Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«Казанский (Приволжский) федеральный университет»

На правах рукописи

СУЧКОВ

Дмитрий Сергеевич

Веретенообразные осцилляции как ритм горизонтальной синхронизации нейронной активности бочонковой коры новорожденных крыс

03.03.01 - физиология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
к.м.н., н.с.
Минлебаев Марат Гусманович

Казань - 2019

Содержание

ВВЕДЕНИЕ 4

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 13

1.1 Классический сенсорный путь системы вибрисс крыс 13

1.2 Стадии развития соматосенсорной коры. 18

1.3 Два основных типа активности в бочонковой коре новорожденных крыс 25

1.4 Формирование соматосенсорных карт в бочонковой коре 30

1.5 Внутренний оптический сигнал в бочонковой коре 34

2 ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ 37

2.1 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 37

2.1.1 Этическое одобрение 37

2.1.2 Хирургическая подготовка животного к эксперименту 37

2.1.3 Протокол стимуляции вибрисс 38

2.1.4 Регистрация внутреннего оптического сигнала 39

2.1.5 Регистрация электрофизиологического сигнала 42

2.1.6 Предварительная обработка данных 44

2.1.7 Спектральный анализ данных 44

2.1.8 Анализ синхронности мультиклеточной активности разных регионов головного мозга 47

2.1.9 Метод оценки частоты и фазы синхронизации между мультиклеточной активностью осцилляторных ритмов разных регионов головного мозга 49

2.2 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ 53

2.2.1 Параметры вызванных сигналов в гранулярном слое соматосенсорной коры при одновременной стимуляции множества вибрисс 53

2.2.1.1 Параметры вызванного внутреннего оптического сигнала 54

2.2.1.2 Временные и частотные параметры вызванных ритмов электрической активности 56

2.2.1.3 Частотно-фазовая привязка вызванной МКА к циклам ЛПП вызванной электрической активности 61
2.2.1.4 Синхронность вызванной МКА 63
2.2.2 Параметры вызванной активности в бочонке не получающем прямой сенсорный вход при одновременной стимуляции множества вибрисс 67
2.2.2.1 Параметры вызванного внутреннего оптического сигнала 68
2.2.2.2 Временные и частотно-фазовые параметры активности 70
3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ 82
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 90

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Общая организация структур головного мозга заложена на генном уровне. Однако, дальнейшее развитие и установление синаптических связей между ними осуществляется за счет действия многих факторов, важнейшим из которых является нейронная активность [11, 15]. Кора больших полушарий у новорожденных крыс является одним из интенсивно развивающихся отделов мозга. Например, соматосенсорная кора, на протяжении первых недель после рождения демонстрирует колоссальные морфологические и функциональные изменения. Кортикальные представительства вибрисс образуют в ней так называемую бочонковую кору, а критический этап настройки кортикальной карты бочонковой коры приходится на первую неделю [194]. В этот период, происходит сегрегация проекционных полей вибрисс [140]. Удаление прямого сенсорного входа во время этого периода путем уничтожения периферического сенсорного аппарата (вибрисс) приводит к необратимым изменениям как в функциональном, так и анатомическом устройстве кортикальных представительств [60, 194]. Кроме того, первая неделя после рождения является периодом повышенной пластичности бочонковой коры [177]. Таким образом, развитие соматосенсорной коры головного мозга новорожденных крыс во время первой недели поснатального периода во многом определяется именно наличием активности [35, 96, 119, 137, 209].

Во время первой недели после рождения в бочонковой коре у грызунов наблюдаются уникальные для этого периода развития ритмы осцилляторной электрической активности, такие как ранние гамма осцилляции, а также веретенообразные осцилляции [35, 96, 137, 209]. При этом оба ранних ритма могут быть вызваны как стимуляцией вибрисс, так и наблюдаться при регистрации спонтанной активности, когда вибриссы находятся в состоянии покоя. Каждый ранний ритм в свою очередь может быть вызван определенным

типом стимуляций: кратковременное (~10мс) отклонение единичной вибриссы вызывает раннюю гамма осцилляцию, а, например, электрическая стимуляция участка морды, содержащего вибриссы, вызывает веретенообразную осцилляцию. Интересно также отметить, что эти ранние ритмы активности бесследно исчезают после окончания критического периода развития соматосенсорной и зрительной систем, что косвенно свидетельствует об их вовлечении в формирование кортикальных карт.

