

Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования
«Научно-технологический университет «Сириус»

На правах рукописи



Костанян Дарья Георгиевна

**Электрофизиологические маркеры пластичности мозга в норме и при
синдроме Ретта**

Специальность: 5.12.2. Междисциплинарные исследования мозга
Диссертация на соискание ученой степени кандидата психологических наук

Научный руководитель: кандидат психологических наук,
Сысоева Ольга Владимировна

федеральная территория «Сириус»

2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Механизмы долговременной пластичности	10
1.2. Использование метода вызванных потенциалов в рамках исследования долговременной пластичности	11
1.3. Стимул-специфическая адаптация как механизм пластичности в короткой временной перспективе.....	13
1.4. Связь стимул-специфической адаптации с когнитивными функциями	14
1.5. Возрастная динамика развития стимул-специфической адаптации.....	15
1.6. Нейрофизиологические особенности при синдроме Ретта	18
1.7. Постановка проблемы диссертационной работы	19
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	21
2.1. Эксперимент 1. Исследование процессов долговременной пластичности.....	21
2.1.1. Участники исследования	21
2.1.2. Процедура электроэнцефалографического исследования.....	21
2.1.3. Анализ ЭЭГ	23
2.1.4. Поведенческое исследование	23
2.1.5. Статистический анализ	24
2.2. Эксперимент 2. Исследование процессов стимул-специфической адаптации	25
2.2.1. Участники исследования	25
2.2.2. Процедура.....	26
2.2.3. Анализ ЭЭГ	27
2.2.4. Статистический анализ	29
2.2.5. Модель машинного обучения и анализ признаков	30
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
3.1. Эффекты 13-Гц стимуляции в долговременном контексте (15-30 мин).....	32
3.1.1. Долговременная пластичность на нейрофизиологическом уровне	32
3.1.2. Долговременная пластичность на поведенческом уровне	34
3.2. Механизмы процессов кратковременной пластичности (до 4 секунд).....	35
3.2.1. Возрастные особенности стимул-специфической адаптации	35
3.2.2. Стимул-специфическая адаптация при синдроме Ретта.....	41

3.2.3. Результаты групповой классификации.....	47
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	49
4.1. Неинвазивные электрофизиологические маркеры процессов долговременной потенциации.....	49
4.2. Особенности развития пластичности в краткосрочном временном контексте при типичном развитии.....	51
4.2.1. Изменения в конфигурации вызванных потенциалов в онтогенезе.....	52
4.2.2. Особенности модуляции амплитуды слуховых вызванных потенциалов интервалом между стимулами в разных возрастных группах.....	52
4.2.3. Мозговые механизмы лежащие в основе модуляции амплитуды слуховых вызванных потенциалов интервалом между стимулами.....	54
4.3. Особенности кратковременной пластичности при синдроме Ретта.....	55
4.3.1. Сохранность процессов стимул-специфической адаптации при синдроме Ретта.....	55
4.3.2. Особенности слуховых вызванных потенциалов при синдроме Ретта.....	56
4.3.3. Динамика развития компонентов вызванных потенциалов и их связь с тяжестью симптоматики при синдроме Ретта.....	58
4.3.4. Отсутствие выраженных компонентов вызванных потенциалов у некоторых участников с синдромом Ретта.....	59
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	61
ВЫВОДЫ.....	63
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	65
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	66
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	75
Приложение 1. Образец опросника RSSS (Rett severity symptome scale), неофициальный перевод на русский язык.....	75
Приложение 2. Клинические данные участников с синдромом Ретта.....	76
Приложение 3. Результаты статистического анализа.....	78
Приложение 4. Корреляции между тяжестью симптоматики и нейрофизиологическими показателями, продемонстрировавшими значимые различия между контрольной группой и группой детей с синдромом Ретта.....	85
Приложение 5. Оценки важности отдельных признаков.....	86

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В младшем возрасте, а также при различных нарушениях развития, крайне сложно оценить когнитивные функции с помощью классических психодиагностических методик. Таким образом, формируется запрос на развитие объективных нейромаркеров когнитивных функций. Рассмотрение нейромаркеров, связанных с когнитивными функциями, может быть важно не только в контексте оценки процессов обработки информации, но и для понимания общих физиологических механизмов, стоящих за рассматриваемыми процессами. Актуальна эта тема и в контексте развития трансляционной медицины в виду необходимости переноса на человека данных, полученных в исследованиях на животных. Одним из нарушений развития, для которого требуется изучение нейромаркеров когнитивных функций, является синдром Ретта (CP) – редкое генетическое заболевание, связанное с мутацией в гене MECP2 в X-хромосоме. Это заболевание встречается почти исключительно у девочек и характеризуется серьезными нарушениями в двигательной сфере, интеллектуальными и речевыми проблемами, а также трудностями в обучении новым навыкам. Выделение нейромаркеров когнитивных функций при синдроме Ретта важно не только для оценки когнитивных функций и понимания физиологических механизмов, стоящих за ними, но и в рамках разработки и апробации новых терапевтических подходов, которые сейчас активно развиваются для таких пациентов.

Степень разработанности темы исследования

Одним из основных свойств нервной системы является пластичность, т.е. способность к структурным и функциональным изменениям под воздействием различных стимулов. Механизмы пластичности лежат в основе процессов научения и более сложных когнитивных функций. Таким образом, нарушение на уровне простейших этапов обработки информации может привести к распаду на уровне более сложных когнитивных процессов. Нейрофизиологические методы, такие как электроэнцефалография (ЭЭГ) и вызванные потенциалы (ВП), позволяют регистрировать спонтанную и вызванную мозговую активность с высоким временным разрешением, что открывает широкие возможности для изучения нейрональных процессов, в том числе и связанных функциональными изменениями, происходящими в нервной системе.

Процессы пластичности лежат в основе элементарных форм научения, например, перцептивного научения, заключающегося в улучшении различения сигналов вследствие опыта взаимодействия с ними, и стимул-специфической адаптации, отражающейся в уменьшении реакции на часто повторяющиеся сигналы. Оба этих процесса связаны с динамикой временного представления воспринимаемого стимула в нервной системе.

Стимул-специфическая адаптация является одной из простейших форм научения в краткосрочном временном контексте. Суть этого процесса заключается в том, что воспринимаемые стимулы оставляют в нервной системе след, связанный с активацией специфических нейронов (так называемое нейронное представление). Хранение сенсорного следа стимула влияет на обработку последующих стимулов, ослабляя ответ на них (Lu Z., Williamson S., Kaufman L., 1992; Sams M. и др., 1993). Но со временем нейронное представление стимула ослабляется, и при длительном интервале между стимулами его влияние практически пропадает. На уровне вызванных потенциалов данный процесс проявляется в увеличении амплитуды компонентов N1 и P2 при уменьшении скорости предъявления стимулов (т.е. увеличении интервала между предъявляемыми стимулами). Процессы стимул-специфической адаптации ранее изучались как на людях (Sams M. и др., 1993), так и на животных (Ulanovsky N. и др., 2004). Согласно недавним исследованиям, на более высоком уровне изменение скорости стимул-специфической адаптации может приводить к трудностям в усвоения письменной речи (при сокращении времени хранения нейронного представления) или к расстройствам аутистического спектра (при атипично длительном времени хранения сенсорного следа) (Jaffe-Dax S., Frenkel O., Ahissar M., 2017).

Базовым механизмом пластичности в более длительном временном контексте (несколько десятков минут, часов и даже дней) является долговременная потенция (ДП). Данный процесс ранее был подробно изучен на животных и заключается в уменьшении порога возбудимости клетки после высокочастотной электрической или сенсорной стимуляции (тетанизации) (Frey U., Morris R.G., 1997; Moser E.I. и др., 1998; Cooke S.F., Bear M.F., 2012). Возникновение ДП-подобных эффектов не только при прямой электрической стимуляции отдельной клетки, но и при сенсорной зрительной или слуховой стимуляции позволяет изучать процессы долговременной потенциации неинвазивно на людях. На поведенческом уровне ДП-подобное научение проявляется как улучшение способности различать стимул после его многократного предъявления с высокой частотой (10-30 Гц). На электрофизиологическом уровне данный процесс может отражаться в изменении компонентов вызванных потенциалов, например амплитуды компонента негативность рассогласования (НР), однако данные, полученные в предыдущих исследованиях, разнятся (Clapp W.C. и др., 2005; Kompus K., Westerhausen, 2018). Также в предыдущих исследованиях ранее не прослеживалась связь между поведенческими и нейрофизиологическими изменениями, возникающими у людей вследствие ДП-подобной стимуляции. Рассмотрение связи нейрофизиологических и поведенческих эффектов ДП представляется актуальной задачей, так как приоткрывает возможность для дальнейшего использования этих нейрофизиологических характеристик в качестве маркеров связанных с ними когнитивных процессов.

Процессы кратковременной и долговременной пластичности при синдроме Ретта ранее не изучались. Однако, предыдущие исследования (Foxe J.J. и др., 2016; Saby J.N. и др., 2021; Brima T. и др., 2019; Sysoeva O.V. и др., 2020) описали некоторые особенности основных компонентов вызванных потенциалов у таких пациентов (например, снижение амплитуды компонентов P2 и N2), а также их связь с выраженностью симптоматики заболевания (Saby J.N. и др., 2021; Sysoeva O.V. и др., 2020). Кроме того, было показано, что у девочек с синдромом Ретта при медленной скорости предъявления стимулов (более 1 секунды, (Brima T. и др., 2019)) пропадает компонент вызванного потенциала негативность рассогласования (НР) что может указывать на уменьшение периода хранения нейронного представления стимула, связанного с особенностями процессов пластичности при данном заболевании. Таким образом, представляется важным рассмотреть особенности протекания процессов пластичности в нервной системе при синдроме Ретта в краткосрочном и долгосрочном временном контексте.

Цель и задачи

Целью диссертационного исследования является изучить особенности слуховых вызванных потенциалов как нейромаркеров долговременных и кратковременных перестроек работы мозга в ответ на внешние воздействия в норме и при синдроме Ретта.

В рамках достижения цели исследования были поставлены следующие задачи:

1. Изучить изменения компонентов вызванного ответа мозга после слуховой стимуляции (с частотой 13-Гц), вызывающей процессы схожие с долговременной потенциацией, и оценить связь этих изменений с изменениями, происходящими на поведенческом уровне у нейротипичной выборки;
2. Изучить нейромаркеры, связанные с кратковременной стимул-специфической адаптацией на группе нейротипичных детей и взрослых;
3. Выявить особенности обнаруженных нейромаркеров при синдроме Ретта.

Объект исследования: Динамика нейронного представления стимула в слуховой системе.

Предмет исследования: Электрофизиологические маркеры динамики представления слухового стимула в мозге.

Гипотезы исследования

1. Слуховая стимуляция с частотой 13 Гц, провоцирующая эффекты сходные с долговременной потенциацией, ранее изучающиеся в основном на животных, приведет у людей к изменению нейронного представления стимулов, что проявится также и в способности к их различению на поведенческом уровне;
2. С возрастом период кратковременной стимул-специфической адаптации будет увеличиваться (что связано с увеличением времени хранения нейронного представления стимула

в сенсорной памяти), данный процесс будет проявляться в увеличении модуляции амплитуды компонентов вызванных потенциалов продолжительностью интервала между стимулами;

3. Увеличение интервала между стимулами может привести к восстановлению компонентов слуховых вызванных потенциалов (увеличению их амплитуды) при синдроме Ретта, при условии сохранности процесса кратковременной стимул-специфической адаптации.

Научная новизна

1. Впервые было показано, что быстрая слуховая стимуляция/тетанизация (13 Гц) приводит не только к усилению ответа на тетанизируемый стимул, но и к ослаблению нейронного представления смежного по частоте нететанизируемого стимула, что соотносится с эффектом латерального торможения;

2. Впервые была продемонстрирована связь между эффектами ДП-подобного научения на нейрофизиологическом и поведенческом уровне у людей;

3. В работе впервые изучены механизмы стимул-специфической адаптации на выборке детей с синдромом Ретта, что открывает перспективы использования этого нейромаркера при расстройствах развития;

4. У типично развивающихся детей впервые прослежен механизм стимул-специфической адаптации с использованием широкого диапазона интервалов между стимулами (от 0.9 до 3.6 секунд). Использование таких интервалов важно в контексте оценки времени хранения нейронного представления стимула, так как в предыдущих исследованиях использовались более короткие интервалы;

5. Широкий возрастной диапазон выборки исследования (типично развивающиеся дети и дети с синдромом Ретта в возрасте от 2 до 18 лет, а также взрослые), впервые позволил проследить развитие механизмов стимул-специфической адаптации от раннего детского возраста до взрослого состояния.

Теоретическая значимость работы

В работе были продемонстрированы нейрофизиологические изменения, вызываемые у человека быстрой слуховой стимуляцией (тетанизацией), которые связаны с процессами долговременной потенциации. Ранее данные эффекты мало изучались неинвазивно у людей, так как рассматривались в основном на клеточном уровне путем электрической стимуляции у животных. Впервые было показано, что быстрая слуховая стимуляция на частоте 13 Гц приводит не только к усилению ответа на тетанизируемый стимул, но и к ослаблению нейронного представления смежного по частоте нететанизируемого стимула, что соотносится с эффектом латерального торможения. Были представлены данные о возрастных особенностях развития стимул-специфической адаптации как при типичном развитии, так и при синдроме Ретта.

Проделанная работа вносит вклад в понимание мозговых механизмов обработки информации в слуховой системе у типично развивающихся детей и взрослых и при синдроме Ретта.

Практическая значимость работы

Результаты работы имеют потенциал практического использования в клинической и образовательной сферах. Выявленные в работе нейромаркеры могут применяться в клинических исследованиях синдрома Ретта (в том числе и трансляционных исследованиях на животных). Предложенные нейромаркеры после дополнительных исследований могут служить для оценки степени тяжести и динамики данного заболевания. Особую значимость полученные результаты могут иметь в контексте разработки и апробации новых терапевтических подходов, которые предлагаются сейчас для пациентов с синдромом Ретта. Так выявленные нейромаркеры в перспективе могут служить для оценки эффективности предлагаемых подходов. Также в работе рассматривается возможность применения методов машинного обучения для анализа электрофизиологических данных. Классификатор, разрабатываемый на базе полученных в работе данных, может позволить автоматизировать процесс выявления ключевых признаков, указывающих на особенности обработки информации при нарушении развития, а также стандартизировать этот процесс, исключив субъективность в оценке.

Методология и методы исследования

1. Метод электроэнцефалографии (128-каналов система actiChamp Plus (Brain Products GmbH) и 28-каналов система NeuroTravel Light (Ates Medica device)).
2. Шкала оценки тяжести симптомов при синдроме Ретта (Rett Syndrome Severity Scale, RSSS) (Kaufmann и др., 2012).
3. Психофизические методы (метод парных сравнений).

Положения, выносимые на защиту

1. У нейротипичных взрослых высокочастотная стимуляция на частоте 13 Гц приводит к изменению нейронного представления как стимулируемого тона, так и тонов смежных частот (что проявляется в изменениях амплитуды компонента негативность рассогласования);
2. У типично развивающихся детей в возрасте от 2 до 17 лет стимул-специфическая адаптация формируется по мере развития нервной системы (что проявляется в увеличении времени хранения нейронного представления), при этом модуляции амплитуды компонентов N1 и P2 продолжительностью межстимульного интервала имеют разные траектории развития;
3. При синдроме Ретта наблюдается схожий с типично развивающимися детьми паттерн стимул-специфической адаптации, что указывает на то, что основной механизм затухания сенсорного следа в слуховой системе при синдроме Ретта сохранен;

4. При синдроме Ретта наблюдается стагнация в развитии слухового вызванного потенциала, что выражается в отсутствие типичного увеличения компонента P2 и уменьшения P1 с возрастом.

Степень достоверности и апробация диссертации

Достоверность полученных результатов определяется значительным и достаточным для статистического анализа количеством наблюдений, использованием в работе современных нейрофизиологических методов исследования, применением адекватных методов сбора, обработки данных и статистического анализа. Материалы и результаты диссертации были представлены на научных семинарах и конференциях: на XXIV съезде физиологического общества им. И.П.Павлова (г. Санкт-Петербург, 2023), на VII СЪЕЗД РПО (г. Екатеринбург, 2022), на международных конференциях International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN 2022) (Женева, Швейцария, 2022) и FENS forum (Париж, Франция, 2022), а также неоднократно обсуждались на семинарах Научного центра когнитивных исследований Университета “Сириус”

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 87 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 116 наименований, а также списка публикаций по теме диссертации. Работа иллюстрирована 2 таблицами и 22 рисунками, имеет 5 приложений.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Пластические изменения, возникающие под воздействием различных стимулов, лежат в основе процессов обучения и памяти. Основная задача пластических процессов - помощь в адаптации к изменяющимся условиям среды. Сенсорно-зависимые изменения активности мозга были показаны на разных уровнях обработки информации как в инвазивных исследованиях на животных (например, (Cooke S.F., Bliss T.V., 2006; Frey U., Morris R.G., 1997; Moser E.I. и др., 1998)), так и в неинвазивных исследованиях на людях (например, (Çavuş I. и др., 2012; Normann C. и др., 2007; Teyler T.J. и др., 2005; Clapp W.C. и др., 2005; Kompus K., Westerhausen, 2018; Mears R.P., Spencer K.M., 2012)).

1.1. Механизмы долговременной пластичности

Одним из механизмов, лежащим в основе пластических изменений в нервной системе, является долговременная потенция. Долговременная потенция определяется как усиление синапсов под влиянием повторяющейся стимуляции. Это укрепление синаптических связей вызвано изменением активации постсинаптических N-метил-D-аспартатных рецепторов (NMDAR) (Collingridge G.L., Bliss T., 1987) и увеличением плотности рецепторов α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA) на поверхности постсинаптической мембраны (Lu W.-Y. и др., 2001; Luscher C., Malenka R.C., 2012). Аналогичные изменения в эффектах ДП при использовании агонистов/антагонистов NMDAR были обнаружены после сенсорной (Burgdorf J.S. и др., 2019) и электрической стимуляции (тетанизации) *in vivo* (Moser E.I. и др., 1998; Hopkins S.C. и др., 2013), а также после электрической тетанизации *in vitro* (Zhang X. и др., 2008). Эти данные указывают на то, что быстрая и кратковременная сенсорная стимуляция может инициировать долговременную потенцию в нервной системе. Схематичное изображение процесса долговременной потенции представлено на Рисунке 1.

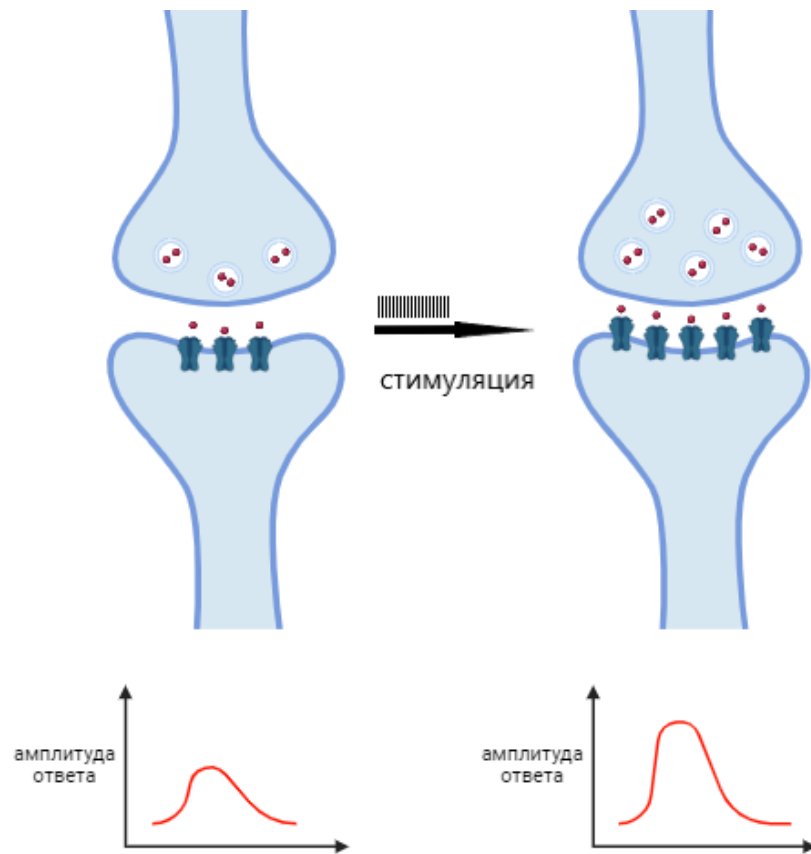


Рисунок 1 – Схематичное изображение процесса долговременной потенциации.

Использование быстрой сенсорной стимуляции (тетанизации) является новым подходом в рамках исследования процессов пластичности. Предполагается, что быстрая (около 10-20 Гц) и кратковременная (около 2 минут) стимуляция у людей как в зрительной, так и в слуховой модальности вызывает эффект долговременной потенциации, аналогичный тому, который вызывает электрическая тетанизация в исследованиях на клеточном уровне у животных (Sanders P.J. и др., 2018; Clapp W.C. и др., 2005; Cooke S.F., Bear M.F., 2012; Kirk I.J. и др., 2010). Данный подход представляет особый интерес, поскольку позволяет объединить результаты исследований, полученные на людях и животных.

1.2. Использование метода вызванных потенциалов в рамках исследования долговременной пластичности

Потенциалы, связанные с событиями (вызванные потенциалы, ВП), - удобный инструмент для оценки нейрофизиологических изменений, связанных с сенсорным опытом и обучением в слуховой системе. Они регистрируются независимо от внимания и активности участника. Все это делает ВП полезным инструментом для оценки обработки слуховой информации, особенно в

популяциях, где выполнение целенаправленной поведенческой задачи затруднено, например, у детей младшего возраста или при нарушениях развития.

Было показано, что обучение различению различных свойств слуховых стимулов приводит к увеличению таких компонентов ВП, как N1, P2 и негативность рассогласования (НР) (Atienza M., 2002; Menning H., 2002; Menning H., Roberts L.E., Pantev C., 2000; Näätänen R. и др., 1993; Spierer L. и др., 2007). Компонент НР определяется, как разница в нейрофизиологической реакции на стандартные (частые) и девиантные (редкие) стимулы, представленные в парадигме odd-ball. Предполагается, что амплитуда НР связана со способностью различать стимулы на поведенческом уровне, несмотря на то, что данный компонент регистрируется в пассивной парадигме, где стимулы предъявляются на фоновом уровне, в то время как участники заняты просмотром видео без звука и не обращают целенаправленного внимания на предъявляемую слуховую стимуляцию (Tiitinen H., May P., Näätänen R., 1997).

Влияние сенсорной тетанизации на компоненты вызванных потенциалов может быть ключом к переходу от клеточного к системному описанию нейропластических изменений, связанных с ДП (своеобразной долговременной адаптацией нейронной системы). В то же время результаты, полученные в предыдущих исследованиях, довольно противоречивы, что, вероятно, связано с различным экспериментальным дизайном (Clapp W.C. и др., 2005; Rebreikina и др., 2021). Также недавний мета-анализ (Dias J.W. и др., 2022) показал, что общий эффект тетанизации в исследованиях с использованием ВП не является значимым. Однако данный метаанализ рассматривал относительно небольшое количество исследований слуховой тетанизации. Влияние слуховой тетанизации на НР изучалось только в двух исследованиях (Kompus K., Westerhausen, 2018; Rebreikina и др., 2021), которые дали противоречивые результаты. В исследовании Компус и Вестерхаузен (Kompus K., Westerhausen, 2018) было показано увеличение амплитуды компонента НР после тетанизации с частотой 13 Гц, в то время как в исследовании Ребрейкиной и коллеги (Rebreikina и др., 2021) после тетанизации с частотой 26 Гц этот эффект не был обнаружен. У Компус и Вестерхаузен усиление НР было специфично для девиантных стимулов, предъявленных во время тетанизации (1025 Гц), но не для тона соседней частоты (975 Гц), что говорит о локальности данного эффекта (Kompus K., Westerhausen, 2018). Поскольку считается, что НР отражает субъективную способность человека различать стимулы (Tiitinen H., May P., Näätänen R., 1997), увеличение ММН было интерпретировано как признак лучшей различимости тетанизируемых тонов, однако поведенческая оценка в данном исследовании не проводилась (Kompus K., Westerhausen, 2018).

1.3. Стимул-специфическая адаптация как механизм пластичности в короткой временной перспективе

У взрослых в конфигурации слуховых ВП традиционно выделяют комплекс компонентов P1, N1, P2 и N2, с явным преобладанием компонентов N1 и P2 (Ruchat P. и др., 2002; Sharma A. и др., 1997). Эти компоненты представляют собой разные стадии слуховой обработки: компоненты P1 и N1 (первое положительное и отрицательное отклонение после появления стимула соответственно) отражают раннее сенсорное и перцептивное декодирование информации (Alain C., Tremblay K., 2007). Компоненты P2 и N2 связаны с более сложной когнитивной обработкой (Ritter W. и др., 1979; Amenedo E., Díaz F., 1998; Näätänen R. и др., 1993, 2007; Näätänen R., Simpson M., Loveless N.E., 1982).

Амплитуда этих компонентов зависит от параметров предъявления звука, причем длительность интервала между началами предъявления стимулов играет критическую роль в модуляции амплитуды компонентов N1 и P2: она становится больше по мере замедления скорости презентации стимулов (Pereira D.R. и др., 2014). Амплитуда N1 продолжает расти и после 12 секунд интервала между предъявляемыми стимулами (Jaffe-Dax S., Frenkel O., Ahissar M., 2017; Sams M. и др., 1993). Считается, что в основе изменения амплитуды компонентов вызванных потенциалов в зависимости от скорости предъявления стимулов лежат процессы нейронной стимул-специфической адаптации (Lu Z., Williamson S., Kaufman L., 1992; Sams M. и др., 1993). Суть этого процесса заключается в том, что воспринимаемые стимулы оставляют в нервной системе след (сенсорную или эхоическую память), который влияет на обработку последующих стимулов (Lu Z., Williamson S., Kaufman L., 1992; Sams M. и др., 1993). Активация нейронов, вызванная предыдущими стимулами, со временем исчезает и перестает оказывать влияние на следующий стимул при более длительном интервале между стимулами (Рисунок 2.). Таким образом, увеличение N1 и P2 с замедлением скорости презентации отражает освобождение нейронов от адаптации (Jaffe-Dax S., Frenkel O., Ahissar M., 2017).

