактивности подкрепляющей системы у IS. Предварительное тестирование зоны VTA на наличие реакции самостимуляции позволяет судить о стимуляции подкрепляющей системы мозга мезолимбического дофаминергического нервного пути при регистрации внеклеточного дофамина в NAc. Аналогичные исследования по регистрации внеклеточного дофамина у IS не учитывали

приуроченность зоны стимуляции к подкрепляющей системе мозга. На основе полученных данных о повышении внеклеточного дофамина у IS авторы сделали предположение о том, что хронический стресс выращивания в IS запускает гиперактивность мезолимбической дофаминовой системы и, что возможно, приводит к увеличению вознаграждения (Hall et al., 1998). В настоящих исследованиях мы подтвердили эту гипотезу. Показано, что гиперактивность дофаминовой системы связана с повышенной экспрессией тирозингидроксилазы, изменением экспрессии потенциал-зависимых кальциевых каналов и увеличением синтеза дофамина после длительного хронического стресса IS (Karkhanis et al., 2016).

Известно, что активность дофаминовых нейронов повышается в ответ на условные сигналы, связанные с подкрепляющими и стрессовыми воздействиями (Karkhanis et al., 2016). У крыс IS в наших экспериментах наблюдалось повышение чувствительности дофамина на условный сигнал аддиктивного поведения при моделировании элементов игровой зависимости. Гиперчувствительность системы дофамина на аддиктивные стимулы среды потенциально могут привести к сдвигу величины воспринимаемого вознаграждения и активировать животное в ответ на восприятие большего по значимости подкрепления. Повышение аддиктивного поведения в наших исследованиях наблюдались после выращивания крыс в условиях IS, что согласуется с литературными данными по потреблению алкоголя у животных IS (Karkhanis et al., 2016). В настоящем исследовании мы определяли внеклеточный уровень дофамина в NAc, который, как известно, участвует в механизмах стресс-реактивности, тревожности, депрессии и мотивации, а также процессах, связанных с подкреплением (Sulzer, 2011). Ранее было показано также повышение высвобождения и поглощения дофамина у крыс IS в других стресс-зависимых структурах мозга, в полосатом теле и базолатеральной миндалине (Karkhanis et al., 2015).

Показано, что IS во взрослом возрасте не влияет на показатели высвобождения дофамина (Yorgason et al., 2013). В исследованиях, затрагивающих непродолжительный (21–42 день) период выращивания в IS, не наблюдалось повышения импульсивности в поведении (Vaarendse et al., 2013). В ранее проведенных исследованиях мы анализировали более длительный срок выращивания в IS (21–90 дней) и выявили глубокие и устойчивые поведенческие и нейробиологические изменения, связанные с обменом дофамина и реактивностью подкрепляющей системы мозга (Шабанов и др., 2004). В рамках настоящей работы мы также анализировали период выращивания в IS с 21 по 90 день и показали, что IS вызывает аддиктивное поведение, повышая проявления импульсивности

и компульсивности и повышая уровень внеклеточного дофамина в ответ на стимуляцию зоны положительного подкрепления, ассоциированную с аддиктивным поведением. По-видимому, в онтогенезе у грызунов существуют особые критические периоды чувствительности структур головного мозга к формированию отдаленных проявлений аддиктивного поведения, которые затрагивают исследованные в работе дни IS (Garcia et al., 2017). Важные биологические стрессоры (хищники, зоосоциальные взаимодействия, стрессы в пубертатном возрасте) могут привести к аналогичным нейрохимическим и поведенческим изменениям в сторону аддиктивного поведения (Matuszewich et al., 2014).

Таким образом, в настоящей работе установлено, что у крыс, выращенных в условиях социальной изоляции, наблюдается повышение элементов аддиктивного поведения: импульсивности и компульсивности. При этом у крыс-изолянтов при подаче условного сигнала, связанного с аддиктивным поведением, отмечалось более выраженное повышение высвобождения дофамина во внеклеточную среду прилежащего ядра в ответ на стимуляцию зоны положительного подкрепления по сравнению с животными, выращенными в сообществе.

ВКЛАД АВТОРОВ

С.С. Пюрвеев – проведение операций, тестирование экспериментальных животных; А.А. Лебедев – планирование эксперимента, написание и редактирование статьи; В.В. Сизов – техническое обеспечение, проведение операций и экспериментов; Е.Р. Бычков – статистическая обработка данных, написание и редактирование статьи; В.Н. Мухин – написание и редактирование статьи; Н.Д. Надбитова – тестирование экспериментальных животных; А.В. Дробленков – проведение морфологических исследований; П.Д. Шабанов – написание и редактирование статьи.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ «ИЭМ» FGWG-2024-0015 «Нейробиологические механизмы патогенеза социально-значимых заболеваний и посттравматических расстройств. Новые подходы к моделированию патологических процессов и коррекции нарушений».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Общий дизайн исследования, протоколы каждого экспериментального наблюдения, выбор фармакологических субстанций и индивидуальные карты наблюдения за лабораторным животным, метод эвтаназии одобрены локальным этическим комитетом СПбГПМУ (Протокол № 17/05 от 14.10.2022).

УКАЗАНИЕ НА ДОСТУПНОСТЬ ПЕРВИЧНЫХ ДАННЫХ

С первичными данными можно ознакомиться, написав на почту: aalebedev-iem@rambler.ru.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Григорьян Г.А., Павлова И.В., Зайченко М.И.* Влияние социальной изоляции на развитие тревожного и депрессивно-подобного поведения в модельных экспериментах на животных. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2021. 71 (6): 760–784.
- Груздева В.А., Шаркова А.В., Зайченко М.И., Григорьян Г.А.* Влияние раннего провоспалительного стресса на проявление импульсивного поведения у крыс разного возраста и пола. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2021. Т. 71 (1): 114–125.
- Егоров А.Ю.* Нехимические (поведенческие) аддикции: вопросы типологии, диагностики и классификации. Вопросы наркологии. 2020. 4 (187): 7–20.
- Лебедев А.А., Москалев А.Р., Абросимов М.Е., Ветлугин Э.А., Пшеничная А.Г., Лебедев В.А., Евдокимова Н.Р., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д.* Действие антагониста нейропептида у BMS193885 на переедание и эмоциональные реакции, вызванные социальной изоляцией у крыс. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. 19 (2): 189–202.
- Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Надбитова Н.Д., Лизунов А.В., Бычков Е.Р., Лукашева В.В., Евдокимова Н.Р., Нетеса М.А., Лебедев В.А., Шабанов П.Д.* Снижение компульсивного переедания у крыс, вызванного материнской депривацией в раннем оттогенезе, с применением нового антагониста рецепторов грелина агрелакс. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2023. 21 (3): 255–262.
- Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Сексте Э.А., Бычков Е.Р., Тиссен И.Ю., Шабанов П.Д.* Модели материнского пренебрежения и социальной изоляции в онтогенезе проявляют у животных элементы игровой зависимости, повышая экспрессию GHSR1a в структурах мозга. Вопросы наркологии. 2022. 11–12 (213): 44–66.
- Мухин В. Н., Козлов А.П., Абдурасулова И.Н., Павлов К.И., Сизов В.В., Мацулеиш А.В., Клименко В.М.* Стрессоры в раннем постнатальном периоде препятствуют развитию предпочтения алкоголя у взрослых самок крыс (потенциальная роль к-опиоидных рецепторов). Медицинский Академический Журнал. 2017. 17(3): 62–67.
- Павлова И.В., Брошевицкая Н.Д., Зайченко М.И., Григорьян Г.А.* Влияние социальной изоляции и обогащенной среды на тревожно-депрессивное поведение крыс в норме и после раннего провоспалительного стресса. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2021. 71 (5): 690–709.
- Пюрвеев С.С., Лебедев А.А., Цикунов С.Г., Карпова И.В., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д.* Психическая травма вызывает повышение импульсивности в модели игровой зависимости, изменяя обмен дофамина и серотонина в префронтальной коре. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2023. 21 (4): 329–338.
- Пюрвеев С.С., Сизов В.В., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Мухин В.Н., Дробленков А.В., Шабанов П.Д.* Регистрация изменений уровня внеклеточного дофамина в прилежащем ядре методом быстросканирующей циклической вольтамперометрии при стимуляции зоны вентральной области покрышки, раздражение которой вызывает и реакцию самостимуляции. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2022. 108 (10): 1316–1328.
- Сизов В.В., Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Бычков Е.Р., Мухин В.Н., Дробленков А.В., Шабанов П.Д.* Способ обучения крыс электрической самостимуляции в ответ на подъем головы в телеметрической установке, регистрирующей уровень внеклеточного дофамина. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2023. 73 (4): 563–576.
- Шабанов П.Д., Мещеров Ш.К., Лебедев А.А.* Синдром социальной изоляции. Санкт-Петербург: Элбис-СПб, 2004. 267 с.
- Barendse P.J., Counotte D.S., O'Donnell P., Vanderschuren L.J.* Early social experience is critical for the development of cognitive control and dopamine modulation of prefrontal cortex function. Neuropsychopharmacology. 2013. 38 (8): 1485–1494.
- Boggiano M. M., Artiga A. I., Pritchett C. E., Chandler-Laney P. C., Smith M. L., Eldridge A. J.* High intake of palatable food predicts binge-eating independent of susceptibility to obesity: an animal model of lean vs obese binge-eating and obesity with and without binge-eating. International journal of obesity. 2007. 31 (9): 1357–1367.
- Butler T.R., Karkhanis A.N., Jones S.R., Weiner J.L.* Adolescent Social Isolation as a Model of Heightened Vulnerability to Comorbid Alcoholism and Anxiety Disorders. Alcohol.: Clin. Exp. Res. 2016. 40 (6): 1202–14.

- Dixit P.V., Sahu R., Mishra D.K.* Marble-burying behavior test as a murine model of compulsive-like behavior. *Pharmacol. Toxicol. Methods*. 2020. 102: 106676.
- Doremus-Fitzwater T.L., Spear L.P.* Reward-centricity and attenuated aversions: An adolescent phenotype emerging from studies in laboratory animals. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016. 70: 121–134.
- Douglas K. R., Chan G., Gelernter J., Arias A. J., Anton R.F., Weiss R. D., Brady K., Poling J., Farrer L., Kranzler H. R.* Adverse childhood events as risk factors for substance dependence: partial mediation by mood and anxiety disorders. *Addict Behav.* 2010 35 (1): 7–13.
- Garcia E., Vendite D.A., Calcagnotto M.E., Dalmaç C.* Short post-weaning social isolation induces long-term changes in the dopaminergic system and increases susceptibility to psychostimulants in female rats. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2017. 61, 21–30.
- Gearhardt A. N., Yokum S., Orr P. T., Stice E., Corbin W.R., Brownell K. D.* Neural correlates of food addiction. *J Adolesc Health*. 2017. 61 (2): 140–146.
- Gondré-Lewis M.C., Warnock K.T., Wang H., June H.L. Jr, Bell K.A., Rabe H., Tiruveedhula V.V., Cook J., Lüddens H., Aurelian L., June H.L. Sr.* Early life stress is a risk factor for excessive alcohol drinking and impulsivity in adults and is mediated via a CRF/GABA(A) mechanism. *Stress*. 2016. 19 (2): 235–247.
- Green M.R., Barnes B., McCormick C.M.* Social instability stress in adolescence increases anxiety and reduces social interactions in adulthood in male Long-Evans rats. *Dev Psychobiol.* 2013. 55 (8): 849–859.
- Grigoryan G.A., Pavlova I.V., Zaichenko M.I.* Effects of social isolation on the development of anxiety and depression-like behavior in model experiments in animals. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2022. 52 (5): 722–738.
- Hall F. S., Wilkinson L. S., Humby T., Inglis W., Kendall D.A., Marsden C. A., Robbins T. W.* Isolation rearing in rats: pre- and postsynaptic changes in striatal dopaminergic systems. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1998. 59 (4): 859–872.
- Han X., Li N., Xue X., Shao F., Wang W.* Early social isolation disrupts latent inhibition and increases dopamine D2 receptor expression in the medial prefrontal cortex and nucleus accumbens of adult rats. *Brain Res.* 2012. 1447: 38–43.
- Karkhanis A.N., Alexander N.J., McCool B.A., Weiner J.L., Jones S.R.* Chronic social isolation during adolescence augments catecholamine response to acute ethanol in the basolateral amygdala. *Synapse*. 2015. 69 (8): 385–395.
- Karkhanis A.N., Locke J.L., McCool B.A., Weiner J.L., Jones S.R.* Social isolation rearing increases nucleus accumbens dopamine and norepinephrine responses to acute ethanol in adulthood. *Alcohol.: Clin. Exp. Res.* 2014. 38: 2770–2779.
- Karkhanis A.N., Rose J.H., Weiner J.L., Jones S.R.* Early-Life Social Isolation Stress Increases Kappa Opioid Receptor Responsiveness and Downregulates the Dopamine System. *Neuropsychopharmacology*. 2016. 41 (9): 2263–2274.
- Krupina N.A., Khlebnikova N.N., Narkevich V.B., Naplekova P.L., Kudrin V.S.* The levels of monoamines and their metabolites in the brain structures of rats subjected to two- and three-month-long social isolation. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020. 168 (5): 605–609.
- Lazzaretti C., Kincheski G.C., Pandolfo P., Krolow R., Toniazzo A.P., Arcego D.M., Couto-Pereira N. de S., Zeidán-Chuliá F., Galvalisi M., Costa G., Scorza C., Souza T.M., Dalmaç C.* Neonatal handling causes impulsive behavior and decreased pharmacological response to methylphenidate in male adult Wistar rats. *J. Integr. Neurosci.* 2016. 15 (1): 81–95.
- Lebedev A.A., Pyurveev S.S., Sexte E.A., Reichardt B.A., Bychkov E.R., Shabanov P.D.* Studying the involvement of ghrelin in the mechanism of gambling addiction in rats after exposure to psychogenic stressors in early ontogenesis. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2023. 59 (4): 1402–1413.
- Mallet J., Dubertret C., Le Strat P. Y.* Addictions in the COVID-19 era: Current evidence, future perspectives a comprehensive review. *Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 106: 110070.
- Matuszewich L., McFadden L.M., Friedman R.D., Frye C.A.* Neurochemical and behavioral effects of chronic unpredictable stress. *Behav. Pharmacol.* 2014. 25 (5–6): 557–566.
- Mena S., Visentin M., Witt C. E., Honan L. E., Robins N., Hashemi P.* Novel, user-friendly experimental and analysis strategies for fast voltammetry: next generation FSCAV with artificial neural networks. *CS measurement science au*. 2022. 15; 2 (3): 241–250.
- Miura H., Qiao H., Ohta T.* Attenuating effects of the isolated rearing condition on increased brain serotonin and dopamine turnover elicited by novelty stress. *Brain Res.* 2002. 926 (1–2): 10–17.
- Paxinos G., Watson C.* *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, Elsevier Academic Press, San Diego. 2005.
- Persons A.L., Tedford S.E., Napier T.C.* Mirtazapine and ketanserin alter preference for gambling-like schedules of reinforcement in rats. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2017. 77: 178–184.
- Potenza M.N.* Should addictive disorders include non-substance-related conditions? *Addiction*. 2006. 101 (1): 142–151.
- Raimo S., Cropano M., Trojano L., Santangelo G.* The neural basis of gambling disorder: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Author links open overlay panel. Neurosci. Biobehav. Rev.* 2021. 120 (1): 279–302.
- Sanchís-Ollé M., Fuentes S., Úbeda-Contreras J., Lalanza J.F., Ramos-Prats A., Armario A., Nadal R.* Controlability affects endocrine response of adolescent male rats to stress as well as impulsivity and behavioral flexibility during adulthood. *Sci Rep.* 2019. 9 (1): 3180.
- Scherma M., Fattore L., Fratta W., Fadda P.* Conditioned place preference (CPP) in rats: from conditioning to reinstatement test. In: Spampinato S.M. (eds) *Opioid Receptors. Methods in Molecular Biology*: 2201. Humana. NY. 2021. 566 p.

- Seo J.H., Kuzhikandathil E.V. Dopamine D3 Receptor Mediates Preadolescent Stress-Induced Adult Psychiatric Disorders. *PLoS One*. 2015. 10 (11): e0143908.
- Sulzer D. How addictive drugs disrupt presynaptic dopamine neurotransmission. *Neuron*. 2011. 69 (4): 628–49.
- Watt M.J., Weber M.A., Davies S.R., Forster G.L. Impact of juvenile chronic stress on adult cortico-accumbal function: Implications for cognition and addiction. *Prog. NeuroPsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2017. 79: 136–154.
- Yang B., Cai G., Xiong C., Huang J. Relative deprivation and game addiction in left-behind children: a moderated mediation. *Front. Psychol.* 2021. 12: 639051.
- Yorgason J. T., Calipari E. S., Ferris M. J., Karkhanis A. N., Fordahl S. C., Weiner J. L., Jones S. R. Social isolation rearing increases dopamine uptake and psychostimulant potency in the striatum. *Neuropharmacology*. 2016. 101: 471–479.
- Yorgason J.T., Espana R.A., Konstantopoulos J.K., Weiner J., Jones S.R. Enduring increases in anxiety-like behavior and rapid nucleus accumbens dopamine signaling in socially isolated rats. *Eur. J. Neurosci*. 2013. 37: 1022–1031.

SOCIAL ISOLATION INDUCES ADDICTIVE BEHAVIOR AND INCREASES RELEASE OF DOPAMINE IN THE NUCLEUS ACCUMBENS IN RESPONSE TO STIMULATION OF THE POSITIVE REINFORCING ZONE

S. S. Pyurveev^{a, b}, A. A. Lebedev^{a, #}, V. V. Sizov^a, E. R. Bychkov^{a, c},
V. N. Mukhin^a, N. D. Nadbitova^a, A. V. Droblenkov^a, P. D. Shabanov^a

^a*Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia*

^b*St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia*

^c*St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia*

[#]*e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru*

The study of the role of social isolation in the pathogenesis of addictive behavior disorders is an important medical and biological problem. Of particular importance are the limitations of social experience in ontogenesis. This work makes an attempt to find a connection between social isolation in ontogenesis and impulsive-compulsive behavior, as an indicator of the premorbid background for gaming and other forms of behavioral addictions. The mechanisms of addictive behavior in rats reared in isolation (IS) were investigated by analyzing the extracellular release of dopamine in response to stimulation of the positive reinforcing zone. Before the experiments, male rats were kept in individual cages from the 21st day of birth to the 90th day. To study elements of addictive behavior, a variant of the Iowa Gambling Task in a 3-arm maze and a method of developing compulsive overeating using intermittent consumption of high-calorie foods were used. To study compulsive behavior, a marble test was used against the background of withdrawal from a high-calorie diet. Surgeries were performed to implant electrodes into the ventral tegmental area (VTA) and the *nucleus accumbens* in rats exhibiting elements of addictive behavior in the 3-arm maze. These animals were then trained to respond to VTA self-stimulation. Dopamine release was recorded telemetrically in freely moving rats in response to electrical stimulation of the VTA self-stimulation zone. Fast scan cyclic voltammetry was used to determine changes in dopamine levels in the extracellular environment of the *nucleus accumbens*. IS entered less into the arm with a high degree of probability but with a low reward, and entered more in the arm with a low degree of probability, but with a high reward, which is associated with the appearance of impulsivity in behavior. In the model of compulsive overeating, the number of approaches to the feeder in IS increased, and against the background of withdrawal of high-calorie food, IS were more active in the marble test. In IS exhibiting elements of addictive behavior in the 3-arm maze, the content of extracellular dopamine in response to electrical stimulation of the VTA self-stimulation zones did not reveal any differences compared to the control group of rats with addictive behavior in the maze. At the same time, IS exhibiting elements of addictive behavior in the maze showed a more pronounced dopamine response to a complex stimulus: a conditioned signal used during maze learning light + VTA stimulation. Thus, rearing in the IS causes an increase in dopamine release in the *nucleus accumbens* in response to stimulation of the positive reinforcement area associated with addictive behaviors: impulsivity and compulsivity. A conclusion is drawn about the prospects of studying the extracellular release of dopamine and assesses addictive behavior disorders caused by limited social contacts in ontogenesis.