Степень разработанности проблемы

Ранее было предположено, что отдельные группы нейронов могут коррелировать на частотах гамма диапазона [137, 179]. Поэтому, можно рассматривать раннюю гамма осцилляцию как ритм вертикальной синхронизации между топографически связанными между собой кортикальным и таламическим представительством вибриссы [137]. Таким образом, можно также предположить, что роль ранней гамма осцилляции заключается в информировании о наличии прямого сенсорного входа. Однако, несмотря на большое количество работ описывающих характер веретенообразных осцилляций [35, 96, 119, 138, 209] их роль остается слабо изучена. Поэтому, в данной работе было проведено исследование роли веретенообразной осцилляции в каждом представительстве вибриссы в бочонковой коре во время периферического сенсорного возбуждения путем одновременной активации множества вибрисс.

Цель исследования

Целью данного исследования являлось определение роли ранних ритмов активности в представительствах вибрисс в бочонковой коре соматосенсорной коры головного мозга новорожденных крыс во время первой недели развития при одновременной активации множества сенсорных входов.

Задачи исследования

1. Найти доминирующие ритмы электрической активности в бочонковой коре соматосенсорной системы новорожденных крыс во время одновременной стимуляции множества вибрисс.

2. Разработать метод, позволяющий оценить синхронность между мультиклеточной активностью в представительствах вибрисс бочонковой коры во время одновременной стимуляции множества вибрисс.

3. Описать степень синхронности ритмов, наблюдаемых в представительствах вибрисс бочонковой коры во время одновременной стимуляции множества вибрисс.

Научная новизна работы

Впервые были изучены и охарактеризованы вызванный электрический и внутренний оптический сигнал в бочонковой коре при одновременной стимуляции множества вибрисс. Было продемонстрировано наличие вызванной мультиклеточной активности и внутреннего оптического сигнала в представительстве удаленной (или неподвижной) вибриссы во время одновременной стимуляции множества окружающих ее вибрисс. В то же время стимуляция единичной вибриссы приводила к достоверному отсутствию мультиклеточной активности и внутреннего оптического сигнала в представительствах соседних вибрисс в бочонковой коре. Кроме того, было показано, что при одновременной стимуляции множества вибрисс вызванная электрическая активность в представительстве вибриссы имеет как доминирующие частоты в бета диапазоне, характерные для веретенообразных осцилляций, так и выраженную частотную составляющую в гамма диапазоне, являющуюся принципиальной для ранней гамма осцилляции. Были найдены и описаны характерные параметры мультиклеточной активности (мощность, задержка относительно стимула, время синхронизации) во время одновременной стимуляции множества вибрисс. Также впервые было продемонстрировано, что

при одновременной стимуляции множества вибрисс мультиклеточная активность в представительствах разных вибрисс в бочонковой коре синхронизируется на доминантной частоте веретенообразной осцилляции в бета диапазоне. Более того, было впервые показано, что при одновременной стимуляции множества вибрисс в представительстве удаленной (или неподвижной) вибриссы наблюдается мультиклеточная активность, синхронная в частотах бета диапазона с мультиклеточной активностью представительств стимулируемых вибрисс.

Теоретическая и практическая значимость работы

В данном исследовании показана роль веретенообразной осцилляции в синхронизации мультиклеточной активности между соседними представительствами вибрисс бочонковой коры соматосенсорной системы новорожденной крысы во время одновременной стимуляции множества вибрисс. Такой тип стимуляции является доминантным во время нахождения новорожденной крысы в гнезде в естественных условиях [4]. Основное значение результатов проведенных исследований состоит в обнаружении предпосылок частотного кодирования информации об обширности сенсорного входа у новорожденных крыс во время первой недели после рождения. Во время одновременной стимуляции множества вибрисс в представительстве каждой вибриссы в бочонковой коре было обнаружено присутствие как ранних гамма осцилляций, так и веретенообразных осцилляций. При этом ранняя гамма осцилляция отвечала за получение прямого сенсорного входа и синхронизировала мультиклеточную активность исключительно в пределах соответствующего представительства вибриссы и была асинхронна с ранними гамма осцилляциями соседних представительств вибрисс в бочонковой коре. В свою очередь, веретенообразная осцилляция поддерживала горизонтальную синхронизацию между соседними представительствами вибрисс в бочонковой коре. Исходя из этого можно предположить, что ритм веретенообразной осцилляции кодирует информацию об одновременной задействованности многих вибрисс за счет

