

На правах рукописи



Костанян Дарья Георгиевна

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

5.12.2. Междисциплинарные исследования мозга

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата психологических наук

федеральная территория «Сириус»

2024

Работа выполнена в автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Научно-технологический университета «Сириус», федеральная территория «Сириус».

Научный руководитель:

Сысоева Ольга Владимировна

кандидат психологических наук

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

Защита состоится 23.12.2024 года в 14:00 на заседании диссертационного совета НТУ.5.12.2.02 на базе АНОО ВО «Университет «Сириус» по адресу 354340, Краснодарский край, федеральная территория «Сириус», Олимпийский пр., д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте АНОО ВО «Университет «Сириус» <https://siriusuniversity.ru/sveden/science/obyavleniya-o-zashchitakh/8632/>

Автореферат разослан «___» ноября 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета



Недошивина Ю.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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, часто сопровождаемым полным отсутствием речи, что затрудняет адекватную оценку когнитивных способностей у данных детей. Выделение нейромаркеров когнитивных функций при синдроме Ретта важно не только для помощи в оценке когнитивных способностей, но и для понимания физиологических механизмов, стоящих за ними. Полученные результаты могут также помочь в разработке и апробации новых терапевтических подходов, которые сейчас активно развиваются для таких пациентов.

Степень научной разработанности проблемы

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 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 специфичных 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). 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 представлений) 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 характеристики, связанные с пластичностью в нервной системе при синдроме Ретта.

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.

Для достижения поставленной цели необходимо выполнение следующих задач:

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 и предмет исследования

Объектом исследования является динамика нейронного представления стимула в слуховой системе.

Предметом исследования являются 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. Проведенная 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. Это 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 результатов

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** раскрывается актуальность диссертационного исследования; формулируются его объект, предмет, цель и задачи; научная новизна работы, теоретическая и практическая значимость; излагаются положения, выносимые на защиту.

В **первой главе «Обзор литературы»** представлен обзор современных исследований процесса пластичности у людей. Раскрывается понятие долговременной потенциации, которое является основным механизмом, лежащим в основе долговременных пластических изменений, происходящих в нервной системе. Долговременная потенциация определяется как усиление синапсов под влиянием повторяющейся стимуляции. Это укрепление синаптических связей вызвано изменением активации постсинаптических рецепторов (Collingridge G.L., Bliss T., 1987) и увеличением плотности рецепторов на поверхности постсинаптической мембраны (Lu W.-Y. и др., 2001; Luscher C., Malenka R.C., 2012). 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).

Вызванные потенциалы (ВП), - удобный инструмент для оценки нейрофизиологических изменений, связанных с сенсорным опытом и научением в слуховой системе. Например, 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. Рассмотрение влияния сенсорной тетанизации на компоненты вызванных потенциалов может быть путем перехода от клеточного к системному уровню описания пластических изменений, связанных с ДП. В то же время полученные ранее результаты довольно противоречивы, что, вероятно, связано с различным экспериментальным дизайном (Clapp W.C. и др., 2005; Rebreikina и др., 2021).

Амплитуда компонентов слуховых вызванных потенциалов зависит от длительности интервала между предъявлениями стимулов. Так, амплитуда компонентов N1 и P2 возрастает по мере увеличения интервала между предъявляемыми стимулами (Pereira D.R. и др., 2014). Считается, что в основе этого эффекта 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 слуховые стимулы оставляют в слуховой системе след (нейронное представление), который влияет на обработку последующих стимулов (Lu Z., Williamson S., Kaufman L., 1992; Sams M. и др., 1993). Активация нейронов, вызванная предъявляемым стимулами, со временем исчезает и может быть незначительной при более длительном интервале между стимулами.

Процессы стимул-специфической адаптации могут являться предиктором более сложных когнитивных функций. Эти процессы важны для выделения отдельных звуковых единиц из потока или, наоборот, для интеграции слуховой информации во времени, что важно для обработки сложных слуховых паттернов (Ulanovsky N. et al., 2004). Ранее было показано, что продолжительность запоминания громкости стимулов, измеренная в психофизических экспериментах, коррелировала с затуханием следа активации нейронов в первичной слуховой коре (Lu Z., Williamson S., Kaufman L., 1992). У взрослых с дислексией нейрофизиологический след слухового стимула исчезает быстрее, чем у нейротипичных взрослых (Jaffe-Dax S., Frenkel O., Ahissar M., 2017). Расстройства аутистического спектра, наоборот, характеризуются нетипично долгим затуханием нейронного следа стимула в слуховой системе, который коррелирует с тяжестью симптоматики заболевания (Lieder I. et al., 2019; Millin R. et al., 2018).

Как и у взрослых, выраженность компонентов вызванных потенциалов в детском возрасте зависит от продолжительности межстимульного интервала (Sussman E. и др., 2008). Было показано, что компонент N1, слабо выраженный у детей до 6-9 лет, при высокой скорости предъявления стимулов становится более выражен при использовании более длительного интервала между стимулами (Gilley P.M. et al., 2005; Šeroniene R., Rinne T., Näätänen R., 2002). Тем не менее, работ, оценивающих возрастные изменения различных компонентов ВП на стимулы, предъявляемые с разными интервалами между ними, немного. Большинство из них изучали в основном компонент N1 и охватывали лишь ограниченный возрастной диапазон или только быструю или медленную скорость предъявления стимулов (Šeroniene R., Rinne T., Näätänen R., 2002; Gilley P.M. и др., 2005; Paetau R. и др., 1995; Šeroniene R., Cheour M., Näätänen R., 1998; Sussman E. и др., 2008).