Keywords: social isolation, extracellular dopamine, addictive behavior, self-stimulation

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

УДК 575:591.513.5

**МЕЖЛИНЕЙНЫЕ РАЗЛИЧИЯ
В КОГНИТИВНЫХ СПОСОБНОСТЯХ ЛАБОРАТОРНОЙ МЫШИ
(ЭЛЕМЕНТАРНАЯ ЛОГИЧЕСКАЯ ЗАДАЧА, ВНИМАНИЕ, ПАМЯТЬ)**

© 2024 г. О. В. Перепелкина, И. И. Полетаева*

Кафедра высшей нервной деятельности, Биологический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия
**e-mail: ingapoletaeva@mail.ru*

Поступила в редакцию 07.05.2024 г.

После доработки 07.07.2024 г.

Принята к публикации 22.07.2024 г.

У мышей двух линий, селектированных на успешное решение (линия «плюс») и на «не решение» (линия «минус») теста на поиск входа в укрытие (puzzle-box), адресованного выявлению способности к пониманию правила «неисчезаемости» (по Пиаже), оценивали уровень внимания к движущимся предметам, неофагию и проявление краткосрочной памяти. В наиболее трудном варианте теста на «неисчезаемость», когда лаз, через который можно было спрятаться в темноту из ярко освещенной камеры, был закрыт «пробкой», мыши линии «плюс» обнаруживали (уже в нескольких поколениях) достоверное отличие по этому признаку от мышей линии «минус». В настоящей статье приводятся данные, показывающие превосходство мышей линии «плюс» в проявлении внимания к новым движущимся предметам в специальном тесте, а также в их «позитивной» реакции, по сравнению с мышами «минус», на новую пищу в новой обстановке (неофагия). Мыши линии «плюс» также достоверно отличались от мышей линии «минус» по проявлению краткосрочной рабочей памяти. Время решения второго предъявления теста с «пробкой» по сравнению с латентностью его первого предъявления, было короче у большей доли животных линии «плюс» по сравнению с таковой линии «минус». Предполагается, что межлинейные различия, обнаруженные в исследовании, следует отнести к различиям в экспрессии «исполнительных функций» у этих животных.

Ключевые слова: когнитивные способности, правило исчезаемости, краткосрочная память, внимание, неофагия, селекция, мыши.

DOI: 10.31857/S0044467724040093

Термин «когнитивные способности» используют и как определение всех проявлений пластичности ЦНС, но и как способность к решению элементарной логической задачи, т.е. «пониманию» правил, связывающих предметы и явления окружающего мира (Крушинский, 2014). Тест на способность к экстраполяции, введенный Л.В. Крушинским в 1950 г., позволяет количественно оценивать решение животным такой задачи по поиску стимула (пищи), который начал движение (вправо или влево), но исчез из поля зрения. Для решения этого теста (отыскания пищи в ее новом положении) животное должно оперировать законами движения и правилом «неисчезаемости» (по Ж. Пиаже, Zussa et al., 2005). Собаки, волки, кошки, дельфины, врановые птицы обнаружили такую способность, тогда как большинство лабораторных крыс и мышей выполняли тест на случайном уровне. Однако было

показано, что мыши и крысы некоторых генотипов решают тест на экстраполяцию на уровне, достоверно отличающимся от случайного. Сравнение успешности решения теста на экстраполяцию животными разных генетических групп было проведено на лисицах (с преимуществом в решении теста у диких лисиц) и на крысах — дикие крысы и их гибриды F1 с лабораторными решали задачу на экстраполяцию в достоверном большинстве случаев (Перепелкина и др., 2013). На мышах разных генотипов также было показано, что носители робертсоновской транслокации (слияния) хромосом 8 и 17 решали данную задачу более успешно, чем большое число других генетических групп (Полетаева, Романова, 2013). Попытка селекции крыс на высокие показатели этого теста на основе популяции гибридов диких крыс с лабораторными не увенчалась успехом. Уже в 4-м поколении эти

животные обнаруживали очень высокий уровень тревожности в экспериментальной камере, не позволявший проводить тестирование (несмотря на интенсивный предварительный «хендлинг»). Позднее, когда встал вопрос о проведении селекции мышей на способность к экстраполяции, в качестве критериев для отбора были не только высокие показатели решения теста, но и отсутствие проявлений тревожности в ходе тестирования. В начальных поколениях селекции мыши линии ЭКС решали тест в достоверном большинстве случаев (т.е. выше 50% случайного уровня). Однако начиная с F9–F10 показатели решения теста стали нестабильными и практически не отличались от таковых мышей неселектированной генетически гетерогенной популяции (КоЭКС) (Перепелкина и др., 2018). Таким образом, четкого ответа на отбор по данному когнитивному признаку выявлено не было. Было отмечено возможное динамическое взаимодействие уровня экспрессии способности к решению когнитивного теста и уровня тревожности у мышей в ходе искусственного отбора (Перепелкина и др., 2018).

Оказалось, однако, что мыши линии ЭКС успешнее, чем контрольные животные, решали другой когнитивный тест (на поиск входа в укрытие, далее ПВУ, в англоязычной литературе – puzzle-box). Решение наиболее трудных этапов теста на ПВУ (см. Методику) была достоверно выше у ЭКС, чем у КоЭКС. Они обнаружили четко выраженную исследовательскую реакцию на «новизну», тогда как контрольным мышам была свойственна неофобия. Тест ПВУ основан на наличии у животного «понимания» правила «неисчезаемости» (по Ж. Пиаже, Зусса et al., 2005), в соответствии с которым «предмет, который был виден и доступен, но более не виден, продолжает существовать, и его можно найти». Это послужило основанием для начала селекции мышей на высокие и низкие показатели решения теста на ПВУ с использованием мышей F19 линии ЭКС, как исходной популяции (далее – линии «плюс» и «минус»). Этот селекционный эксперимент показал превосходство мышей линии «плюс» в решении теста ПВУ. В то же время в поведении мышей линии «минус» было отмечено значительное число попыток (неудачных в своем большинстве) «манипулировать» пробкой, закрывающей вход в укрытие. Иными словами, они, как и мыши «плюс», обнаруживали *понимание* правила

«неисчезаемости», пытаясь проникнуть в темноту, однако реализация таких попыток у них была низкой. На основе психологической концепции об «исполнительных функциях», все чаще используемой для интерпретации данных по поведению животных (Holmes, Wellman, 2009; Ben Abdallah et al., 2011; Sable et al., 2021; Talpos, Shoaib, 2015; Jian-Min et al., 2024), можно предположить, что полученные в ходе селекции межлинейные различия, по крайней мере, частично, определяются различиями в «исполнительных функциях» у мышей линий «плюс» vs «минус». Представление об «исполнительных функциях» включает в себя также важность таких показателей когнитивного поведения, как реакция на новое и внимание. С целью оценки возможных различий в этих показателях поведения у мышей данных линий было проведено сравнение показателей рабочей памяти в тесте ПВУ, реакции на новизну, а также оценка проявления внимания в новом тесте с движущимися новыми предметами, материалы которого вместе с данными по успешности решения теста на ПВУ в поколениях селекции, представлены в данном сообщении.

МЕТОДИКА

Экспериментальные животные. Как упоминалось выше, поскольку у мышей линии ЭКС в ходе селекции не произошло устойчивого роста доли правильных решений теста на экстраполяцию, то начиная с F19 на основе популяции мышей линии ЭКС был начат новый селекционный эксперимент на высокие и низкие показатели решения теста на ПВУ (поиск входа в укрытие). В ходе селекции тест ПВУ проводили со всеми мышами данного поколения, см. табл. 1. Это было важно в целях выбора производителей для следующего поколения. Число животных, протестированных на неофагию и внимание, указано в тексте. В работе представлены данные по поведению (решению когнитивного теста, оценке внимания и реакции на новую пищу) в мышей 6–9 поколений селекции на решение теста на поиск входа в укрытие (ПВУ).

Мыши содержались в пластиковых клетках (разм. 35 × 56 × 20 см), с кормом (фирма Лабораторкорм) и водой *ad lib*, за исключением теста на неофагию, когда животных лишали пищи (но не воды) за 16 ч до теста.

Таблица 1. Число животных, с которыми был проведен тест ПВУ
Table 1. Numbers of animals, tested in puzzle-box test

	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
Линия «плюс» (Strain “plus”)	60	58	83	72	66	87	78	93	60
Линия «минус» (Strain “minus”)	39	49	39	44	91	80	83	74	69

Тест на поиск входа в укрытие (ПВУ)

Тест (рис. 1 (а)) построен на оборонительной мотивации, когда животное, помещенное в ярко освещенную часть экспериментальной камеры, стремится уйти в темную, комфортную ее часть (через лаз, углубленный в пол). В первой (самой «простой») пробе этот лаз открыт, в дальнейшем его маскируют либо стружкой (насыпанной вровень с полом) (вторая проба), либо легкой картонной «пробкой» (ее животное может отодвинуть или вытащить из лаза, пробы 3 и 4). Тест ПВУ, когда лаз был закрыт пробкой, давали каждой мыши дважды. На решение первых двух проб животному давали по 180 с, а на решение этапов с «пробкой» – по 240 с. Оценивали латентные периоды (ЛП) решения каждого из этапов теста, а также долю животных группы, решивших тесты с «пробкой».

В наших экспериментах мы использовали упрощенную модификацию данного теста, предложенного

М. Голуорси (Galsworthy et al., 2005) – давали животному 4 предъявления теста (см. выше) вместо 12, что позволяло проводить тест в течение одного экспериментального дня (вместо трех).

Критерии селекции. Для выведения линии «плюс» в качестве производителей брали животных, которые быстро (до 90 с) решали этапы теста с пробкой, а для линии «минус» – мышей, которые не могли решить тест в течение 240 с, либо (в начальных поколениях) решали его с очень большим ЛП.

Тест на внимание проводили в круглой камере из черного пластика (диам. 36 см и высотой 22 см (рис. 1 (в)).

По внутренней стенке камеры по ее периметру перемещали подвешенный и закрепленный по краю камеры один из 5 предметов), который находился на уровне головы животного (рис. 1 (г)). Все 5 предметов были последовательно показаны мыши один за другим (в случайном порядке).

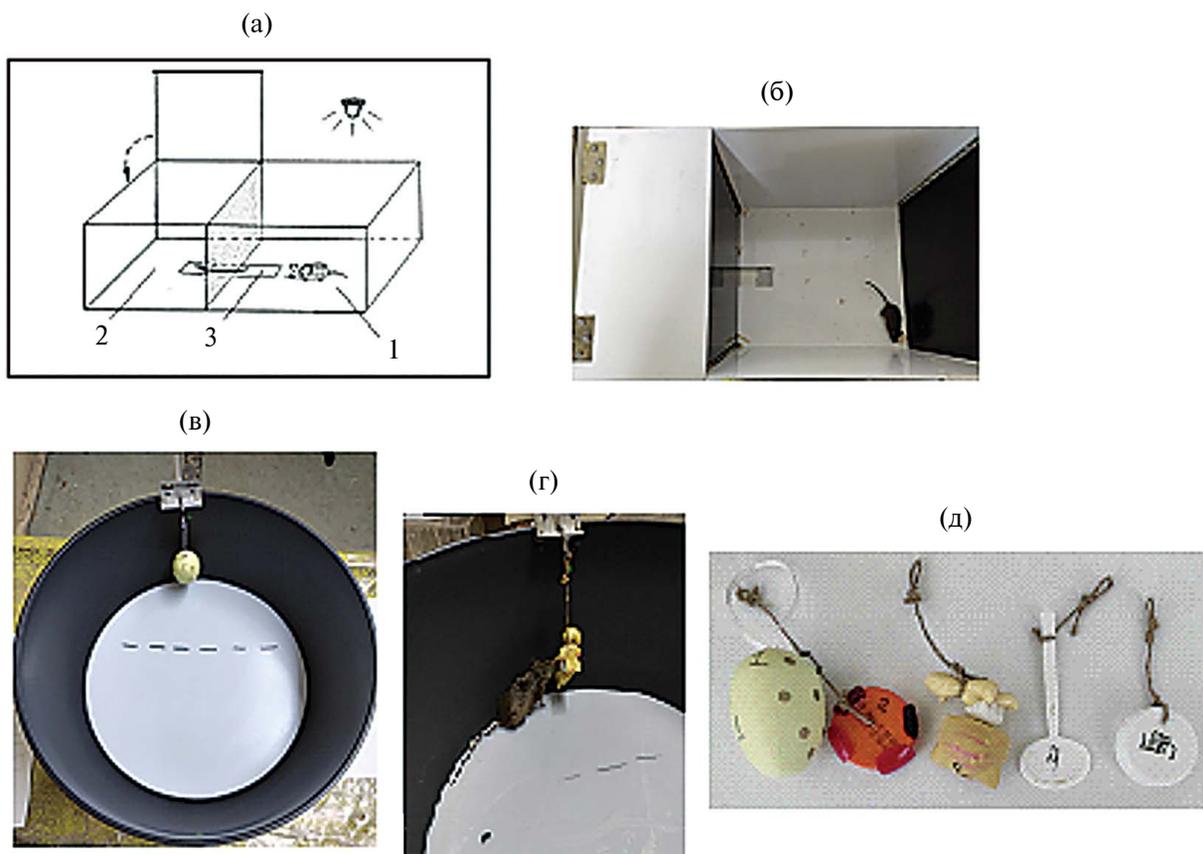


Рис. 1. (а) – схема установки для теста на поиск входа в укрытие: 1 – ее светлая часть, 2 – темная часть, 3 – лаз, их соединяющий, который может быть замаскирован стружкой вровень с полом или закрыт легкой «пробкой». (б) – фото экспериментальной камеры для теста ПВУ с мышью, (в) – фото экспериментальной камеры для теста на внимание, (г) – мышь около предмета, (д) – набор предметов, использованных в тесте.

Fig. 1. (а) – the schematic view of the experimental device for puzzle-box test. 1 – the brightly lit box compartment. 2 – the dark compartment, 3 – the underpass, leading to dark compartment. (б) – the photograph of the experimental box for puzzle-box test with mouse inside, (в) – the photograph of the experimental box for attention test, (г) – mouse near the object, (д) – the set of objects presented to animals in this test.

Перемещение предмета начинали в момент, когда голова мыши была обращена к нему (в среднем через 10–25 сек после помещения животного в установку). Каждый предмет демонстрировали в течение 40 сек, т.е. одного «круга». Вручную регистрировали время (ЛП) первого контакта с предметом, число контактов с ним, а также число стоек, эпизодов груминга, замирания и число болюсов дефекации. Регистрировались также (достаточно редкие) случаи манипулирования с предметом, когда животное, поднимаясь на задние лапы, кусало предмет или трогало его передними лапами. «Предметами» для контактов были (рис. 1 (д)): светлоокрашенный муляж куриного яйца, темно-окрашенный диск (3 см), пластиковая игрушка неправильной формы (2 × 2.5 см), белая пластиковая лопатка (1.7 см) и белый пластиковый диск (2.5 см). Порядок предъявления предметов разным животным был случайным, а при обработке выделяли реакции животных каждой группы на предмет, показанный первым, и предмет, показанный последним. Отмечали также «манипулирования» предметом. Последовательное предъявление пяти разных предметов в этом тесте было принято необходимым для исключения (точнее, сглаживания) возможных индивидуальных предпочтений каждого конкретного стимула.

Тест на неофагию. Животное, предварительно лишенное пищи (но не воды), помещали в пластиковую

цилиндрическую камеру (диам. 40 см, высота стенок 35 см), в ее центре ставили мелкую пластиковую чашечку с новой пищей (твердый сыр в виде «кубиков» 1 × 1 × 1 мм). В течение 5 мин теста вручную отмечали время, которое мышь проводила за едой, число подходов к пище, а по окончании теста оценивали массу съеденного сыра.

Статистическая оценка различий между группами мышей проводилась с использованием метода ϕ для оценки разности альтернативных долей (метод ϕ по Фишеру). Межгрупповые различия показателей теста на гипонеофагию (число подходов к пище и вес съеденной новой пищи), показатели теста на внимание и различия в ЛП в тесте ПВУ оценивали по данным однофакторного дисперсионного анализа ANOVA (STATISTICA 8) с проверкой на нормальность распределения и с *post hoc* тестом LSD (по Фишеру).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

На рис. 2 представлены данные по решению теста на ПВУ мышами линий «плюс», «минус» в 9 поколениях селекции и (для некоторых поколений) мышами контрольной неселектированной популяции в предъявлениях теста, когда вход в темное, комфортное отделение экспериментальной камеры был закрыт «пробкой». Очевидное

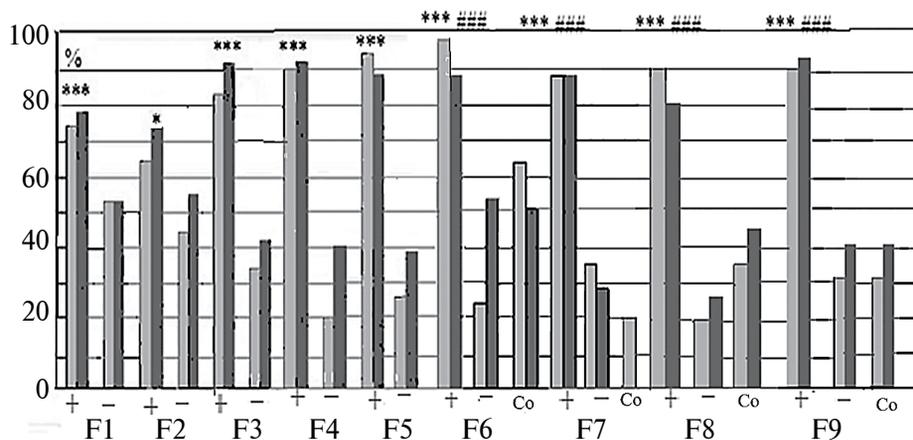


Рис. 2. Доли животных (% , ось ординат), успешно решивших тест на ПВУ в предъявлениях теста с «пробкой» по ходу селекции (F1–F9). «+» – показатели линии «плюс», «-» – показатели линии «минус», Co – показатели мышей контрольной неселектированной популяции. Первое предъявление теста с лазом, закрытым пробкой – светло-серые столбики, второе предъявление «пробки» – темно-серые столбики. *, *** – статистически значимые отличия от линии «минус», ### – отличие от контрольной линии при $p < 0.05$ (тест ϕ Фишера для оценки разницы альтернативных долей).

Fig. 2. The proportions of animals (% , ordinate) in the course of selection (F1-F9), which solved successfully the stages of puzzle-box test, when the underpass was blocked by a plug. The sign “+” – the scores for “plus” strain, “-” – for “minus” strain. Co – the scores of mice from control non-selected population. The first test presentation with a “plug” – light grey columns, the second “plug” presentation – dark grey columns. *, *** – the statistically significant differences from scores of “minus” strain, ### – differences from control population scores, $p < 0.05$ (Fisher ϕ test for alternative proportions differences).

превалирование доли успешных решений теста у мышей линии «плюс» над двумя другими группами свидетельствует о нейрофизиологических различиях мышей этих линий, проявляющихся в данных условиях, что обнаруживается устойчиво в поколениях селекции.