кооперирования ритмов активности отдельных представительств вибрисс. При этом мультиклеточная активность кортикальных представительств вибрисс синхронизируется на частоте бета диапазона, совершая синфазные колебания. Более того, представительства удаленных вибрисс, при условии стимуляции множества вибрисс, также оказываются вовлеченными в осцилляции в бета диапазоне. Исследование амплитуды внутреннего оптического сигнала также продемонстрировало наличие достоверного вызванного ответа в представительстве удаленной вибриссы во время обширной стимуляции. Это позволяет связать наличие гемоваскулярного ответа и присутствие мультиклеточной активности в кортикальном представительстве удаленной вибриссы в единый феномен.

Таким образом, проведенные исследования имеют теоретическое и практическое значение, так как полученные экспериментальные данные позволяют шире понять физиологический смысл осцилляторных ритмов. Ранее было показано, что в кортикальной электрической активности мозга недоношенных детей также присутствуют ритмы подобные веретенообразной осцилляции и называемые дельта-браш (англ. delta-brush) [105, 136, 195]. Более того, в последних исследованиях активности аудиторной коры недоношенных детей было обнаружено наличие ритмов подобных ранней гамма осцилляции [91]. Таким образом, ритмы ранней активности недоношенных детей человека проявляют значительное сходство с ритмами ранней активности новорожденных крыс. Это позволяет предположить, что механизмы их генерации могут иметь общие составляющие. Так как наличие дельта-браш и гамма осцилляций в активности коры головного мозга человека являются физиологическими метками ее развития [91, 145], то представление о механизмах их генерации позволит диагностировать и, возможно, предотвращать наличие когнитивных и неврологических расстройств.

Методология и методы исследования

Исследования проводились *in vivo* на новорожденных крысах Wistar в первую неделю после рождения (P4-7). Крысы находились под уретановой анестезией (конечная концентрация анестетика составляла 1.5 г/кг) в течение всего эксперимента. Для регистрации внеклеточной активности использовались многоплечевой электрод, каждое плечо которого размещалось в представительстве вибриссы в бочонковой коре. Были использованы следующие стимуляционные протоколы: 1) стимуляция единичной вибриссы (ЕВ); 2) одновременная стимуляция всех вибрисс (ЕВ+ВВ); 3) одновременная стимуляция всех вибрисс с предварительным удалением/исключением одной из них (ВВ). Удаление/исключение вибрисс производилось двумя методами: 1) вытягивание вибриссы из содержащего ее фолликула; 2) накрытие вибриссы защитным кожухом. Стимуляция вибрисс проводилась двумя способами: 1) для ЕВ единичная вибрисса помещалась в кольцо из металлической проволоки, соединенной с пьезоэлектрическим элементом, на который подавался кратковременный (~10 мс) электрический импульс и 2) для ЕВ+ВВ и ВВ на вибриссы направлялся кратковременный (~10 мс) пневматический стимул.

Исследование характеристик вызванного электрического ответа было произведено с помощью оценки параметров мультиклеточной активности. Оценивались частотно-временные и количественные характеристики мультиклеточной активности: относительная частота, временная задержка относительно стимула, спектральные характеристики. В процессе выполнения работы был разработан метод позволяющий оценивать частоты и фазы синхронизации эпизодов осцилляторной мультиклеточной активности вне зависимости от ее количества. С помощью этого метода были описаны частоты на которых вызванная активность разных представительств синхронизировалась во время стимуляции вибрисс. Исследование локального полевого потенциала

проводилось для установления доминирующих частот и фильтрации на этих частотах для реализации разработанного метода.