Существует ограниченное количество данных о характеристике когнитивных функций при синдроме Ретта, однако исследования вызванных потенциалов в ответ на различную стимуляцию могут показать некоторые особенности в обработке 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 редукцию поздних компонентов P2 и N2 (Saby J.N. и др., 2021; Sysoeva O.V. и др., 2020). Особенности пластичности в слуховой системе при синдроме Ретта были продемонстрированы в рамках парадигмы oddball на

примере компонента НР (Вrима Т. и др., 2019). Более детальных исследований динамики нейронного представления стимула при синдроме Ретта ранее не проводилось.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» представлены материалы и методы исследования, сгруппированные по отдельным экспериментальным задачам работы. Первая часть диссертации была посвящена исследованию процессов долговременной пластичности. Исследование заключалось в оценке влияния ДП-подобной слуховой стимуляции на амплитуду компонента НР и способности различать стимулы на поведенческом уровне. В исследовании приняли участие 27 здоровых молодых людей (16 девушек, средний возраст $23,3 \pm 5,6$ года). Участники не имели неврологических, психиатрических заболеваний, черепно-мозговых травм, нарушений слуха и не принимали никаких лекарств в течение шести месяцев до начала исследования. В финальный анализ были включены данные 23 участников, имевших и электроэнцефалографические, и поведенческие данные.

Стимулами служили звуковые тоны трех частот: 1020 Гц, 1000 Гц и 980 Гц. Длительность каждого тона составляла 0.05 с, громкость – 75 дБ, межстимульный интервал – 0.4 с. Стандартные тоны 1000 Гц перемежались с двумя девиантами тонами 1020 Гц и 980 Гц. Один блок последовательностей стандартных и девиантных стимулов предъявлялся до тетанизации, а второй блок этих стимулов предъявлялся после тетанизации. Экспериментальные блоки имели три модификации с небольшими изменениями в экспериментальном дизайне, что позволило сократить первоначальную версию эксперимента для рассмотрения возможности дальнейшего применения данных парадигм в клинической группе. В модификации 1 каждый девиантный стимул предъявлялся 150 раз с вероятностью 5%. 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%. ДП-подобная стимуляция (тетанизация) длилась 2 минуты и состояла из тона частотой 1020 Гц (один из используемых девиантных стимулов), подаваемого каждые 75 мс (что примерно соответствует частоте 13.3 Гц). Регистрация ЭЭГ осуществлялась в слабо освещенной звуконепроницаемой комнате с помощью 128-канальной системы (EasyCap). Общая схема исследования представлена на Рисунке 1.



Рисунок 1 – 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)).

Предобработка включала в себя фильтрацию в диапазоне 0.5-20 Гц, интерполяцию плохих каналов (0-2 канала для каждого участника), коррекцию движений глаз с помощью алгоритма анализа независимых компонент (ICA) (для каждого участника удалялось не более 3 компонент, для верификации компонент, связанных с артефактами, использовалась платформа ALICE (Soghoian и др., 2021)). Данные были сегментированы на эпохи от 100 мс до начала стимула до 450 мс после него. Перед усреднением эпохи, в которых амплитуда превышала семь стандартных отклонений от среднего значения по всем данным для каждого участника, были исключены из дальнейшего анализа. Эпохи усреднялись отдельно для каждого типа стимула и условия, с базовой линией 100 мс до начала стимула. 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 составляло 1611 ± 663). Данные были перереферированы на усредненный референт. Разностная волна рассчитывалась для каждого участника путем вычитания вызванных ответов на стандартные тоны (1000 Гц) из ответов на девиантные тоны (980 Гц или 1020 Гц). Амплитуда компонента НР оценивалась по разностной волне как среднее значение в интервале 100-250 мс после предъявления стимула.

Проводилась поведенческая оценка индивидуальных способностей различать предъявляемые стимулы. Участником предъявлялось три возможные пары стимулов: два стандартных стимула, стандартный стимул 1000 Гц и девиантный стимул 980 Гц или стандартный стимул 1000 Гц и девиантный стимул 1020 Гц. Каждая пара предъявлялась по 5 раз. После предъявления каждой пары участникам нужно было дать ответ, одинаковые ли тона в паре или разные. Для каждого участника подсчитывалось количество правильных отрицаний и попаданий (правильной детекции отсутствия или наличия различий), ложных тревог и пропусков (ложной детекции наличия или отсутствия различий). Полученные значения были проанализированы в рамках теории обнаружения сигналов. Индивидуальная чувствительность оценивалась с помощью критерия d' prime - непараметрической версии критерия d' prime, который отражает чувствительность к различиям и рассчитывается как разница между распределениями сигнала и суммы сигнала и шума (Stanislaw N., Todorov N., 1999). Данный критерий принимает значения от 0 до 1, где 0.5 соответствует уровню случайности, а 1 максимальной чувствительности к различиям.

Оценка эффектов тетанизации и типа стимула проводилась с помощью дисперсионного анализа с повторными измерениями (RM ANOVA), в качестве внутригрупповых факторов рассматривались тип стимула (1020 Гц (тетанизируемый) или 980 Гц (нететанизируемый)) и тетанизация (до и после). 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 межгрупповым фактором - модификация экспериментальной парадигмы (с тремя уровнями: модификация 1, модификация 2 и модификация 3). Анализ проводился отдельно для каждого канала. Обнаруженный кластер каналов считался значимым, если он состоял как минимум из 4 соседних каналов, продемонстрировавших значимые различия. Соседние каналы определялись топологически. Рассмотрение эффектов внутри сформировавшегося кластера каналов, уменьшает вероятность ошибки первого рода. В данном подходе вероятность случайного различия в группе смежных каналов равна $0.05^4 = 0.00000625$, что выдерживает поправки на множественные сравнения. Для оценки взаимосвязи между электрофизиологическим и поведенческими данными использовался коэффициент корреляции Пирсона.

Вторая часть диссертационного исследования была посвящена исследованию влияния продолжительности интервала между предъявляемыми стимулами на амплитуду основных компонентов вызванных потенциалов. В исследовании приняли участие 24 девочки с синдромом Ретта в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст = 9.0 ± 3.1). Диагноз был поставлен на основании клинических диагностических рекомендаций. Основными диагностическими критериями синдрома Ретта включали в себя: 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. 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). Диагноз и был подтвержден специалистом, а также с помощью генетического тестирования (мутация в гене MECP2). Тяжесть синдрома Ретта оценивалась с помощью шкалы оценки тяжести симптомов при синдроме Ретта (Rett Syndrome Severity Scale, RSSS) в модификации (Kaufmann W.E. и др., 2012). Группа типично развивающихся детей включала 32 ребенка в возрасте от 2.5 до 16.9 (средний возраст = 8.8 ± 3.5) лет 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) использовались 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). Также дополнительно в исследование была включена подгруппа 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.