Как упоминалось выше, наблюдения за поведением мышей этих линий в процессе предъявления им теста с пробкой показали, что мыши обеих линий активно манипулировали пробкой, закрывающей ход в темную часть камеры. Они все (и «плюс», и «минус») пытались ее вытащить, совершая достаточно одинаковые движения, но у мышей «минус» эти действия редко бывали успешными, тогда как такое же поведение мышей линии «плюс» помогало им вытащить «пробку». Это наблюдение (подробнее см. Perepelkina, Poletaeva, 2022) заставило предположить, что различие между этими линиями заключается не в способности к пониманию правила «неисчезаемости» — все они активно пытались убрать препятствие, а в результативности этих действий.

Как упоминалось выше, можно предположить, что выявленные различия в поведении можно отнести за счет различий в «исполнительных функциях» у мышей линий «плюс» vs «минус», что могло определить полученные в ходе селекции межлинейные различия. Успешность выполнения данного теста, т.е. реализация предполагаемых «исполнительных функций» у мышей разного генотипа была показана в одной из первых работ с использованием данного теста (Ben-Abdallah et al., 2011). Реализация различий в исполнительных функциях между мышами линии «плюс», линии «минус» и контрольной популяции проявилась также в показателях краткосрочной памяти. На рис. 3 представлены данные по долям мышей трех генетических групп, у которых при втором предъявлении варианта с пробкой ЛП решения теста на ПВУ был короче, чем при первом его предъявлении. Интервал между этими предъявлениями был 20–30 сек, что находится в пределах действия следа краткосрочной памяти (Casella, Al Khalili, 2023). У мышей линии «плюс» эта доля в поколениях от F5 до F9 была достоверно выше, чем у двух других групп.

При выполнении теста ПВУ в пробах с открытым лазом и с лазом, замаскированным стружкой, различия в проявлении исполнительных функций обнаруживались не только в успешности решения этих этапов, но и в скорости реализации перехода в темноту — мыши линии «плюс» переходили в темноту быстрее (Perepelkina, Poletaeva, 2022). С целью оценки возможных межлинейных различий в экспрессии признаков поведения, «участвующих» в проявлении именно «исполнительных функций» мышам F6,

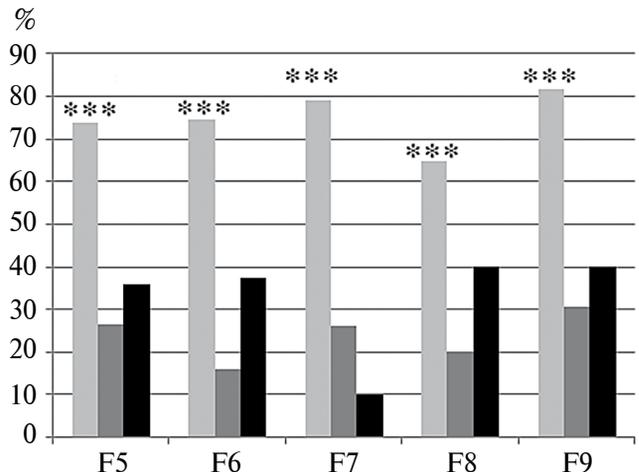


Рис. 3. Доли мышей (% , ось ординат), у которых ЛП решения теста ПВУ с пробкой при его втором предъявлении был короче, чем при первом. Светло-серые столбики — линия «плюс» (F6, n = 14, F7, n = 16, F9, n = 10), темно-серые — линия «минус», черные — неселектированная генетически гетерогенная контрольная популяция. *** — статистически значимые отличия от показателей линии «минус» и контрольной популяции (тест ϕ Фишера для оценки разницы альтернативных долей).

Fig. 3. The proportions of mice (% , ordinate), which performed the second “plug” stage with shorter latencies than those at first “plug” presentation. Light grey columns — “plus” strain, dark grey columns — “minus” strain, black columns — non-selected genetically heterogenous control population. *** — statistically significant differences from scores of “minus” strain and of control population (Fisher ϕ test for alternative proportions differences).

F7 и F9 был предъявлен тест на внимание, т.е. на прослеживание движения предмета (не исчезающего из поля зрения), поскольку внимание — важный аспект этого комплекса когнитивных способностей.

Основными показателями поведения мыши в данном тесте были ЛП первого контакта с предметами, а также число таких контактов. На рис. 4 представлены данные по ЛП первого контакта мыши с предметом, который был показан первым, и с предметом, показанным последним, т.е. с пятым. В F6 и в F9 ЛП первого контакта с предметом у мышей линии «плюс» был короче, т.е. они быстрее подходили к предмету. У мышей F9 и F6 для первого подхода к пятому предмету различия были статистически значимы, тогда как в F7 направление различий было таким же, но разброс данных (проявление гетерогенности этих групп) был большим, и различия были статистически недостоверными.

На рис. 5 представлены данные по числу контактов с предметом при его круговом движении у тех же групп мышей. Практически во всех случаях

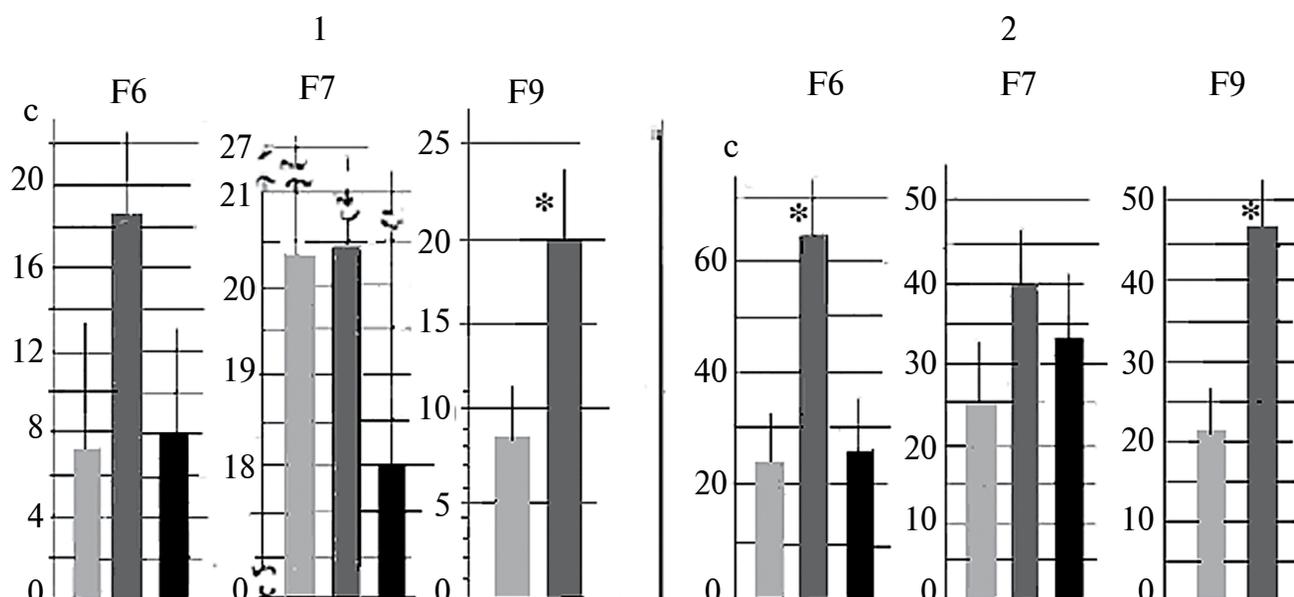


Рис. 4. Латентные периоды, ЛП (с, ось ординат, ср ± ош. средн.) реакции мышей-самцов F6, F7 и F9 при предъявлении им движущихся новых предметов (тест на внимание): 1 – ЛП 1-го подхода к предмету, показанному первым; 2 – ЛП 1-го подхода к предмету, показанному пятым. Обозначения, как на рис. 3. Число животных: линия «плюс» – F6, n = 14, F7, n = 16, F9, n = 10, линия «минус» – F6, n = 18, F7, n = 13, F9, n = 7, контрольная популяция – F6, n = 10, F7, n = 12, в F9 не тестировалась. * – достоверно при $p < 0.05$ (однофакторный анализ ANOVA, фактор «генотип», *post hoc* LSD-тест по Фишеру).

Fig. 4. The latencies, L (s, ordinate, mean ± st.err.) of the reactions of F6, F7 and F9 male mice to moving new objects (attention test). 1 – L of the first approach to the object, shown as the first, 2 – L of the first approach to object, shown as the fifth. Designations as in fig. 3. Number of animals: “plus” strain – F6, n = 14, F7, n = 16, F9, n = 10, strain “minus” – F6, n = 18, F7, n = 13, F9, n = 7, control population – F6, n = 10, F7, n = 12, not tested in F9. * – significant difference, $p < 0.05$ (one-factor ANOVA, factor “genotype”, Fisher *post hoc* LSD test).

(за исключением реакции на пятый предмет в F7) мыши линии «плюс» чаще контактировали с предметом. Если различия в ЛП первого подхода могут быть проявлением различий не только внимания животного к предмету, но и общего уровня его исследовательской активности, то число контактов, т.е. поведение мыши, «преследующей» движущийся предмет, более четко показывает внимание животного к объекту.

Тест на неофагию. Мыши линии «плюс», успешно решавшие тест на поиск входа в укрытие, обнаружили также «позитивное» отношение к «новизне», т.е. к возможности съесть новую пищу в новой обстановке (неофагия см. Dulawa, Hep, 2005). Ранее было показано (Голибродо и др., 2014), что у мышей линии ЭКС (в сравнении с контрольной популяцией) поведение в этом тесте отличалось от поведения мышей Ко-ЭКС, в частности по проявлению меньшей боязни новизны. У мышей ЭКС было больше подходов к кормушке с новой пищей, и они съедали больше этой новой пищи за время теста. Сходное соотношение показателей теста на гипонеофагию также было обнаружено: мыши сублинии «плюс» более «позитивно» относились к новой

пище (сыр) в новой обстановке (однофакторный ANOVA) по сравнению с мышами сублинии «минус». Так в F6 (по 9 мышей в группах) это было 127.0 ± 14.8 мг vs 42.5 ± 16.6 мг, $p < 0.01$, в F8 (25 и 32 мыши, соответственно) – это было 132.2 ± 34.9 мг vs 53.8 ± 30.5 , тенденция, $p = 0.09$, а в F9 мыши обеих линий (по 9 мышей в группах) по какой-то (внешней) причине ничего не съели, но число подходов к новой пище было достоверно больше у «плюсов» – 12.8 ± 1.8 vs 5.8 ± 2.0 , $p < 0.05$. Очевидно, что мыши двух новых линий не обнаружили различий в тревожности при тестировании ПВУ, ни в тестах на неофагию и в ПКЛ (данные по которому в работе не представлены). Поведение мышей при решении теста на экстраполяцию направления движения (Перепелкина и др., 2018) определяется большим числом “переменных”, т.е. оказывается очень сложным – успешность решения этой задачи зависит от того, насколько краткосрочная память зафиксировала направление движения стимула, насколько животное может затормозить «стремление» к спонтанному чередованию направления движения, а также от стремления мыши пойти в том же направлении, что и в предыдущей пробе

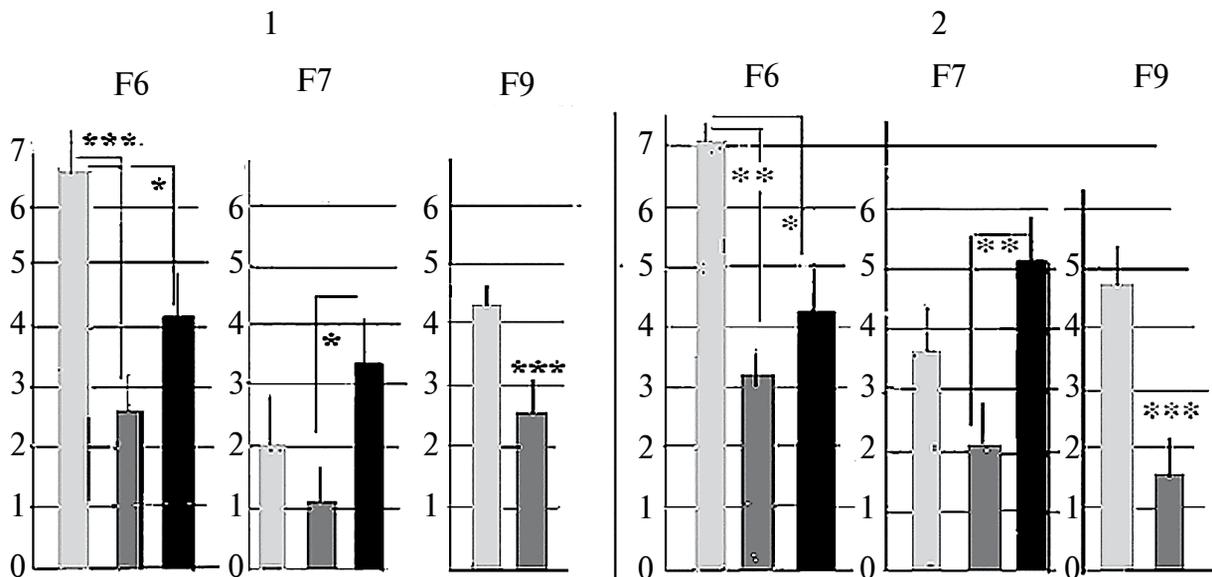


Рис. 5. Числа (ось ординат, ср ± ош. средн.) контактов с предметом у мышей F6, F7 и F9 за 40 с его движения по периметру камеры. 1 – предмет, показанный первым, 2 – предмет, показанный пятым. Обозначения как на рис. 3.

Fig. 5. The mean scores contact numbers (ordinate, mean ± st.err.) with the object in mice of F6, F7 and F9 during 40 sec of its movement along the box perimeter. 1 – the object, shown as the first, 2 – the object, shown as the fifth. Designations as in fig. 3.

теста (чередование движения корма вправо или влево проводили в квазислучайном порядке). Как упоминалось, четкого ответа на отбор по данному когнитивному признаку выявлено не было, однако мыши ЭКС успешнее, чем контрольные, решали другой когнитивный тест (на ПВУ). Таким образом, было высказано предположение, что более простой по своей логической структуре тест на ПВУ будет перспективным в аспекте анализа возможной роли генотипа в его реализации.

Это предположение подтверждается успешной селекцией на высокие показатели решения теста на ПВУ. Однако, как упоминалось выше, мыши обеих новых линий проявляли «понимание» правила «неисчезаемости», поскольку даже мыши линии «минус» пытались проникнуть в лаз, манипулируя пробкой. Таким образом, данный селекционный эксперимент выявил различия и в способности решить конкретную задачу – проникнуть в темную часть камеры, т.е. в проявлении «исполнительных функций» (Jian-Min et al., 2024; Zhong et al., 2022). Представление об исполнительных функциях в приложении к данным экспериментов на животных, анализируются преимущественно по успешности решения более или менее сложных задач на обучение в комбинации с реакцией на новизну и ряд других показателей (Giménez-Llort et al., 2007; Cooper, 2010; Yegla et al., 2019 и др.). В нашем эксперименте эти данные впервые подкрепляются результатами успешной селекции на когнитивный признак в ассоциации с другими, важными для проявления «исполнительных функций» реакциями.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По всей видимости, селекция и крыс, и мышей на высокую способность к экстраполяции с невысокой тревожностью не была успешной из-за сложности этого признака. Мы предполагаем, что отбор на этот когнитивный признак мог сопровождаться изменениями в функции ряда нейротрансмиттерных систем мозга, в частности, норадренергической (что подтверждается данными по влиянию атомoksetина, Perepelkina, Poletaeva, 2023) и глутаматергической системы. Конкретные данные по ней на сегодня неизвестны, но наличие различий в структурах с глутаматергическими нейронами вполне можно предположить – роль этой системы в обеспечении пластических изменений поведения была показана в большом числе исследований (Reimer et al., 2012; Brigman et al., 2012; Nilsson et al., 2015 и др.). Можно предположить, что при отборе на высокие показатели решения теста на экстраполяцию изменения в глутаматергической системе могли проявиться не только в структурах переднего мозга (Hamilton, Brigman, 2015), важных для проявления когнитивных способностей, но и в структурах ствола мозга. Существуют данные об участии в реализации реакций страха и тревоги глутаматных рецепторов нейронов дорсальной части центрального серого вещества (напр., Talpos, Shoaib, 2015; Rozeske et al., 2018; Zhong et al., 2022).

Эксперименты с селекцией на разную экспрессию когнитивных признаков практически не проводятся, хотя «батареи» тестов как экспериментальный

подход используется уже достаточно давно (напр., Ene et al., 2016). Несмотря на большой прогресс в выявлении важных для когнитивного поведения структур мозга, многих сигнальных путей и групп специфических нейронов, этот сегмент нейробиологии привлекает недостаточно внимания. Поведение лабораторных грызунов, точнее, его аспектов, сходных с темой настоящего исследования, часто оказывается под влиянием большого числа слабо контролируемых факторов, которые могут влиять не только на результаты, и даже на «знак» межгрупповых различий. К ним относятся, например, важность соблюдения единой последовательности тестов, а также влияние «признаков» конкретного экспериментатора и др. (см. Georgiou et al., 2022).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценивая полученные данные в совокупности, можно прийти к заключению, что линии мышей «плюс» и «минус» в ходе селекции «разошлись» не только по способности решить тест на «неисчезаемость», но обнаружили различия еще и по ряду признаков, ассоциированных с проявлением когнитивных способностей: по уровню внимания, по реакции на новое и по проявлению краткосрочной памяти. Это позволяет сделать осторожное предположение, что межлинейные различия, появившиеся как результат искусственного отбора, затронули у этих животных экспрессию исполнительных функций.

ИНФОРМАЦИЯ О ВКЛАДЕ КАЖДОГО АВТОРА

О.В. Перепелкина и И.И. Полетаева внесли равный вклад в поддержание новых линий, в проведение тестирования мышей и в написание статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Финансовая поддержка – грант РФФ 23-25-00042.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы информируют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все эксперименты проведены в соответствии с Директивой ЕС от 2010 г. (ЕС Directive 63-2010 63-2010) в рамках проекта “ Физиологические

и генетические основы когнитивных способностей лабораторной мыши”. Одобрено Комиссией по биоэтике МГУ имени М.В. Ломоносова 12.03.2014.