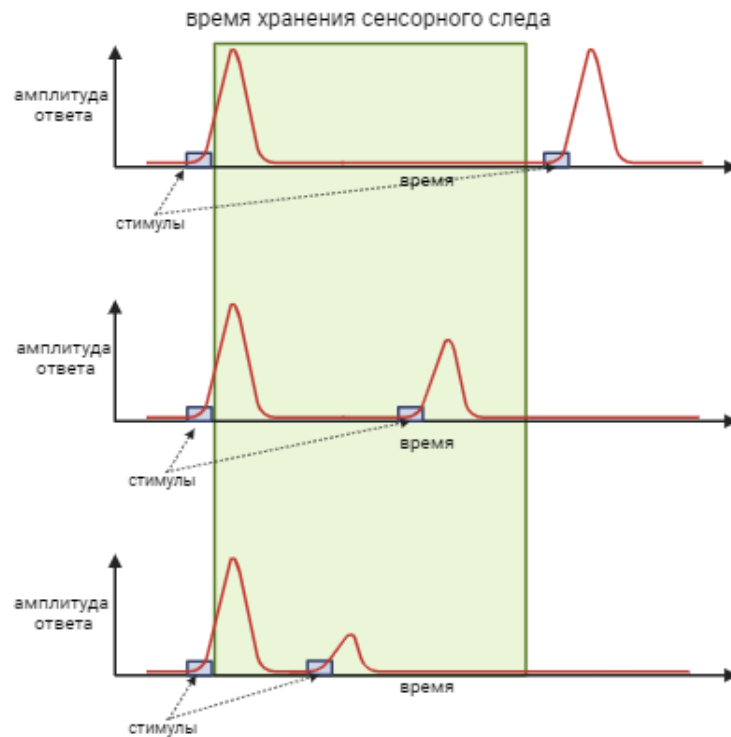


Рисунок 2 – Схематичное изображение процесса стимул-специфической адаптации

1.4. Связь стимул-специфической адаптации с когнитивными функциями

Адаптация нейронов и сенсорной памяти к стимулам важна для выделения отдельных звуковых единиц из потока и для интеграции слуховой информации во времени, что важно для обработки сложных слуховых паттернов (Ulanovsky N. и др., 2004). В работе Лу (Lu Z., Williamson S., Kaufman L., 1992) продолжительность запоминания громкости стимулов, измеренная в психофизических экспериментах, коррелировала с затуханием следа активации нейронов в первичной слуховой коре, оцененного с помощью метода магнитной энцефалографии, что позволило связать поведенческие и нейрофизиологические данные. Изменения в распаде следа памяти могут влиять на другие аспекты когнитивной обработки. Например, у взрослых с дислексией след слухового стимула на нейрофизиологическом уровне распадается быстрее, что на поведенческом уровне проявляется в снижении влияния предыдущих стимулов на произнесение следующего псевдослова (Jaffe-Dax S., Frenkel O., Ahissar M., 2017). Расстройства аутистического спектра характеризуются нетипично длительным процессом адаптации в слуховой системе, который коррелирует с тяжестью выраженной симптоматики заболевания (Lieder I. и др., 2019; Millin R. и др., 2018). Такое продолжительное хранение следов воспринятых стимулов приводит к связыванию изначально несвязанных процессов и может препятствовать оптимальному когнитивному функционированию. Таким

образом, нейрофизиологические характеристики стимул-специфической адаптации могут также служить нейромаркерами широкого спектра нарушений развития (Guiraud J.A. и др., 2011; Millin R. и др., 2018; Jaffe-Dax S., Frenkel O., Ahissar M., 2017).

1.5. Возрастная динамика развития стимул-специфической адаптации

Развитие слуховой коры в онтогенезе занимает длительное время. Созревание таламокортикальных афферентных путей к более глубоким слоям коры продолжается до 5 лет, а созревание комиссуральных и ассоциативных аксонов, обеспечивающих связи между различными частями слуховой коры, - до 11-12 лет (Moore J.K., 2002; Moore J.K., Guan Y.-L., 2001). На протяжении всего детства происходит созревание синаптических связей и формирование миелиновой оболочки аксонов (Eggermont J.J., Ponton C.W., 2003). Созревание слуховой коры также отражается в слуховых вызванных потенциалах, которые претерпевают значительные изменения по мере роста и развития ребенка.

Как и у взрослых, выраженность компонентов вызванных потенциалов в детском возрасте зависит от параметров межстимульного интервала (Sussman E. и др., 2008). Было показано, что компонент N1 слабо выражен у детей до 6-9 лет при высокой скорости предъявления стимулов, но более выражен при использовании более длительного интервала между стимулами (Bruneau N. и др., 1997; Їeroniene R., Rinne T., Näätänen R., 2002; Gilley P.M. и др., 2005; Wunderlich J.L., Cone-Wesson B.K., Shepherd R., 2006). Тем не менее, работ, оценивающих возрастные изменения различных компонентов ВП на стимулы, предъявляемые с разным интервалом между предъявлением стимулов, немного. Большинство из них изучали в основном компонент N1 и охватывали лишь ограниченный возрастной диапазон или только быструю или медленную скорость предъявления стимулов (Їeroniene R., Rinne T., Näätänen R., 2002; Gilley P.M. и др., 2005; Paetau R. и др., 1995; Їeroniene R., Cheour M., Näätänen R., 1998; Sussman E. и др., 2008). Следует также отметить, что в большинстве исследований слуховых вызванных потенциалов, рассматривается ограниченное число областей коры, преимущественно центральных, в некоторых случаях и височных. Тем не менее, было показано, что выраженность компонентов и изменения их созревания зависят от топографии (Bishop D.V. и др., 2007; Gomes H. и др., 2001; Ponton C.W. и др., 2000). Основные сведения и результаты исследований, в которых рассматривался эффект продолжительности интервала между предъявлениями стимулов у детей, представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика исследований, в которых изучались возрастные аспекты

влияния длительности интервала между стимулами на компоненты вызванных потенциалов.

Исследование	Группы (N)	Тип стимулов	Парадигма	Продолжительность интервалов между стимулами	Настройки регистрации	Результат (изменения при увеличении интервала)
Paetau и др., 1995	0.9 с: 3-15 лет (N=5) взрослые (N=9) 1.2, 2.4 с: 3-15 лет (N=15)	Пары тонов (1000 Гц, 0.05 с, интервал между парами 0.025 с); Псевдослова (два слога) Интенсивность: ~80 dB SPL	Псевдослова и пары тонов, представленные поочередно в одном блоке	(от конца до начала стимула) 0.9, 1.2 и 2.4 с	24-канала dc-SQUID Рассматривался эффект полушария	<i>Амплитуда</i> N1m↑
Šerpiene и др., 1998	Основное исследование: 7-9 лет (N=10) Контроль: 7-9 лет (N=7)	Стандартные стимулы: тоны (1000 Гц, 0.1 с) Девинатные стимулы: тоны (1100 Гц, 0.1 с) Интенсивность: 75 dB SPL	Oddball парадигма (рассматривались только стандартные стимулы) и условие одиночных девиантов	Основное исследование: 0.45, 0.8 и 1.5 с (постоянное внутри блока) Контрольное исследование: 2.1 с Условие одиночных	F3, C3, P3, T3 референт левый мастоид; F4, C4, P4, T4 референт правый мастоид	<i>Амплитуда</i> P100: 0.45 до 0.8 с нз; 0.8 до 1.5 с ↓; 1.5 до 2.1 с ↓; N160: 0.4 не определялся; 0.8 до 1.5 с ↑; 1.5 до 2.1 с и до 4.493 ↑

				девиантов: ~ 4.493 с		N250: 0.3 до 1.4 с нз; 1.4 до 2.1 с нз; <i>Латентнос ть</i> : P100 нз; N160↓; N250 нз
Šeroniene и др., 2002	9 лет (N=8) взрослые (N=8 и 9)	Тоны (500 Гц, 0.1 с) Интенсивн ость: 65 dB SPL	Oddball парадигма (рассматрива лись только стандартные стимулы)	короткое: 0.7 с, длинное: варьировал ось между 2.8 с и 7.7 с	21 канал; преререфери рование на два мастоида	<i>Амплитуда</i> P1: 9 лет ↓; взрослые нз; N1: взрослые ↑; P2: взрослые ↑; N2: 9 лет и взрослые нз; <i>Латентнос ть</i> P1: 9 лет ↓; взрослые нз; N1: взрослые нз P2: взрослые ↑; N2: 9 лет нз
Gilley и др., 2005.	3-4 лет (N=10) 5-6 year- old (N=8)	Слоги естественн ой речи [uh] 0.23 с Интенсивн	Стимулы предъявляли сь в виде последовател ьности с	0.59, 0.79, 1.23 и 2.23 с	Cz; референт правый мастOID	<i>Амплитуд</i> P1↑ (3-4 и 5-6 лет); N1 нз; P2 нз N1P2↑

	7-8 лет (N=11) 9-10 лет (N=9) 11-12 лет (N=12) взрослые (N=10)	ость: 70 dB SPL	постепенно уменьшающ имся интервалом			(после 7 лет) <i>Латентнос ть</i> P1↓ (больше у младших); N1 нз; P2 нз
Sussman и др., 2008	8 лет (N=10) 9 лет (N=7) 10 лет (N=12) 11 лет (N=10) 16 лет (N=10) взрослые (N=12)	Тоны (880 Гц, 0.05 с) Интенсивн ость: 75 dB SPL	Oddball парадигма (рассматрива лись только стандартные стимулы)	0.2, 0.4, 0.6 и 0.8 с	32-канала: референт на кончике носа; анализировал ись только Fz, Cz, и Pz	<i>Амплитуда</i> P1↓; N1↑ (только у взрослых); P2↑ (Cz, Pz); N2↑ (Fz) <i>Латентнос ть</i> P1↓ (независим о от возраста); N1 нз; P2↑; N2 нз

Примечание – стрелки обозначают направление изменения: ↑ – возрастание; ↓ – уменьшение; «нз» – отсутствие значимых различий.

1.6. Нейрофизиологические особенности при синдроме Ретта

Синдром Ретта (РС) – это генетическое расстройство развития, возникающее вследствие мутации в X-сцепленном гене MECP2 (Amir R.E. и др., 1999). Это заболевание характеризуется разнообразными физиологическими, двигательными и когнитивными нарушениями, которые обычно возникают после периода относительно типичного развития в первые несколько месяцев жизни (Neul J.L. и др., 2010). К основным диагностическим критериям синдрома Ретта относят:

полную или частичную утрату навыков целенаправленной работы руками; повторяющиеся движения рук (такие как сжимание или разжимание, хлопанье или растирание); полную или частичную утрату разговорной речи; аномалии походки, диспраксию. К вспомогательным диагностическим критериям относят нарушения дыхания во время бодрствования; сколиоз; бруксизм в бодрствующем состоянии; аномалии сна; холодные, маленькие руки и ноги; периферические вазомоторные нарушения; задержка роста; аномальный мышечный тонус; интенсивное общение глазами; снижение реакции на боль (Neul J.L. и др., 2010).

Регресс обычно происходит в возрасте 6-18 месяцев, у большинства детей с синдромом Ретта отсутствует речь (Bartl-Pokorny K.D. и др., 2013; Marschik P.B., Einspieler C., Sigafos J., 2012; Urbanowicz A. и др., 2015) и имеются серьезные проблемы с целенаправленными двигательными актами (Downs J. и др., 2010), что делает невозможным использование стандартных инструментов для оценки их когнитивных способностей. Таким образом, существует ограниченное количество данных о характеристике когнитивных функций при синдроме Ретта, однако исследования вызванных потенциалов в ответ на различную стимуляцию могут позволить выявить некоторые особенности обработки информации у таких пациентов (Sysoeva O.V., Smirnov K., Stroganova T.A., 2020).

Среди наблюдаемых особенностей в конфигурации компонентов слуховых вызванных потенциалов при синдроме Ретта можно выделить практически полное отсутствие поздних компонентов P2 и N2 (Saby J.N. и др., 2021; Sysoeva O.V. и др., 2020). Кроме того, была показана задержка в латентности компонента P2 (Sysoeva O.V. и др., 2020). Особенности пластичности в слуховой системе при синдроме Ретта были продемонстрированы ранее в исследовании в рамках парадигмы oddball на примере компонента НР. У девочек с синдромом Ретта НР в ответ на стимул отличающейся частоты была зарегистрирована только при коротком (0.45 с) интервале между началами предъявления стимула, но не при более длительных интервалах (0.9 с и 1.8 с) (Brima T. и др., 2019). Эти результаты могут указывать на то, что при синдроме Ретта след воспринятого стимула сохраняется в течение более короткого периода времени и исчезает с увеличением интервала между стимулами. Однако более детальных комплексных исследований динамики хранения следа стимула при синдроме Ретта ранее не проводилось.

1.7. Постановка проблемы диссертационной работы

Так как предыдущие исследования электрофизиологических маркеров долговременной пластичности давали противоречивые результаты, в первую очередь стоит задача верификации этих результатов с небольшой модификацией экспериментальных парадигм. Другим важным направлением работы является соотнесение нейрофизиологических изменений, регистрируемых посредством электроэнцефалограммы, со способностью различать звуки на поведенческом уровне, что не было осуществлено в предыдущих исследованиях.

Ограниченный возрастной диапазон предыдущих исследований стимул-специфической адаптации не позволяет полностью оценить возрастную траекторию развития этого процесса. Кроме того, предыдущие исследования обычно были сфокусированы на рассмотрении ограниченных диапазонов значений интервалов между стимулами, а также рассматривали ограниченное число каналов. Более комплексное исследование, включающее в себя участников разных возрастных групп с использованием широкого диапазона интервалов между стимулами и охватывающее большое число каналов, помогло бы значительно расширить представление о возрастной, временной и пространственной специфике данного процесса.

Отдельным направлением работы можно выделить рассмотрение механизмов пластичности при нарушенном развитии, в частности при синдроме Ретта, которые ранее детально не изучались. Так как пластичность нервной системы лежит в основе более сложных когнитивных процессов, полученные результаты позволили бы приблизиться к пониманию особенностей обработки информации при данном заболевании. Оценка ВП в зависимости от интервалов между предъявляемыми стимулами при синдроме Ретта позволит дать информацию о базовом механизме стимул-специфической адаптации в этой группе.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Эксперимент 1. Исследование процессов долговременной пластичности

2.1.1. Участники исследования

В исследовании приняли участие 27 здоровых молодых людей (16 девушек, средний возраст $23,3 \pm 5,6$ года). Перед исследованием все участники заполняли скрининговый опросник. Участники не имели неврологических, психиатрических заболеваний, черепно-мозговых травм, нарушений слуха и не принимали никаких лекарств в течение шести месяцев до начала исследования. Также в день исследования участники заполнили опросник функционального состояния, в котором сообщили, что не употребляли алкоголь, кофеин или никотин перед участием в исследовании. Трое из 27 участников были левшами. Участники были разделены на три подгруппы, каждая из которых принимала участие в одной из модификаций эксперимента с незначительно различающимися параметрами: 10 участников (2 девушки, средний возраст $22,9 \pm 4,0$) - в модификации 1; 10 участников (9 девушек, средний возраст $23,9 \pm 2,26$) - в модификации 2; и 7 участников (5 девушек, средний возраст $25,5 \pm 3,65$) - в модификации 3. Различия модификации указаны далее в разделе "2.1.2.1. Процедура электроэнцефалографического исследования". Данные одного участника (из модификации 3) были утрачены по техническим причинам. Один участник (из модификации 2) был исключен из выборки из-за атипичного паттерна ЭЭГ. Поведенческие данные двух участников были утеряны по техническим причинам. В финальный анализ были включены данные 23 участников имевших и ЭЭГ, и поведенческие данные.

Участники рекрутировались по объявлениям на образовательных мероприятиях, проводимых в Университете Сириус. Перед началом эксперимента участникам объяснили суть исследования, после чего им предлагалось подписать информированное согласие. Участники имели возможность отказаться от участия в исследовании в любой момент. Процедура исследования соответствовала стандартам проведения исследований Хельсинкской декларации 1975 года (протокол №1 от 01.15.2020) и была одобрена этическими комитетами ИВНДиНФ РАН (протокол №2 от 30 апреля 2020 года) и университета Сириус от 15 апреля 2021 года.

2.1.2. Процедура электроэнцефалографического исследования

В качестве стимулов использовались чистые звуковые тоны трех частот: 1020 Гц, 1000 Гц и 980 Гц. Длительность каждого тона составляла 0.05 с, интенсивность - 75 дБ. Интервал между предъявляемыми стимулами составлял 0.4 с. Стандартные тоны 1000 Гц перемежались двумя девиантами тонами 1020 Гц и 980 Гц. Данные тоны были использованы, поскольку они находятся на границе перцептивной дифференциации (Menning H., 2002; Novitski N. и др., 2004).

Экспериментальные блоки имели три модификации с небольшими изменениями в экспериментальном дизайне, что позволило сократить продолжительность первоначальной версии эксперимента для рассмотрения возможности дальнейшего применения данных парадигм в клинической группе. В модификации 1 каждый девиантный стимул предъявлялся 150 раз с вероятностью 5%, как это было изначально задано в работе Компус и Вестхаузен (Kompus K., Westerhausen, 2018). Общая продолжительность этой версии составляла около 20 минут. В модификации 2 количество предъявлений каждого из девиантных стимулов было уменьшено до 74. В модификации 3 каждый девиантный стимул предъявлялся 150 раз, но вероятность их появления была увеличена до 10 %. Таким образом, модификации 2 и 3 длились около 10 минут и были приравнены к модификации 1 по вероятности предъявления девиантных стимулов и их количеству соответственно. Оба варьируемых параметра влияют на величину НР (Imada T. и др., 1993), поэтому используемые экспериментальные модификации потенциально могут демонстрировать различную чувствительность к эффекту тетанизации. Один блок последовательностей стандартных и девиантных стимулов предъявлялся до тетанизации, а второй блок этих стимулов предъявлялся после тетанизации. Блок ДП-подобной стимуляции (тетанизации) длился 2 минуты и представлял из себя предъявление тона частотой 1020 Гц (один из используемых девиантных стимулов), подаваемого каждые 75 мс (что примерно соответствует частоте 13.3 Гц). В версиях 2 и 3 блоки стандартных и девиантных стимулов были отделены от блока тетанизации 1-минутным интервалом тишины. Стимулы предъявлялись бинаурально через наушники. Во время предъявления стимулов участники смотрели самостоятельно выбранные фильмы с выключенным звуком. Общая схема исследования представлена на Рисунке 3.

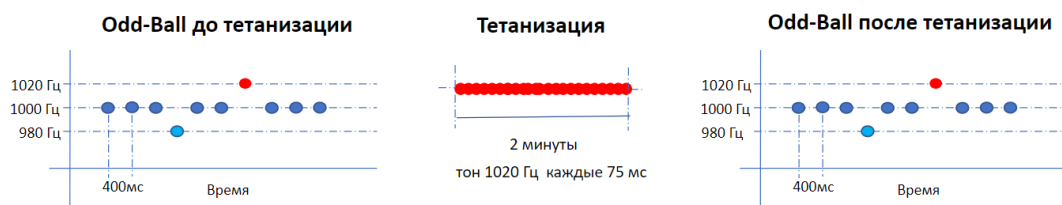


Рисунок 3 – Схема презентации стимулов в исследовании процессов долговременной пластичности. Идентичные Odd-Ball блоки предъявлялись до и после блока тетанизации. Разноцветные круги представляют стимулы разных частот (темно-синий - стандартный тон (1000 Гц); красный - тетанизируемый девиантный тон (1020 Гц); голубой- нететанизируемый девиантный тон (980 Гц).

Регистрация ЭЭГ осуществлялась в слабо освещенной звуконепроницаемой комнате с помощью 128-канальной системы (EasyCap). Сигнал ЭЭГ записывался непрерывно с частотой дискретизации 500 Гц и фильтрацией высоких частот 140 Гц с помощью усилителей actiCHamp

Plus (Brain Products GmbH). Сопротивление электродов не превышало 15 кОм. В качестве референта использовался канал FCz.

2.1.3. Анализ ЭЭГ

Анализ электроэнцефалографических данных проводилась в программе MNE Python (Gramfort A. и др., 2014). Предобработка включала в себя FIR-фильтрацию в диапазоне 0.5-20 Гц дважды - один раз в прямом и один раз в обратном направлении ('zero-double' phase). Выбор данного диапазона фильтрации был обусловлен методическими рекомендациями. Так для рассмотрения усредненной во временном окне амплитуды НР, рекомендован именно диапазон 0.5-20 Гц (Zhang G. и др., 2024). Шумные/плоские каналы были интерполированы в случае необходимости (0-2 канала для каждого участника). Коррекция движений глаз проводилась с помощью алгоритма анализа независимых компонентов (ICA) и удаления компонентов, соответствующих горизонтальным и вертикальным движениям глаз (для каждого участника удалялось не более 3 компонентов, артефакты подлежащие удалению определялись с опорой на конфигурацию сигналы и их топографию, дополнительно для верификации компонентов связанных с артефактами, использовалась платформа ALICE (Soghoian и др., 2021). Данные были сегментированы на эпохи от 100 мс до предъявления стимула до 450 мс после предъявления стимула. Перед усреднением эпохи, в которых амплитуда превышала семь стандартных отклонений от среднего значения по всем данным для каждого участника, были исключены из дальнейшего анализа. Минимальное количество оставшихся эпох составляло 70 % от исходного количества эпох (среднее количество эпох, усредненных для каждого из девиантных стимулов, составляло 107 ± 33 , для стандартных стимулов - 1611 ± 663), что позволило провести дальнейшую обработку вызванных потенциалов. Эпохи усреднялись отдельно для каждого типа стимула и условия, интервал 100 мс до начала стимула использовался в качестве базовой линии. После усреднения эпох проводилось перереферирование на усредненный референт.

Для оценки компонента НР рассчитывалась разностная волна путем вычитания вызванных потенциалов в ответ на стандартные тоны (1000 Гц) из вызванных потенциалов в ответ на девиантные тоны (980 Гц или 1020 Гц). Амплитуды НР определялась по разностным волнам как среднее значение в интервале 100-250 мс после предъявления стимула - соответствующего латентности, обычно используемой для расчета НР (Kompus K., Westerhausen, 2018; Näätänen R., Gaillard A.W., Mäntysalo S., 1978).

2.1.4. Поведенческое исследование

Психофизические блоки (около 5-10 минут), направленные на оценку индивидуальной способности различать тона, предъявлялись дважды: до блока тетанизации (но после первого блока с предъявлением стимулов) и после блока тетанизации и второго блока с предъявлением

стимулов, в самом конце исследования. Цель психофизических блоков заключалась в оценке субъективных различий в парах предъявляемых тонов на поведенческом уровне. Всего предъявлялось три возможные пары стимулов: пара из двух стандартных стимулов, пара из стандартного стимула 1000 Гц и девиантного стимула 980 Гц или пара из стандартного стимула 1000 Гц и девиантного стимула 1020 Гц. Каждый поведенческий блок состоял из предъявления 15 пар стимулов (каждая из возможных пар предъявлялась 5 раз). После предъявления пары стимулов участникам задавался вопрос: одинаковые ли были тона в предъявляемой паре или разные, ответ давался с помощью клавиатуры. Для каждого участника подсчитывалось количество попаданий (правильно обнаруженных различий), количество ложных тревог (ложно обнаруженных различий в случае, когда тоны были одинаковыми), количество пропусков (ложно отвергнутых различий в случаях, когда тоны различались) и количество правильных отрицаний (случаев, в которых отсутствие различий было обнаружено правильно). Полученные значения были проанализированы в рамках теории обнаружения сигналов. Чувствительность оценивалась с помощью критерия d' prime - непараметрической версии более распространенного критерия d' prime, который отражает интервал между распределениями сигнала и суммы сигнала и шума (Stanislaw H., Todorov N., 1999). Данный критерий рассчитывается по следующей формуле:

$$A' = 1 - \frac{1}{4} * \left(\frac{FAR}{HR} + \frac{1 - HR}{1 - FAR} \right)$$

Где HR - доля правильных попаданий (процент верно обнаруженных различий), FAR - доля ложных тревог (процент ошибочно обнаруженных различий), а A' или d' prime обозначает чувствительность участников к различению тонов. Данный критерий принимает значения от 0 до 1, где 0.5 соответствует уровню случайности, а 1 максимальной чувствительности.

2.1.5. Статистический анализ

Статистический анализ проводился с целью оценить влияние тетанизации, а также взаимодействие тетанизации и типа стимула на амплитуду компонента НР. В качестве статистического метода был выбран дисперсионный анализ с повторными измерениями (RM ANOVA). Модель включала тип стимула (1020 Гц (тетанизируемый) или 980 Гц (нететанизируемый)) и тетанизацию (до и после) качестве внутригрупповых факторов, а также их взаимодействие. Поскольку в экспериментальную схему были внесены небольшие изменения, которые могли повлиять на компоненты вызванных потенциалов, два основных внутригрупповых фактора, тип стимула и тетанизация, были дополнены дополнительным межгрупповыми фактором - модификация экспериментальной парадигмы (с тремя уровнями: модификация 1, модификация 2 и модификация 3). Анализ проводился отдельно для каждого канала. С учетом проблемы множественных сравнений, обнаруженный кластер считался значимыми, если они состояли как минимум из 4 соседних каналов, продемонстрировавших

значимые различия. Предполагая независимость измерений для каждого канала, при α равном 0.05 вероятность ошибки первого рода для данного кластера составляла $4 \cdot 0.05 = 6,25 \cdot 10^{-6}$. Для изучения взаимосвязи между электрофизиологическим и поведенческими показателями использовался коэффициент корреляции Пирсона. Предварительно была подтверждена нормальность распределения поведенческих и электрофизиологических данных с помощью теста Шапиро-Уилка.

Статистический анализ осуществлялся с помощью Python и Matlab.

2.2. Эксперимент 2. Исследование процессов стимул-специфической адаптации

2.2.1. Участники исследования

Группа синдрома Ретта: в исследовании приняли участие 24 девочки с синдромом Ретта в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст = 9.0 ± 3.1). Все участники этой группы были девочками, так как это редкое заболевание встречается в основном у женщин. Все участницы данной группы имели подтвержденный диагноз. Диагноз был поставлен на основании клинических диагностических критериев (которые ранее были приведены в разделе подраздела 1.6) и был подтвержден клинически врачом, а также с помощью генетического тестирования. Все участники имели патогенную мутацию в гене MECP2 и находились в фазе пост-регресса. Тяжесть симптоматики оценивалась с помощью шкалы оценки тяжести симптомов при синдроме Ретта (Rett Syndrome Severity Scale, RSSS), в модификации (Kaufmann W.E. и др., 2012). Данная шкала оценивает отдельные параметры: частоту и тяжесть приступов, нарушения дыхания, сколиоз, способность ходить, пользоваться руками, речь и сон по шкале от 0 до 4. Данная методика приведена в Приложении 1.

Более подробные характеристики данной группы, включая тип мутаций и набранные баллы по шкале RSSS можно найти в Приложении 2.

Группа типично развивающихся детей включала 32 ребенка в возрасте от 2.5 до 16,9 лет (средний возраст = 8.8 ± 3.5) без неврологических, психиатрических заболеваний, задержки психического и речевого развития, проблем со слухом (исходя из сообщений родителей).

27 детей из этой группы в возрасте от 2.5 до 16 лет (средний возраст = 9.7 ± 3.4 года) использовалась в качестве контроля для группы с синдромом Ретта.

Для части работы, посвященной возрастной динамике адаптации слухового вызванного потенциала, участники были разделены на три возрастные группы: дети в возрасте от 2.5 до 7 лет (N=11, 6 девочек); дети в возрасте от 8 до 10 лет (N=12, 10 девочек); подростки в возрасте от 11 до 17 лет (N=9, 7 девочек). Так же дополнительно в исследование была включена группа взрослых: 15 нейротипичных взрослых в возрасте от 21 до 27 лет (10 женщин, средний возраст

24.3 ± 1.7). Все участники из данной группы не имели неврологических, психиатрических или слуховых заболеваний, черепно-мозговых травм и не принимали никаких лекарств в течение шести месяцев до начала исследования.

Родители или законные представители детей давали письменное согласие на участие детей в исследовании, после того как им была объяснена процедура. В тех случаях, когда дети могли, они давали устное согласие на участие. Взрослые участники подписывали информированное согласие самостоятельно. Процедура исследования соответствовала стандартам проведения исследований Хельсинкской декларации 1975 года (протокол №1 от 01.15.2020) и была одобрена этическими комитетами ИВНДиНФ РАН (протокол №2 от 30 апреля 2020 года) и университета Сириус от 15 апреля 2021 года.