Участникам предъявлялся повторяющийся звуковой стимул (тон 1000 Гц). 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. 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. Большое 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. Регистрация ЭЭГ осуществлялась в слабо освещенной звуконепроницаемой комнате с помощью системы NeuroTravel с 28 электродами. Общая схема исследования представлена на Рисунке 2.

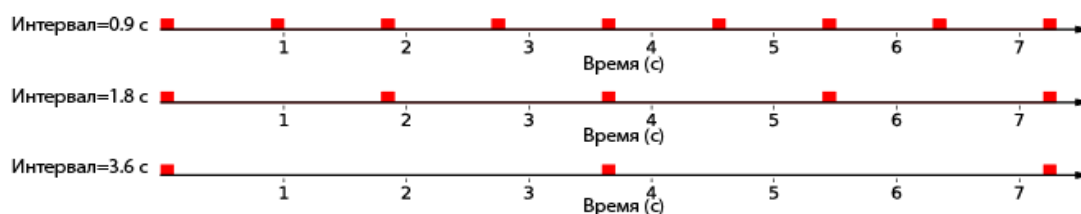


Рисунок 2 – Схема презентации стимулов в исследовании процессов стимул-специфической адаптации. Три линии отражают три блока с разными межстимульными интервалами. Красный квадратик представляет стимул-тон.

Предобработка включала в себя фильтрацию в диапазоне 2-20 Гц, интерполяцию плохих каналов (0-2 канала для каждого участника), коррекцию движений глаз с помощью алгоритма анализа независимых компонент (ICA) (для каждого участника удалялось не более 4 компонента, для верификации компонентов, связанных с артефактами, использовалась платформа ALICE (Soghoian и др., 2021). Данные были сегментированы на эпохи от 200 мс до начала стимула до 500 мс после него. После сегментации применялось автоматическое удаление сегментов с амплитудой более ± 100 мкВ. Эпохи усреднялись отдельно для каждого условия, и приводились в базовой линии в 200 мс до начала стимула. 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 трайлов), 123 ± 20 и 118 ± 18 для каждого из условий соответственно. Для оценки особенностей адаптации слухового вызванного потенциала при синдроме Ретта был выбран канал FCz. Все участники были оценены на предмет выраженности компонентов ВП двумя независимыми экспертами. 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 контрольной группе и группе детей с синдромом Ретта с выраженными компонентами измерения пиковой амплитуды и латентности компонентов проводились автоматически с помощью MNE python и затем верифицировались вручную. За пик принималось максимальное (или минимальное в случае негативных компонентов) значение амплитуды в широких временных окнах:

P1 (33-99 мс), N1 (96-173 мс), P2 (139-264 мс), N2 (210-365 мс), которые были определены 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). Также рассчитывались значения амплитуды плеча для компонентов N1P1, P2N1 и N2P2. Для оценки возрастной динамики стимул-специфической адаптации слухового вызванного потенциала при типичном развитии средние значения амплитуды рассчитывались в разных временных окнах для каждой возрастной группы. Латентность компонентов оценивались по каналу FCz, по усредненным внутри возрастной группы вызванным потенциалам как временная точка, в которой амплитуда данного компонента была максимальной. Средняя амплитуда компонентов рассчитывалась по временному окну, окружающему средние групповые латентности пиков в интервале 30 мс для компонентов P1, N1, P2 и в интервале 50 мс для N2. Далее рассматривались значения амплитуды плечей N1P1, P2N1 и N2P2.

Эффекты, связанные с частотой предъявления стимулов и синдромом Ретта, исследовались с помощью смешанного дисперсионного анализа (ANOVA). 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. 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 интервал 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 внутригрупповым фактором (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.

Модель машинного обучения разрабатывалась для классификации синдрома Ретта на основании амплитуды основных компонентов вызванных потенциалов в различных условиях интервала между стимулами. Рассматривались линейные модели (логистическая регрессия (Cox D.R., 1958), опорно-векторный аппарат с линейным ядром (Cortes C., Vapnik V., 1995)) и древовидные нелинейные модели (случайный лес (Но Т.К., 1995), градиентный бустинг (Friedman J.H., 2001)). Во время обучения модели применялось нормирование для перевода значений признаков в схожий диапазон. Такие 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. В качестве входных параметров использовались 7 значений амплитуды (P1, N1, P2, N2, P1-N1, N1-P2 и P2-N2) для каждого значения интервала 0.9 с, 1.8 с и 3.6 с (всего 21 входной параметр). Рассчитывалась общая модель, принимающая на вход все 21 параметр, 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.

В **третьей главе «Результаты исследования»** приведены основные результаты, полученные в рамках исследования.

Первая часть работы, направленная на изучение влияния тетенизации на амплитуду компонента NP показала, что взаимодействие эффектов тетенизации и типа стимула было значимым для каналов F1, F2, FFC3h, FFC1h, FFC2h, FC1, FCC1h, C1, Cz, CCP1h, которые образуют значимый лобно-центральный кластер (усредненная по всему кластеру статистика ($F(1;24) = 5.7730$; $p = 0.029$, $\eta^2 = 0.194$). На разностной волне (сигнал усреднен внутри кластера каналов, показавших значимые эффекты взаимодействия) можно увидеть, что девиантные стимулы вызывают выраженный негативный компонент примерно через 200 мс (Рисунок 3).