УКАЗАНИЕ НА ДОСТУПНОСТЬ ПЕРВИЧНЫХ ДАННЫХ

Первичные данные доступны при контактах с авторами: ingapoletaeva@mail.ru.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Крушинский Л.В.* Элементарная рассудочная деятельность. Изд-во URSS, 2014.
- Перепелкина О.В., Маркина Н.В., Голибродо В.А., Лильн И.Г., Полетаева И.И.* Селекция мышей на высокий уровень способности к экстраполяции при низком уровне тревожности. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П.Павлова. 2011. 61 (6): 13–23.
- Перепелкина О.В., Тарасова А.Ю., Голибродо В.А., Лильн И.Г., Полетаева И.И.* Поведение мышей, селектированных на высокие значения когнитивного признака. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П.Павлова. 2018. 68 (4): 434–447.
- Перепелкина О.В., Лильн И.Г., Маркина Н.В., Голибродо В.А., Полетаева И.И.* Первый опыт селекции лабораторных мышей на высокую способность к экстраполяции. В сб. Формирование поведения животных в норме и патологии. К 100-летию со дня рождения Л.В. Крушинского. Под ред. И.И. Полетаевой, З.А. Зориной. М.: Языки славянских культур, 2013. 162–188.
- Полетаева И.И., Романова Л.Г.* Хромосомные мутации и способность лабораторных мышей к экстраполяции направления движения стимула. В сб. Формирование поведения животных в норме и патологии. К 100-летию со дня рождения Л.В. Крушинского. Под ред. И.И. Полетаевой, З.А. Зориной. М.: Языки славянских культур, 2013. 133–150.
- Ben Abdallah N.M.-B. T., Fuss J., M., Galsworthy M.J., Bobbin K., Colacicco G., Deacon R.M.J., Riva M.A., Kellendonk C., Sprengel R., Lipp H-P., Gass P.* The puzzle box as a simple and efficient behavioral test for exploring impairments of general cognition and executive functions in mouse models of schizophrenia. *Exp Neurol.* 2011. 227 (1): 42–52.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.09.008>
- Brigman J.L., Powell E.M., Mittleman G., Young J W.* Examining the genetic and neural components of cognitive flexibility using mice. *Physiol. Behav.* 2012. 107 (5): 666–669.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.12.024> (5)
- Carli M., Invernizzi R.W.* Serotonergic and dopaminergic modulation of cortico-striatal circuit in executive

- and attention deficits induced by NMDA receptor hypofunction in the 5-choice serial reaction time task. *Front Neural Circuits*. 2014; 8: 58. eCollection 2014 <https://doi.org/10.3389/fncir.2014.00058>
- Cascella M., Al Khalili Y. Short-term memory impairment. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 31424720
- Cooper R.P. Cognitive Control: Componential or Emergent? *Top Cogn Sci*. 2010.;2 (4): 598–613. <https://doi.org/10.1111/j.1756-8765.2010.01110.x>
- Ene H.M., Kara N.Z., Barak N., Ben-Mordechai T.R., Einat H. Effects of repeated asenapine in a battery of tests for anxiety-like behaviours in mice. *Acta Neuropsychiatr* 2016 Apr. 28 (2): 85–91. <https://doi.org/10.1017/neu.2015.53>
- Galsworthy M.J., Paya-Cano J.L., Monleon S., Plomin R. Evidence for general cognitive ability (g) in heterogeneous stock mice and an analysis of potential confounds. *Genes Brain Behav*. 2002. 1 (2): 88–95. <https://doi.org/10.1034/j.1601-183x.2002.10204.x>
- Georgiou P., Panos Zanos P., Mou T-Ch.M., An X., Gerhard D.M., Dilyan I., Dryanovski D.J., Potter L.E., Highland J.N., Jenne C.E., Stewart B.W., Pultorak K.J., Yuan P., Powels C.F., Lovett J., Pereira E.F.R., Clark S.M., Tonelli L.H., Moaddel R., Zarate C.A.Jr., Duman R.S., Thompson S.M., Gould T.D. Experimenters' sex modulates mouse behaviors and neural responses to ketamine via corticotropin releasing factor. *Nat Neurosci* 2022 Sep; 25 (9): 1191–1200 <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01146-x>
- Giménez-Llort L., Schiffmann S.N., Shmidt T., Canela L., Camón L., Wassholm M., Canals M., Terasmaa A., Fernández-Teruel A., Tobeña A., Popova E, Ferré S., Agnati L., Ciruela F, Martínez E., Scheel-Kruger J. L.C., Franco R., Fuxe K., Bader M. Working memory deficits in transgenic rats overexpressing human adenosine A2A receptors in the brain. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2007. 87 (1): 42–56. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2006.05.004>
- Hamilton D.A., Brigman J.L. Behavioral flexibility in rats and mice: contributions of distinct frontocortical regions. *Genes Brain Behav* .2015. 14 (1): 4–21. doi: 10.1111/gbb.12191
- Hen R., Dulawa S.C. Recent advances in animal models of chronic antidepressant effects: the novelty-induced hypophagia test. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005. 29 (4-5): 771–783. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.017>
- Holmes A., Wellman C L. Stress-induced prefrontal reorganization and executive dysfunction in rodents. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009. 33 (6): 773–783. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.11.005>
- Jian-Min C., Zhi-Yuan W., Ke .L, Cheng Z., Shi-Xuan W., Yi-Wei C., Guan-Yi L., Rui S., Xiao-Mei Z., Jin L., Ning W. Assessment of lisdexamfetamine on executive function in rats: A translational cognitive research. *Exp Neurol*. 2024. 374:114718. Epub 2024 Feb 8. PMID: 38336285 <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2024.114718>
- Nilsson S.R.O., Alsiöa J., Somerville E.M., Clifton P.G. The rat's not for turning: Dissociating the psychological components of cognitive inflexibility *Neurosci. Biobehav. Rev*, 2015. V. 56. P 1–14.
- Perepelkina O.V., Poletaeva I.I. Selection of Mice for Object Permanence Cognitive Task Solution. *Neurol Int*. 2022. 14(3): 696–706. PMID: 36135993 <https://doi.org/10.3390/neurolint14030058>
- Perepelkina O.V., Poletaeva I.I. Cognitive Test Solution in Mice with Different Brain Weights after Atomoxetine *Neurol Int* . 2023 May 15; 15 (2): 649–660. <https://doi.org/10.3390/neurolint15020041>
- Reimer A. E., de Oliveira A.R, Brandão M. L. Glutamatergic mechanisms of the dorsal periaqueductal gray matter modulate the expression of conditioned freezing and fear-potentiated startle. *Neurosci*. 2012. 219: 72–81. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.06.005>
- Rozeske R.R, Jercog D., Karalis N., Chaudun F., Khoder S., Delphine G., Winke N., Herry C. Prefrontal-periaqueductal gray-projecting neurons mediate context fear discrimination. *Neuron*, 2018. 97 (4): 898–910. doi: 10.1016/j.neuron.2017.12.044
- Sable H.J.K., Lester D.B., Potter J.L., Nolen H.G., Cruthird D.M., Estes L.M., Johnson A.D., Regan S.L., Williams M.T., Vorhees C.V. An assessment of executive function in two different rat models of attention-deficit hyperactivity disorder: Spontaneously hypertensive versus Lphn3 knockout rats. *Genes Brain Behav*. 2021. 20(8): e12767. Epub 2021 Sep 8. P MID: 34427038 <https://doi.org/10.1111/gbb.12767>
- Talpos J., Shoaib M. Executive function. *Handb Exp Pharmacol*. 2015. 228: 191–213. https://doi.org/10.1007/978-3-319-16522-6_6
- Yegla B., Foster T.C., Kumar A. Behavior model for assessing decline in executive function during aging and neurodegenerative disease. *Methods Mol. Biol*. 2011. 2019: 441–449. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9554-7>
- Zhong P., Cao Q., Yan Z. Selective impairment of circuits between prefrontal cortex glutamatergic neurons and basal forebrain cholinergic neurons in a tauopathy mouse model. *Cereb Cortex*. 2022. 32 (24): 5569–5579. doi: 10.1093/cercor/bhac036.PMID: 35235649.
- Zucca P., Milos N., Vallortigara G. Piagetian object permanence and its development in Eurasian jays (*Garrulus glandarius*). *Anim. Cogn*. 2007. 10 (2): 243–258. <https://doi.org/10.1007/s10071-006-0063-2>

**THE INTERSTRAIN DIFFERENCES
IN LABORATORY MOUSE COGNITIVE ABILITIES
(ELEMENTARY LOGIC TASK, ATTENTION, MEMORY)**

O. V. Perepelkina, I. I. Poletaeva[#]

Chair of Higher Nervous Activity, Biology Department, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia
[#]*e-mail: ingapoletaeva@mail.ru*

Mice of two strains, selected, respectively, for successful solution of puzzle-box test (addressed to “object permanence” rule operation) and for non-solution of this test, were tested for short term memory, attention to moving object and neophagia. The data obtained demonstrated, that mice, selected for successful “object permanence” test solution demonstrated higher scores in recent memory and attention indices. It was suggested, that interstrain differences discovered should be addressed to differences in the “executive functions” expression.

Keywords: cognitive abilities, object permanence rule, short term memory, attention, neophagia, selection, mice.

УДК 612.825.5

ЗАВИСИМОСТЬ АМПЛИТУДНЫХ И ФАЗОВЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ВАЗОМОТОРНЫХ КОЛЕБАНИЙ ОТ УСЛОВИЙ ЗРИТЕЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА

© 2024 г. С. А. Кожухов*, К. А. Салтыков, И. В. Бондарь

*Лаборатория физиологии сенсорных систем, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук, Москва, Россия*

**e-mail: sergei.kozhukhov@ihna.ru*

Поступила в редакцию 22.11.2023 г.

После доработки: 24.01.2024 г.

Принята к публикации 11.03.2024 г.

Метод оптического картирования по внутреннему сигналу широко используется в экспериментальных, теоретических и прикладных исследованиях функциональной анатомии коры головного мозга млекопитающих. Однако регистрируемый сигнал, коррелирующий с нейронной активностью, маскируется фоновой активностью, которая может на порядок превышать величину картирующего сигнала. Большая часть фоновой активности состоит из спонтанных колебаний частотой от 0.01 до 0.15 Гц, называемых вазомоторными колебаниями. В данной работе мы показали, что эти колебания меняются в течение времени проведения эксперимента. Большому воздействию подвержены колебания в частотном диапазоне от 0.05 до 0.15 Гц. При этом мощность вазомоторных колебаний уменьшается более существенно, чем показатель стабильности их фазовых характеристик. В работе обсуждаются методические подходы по минимизации влияния вазомоторных колебаний на построенные методом оптического картирования функциональные карты.

Ключевые слова: оптическое картирование по внутреннему сигналу, первичная зрительная кора, вазомоторные колебания, сердечно-сосудистая система

DOI: 10.31857/S0044467724040108

Метод оптического картирования по внутреннему сигналу (Intrinsic-Signal Optical Imaging) основан на регистрации изменения уровня дезоксигемоглобина (Bonhoeffer, Grinvald, 1991) и/или объема кровеносных сосудов (Sintsov et al., 2017) в активированных участках коры больших полушарий. Этот современный метод успешно применяется в экспериментальных, теоретических и прикладных исследованиях. В экспериментальных исследованиях он идеально подходит для изучения функциональной анатомии как всей коры больших полушарий (Nsigani et al., 2022), так и ее отдельных зон: V1 (Bonhoeffer, Grinvald, 1991; Schumikhina et al., 2018; Fang et al., 2022; Du et al., 2022), V2 (Du et al., 2022; Zhang et al., 2023), V4 (Tang et al., 2020; Fang et al., 2022; Zhang et al., 2023), S1 (Friedman et al., 2020) и пр. Кроме того, при помощи него можно исследовать механизмы, лежащие в основе обработки зрительной (Бугрова, Бондарь, 2019; Tanaka et al., 2020) и тактильной (Хуе et al., 2021; Tao et al., 2022) информации, проанализировать динамику функционального строения мозга при

онтогенезе (Tanaka et al., 2020; Bibolett-Bahena et al., 2023). В теоретических исследованиях метод востребован для измерения пространственной конфигурации нейронных связей, на основе которой можно улучшить модель первичной зрительной коры (Kozhukhov et al., 2020), либо для составления карты связей всей коры больших полушарий (Cai et al., 2023). Наконец, в прикладных исследованиях оптическое картирование помогает определить изменение функциональных связей в коре при субарахноидальном кровоизлиянии (Chung et al., 2021), исследовать ухудшение зрительной функции при глаукоме (Li et al., 2022), а также оценить эффективность различных способов лечения ишемического инсульта (Vice et al., 2022), мигрени, церебральной ишемии, эпилепсии (Bian et al., 2021), синдрома Ангельмана (Townsend et al., 2020) и других патологий. Д. Ванг с соавт. также использовали его для оценки изменения тактильного восприятия, связанного с установкой зубного импланта (Tao et al., 2022; Wang et al., 2022). Метод применим и в клинической практике: для более точного

определения местоположения и степени активации функциональных областей мозга в процессе нейрохирургической операции (Olschfagel et al., 2022).

Несомненными достоинствами оптического картирования являются относительно высокое пространственное разрешение, которое составляет до 100 мкм (Bonhoeffer, Grinvald, 1991), а также низкая себестоимость (Sintsov et al., 2017; Schumkova et al., 2021). Его временное разрешение в 100 мс (Lu et al., 2017) достаточно для оценки значения латентного периода ответа с погрешностью не более 10 мс (Takashima, Kajiwara, 2021). В отличие от всех остальных методов оптическое картирование также позволяет одновременно регистрировать распространяющуюся корковую деполяризацию (Cortical Spreading Depolarization, CSD), возникающую при субарахноидальном кровоизлиянии, мигрени или эпилепсии (Bian et al., 2021; Lai et al., 2022). А благодаря тому, что оно характеризуется минимальной инвазивностью (Schumkova et al., 2021; Olschfagel et al., 2022), его можно использовать в хирургической практике (Olschfagel et al., 2022).

Несмотря на это, зарегистрированные при помощи этого метода ответы характеризуются высоким уровнем фоновой активности, величина которой может на порядок превышать величину вызванного ответа. Фоновая активность обладает сложной пространственно-временной структурой, и в ней неизбежно присутствуют *вазомоторные колебания* — спонтанные колебания артериального давления, частоты сердечных сокращений, диаметра русла сосуда и, как следствие, изменений концентрации дезоксигемоглобина (Mayhew et al., 1996; Vermeij et al., 2014; Tong et al., 2019; Кожухов и др., 2022). Эти колебания протекают на частоте от 0.01 до 0.15 Гц. Их источником может служить как сердечно-сосудистая система (Pradhan, Chakravarthy, 2011; Machado et al., 2015; Hald et al., 2018), так и автономная нервная система (Peng et al., 2001; Hald et al., 2018). Тем самым они не являются частью полезного сигнала, а также не влияют непосредственно на активность самих нейронов.

Центральная нервная система может оказывать модулирующее воздействие на вазомоторные колебания. Они могут зависеть от яркости предъявленного стимула (Mayhew et al., 1996), фазы сна (Mayhew et al., 1996), возраста и когнитивной нагрузки (Vermeij et al., 2014). Кроме того, их амплитудные и частотные характеристики могут изменяться в зависимости от активности симпатического отдела нервной системы (Julien et al., 1995; Pradhan, Chakravarthy, 2011). Таким образом, вазомоторные колебания могут меняться как при изменении зрительного стимула, так и в процессе эксперимента. Это, в свою очередь, может привести к ложной интерпретации результатов, полученных при регистрации нейронной активности методом оптического картирования по внутреннему

сигналу. Для того чтобы этого избежать, эти особенности необходимо исследовать подробно, после чего учесть их при обработке экспериментальных данных.

В нашей более ранней работе (Кожухов и др., 2022) мы разработали методику для выделения вазомоторных колебаний из исходного оптического сигнала. Мы выделили два диапазона этих колебаний: сверхмедленные (СМЧ/VLF) колебания с частотой до 0.05 Гц, а также медленные (МЧ/LF) колебания с частотами от 0.05 Гц до 0.15 Гц. Удалось также показать, что оба типа колебаний обладают различными физиологическими свойствами: СМЧ-колебания в большей степени преобладали в кровеносном сосуде, а МЧ-колебания — в большей степени в нервной ткани. Кроме этого, у них различались и значения когерентностей. Задачей настоящей работы является исследование зависимости амплитудных характеристик вазомоторных колебаний от геометрических свойств изображения, которое было показано животному, а также изменение их амплитудных и фазовых характеристик в процессе эксперимента.

МЕТОДИКА

Проведение эксперимента и регистрация сигнала

Опыты были проведены на 22 кошках весом 2.5–4 кг. Животным проводилась непрерывная внутривенная инфузия физраствора, содержащего глюкозу и пропофол (5 мг/мл), со скоростью 1.5–2 мл/ч. Они также были иммобилизованы ардуаном и переведены на искусственное дыхание. Череп трепанировали над полями 17 и 18 обоих полушарий, после чего активность этих областей регистрировалась при помощи метода оптического картирования по внутреннему сигналу. Протоколы экспериментов были одобрены Этической комиссией Института ВНД и НФ РАН. Экспериментальная процедура детально описана в работе В.С. Бугровой и И.В. Бондаря (Бугрова, Бондарь, 2019).

Зрительная стимуляция

В камере напротив животного на расстоянии 57 см от центра зрения был размещен плоский монитор с электронно-лучевой трубкой, частота развертки которого составляла 60 Гц. На этом мониторе кошке показывали непрерывно движущийся зрительный стимул, полностью совпадающий с тем, который был использован нами ранее (Бугрова, Бондарь, 2019). Это было сделано для того, чтобы исследовать вазомоторные колебания в условиях, близких к условиям эксперимента.

Зрительный стимул представлял собой серию чередующихся черных и белых полосок определенной

ширины, расположенных параллельно друг другу. Эти полосы мы называем *прямоугольной решеткой*. Размер такой решетки соответствовал размеру монитора. Решетка совершала движение, которое можно представить в виде суперпозиции поступательного и вращательного движений. В ходе поступательного движения решетка перемещалась в направлении, перпендикулярном длинной стороне темных и светлых полосок. Помимо поступательного движения, решетка также вращалась вокруг оси, соединявшей центр зрения животного с центром монитора и перпендикулярной плоскости монитора. Она совершала один полный оборот примерно за 1 минуту (медианное значение – 59.90 с, интерквартильный интервал от 59.89 с до 59.90 с).

Весь эксперимент был разделен на несколько *экспериментальных сессий*. В ходе каждой экспериментальной сессии геометрические параметры прямоугольной решетки (ее контраст, пространственная частота, скорость поступательного движения, угловая скорость вращательного движения) оставались неизменными. За время одной сессии решетка делала семь оборотов.

Было проведено две серии опытов. В первой серии опытов у 16 животных исследовалась зависимость мощности вазомоторных колебаний от контраста и пространственной частоты показанной животному зрительной решетки, а также динамика амплитудных характеристик нейронного ответа. В этой серии контраст самой решетки менялся от 0.8 до 100% от его максимального значения (медианное значение – 50%, интерквартильный интервал от 12.5 до 100%), а пространственная частота – от 0.01 цикла/градус до 1.6 цикла/градус (медианное значение – 0.2 цикла/градус, а интерквартильный интервал от 0.2 цикла/градус до 0.8 цикла/градус). Скорость поступательного движения решетки выбиралась в диапазоне от 2.5 радусов/с до 20 радусов/с.

Вторая серия опытов проводилась на 21 животном. В ней исследовалось изменение фазовых характеристик вазомоторных колебаний за время проведения эксперимента. Во второй серии опытов контраст и пространственная частота решетки были постоянными и составляли 100% от максимального значения и 0.2 цикла/градус соответственно.

Регистрация оптического сигнала

В процессе записи использовался экспериментальный подход и оборудование, разработанное Валерием Калацким (Kalatsky, Stryker, 2003). Для проведения функционального картирования зрительную кору непрерывно освещали красным светом. Для этого использовался источник «холодного света» (галогеновая лампа Schott KL 1500 HAL, Германия, соединенная со светофильтром). Интенсивность

света устанавливали по верхней границе диапазона светочувствительности камеры. Светофильтр позволял пропускать свет с длинами волн от 650 до 680 нм, что соответствовало красной области спектра. Выбор именно таких характеристик светофильтра был обусловлен тем, что в этом диапазоне коэффициент поглощения света дезоксигемоглобином отличается от коэффициента поглощения света оксигемоглобином, и тем самым изменение интенсивности света, отраженного от поверхности коры, соответствовало изменению концентрации дезоксигемоглобина в крови.

Часть света отражалась от коры и прилегающих сосудов, после чего фиксировалась 12-битной ПЗС-камерой (Dalsa 1M60P, США), имевшей матрицу размером 12.4 × 12.4 мм с пространственным разрешением 1024 × 1024 пикс. (геометрический размер 1 пикселя в среднем составлял 12.1 мкм). Изображение коры проецировалось на ПЗС-матрицу при помощи «макроскопа». Макроскоп представлял собой оптическую систему для фокусировки изображения с увеличением, равным 1. Глубина фокусировки составляла 700 мкм и выбиралась таким образом, чтобы избежать артефактов, связанных с движением крови по крупным сосудам мягкой мозговой оболочки.