2.2.2. Процедура

Участникам предъявлялся повторяющийся звуковой стимул: чистый тон частотой 1000 Гц, длительностью 0.1 с и интенсивностью 65 дБ. Исследование состояло из трех серий. В каждой из трех серий использовался разный интервал между предъявлениями стимула: 0.9 с, 1.8 с или 3.6 с. Тон частотой 1000 Гц был выбран, поскольку предыдущие исследования (Sysoeva O.V. и др., 2020) показали, что особенности вызванных потенциалов при синдроме Ретта возникают даже на уровне анализа чистых тонов. Каждый тон предъявлялся 150 раз для условий с интервалом продолжительностью 1.8 и 3.6 с и 300 раз для условия с 0.9 с. Большее количество испытаний для условия 0.9 с было выбрано исходя из опасения, что возникнет необходимость исключить из анализа большое количество эпох в связи с движением и другими артефактами. Чтобы уравнивать все условия по количеству эпох для условия 0.9 с использовались только первые 150 свободных от артефактов эпох. Схема исследования изображена на Рисунке 4.

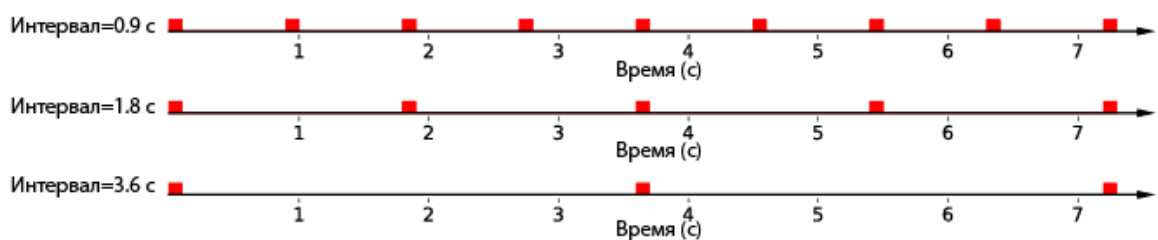


Рисунок 4 – Схема презентации стимулов в исследовании процессов стимул-специфической адаптации. Три линии отражают три блока с разными межстимульными интервалами. Красный квадратик представляет стимул-тон.

Звуки подавались бинаурально через наушники, во время предъявления стимулов участники смотрели беззвучное видео (мультфильм) по своему выбору или выбору родителей. Если дети не могли следовать инструкциям, родитель садился рядом и при необходимости

придерживал ребенка. В некоторых случаях ребенок сидел на коленях у родителей. В коротких перерывах между блоками участники могли менять свое положение.

Регистрация ЭЭГ осуществлялась в слабо освещенной звуконепроницаемой комнате с помощью системы NeuroTravel с использованием 28 электродов. Электроды были расположены в соответствии с международными рекомендациями системы 10-20. Сигнал ЭЭГ записывался непрерывно с частотой дискретизации 500 Гц и с применением онлайн-фильтров в диапазоне 0.01-70 Гц. Сопротивление электродов при регистрации не превышало 15 кОм. В качестве референтов использовались электроды мочки уха.

2.2.3. Анализ ЭЭГ

ЭЭГ сигнал фильтровался с помощью автономных фильтров 2-20 Гц. Высокочастотный фильтр 2 Гц использовался из-за высокоамплитудных дельта-осцилляций, наблюдаемых у многих участников с синдромом Ретта. При необходимости применялась интерполяция плохих каналов (0-2 канала для каждого участника). Для удаления сегментов ЭЭГ с большими артефактами использовалась автоматическая проверка исходных данных с пороговыми значениями ± 400 мкВ. Коррекция артефактов движения глаз проводилась с помощью анализа независимых компонент (ICA) (для каждого участника удалялось не более 3 компонент, для верификации компонент связанных с артефактами использовалась платформа ALICE (Soghoian G. и др., 2021)). Данные были сегментированы на эпохи в интервале от 200 мс до предъявления стимула до 500 мс после него. После сегментации применялось автоматическое удаление сегментов с амплитудой сигнала более ± 100 мкВ. Эпохи усреднялись отдельно для каждого условия, интервал от 200 мс до начала стимула использовался в качестве базовой линии. Среднее количество эпох усредненных для каждого участника в группе типично развивающихся детей составило 150 (первые 150 испытаний, взятых из 236 ± 23 эпох оставшихся после исключения эпох с артефактами) для условия 0.9 с, 127 ± 14 для условия 1.8 с и 123 ± 18 для условия 3.6 с. Для группы с синдромом Ретта среднее число усредненных эпох составляло 150 (взятых из 226 ± 44 оставшихся эпох), 123 ± 20 и 118 ± 18 для каждого из условий соответственно.

Для оценки особенностей адаптации слухового вызванного потенциала при синдроме Ретта был выбран канал FCz. Выбор данного канал для анализа был осуществлен в соответствии с литературными данными, а также предварительными данными полученными при рассмотрении типично развивающейся группы, так как именно в этой области наблюдается наиболее характерный ответ слуховой коры (Ruhnau P. и др., 2011). Кроме того, для этого канала компоненты вызванных потенциалов были наиболее выражены и менее подвержены влиянию артефактов. У некоторых участников из группы с синдромом Ретта не было четкой морфологии компонент, поэтому было сложно оценить абсолютную амплитуду и латентность этих компонент. По этой причине все участники в независимости от принадлежности к группе были

оценены на предмет выраженности компонентов ВП двумя независимыми экспертами. Под выраженностью компонентов вызванных потенциалов, понималось наличие четко идентифицируемых пиков компонентов, превышающих уровень шума. В случае расхождения мнения экспертов, финальное решение дополнительно обсуждалось. Все участники из контрольной группы имели четко идентифицированные компоненты вызванных потенциалов, в то время как участники из группы с синдромом Ретта были разделены на две подгруппы: подгруппу с выраженными компонентами ВП ($N = 12$) и подгруппу с невыраженными компонентами ВП ($N = 10$). Данные двух участников с синдромом Ретта были исключены из анализа из-за большого количества плохих каналов. В подгруппе с невыраженными компонентами средние показатели вызванных потенциалов демонстрировали большую вариабельность, что делало невозможным дифференциацию отдельных компонентов. Подгруппы с выраженными и невыраженными компонентами не отличались друг от друга ни по возрасту ($F(1;20) = 0.002$, $p = 0.968$, $\eta^2 < 0.001$), ни по оценкам по шкале выраженности симптоматики (Rett Syndrome Severity Scale, RSSS) ($F(1;20) = 0.4545$, $p = 0.506$, $\eta^2 = 0.022$). Значимых различий, которые можно было бы отнести к особенностям предварительной обработки (например, количество эпох взятых для усреднения ($F(1;20) = 0.186$, $p = 0.671$, $\eta^2 = 0.009$) или количество удаленных компонентов ICA ($F(1;20) = 3.274$, $p = 0.084$, $\eta^2 = 0.141$)), между двумя подгруппами также не наблюдалось.

В контрольной группе и подгруппе детей с синдромом Ретта с выраженными компонентами измерения пиковой амплитуды и латентности компонентов проводились с автоматически помощью MNE python и затем верифицировалась вручную. За пик принималось максимальное (или минимальное в случае негативных компонентов) значения амплитуды в широких временных окнах: P1 (33-99 мс), N1 (96-173 мс), P2 (139-264 мс), N2 (210-365 мс) в соответствии с предыдущими литературными данными (Bishop D.V. и др., 2007; Gilley P.M. и др., 2005; Ruhnaу P. и др., 2011; Sussman E. и др., 2008). Амплитуды компонентов рассчитывались относительно базовой линии, а латентности компонентов - относительно начала предъявления стимула. Также рассчитывались значения амплитуды плеча для N1P1, P2N1 и N2P2. Данные значения рассчитывались как модуль разницы в амплитуде между двумя компонентами.

Для оценки возрастной динамики стимул-специфической адаптации слухового вызванного потенциала при типичном развитии значения амплитуд компонентов вызванных потенциалов рассчитывался для каждого из каналов, как среднее значение амплитуды во временном окне. В связи с возрастной динамикой латентности компонентов вызванных потенциалов (Čeroniene R., Rinne T., Näätänen R., 2002; Gilley P.M. и др., 2005; Sussman E. и др., 2008), средние значения амплитуды рассчитывались в разных временных окнах для каждой группы. Латентность компонентов оценивались по каналу FCz, по усредненным внутри

возрастной группы вызванным потенциалам как временная точка, в которой амплитуда данного компонента была максимальной. Поскольку латентности не сильно различались между условиями, рассматривались средние значения латентности между всеми условиями. Латентности компонентов для каждой группы представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Латентности (в секундах) компонентов ERP для каждой группы. В верхней строке представлены значения латентности в различных условиях продолжительности интервала (0.9, 1.8, 3.6 с), в нижней строке - средние значения латентности, использованные для оценки амплитуды.

Возрастная группа	P1	N1	P2	N2
2-7 лет	(0.11, 0.11, 0.12) 0.115	(0.15, 0.15, 0.15) 0.15	(0.19, 0.19, 0.18) 0.185	(0.29, 0.29, 0.27) 0.28
8-10 лет	(0.08, 0.08, 0.08) 0.08	(0.13, 0.12, 0.12) 0.125	(0.17, 0.18, 0.18) 0.175	(0.27, 0.26, 0.28) 0.27
11-17 лет	(0.08, 0.07, 0.07) 0.075	(0.11, 0.11, 0.11) 0.11	(0.16, 0.18, 0.18) 0.17	(0.27, 0.27, 0.28) 0.27
Взрослые	(0.04, 0.04, 0.04) 0.04	(0.11, 0.11, 0.11) 0.11	(0.15, 0.17, 0.17) 0.16	(0.3, 0.31, 0.31) 0.305

Примечание – В верхней строке представлены значения латентности в различных условиях продолжительности интервала (0.9, 1.8, 3.6 с), в нижней строке - средние значения латентности, использованные для оценки амплитуды.

Средняя амплитуда компонентов рассчитывалась по временному окну, окружающему средние групповые латентности пиков в интервале 30 мс для компонентов P1, N1, P2, так как эти компоненты достаточно острые, и в интервале 50 мс для компонента N2. Как и в случае с пиковыми значениями амплитуд на дальнейших этапах анализа рассматривались значения амплитуды плеча.

2.2.4. Статистический анализ

Эффекты, связанные с частотой предъявления стимулов и синдромом Ретта, оценивались с помощью смешанного дисперсионного анализа с повторными измерениями (RM ANOVA). Анализ проводился отдельно для каждого из рассматриваемых параметров: для пиковой амплитуды P1 и амплитуд плечей N1P1, P2N1 и N2P2, а также для латентности компонентов P1,

N1, P2 и N2. Модель включала группу как межгрупповой фактор (синдром Ретта или контроль), интервал между началами стимула как внутригрупповой фактор (три уровня: 0.9, 1.8 и 3.6 с) и возраст как ковариату, а также их взаимодействие.

Статистические корреляции между компонентами вызванных потенциалов и тяжестью синдрома Ретта оценивались с помощью коэффициентов корреляции Пирсона. Взвешенные коэффициенты корреляции Пирсона с поправкой на возраст были рассчитаны для баллов RSSS и каждого измерения параметров компонентов вызванных потенциалов, показавшего значимый эффект группы.

Эффекты, связанные с частотой предъявления стимулов и возрастной группой, оценивались с помощью смешанного дисперсионного анализа с повторными измерениями (RM ANOVA) отдельно для амплитуд компонентов P1, N1P1, P2N1 и N2P2 для каждого канала. Модель включала факторы возрастной группы и продолжительности интервала между стимулами, а также их взаимодействие. Возрастная группа была межгрупповым фактором (четыре уровня: 2-7 лет, 8-10 лет, 11-17 лет и взрослые), а интервал между стимулами как внутригрупповой фактор (три уровня: 0.9, 1.8 и 3.6 с). Предполагая независимость измерений на каждом канале, к полученным в каждом канале статистическим результатам применялась поправка Бонферрони.

Статистический анализ проводили с помощью Python 3 с пакетами pandas и Pingouin (Vallat R., 2018).

2.2.5. Модель машинного обучения и анализ признаков

Для построения модели для классификации синдрома Ретта в качестве входных параметров для типично развивающихся участников и участников с синдромом Ретта была рассчитана средняя амплитуда основных компонентов ВП в следующих временных окнах: P1(63–88 ms), N1 (106–128 ms), P2 (154–192 ms), N2 (240–294 ms). Также рассчитывались значения амплитуды плеча для N1P1, P2N1 и N2P2. Таким образом, в качестве входных параметров использовались 7 значений амплитуды (P1, N1, P2, N2, P1N1, N1P2 и P2N2) для каждого значения интервала 0.9, 1.8 и 3.6 с (всего 21 входной параметр). Также в модели учитывался возраст участников.

Применялись стандартные методы машинного обучения (МО) и алгоритм (Sharaev M. et al., 2018) для оценки выявляемости СР на основе всех используемых показателей ВП, полученных на всей выборке. Рассматривались наиболее распространенные модели МО, которые широко используются для задачи классификации. Рассматривались как линейные модели (логистическая регрессия (Cox D.R., 1958), опорно-векторный аппарат с линейным ядром (Cortes C., Vapnik V.,

1995)), так и древовидные нелинейные модели (случайный лес (Ho Т.К., 1995), градиентный бустинг (Friedman J.H., 2001)). Использовались реализации из (Pedregosa F. и др., 2011) и градиентный бустинг из (Chen T., Guestrin C., 2016). Во время обучения модели применялось нормирование, для перевода значений признаков в схожий диапазон, таким образом каждый признак имел нулевое среднее и единичную дисперсию. Те же параметры нормирования применялись при тестировании модели. Для оценки эффективности каждой модели использовался показатель ROC-AUC. Данный показатель принимает значения в диапазоне от 0.5 до 1, при этом значение 0.5 соответствует случайной классификации, а 1 - идеальному случаю.

Рассчитывалась общая модель, принимавшая на вход все входные параметры, а также отдельные модели, для каждого из условий. Каждая из моделей имела набор гиперпараметров, которые задавались перед обучением. Для поиска оптимальных параметров использовалась кросс-валидация. Для кросс-валидации данные разбивались на несколько групп, и для каждой группы классификатор настраивался на оставшихся данных и тестировался на выбранной группе. Итоговые результаты были получены путем суммирования результатов, полученных для каждой группы. Данный подход позволяет использовать для обучения модели все данные и предотвратить излишнюю подгонку, которая может происходить, в ситуации, когда для обучения и валидации используются одни и те же данные.

Для каждой модели рассматривалась своя сеть параметров (см. дополнение А). Для каждой комбинации гиперпараметров проводилась 5-кратная кросс-валидация и выбиралась комбинация с наивысшими суммарными показателями ROC-AUC. Та же процедура использовалась для получения итоговых оценок. Внешняя 5-кратная кросс-валидация была проведена для создания 5-ти срезов. На каждом срезе обучающая часть данных подавалась на внутреннюю кросс-валидацию для получения лучшей модели. Далее модель подгонялась под обучающие данные и измерялись итоговые оценки на тестовой части данных.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Эффекты 13-Гц стимуляции в долговременном контексте (15-30 мин)

3.1.1. Долговременная пластичность на нейрофизиологическом уровне

Статистический анализ, проводимый отдельно для каждого канала, позволил представить топографию F-значений, полученных в рамках дисперсионного анализа для основного эффекта тетанизации и взаимодействия эффектов тетанизации и типа стимула (см. Рисунок 5). Основным эффектом тетанизации был значим только в одном канале (CPz), поэтому значимых кластеров не образовалось. Взаимодействие эффектов тетанизации и типа стимула было значимым на каналах F1, F2, FFC3h, FFC1h, FFC2h, FC1, FCC1h, C1, Cz, CCP1h, которые образуют значимый лобно-центральный кластер (усредненная статистика по всему кластеру ($F(1;24) = 5.7730$; $p = 0.029$, $\eta^2 = 0.194$). Последующий Post-hoc анализ в рамках значимого кластера показал, что амплитуда компонента НР не отличавшаяся между стимулами до тетанизации ($p = 0.175$), после тетанизации стала значительно больше на тетанизируемый тон, чем НР на нететанизируемый тон ($p = 0.002$) (Рисунок 6).

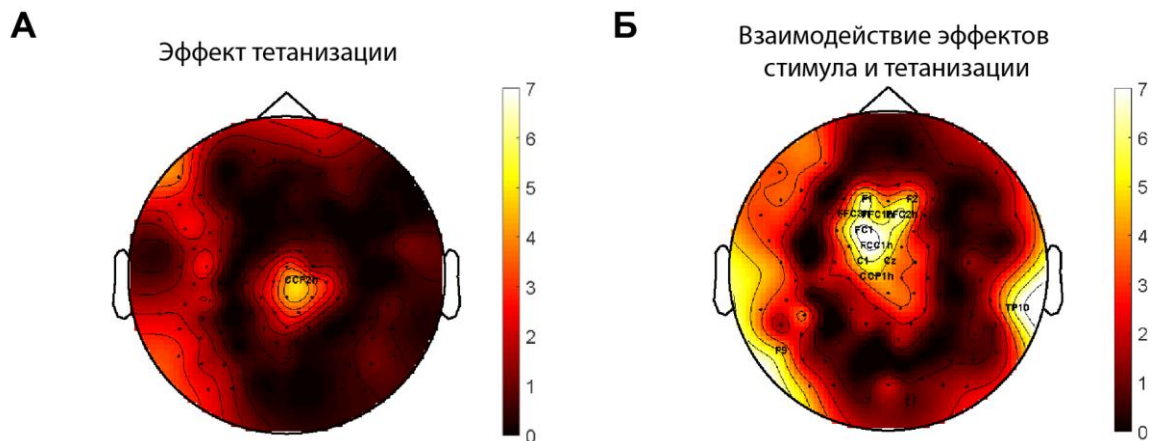


Рисунок 5 – Топография F-значений А) для эффектов тетанизации и Б) взаимодействия эффектов тетанизации и типа стимула.

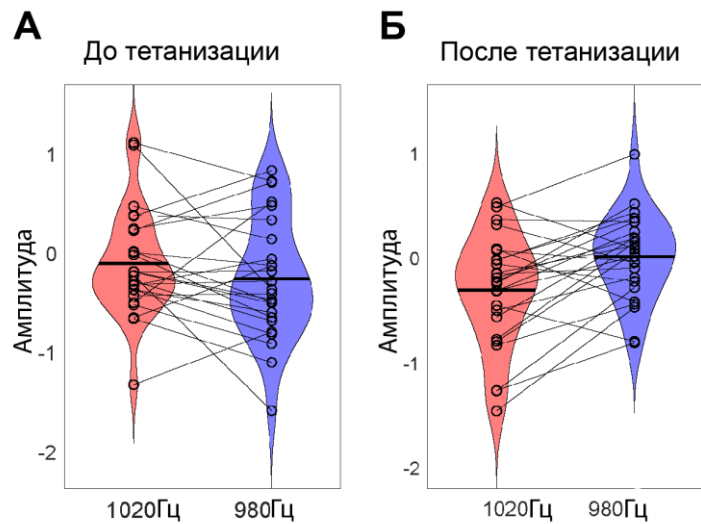


Рисунок 6 – Скрипичные графики, представляющие распределения амплитуд НР А) до тетанизации и Б) после тетанизации для тетанизируемых девиантных стимулов (1020 Гц) (красная фигура) и нететанизируемых девиантных стимулов (980 Гц) (синяя фигура).

Как можно видеть на разностной волне (сигнал был усреднен внутри кластера каналов, в которых наблюдались значимые эффекты взаимодействия) (см. Рисунок 7), девиантные стимулы вызывают выраженный негативный компонент примерно через 200 мс (на типичной для возникновения негативности рассогласования латентности). Для дальнейшего статистического анализа значения амплитуды компонента НР были усреднены внутри получившегося кластера. После тетанизации амплитуда НР на тетанизируемый девиантный стимул возрастает, в то время как НР на нететанизированный девиантный тон, напротив, после тетанизации имеет сниженную амплитуду НР.

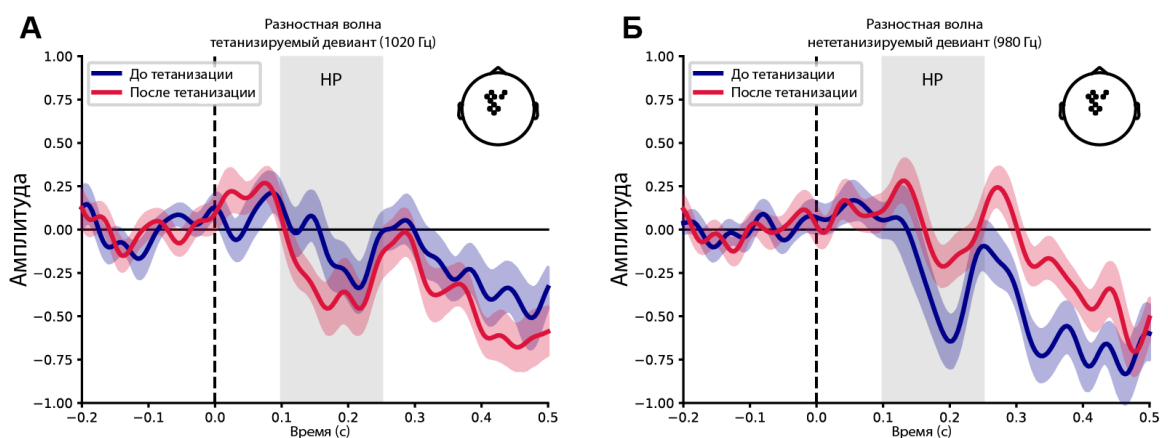


Рисунок 7 – Усредненные разностные волны (ВП на стандартные стимулы минус ВП на девиантные стимулы) для кластера показавшего значимое взаимодействие эффектов тетанизации и стимула: А) тетанизируемый девиант (1020 Гц) и Б) нететанизируемый девиант (980 Гц) до (синяя линия) и после (красная линия) тетанизации. Серая область указывает на

временной интервал, в котором рассчитывалась амплитуда НР. Полупрозрачные области соответствуют 95 %-ному доверительному интервалу.

3.1.2. Долговременная пластичность на поведенческом уровне

Результаты психофизического исследования показали, что участники способны различать используемые в исследовании тона, так как большинство участников имели значения $argime$ выше 0.5 (уровня, который соответствует случайному выполнению поведенческой задачи). Тем не менее, наблюдалась индивидуальная вариативность в этом показателе (среднее значение $argime = 0.785 + 0.13$). Если рассматривать всех участников ($n = 25$), то после тетанизации изменений в способности к дискриминации не наблюдается для обоих тонов ($t(24) = 0.158$, $p = 0.875$ для тетанизируемых, $t(24) = 0.846$, $p = 0.405$ для нететанизируемых тонов). Однако если исключить участников имеющих показатели на уровне случайного выполнения ($n = 6$) как тех, кто потенциально не уделил должного внимания заданию или неправильно его понял, то после тетанизации наблюдалась тенденция к повышению различимости тетанизируемых тонов ($t(18) = 1.935$, $p = 0.068$). Если сделать то же самое для нететанизируемых тонов 980 Гц, то значимых изменений не наблюдалось ($t(17) = 0.585$, $p = 0.566$). Таким образом, хотя эффект тетанизации на поведенческом уровне и довольно слабый, он, по-видимому, приводит к изменению способности идентифицировать тетанизируемый тон, но не влияет на особенности восприятия тонов соседних частот.

Далее рассматривалась связь изменений способности различать тоны с нейрофизиологическими изменениями, возникающими после тетанизации (НР в ответ на девиантные стимулы 980 и 1020 Гц в значимом лобно-центральной кластере), обнаруженными на предыдущем этапе анализа.

Корреляция между изменениями вызванными тетанизацией на нейрофизиологическом и поведенческом уровне отсутствовала ($(R(21) = 0.119$, $p = 0.586$) для тетанизированного тона; $(R(21) = -0.184$, $p = 0.398$) для нететанизированного тона), что, вероятно, связано с тем, что поведенческий эффект тетанизации был действительно очень мал и незначителен. Тем не менее, общая амплитуда НР, усредненная по всем условиям для увеличения соотношения сигнал/шум, коррелировала с индивидуальными различиями в способности различать тона. То есть участники лучше различающие тоны в психофизической задаче, имели больший ответ НР, полученный при пассивном прослушивании этих тонов ($R(21) = -0.486$; $p = 0.019$) (Рисунок 8). Таким образом, хоть и не получилось напрямую связать нейрофизиологические изменения после тетанизации с изменениями в способности различать звуки, удалось подтвердить связь амплитуда НР со способностью различать тона на поведенческом уровне.

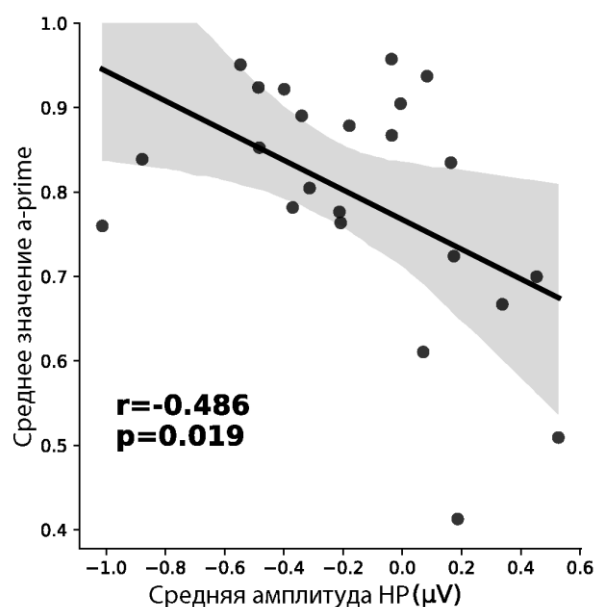


Рисунок 8 – Корреляции между индивидуальными различиями в различимости тонов и амплитудой НР, усредненной по всем условиям.

3.2. Механизмы процессов кратковременной пластичности (до 4 секунд)

3.2.1. Возрастные особенности стимул-специфической адаптации

Усредненные вызванные потенциалы в ответ на слуховые стимулы, предъявляемые с разной продолжительностью интервала между ними, показали ожидаемую картину с выраженными компонентами P1, N1, P2 и N2, по крайней мере, в трех из четырех возрастных групп. В самой младшей группе (2-7 лет) компонент N1 не был четко выражен, поэтому амплитуда плеча P2N1 также была снижена. На Рисунок 9 показаны вызванные потенциалы в различных условиях интервала между стимулами в четырех возрастных группах. Канал Cz был выбран для визуализации, как наиболее репрезентативный.