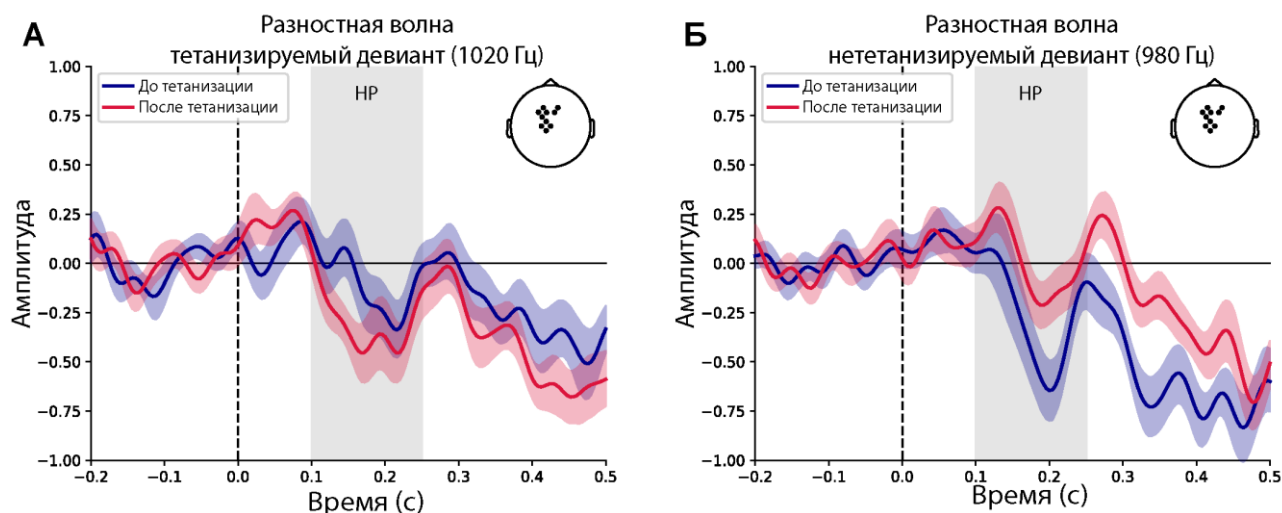


Рисунок 3 – Усредненные разностные волны (ВП на стандартные стимулы минус ВП на девиантные стимулы) для кластера показавшего значимое взаимодействие эффектов тетанизации и стимула А) для тетанизируемого девианта (1020 Гц) Б) для нететанизируемого девианта (980 Гц) до (синяя линия) и после (красная линия) тетанизации. Серая область указывает на временной интервал, в котором рассчитывалась амплитуда НР. Полупрозрачные области соответствует 95 %-ному доверительному интервалу.

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 нететанизированный девиантный стимул, напротив, имеет сниженную амплитуду НР после тетанизации. Было показано, что амплитуда компонента НР в ответ на тетанизируемый тон 1020 Гц не отличалась от амплитуды НР на нететанизируемый тон 980 Гц до тетанизации ($p = 0.175$), но стала значительно больше на нететанизированный тон после тетанизации ($p = 0.002$) (Рисунок 4 (А)).

Корреляция между изменениями, вызванными тетанизацией, на нейрофизиологическом и поведенческом уровне отсутствовала, тем не менее, амплитуда НР, усредненная по всем условиям, коррелировала с индивидуальными различиями в способности различать тона ($R(21) = -0.486$; $p = 0.019$) (Рисунок 4 (Б)).

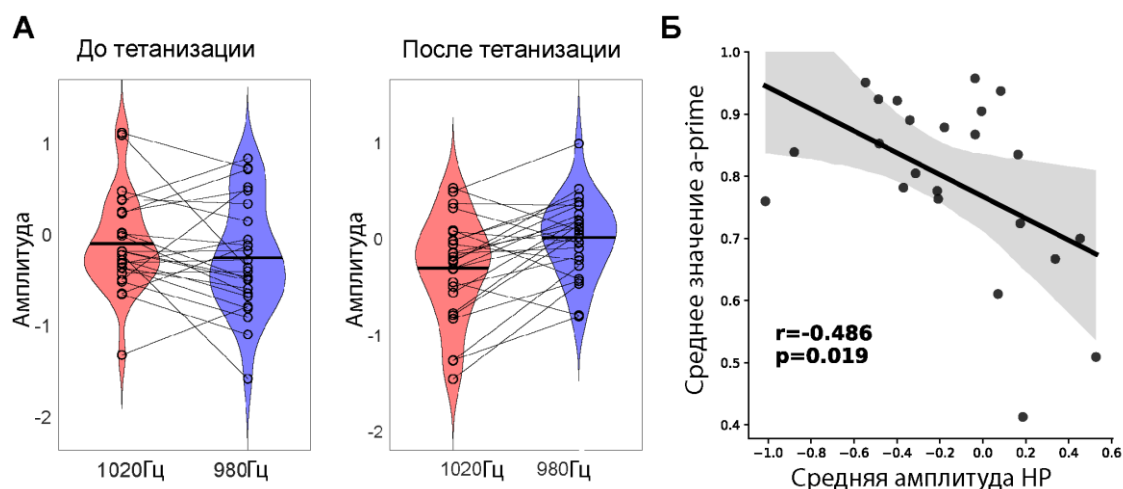


Рисунок 4 – А) Скрипичные графики, демонстрирующие распределения амплитуд НР до и после тетанизации для тетанизируемых девиантных стимулов (1020 Гц) (красная фигура) и нететанизируемых девиантных стимулов (980 Гц) (синяя фигура). Б) Корреляции между индивидуальными различиями в различимости тонов и амплитудой НР.

В части исследования, посвященной рассмотрению процессов стимул-специфической адаптации, были показаны особенности протекания данного процесса в разных возрастных группах. На Рисунке 5 продемонстрированы вызванные потенциалы в условиях различной длительности интервала между стимулами в разных возрастных группах (отведение Cz).