Видеоизображение коры, представлявшее собой изменение интенсивности оптического сигнала, изначально имело частоту оцифровки 31.2 Гц. В ходе записи сигнала на жесткий диск частота оцифровки уменьшалась до 7.98 Гц, а разрешение каждого кадра – до 512 × 512 пикс.

Выделение вазомоторных колебаний

В результате применения метода оптического картирования нам удалось зарегистрировать последовательность цифровых изображений мозга (*кадров*), сделанных через равные временные интервалы, составляющие 0.1253 с (рис. 1 (а)). Дальнейшая обработка этих сигналов производилась при помощи методов, подробно описанных в работе Кожухова с соавт. (Кожухов и др., 2022).

Используя самый первый кадр, на коре отмечались две области интереса (*ROI, Regions Of Interest*). Первая область включает в себя только нервную ткань, а также примыкающие к ней капилляры и мелкие артериолы, и в настоящей работе обозначается как *ткань* (рис. 1 (а-1)). Другая область представляла собой крупную артериолу, которая делит видимую часть полушария на две неравные части, в настоящей работе обозначается как *сосуд* (рис. 1 (а-2)).

Временные зависимости интенсивности зарегистрированного оптического сигнала были получены для каждого пикселя, входящего в состав ROI. Эти зависимости усреднялись по всем этим пикселям. Усреднение производилось с целью

уменьшения вклада шума в зарегистрированный нами сигнал.

Полученные усредненные зависимости содержали в себе медленные непериодические изменения внутреннего сигнала (или *изолинию*), связанные с изменением общего уровня метаболизма. Для оценки данных изменений мы использовали метод скользящего среднего с радиусом усреднения, равным длительности одного цикла. Полученная таким образом изолиния вычиталась из исходного сигнала. Параллельно этому мы нормировали наш сигнал на его значение, усредненное как по ROI, так и по времени. Такое нормирование было сделано для того, чтобы получить измерения, которые в первую очередь определяются физиологическими свойствами коры, а не характеристиками ее освещения. В результате такой нормировки получались значения, выраженные в процентах от среднего значения интенсивности света.

В результате вышеописанных манипуляций мы получали сигнал, который содержал в своем составе вазомоторные колебания, дыхательный и сердечный ритмы. Поскольку вазомоторным колебаниям соответствует частотный диапазон до 0.15 Гц (Pradhan, Chakravarthy, 2011; Кожухов и др., 2022), а дыхательному ритму – диапазон от 0.2 Гц (Бугрова, Бондарь, 2019), то для выделения вазомоторных колебаний из полученного сигнала мы использовали низкочастотный цифровой фильтр Баттерворта десятого порядка с полосой пропускания до 0.15 Гц.

Зависимость мощности вазомоторных колебаний от времени и зрительного стимула

В дальнейшем обе серии опытов обрабатывались по-разному.

Первая серия была проведена на 16 животных, которым предъявлялись решетки различной ориентации и пространственной частоты. Всего было получено 599 записей. Главной целью этой серии опытов было определить, как спектральная мощность вазомоторных колебаний зависела от контраста и пространственной частоты решетки. Тем не менее, в ходе обработки первой серии опытов, удалось добиться и других целей: определить, как мощность вазомоторных колебаний меняется за время проведения эксперимента. Пример обработки данных в первой серии опытов приведен на рис. 1.

На рис. 1 (б) приведен пример вазомоторных колебаний для одной из таких записей, отведенных от нервной ткани (слева) и кровеносного сосуда (справа). Мы первым этапом выделили из исходного сигнала сверхмедленные (СМЧ/VLF) и медленные (МЧ/LF) колебания. Для этого для каждого из сигналов была построена спектральная плотность мощности (СПМ, рис. 1 (в)). На получившейся спектрограмме было выделено два частотных

диапазона: СМЧ, соответствующий частотам до 0.05 Гц, кроме частот, кратных частоте зрительной стимуляции, а также МЧ-диапазон, которому соответствовали частоты от 0.05 Гц до 0.15 Гц, кроме частот, кратных частоте стимуляции. Как это было описано во введении, оба типа колебаний обладают различными физиологическими свойствами.

Спектральная мощность (СМ) каждого компонента была вычислена как сумма квадратов по всем точкам спектрограммы, входящим в вышеупомянутый частотный диапазон. Каждую из таких СМ мы объединяли по различным экспериментальным сессиям, относящимся к определенному животному, и на основании группы точек строился график, который показывал, как мощность СМЧ-или МЧ-колебаний зависела от времени начала экспериментальной сессии (рис. 1 (г), точки).

Теперь, для того чтобы определить, как спектральная мощность (СМ) колебаний зависела от вышеупомянутых параметров зрительного стимула, мы приняли решение рассчитать коэффициент корреляции по Пирсону между значениями этой мощности и соответствующими характеристиками изображения. Однако для того, чтобы рассчитать этот коэффициент, требовалась однородность выборки. Поэтому мы решили сделать наши данные более однородными, для чего мы сначала провели линейную регрессию и выявили монотонные систематические изменения спектральной мощности (СМ). Сама регрессионная зависимость (рис. 1 (г), толстая линия) представляет собой линейную аппроксимацию исходных данных следующего вида:

$$P(t) = P_0 + kt + P_{nm}, \quad (1)$$

где $P(t)$ – исходная зависимость СМ вазомоторных колебаний от времени, P_0 – значение линейной аппроксимации этой мощности в начале эксперимента, k – значение наклона регрессионной прямой, а P_{nm} – немонотонные составляющие изменений СМ-колебаний.

Регрессионный метод позволял не только уменьшить степень неоднородности данных, но и дополнительно оценить общие тенденции к изменению спектральной мощности (СМ) вазомоторных колебаний за время проведения. Эти тенденции определялись по наклону регрессионной прямой (величина k в формуле (1)). Для того чтобы определить, сохранялась ли эта тенденция для всех животных, мы вычислили, насколько указанный наклон достоверно отличался от нуля. В качестве критерия достоверности был выбран критерий Вилкоксона, так как мы имели дело с набором независимых друг от друга значений случайной величины. Применение критерия Вилкоксона для регрессионного коэффициента k позволяло определить преобладание положительных значений (увеличение СМ-колебаний) над отрицательными

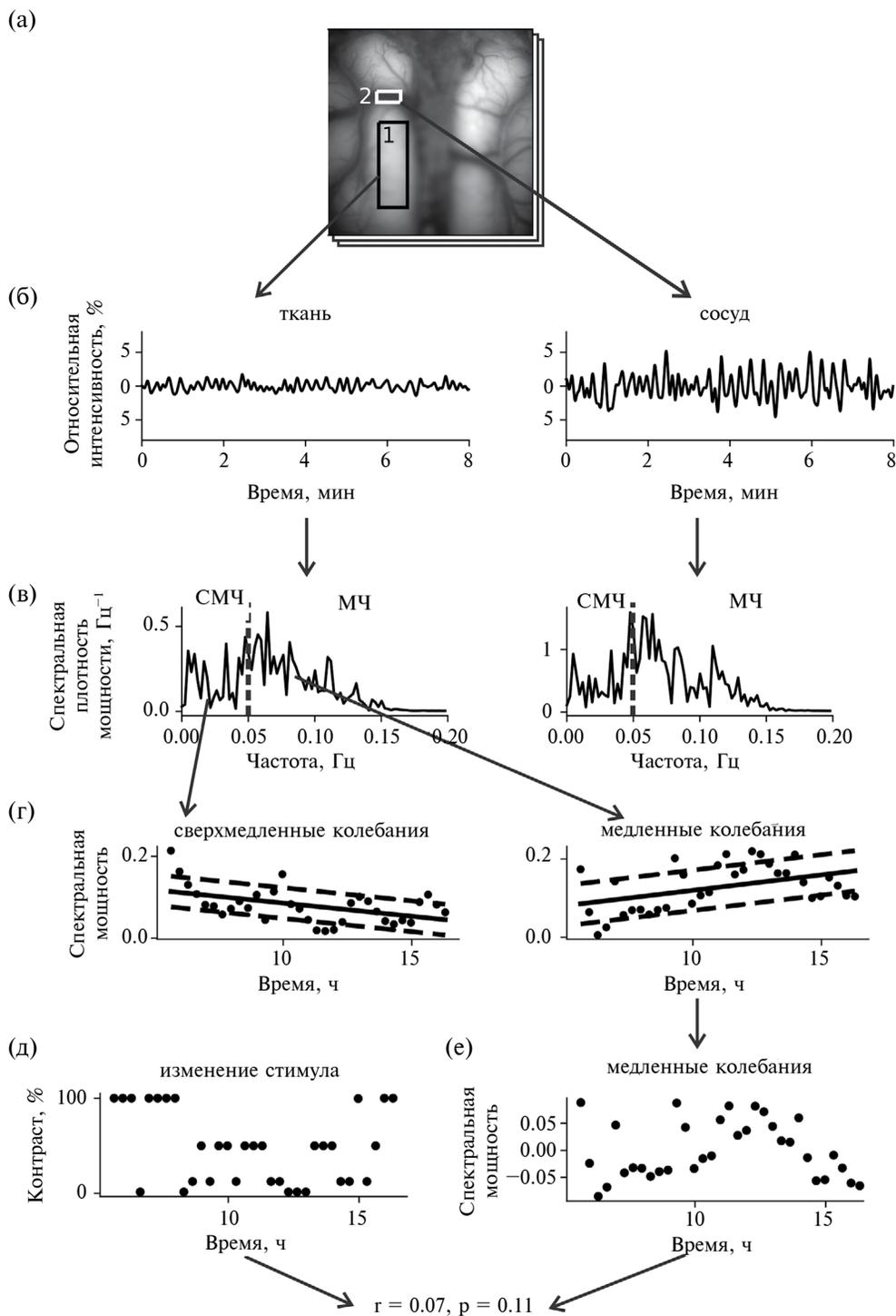


Рис. 1. Представление амплитуды оптического сигнала и зависимости мощности вазомоторных колебаний от параметров стимуляции (первая серия): (а) – изображение видимой части коры, зарегистрированное при помощи метода оптического картирования по внутреннему сигналу, на котором прямоугольниками с цифрами 1, 2 отмечены выбранные нами области интереса (ROI): 1 – ROI_{ткань} (ROI в нервной ткани), 2 – ROI_{сосуд} (ROI в сосуде); (б) – пример вазомоторных колебаний, зарегистрированных из нервной ткани (левый график) и из кровеносного сосуда (правый график). По оси ординат – относительное изменение внутреннего оптического сигнала, в % от ее среднего значения; (в) – спектрограммы для вазомоторных колебаний, зарегистрированных из нервной ткани (левый график) и из кровеносного сосуда (правый график). Вертикальная пунктирная линия разделяет диапазоны сверхмедленных (СМЧ) и медленных (МЧ) колебаний; (г) – динамика мощности сверхмедленных (слева) и медленных (справа)

(уменьшение СМ-колебаний), и наоборот. Под преобладанием тех или иных изменений мы понимали отсутствие симметрии распределения величины k относительно нуля. Поскольку мы проводили при этом четыре сравнения, то дополнительно применяли поправку Бонферрони на множественные сравнения.

Наконец, последним этапом анализа был расчет коэффициентов корреляции по Пирсону между уже более однородным значением P_{nm} (см. формулу (1)) и каждым из параметров стимула (контраста или пространственной частоты). Вследствие того, что в нашу регрессионную модель не была заложена зависимость от зрительного стимула, мы можем считать, что данный коэффициент корреляции также отражает взаимосвязь между исходной спектральной мощностью (СМ) вазомоторных колебаний (величина $P(t)$ в формуле (1)) и вышеупомянутыми геометрическими характеристиками стимула.

Достоверность коэффициента корреляции определялась по методу Монте-Карло. Применение данного метода было обусловлено отсутствием стандартных статистических методов для анализа данной выборки. Для того чтобы этот метод применить, мы «перемешивали» значения СМ-колебаний и одного из вышеупомянутых параметров стимула, располагая их в случайном порядке и независимо друг от друга. В результате этого у нас получались «суррогатные» данные, по которым строился «суррогатный» коэффициент корреляции. Подобная процедура повторялась 20000 раз, и на основе этого количества итераций оценивалась плотность распределения вероятности такого «суррогатного» коэффициента. Количество «суррогатных» коэффициентов, значения которых по абсолютной величине превышали измеренный нами коэффициент корреляции, и отражало достоверность найденного нами значения. К этой достоверности впоследствии применялась поправка Холма-Бонферрони на множественное сравнение (Holm, 1979). Выбранное нами общее количество перемешиваний (20 000) позволяло получить значение достоверности

с точностью в 5×10^{-5} , что необходимо для применения поправки Холма-Бонферрони; при этом проведение расчетов требовало оптимального расхода вычислительных ресурсов.

Относительная кросс-спектральная мощность (ОКСМ) вазомоторных колебаний

Для того чтобы определить, насколько фазовые характеристики вазомоторных колебаний сохраняются при проведении эксперимента, мы вычислили для них относительную кросс-спектральную мощность (ОКСМ). Для анализа такой когерентности использовались данные второй серии опытов, которая была проведена на 21 животном. У этих животных в разные моменты времени регистрировались вазомоторные ответы на один и тот же зрительный стимул: прямоугольную решетку с контрастом 100% и пространственной частотой 0.2 цикла/градус.

Как и в первой серии опытов, мы также брали серию последовательных кадров (рис. 2 (а)) и уже на ее основе строили вазомоторные колебания в различные моменты времени (рис. 2 (б)) в виде одного ряда.

Тем не менее дальнейшая обработка данных этой серии опытов отличалась: из этого ряда сессий (рис. 2 (б)) брались всевозможные пары сессий. Каждая такая пара характеризовалась определенным *временным промежутком*. Этот промежуток определялся как разность между временами начала этих сессий. Для этих пар вычислялась кросс-спектральная плотность мощности (рис. 2 (в)), которая отражала взаимосвязь между колебаниями: чем она выше, тем сильнее друг с другом эти колебания взаимосвязаны.

Для каждой из кросс-спектральных плотностей мощности (рис. 2 (в)) выделялись СМЧ- и МЧ-диапазоны точно так же, как это делалось ранее. В каждом из таких диапазонов рассчитывалась кросс-спектральная мощность (КСМ), как сумма таких плотностей по всем точкам, входящим

вазомоторных колебаний, зарегистрированных из нервной ткани. Точками отмечена сама динамика, точки соответствуют отдельным экспериментальным сессиям. Толстая прямая — это линия регрессионной зависимости, полученная при помощи метода линейной регрессии. Пунктирные линии отстоят от линии регрессионной зависимости на величину среднеквадратического отклонения реального графика от регрессионной зависимости. По оси абсцисс — время начала сессии; (д) — изменение контраста решетки за время проведения эксперимента; (е) — зависимость немонотонных изменений мощности медленных (МЧ) колебаний от времени.

Fig. 1. An example of data processing for the first block of experiments. (a) — image of a visible part of the cortex recorded by means of intrinsic-signal optical imaging where 1 and 2 corresponds to selected Regions of Interests (ROI): 1 — ROI within the neural tissue, 2 — ROI within the blood vessel; (б) — an example of vasomotor oscillations recorded from the neural tissue (left graph) and blood vessel (right graph). Depicted on ordinate is relative change of intrinsic optical signal, in % from its mean value; (в) — spectrogram for vasomotor oscillations recorded from the neural tissue (left graph) and from the blood vessel (right graph). A vertical dashed line separated very-low frequency (VLF) and low-frequency (LF) oscillation ranges; (г) — dynamics of spectrum power for the very-low-frequency (left graph) and the low-frequency (right graph) oscillations recorded from the neural tissue. The dynamics itself is depicted by the dots where each point corresponds to a particular recording session. Thick line is a trend line obtained by means of linear regression. Dashed lines are displaced from the thick line by the squared mean value of real data vs trend differences. The session start time is depicted on abscissa. (д) — change in stimulus contrast during the whole experiment. (е) — non-monotonic changes in the power of low-frequency (LF) oscillations during the whole experiment.

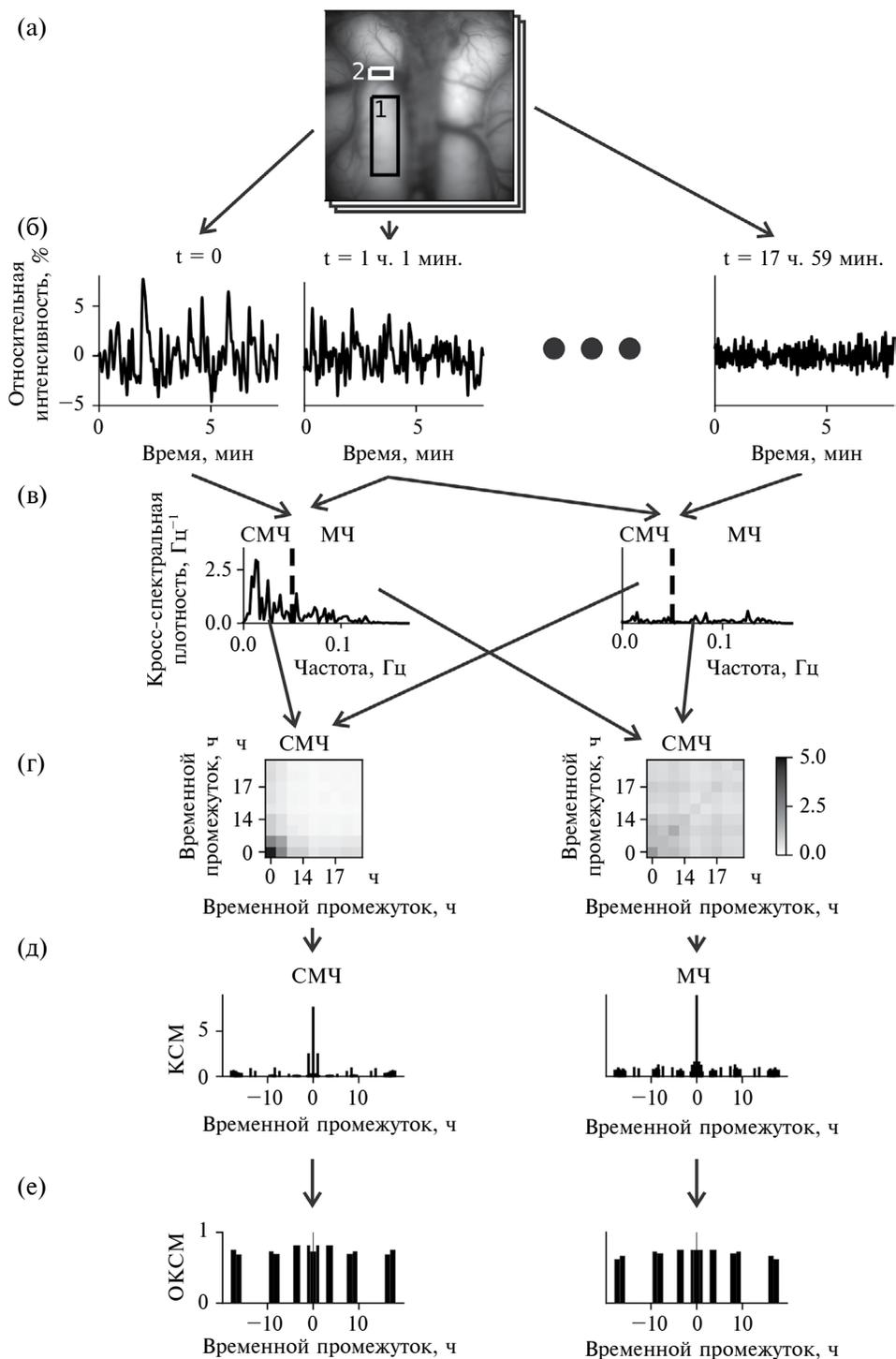


Рис. 2. Исследование фазовых характеристик вазомоторных колебаний (вторая серия). Для наглядности показаны только колебания, зарегистрированные в кровеносном сосуде: (а) — изображение видимой части коры, зарегистрированное при помощи метода оптического картирования по внутреннему сигналу. Обозначения те же, что и на рис. 1 (а); (б) — примеры вазомоторных колебаний, зарегистрированных в разные моменты времени. Сверху над графиками указано время начала сессии относительно времени начала эксперимента. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1 (б); (в) — модуль кросс-спектральной плотности для пар вазомоторных колебаний, изображенных на рис. (б). Вертикальная пунктирная линия разделяет диапазоны сверхмедленных (слева) и медленных (справа) колебаний; (г) — кросс-спектральные матрицы, построенные для сверхмедленных (слева) и медленных (справа) колебаний. По оси абсцисс — время начала одной сессии, по оси ординат — время начала другой сессии, цвет каждой

в заданный диапазон. Кросс-спектральные мощности (КСМ) для всех пар мы свели в единую кросс-спектральную матрицу (рис. 2 (г)) – таблицу, каждая клетка которой отражала кросс-спектральную мощность между двумя заданными парами колебаний.