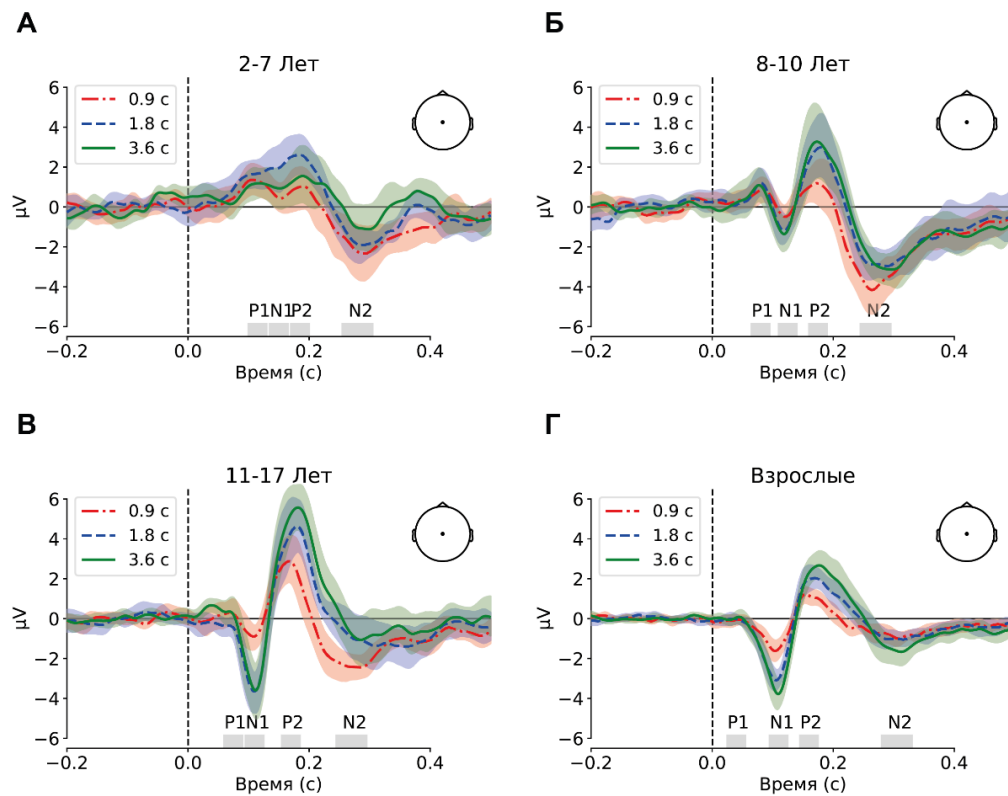


Рисунок 9 – Слуховые вызванные потенциалы (ВП) в условиях интервала между началами предъявления стимула 0.9 с, 1.8 с и 3.6 с (канал Cz) в разных возрастных группах: А) 2-7 лет, Б) 8-10 лет, В) 11-17 лет Г) взрослые. Серыми полосами обозначены временные интервалы, в которых определялась средняя амплитуда компонентов. Полупрозрачные области соответствует 95 %-ному доверительному интервалу.

Статистический анализ показал эффект возрастной группы, скорости презентации и их взаимодействие для каждого из рассматриваемых компонентов (P1, N1P1, P2N1, N2P2), однако топография этих эффектов различалась. На Рисунок 10 представлена топография F-значений, полученных в результате дисперсионного анализа для отдельных каналов для основных эффектов Возрастной группы и Условия интервала между стимулами, а также их взаимодействия.

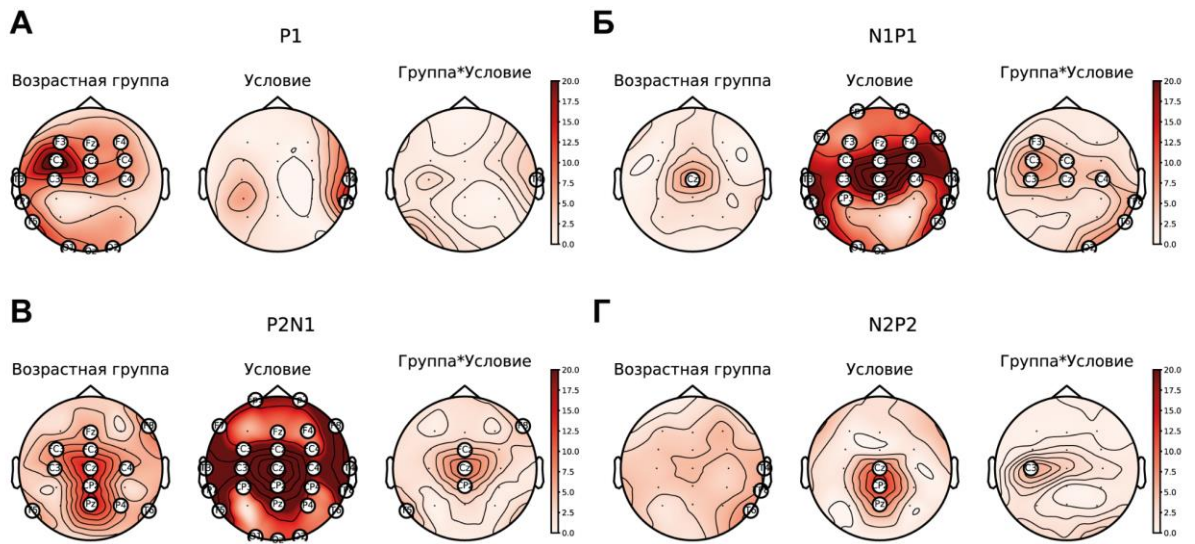


Рисунок 10 – Топография F-значений для эффектов возрастная группа и Интервал между стимулами, а также их взаимодействия для каждого из компонентов А) P1, Б) N1P1, В) P2N1, Г) N2P2. Белыми точками выделены каналы показавшие значимые эффекты ($p < 0.05$, после поправки Бонферрони)

Эффект возрастной группы был наиболее выражен для амплитуды компонентов P1 и P2N1 (15 и 12 значимых каналов, соответственно). Для компонента N1P1 эффект наблюдался только для канала Cz. N2P2 продемонстрировал эффект возрастной группы только в правых височных каналах (T4, TP8, T6).

Для амплитуды компонента P1 эффект интервала наблюдался только в двух правых височных каналах (T4, TP8). Для компонентов N1P1 и P2N1 эффект интервала был более генерализованным (значимые различия продемонстрировали 23 и 26 каналов соответственно). Для амплитуды N2P2 эффект интервала наблюдался в 3 центрально-теменных каналах (Cz, CPz, Pz). Наблюдаемый эффект был связан с уменьшением амплитуды компонентов при коротком интервале между стимулами (0.9 с).

Для амплитуды компонента P1 взаимодействие эффектов Возрастной Группы и Условия наблюдалось в канале T4. Амплитуда P1 значительно различалась в условиях с интервалом 0.9 и 3.6 мс, но только в самой младшей возрастной группе (2-7 лет) (Рисунок 11).

T4

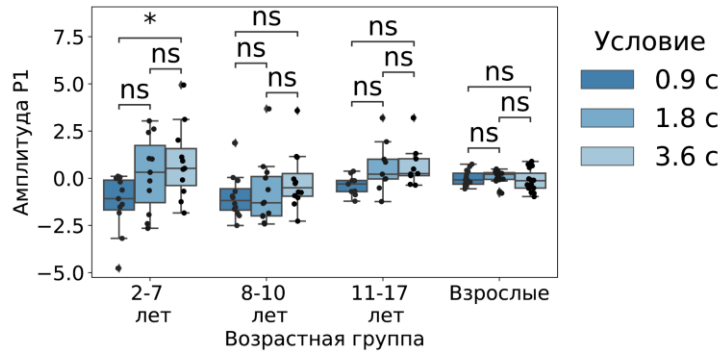


Рисунок 11 – Боксплоты, представляющие распределения амплитуд P1 в канале T4 в условиях интервалов между началами стимулов 0.9 с, 1.8 с и 3.6 с в разных возрастных группах. Представлены результаты статистического пост-хок анализа (парный Т-тест, звездочками (*) отмечены значимые различия между условиями *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$, ****: $p < 0.0001$)

Для компонента N1P1 значимый эффект взаимодействия наблюдался для 9 каналов. В группе 2-7 лет амплитуда N1P1 в канале O2 была значительно ниже в условии 3.6 с по сравнению с условием 0.9 с. В группе 8-10 лет эффект интервала не наблюдался. Эффект скорости презентации начинает проявляться начиная с подросткового возраста (11-17 лет). В шести каналах (FC3, Cz, C3, FCz, T6, TP8) наблюдалось увеличение амплитуды этого компонента при увеличении интервала с 0.9 с до 1.8 с. Различий между условиями 1.8 с и 3.6 с в этой группе не наблюдалось. В группе взрослых эффект интервала наблюдался во всех каналах, продемонстрировавших значимый эффект взаимодействия. Также значительное увеличение амплитуды компонента N1P1 при возрастании интервала с 1.8 с до 3.6 с наблюдалось в каналах Cz, C3, T6 и TP8 (Рисунок 12).

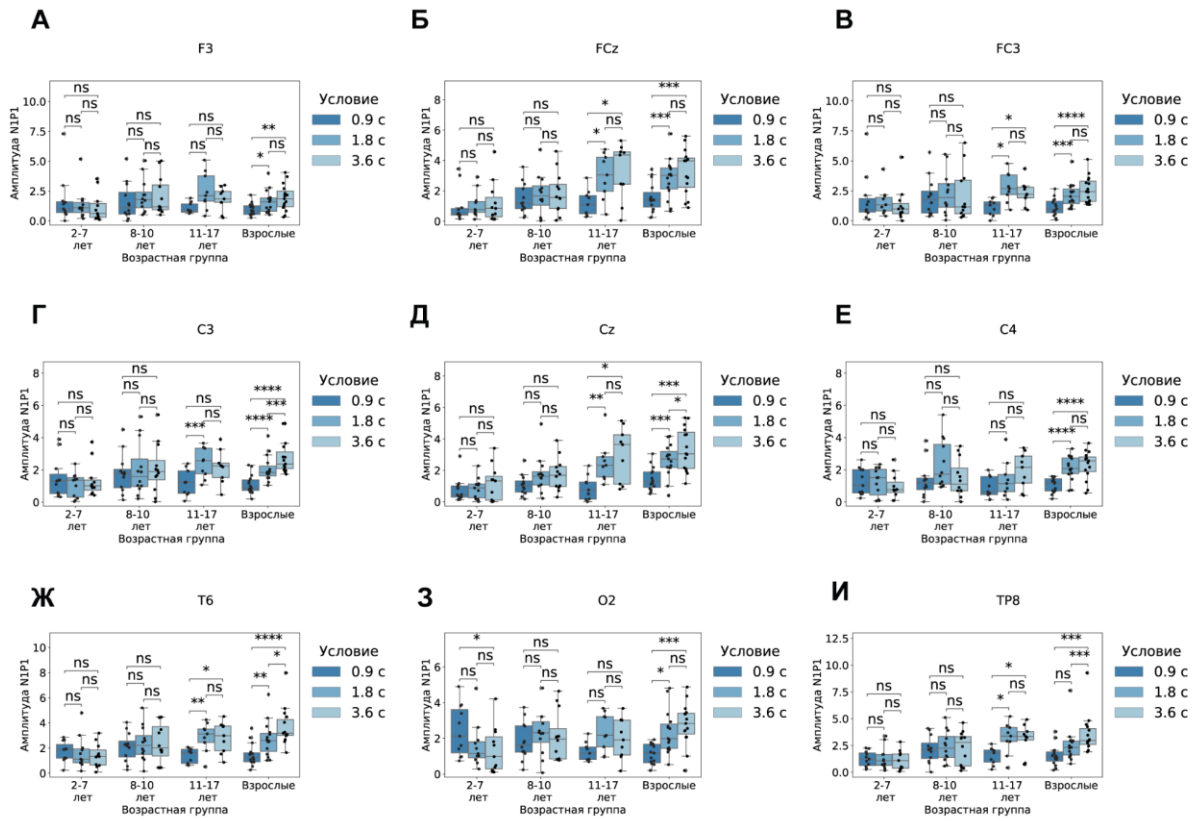


Рисунок 12 – Боксплоты, представляющие распределения амплитуд N1P1 в каналах продемонстрировавших значимые эффекты в условиях интервалов между началами стимулов 0.9 с, 1.8 с и 3.6 с в разных возрастных группах. Представлены результаты статистического пост-хок анализа (парный Т-тест, звездочками (*) отмечены значимые различия между условиями *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$, ****: $p < 0.0001$)

Для амплитуды компонента P2N1 значительное взаимодействие между эффектами возрастной группой и продолжительностью интервала наблюдалось для 5 каналов (Cz, FCz, CPz, F8, T6). В младшей группе (2-7 лет) эффекты интервала не наблюдались. В группе 8-10 лет эффект интервала наблюдался и проявлялся как значительное возрастание амплитуды в условии 3.6 с по сравнению с условием 0.9 с в каналах F8 и Cz, а в канале CPz как усиление ответа в условии 1.8 с по сравнению с условием 0.9 с. В группе подростков и взрослых (11-17 лет) наблюдалось значительное увеличение амплитуды P2N1 для условий 1.8 с и 3.6 с по сравнению с условием 0.9 с во всех значимых каналах. Однако только в группе взрослых наблюдались значимые различия между условиями 3.6 с и 1.8 с (в канале CPz) (Рисунок 13).

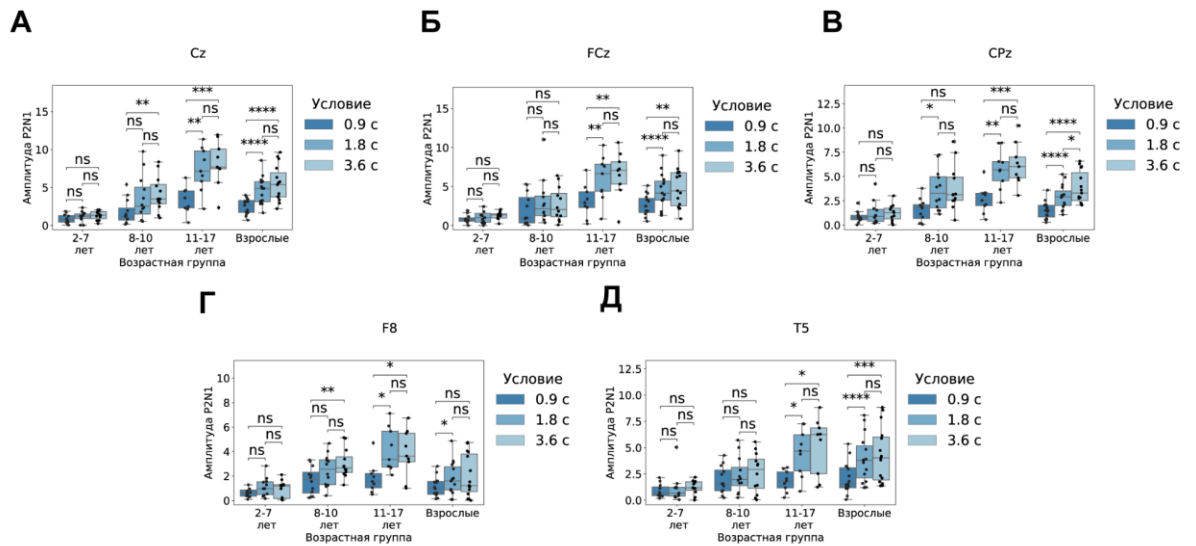


Рисунок 13 - Боксплоты, представляющие распределения амплитуд P2N1 в каналах продемонстрировавших значимые эффекты в условиях интервалов между началами стимулов 0.9 с, 1.8 с и 3.6 с в разных возрастных группах. Представлены результаты статистического пост-хок анализа (парный Т-тест, звездочками (*) отмечены значимые различия между условиями *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$, ****: $p < 0.0001$)

Компонент N2P2 продемонстрировал эффект взаимодействия в канале С3. Этот эффект заключался в значительном снижении амплитуды в условии 3.6 с по сравнению с условием 1.8 с в группе 2-7 лет (Рисунок 14).

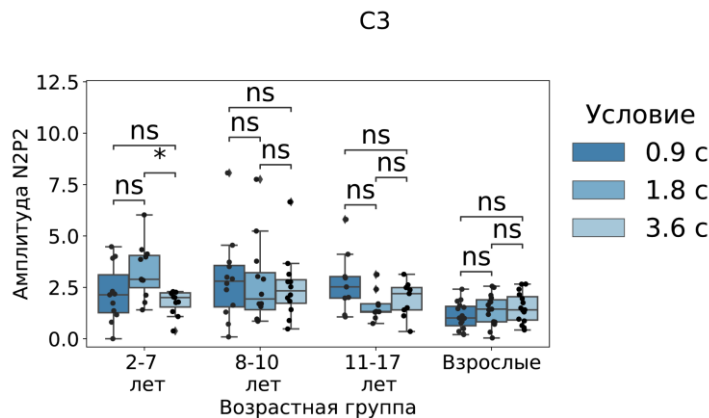


Рисунок 14 – Боксплоты, представляющие распределения амплитуд N2P2 в канале С3 в условиях интервалов между началами стимулов 0.9 с, 1.8 с и 3.6 с в разных возрастных группах. Представлены результаты статистического пост-хок анализа (парный Т-тест, звездочками (*) отмечены значимые различия между условиями *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$, ****: $p < 0.0001$)

3.2.2. Стимул-специфическая адаптация при синдроме Ретта

Усредненные вызванные потенциалы в ответ на слуховые стимулы, предъявляемые с разной продолжительностью интервала между ними, показали ожидаемую картину с выраженными компонентами P1, N1, P2 и N2 у типично развивающихся участников (Рисунок 15). В группе с синдромом Ретта также можно было распознать основные компоненты (особенно ранние P1 и N1). Сравнивая вызванные потенциалы двух групп, можно отметить, что ранние компоненты ВП (P1, N1) в группе синдромом Ретта относительно сохранены. Поздние компоненты (P2, N2) с увеличением интервала между стимулами становятся более выраженными, но все еще явно снижены и запаздывают по сравнению с типично развивающейся группой.

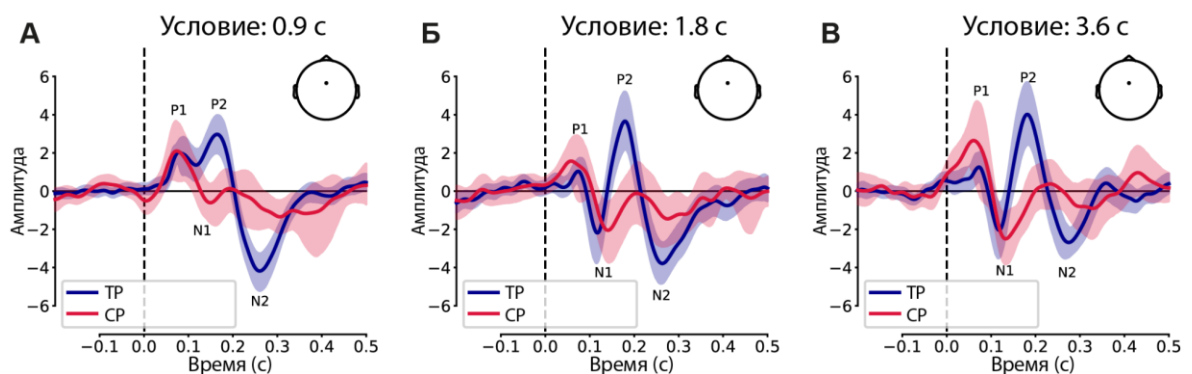


Рисунок 15 – Слуховые вызванные потенциалы типично развивающейся группы (TP) (синяя линия) и группы с синдромом Ретта (CP) (красная линия) (канал FCz) в различных условиях интервалов между предъявлениями стимулами: А) 0.9 с; Б) 1.8 с; В) 3.6 с.

Полупрозрачные области соответствует 95 %-ному доверительному интервалу.

Статистический анализ позволил выявить эффекты скорости презентации, группы, возраста, а также их взаимодействия для амплитуд компонентов P1, N1P1, P2N1, N2P2, а также их латентностей.

Значимый эффект Возраста ($F(1;35) = 4.448$, $p = 0.042$, $\eta^2 = 0.113$) был обнаружен для амплитуды компонента P1, которая уменьшалась с возрастом. Также было обнаружено значимое взаимодействие эффектов Условия и Группы ($F(2;70) = 3.264$, $p = 0.044$, $\eta^2 = 0.085$), что указывает на разную модуляцию амплитуды P1 скоростью предъявления стимулов в контрольной группе и группе с синдромом Ретта (дополнительно подтверждается значимым эффектом Группы для разницы между условиями 0.9 и 3.6 с ($F(1;38) = 4.752$, $p = 0.036$, $\eta^2 = 0.114$), с увеличением интервала P1 уменьшается в контрольной группе и увеличивается при синдроме Ретта). Для этого компонента также наблюдалось взаимодействие факторов Условия, Группы и Возраста ($F(2;70) = 3.758$, $p = 0.028$, $\eta^2 = 0.097$). Последующий post-hoc анализ

показал, что эффект возраста наблюдался только в контрольной группе и только для условия 1.8 с ($F(1;35) = 8.714$, $p = 0.006$, $\eta^2 = 0.199$).

Для латентности P1 был обнаружен общий эффект Условия ($F(2;70) = 6.478$, $p = 0.002$, $\eta^2 = 0.162$): в условии 0.9 с латентность была короче, чем в условиях с более длительными интервалами. Основной эффект Возраста ($F(1;35) = 23.492$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.402$) заключался в более поздней латентности P1 у младших детей. Кроме того, наблюдалось значимое взаимодействие факторов Условия, Группы и Возраста ($F(2;70) = 6.251$, $p = 0.003$, $\eta^2 = 0.152$), которое, согласно post-hoc анализу, указывало на уменьшение латентности P1 с возрастом для всех условий и групп, кроме группы с синдромом Ретта в условии 0.9 с (Рисунок 16).

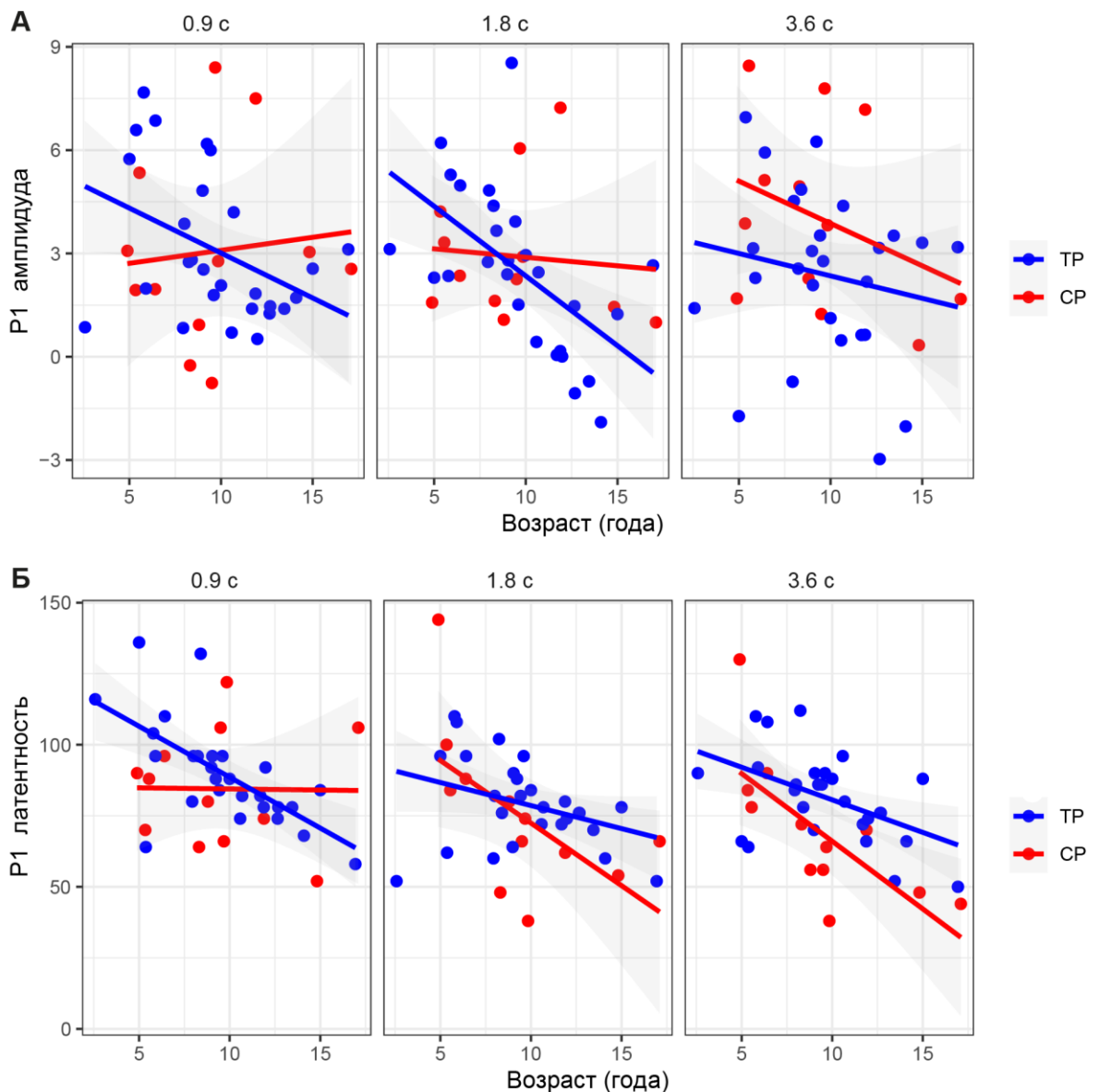


Рисунок 16 – А) уменьшение амплитуды P1 с возрастом, наблюдается только в группе типично развивающихся детей (TP) в условии 1.8 с; Б) укорочение латентности P1 с возрастом во всех условиях в группе типично развивающихся детей (TP), но не в группе детей с

синдромом Ретта (CP) в условии интервала длительностью 0.9 с. Точки представляют индивидуальные значения (синий - группа TP, красный - группа CP).

Значимый эффект интервала ($F(2;70) = 24.957$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.416$) был обнаружен для амплитуды N1P1. В условиях короткого интервала (0.9 с) амплитуда этого компонента была меньше, чем при более медленной скорости предъявления. Этот эффект был выражен как в группе с синдромом Ретта, так и в контрольной группе. Значимое взаимодействие эффектов Условия и Возраста ($F(2;70) = 3.576$, $p = 0.033$, $\eta^2 = 0.093$) проявлялось как увеличивающееся с возрастом различие между условиями 0.9 с и условиями с более длительными интервалами между стимулами (1.8 с и 3.6 с) (Рисунок 17).

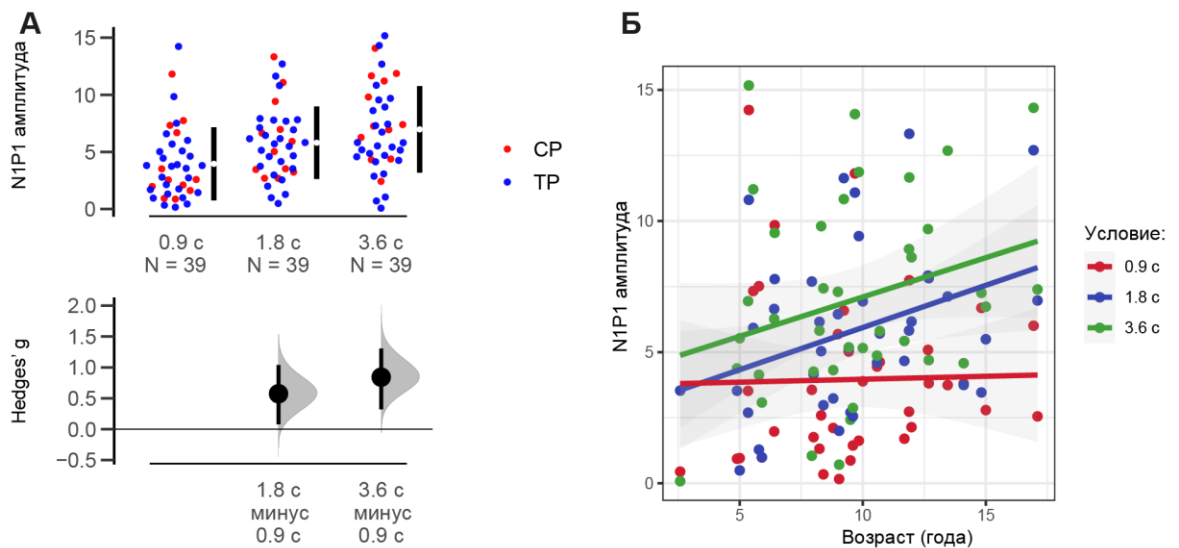


Рисунок 17 – А) Изменение амплитуды N1P1 в зависимости от интервалов между предъявлениями стимула. Точки соответствуют индивидуальным значениям (синие - группа TP, красные - группа CP), на нижней панели показан размер эффекта (Hedges' g); Б) Эффект интервала становится более выраженным с возрастом. Точки соответствуют индивидуальным значениям в различных условиях красные - 0.9 с; синие - 1.8 с; зеленые - 3.6 с).