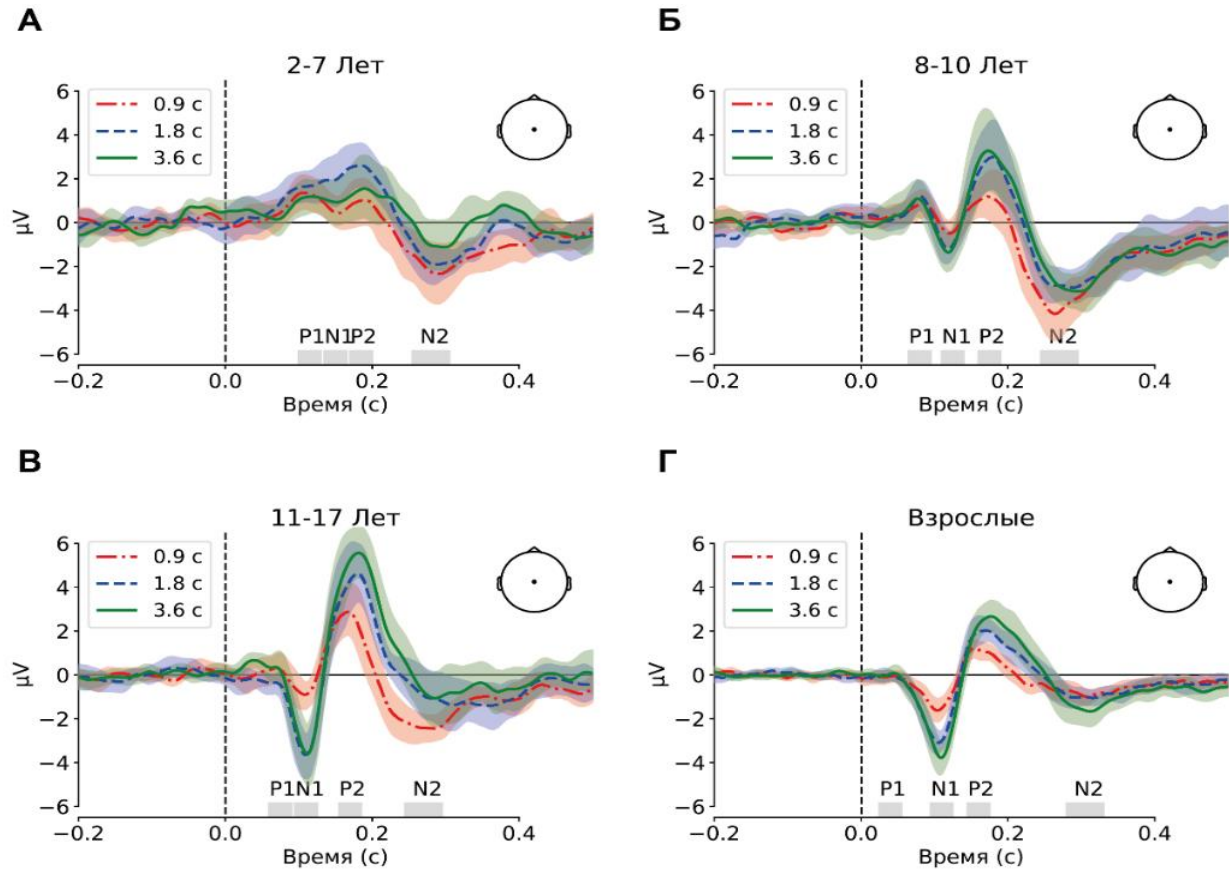


Рисунок 5 – Слуховые вызванные потенциалы (ВП) в трех условиях интервалов между стимулами 0.9 с, 1.8 с и 3.6 с (канал Cz) в разных возрастных группах: А) 2-7 лет, Б) 8-10 лет, В) 11-17 лет Г) взрослые. Серыми полосами обозначены временные интервалы, в которых определялась средняя амплитуда компонентов. Полупрозрачные области соответствует 95 %-ному доверительному интервалу.

Для компонента N1P1 эффект скорости презентации начинает проявляться с подросткового возраста (11-17 лет). В 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 в каналах: F3, FC3, C3, Cz, FCz, C4, T6, TP8 и O2 при этом в каналах Cz, C3, T6 и TP8 наблюдалось значительное увеличение амплитуды компонента N1P1 при возрастании интервала с 1.8 с до 3.6 с. Для амплитуды компонента P2N1 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 в каналах Cz, FCz, CPz, F8, T6. Однако, только в группе взрослых наблюдались значимые различия между условиями 3.6 с и 1.8 с (в канале CPz). В качестве примера обнаруженных эффектов боксплоты, представляющие распределения амплитуд компонентов N1P1 и P2N1 в канале Cz в трех условиях интервалов между предъявлениями стимулов: 0.9 с, 1.8 с и 3.6 с в разных возрастных группах, представлены на Рисунке 6.

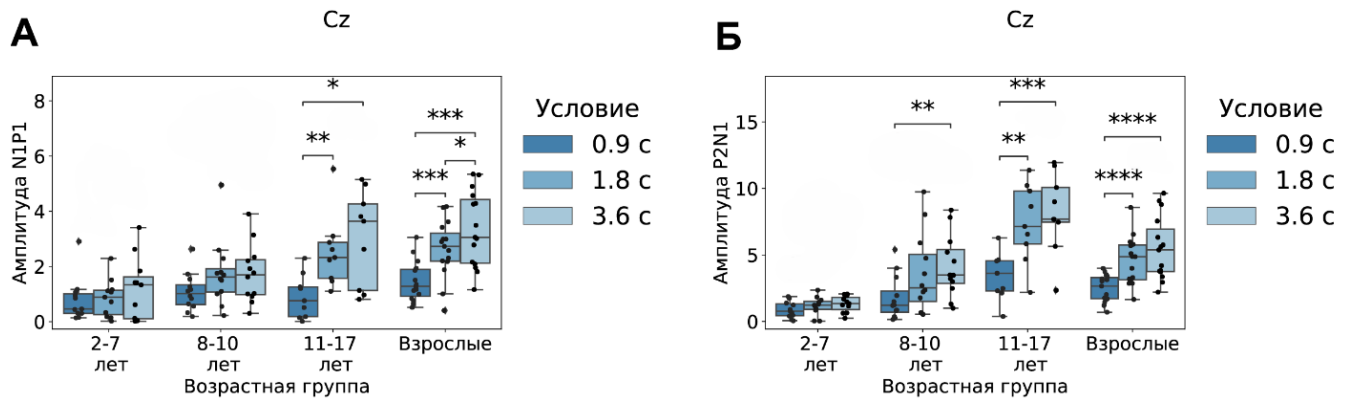


Рисунок 6 – Боксплоты, представляющие распределения амплитуд компонентов А) N1P1 и Б) P2N1 в канале Cz в трех условиях интервалов между стимулами: 0.9 с, 1.8 с и 3.6 с (разные цвета) в разных возрастных группах. Представлены результаты статистического пост-хок анализа (парный Т-тест, звездочками (*) отмечены значимые различия между условиями *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$, ****: $p < 0.0001$)