Как видно из графика на рис. 2 (г), наибольшие значения КСМ наблюдаются на главной диагонали, когда вычисляется кросс-спектральная мощность (КСМ) между заданным сигналом и им самим. При удалении от главной диагонали диаграммы увеличивается временной промежуток и, как это видно на рисунке, уменьшается кросс-спектральная плотность мощности. Характер такого уменьшения был исследован более подробно. Для этого были объединены все пары записей с определенным значением промежутка, и по этим парам усреднили кросс-спектральную мощность. В итоге получилась зависимость КСМ от значения временного промежутка, пример которой изображен на рис. 2 (д).

Эта зависимость характеризовалась относительно малым числом точек и низким соотношением сигнал/шум. Для увеличения соотношения сигнал/шум весь диапазон временных промежутков был разделен на несколько фиксированных поддиапазонов, и в каждом из таких поддиапазонов кросс-спектральная мощность (КСМ) усреднялась.

Подобные усредненные значения КСМ зависели как от степени взаимосвязи между двумя колебательными процессами, зарегистрированными в различные моменты времени, так и от значений спектральных мощностей (СМ) самих колебаний. Для того чтобы получить новую величину, зависящую только от степени взаимосвязи между двумя колебательными процессами, значение КСМ для заданного поддиапазона было разделено на аналогичное значение для нулевого поддиапазона. Вследствие этого была получена величина, называемая *относительной кросс-спектральной мощностью* (ОКСМ). Пример такого значения приведен на рис. 2 (е). Это значение находится в интервале

от 0.0 до 1.0: нулевое значение соответствует отсутствию взаимосвязи, а единица – полной взаимосвязи. Для анализа ОКСМ мы применили критерий Фридмана, а также критерий Вилкоксона с поправкой на множественное сравнение.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных проводился по следующей схеме: вначале мы вычисляли промежуточные статистические показатели (см. выше) для каждого животного в отдельности. После этого мы проводили статистический анализ для уже вычисленных нами промежуточных показателей, на основе которого были получены итоговые статистические данные. Благодаря такому подходу каждое животное вносило одинаковый вклад в полученные результаты. Помимо этого, мы избегали применения одних и тех же статистических методов для набора данных, содержащего повторные и независимые измерения.

Анализ проводился в системе Python 3.10 с использованием пакетов `scipy 1.8.1`, `pandas 1.1.5` и `pingouin 0.5.3`. В качестве анализа достоверности применялись критерий Вилкоксона, метод Монте-Карло, либо тест Фридмана (см. выше).

При упоминании статистических данных приводится их медианное значение, а в скобках – интерквартильный интервал.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Изменение амплитудных характеристик за время проведения эксперимента

Будем описывать результаты исследования в том порядке, в котором они были нами получены. Начнем со свойств приведенной на рис. 1 (г) регрессионной зависимости. Пример такой зависимости для одного из животных изображен на рис. 3 (а – г).

→

точки на графике отражает значение кросс-спектральной мощности для пары сессий, соответствующих абсциссе и ординате этой точки. Соответствующий цветовой код расположен справа от графиков; (д) – зависимость кросс-спектральной мощности от времени для пар записей, рассмотренных на рис. (в) и (г). Высота столбика соответствует средней кросс-спектральной мощности, рассчитанной за 10 мин. По оси абсцисс – значение временного лага, по оси ординат – кросс-спектральная мощность; (е) – ОКСМ для записей, рассмотренных выше. По оси абсцисс – временной промежуток, по оси ординат – значение временной когерентности в данном временном промежутке.

Fig. 2. An example of data processing for the second block of experiments: (a) – an image of the visible part of the cortex recorded by means of intrinsic-signal optical imaging. Designations are the same as in Fig. 1 (a); (б) – examples of vasomotor oscillations recorded at different time sessions. The session start time is at the top of the graphs. The other designations are the same as in Fig. 1 (б); (в) – absolute value of cross-spectral density for pairs of vasomotor oscillations depicted in Fig. (б). A vertical dashed line separated very-low-frequency (at the left) and low-frequency (at-the-right) oscillation ranges; (г) – cross-spectral matrices plotted for very-low-frequency (on the left) and low-frequency (on the right) oscillation ranges. The session start time is depicted on abscissa, another session start time is depicted on ordinate, a color of each point reflects cross-spectrum power for a pair of oscillations related to abscissa and ordinate of that point. Corresponding color code is at the right of both graphs; (д) – dependency of cross-spectral power for two oscillations pairs shown in Fig. (в) and (г) from time lag. A bar height corresponds to the average cross-spectrum power estimated within the 10 minutes interval. Temporary lag value in on the abscissa, cross-spectrum power is on the ordinate; (е) – temporal coherence between records shown above. Time lag is on the abscissa, temporal coherence value is on the ordinate.

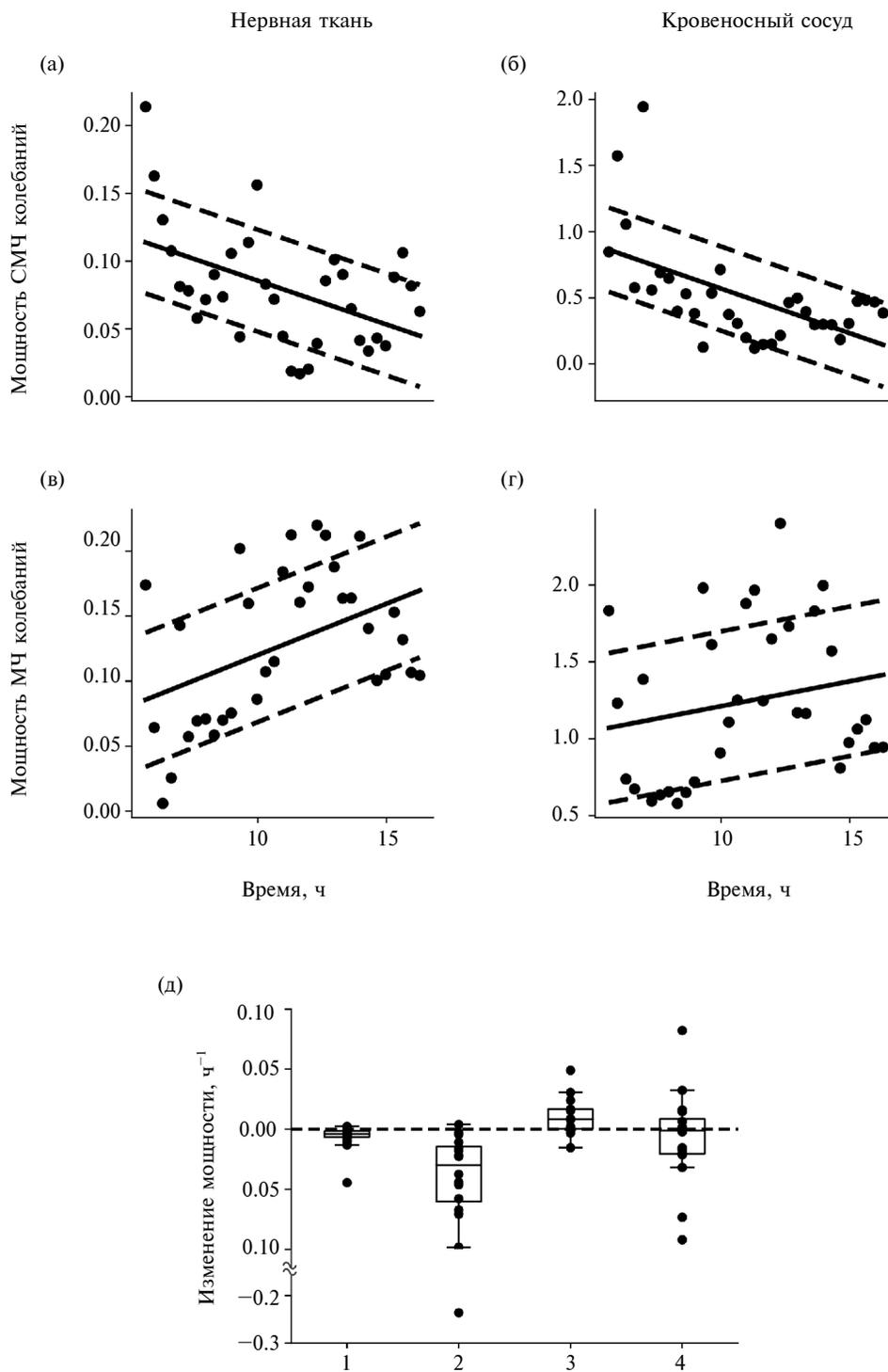


Рис. 3. Зависимость мощности вазомоторных колебаний от времени. (а), (б), (в), (г) – пример подобной зависимости для животного, рассмотренного на рис. 1. На (а), (б) – колебания, зарегистрированные в нервной ткани, на (в) и (г) – колебания, зарегистрированные в кровеносном сосуде. На (а) и (в) – сверхмедленные колебания, на (б) и (г) – медленные колебания. Тонкой линией отмечена сама динамика, точки соответствуют отдельным экспериментальным сессиям. Толстая прямая – это линия регрессионной зависимости, полученная при помощи метода линейной регрессии. Пунктирные линии отстоят от линии регрессионной зависимости на величину среднеквадратического отклонения реального графика от регрессионной зависимости. По оси абсцисс – время начала сессии. (д) – статистика по наклону регрессионной зависимости. По абсциссам: 1 – сверхмедленные колебания, зарегистрированные в нервной ткани, 2 – сверхмедленные колебания, зарегистрированные в кровеносном сосуде, 3 – медленные

На рис. 3 (а) представлен пример динамики мощности сверхмедленных колебаний, зарегистрированных в нервной ткани (черные точки). Из графика видно, что мощность этих колебаний менялась немонотонным образом. Тем не менее среднее значение этой мощности медленно, но монотонно падало со временем (рис. 3 (а), толстая сплошная линия). Подобное поведение было характерно и для кровеносного сосуда (рис. 3 (б)). Изменение мощности медленных колебаний проходило сходным образом, однако там среднее значение мощности, наоборот, росло (рис. 3 (в) и (г)).

На рис. 3 (д) представлена статистика наклонов регрессионных зависимостей для всех типов колебаний. Каждый столбик на этом рисунке соответствует отдельному типу колебаний и отдельной ROI. Как видно из графиков, наклон (величина k в уравнении (1)) регрессионной прямой для сверхмедленных колебаний в большинстве случаев строго

меньше нуля, в то время как для медленных колебаний он строго больше нуля.

Скорость изменения среднего значения мощности определялась как отношение наклона регрессионной прямой к ее пересечению с осью Y на основе следующей формулы:

$$\frac{\Delta P}{P} = \frac{k}{P_0}, \quad (2)$$

где $\Delta P/P$ – относительное изменение среднего значения мощности, а k , P_0 – упомянутые в уравнении (1) параметры линейной регрессии.

На основе данного показателя было установлено, что каждый час монотонная составляющая мощности сверхмедленных колебаний, зарегистрированных в нервных тканях (рис. 3 (д-1)), уменьшается на 4.34% (3.13% – 5.46%), а такая

Табл. 1. Статистическое описание величин относительного изменения среднего значения мощности вазомоторных колебаний

Table 1. Statistical description for values of the relative change of power of vasomotor oscillations

Величины относительно измерения	СМЧ, ткань	МЧ, ткань	СМЧ, сосуд	МЧ, сосуд
Медиана, %	–4.34	16.94	–5.65	–1.37
Интерквартильный интервал, %	–5.47 ÷ –3.14	0.70–27.81	–6.96 ÷ –4.69	–3.69–2.49
Среднее значение, %	–3.16	22.89	–5.34	11.87
Стандартное отклонение, %	4.09	35.47	3.25	45.37
Ошибка среднего, %	1.03	8.87	0.81	11.34
Проверка распределения на нормальность по тесту Шапиро – Уилка	$p < 0.002$	$p < 10^{-4}$	$p = \text{n.s.}$	$p < 10^{-6}$
Доверительные интервалы, %			–7.24 ÷ –4.06	

Обозначения. СМЧ – сверхмедленные колебания, МЧ – медленные колебания, ткань – отведение от нервной ткани, сосуд – отведение от кровеносного сосуда. В тесте Шапиро–Уилка нулевая гипотеза соответствует нормальному распределению. Доверительные интервалы приведены для среднего значения, указаны только для нормального распределения и соответствуют доверительной вероятности 0.95.

Designations. СМЧ – very low frequency oscillations, МЧ – low frequency oscillations, ткань – record from the neural tissue, сосуд – record from the blood vessel. The null hypothesis corresponds to the normal distribution in Shapiro-Wilk test. The confidence intervals are denoted for the normal distribution only; they are given for the average value and relate to 0.95 confidence probability.

колебания, зарегистрированные в нервной ткани, 4 – медленные колебания, зарегистрированные в кровеносном сосуде. Каждому из приведенных параметров соответствует диаграмма «усатый ящик»; границами ящика служат 25-й и 75-й процентиля (первый и третий квартили). Линия в середине ящика обозначает медианное значение. Черными кружками обозначены исходные данные. В случае, если эти данные не выходят за границы «усов», то границы усов соответствуют максимальному и минимальному значениям. В противном случае границы усов выбраны таким образом, чтобы расстояние от границ ящика до границ усов было в 1.5 раза больше интерквартильного интервала.

Fig. 3. Dependency of the power of vasomotor oscillations on time. (а), (б), (в), (г) – an example of such dependency for an animal shown in Fig. 1. Depicted on (а), (б) are oscillations recorded from the neural tissue, shown on (в), (г) are oscillations revealed from the blood vessel. Very-low-frequency oscillations are shown on Fig. (а), (в) and low-frequency oscillations are shown in Fig. (б), (г). Each black point relates to stand-alone recording session. A thick line is a trend line revealed by means of linear regression. Dashed line are separated from the thick line by the distance equal to standard deviation of real graph from the linear trend. Session start time is depicted on abscissa; (д) – regression slope statistics for very-low-frequency oscillations in the tissue (1), very-low-frequency oscillations from the vessel (2), low-frequency oscillations from the tissue (3) and low-frequency oscillations from the vessel (4). A box plot diagram is plotted for each of these cases which meaning is the following: box borders relate to 25-th and 75-th percentile, a line at the middle of the box is for median value. Black circles relate to single data points. If there is no data lying outside the whiskers, whisker borders relate to maximum and minimum values. Otherwise, the whisker length is 1.5 times higher that interquartile interval.

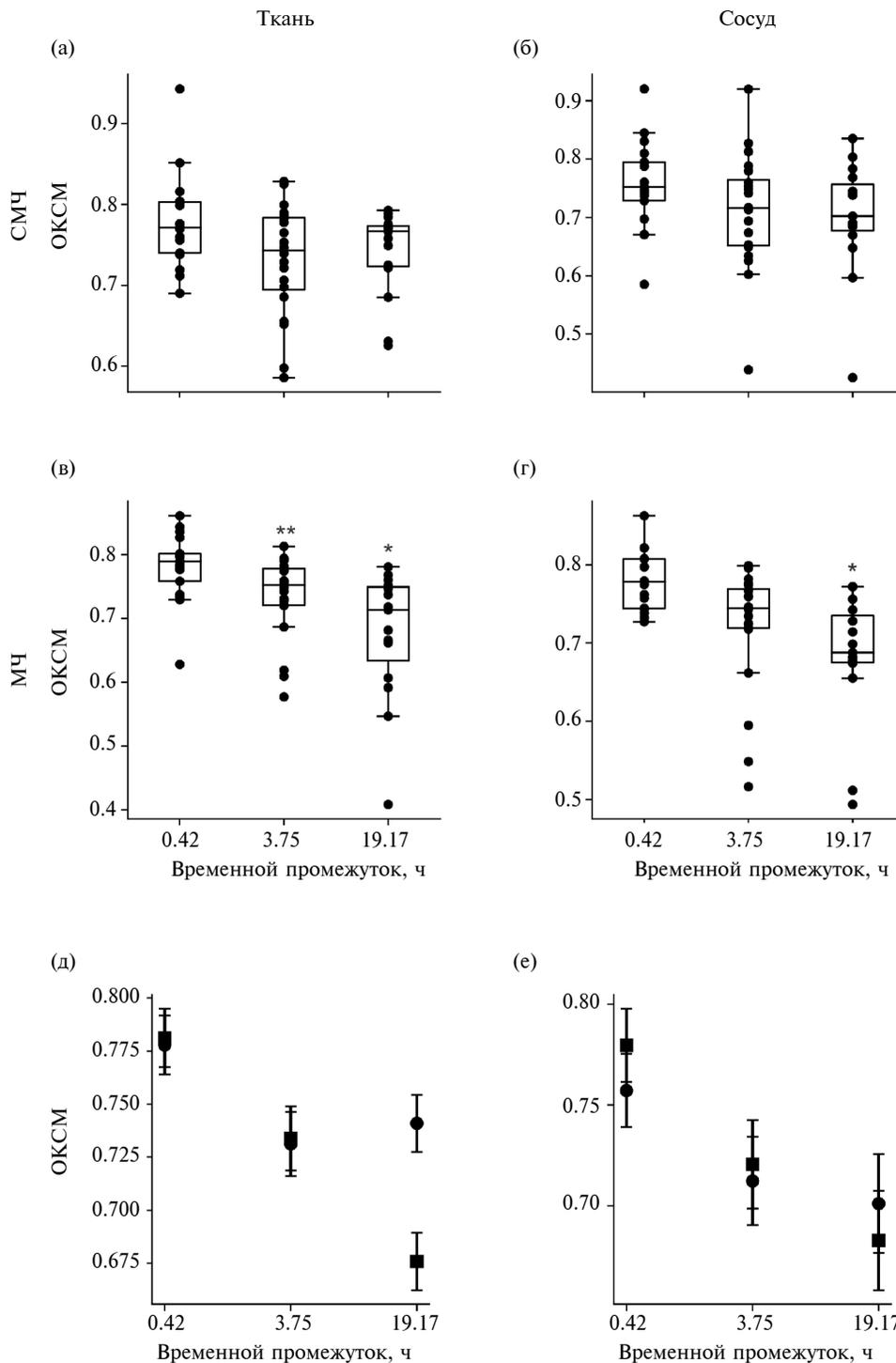


Рис. 4. ОКСМ вазомоторных колебаний при различных временных промежутках: (а) — для сверхмедленных колебаний, зарегистрированных в нервной ткани; (б) — для сверхмедленных колебаний, зарегистрированных в кровеносном сосуде; (в) — для медленных колебаний, зарегистрированных в нервной ткани; (г) — для медленных колебаний, зарегистрированных в кровеносном сосуде; (д) — сравнение когерентностей у сверхмедленных (•) и медленных (■) колебаний, зарегистрированных в нервной ткани; (е) — сравнение когерентностей у сверхмедленных (•) и медленных (■) колебаний, зарегистрированных в кровеносном сосуде. На рис. (а), (б), (в), (г) прямоугольник, усы и точки над и под ними означают то же самое, что и на рис. 3. Звездочки указывают достоверность различия между данным значением когерентности и значением когерентности при временном промежутке в 0.42 ч: * — $p < 0.004$ (соответствует порогу достоверности в 0.05 с учетом поправки Бонферрони); ** — $p < 0.0004$; *** — $p < 0.00004$. На рис. (д), (е) каждая точка соответствует среднему значению, «усы» соответствуют ошибке среднего.