Значимые различия между группами были обнаружены для латентности компонента N1 ($F(1;35) = 6.800$, $p = 0.013$, $\eta^2 = 0.163$). Латентность N1 при синдроме Ретта была задержана по сравнению с контрольной группой. Также, наблюдалось значимое взаимодействие факторов Условия, Группы и Возраста ($F(1;70) = 4.612$, $p = 0.013$, $\eta^2 = 0.116$). Дальнейший анализ показал, что латентность N1 уменьшалась с возрастом, но только в контрольной группе и при условии короткого интервала (0.9 с) (Рисунок 18).

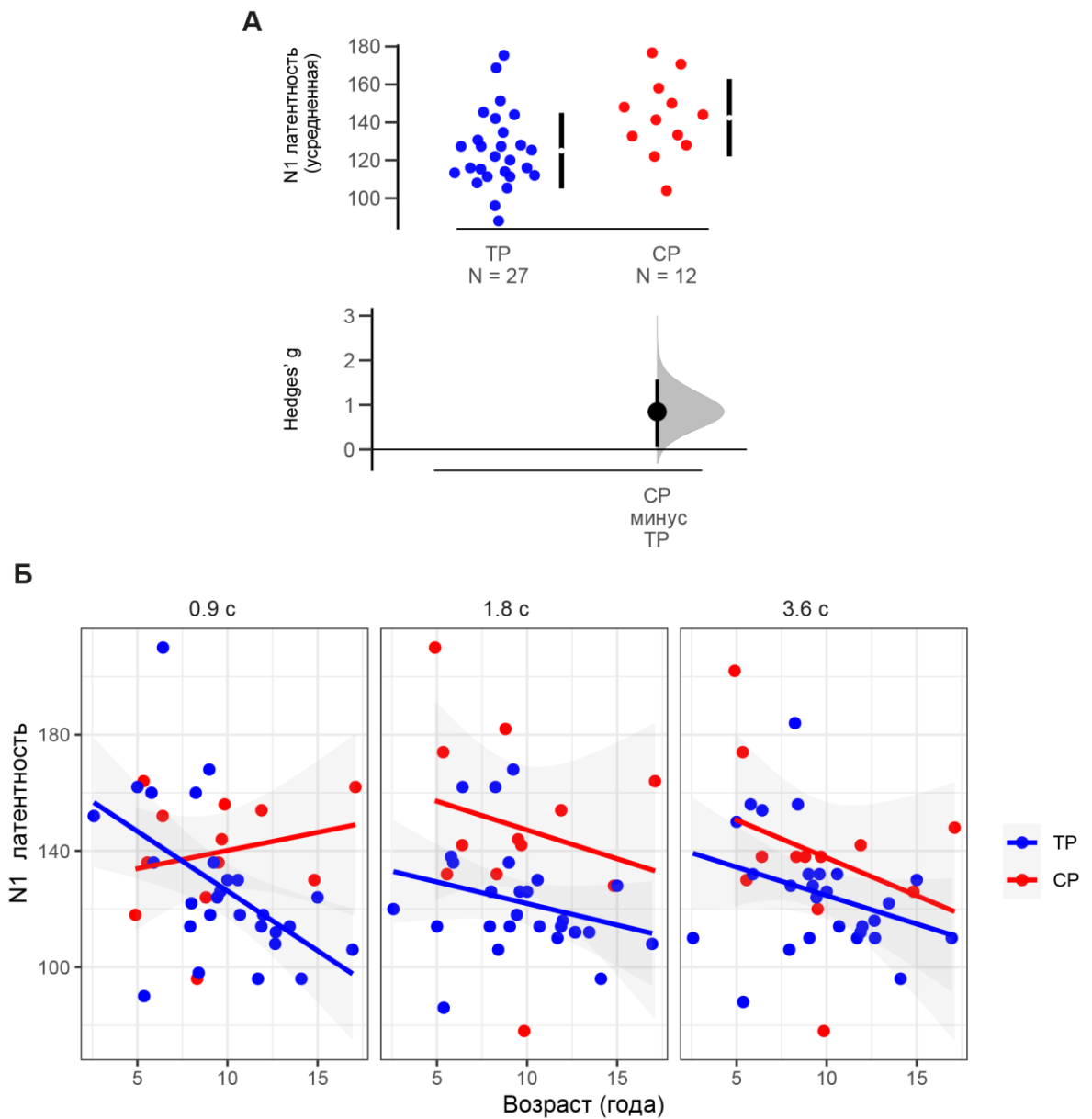


Рисунок 18 – А) Увеличение латентности N1 при синдроме Ретта (CP) по сравнению с типично развивающимися детьми (TP); Б) Изменение латентности N1 с возрастом в группах TP и CP в различных условиях интервала между стимулами. Точки соответствуют индивидуальным значениям (синие - группа TP, красные - группа CP). Нижняя панель рисунка А показывает размер эффекта (Hedges' g).

Для амплитуды компонента P2N1 был обнаружен общий эффект Условия ($F(2;70) = 25.737, p < 0.001, \eta^2 = 0.301$), как и в случае компонента N1P1, амплитуда компонента P2N1 увеличивалась с увеличением интервалов между стимулами. Кроме того, амплитуда P2N1 увеличивается с возрастом ($F(1;35) = 15.093, p < 0.001, \eta^2 = 0.301$). Взаимодействие факторов Условия и Возраста ($F(1;70) = 5.712, p = 0.005, \eta^2 = 0.140$) демонстрирует, что эффект скорости презентации с возрастом становится более выраженным. Обнаруженный для амплитуды P2N1

эффект Группы ($F(1;35) = 5.496, p = 0.025, \eta^2 = 0.135$) указывает на общее снижение амплитуды этого компонента в группе с синдромом Ретта по сравнению с контрольной группой независимо от интервалов между стимулами. Кроме того, увеличение амплитуды P2N1 с возрастом было заметно только в контрольной группе (взаимодействие факторов Группа и Возраст ($F(1;35) = 4.891, p = 0.034, \eta^2 = 0.123$)) (Рисунок 19).

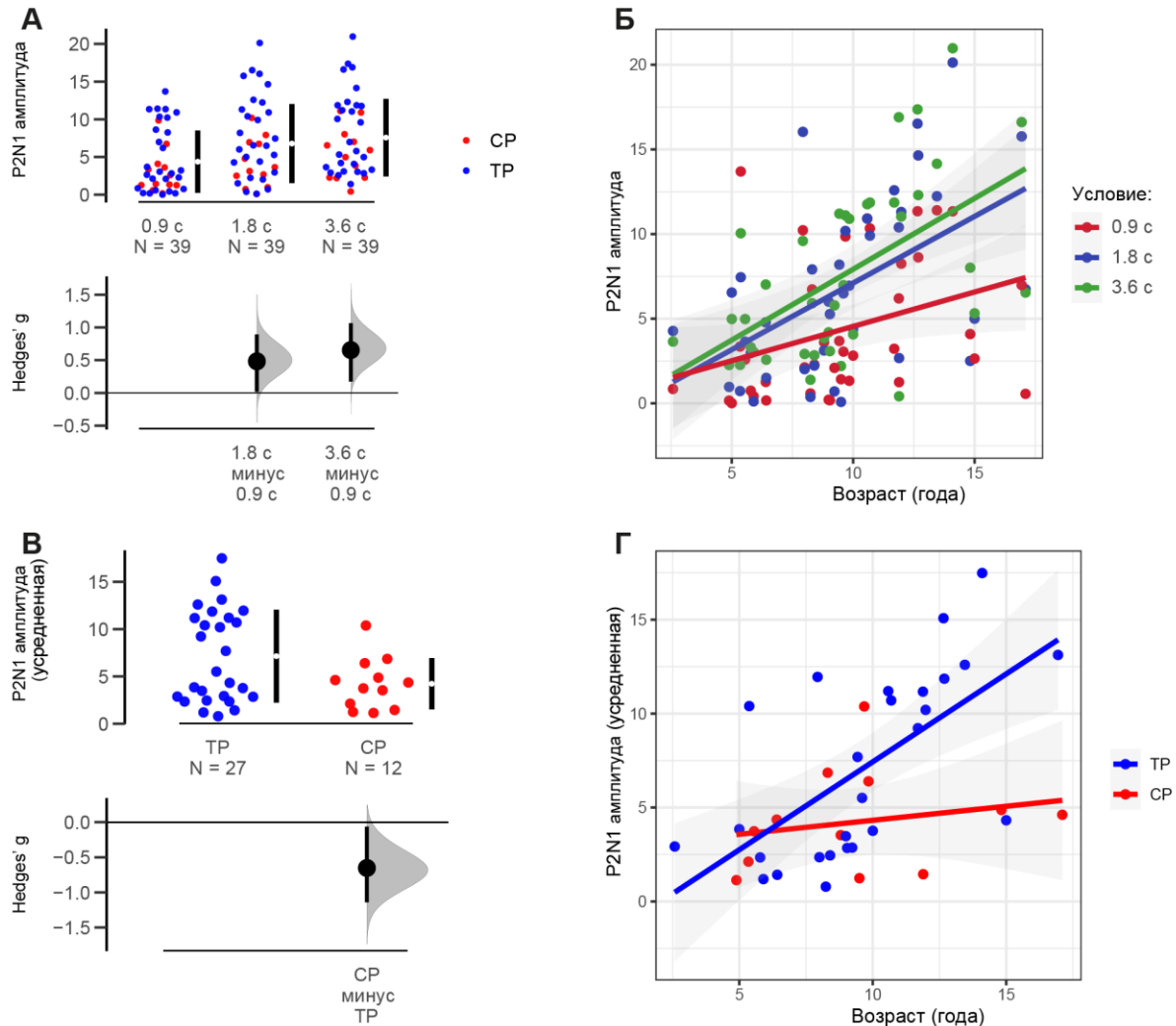


Рисунок 19 – А) Изменение амплитуды P2N1 в зависимости от интервалов между предъявлениями стимулов. Точки соответствуют индивидуальным значениям (синие - группа TP, красные - группа CP); Б) Разница в амплитуде между различными условиями становится возрастает с возрастом. Точки соответствуют индивидуальным значениям в различных условиях (красные-0.9 с, синие-1.8 с, зеленые-3.6 с). В) Общее снижение амплитуды P2N1 в группе с синдромом Ретта. Точки соответствуют индивидуальным значениям (синие - группа TP, красные - группа CP); Г) Общее увеличение амплитуды P2N1 с возрастом в группе типичном развитии, но не при синдроме Ретта. Точки соответствуют индивидуальным значениям (синие - группа TP, красные - группа CP). Нижняя панель рисунков А и В показывает размер эффекта (Hedges' g).

Для латентности компонента P2 был обнаружен основной эффект Условия: компонент P2 достоверно запаздывал при более медленной скорости предъявления независимо от группы ($F(2;70) = 5.252$, $p = 0.007$, $\eta^2 = 0.130$). Также в группе с синдромом Ретта латентность была больше, чем в контрольной группе (основной эффект Группы: $F(1;35) = 15.272$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.304$) (Рисунок 20).

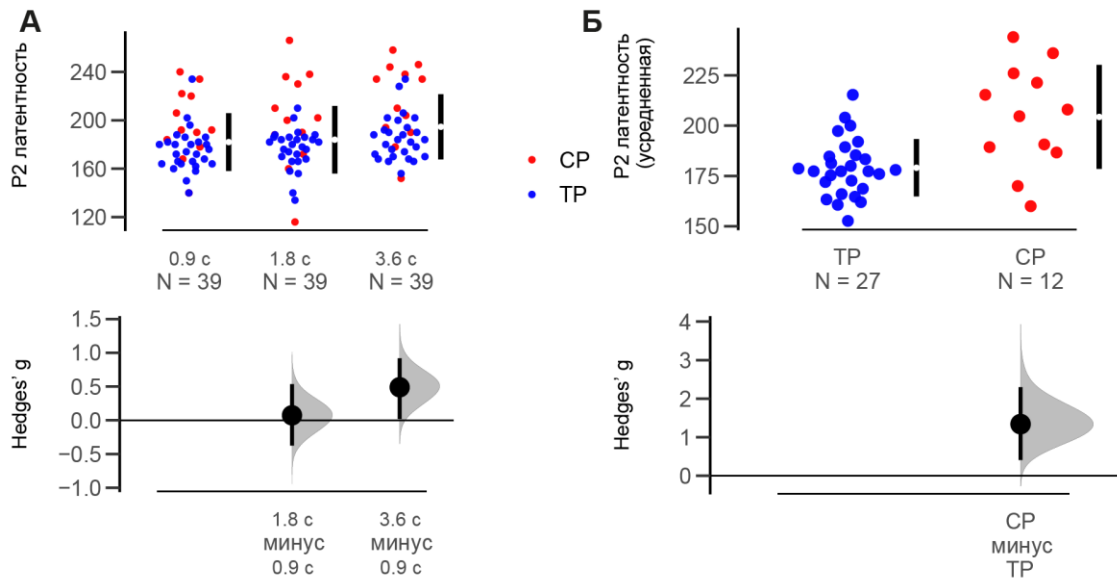


Рисунок 20 – А) Изменение латентности P2 в зависимости от интервалов между стимулами; Б) Задержка латентности P2 в группе с синдромом Ретта. Точки представляют индивидуальные значения (синий - группа TP, красный - группа CP). На нижней панели рисунков показан размер эффекта (Hedges' g).

Для амплитуды компонента N2P2 был обнаружен значимый эффект Группы ($F(1;35) = 13.506$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.278$): амплитуда N2P2 была снижена в группе с синдромом Ретта (Рисунок 19).

Для латентности N2 значимый эффект Условия ($F(2;70) = 11.569$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.248$) указывал на удлинение латентности с увеличением интервала в обеих группах (Рисунок 21).

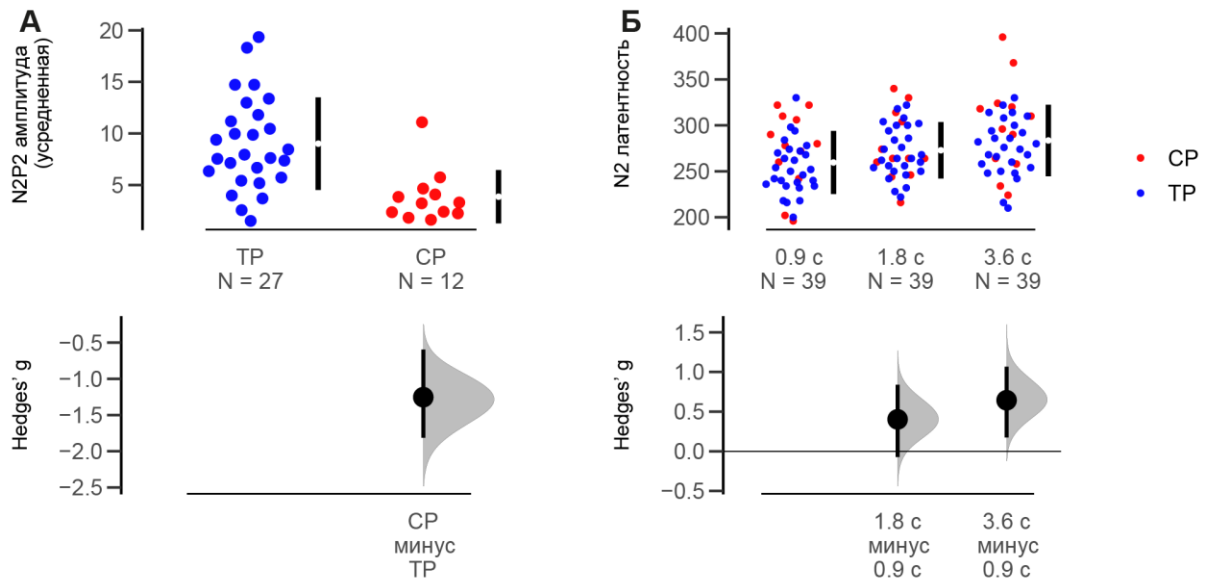


Рисунок 21 – А) Снижение амплитуды N2P2 в группе с синдромом Ретта; Б) Изменение латентности N2 в зависимости от интервалов между началами стимула. Точки представляют индивидуальные значения (синий - группа TP, красный - группа CP). На нижней панели рисунков показан размер эффекта (Hedges' g).

Значимых корреляций между тяжестью симптоматики и нейрофизиологическими показателями, продемонстрировавшими значимые различия между контрольной группой и группой детей с синдромом Ретта обнаружено не было (подробнее см. Приложение 4: Рисунок 1 и 2).

3.2.3. Результаты групповой классификации

Результаты классификации по всем группам признаков показаны на Рисунке 22. В целом каждый набор признаков показал высокие результаты. Наилучшие показатели были получены по группе признаков, соответствующих условию 0.9: среднее квадратичное значение ROC-AUC для этой группы составило 0.93 ± 0.06 . Группы признаков, соответствующие условиям 1.8 с и 3.6 с, дали более низкие оценки (0.88 ± 0.06 и 0.78 ± 0.08 , соответственно). Более того, при комбинировании эти признаки, как оказалось, нивелировали эффективность условия 0.9 с, в результате чего суммарный результат оказался ниже - 0.94 ± 0.08 . Тем не менее все результаты оказались достаточно высокими, что свидетельствует об успешной классификации. Кроме того, был проведен односторонний Т-тест для усредненных по всем кросс-валидационным группам значений AUC, и было обнаружено статистически значимое отличие от случайного классификатора, т.е. $AUC = 0.5$ (соответствующие значения p 0.005 0.003 0.026 и 0.003, соответственно). Эти различия в эффективности между группами дополнительно подчеркиваются оценками важности отдельных признаков (см. Приложение 5: Рисунки 1 и 2). Так, видно, что признак P2N2 значительно более существенен для определения синдрома Ретта,

так как он имеет наиболее высокую оценку важности в каждой из конфигураций. Сравнение этого признака между условиями показывает, что компонент P2N2, полученный в условии 0.9 с, является наиболее показательным при среднем значении коэффициента = 0.367 и значении пермутации = 0.054 и 0.018, измеренных на тренировке и тесте соответственно. По сравнению с ним признак P2N2 в условии 1.8 с получил оценки важности: 0.097, 0.038 и 0.037 соответственно. Остальные признаки имели значительно более низкие оценки важности, за исключением N2 в условии 0.9 сек и N2 в условии 1.8 сек. Распределение коэффициентов и важности пермутации для отдельных признаков представлено в Приложение 4: Рисунки 1 и 2.

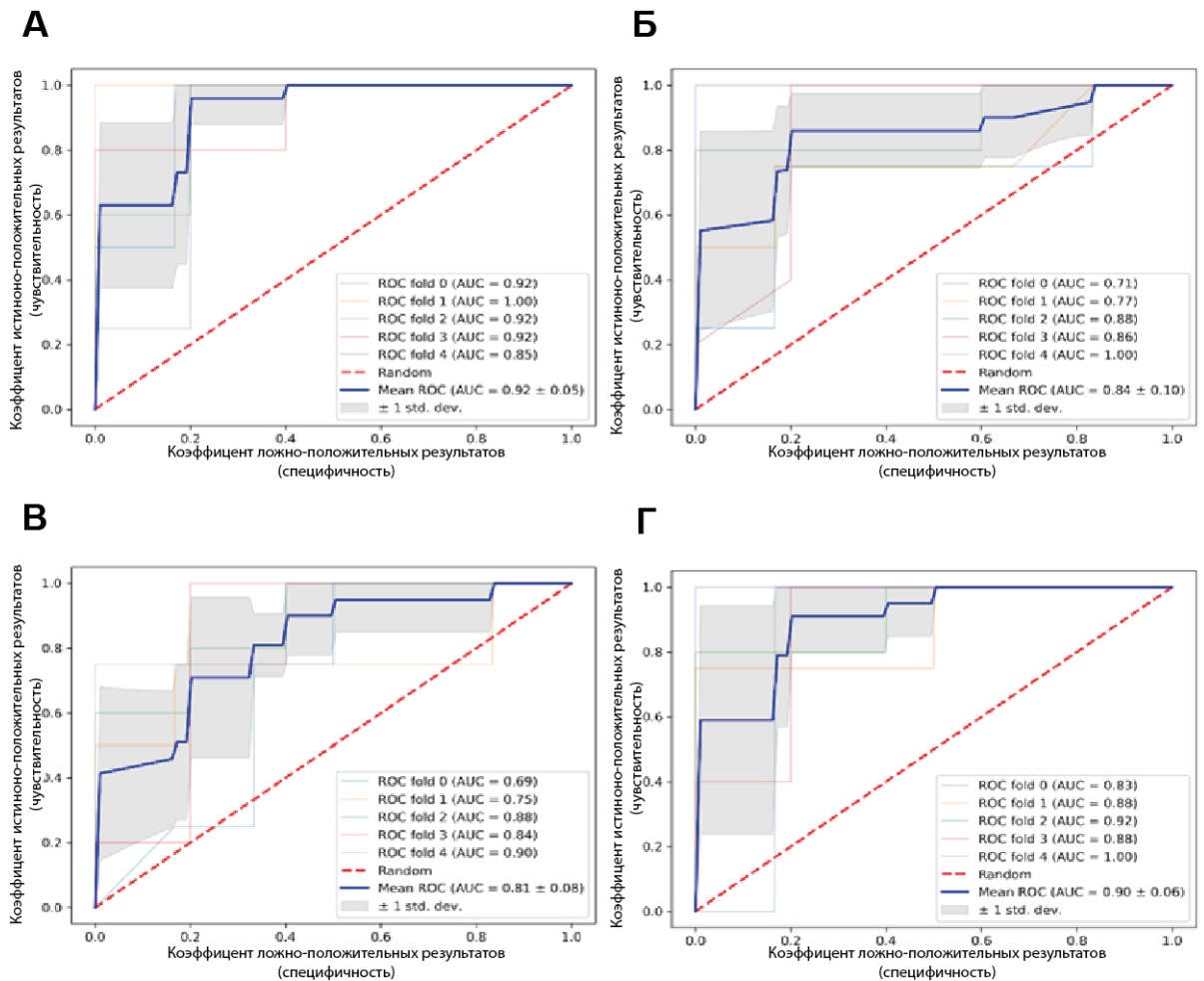


Рисунок 22 – Агрегированные ROC-кривые (сплошная синяя линия) для каждого из условий интервала А) 0.9 с; Б) 1.8 с; В) 3.6 с и Г) комбинированного набора признаков. В каждом случае также приведены ROC-кривые для каждой группировки (тонкие линии) вместе с доверительными интервалами (серая область). Каждая ROC-кривая сопровождается показателем AUC, который указывает на общую эффективность данного классификатора (чем выше тем лучше).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Неинвазивные электрофизиологические маркеры процессов долговременной потенциации

В данной работе рассматривалось влияние быстрой слуховой стимуляции на ответы мозга (негативность рассогласования, НР) на тоны соседних частот. Было обнаружено, что после тетанизации амплитуда компонента НР становится больше в ответ на тетанизированные стимулы по сравнению с НР на нететанизированные тоны соседних частот, что указывает на лучшую дифференциацию тонов в коре головного мозга после тетанизации и в целом подтверждает данные полученные в предыдущих исследованиях (Kompus K., Westerhausen, 2018). Хотя усредненная амплитуда НР коррелирует с общей различимостью тонов у участников исследования, проводимые поведенческие измерения не были достаточно чувствительными, чтобы обнаружить разницу в различимости тонов после тетанизации. Также было обнаружено, что сенсорная тетанизация влияет не только на реакцию на тетанизируемые стимулы, но и изменяет сенсорный след тонов соседних частот (нететанизируемых девиантных тонов): их корковая различимость от других нететанизируемых тонов (стандартных стимулов) уменьшается, что отражается в ослаблении реакции НР на нететанизированные стимулы после тетанизации. Этот эффект лучше всего объясняется с помощью феномена латерального торможения.

Латеральное торможение - это нейронный механизм, при котором возбужденный нейрон подавляет активность топологически соседних нейронов через ингибиторные интернейроны (Isaacson J.S., Scanziani M., 2011). Этот механизм также важен в процессах научения. Так, в исследованиях на животных было показано, что усиление частотной дискриминации приводит не только к усилению реакции нейронов на целевую частоту, но и тормозит реакцию в соседних частотных полосах, таким образом, заостряя кривую настройки нейронов (Howard III M.A. и др., 1996; Recanzone G.H., Schreiner C.E., Merzenich M.M., 1993). Схожие механизмы были и показаны в исследованиях на людях, музыкальное обучение привело к заострению психофизических кривых настройки (Bidelman G.M. и др., 2014; Bidelman G.M., Nelms C., Bhagat S.P., 2016). Активация слуховой коры сенсорным стимулом вовлекающим низкие уровни обработки информации в слуховой системе также сопровождается торможением нейронов, кодирующих соседние частоты (Suga N., 1995), и может вызывать уменьшение амплитуды магнитного аналога компонента N1 слухового вызванного потенциала (Stein A. и др., 2013). Быстрая слуховая стимуляция также, вероятно, вызывает схожее подавление обработки нететанизируемых тонов, что отражается в избирательном снижении компонента N1 (Rebreikina и др., 2021). Текущее исследование также подтвердило, что стимуляция определенным тоном,

усиливая активацию соответствующих этому тону нейронов коры, оказывает подавляющее действие на сенсорный след соседних частот, что выражается в амплитуде компонента НР.

Амплитуда компонента НР до стимуляции не различалась между двумя типами девиантных тонов, но после тетанизации она стала больше для тетанизованного тона, чем для нететанизованного. Это в целом согласуется с исследованием Компус и Вестерхаузен (Kompus K., Westerhausen, 2018), которые также показали эффекты тетанизации при различных типах стимула. Однако в исследовании Компус и Вестерхаузен эффект тетанизации заключался только в увеличение амплитуды НР ответ на тетанизуемый тон, в то время как, но ослабления реакции НР на нететанизованные стимулы после тетанизации не наблюдалось. Такое расхождение с результатами текущей работы может быть связано с особенностями экспериментальных настроек - использованием носового референтного электрода (в то время как в текущем исследовании - использовался усредненный референт) и анализом НР только в одном целевом канале (FCz) (в данном исследовании использовался многоканальный кластерный анализ для обнаружения значимых эффектов). Более того, на иллюстрациях в работе Компус и Вестерхаузен можно увидеть тенденцию к уменьшению амплитуды НР на нететанизуемый тон после тетанизации.