При рассмотрении особенностей стимул-специфической адаптации при синдроме Ретта было показано, что усредненные слуховые вызванные потенциалы при разной продолжительности интервалов между стимулами, показали ожидаемую картину с выраженными компонентами P1, N1, P2 и N2 у типично развивающихся участников (Рисунок 7). В группе с синдромом Ретта также можно было распознать основные компоненты (особенно ранние).

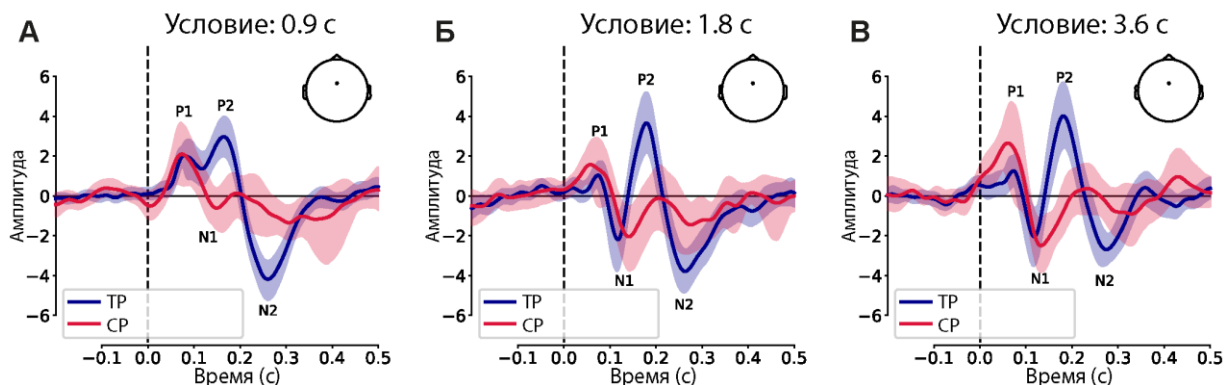


Рисунок 7 – Слуховые вызванные потенциалы (ВП) в трех условиях интервалов между стимулами А) 0.9 с, Б) 1.8 с В) 3.6 с (канал Cz) в типично развивающейся группе (ТР) (синяя линия) и при синдроме Ретта (СР) (красная линия). Полупрозрачные области соответствует 95 %-ному доверительному интервалу.

Как в норме, так и при синдроме Ретта амплитуда компонентов N1P1 и P2N1 уменьшалась при коротком интервале между предъявлениями стимулов (0.9 с) ($F(2;70)=24.957$, $p < 0.001$, $\eta^2=0.416$) и ($F(2;70)=25.737$, $p < 0.001$, $\eta^2=0.301$) соответственно (Рисунок 8 (А и Б)). При синдроме Ретта наблюдалась стагнация амплитуды компонента P2N1 с возрастом, тогда как у типично развивающихся детей его амплитуда с возрастом увеличивалась ($F(1;35)=4.891$, $p=0.034$, $\eta^2=0.123$) (Рисунок 8 (В)). Поздние компоненты (P2N1 и N2P2) при синдроме Ретта были резко снижены независимо от интервала между стимулами ($F(1;35)=5.496$, $p=0.025$, $\eta^2=0.135$) и ($F(1;35)=13.506$, $p < 0.001$, $\eta^2=0.278$) соответственно (Рисунок 8 (Г)). При синдроме Ретта латентность компонентов N1 и P2 была значительно более поздней, чем в типично развивающейся группе ($F(1;35)=6.800$, $p=0.013$, $\eta^2=0.163$) и ($F(1;35)=15.272$, $p < 0.001$, $\eta^2=0.304$) соответственно (Рисунок 8 (Д, Е)).