же составляющая у медленных колебаний, зарегистрированных там же (рис. 3 (д-3)), напротив, увеличивается на 6.94% (0.67% – 27.8%). Эти изменения достоверно преобладали для всех животных (критерий Вилкоксона, $p < 0.001$ для сверхмедленных и $p < 0.0110$ для медленных колебаний, порог для достоверности с поправкой на множественное сравнение составляет 0.0125). Аналогичная ситуация наблюдается и для кровеносного сосуда: монотонная составляющая мощности сверхмедленных колебаний (рис. 3 (д-2)) уменьшается на 5.65% (4.68% – 6.96%, $p < 10^{-4}$), а уменьшение составляющей мощности медленных колебаний (рис. 3 (д-4)) в 1.37% (–2.49% – 3.69%) не преобладало. Таким образом, можно прийти к выводу, что в процессе эксперимента меняется не только мощность, но и их спектральный состав: доля медленных колебаний постепенно растет, а доля сверхмедленных – падает. Более подробное статистическое описание вышеупомянутых величин приведено в табл. 1.

Влияние зрительного стимула и частоты сердечных сокращений на мощность вазомоторных колебаний

Следующий этап обработки данных первой серии опытов состоял в вычислении коэффициента корреляции по Пирсону между геометрическими параметрами зрительного стимула (пример такой зависимости приведен на рис. 1 (д)) и остаточным членом линейной регрессии (величина P_{nm} в уравнении (1), пример см. на рис. 1 (е)). В большинстве случаев значение этой корреляции оказалось незначимым. Только у одного животного мощность медленных колебаний, зарегистрированных в кровеносном сосуде, достоверно коррелировала с контрастом стимула ($r = 0.25$, $p < 0.00070$, что ниже уровня достоверности, рассчитанного с применением поправки Холма–Бонферрони, составившего в данном случае 0.00078).

Была также проанализирована зависимость мощности колебаний от пространственной частоты решетки, однако в этом случае нам не удалось обнаружить достоверной взаимосвязи между этими параметрами ни у одного животного.

У трех животных удалось выявить взаимосвязь мощности вазомоторных колебаний с частотой сердечных сокращений (ЧСС). У одного животного

от ЧСС зависели только колебания, зарегистрированные в кровеносном сосуде (для сверхмедленных колебаний $r = 0.53$, $p < 0.0003$; для медленных колебаний $r = 0.52$, $p < 0.0004$), у другого – только медленные колебания (для нервной ткани $r = -0.12$, $p < 0.0002$; для кровеносного сосуда $r = -0.12$, $p < 5 \times 10^{-4}$). Наконец, у третьей кошки достоверно отличной от нуля оказалась только взаимосвязь с медленными колебаниями, зарегистрированными в кровеносном сосуде ($r = -0.12$, $p < 0.0003$).

Проверка по критерию Вилкоксона на отличие от нуля значения коэффициента корреляции для всех кошек не выявила преобладания ни в сторону увеличения, ни в сторону уменьшения.

Относительная кросс-спектральная мощность (ОКСМ) вазомоторных колебаний

Наконец, в ходе обработки данных второй серии опытов были рассмотрены пары вазомоторных колебаний, записанные на одном и том же животном в различные моменты времени с разностью определенной величины, называемую *временным промежутком*. Степень взаимосвязи между этими колебаниями оценивалась по такому параметру, как ОКСМ: ОКСМ в 0.0 соответствует отсутствию какой-либо взаимосвязи, а 1.0 – полной взаимосвязи между ними.

На рис. 4 (а) и 4 (б) приведена статистика по ОКСМ для сверхмедленных колебаний. Из графиков видно, что ее величина не зависит от временного промежутка. Проверка этой гипотезы на основе теста Фридмана не выявила влияния временного промежутка на ОКСМ колебаний.

Однако для медленных колебаний ситуация прямо противоположная (рис. 4 (в), (г)): у них при увеличении промежутка ОКСМ снижается как у колебаний, зарегистрированных в нервной ткани ($p < 6 \times 10^{-5}$; тест Фридмана), так и у колебаний в сосуде ($p < 0.005$).

На рис. 4 (д) изображены графики зависимости временной когерентности для сверхмедленных (сплошная линия) и медленных (пунктир) колебаний, отведенных от нервной ткани. На графиках видно, что если на коротких временных промежутках (до 4 ч) оба типа колебаний имеют одинаковую ОКСМ, то на больших промежутках (свыше 15 ч) эта ОКСМ у медленных колебаний продолжает падать, а у сверхмедленных остается неизменной.

Fig. 4. Temporal coherence of vasomotor oscillations revealed under difference time lags. (а) – temporal coherence for the very-low-frequency oscillations in the tissue, (б) – temporal coherence for the very-low-frequency oscillations in the vessel; (в) – temporal coherence for the low-frequency oscillations in the tissue; (г) – temporal coherence for the low-frequency oscillations in the vessel; (д) – comparison of coherence between very-low-frequency and low-frequency oscillations recorded in neural tissue; (е) – comparison of temporal coherence between very-low-frequency and low-frequency oscillations in the blood vessel. On Fig. (а), (б), (в), (г): box plot description is the same as for Fig. 3. Stars are reliability value for temporal coherence for a given time lag vs temporal coherence for 0.42 hours time lag: * – $p < 0.004$ (corresponds to reliability threshold of 0.05 after Bonferroni correction), ** – $p < 0.0004$; *** – $p < 0.00004$. On Fig. (д), (е): each point represents the mean value, whiskers relate to the standard error of mean

В результате этого у медленных колебаний она становится ниже, чем у сверхмедленных. На большом промежутке времени ОКСМ у сверхмедленных колебаний достоверно выше, чем ОКСМ у медленных колебаний (критерий Вилкоксона, $p < 0.008$, что соответствует порогу достоверности $p < 0.008$ с учетом поправки Бонферрони).

ОКСМ для колебаний, зарегистрированных в кровеносном сосуде, меняется совсем по-другому (рис. 4 (е)). Видно, что зависимость когерентности от временного промежутка для сверхмедленных колебаний (сплошная линия) ничем не отличается от аналогичной зависимости для медленных колебаний (пунктирная линия). Проверка по критерию Вилкоксона не позволила выявить достоверных различий.

Наконец, для того, чтобы измерить, на сколько падает ОКСМ, мы разбили все пары колебаний по всем кошкам на пять различных групп, каждая из которых соответствует определенному диапазону временных промежутков (рис. 5 (а – г)). Затем для каждой группы было рассчитано медианное значение колебаний, после чего построена линейная регрессия по этим медианным значениям следующей зависимостью:

$$C = C_0 - v_c t + C_x. \quad (3)$$

где C – медианное значение этой когерентности для заданного поддиапазона временных промежутков, C_0 – медианное значение регрессии для нулевого поддиапазона временных промежутков, v_c – скорость ее уменьшения, C_x – ее составляющие, которые не могут быть объяснены данной регрессионной моделью.

Относительная скорость уменьшения ОКСМ определялась следующим образом:

$$v_{c,rel} = \frac{v_c}{C_0}, \quad (4)$$

где $v_{c,rel}$ – относительная скорость уменьшения ОКСМ, v_c , C_0 – параметры линейной регрессии, определенные в соответствии с формулой (3).

Нам удалось показать, что относительное падение ОКСМ для сверхмедленных колебаний составляет 0.09% в час, медленных колебаний, зарегистрированных в нервных тканях – 0.49% в час, а медленных колебаний, зарегистрированных в кровеносных сосудах, – 0.24% в час.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В нашей работе было показано, что за время эксперимента вазомоторные колебания изменяются как по фазе (уменьшается их ОКСМ), так и по мощности

и форме спектра (уменьшается спектральная мощность у сверхмедленных колебаний и увеличивается у медленных). Зависимость мощности колебаний от параметров зрительной стимуляции наблюдается крайне редко.

Вазомоторные колебания как пример проявления динамического хаоса

В настоящей работе наблюдались признаки хаотичности вазомоторных колебаний: большая ширина спектра (рис. 1 (в)), а также относительно низкие значения ОКСМ, которые со временем становятся меньше. Эти признаки также были описаны в доступной нам литературе. В частности, широкая форма спектра была продемонстрирована и ранее (Mayhew et al., 1996; Fukunaga et al., 2006; Pradhan, Chakravarthy, 2011). Гриффит и Эдвардс (Griffith, Edwards, 1994) при помощи вычисления фрактальной размерности колебаний смогли количественно оценить степень их хаотичности. Они пришли к выводу, что вазомоторные колебания обладают достаточно высокой степенью хаотичности.

Подобная хаотичность этих колебаний обусловлена особенностями их формирования. Их источником может служить любая гладкомышечная клетка артериол (Peng et al., 2001). Более того, и внутри самой клетки существует несколько различных вазомоторных осцилляторов (Pradhan, Chakravarthy, 2011): мембрана саркоплазматического ретикулума, плазматическая мембрана клетки, метаболический осциллятор и пр. В саркоплазматическом ретикулуме, кроме того, также имеются два различных осциллятора, основанных на работе двух типов Ca^{2+} -каналов (Parthimos et al., 2007). Как следствие, каждой мышечной клеткой генерируются сложные колебательные паттерны, которые синхронизируются друг с другом при помощи щелевых контактов (Peng et al., 2001). Эти колебания вызывают столь же сложные колебательные сокращения стенки сосуда, что и приводит к периодическим изменениям артериального давления, локального кровотока, а значит, и концентрации дезоксигемоглобина в крови. В такой системе сверхмедленные (VLF) колебания генерируются преимущественно в крупных артериолах, а медленные (LF) – в мелких (Pradhan, Chakravarthy, 2011). Между этими двумя типами осцилляторов возможно как электрическое, так и гидродинамическое взаимодействие (Pradhan, Chakravarthy, 2011; Кожухов и др., 2022): электрическое взаимодействие осуществляется посредством щелевых контактов, а гидродинамическое взаимодействие – за счет того, что артериальное давление, а вместе с ним и колебания артериального давления распространяются и дальше вдоль русла сосуда в направлении движения крови.

Исходя из вышеперечисленного, можно предположить, что вазомоторные колебания

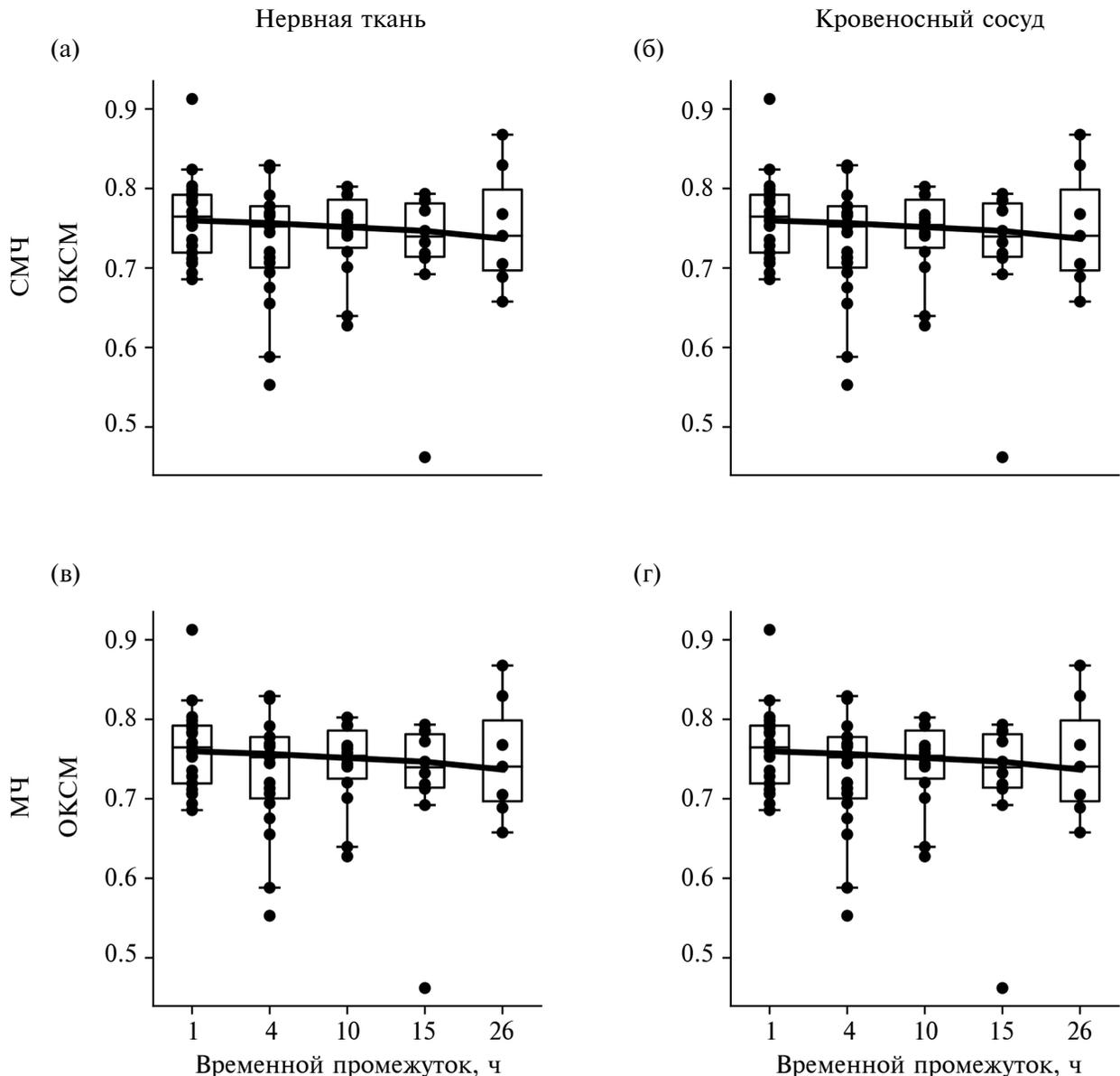


Рис. 5. Изменение временной автокогерентности вазомоторных колебаний при увеличении временного промежутка: (а) – для сверхмедленных колебаний, зарегистрированных в нервной ткани; (б) – для сверхмедленных колебаний, зарегистрированных в кровеносном сосуде; (в) – для медленных колебаний, зарегистрированных в нервной ткани; (г) – для медленных колебаний, зарегистрированных в кровеносном сосуде. На всех рисунках: толстые сплошные линии – это регрессии, построенные по медианам, остальные обозначения (т.н. ящик с усами) такие же, как и на рис. 3.

Fig. 5. Change in temporal coherence for vasomotor oscillations related to the change of the time lag: (a) relates to the very-low-frequency oscillations in the tissue; (б) is for very-low-frequency oscillations in the vessel; (в) is for low-frequency oscillations in the tissue; (г) is for low-frequency oscillations in the vessel. Denoted on all figures: a thick line is for regression plotted using medians, another designations are the same as in Fig. 3.

генерируются сложной динамической системой, которая состоит из большого числа взаимодействующих друг с другом нелинейных осцилляторов. Колебания каждого осциллятора имеют свою собственную частоту и амплитуду, и она, в свою очередь, меняется в силу разных причин: изменений свойств ионных каналов, флуктуаций

трансмембранного потенциала (Parthimos et al., 2007) и пр. Подобные изменения также могут иметь и бифуркационный характер, вызывая прекращение либо возобновление генерации колебаний (Parthimos et al., 2007). Все это может привести как к плавным, так и к скачкообразным изменениям паттерна регистрируемых нами колебаний

(Арнольд, 2009), что и отражается в виде широкого спектра, высокой степени хаотичности и последовательного снижения ОКСМ.

Влияние автономной нервной системы на вазомоторные колебания

Помимо псевдослучайных (псевдохаотических) изменений амплитудно-фазовых характеристик, были выявлены детерминированные монотонные изменения свойств колебаний: за время проведения эксперимента мощность сверхмедленных колебаний последовательно снижалась, а мощность медленных последовательно увеличивалась. В других исследованиях также были обнаружены подобные изменения характеристик этих колебаний, однако все они были вызваны изменением режима работы мозга. Было показано, что вазомоторные колебания на частоте 0.1 Гц меняются при изменении фазы сна (Mayhew et al., 1996; Silvani et al., 2004; Fukunaga et al., 2006). Более детальное исследование позволило продемонстрировать увеличение мощности СМЧ-колебаний при засыпании (Fukunaga et al., 2006). Помимо сна, на спектр колебаний также влияют циркадные ритмы (Takato et al., 1999), а также когнитивные процессы: в частности, когнитивная нагрузка (Vermeij et al., 2014) и сознательное изменение характеристик сердцебиения (Латанов, Панкова, 2018). В настоящем исследовании мы не контролировали и не отслеживали ни один из этих эффектов, поэтому нельзя полностью исключать, что какой-либо из них может обуславливать обнаруженное нами изменение мощности.

В случае, если исследованное в работе монотонное изменение мощности действительно обусловлено одним из этих эффектов, его причиной является влияние автономной нервной системы на регуляцию вазомоторных колебаний. Существуют два механизма, реализующих подобное влияние. Первый механизм — автономная система является дополнительным источником сверхмедленных колебаний, которые проявляются в периодических и систематических изменениях частоты сердечных сокращений или амплитуды артериального давления (Julien et al., 1995; Silvani et al., 2004; Machado et al., 2015; Латанов, Панкова, 2018). Действительно, эти колебания наблюдались даже у пациентов, переживших клиническую смерть (Julien et al., 1995; Machado et al., 2015), однако полностью прекращались при блокировании работы симпатического отдела автономной нервной системы (Julien et al., 1995). На такие изменения влияла фаза сна (Silvani et al., 2004), когнитивная нагрузка (Vermeij et al., 2014) и процессы, контролируемые сознанием (Латанов, Панкова, 2018). Второй механизм заключается в том, что симпатическая система также иннервирует крупные артериолы, и благодаря этому способна влиять на генерируемые ими вазомоторные

колебания локально. На это указывает то, что при аппликации норадреналина на стенки артериол происходит усиление мощности этих колебаний (Hald et al., 2018), а также то, что амплитуда колебаний гидродинамического сопротивления артериол различается для бодрствующего состояния и для сна (Silvani et al., 2004).