Помимо специфичности нейрофизиологических эффектов слуховой тетанизации, данное исследование подтвердило и другую характеристику долговременной потенциации - продолжительность. Хоть самый длинный интервал между окончанием тетанизации и тестовым блоком составил 15 минут, сам блок тестирования длился около 15 минут. Таким образом, нейрофизиологические эффекты тетанизации не исчезают сразу через 2 минуты, а продолжают как минимум около 15 минут. Вопрос о том, сохраняются ли эти эффекты в течение более длительного времени, в рамках текущего исследования не проверялся. Было показано, что соответствующие клеточные эффекты в исследованиях на животных могут сохраняться в течение нескольких дней или даже месяцев (Abraham W.C., Williams J.M., 2003). Что касается эффекта у человека на уровне вызванных потенциалов, то можно опираться на предыдущие работы, которые показали, что увеличение N1 на тетанизуемый стимул сохраняется в течение часа (Clapp W.C. и др., 2005) или даже в течение 7-35 дней (Rygvoid T.W. и др., 2021). Однако в более позднем исследовании (при другой частоте стимуляции) никаких эффектов НР обнаружено не было. Таким образом, этот вопрос остается для будущих исследований.

Также, в рамках текущей работы было показано, что изменение количества девиантных стимулов и их вероятности не влияет на эффект тетанизации, что указывает на возможность использования более короткой версии парадигмы, что делает ее более удобной для тестирования эффекта тетанизации в различных клинических группах.

Полученные результаты имеют значение для клинической практики, так как было показано, что неинвазивное ЭЭГ исследование слуховой тетанизации может быть использовано для изучения механизмов мозговой пластичности и эффектов, связанных с долговременной потенциацией и латеральным торможением у людей. Эта парадигма имеет потенциал для применения в широком спектре клинических условий и популяций, так как не подразумевает выполнение активных задач.

Текущее исследование также подтвердило связь амплитуды НР с индивидуальными различиями в способности к дифференциации разных тонов, измеренной в отдельном психофизическом эксперименте (Kujala T., Tervaniemi M., Schröger E., 2007; Tiitinen H., May P., Näätänen R., 1997). В то же время улучшение различимости тонов после тетанизации на поведенческом уровне было довольно небольшим и статистически незначимым. Более того, изменения в нейрофизиологических показателях после тетанизации не коррелировали с изменениями в поведенческих показателях. Однако используемая поведенческая задача была очень простой, а мера используемая для оценки способности к дискриминации - грубой (основанной всего на нескольких предъявлениях тональных пар). Кроме того, как и все поведенческие пробы, задача различения тонов требовала внимания участников, которое могло ослабевать после длительного ЭЭГ исследования. Другие поведенческие методики могли бы быть более чувствительны к эффекту тетанизации на поведенческом уровне. Также, не исключено, что поведенческие и нейрофизиологические данные связаны между собой нелинейно. Более подробное рассмотрение данной связи на более широкой выборке, может быть важным направлением для дальнейших исследований.

4.2. Особенности развития пластичности в краткосрочном временном контексте при типичном развитии

В исследовании была рассмотрена адаптация основных компонентов слуховых вызванных потенциалов к разной скорости предъявления стимулов в широком возрастном диапазоне в группах детей от 2 до 17 лет и взрослых. Эффекты скорости предъявления наблюдались для компонентов P1, N1, P2 и N2, но специфика этих эффектов зависела от возраста. Эффекты скорости предъявления были меньше всего выражены в самой младшей возрастной группе и увеличивались с возрастом. Компоненты N1P1 и P2N1 были более чувствительны к удлинению интервала между началом предъявления стимулов, также в них больше было выражено увеличение амплитуды ответа в процессе развития, а также его модуляция скоростью предъявления стимула.

4.2.1. Изменения в конфигурации вызванных потенциалов в онтогенезе

Хоть основные компоненты вызванных потенциалов можно было идентифицировать и во всех возрастных группах, компоненты N1 и P2 были заметно снижены в самой младшей группе (2-7 лет), что соотносится с предыдущими исследованиями (Bishop D.V. и др., 2007; Šeroniene R., Rinne T., Näätänen R., 2002). В этой группе вызванные потенциалы имели слабую бифуркацию на плече P1N2, напоминающую N1. Предыдущие работы показали, что N1 не выражен у детей младше 7-8 лет (Bishop D.V. и др., 2007; Šeroniene R., Rinne T., Näätänen R., 2002; Ruhnu P. и др., 2011; Sussman E. и др., 2008). Важно отметить, что, несмотря на то, что в усредненном по группе вызванном потенциале младшей группы четко выделялся компонент N1, индивидуальные вызванные потенциалы этой группы характеризовались высокой вариабельностью. У детей компонент P2 часто сливается с сильно выраженным компонентом P1, что обусловлено недоразвитием N1 (Ponton C., Eggermont J., 2001). В некоторых исследованиях он выделяется как отдельный компонент только у детей старше 8 лет и в условиях более длительного интервала между стимулами (Šeroniene R., Rinne T., Näätänen R., 2002; Gilley P.M. и др., 2005; Sussman E. и др., 2008).

Возрастные изменения проявлялись также в снижении амплитуды ответа P1. Этот компонент практически редуцируется в группе взрослых. Снижение амплитуды P1 с увеличением возраста соответствует выявленным ранее данным (Sussman E. и др., 2008; Wunderlich J.L., Cone-Wesson B.K., Shepherd R., 2006). Также было обнаружено значительное снижение компонента N2 у взрослых в правой височной области по сравнению с более младшими возрастными группами. Аналогичные возрастные изменения N2 были отмечены в других работах (Bishop D.V. и др., 2007; Wunderlich J.L., Cone-Wesson B.K., Shepherd R., 2006).

Смещение латентности также является хорошо известным возрастным изменением конфигурации вызванных потенциалов. Изменения латентности основных компонентов связаны с процессами миелинизации аксонов и созреванием синаптических связей (Eggermont J.J., 1988). Исследования Понтонна (Ponton C.W. и др., 2000) показали, что латентность компонентов P1 и N1 уменьшается с возрастом, а латентность компонента N2 с наоборот, увеличивается, при этом латентность P2 существенно не зависит от возраста. В текущем исследовании эффекты, связанные с изменением латентности, не оценивались статистически, но на уровне усредненных по группе вызванных потенциалов наблюдалась описанная ранее картина: латентность P1, N1 и P2 укорачивалась от группы 2-7 лет к взрослым, а латентность N2 увеличивалась у взрослых.

4.2.2. Особенности модуляции амплитуды слуховых вызванных потенциалов интервалом между стимулами в разных возрастных группах

В текущем исследовании влияние скорости предъявления на амплитуду P1 наблюдалось только в самой младшей группе (2-7 лет) в одном правом височном канале, и заключалось в

увеличении амплитуды по мере удлинения интервала между стимулами. Наблюдаемый эффект в данном исследовании может быть связан с контаминацией компонентов P1 и N1, поскольку у детей младшего возраста они еще не полностью дифференцированы. В работе Чепони (Čerponiene R., Cheour M., Näätänen R., 1998), лобно-центральные P1 и височные P100/130 компоненты в отведениях T3 и T4 уменьшались с увеличением интервала между стимулами у детей 7-9 лет. В работе Строгановой у детей 3-8 лет амплитуда компонента P1 в центральных отведениях на второй стимул в паре (предъявляемый спустя 1 секунду после предыдущего) была значительно снижена, чем на первый стимул в паре (интервал перед которым составлял от 8 до 10 секунд) (Stroganova T.A. et al., 2013). Трудно сказать, чем именно вызваны различия в результатах, но они могут быть связаны с громкостью предъявления стимулов, которая была выше в исследовании Чепони (75 дБ) и Строгановой (90 дБ) чем в текущем исследовании (65 дБ).

Амплитуда компонента N1P1 увеличивалась при замедлении скорости презентации только в группах 11-17 лет и взрослых. Во взрослой группе амплитуды этого компонента значительно различались между всеми тремя экспериментальными условиями. Этот эффект наблюдался в лобно-центральной области с левосторонним преобладанием, а также в правой нижней височной, теменной и затылочной областях. В подростковом возрасте этот компонент различался только между условием 0.9 с и обоими условиями с более длительным интервалом, в то время как условия 1.8 с и 3.6 с между собой не отличались, к тому же эффект был выражен в меньшем количестве областей, чем у взрослых. Предыдущие исследования в целом согласуются с этими результатами, поскольку эффект скорости презентации для компонента N1 в основном наблюдается в более старшем возрасте (Čerponiene R., Rinne T., Näätänen R., 2002; Sussman E. и др., 2008). Например, Чепони и коллеги обнаружили влияние интервала на амплитуду N1 у взрослых, но не у 9-летних детей, что объясняется слабой выраженностью N1 в условиях более короткого интервала между стимулами. Однако было обнаружено влияние частоты предъявления стимулов на N1 у детей младшего возраста (Gilley P.M. и др., 2005; Čerponiene R., Cheour M., Näätänen R., 1998), что также может быть связано с более высокой интенсивностью стимулов, используемых в этих исследованиях, поскольку было показано, что эффект интервала усиливается с увеличением интенсивности звука (López-Caballero F. и др., 2023).

Для компонента P2N1 эффект скорости предъявления наблюдался во всех группах, кроме самой младшей. Эффект заключался в уменьшении амплитуды в условиях 0.9 с по сравнению с обоими условиями с более длительными интервалами между началами стимулов. У детей 8-10 лет эффект наблюдался в центральных отведениях, у подростков он имел более широкую топографию. В группе взрослых этот эффект был наиболее выражен, и, кроме того, наблюдались значимые различия между условиями 1.8 с и 3.6 с в центрально-париетальных областях. Предыдущие исследования на взрослых выборках показали, что амплитуда P2 значительно

увеличивается при возрастании длительности интервала между стимулами до 6 с или даже до 9.5 с (Jaffe-Dax S., Frenkel O., Ahissar M., 2017; Pereira D.R. и др., 2014), что в целом согласуется с полученными данными. Однако, текущее исследование впервые показало, что эффект интервала для компонента P2 присутствует у детей старше 7 лет.

В некоторых исследованиях (Gilley P.M. и др., 2005; Paetau R. и др., 1995) для оценки эффекта интервала использовались речевые стимулы. Полученные результаты, сопоставимы с результатами исследований, в которых в качестве стимулов использовались простые тоны (Čeponiene R., Rinne T., Näätänen R., 2002; Čeponiene R., Cheour M., Näätänen R., 1998; Sussman E. и др., 2008), что свидетельствуют о сходстве механизмов адаптации при обработке речевых и неречевых стимулов.

Трудности с точной детекцией компонентов N1 и P2 на коротких интервалах затрудняли исследование полной траектории развития этих компонентов в предыдущих исследованиях. В исследованиях Сюзмана (Sussman E. и др., 2008) и Чепони (Čeponiene R., Rinne T., Näätänen R., 2002) компонент N1 рассматривался только во взрослых группах. В исследовании Чепони (Čeponiene R., Cheour M., Näätänen R., 1998) не оценивалась амплитуда N160 в коротком (0.45 с) условии. Компонент P2 в исследовании Сюзмана не измерялся в группе детей 8 лет. Чтобы преодолеть это ограничение, в текущем исследовании рассматривались не пиковые значения амплитуды, а средние (усредненные в ограниченном временном окне). Такой подход позволил оценить эффекты интервала для широкого диапазона условий и возрастных групп, впервые выявив увеличение P2 при возрастании интервал между стимулами от 0.9 с до более длительных интервалов у детей от 8 лет.

4.2.3. Мозговые механизмы лежащие в основе модуляции амплитуды слуховых вызванных потенциалов интервалом между стимулами

Результаты исследования, охватывают широкий возрастной диапазон от 2 лет до взрослых и показывают, что эффекты скорости предъявления у детей до семи лет отсутствуют для всех основных компонентов вызванных потенциалов, за исключением височного компонента P1. У детей в возрасте от 8 до 10 лет эти эффекты наблюдаются только для компонента P2. У подростков, как и у взрослых, они наблюдаются для компонентов N1 и P2, но только между условиями 0.9 с и 1.8 с. Важно отметить, что с возрастом сила эффектов продолжительности интервала увеличивается, а их топография расширяется. Это может быть связано с процессами созревания мозга и возрастными изменениями в генераторах компонентов вызванных потенциалов.

Считается, что в основе изменения амплитуды компонентов вызванных потенциалов в зависимости от скорости предъявления стимулов лежат процессы нейронной стимул-специфической адаптации (Lu Z., Williamson S., Kaufman L., 1992; Sams M. и др., 1993).

Результаты текущего исследования показывают, что по сравнению с взрослыми, у детей амплитуда вызванных потенциалов достигает максимального уровня или, по крайней мере, прекращает увеличиваться при более коротком интервале между стимулами, что указывает на более быстрый период восстановления после адаптации. На поведенческом уровне это может быть косвенно подтверждено данными о меньшем объеме рабочей памяти у детей. Это также может быть связано с развитием навыков восприятия времени у детей, поскольку они существенно изменяются в подростковом возрасте, по сравнению с детским возрастом (Portnova G.V. и др., 2023).

4.3. Особенности кратковременной пластичности при синдроме Ретта

Было показано, что ранние этапы обработки слуховой информации при синдроме Ретта относительно сохранены, по крайней мере, в рассматриваемой подгруппе, в то время как поздние этапы, соответствующие компонентам P2 и N2, в значительной степени нарушены, будучи как замедленными, так и ослабленными. В то же время компоненты вызванных потенциалов N1 и P2, продемонстрировавшие сохранение модуляции в зависимости от частоты стимуляции при синдроме Ретта, увеличиваются при удлинении интервала между стимулами. При синдроме Ретта также наблюдалась стагнация развития некоторых нейрофизиологических характеристик.

4.3.1. Сохранность процессов стимул-специфической адаптации при синдроме Ретта

Важным результатом исследования является то, что модуляция компонентов N1P1 и P2N1, которые в значительной степени независимы друг от друга, продолжительностью интервала между стимулами, сохраняется в подгруппе пациентов с синдромом Ретта, даже несмотря на значительную задержку и редукцию компонента P2N1. Этот результат позволяет предположить, что при синдроме Ретта сохраняется типичное функциональное значение этих компонентов, а также базовые механизмы стимул-специфической адаптации. Поскольку амплитуда вызванных потенциалов обычно увеличиваются с удлинением интервала, основные компоненты вызванных потенциалов при синдроме Ретта гораздо лучше дифференцируются при более длительном интервале, что позволяет предположить, что при предъявлении стимулов в более медленном темпе, обработка слуховой информации несколько нормализуется. Тем не менее отличия от типично развивающейся группы очевидны даже в условиях с использованием более длительных интервалов.

Влияние скорости предъявления на слуховую обработку при синдроме Ретта было продемонстрировано ранее в исследовании в рамках парадигмы oddball на примере компонента НР. У девочек с синдромом Ретта НР в ответ на стимул отличающейся частоты наблюдалась только в условии короткого (0.4 с) интервала между стимулами, но не в условиях с более длительными интервалами между стимулами (0.9 с и 1.8 с) (Brima T. и др., 2019). Это может

указывать на то, что след стимула при синдроме Ретта сохраняется в течение более короткого периода времени и исчезает с удлинением интервала. В настоящем исследовании было показано, что при увеличении интервала с 0.9 до 1.8 с амплитуды N1P2 и P2N1 в группе участников с синдромом Ретта становятся больше, что указывает на типичное восстановление от адаптации, и на первый взгляд противоречат данным полученными в исследовании Брима. Однако в основе генерации компонентов НР и N1/P2 скорее всего лежат различные нейронные процессы. Так возникновение НР связано с прогностической обработкой ошибок, в то время как в основе модуляции амплитуды компонентов N1 и P2 лежит стимул-специфическая адаптация (Crowley K.E., Colrain I.M., 2004; Parras G.G. и др., 2017; Picton T.W., 2010). Таким образом, результаты, полученные в данной работе и работе Брима, могут свидетельствовать об изменениях в различных подпроцессах слуховой обработки и особенностях активации различных популяций нейронов при синдроме Ретта.

Другие эффекты интервала, выявленные в текущем исследовании, не представляют собой значимого понимания основных дефицитов обработки слуховой информации при синдроме Ретта, поскольку они скорее всего связаны с эффектом контаминации разных компонентов вызванных потенциалов. Так увеличение одного из компонентов может привести к сдвигу латентности и уменьшению соседних компонентов противоположной полярности. В частности, увеличение амплитуды N1 при удлинении интервала между стимулами может привести к задержке следующего за ним компонента и укорочению латентности предыдущего компонента. Что как раз и можно наблюдать на примере пролонгации латентности P2 и уменьшении латентности P1 с увеличением интервала между стимулами. Аналогичным образом, увеличение латентности N2 может быть следствием возрастания амплитуды P2.

4.3.2. Особенности слуховых вызванных потенциалов при синдроме Ретта

В работе было обнаружено значительное снижение амплитуды компонентов P2 и N2 (связанных с ними плеч N1P1 и N2P2) при синдроме Ретта. Кроме того, при синдроме Ретта латентности этих компонентов были значительно задержаны по сравнению с типично развивающейся группой.

Снижение и задержка слуховых вызванных потенциалов при синдроме Ретта, по сравнению с типично развивающимися детьми часто подчеркивалась в предыдущих исследованиях (Foxe J.J. и др., 2016; Saby J.N. и др., 2021; Brima T. и др., 2019). В частности, в исследовании Сысоевой снижение амплитуды P2 и N2 наблюдалось в ответ на простые (тоны) и более сложные (фонемы) типы стимулов (Sysoeva O.V. и др., 2020), схожий эффект для простых тонов наблюдался и в текущем исследовании. Снижение амплитуды P2, измеряемое как амплитуда плеча P2N1, было также обнаружено в комплексном исследовании вызванных потенциалов при синдроме Ретта Саби и коллег, однако, в отличие от результатов текущей

работы, в исследовании Саби у пациентов с синдромом Ретта наблюдалось также снижение амплитуды более раннего компонента N1 (плечо N1P1) (Saby J.N. и др., 2021). Это расхождение может быть связано с несколько иными экспериментальными условиями (например, варьирование интервала между стимулами от 0.6 до 2,0 с) или более широким возрастным диапазоном пациентов (2-37 лет), поскольку было показано, что амплитуда N1 увеличивается с возрастом, а также при варьировании интервалов между стимулами (Sussman E. и др., 2008).

На когнитивном уровне эти эффекты могут указывать на нарушение поздних стадий обработки воспринимаемой информации. Так генерацию P2 связывают с процессами консолидацией в слуховой памяти (Tremblay K.L. и др., 2014). Компонент N2 связывают с торможением нерелевантной информации (Karhu J. и др., 1997) и категоризацией (Ritter W. и др., 1979; Amedeo E., Díaz F., 1998; Näätänen R. и др., 2007; Näätänen R., Simpson M., Loveless N.E., 1982). Таким образом, редукция этих компонентов при синдроме Ретта может быть связана с нарушением этих способностей.

При этом дефицит обработки слуховой информации начинается уже на уровне компонента N1, который при синдроме Ретта значительно задержан. Такое смещение латентности может быть следствием увеличения времени обработки информации, необходимого для идентификации слуховых стимулов. Впервые изменения в латентности слуховых ВП при синдроме Ретта были описаны в исследовании Бадера в 1989 году, где на индивидуальном уровне у некоторых пациентов была обнаружена задержка компонентов P_a, N1 и P2 (Bader G. и др., 1989). Задержка компонента P2 была подтверждена и в дальнейших исследованиях (Sysoeva O.V. и др., 2020), в том числе и в текущей работе. Было показано, что компонент NP, совпадающий по латентности с компонентом N1 (около 120 мс), также задержан при синдроме Ретта по сравнению с контрольной группой (Foxe J.J. и др., 2016). Хотя наблюдаемый сдвиг латентности при синдроме Ретта составляет всего 20-40 мс, даже небольшая временная задержка может быть критичной при обработке сложно организованных стимулов, например речи, так как обработка информации в слуховой системе происходит чрезвычайно быстро.

Примечательно, что схожие особенности компонентов вызванных потенциалов наблюдаются и в животных моделях синдрома Ретта. У мышей и крыс с нарушенным геном MECP2 наблюдается схожая задержка и снижение ответа слуховой коры (Goffin D. и др., 2011; Engineer C.T. и др., 2015; Liao W. и др., 2012). Более того, задержка компонентов ВП при синдроме Ретта проявляется не только в рамках слуховой модальности, но и также наблюдается в ответ на зрительные стимулы (LeBlanc J.J. и др., 2015; Saunders K.J., McCulloch D.L., Kerr A.M., 1995; Yamanouchi H., Kaga M., Arima M., 1993). Таким образом, эта картина вполне соответствует синдрому Ретта и связанным с ним повреждениям MECP2.

4.3.3. Динамика развития компонентов вызванных потенциалов и их связь с тяжестью симптоматики при синдроме Ретта

У пациенток с синдромом Ретта была обнаружена нетипичная возрастная динамика (стагнация) для ряда нейрофизиологических характеристик. По мере взросления для типично развивающаяся группы было характерно снижение амплитуды и латентности P1, увеличение амплитуды N1P1 и укорочение латентности N1, а также увеличение амплитуды P2N1, что соответствует данным предыдущих исследований (Bishop D.V. и др., 2007; Gilley P.M. и др., 2005; Ruhnaу P. и др., 2011; Sussman E. и др., 2008), а также результатам полученным в части работы посвященной рассмотрению возрастной динамике при типичном развитии. Модуляция амплитуд N1P1 и P2N1 продолжительностью интервала между стимулами также увеличивалась с возрастом, что соответствует предыдущим исследованиям (Sussman E. и др., 2008). Среди описанных возрастных изменений, в группе с синдромом Ретта наблюдалось только увеличение с возрастом амплитуды компонента N1P1. Все остальные компоненты демонстрировали нетипичную возрастную динамику, например, полную стагнацию развития компонента P2N1 или отсутствие сокращения латентности компонента P1 в условии 0.9 с, при сохранении снижения латентности P1 при более длительных интервалах. Таким образом, нетипичная возрастная динамика нейрофизиологических компонентов хорошо согласуется с представлением о синдроме Ретта как о стагнации развития, проявляющемся также на поведенческом уровне.

Отсутствие значимой связи с возрастом при синдроме Ретта, в отличие от типично развивающейся группы, было описано ранее в работе Сысоевой для условия короткого интервала между стимулами (0.9 с). В этой работе увеличение N1 и уменьшение компонентов P1 и N2 с возрастом было характерно только для группы типично развивающейся детей, но не для группы с синдромом Ретта, однако этот результат не имел достаточной статистической мощности для выявления межгрупповых различий в траектории развития (Sysoeva O.V. и др., 2020). Различия в возрастной динамике между группами были описаны в работе Саби (Saby J.N. и др., 2021) но в этой работе при синдроме Ретта наблюдалось снижение амплитуды N1P1 с возрастом, не характерное для группы типично развивающихся детей. Исследователи связывают данный эффект с прогрессирующей динамикой данного заболевания. Несмотря на это, в текущем исследовании при синдроме Ретта наблюдалось типичное увеличение плеча N1P1, что может быть связано с различиями в экспериментальной процедуре и узким возрастным диапазоном. Полученные результаты указывают на нарушения в развитии слухового вызванного потенциала, особенно для компонента P2N1, который значительно редуцируется при синдроме Ретта.

Во многих предыдущих работах (LeBlanc J.J. и др., 2015; Saby J.N. и др., 2021; Sysoeva O.V. и др., 2020) была обнаружена корреляция амплитуды и латентности компонентов вызванных потенциалов с тяжестью симптоматики. В работе Саби для оценки выраженности

симптоматики использовались клиническая шкала тяжести (Clinical Severity Score, CSS (Cuddapah V.A. и др., 2014; Neul J. и др., 2008)) и моторно-поведенческая оценка (Motor-Behavioral Assessment, MBA (Neul J. и др., 2008)) (Saby J.N. и др., 2021). Обе эти шкалы показали значительную корреляцию с амплитудой N1 и амплитудой плеча N1P1. В исследовании Сысоевой и др. использовалась та же шкала RSSS, что и в данном исследовании, и была обнаружена значительная корреляция выраженности симптоматики с амплитудой P2 (Sysoeva O.V. и др., 2020). Вопреки предыдущим результатам, в текущем исследовании не удалось обнаружить значимых корреляций между компонентами ВП и выраженностью симптоматики. Такое отсутствие корреляций может быть связано с грубостью выбранной шкалы или с некоторыми трудностями ее адаптации для российской выборки.

4.3.4. Отсутствие выраженных компонентов вызванных потенциалов у некоторых участников с синдромом Ретта

При работе со сложными популяциями, постоянно стоит задача включить в выборку как можно больше данных без ущерба для соотношения сигнал/шум (SNR). Однако часто данные некоторых участников приходится исключать из окончательной выборки по разным, порой субъективным, причинам. Так, исключение участников без выраженных компонентов вызванных потенциалов, к которому пришлось прибегнуть в рамках данной работы, хоть и кажется разумным, так как отсутствие выраженных компонентов может быть вызвано техническими проблемами при записи ЭЭГ, может привести к исключению участников, которые на самом деле имеют очень маленькие и не очень выраженные вызванные потенциалы. Таким образом, такое отсутствие компонентов вызванных потенциалов на самом деле может являться важной характеристикой рассматриваемой популяции. Выборка с синдромом Ретта в текущем исследовании включала около половины участников без выраженных вызванных потенциалов, и в финальный анализ были включены только участники с явными и измеряемыми компонентами. Особенности, выявленные в группе с выраженными вызванными потенциалами, не могут быть связаны с плохим отношением сигнал/шум или другими техническими проблемами, и рассматриваются в данном исследовании как истинные нейрофизиологические особенности, характерные для синдрома Ретта. Более того, в данной группе есть возможность исследовать не только амплитуду, но и латентность компонентов, что дает более глубокое представление о природе наблюдаемых изменений.

Причины того, что только у половины участников с синдромом Ретта не наблюдались выраженные компоненты вызванных потенциалов, в настоящее время неясны, но сам феномен часто встречался в предыдущих исследованиях проводимых на выборке участников с данным заболеванием (Foxe J.J. и др., 2016; LeBlanc J.J. и др., 2015; Saby J.N. и др., 2021; Brima T. и др., 2019). Эта специфическая закономерность не была связана с возрастом и тяжестью симптоматики

заболевания или техническими особенностями предобработки данных. Одной из возможных причин отсутствия выраженных ВП при синдроме Ретта может быть аномальная фоновая ЭЭГ, которая всегда считалась одной из особенностей данного синдрома (Hagberg B. и др., 1983; Rett A., 1966). Эпилептиформная активность при синдроме Ретта выражается в появлении спайков и острых волн в центральных височных областях и замедлении фоновой ЭЭГ в тета-диапазоне в лобно-центральных областях (Glaze D.G., 2002, 2005; Gratchev V.V. и др., 2001; Smirnov K. и др., 2021). Эти признаки не связаны с эпилептическими припадками и встречаются даже у пациентов без эпилепсии в анамнезе (Garofalo E.A., Drury I., Goldstein G.W., 1988; Glaze D.G., 2002, 2005; Niedermeyer E. и др., 1986). Таким образом, выявление вызванных потенциалов на фоне эпилептиформной активности или просто повышенных низкочастотных осцилляций может быть проблематичным. Является ли такое «отсутствие вызванных потенциалов» истинной характеристикой некоторых пациентов с синдромом Ретта или результатом технических проблем при обнаружении компонентов в присутствии атипичной фоновой активности ЭЭГ - важное направление для будущих исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе было продемонстрировано, что у нейротипичных взрослых высокочастотная стимуляция приводит к значительному увеличению компонента НР на стимулируемый тон. Выявленная корреляция между амплитудой НР и результатами поведенческого задания на различение звуковых тонов подтверждают возможность использования данного нейромаркера в качестве показателя процессов, связанных с долговременной потенциацией. Таким образом, были продемонстрированы основные механизмы пластичности мозга. Так, после двух минут прослушивания звуков, предъявляемых в быстром темпе, нейронные сети, отвечающие за обработку этого звука и близких к нему по тону, изменились, что, вероятно, связано с процессами латерального торможения. Эта перестройка в мозге способствует выделению значимых для нас звуков из общего потока. Похожий процесс запускается в процессах научения. Полученные в работе данные позволили описать этот процесс системно — на уровне взаимосвязанных мозговых процессов, а не отдельных нейронов, как в предыдущих исследованиях.