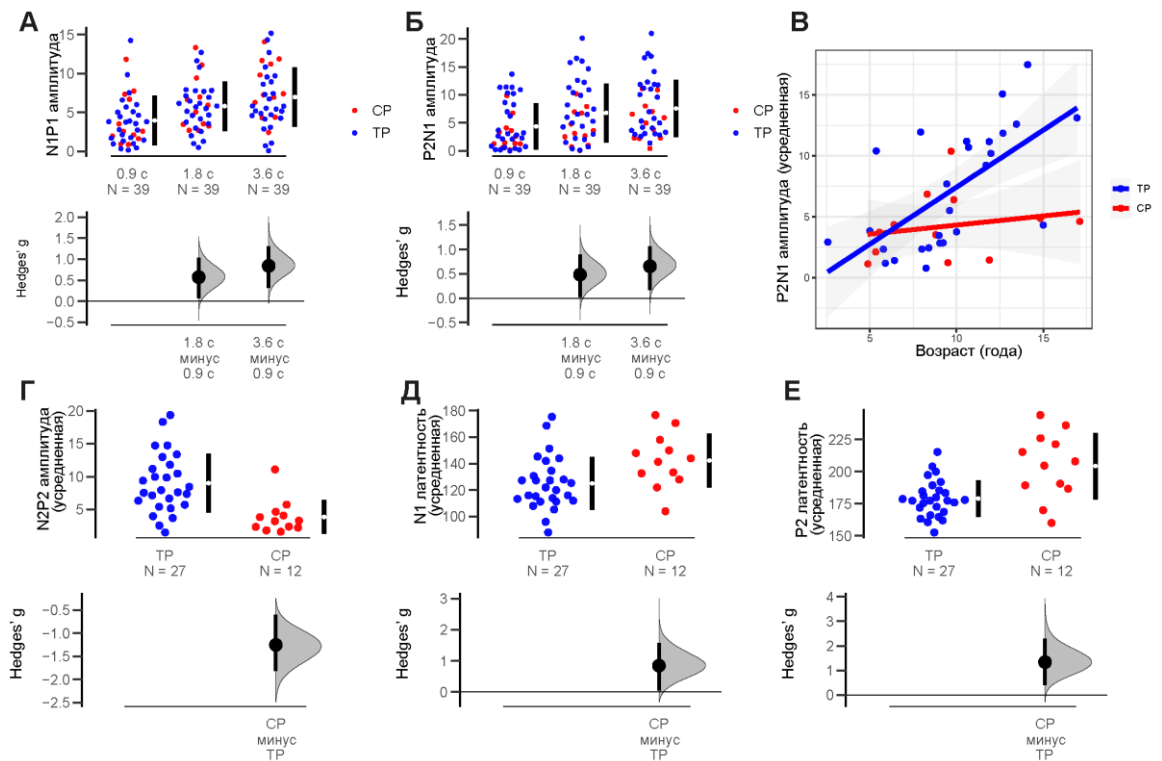


Рисунок 8 – А) Амплитуда N1P1 при разных интервалах между стимулами. Б) Амплитуда P1N2 при разных интервалах между стимулами. В) Увеличение амплитуды P2N1 с возрастом в группе типично развивающихся детей, но не в группе с синдромом Ретта. Г) Снижение амплитуды N2P2 в группе с синдромом Ретта. Д) Задержка латентности компонента N1 при синдроме Ретта по сравнению с типично развивающимися детьми. Е) Задержка латентности компонента P2 при синдроме Ретта по сравнению с типично развивающимися детьми. Точки соответствуют индивидуальным значениям (синие - группе TP, красные - группе CP). На нижней панели рисунков А, Б, Г, Д, Е показан размер эффекта (Hedges' g).

Проводилось определение принадлежности индивида к группе с синдромом Ретта или к контрольной группе. Наилучшие показатели были получены по группе признаков, соответствующих условию 0.9 с (среднеквадратичное значение ROC-AUC = 0.93 ± 0.06). Группы признаков, соответствующие условиям 1.8 с и 3.6 с, имели более низкие оценки (0.88 ± 0.06 и 0.78 ± 0.08 соответственно). Сравнение признаков между условиями показывает, что компонент P2N2, полученный в условии 0.9 с, является наиболее показательным для задачи классификации.

В четвертой главе «Обсуждение результатов» представлено обсуждение результатов, полученных в диссертационном исследовании.

Полученные в исследовании данные об изменении амплитуды компонента НР после ДП-подобной стимуляции соотносятся с феноменом 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). Быстрая слуховая стимуляция также, вероятно, вызывает схожее подавление обработки нететанизируемых тонов, что ранее было продемонстрировано на примере избирательного снижения 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 нейронное представление стимулов соседних частот, что выражается в уменьшении амплитуды компонента НР на нететанизируемый девиантный стимул. Также подтвердилась и другая характеристика долговременной потенциации – продолжительность. Так, нейрофизиологические эффекты тетанизации продолжаются как минимум около 15 минут. Хотя усредненная амплитуда НР коррелирует с общей различимостью тонов, проводимые

поведенческие измерения не были достаточно чувствительными, чтобы обнаружить эффекты тетанизации на поведенческом уровне. Такие результаты могут быть связаны с тем, что используемая поведенческая задача была очень простой, а мера используемая для оценки способности к дискриминации – грубой (основанной на предъявлении малого числа пар тонов).

Обсуждаются полученные данные в рамках исследования общего возрастного изменения в конфигурации вызванных потенциалов. Хотя основные компоненты вызванных потенциалов можно было идентифицировать во всех возрастных группах, компоненты N1 и P2 были заметно снижены в группе 2-7 лет, что соотносится с предыдущими исследованиями (Bishop D.V. и др., 2007; Šeroniene R., Rinne T., Näätänen R., 2002). Компонент P2 у детей часто сливается с сильно выраженным компонентом P1, что обусловлено недоразвитием N1 (Ponton C., Eggermont J., 2001). Снижение амплитуды P1 и N2 с увеличением возраста также соответствует выявленным ранее данным (Sussman E. и др., 2008; Wunderlich J.L., Cone-Wesson B.K., Shepherd R., 2006). 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 (Ponton C.W. и др., 2000).

Амплитуда компонента N1P1 увеличивалась при замедлении скорости презентации только в группах 11-17 лет и взрослых. Предыдущие исследования в целом согласуются с полученными результатами, так эффект скорости презентации для компонента N1 в основном наблюдается в более старшем возрасте (Šeroniene R., Rinne T., Näätänen R., 2002; Sussman E. и др., 2008). Для компонента P2N1 эффект скорости предъявления наблюдался во всех группах, кроме самой младшей. Предыдущие исследования на взрослых выборках показали, что амплитуда P2 увеличивается при длительности интервала между стимулами до 6 с и даже 9.5 с (Jaffe-Dax S., Frenkel O., Ahissar M., 2017; Pereira D.R. и др., 2014). В текущем исследовании впервые было показано, что эффект интервала для компонента P2 присутствует у детей старше 7 лет.

С возрастом модуляция продолжительностью интервала увеличивается, а так же расширяется топография наблюдаемых эффектов. 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 стимул-специфической адаптации (Lu Z., Williamson S., Kaufman L., 1992; Sams M. и др., 1993). Результаты текущего исследования показывают, что по сравнению со 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.

Обсуждаются результаты, полученные в рамках исследования кратковременной пластичности при синдроме Ретта. Модуляция независимых друг от друга компонентов N1P1 и P2N1 продолжительностью интервала между стимулами сохраняется в при синдроме Ретта. Этот результат указывает на типичное функциональное значение этих компонентов и сохранение базовой способности к нейрофизиологической адаптации при синдроме Ретта.