Влияние активности исследуемой области на мощность вазомоторных колебаний

В настоящей работе была обнаружена очень слабая зависимость МЧ-колебаний от контраста стимула (из 28 животных только у одного наблюдалась достоверная корреляция между мощностью МЧ-колебаний и контрастом предъявленной решетки) и полное отсутствие влияния стимула на мощность СМЧ-колебаний. Это частично соответствует данным других работ (Mayhew et al., 1996), где также удалось обнаружить подобные изменения. Причиной таких изменений, как нам представляется, являются функциональные связи между исследуемой областью коры и вазомоторной системой. Существует два механизма, при помощи которого нейронная активность, на наш взгляд, может влиять на вазомоторный сигнал. Первый механизм — посредством активации симпатической нервной системы, и он был рассмотрен нами ранее. Второй механизм — при помощи локальной регуляции кровообращения нейронами (Hald et al., 2018): при активации нейроны выделяют оксид азота (NO), который, в свою очередь, воздействует на гладкую мускулатуру артериол, уменьшая тонус сосудов, а также мощность колебаний их стенок. Таким образом, оба процесса являются разнонаправленными, поэтому их совместное влияние на изучаемые нами колебания трудно однозначно интерпретировать.

Новизна работы

Нам удалось количественно измерить изменения амплитудных и фазовых характеристик вазомоторных колебаний. Было показано, что амплитудные характеристики подвержены большим изменениям, чем фазовые: в частности, мощность СМЧ-колебаний уменьшается в большей степени, чем их ОКСМ. Кроме того, медленные (МЧ) колебания претерпевают более значительные изменения, чем сверхмедленные (СМЧ). Оказалось также, что изменение мощности колебаний при изменении стимула несущественно.

Основываясь на этих данных, мы считаем, что оптическое картирование не имеет ограничения на стимулы, которые можно предъявлять животному, однако имеет существенные ограничения на время, в которое регистрируется сигнал. Мы полагаем, что в конце нашего эксперимента

получаются более точные записи, чем в его начале. Кроме того, основываясь на том, что за время проведения эксперимента мощность колебаний претерпевает не только случайные, но еще и детерминированные изменения (в частности, мощность СМЧ-колебаний уменьшается), мы рекомендуем в случае, когда необходимо построение контрольных и тестовых карт (например, при оценке влияния обучения, введения того или иного вещества), проводить контрольные измерения как перед тестовыми, так и после тестовых экспериментов.

Практическая значимость полученных результатов

Особенность метода оптического картирования заключается в том, что в процессе эксперимента одновременно регистрируется как вазомоторная активность, так и нейронный ответ. В настоящей работе было показано, что в процессе эксперимента амплитудные и фазовые свойства вазомоторных колебаний претерпевают спонтанные изменения. Это должно неизбежно привести к столь же спонтанным изменениям и в функциональных картах. Функциональные карты, спонтанно меняющиеся во время эксперимента, являются нестабильными. Таким образом, найденные нами изменения вазомоторного сигнала должны служить дополнительным препятствием для стабильной регистрации функциональных карт. Ранее удалось показать, что стабильная регистрация карт ориентационной настройки VI ограничена периодом времени не более 5 часов (Schumikhina et al., 2018). Анна Рой (Roe, 2007) описала несколько способов увеличить это время. Мы считаем, что эти способы необходимо дополнить методами более надежной фильтрации оптического сигнала от вазомоторных колебаний. В настоящий момент фильтрация такого рода достигается путем выполнения трех операций в процессе обработки картирующего сигнала: временной фильтрации, уменьшения канальности и пространственной фильтрации сигнала. Различные исследователи применяют разные варианты этих операций, и на основе полученных нами данных можно оценить их относительную эффективность.

Временная фильтрация основана на том факте, что спектральные свойства сенсорного ответа отличаются от спектральных свойств вазомоторных колебаний. Поэтому, правильно настроив временной фильтр, можно подавить нежелательные нам колебания, не затронув при этом полезный сигнал. В доступной нам литературе применяются два способа такой фильтрации – усреднение по всем предъявлениям (Bonhoeffer, Grinvald, 1991; Friedman et al., 2020; Tao et al., 2022; Wang et al., 2022; Xue et al., 2021) и Фурье-анализ (Kalatsky, Stryker, 2003; Бугрова, Бондарь, 2019; Kozhukhov et al., 2020; Schumikhina et al., 2018; Bibolett-Bahena et al., 2023;

Nsigani et al., 2022; Olschfagel et al., 2022). Усреднение позволяет уменьшить мощность постороннего сигнала только в \sqrt{N} раз, где N – число предъявлений стимула, в то время как быстрый Фурье-анализ не только полностью удаляет из зарегистрированного сигнала дыхательный и сердечный ритмы, но и в большей степени уменьшает вклад вазомоторных сигналов. Таким образом, использование Фурье-анализа на этом этапе более предпочтительно. Кроме этого, основываясь на полученных данных, можно рекомендовать выбирать частоту стимуляции животного в СМЧ-, а не в МЧ-диапазоне, так как, согласно нашим данным, медленные колебания в большей степени подвержены спонтанным изменениям, чем сверхмедленные.

При использовании для временной фильтрации Фурье-анализа в результате получается пространственное распределение комплексного параметра – плотности спектральной мощности сигнала на частоте зрительной стимуляции. На следующем этапе обработки сигнала (уменьшение канальности) производится либо вычисление модуля этого комплексного значения, и тогда получаются амплитудные карты (Бугрова, Бондарь, 2019; Bibolett-Bahena et al., 2023; Olschfagel et al., 2022), либо вычисление его аргумента, и тогда получаются фазовые карты (Schumikhina et al., 2018; Nsigani et al., 2022). Согласно свойствам Фурье-анализа, при спонтанном изменении спектра вазомоторных колебаний амплитудные карты в большей степени искажаются изменениями амплитудных характеристик вазомоторных колебаний, а фазовые карты – изменениями их фазовых характеристик. В нашем исследовании было показано, что амплитудные характеристики обладают меньшей стабильностью, чем фазовые, поэтому использование для анализа фазовых карт, на наш взгляд, предпочтительнее.

Пространственная фильтрация основана на том факте, что вазомоторным колебаниям соответствуют низкие пространственные частоты (Mayhew et al., 1996), а корковым функциональным модулям – высокие (Bonhoeffer, Grinvald, 1991). Поэтому фильтрация картирующего сигнала по пространственным координатам позволяет уменьшить вклад вазомоторных колебаний. В оптическом картировании, как правило, используются два типа фильтров: прямоугольный (Бугрова, Бондарь, 2019; Kozhukhov et al., 2020; Schumikhina et al., 2018; Zhang et al., 2023) или гауссовый (Diu et al., 2023; Tang et al., 2020). Гауссовый фильтр лучше всего подавляет сигнал в полосе заграждения, поэтому для пространственной фильтрации желательно использовать именно его.

В заключение хотелось бы сказать о получивших в последнее время распространение методах обработки оптического сигнала, основанных на применении алгоритмов машинного обучения

(Tanaka et al., 2020; Tang et al., 2020; Fang et al., 2022; Diu et al., 2022). Такие методы обработки обеспечивают более надежную фильтрацию сигнала, чем применяемые нами линейные фильтры, однако предъявляют к методике эксперимента дополнительные жесткие требования (так, например, допускается обработка только дискретных, а не непрерывных признаков сенсорного стимула). И хотя применение машинного обучения представляется продуктивным, использование классических методов обработки оптического сигнала дает неограниченные возможности в плане выбора протокола проведения исследования.

ВЫВОДЫ

1. Амплитудные и фазовые характеристики вазомоторных колебаний меняются в течение времени проведения эксперимента.
2. Медленные колебания претерпевают более существенные изменения, чем сверхмедленные.
3. Амплитудные характеристики вазомоторных колебаний меняются в большей степени, чем их фазовые характеристики.

ИНФОРМАЦИЯ О ВКЛАДЕ КАЖДОГО АВТОРА

И.В. Бондарь – концепция и руководство работой, проведение экспериментов; С.А. Кожухов, К.А. Салтыков – обработка и интерпретация экспериментальных данных; С.А. Кожухов – обсуждение результатов исследования, написание текста статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации на 2021–2023 гг. (№ АААА-А17-117092040002-6).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей. Протоколы исследования

были одобрены Этической комиссией Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук (протокол № 5 от 16 апреля 2013 г.).

ДОСТУПНОСТЬ ПЕРВИЧНЫХ ДАННЫХ

Первичные данные экспериментов можно запросить у авторов при необходимости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Арнольд В.И. Теория катастроф. М.: Едиториал УРСС. 2008.
- Бугрова В.С., Бондарь И.В. Устойчивость функциональных доменов ориентационной и дирекциональной чувствительности первичной зрительной коры кошки к воздействию пропофола. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2019. 69 (2): 218–229.
- Кожухов С.А., Салтыков К.А., Бондарь И.В. Оптическое картирование зрительной коры: спектральные и амплитудные характеристики вазомоторных колебаний. Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2022. 72 (6): 880–895.
- Латанов А.В., Панкова Н.Б. Использование метода БОС-коррекции для оптимизации функционального состояния организма человека при высокогорном восхождении. Экология человека. 2018. 25 (4): 22–29.
- Bibolett-Bahena O., Tissier S., Ho-Tran S., Rojewski A., Casanova C. Enriched environment exposure during development positively impacts the structure and function of the visual cortex in mice. *Sci. Rep.* 2023. 13(1): 7020.
- Bian N., Yuan Y., Li Y., Liu M., Li X. Low-intensity pulsed ultrasound stimulation inhibits cortical spreading depression. *Cereb. Cortex.* 2021. 531 (8): 3872–3880.
- Bice A.R., Xiao Q., Kong J., Yan P., Rosenthal Z.P., Kraft A.W., Smith K.P., Wieloch T., Lee J.M., Culver J.P., Bauer A.Q. Homotopic contralesional excitation suppresses spontaneous circuit repair and global network reconnections following ischemic stroke. *Elife.* 2022. 11: e68852.
- Bonhoeffer T., Grinvald A. Iso-orientation domains in cat visual cortex are arranged in pinwheel-like patterns. *Nature.* 1991. 353 (6343): 429–431.
- Cai X., Xu H., Han C., Li P., Wang J., Zhang R., Tang R., Fang C., Yan K., Song Q., Liang C., Lu H.D. Mesoscale functional connectivity in macaque visual areas. *Neuroimage.* 2023. 271: 120019.
- Chung D.Y., Oka F., Jin G., Harriott A., Kura S., Aykan S.A., Qin T., Williams J.E., Lee H., Yaseen M.A., Sakadzic S., Boas D.A., Whalen M.J., Ayata C. Subarachnoid hemorrhage leads to early and persistent functional connectivity and behavioral changes in mice. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2021. 41 (5): 975–985.
- Du X., Jiang X., Kuriki I., Takahata T., Zhou T., Roe A.W., Tanigawa H. Representation of cone-opponent color

- space in macaque early visual cortices. *Front. Neurosci.* 2022. 16: 891247.
- Fang C., Cai X., Lu H. Orientation anisotropies in macaque visual areas. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2022. 119 (15): e2113407119.
- Friedman R.M., Gehade N.G., Roe A.W., Gharbawie O.A. Optical imaging reveals functional domains in primate sensorimotor cortex. *Neuroimage.* 2020. 221: 117188.
- Fukunaga M., Horovitz S.G., van Gelderen P., Zwart J.A., Jansuma J.M., Ikonomidou V.N., Chu R., Deckers R.H.R., Leopold D.A., Duyn J.H. Large-amplitude, spatially correlated fluctuations in BOLD fMRI signals during extended rest and early sleep stages. *Magn. Reson. Imaging.* 2006. 24 (8): 979–992.
- Griffith T.M., Edwards D.H. Fractal analysis of role of smooth muscle Ca²⁺ fluxes in genesis of chaotic arterial pressure oscillations. *Am. J. Physiol.* 1994. 266 (5 Pt 2): H1801–H1811.
- Julien C., Zhang Z.Q., Cerutti C., Barres C. Hemodynamic analysis of arterial pressure oscillations in conscious rats. *J. Auton. Nerv. Syst.* 1995. 50 (3): 239–252.
- Hald B.O., Sorensen R.B., Sorensen P.G., Sorensen C.M., Jacobsen J.C.B. Stimulation history affects vasomotor responses in rat mesenteric arterioles. *Pflugers Arch.* 2019. 471 (2): 271–283.
- Holm S. A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand. J. Statistics.* 1979. 6(2): 65–70.
- Kalatsky V.A., Stryker M.P. New paradigm map for optical imaging: temporally encoded maps of intrinsic signals. *Neuron.* 2003. 38 (4): 529–545.
- Kozhukhov S.A., Ivanov R.S., Bugrova V.S., Verkhlyutov V.M., Ushakov V.L. Functional asymmetry of local connections in V1 and its impact on orientation tuning. *Proc. Comp. Sci.* 2020. 169: 620–639.
- Lai J.H., Qin T., Sakadzic S., Ayata C., Chung D. Cortical spreading depolarizations in a mouse model of subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit. Care.* 2022. 37: 123–132.
- Li M., Chen X., Yuan N., Lu Y., Liu Y., Gong H., Qian L., Andolina I.M., Wu J., Zhang S., McLoughlin N., Sun X., Wang W. Effects of acute high intraocular pressure on red-green and blue-yellow cortical color responses in non-human primates. *Neuroimage Clin.* 2022. 35: 103092.
- Lu H.D., Chen G., Cai J., Roe A.W. Intrinsic signal optical imaging of visual brain activity: tracking of fast cortical dynamics. *Neuroimage.* 2017. 148: 160–168.
- Machado C., Estevez M., Perez-Nellar J., Schiavi A. Residual vasomotor activity assessed by heart rate variability in a brain-dead case. *BMJ Case Rep.* 2015. 2015: bcr2014205677.
- Mayhew J.E., Zheng A.Y., Westby G.W., Redgrave P., Recor D.M., Harper R.M. Cerebral vasomotion: a 0.1-Hz oscillation in reflected light imaging of neural activity. *Neuroimage.* 1996. 4 (3 Pt 1): 183–193.
- Nsigani A., Rosario J.D., Yeh A.C., Shin D., Wells S., Lev-Ari T., Williams B., Haider B. Optimizing intact skull intrinsic signal imaging for subsequent targeted electrophysiology across mouse visual cortex. *Sci. Rep.* 2022. 12 (1): 2063.
- Olschfagel M., Polanski W.H., Morgenstern U., Steiner G., Kirsch M., Koch E., Schackert G., Sobbotka S. Characterization of cortical hemodynamic changes following sensory, visual and speech activation by intraoperative optical imaging utilizing phase-based evaluation methods. *Hum. Brain Mapp.* 2022. 43 (2): 598–615.
- Partimos D., Haddock R.E., Hill C.E., Griffith T.M. Dynamics of three-variable nonlinear model of vasomotion: comparison of theory and experiment. *Biophys. J.* 2007. 93 (5): 1534–1556.
- Pradhan R.K., Chakravarthy V.S. Information dynamics of vasomotion in microvascular networks: a review. *Acta Physiol (Oxf).* 2011. 201 (2): 193–218.
- Peng H., Matchkov V.A., Aalkjaer C., Nilsson H. Hypothesis for the initiation of vasomotion. *Circ. Res.* 2001. 88 (8): 810–815.
- Takato R., Korhonen I., Majahalme S., Tuomisto M., Turjanmaa V. Circadian profile of low-frequency oscillations in blood pressure and heart rate in hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1999. 12 (9 Pt. 1): 874–881.
- Roe A.W. Long-term optical imaging of intrinsic signals in anesthetized and awake monkeys. *Appl. Opt.* 2007. 46 (10): 1872–1880.
- Schumikhina S.I., Bondar I.V., Svinov M.M. Dynamics of stability of orientation maps recorded with optical imaging. *J. Neuroscience.* 2018. 37(4): 49–60.
- Silvani A., Bojic T., Franzini C., Lenzi P., Walker A.M., Grantr D.A., Wild J., Zoccoli G. Sleep-related changes in the regulation of cerebral blood flow in newborn lambs. *Sleep.* 2004. 27 (1): 36–41.
- Sintsov M., Suchkov D., Khazipov R., Minlebaev M. Developmental changes in sensory-evoked optical intrinsic signals in the rat barrel cortex. *Front. Cell Neurosci.* 2017. 11: 392.
- Shumkova V., Sittikova V., Rechapov I., Leukhin A., Minlebaev M. Effects of urethane and isoflurane on the sensory evoked response and local blood flow in the early postnatal rat somatosensory cortex. *Sci. Rep.* 2021. 11(1): 9567.
- Shumikhina S.I., Bondar I.V., Svinov M.M. Dynamics of stability of orientation maps recorded with optical imaging. *Neuroscience.* 2018. 37(4): 49–60.
- Takashima I., Kajiwarra R. Voltage-sensitive dyes versus intrinsic signal optical imaging: comparison of tactile responses in primary and secondary somatosensory cortices of rats. *Brain Sci.* 2021. 11 (10): 1294.
- Tanaka S., Miyashita M., Wakabayashi N., O'Hashi N., Tani T., Ribot J. Development and reorganization of orientation representation in the cat visual cortex: experience-dependent synaptic rewiring in early life. *Front. Neuroinform.* 2020. 14: 41.
- Tang R., Song Q., Li Y., Zhang R., Cai X., Lu H.D. Curvature-processing domains in primate V4. *Elife.* 2020. 9: e57502.
- Tao J., Wang D., Jin A., Xue J., Yu H. Response of somatosensory cortex following thermal stimuli to dental implants. *Neurosci. Lett.* 2022. 784: 136750.

- Tong Y., Hocke L.M., Frederick B.B.* Low frequency systemic hemodynamic “noise” in resting state BOLD fMRI: characteristics, causes, implications, mitigation strategies and applications. *Front. Neurosci.* 2019. 13: 787.
- Townsend L.B., Jones K.A., Dorsett C.R., Philpot B.D., Smith S.L.* Deficits in higher visual area representations in a mouse model of Angelman syndrome. *J. Neurodev. Disord.* 2020. 12 (1): 28.
- Vermeij A., Meel-van den Abeelen A.S.S., Kessels R.P.C., van Beek A.H.E.A., Claassen J.A.H.R.* Very-low-frequency oscillations of cerebral hemodynamics and blood pressure are affected by aging and cognitive load. *Neuroimage.* 2014. 85 Pt 1: 608–615.
- Wang D., Tao J., Jin A., Yu H.* Tactile sensation of natural teeth and dental implants in the somatosensory cortex. *J. Prosthodont. Res.* 2022. 66 (2): 272–278.
- Xue J., Wang D., Jin A., Tao J., Yu H.* Investigating the role of gingiva in the tactile function of teeth at the cortical level. *Neurosci. Lett.* 2021. 764: 136198.
- Zhang Y., Schriver K.E., Hu J.M., Roe A.W.* Spatial frequency representation in V2 and V4 of macaque monkey. *Elife.* 2023. 12: e81794.

DEPENDENCY OF AMPLITUDE AND PHASE CHARACTERISTICS OF VASOMOTOR OSCILLATIONS ON VISUAL STIMULATION CONDITIONS AND EXPERIMENT DURATION

S. A. Kozhukhov[#], K. A. Saltykov, I. V. Bondar

*Laboratory of Physiology of Sensory Systems, the Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology,
Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
[#]e-mail: sergei.kozhukhov@ihna.ru*

The intrinsic-signal optical imaging is widely used in experimental, theoretical and applied research of the mammal's brain neocortex functional anatomy. However, a neural activity signal is hidden by the background activity, the amplitude of which is an order of magnitude larger than the mapping signal amplitude. Most of such background activity represents spontaneous oscillations in 0.01–0.15 Hz frequency range related to vasomotor oscillations. In this paper, we point out that such oscillations change their power and phase during the response time course. The most dramatic influence is intrinsic for 0.05–0.15 Hz oscillations. The power of vasomotor oscillations declines more quickly than the stability features of their phase characteristics. Departing from these data, we suggested approaches for minimization of role of vasomotor oscillations in functional maps resulting from intrinsic-signal optical imaging.

Keywords: intrinsic-signal optical imaging, primary visual cortex, vasomotor oscillations, blood vessels, heart