Также в работе были получены данные о возрастной динамике процесса кратковременной сенсорной адаптации у типично развивающихся детей. Было показано, что модуляция амплитуды компонентов N1 и P2 продолжительностью межмодульного интервала возрастает с возрастом. При этом увеличение интервала с 1.8 с до 3.6 с приводит к значимому увеличению амплитуды данных компонентов только у группы взрослых. Полученные данные свидетельствуют о развитии процесса удержания сенсорного следа стимула с возрастом и увеличении времени хранения этого следа.

Также было показано, что при синдроме Ретта, как и при типичном развитии, основные компоненты вызванного потенциала уменьшаются при коротком (0.9 с) межстимульном интервале, что указывает на то, что основной механизм адаптации в слуховой системе сохранен при синдроме Ретта. В то же время латентности этих компонентов значительно задержаны. Поздние компоненты (P2 и N2) резко снижены при синдроме Ретта независимо от интервала между стимулами, что свидетельствует о значительном нарушении более поздних этапов обработки слуховой информации. Также, для пациентов с синдромом Ретта характерна стагнация слухового вызванного потенциала: отсутствие типичного увеличения компонента P2N1 и уменьшения латентностей P1 и N2 с возрастом. Однако, учитывая сохранность механизма сенсорной адаптации, было показано, что уменьшением скорости предъявления информации можно частично нормализовать слуховые вызванные потенциалы у детей с синдромом Ретта. Тем не менее, отставание от сверстников по времени обработки внешних сигналов будет сохраняться.

В качестве перспективы дальнейшей разработки темы можно выделить следующее. В данной работе было показано, что незначительные модификации в процедуре исследования

пластичности в долговременном временном контексте не оказывают существенного влияния на результаты. Данное наблюдение позволяет адаптировать применяемую парадигму для использования в клинических группах, в том числе и при синдроме Ретта.

Обнаруженная связь между психофизическими и нейрофизиологическими маркерами чувствительности к различиям тонов открывают широкие перспективы для дальнейших исследований данной связи. Так использование более чувствительных методов для оценки эффектов долговременной пластичности на поведенческом уровне может позволить более детально описать эти эффекты.

Так же выявленные в работе особенности стимул-специфической адаптации при синдроме Ретта при объединении с результатами других исследований позволят в перспективе разработать целостные нейрофизиологические профили данного заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Долговременные (порядка нескольких минут) эффекты быстрой слуховой стимуляция (13 Гц) оказывают влияние на хранение нейронного представления стимула, что отражается в амплитуде компонента негативность рассогласования (нейрофизиологический индикатор способности различать слуховые тона).

2. После 13-Гц слуховой стимуляции амплитуда компонента негативность рассогласования увеличивается в ответ на стимулируемый девиантный тон (1020 Гц), что соответствует эффекту долговременной потенциации, исследуемой также на нейронном уровне. При этом амплитуда компонента негативность рассогласования коррелирует со способностью различать стимулы в поведенческой задаче, однако значимых эффектов тетанизации на способность различать тона на поведенческом уровне обнаружено не было.

3. Амплитуда компонента негативность рассогласования в ответ на нететанизируемый тон соседней частоты (980 Гц), ослабляется, что может быть объяснено механизмом латерального торможения.

4. Эффекты стимул-специфической адаптации связаны с кратковременной динамикой хранения нейронной репрезентации (порядка нескольких секунд) и отражаются в компонентах ВП.

5. Для компонента N1 эффекты стимул-специфической адаптации становятся выраженными в подростковом возрасте и проявляются в снижении амплитуды данного компонента при условии короткого интервала между стимулами (0.9 с) по сравнению с более длительными. Значимые различия между условиями 1.8 и 3.6 с наблюдаются только у взрослой группы.

6. Для компонента P2 эффекты стимул-специфической адаптации наблюдаются после 8 лет и проявляются в снижении амплитуды данного компонента при условии короткого интервала между стимулами (0.9 с), значимых различий между условиями более длительного интервала между стимулами (1.8 и 3.6 с) для данного компонента не наблюдается ни в одной из групп.

7. При Синдроме Ретта изменена обработка слуховой информации в мозге, что отражается в изменениях компонентах вызванного потенциала. Компоненты N1 и P2 задержаны, а компоненты P2 и N2 снижены, что указывает на замедление скорости и нарушение обработки слуховой информации при синдроме Ретта. Более того, большинство характеристик слухового вызванного потенциала не показывают характерных для типичного развития изменений с возрастом, что согласуется с представлением о синдроме Ретта как о стагнации развития.

8. При синдроме Ретта, также как и в группе типично-развивающихся сверстников, происходит восстановление амплитуды и латентности основных компонентов слухового

вызванного потенциала при уменьшении скорости предъявления стимулов, что свидетельствует о сохранности основных нейронных механизмов стимул-специфической адаптации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CP — синдромом ретта

ЭЭГ — электроэнцефалография

ВП — вызванные потенциалы

ДП — долговременная потенциация

НР — негативность рассогласования

NMDAR — N-метил-D-аспарататные рецепторы

AMPA — рецепторы α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты

Гц — герц

ICA (independent component analysis) — анализ независимых компонент

ССА — стимул-специфическая адаптация

ТР — типичное развитие

SNR (signal to noise resolution) — отношение сигнал-шум

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abraham, W. C. Properties and mechanisms of LTP maintenance / W. C. Abraham, J. M. Williams // *The Neuroscientist*. — 2003. — Vol. 9. — № 6. — P. 463–474.
2. Alain, C. The Role of Event-Related Brain Potentials in Assessing Central Auditory Processing / C. Alain, K. Tremblay // *J Am Acad Audiol*. — 2007. — Vol. 18. — № 7. — P. 573–589.
3. Amenedo, E. Automatic and effortful processes in auditory memory reflected by event-related potentials. Age-related findings / E. Amenedo, F. Díaz // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*. — 1998. — Vol. 108. — № 4. — P. 361–369.
4. Amir, R. E. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2 / R. E. Amir et al. // *Nature Genetics*. — 1999. — Vol. 23. — № 2. — P. 185–188.
5. Atienza, M. The Time Course of Neural Changes Underlying Auditory Perceptual Learning / M. Atienza // *Learning & Memory*. — 2002. — Vol. 9. — № 3. — P. 138–150.
6. Bartl-Pokorny, K. D. Early socio-communicative forms and functions in typical Rett syndrome / K. D. Bartl-Pokorny et al. // *Res Dev Disabil*. — 2013. — Vol. 34. — № 10. — P. 3133–3138.
7. Bidelman, G. M. Coordinated plasticity in brainstem and auditory cortex contributes to enhanced categorical speech perception in musicians / G. M. Bidelman et al. // *European Journal of Neuroscience*. — 2014. — Vol. 40. — № 4. — P. 2662–2673.
8. Bidelman, G. M. Musical experience sharpens human cochlear tuning / G. M. Bidelman, C. Nelms, S. P. Bhagat // *Hearing Research*. — 2016. — Vol. 335. — P. 40–46.
9. Bishop, D. V. Maturation of the long-latency auditory ERP: step function changes at start and end of adolescence / D. V. Bishop et al. // *Dev Sci*. — 2007. — Vol. 10. — № 5. — P. 565–575.
10. Brima, T. Auditory sensory memory span for duration is severely curtailed in females with Rett syndrome / T. Brima et al. // *Transl Psychiatry*. — 2019. — Vol. 9. — № 1. — Art. 130.
11. Bruneau, N. Temporal prominence of auditory evoked potentials (N1 wave) in 4-8-year-old children / N. Bruneau et al. // *Psychophysiology*. — 1997. — Vol. 34. — № 1. — P. 32–38.
12. Burgdorf, J. S. A translational EEG-based approach to assess modulation of long-lasting NMDAR-dependent synaptic plasticity / J. S. Burgdorf et al. // *Psychopharmacology*. — 2019. — Vol. 236. — № 12. — P. 3687–3693.
13. Çavuş, I. Impaired visual cortical plasticity in schizophrenia / I. Çavuş et al. // *Biological Psychiatry*. — 2012. — Vol. 71. — № 6. — P. 512–520.
14. Čeponiene, R. Interstimulus interval and auditory event-related potentials in children: evidence for multiple generators / R. Čeponiene, M. Cheour, R. Näätänen // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*. — 1998. — Vol. 108. — № 4. — P. 345–354.
15. Čeponiene, R. Maturation of cortical sound processing as indexed by event-related potentials / R. Čeponiene, T. Rinne, R. Näätänen // *Clinical Neurophysiology*. — 2002. — Vol. 113. — № 6. — P.

870–882.

16. Chen, T. XGBoost: A Scalable Tree Boosting System / T. Chen, C. Guestrin // *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*. — San Francisco California USA: ACM, 2016. — P. 785–794.
17. Clapp, W. C. Induction of LTP in the human auditory cortex by sensory stimulation / W. C. Clapp et al. // *European Journal of Neuroscience*. — 2005. — Vol. 22. — № 5. — P. 1135–1140.
18. Collingridge, G. L. NMDA receptors—their role in long-term potentiation / G. L. Collingridge, T. Bliss // *Trends in Neurosciences*. — 1987. — Vol. 10. — № 7. — P. 288–293.
19. Cooke, S. F. Stimulus-Selective Response Plasticity in the Visual Cortex: An Assay for the Assessment of Pathophysiology and Treatment of Cognitive Impairment Associated with Psychiatric Disorders / S. F. Cooke, M. F. Bear // *Biological Psychiatry*. — 2012. — Vol. 71. — № 6. — P. 487–495.
20. Cooke, S. F. Plasticity in the human central nervous system / S. F. Cooke, T. V. Bliss // *Brain*. — 2006. — Vol. 129. — № 7. — P. 1659–1673.
21. Cortes, C. Support-vector networks / C. Cortes, V. Vapnik // *Machine Learning*. — 1995. — Vol. 20. — № 3. — P. 273–297.
22. Cox, D. R. The regression analysis of binary sequences / D. R. Cox // *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*. — 1958. — Vol. 20. — № 2. — P. 215–232.
23. Crowley, K. E. A review of the evidence for P2 being an independent component process: age, sleep and modality / K. E. Crowley, I. M. Colrain // *Clinical Neurophysiology*. — 2004. — Vol. 115. — № 4. — P. 732–744.
24. Cuddapah, V. A. Methyl-CpG-binding protein 2 (MECP2) mutation type is associated with disease severity in Rett syndrome / V. A. Cuddapah et al. // *Journal of Medical Genetics*. — 2014. — Vol. 51. — № 3. — P. 152–158.
25. Dias, J. W. Sensory Tetanization to Induce LTP-Like Plasticity: A Review and Reassessment of the Approach / J. W. Dias et al. // *bioRxiv*. — 2022. — P. 2022–03.
26. Downs, J. Level of purposeful hand function as a marker of clinical severity in Rett syndrome / J. Downs et al. // *Developmental Medicine & Child Neurology*. — 2010. — Vol. 52. — № 9. — P. 817–823.
27. Eggermont, J. J. On the rate of maturation of sensory evoked potentials / J. J. Eggermont // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. — 1988. — Vol. 70. — № 4. — P. 293–305.
28. Eggermont, J. J. Auditory-evoked potential studies of cortical maturation in normal hearing and implanted children: correlations with changes in structure and speech perception / J. J. Eggermont, C. W. Ponton // *Acta Oto-Laryngologica*. — 2003. — Vol. 123. — № 2. — P. 249–252.
29. Engineer, C. T. Degraded neural and behavioral processing of speech sounds in a rat model of

- Rett syndrome / C. T. Engineer et al. // *Neurobiology of Disease*. — 2015. — Vol. 83. — P. 26–34.
30. Foxe, J. J. Automatic cortical representation of auditory pitch changes in Rett syndrome / J. J. Foxe et al. // *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. — 2016. — Vol. 8. — № 1. — Art. 34.
31. Frey, U. Synaptic tagging and long-term potentiation / U. Frey, R. G. Morris // *Nature*. — 1997. — Vol. 385. — № 6616. — P. 533–536.
32. Friedman, J. H. Greedy Function Approximation: A Gradient Boosting Machine / J. H. Friedman // *The Annals of Statistics*. — 2001. — Vol. 29. — № 5. — P. 1189–1232.
33. Gilley, P. M. Developmental changes in refractoriness of the cortical auditory evoked potential / P. M. Gilley et al. // *Clinical Neurophysiology*. — 2005. — Vol. 116. — № 3. — P. 648–657.
34. Glaze, D. G. Neurophysiology of Rett syndrome / D. G. Glaze // *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. — 2002. — Vol. 8. — № 2. — P. 66–71.
35. Glaze, D. G. Neurophysiology of Rett syndrome / D. G. Glaze // *Journal of Child Neurology*. — 2005. — Vol. 20. — № 9. — P. 740–746.
36. Goffin, D. Rett Syndrome Mutation MeCP2 T158A Disrupts DNA Binding, Protein Stability and ERP Responses / D. Goffin et al. // *Nature Neuroscience*. — 2011. — Vol. 15. — № 2. — P. 274–283.
37. Gomes, H. Spatiotemporal maturation of the central and lateral N1 components to tones / H. Gomes et al. // *Developmental Brain Research*. — 2001. — Vol. 129. — № 2. — P. 147–155.
38. Gramfort, A. MNE software for processing MEG and EEG data / A. Gramfort et al. // *NeuroImage*. — 2014. — Vol. 86. — P. 446–460.
39. Gratchev, V. V. Clinical, neurophysiological and immunological correlations in classical Rett syndrome / V. V. Gratchev et al. // *Brain Development*. — 2001. — Vol. 23, Suppl. 1. — P. S108–S112.
40. Guiraud, J. A. Differential habituation to repeated sounds in infants at high risk for autism / J. A. Guiraud et al. // *Neuroreport*. — 2011. — Vol. 22. — № 16. — P. 845–849.
41. Hagberg, B. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases / B. Hagberg et al. // *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. — 1983. — Vol. 14. — № 4. — P. 471–479.
42. Ho, T. K. Random decision forests / T. K. Ho // *IEEE*. — 1995. — P. 278–282.
43. Hopkins, S. C. Effects of D-amino acid oxidase inhibition on memory performance and long-term potentiation in vivo / S. C. Hopkins et al. // *Pharmacology Research Perspectives*. — 2013. — Vol. 1. — № 1. — Art. prp2.7.
44. Howard III, M. A. A chronic microelectrode investigation of the tonotopic organization of human auditory cortex / M. A. Howard III et al. // *Brain Research*. — 1996. — Vol. 724. — № 2. — P. 260–264.

45. Imada, T. Determinants of the auditory mismatch response / T. Imada et al. // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. — 1993. — Vol. 87. — № 3. — P. 144–153.
46. Isaacson, J. S. How inhibition shapes cortical activity / J. S. Isaacson, M. Scanziani // *Neuron*. — 2011. — Vol. 72. — № 2. — P. 231–243.
47. Jaffe-Dax, S. Dyslexics' faster decay of implicit memory for sounds and words is manifested in their shorter neural adaptation / S. Jaffe-Dax, O. Frenkel, M. Ahissar // *eLife*. — 2017. — Vol. 6. — Art. e20557.
48. Karhu, J. Dual cerebral processing of elementary auditory input in children / J. Karhu et al. // *Neuroreport*. — 1997. — Vol. 8. — № 6. — P. 1327–1330.
49. Kaufmann, W. E. Social impairments in Rett syndrome: characteristics and relationship with clinical severity / W. E. Kaufmann et al. // *Journal of Intellectual Disability Research*. — 2012. — Vol. 56. — № 3. — P. 233–247.
50. Kirk, I. J. Long-term potentiation (LTP) of human sensory-evoked potentials / I. J. Kirk et al. // *WIREs Cognitive Science*. — 2010. — Vol. 1. — № 5. — P. 766–773.
51. Kompus, K. Increased MMN amplitude following passive perceptual learning with LTP-like rapid stimulation / K. Kompus, S. Westerhausen // *Neuroscience Letters*. — 2018. — Vol. 666. — P. 28–31.
52. Kujala, T. The mismatch negativity in cognitive and clinical neuroscience: theoretical and methodological considerations / T. Kujala, M. Tervaniemi, E. Schröger // *Biological Psychology*. — 2007. — Vol. 74. — № 1. — P. 1–19.
53. LeBlanc, J. J. Visual evoked potentials detect cortical processing deficits in Rett syndrome / J. J. LeBlanc et al. // *Annals of Neurology*. — 2015. — Vol. 78. — № 5. — P. 775–786.
54. Liao, W. MeCP2^{+/-} mouse model of RTT reproduces auditory phenotypes associated with Rett syndrome and replicates select EEG endophenotypes of autism spectrum disorder / W. Liao et al. // *Neurobiology of Disease*. — 2012. — Vol. 46. — № 1. — P. 88–92.
55. Lieder, I. Perceptual bias reveals slow-updating in autism and fast-forgetting in dyslexia / I. Lieder et al. // *Nature Neuroscience*. — 2019. — Vol. 22. — № 2. — P. 256–264.
56. López-Caballero, F. Intensity and inter-stimulus-interval effects on human middle- and long-latency auditory evoked potentials in an unpredictable auditory context / F. López-Caballero et al. // *Psychophysiology*. — 2023. — Vol. 60. — № 4. — Art. e14217.
57. Lu, W.-Y. Activation of synaptic NMDA receptors induces membrane insertion of new AMPA receptors and LTP in cultured hippocampal neurons / W.-Y. Lu et al. // *Neuron*. — 2001. — Vol. 29. — № 1. — P. 243–254.
58. Lu, Z. Behavioral lifetime of human auditory sensory memory predicted by physiological measures / Z. Lu, S. Williamson, L. Kaufman // *Science*. — 1992. — Vol. 258. — № 5088. — P. 1668–

1670.

59. Luscher, C. NMDA Receptor-Dependent Long-Term Potentiation and Long-Term Depression (LTP/LTD) / C. Luscher, R. C. Malenka // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. — 2012. — Vol. 4. — № 6. — Art. a005710–a005710.
60. Marschik, P. B. Contributing to the early detection of Rett syndrome: the potential role of auditory Gestalt perception / P. B. Marschik, C. Einspieler, J. Sigafos // *Research in Developmental Disabilities*. — 2012. — Vol. 33. — № 2. — P. 461–466.
61. Mears, R. P. Electrophysiological assessment of auditory stimulus-specific plasticity in schizophrenia / R. P. Mears, K. M. Spencer // *Biological Psychiatry*. — 2012. — Vol. 71. — № 6. — P. 503–511.
62. Menning, H. Plasticity of the human auditory cortex induced by discrimination learning of non-native, mora-timed contrasts of the Japanese language / H. Menning // *Learning & Memory*. — 2002. — Vol. 9. — № 5. — P. 253–267.
63. Menning, H. Plastic changes in the auditory cortex induced by intensive frequency discrimination training / H. Menning, L. E. Roberts, C. Pantev // *NeuroReport*. — 2000. — Vol. 11. — № 4. — P. 817–822.
64. Millin, R. Reduced auditory cortical adaptation in autism spectrum disorder / R. Millin et al. // *eLife*. — 2018. — Vol. 7. — Art. e36493.
65. Moore, J. K. Maturation of human auditory cortex: implications for speech perception / J. K. Moore // *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. — 2002. — Vol. 111. — № 5_suppl. — P. 7–10.
66. Moore, J. K. Cytoarchitectural and axonal maturation in human auditory cortex / J. K. Moore, Y.-L. Guan // *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*. — 2001. — Vol. 2. — P. 297–311.
67. Moser, E. I. Impaired spatial learning after saturation of long-term potentiation / E. I. Moser et al. // *Science*. — 1998. — Vol. 281. — № 5385. — P. 2038–2042.
68. Näätänen, R. Development of a memory trace for a complex sound in the human brain / R. Näätänen et al. // *NeuroReport*. — 1993. — Vol. 4. — № 5. — P. 503–506.
69. Näätänen, R. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review / R. Näätänen et al. // *Clinical Neurophysiology*. — 2007. — Vol. 118. — № 12. — P. 2544–2590.
70. Näätänen, R. Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted / R. Näätänen, A. W. Gaillard, S. Mäntysalo // *Acta Psychologica (Amsterdam)*. — 1978. — Vol. 42. — № 4. — P. 313–329.
71. Näätänen, R. Stimulus deviance and evoked potentials / R. Näätänen, M. Simpson, N. E.

Loveless // *Biological Psychology*. — 1982. — Vol. 14. — № 1. — P. 53–98.

72. Neul, J. Specific mutations in methyl-CpG-binding protein 2 confer different severity in Rett syndrome / J. Neul et al. // *Neurology*. — 2008. — Vol. 70. — № 16. — P. 1313–1321.

73. Neul, J. L. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature / J. L. Neul et al. // *Annals of Neurology*. — 2010. — Vol. 68. — № 6. — P. 944–950.

74. Normann, C. Long-term plasticity of visually evoked potentials in humans is altered in major depression / C. Normann et al. // *Biological Psychiatry*. — 2007. — Vol. 62. — № 5. — P. 373–380.

75. Novitski, N. Frequency discrimination at different frequency levels as indexed by electrophysiological and behavioral measures / N. Novitski et al. // *Cognitive Brain Research*. — 2004. — Vol. 20. — № 1. — P. 26–36.

76. Paetau, R. Auditory evoked magnetic fields to tones and pseudowords in healthy children and adults / R. Paetau et al. // *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*. — 1995. — Vol. 12. — № 2. — P. 177–185.

77. Parras, G. G. Neurons along the auditory pathway exhibit a hierarchical organization of prediction error / G. G. Parras et al. // *Nature Communications*. — 2017. — Vol. 8. — № 1. — Art. 2148.

78. Pedregosa, F. Scikit-learn: machine learning in Python / F. Pedregosa et al. // *The Journal of Machine Learning Research*. — 2011. — Vol. 12. — P. 2825–2830.

79. Pereira, D. R. Effects of inter-stimulus interval (ISI) duration on the N1 and P2 components of the auditory event-related potential / D. R. Pereira et al. // *International Journal of Psychophysiology*. — 2014. — Vol. 94. — № 3. — P. 311–318.

80. Picton, T. W. Human auditory evoked potentials / T. W. Picton. — Plural Publishing, 2010.

81. Ponton, C., Eggermont, J. Of kittens and kids: altered cortical maturation following profound deafness and cochlear implant use / C. Ponton, J. Eggermont // *Audiology & Neuro-Otology*. — 2001. — Vol. 6. — P. 363–380.

82. Ponton, C. W. Maturation of human central auditory system activity: evidence from multi-channel evoked potentials / C. W. Ponton et al. // *Clinical Neurophysiology*. — 2000. — Vol. 111. — № 2. — P. 220–236.

83. Portnova, G. V. New approaches to clinical electroencephalography analysis in typically developing children and children with autism / G. V. Portnova et al. // *Cognitive Systems Research*. — 2023. — Vol. 78. — P. 23–32.

84. Rebreikina и др. Влияние слуховой LTP-подобной стимуляции на обработку звуковых стимулов / Rebreikina et al. // *Сенсорные системы*. — 2021. — Т. 35. — № 2. — С. 144–152.

85. Recanzone, G. H. Plasticity in the frequency representation of primary auditory cortex following discrimination training in adult owl monkeys / G. H. Recanzone, C. E. Schreiner, M. M. Merzenich //

Journal of Neuroscience. — 1993. — Vol. 13. — № 1. — P. 87–103.

86. Rett, A. On an unusual brain atrophy syndrome in hyperammonemia in childhood / A. Rett // Wien Med Wochenschr. — 1966. — Vol. 116. — P. 723–738.

87. Ritter, W. A brain event related to the making of a sensory discrimination / W. Ritter et al. // Science. — 1979. — Vol. 203. — № 4387. — P. 1358–1361.

88. Ruchat, P. Left atrial radiofrequency compartmentalization for chronic atrial fibrillation during heart surgery / P. Ruchat et al. // Thoracic and Cardiovascular Surgeon. — 2002. — Vol. 50. — № 3. — P. 155–159.

89. Ruhnau, P. Maturation of obligatory auditory responses and their neural sources: evidence from EEG and MEG / P. Ruhnau et al. // NeuroImage. — 2011. — Vol. 58. — № 2. — P. 630–639.

90. Rygvold, T. W. Do visual and auditory stimulus-specific response modulation reflect different mechanisms of neocortical plasticity? / T. W. Rygvold et al. // European Journal of Neuroscience. — 2021. — Vol. 53. — № 4. — P. 1072–1085.

91. Saby, J. N. Multisite study of evoked potentials in Rett syndrome / J. N. Saby et al. // Annals of Neurology. — 2021. — Vol. 89. — № 4. — P. 790.

92. Sams, M. The human auditory sensory memory trace persists about 10 sec: neuromagnetic evidence / M. Sams et al. // Journal of Cognitive Neuroscience. — 1993. — Vol. 5. — № 3. — P. 363–370.

93. Sanders, P. J. A review of plasticity induced by auditory and visual tetanic stimulation in humans / P. J. Sanders et al. // European Journal of Neuroscience. — 2018. — Vol. 48. — № 4. — P. 2084–2097.

94. Saunders, K. J. Visual function in Rett syndrome / K. J. Saunders, D. L. McCulloch, A. M. Kerr // Developmental Medicine & Child Neurology. — 1995. — Vol. 37. — № 6. — P. 496–504.

95. Sharaev, M. Pattern recognition pipeline for neuroimaging data / M. Sharaev et al. // In: Artificial Neural Networks in Pattern Recognition Lecture Notes in Computer Science / Ed. by L. Pancioni, F. Schwenker, E. Trentin. — Cham: Springer International Publishing, 2018. — P. 306–319.

96. Sharma, A. Developmental changes in P1 and N1 central auditory responses elicited by consonant-vowel syllables / A. Sharma et al. // Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section. — 1997. — Vol. 104. — № 6. — P. 540–545.

97. Smirnov, K. Reviewing evidence for the relationship of EEG abnormalities and RTT phenotype paralleled by insights from animal studies / K. Smirnov et al. // International Journal of Molecular Sciences. — 2021. — Vol. 22. — № 10. — Art. 5308.

98. Soghoian, G. A toolbox and crowdsourcing platform for automatic labeling of independent components in electroencephalography / G. Soghoian et al. // Frontiers in Neuroinformatics. — 2021. — Vol. 15. — Art. 720229.