Предыдущие исследования, описывающие слуховые вызванные потенциалы у пациентов с синдромом Ретта, часто подчеркивают их снижение и задержку по сравнению с типично развивающимися детьми (Foxe J.J. и др., 2016; Saby J.N. и др., 2021; Brima T. и др., 2019). Компонент P2 связывают с процессами консолидации в слуховой памяти (Tremblay K.L. et al., 2014). Компонент N2 связывают с торможением нерелевантной информации (Karhu J. et al., 1997) и категоризацией (Ritter W. и др., 1979; Amenedo E., Díaz F., 1998; Näätänen R. и др., 2007; Näätänen R., Simpson M., Loveless N.E., 1982). Таким образом, снижение обоих этих компонентов при синдроме Ретта может быть связано с нарушением этих процессов. Схожие особенности компонентов вызванных потенциалов наблюдаются и в животных моделях синдрома Ретта (у мышей и крыс с нарушенным геном MECP2) (Goffin D. и др., 2011; Engineer C.T. и др., 2015; Liao W. и др., 2012).

Среди типичных изменений, связанных с развитием у группы с синдромом Ретта, сохраняется только увеличение с возрастом амплитуды компонента N1P1. Все остальные

компоненты не демонстрировали типичную возрастную динамику, например, наблюдалась полная стагнация развития компонента P2N1 и отсутствие снижения латентности и амплитуды P1. Отсутствие значимой связи с возрастом при синдроме Ретта, в отличие от типично развивающейся группы, было описано ранее, однако данный результат не имел достаточной мощности для выявления межгрупповых различий в траектории развития (Sysoeva O.V. et al., 2020). Полученные результаты указывают на нарушения в развитии слухового вызванного потенциала, особенно 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 синдрома Ретта. Тем не менее в текущем исследовании значимых корреляций между компонентами ВП и симптоматикой (измеряемой с помощью методики RISS) обнаружено не было. Отсутствие значимых корреляций может быть связано с грубостью выбранной шкалы или с некоторыми трудностями ее адаптации для российской выборки.

Одной из возможных причин отсутствия выраженных вызванных потенциалов у подгруппы участников с синдромом Ретта может быть аномальная фоновая ЭЭГ активность, которая является одной из особенностей данного синдрома (Hagberg B. et al., 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. et al., 2001; Smirnov K. et al., 2021). Является ли такое «отсутствие вызванных потенциалов» характеристикой некоторых участников с синдромом Ретта или следствием технических проблем – предмет 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 стимуляции (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 ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации, опубликованные в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России

1. **Kostanian D**, Kleeva D, Soghoyan G, Rebreikina A, Sysoeva O. Opposite effects of rapid auditory stimulation on tetanized and non-tetanized tone of adjacent frequency: Mismatch negativity study/Kostanian D, Kleeva D, Soghoyan G, Rebreikina A, Sysoeva O. //Plos one. – 2023. – Т. 18. – №. 8. – С. e0289964. – DOI 10.1371/journal.pone.0289964.
2. **Kostanian D**, Rebreikina A, Voinova V, Sysoeva O. Effect of presentation rate on auditory processing in Rett syndrome: event-related potential study/Kostanian D, Rebreikina A, Voinova V, Sysoeva O. //Molecular Autism. – 2023. – Т. 14. – №. 1. – С. 40. – DOI 10.1186/s13229-023-00566-1.
3. **Kostanian D**, Rebreikina A, Sysoeva O. Developmental Changes in Presentation Rate Effect on Auditory Event-Related Potential through Childhood to Adulthood/Kostanian D, Rebreikina A, Sysoeva O.// RUDN Journal of Psychology and Pedagogics. – 2024. – Т. 21. - № 1 – С. 108-127. – DOI 10.22363/2313-1683-2024-21-1-96-114.

Публикации, опубликованные в изданиях, индексируемых в международных базах данных:

4. Kleeva D, Soghoyan G, Rebreikina A, **Kostanian D**, Neklyudova A, Sysoeva O. Generalization of sustained neurophysiological effects of short-term auditory 13-Hz stimulation to neighbouring frequency representation in humans/Kleeva D, Soghoyan G, Rebreikina A, Kostanian D, Neklyudova A, Sysoeva O.//European Journal of Neuroscience. – 2022. – Т. 55. – №. 1. – С. 175-188. – DOI 10.1111/ejn.15513.
5. Sharaev M, Nekrashevich M, **Kostanian D**, Voinova V, Sysoeva O. Auditory event-related potential differentiates girls with Rett Syndrome from their typically-developing peers with high accuracy: machine learning study/Sharaev M, Nekrashevich M, Kostanian D, Voinova V, Sysoeva O.//Cognitive Systems Research. – 2024. – С. 101214. – DOI 10.1016/j.cogsys.2024.101214.

Прочие публикации:

6. **Костанян Д. Г.**, Сысоева О.В. Влияние слуховой стимуляции на различение стимулов на физиологическом и поведенческом уровнях/ Костанян Д. Г., Сысоева О.В.// Психология сегодня: актуальные исследования и перспективы: материалы Всероссийского психологического форума : в 2 томах (Екатеринбург, 28–30 сентября 2022 года). — Екатеринбург : Издательство Уральского университета, 2022. — ISBN 978-5-7996-3515-2. — ISBN 978-5-7996-3579-4 (том 2). — Том 2. — С. 87-91.
7. **Kostanian D**, Rebreikina A, Voinova V, Sysoeva O. Atypical adaptation of auditory event-related potential (ERP) in children with Rett syndrome/Kostanian D, Rebreikina A, Voinova V, Sysoeva O.//Clinical Neurophysiology. – 2022. – Т. 141. – С. S99.

Подписано в печать 14.11.2024
Формат 60 x 90 1/16. Печ. л. 1,5
Тираж 30 экз. Заказ № 2042981

Отпечатано в типографии «Сору.гу»
354340, Краснодарский край, г. Сочи, ул. Демократическая 27А