99. Spierer, L. Learning-induced plasticity in auditory spatial representations revealed by electrical neuroimaging / L. Spierer et al. // *Journal of Neuroscience*. — 2007. — Vol. 27. — № 20. — P. 5474–5483.
100. Stanislaw, H., Todorov, N. Calculation of signal detection theory measures / H. Stanislaw, N. Todorov // *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*. — 1999. — Vol. 31. — № 1. — P. 137–149.
101. Stein, A. Modulatory effects of spectral energy contrasts on lateral inhibition in the human auditory cortex: an MEG study / A. Stein et al. // *PLoS ONE*. — 2013. — Vol. 8. — № 12. — Art. e80899.
102. Suga, N. Sharpening of frequency tuning by inhibition in the central auditory system: tribute to Yasuji Katsuki / N. Suga // *Neuroscience Research*. — 1995. — Vol. 21. — № 4. — P. 287–299.
103. Sussman, E. The maturation of human evoked brain potentials to sounds presented at different stimulus rates / E. Sussman et al. // *Hearing Research*. — 2008. — Vol. 236. — № 1. — P. 61–79.
104. Sysoeva, O. V. Atypical processing of tones and phonemes in Rett syndrome as biomarkers of disease progression / O. V. Sysoeva et al. // *Translational Psychiatry*. — 2020. — Vol. 10. — № 1. — Art. 188.
105. Sysoeva, O. V., Smirnov, K., Stroganova, T. A. Sensory evoked potentials in patients with Rett syndrome through the lens of animal studies: systematic review / O. V. Sysoeva, K. Smirnov, T. A. Stroganova // *Clinical Neurophysiology*. — 2020. — Vol. 131. — № 1. — P. 213–224.
106. Teyler, T. J. Long-term potentiation of human visual evoked responses / T. J. Teyler et al. // *European Journal of Neuroscience*. — 2005. — Vol. 21. — № 7. — P. 2045–2050.
107. Tiitinen, H. The transient 40-Hz response, mismatch negativity, and attentional processes in humans / H. Tiitinen, P. May, R. Näätänen // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. — 1997. — Vol. 21. — № 5. — P. 751–771.
108. Tremblay, K. L. Is the auditory evoked P2 response a biomarker of learning? / K. L. Tremblay et al. // *Frontiers in Systems Neuroscience*. — 2014. — Vol. 8. — Art. 28.
109. Ulanovsky, N. Multiple time scales of adaptation in auditory cortex neurons / N. Ulanovsky et al. // *Journal of Neuroscience*. — 2004. — Vol. 24. — № 46. — P. 10440–10453.
110. Urbanowicz, A. Aspects of speech-language abilities are influenced by MECP2 mutation type in girls with Rett syndrome / A. Urbanowicz et al. // *American Journal of Medical Genetics Part A*. — 2015. — Vol. 167A. — № 2. — P. 354–362.
111. Vallat, R. Pingouin: statistics in Python / R. Vallat // *Journal of Open Source Software*. — 2018. — Vol. 3. — № 31. — Art. 1026.
112. Wunderlich, J. L., Cone-Wesson, B. K., Shepherd, R. Maturation of the cortical auditory evoked potential in infants and young children / J. L. Wunderlich, B. K. Cone-Wesson, R. Shepherd // *Hearing*

Research. — 2006. — Vol. 212. — № 1. — P. 185–202.

113. Yamanouchi, H., Kaga, M., Arima, M. Abnormal cortical excitability in Rett syndrome / H. Yamanouchi, M. Kaga, M. Arima // *Pediatric Neurology*. — 1993. — Vol. 9. — № 3. — P. 202–206.

114. Zhang, G., Garrett, D. R., Luck, S. J. Optimal filters for ERP research II: recommended settings for seven common ERP components / G. Zhang, D. R. Garrett, S. J. Luck // *Psychophysiology*. — 2024. — Vol. 61. — № 6. — Art. e14530.

115. Zhang, X. A NMDA receptor glycine site partial agonist, GLYX-13, simultaneously enhances LTP and reduces LTD at Schaffer collateral–CA1 synapses in hippocampus / X. Zhang et al. // *Neuropharmacology*. — 2008. — Vol. 55. — № 7. — P. 1238–1250.

116. Neurophysiological findings in Rett syndrome, II: visual and auditory brainstem, middle and late evoked responses // *Brain and Development*. — 1989. — Vol. 11. — № 2. — P. 110–114.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Образец опросника RSSS (Rett severity symptome scale), неофициальный перевод на русский язык.

Частота и корректируемость приступов	0 — нет приступов 1 — легко поддается коррекции с помощью медикаментов 2 — поддается коррекции с помощью медикаментов, но приступы случаются 3 — некорректируемые приступы, требующие нескольких медикаментов для контроля
Дыхательные нерегулярности	0 — отсутствуют 1 — состоят из минимальных задержек дыхания 2 — задержки дыхания и гипервентиляция в течение менее, чем половины периода бодрствования 3 — гипервентиляция и задержки дыхания на протяжении более половины периода бодрствования с или без цианотическими эпизодами
Сколиоз	0 — отсутствует 1 — менее 20 градусов 2 — менее 30 градусов 3 — более 30 градусов, или если имело место хирургическое вмешательство
Способность ходить	0 — нормальная походка 1 — легкая апраксия 2 — серьезная апраксия или необходимость поддержки, когда пациент ходит самостоятельно 3 — необходимость поддержки, когда пациент стоит, и/или использование инвалидного кресла
Использование рук	0 — нормальное 1 — целенаправленное хватание 2 — прикосновение к необходимым вещам (tapping for needs) 3 — нет возможности использовать руки
Речь	0 — нормальная 1 — предложения/фразы 2 — отдельные слова 3 — нет речи
Сон	0 — нормальный 1 — просыпается, но засыпает снова 2 — фрагментированный ночной сон с дневной сонливостью 3 — не способен заснуть в течение ночи

Приложение 2. Клинические данные участников с синдромом Ретта.

Участник	Возраст регресса	Балл RSSS	Выраженные ВП	Возраст при записи	Тип мутации
R001	18	12	да	5.55	MECP2 с.763 C>T, p.R255X
R002	24	5	да	6.40	MECP2 с.953G>A, p.R318H
R006	15	6	нет	7.50	MECP2 с.502C>T, p.R168X
R015	12	9	да	5.34	MECP2 с.730C>T, p.Q244
R016	26	4	да	8.80	MECP2 с.397C>T, p.R133C
R017	15	4	да	4.89	MECP2 с.352C>T, p.R118W
R018	18	14	да	14.82	MECP2 с.115del144p
R020	27	14	да	17.10	del Xq28 (включая MECP2)
R022	17	12	нет	9.88	MECP2 с.808C>, p.R270X
R023	8	10	нет	6.27	MECP2 с.763C>T, p.R255X
R024	21	13	нет	6.65	MECP2.952C>T, p.R318C
R026	30	18	нет	12.04	MECP2 с.889C>T, p.R297X
R027	30	8	да	8.31	MECP2 с.1164_1207del44, p.P388fs

R028	15	11	нет	10.17	MECP2 c.808C>T, p.R270X
R029	10	11	нет	15.62	MECP2 c.880C>T, p.R294X
R030	15	11	да	11.89	MECP2 c.423C>G, p.Tyr141X
R031	15	5	нет	15.96	MECP2 c.753delC, p.G252fs
R032	18	12	нет	6.00	MECP2 c.844C>T, p.R282X
R034	7	12	да	9.68	MECP2 c.502C>T/N,p.R168X
R036	11	13	да	9.84	MECP2 c.63-6C>G
R037	16	13	да	9.50	MECP2 c.763C>T, p.R255X
R041	11	12	нет	4.03	MECP2 c.844C>T, p.R282X

Приложение 3. Результаты статистического анализа.

Приложение 3А. Результаты статистического анализа

	Эффект	DFn	DFd	F	p	partial eta ²
P1 латентность	Группа	1	35	2.966	9.40e-02	0.078
	Возраст	1	35	23.492	2.55e-05	0.402
	Условие	2	70	6.784	2.00e-03	0.162
	Группа:Возраст	1	35	0.249	6.21e-01	0.007
	Условие:Группа	2	70	0.817	4.46e-01	0.023
	Условие:Возраст	2	70	0.377	6.87e-01	0.011
	Условие:Группа:Возраст	2	70	6.251	3.00e-03	0.152
N1 латентность	Группа	1	35	6.800	0.013	0.163
	Возраст	1	35	4.979	0.032	0.125
	Условие	2	70	0.089	0.915	0.003
	Группа:Возраст	1	35	0.547	0.465	0.015
	Условие:Группа	2	70	1.892	0.158	0.051
	Условие:Возраст	2	70	0.174	0.841	0.005
	Условие:Группа:Возраст	2	70	4.612	0.013	0.116

P2 латентность	Группа	1	35	15.272	0.000407	0.304
	Возраст	1	35	0.006	0.937	0.000184
	Условие	2	70	5.252	0.007	0.13
	Группа:Возраст	1	35	1.328	0.257	0.037
	Условие:Группа	2	70	0.389	0.679	0.011
	Условие:Возраст	2	70	1.049	0.356	0.029
	Условие:Группа:Возраст	2	70	0.040	0.961	0.001
N2 латентность	Группа	1	35	2.871	9.90e-02	0.076
	Возраст	1	35	1.916	1.75e-01	0.052
	Условие	2	70	11.569	4.56e-05	0.248
	Группа:Возраст	1	35	3.220	8.10e-02	0.084
	Условие:Группа	2	70	1.619	2.05e-01	0.044
	Условие:Возраст	2	70	0.825	4.42e-01	0.023
	Условие:Группа:Возраст	2	70	0.419	6.59e-01	0.012
P1 амплитуда	Группа	1	35	0.974	0.330	0.027
	Возраст	1	35	4.448	0.042	0.113

	Условие	2	70	1.116	0.333	0.031
	Группа:Возраст	1	35	0.956	0.335	0.027
	Условие:Группа	2	70	3.264	0.044	0.085
	Условие:Возраст	2	70	1.216	0.302	0.034
	Условие:Группа:Возраст	2	70	3.758	0.028	0.097
N1P1 амплитуда	Группа	1	35	0.634	4.31e-01	0.018
	Возраст	1	35	2.454	1.26e-01	0.066
	Условие	2	70	24.957	6.58e-09	0.416
	Группа:Возраст	1	35	0.056	8.15e-01	0.002
	Условие:Группа	2	70	1.276	2.86e-01	0.035
	Условие:Возраст	2	70	3.576	3.30e-02	0.093
	Условие:Группа:Возраст	2	70	1.961	1.48e-01	0.053
P2N1 амплитуда	Группа	1	35	5.476	2.50e-02	0.135
	Возраст	1	35	15.093	4.35e-04	0.301
	Условие	2	70	25.737	4.18e-09	0.424
	Группа:Возраст	1	35	4.891	3.40e-02	0.123
	Условие:Группа	2	70	1.588	2.12e-01	0.043

	Условие:Возраст	2	70	5.712	5.00e-03	0.140
	Условие:Группа:Возраст	2	70	0.451	6.39e-01	0.013
N2P2 амплитуда	Группа	1	35	13.506	0.00079	0.278
	Возраст	1	35	1.319	0.259	0.036
	Условие	2	70	0.137	0.872	0.004
	Группа:Возраст	1	35	0.399	0.532	0.011
	Условие:Группа	2	70	0.443	0.644	0.012
	Условие:Возраст	2	70	2.048	0.137	0.055
	Условие:Группа:Возраст	2	70	1.236	0.297	0.034

Приложение 3В. Результаты post-hoc анализа для эффектов взаимодействия Условие:Группа:Возраст.

		Эффект	DFn	DFd	F	p	partial eta ²
P1 амплитуда по Группе	CP	Возраст	1	10	0.153	0.704	0.015
		Условие	2	20	2.571	0.101	0.205
		Условие:Возраст	2	20	2.375	0.119	0.192
	TP	Возраст	1	25	6.184	0.020	0.198

		Условие	2	50	1.986	0.148	0.074	
		Условие:Возраст	2	50	2.727	0.075	0.098	
P1 амплитуда по Условию	0.9 с	Группа	1	35	0.004	0.949	0.000119	
		Возраст	1	35	1.724	0.198	0.047	
		Группа:Возраст	1	35	2.183	0.148	0.059	
	1.8 с	Группа	1	35	0.413	0.525	0.012	
		Возраст	1	35	8.714	0.006	0.199	
		Группа:Возраст	1	35	3.204	0.082	0.084	
	3.6 с	Группа	1	35	3.525	0.069	0.091	
		Возраст	1	35	2.053	0.161	0.055	
		Группа:Возраст	1	35	0.214	0.646	0.006	
	P1 латентность по Группе	CP	Возраст	1	10	7.474	0.021	0.428
			Условие	2	20	1.917	0.173	0.161
			Условие:Возраст	2	20	2.871	0.08	0.2
TP		Возраст	1	25	15.758	0.000536	0.387	
		Условие	2	50	6.117	0.004	0.197	
		Условие:Возраст	2	50	2.091	0.134	0.077	

P1 латентность Условию	0.9 с	Группа	1	35	0.810	0.374	0.023
		Возраст	1	35	8.903	0.005	0.203
		Группа:Возраст	1	35	4.510	0.041	0.114
	1.8 с	Группа	1	35	0.374	0.545	0.011
		Возраст	1	35	9.540	0.004	0.214
		Группа:Возраст	1	35	2.494	0.123	0.067
	3.6 с	Группа	1	35	5.282	0.028	0.131
		Возраст	1	35	19.205	0.000102	0.354
		Группа:Возраст	1	35	2.675	0.111	0.071
N1 латентность по Группе	CP	Возраст	1	10	0.443	0.521	0.042
		Условие	2	20	0.619	0.549	0.058
		Условие:Возраст	2	20	1.236	0.312	0.110
	TP	Возраст	1	25	5.416	0.028	0.178
		Условие	2	50	1.219	0.304	0.046
		Условие:Возраст	2	50	3.907	0.027	0.135
0.9 с	Группа	1	35	2.262	0.142	0.061	
	Возраст	1	35	4.304	0.045	0.110	

<p style="text-align: center;">N1 латентность по Условию</p>		Группа:Возраст	1	35	5.672	0.023	0.139
	1.8 с	Группа	1	35	9.945	0.003	0.221
		Возраст	1	35	2.155	0.151	0.058
		Группа:Возраст	1	35	0.044	0.835	0.001
	3.6 с	Группа	1	35	3.072	0.088	0.081
		Возраст	1	35	3.986	0.054	0.102
		Группа:Возраст	1	35	0.079	0.780	0.002

Приложение 4. Корреляции между тяжестью симптоматики и нейрофизиологическими показателями, продемонстрировавшими значимые различия между контрольной группой и группой детей с синдромом Ретта.

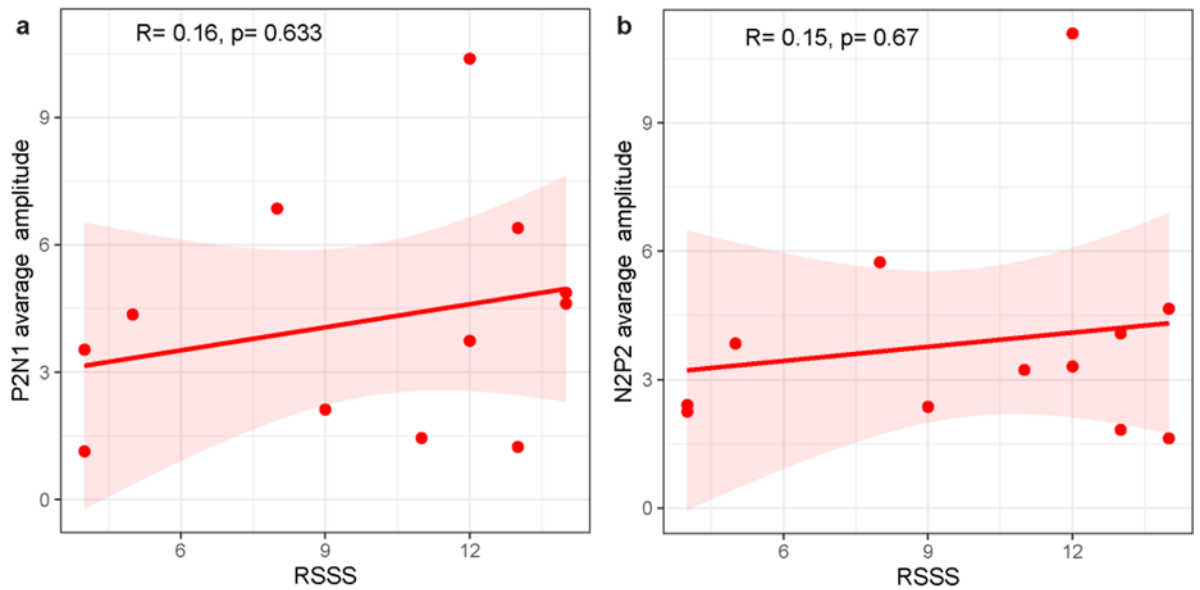


Рисунок 1 – Корреляция между баллами RSSS and (a) усредненной амплитудой компонента P2N1; (b) усредненной амплитудой компонента N2P2

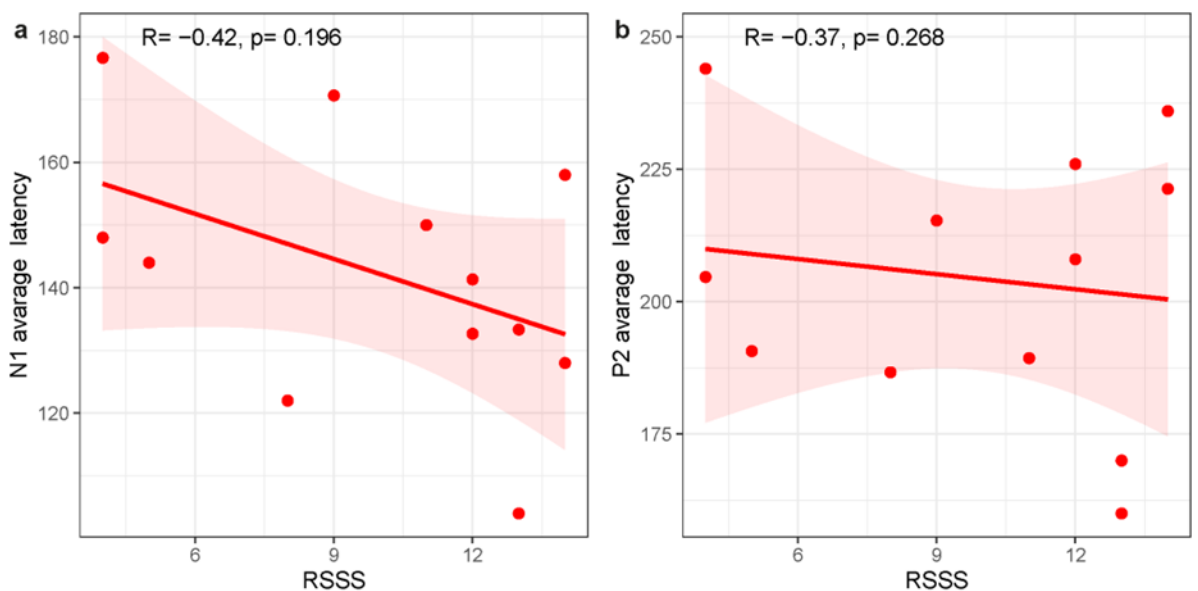


Рисунок 2 – Корреляция между баллами RSSS and (a) усредненной латентностью компонента N1; (b) усредненной латентностью компонента P2

Приложение 5. Оценки важности отдельных признаков

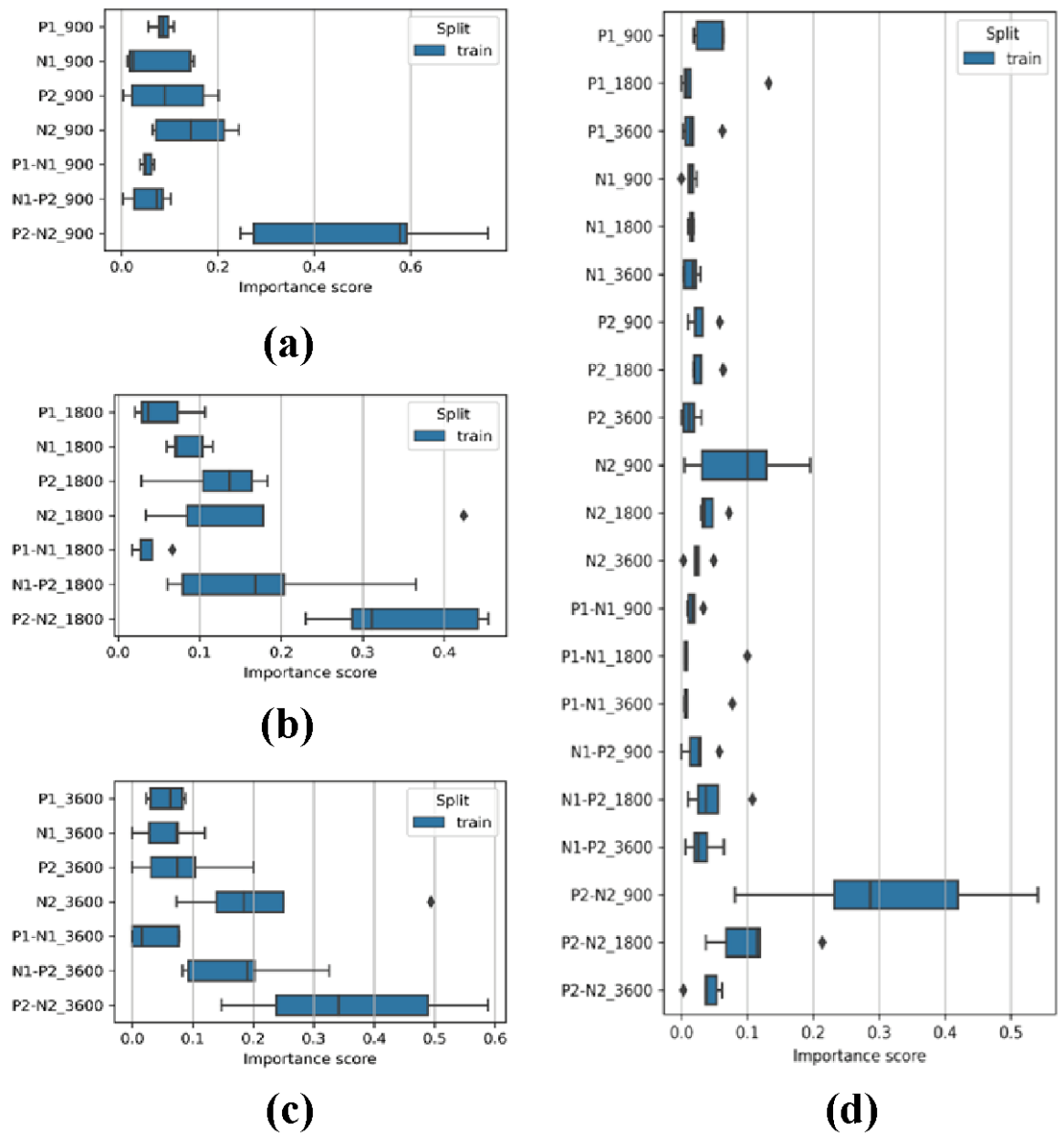


Рисунок 1 – Коэффициенты важности признаков, суммированные по результатам внешней кросс-валидации для каждого из условий (a) 0.9 с, (b) 1.8 с, (c) 3.6 с и (d) комбинированного набора признаков. Балл примерно показывает важность данного признака. Значение коэффициентов важности варьируется от 0 до 1, сумма коэффициентов равна 1.

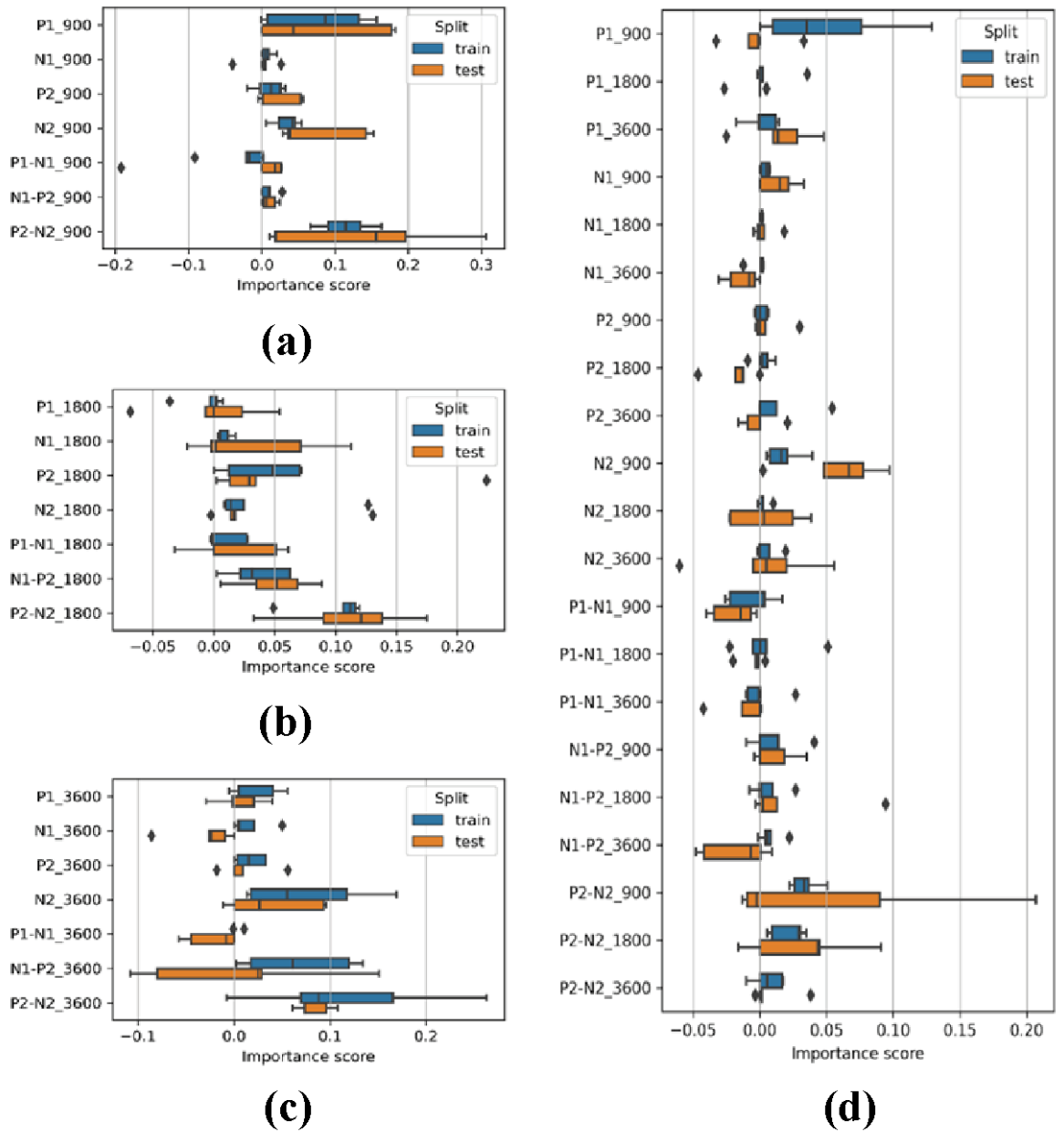


Рисунок 2 – Пермутационные оценки важности признаков на тренировочном (синий) и тестовом (оранжевый) срезах данных, агрегированных для внешней кросс-валидации для каждого из условий (a) 0.9 с, (b) 1.8 с, (c) 3.6 с и (d) комбинированного набора признаков. Оценка показывает изменение показателя ROC-AUC при случайном изменении значений пермутации данного признака.