Также вызванный ответ был исследован с точки зрения изменения оптических свойств биологической ткани во время возбуждения. Ранее было показано, что изменение водно-солевого баланса, связанное с электрической активностью нейронов, также может быть использовано как маркер нейронной активности [218]. Наличие в головном мозге электрической активности любого типа указывает на то, что произошло возбуждение определенных групп нейронов. В свою очередь процесс активации нейрона опосредован клеточными механизмами, поддержание которых приводит к увеличению числа метаболических реакций с участием аденозинтрифосфорной кислоты и кислорода [122]. Для поддержания необходимого уровня кислорода в месте его интенсивного потребления сосудистая система вынуждена реагировать, что проявляется в виде расширения сосудов, изменении концентрации гемоглобина и т.д. [70]. Кроме того во время возбуждения меняются также и физические размеры нейронов, что в первую очередь связано с интенсивным транспортом ионов и воды [86, 128]. Таким образом, все это приводит к изменению оптических свойств биологической ткани. Такие изменения оценивались путем сравнения интенсивность отраженного от бочонковой коры света до и после возбуждения сенсорной периферии.

Исследование активности мозга с помощью двух методов, основанных на разных физических принципах возникновения вызванного ответа, позволило произвести дополнительную оценку достоверности полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту

- Одновременная сенсорная стимуляция множества вибрисс вызывает осцилляторный ответ как в гамма (ранняя гамма осцилляция), так и в альфа/бета (веретенообразная осцилляция) частотных диапазонах в бочонковой коре новорожденных крыс.

- Ранние гамма осцилляции асинхронны между вовлеченными в вызванный ответ кортикальными представительствами одновременно стимулируемых вибрисс.
- Веретенообразная осцилляция синхронизирует нейронную активность во всех вовлеченных в вызванный ответ кортикальных представительствах вибрисс во время одновременной сенсорной стимуляции вибрисс.

Личный вклад диссертанта в исследования

Приведенные в работе данные получены при личном участии соискателя на всех этапах работы, включая составление плана исследования, проведение экспериментов, разработку методов, обработку полученных данных, их анализа и интерпретации, оформление публикаций.

Достоверность полученных данных и апробация результатов

Использование статистических критериев при значительном количестве экспериментов и использовании независимых методических подходов к анализу полученных экспериментальных результатов определяют высокую статистическую достоверность полученных данных.

Материалы работы представлены на Международной конференции GDR2904 Multielectrode systems and Signal processing for Neuroscience (Париж, Франция, 2014), Международной научной конференции «Трансляционная медицина, настоящее и будущее» (Казань, Россия, 2016), II Международной научной конференции «Наука будущего» (Казань, Россия, 2016), VI Международной межвузовской научно-практической конференции Инновационные технологии и передовые решения (Бишкек, Киргизия, 2018), Международной конференции 52nd Annual Scientific Meeting of the European Society for Clinical Investigation (Барселона, Испания, 2018), Международной научной конференции-школе молодых ученых «Заболевания мозга: вызов XXI века» (Казань, Россия, 2018), XI Международном форуме нейробиологов FENS (Берлин, Германия, 2018).

Работа выполнена при поддержке гранта Правительства РФ ведущим ученым №11.G34.31.0075, гранта РНФ №16-15-10174, а также за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

Публикации результатов исследований

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 3 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, включенных в систему цитирования Scopus, Web of Science и рекомендованных ВАК.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 113 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования, заключения, списка сокращений и списка литературы; иллюстрирована 33 рисунками. Список цитируемой литературы содержит 218 источников, из них 8 отечественных и 210 иностранных авторов.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Классический сенсорный путь системы вибрисс крыс

Одним из основных аппаратов познания окружающей среды у крыс является располагающаяся на каждой стороне морды животного система вибрисс. Вибриссы, в отличие от обычных (пелагических) волос, имеют большую длину и толщину, большие фолликулярные аппараты и визуально идентифицируемые представления в соматосенсорной коре. Эти вибриссы принято функционально объединять в пять горизонтальных рядов, обозначаемых начальными буквами латинского алфавита от A до E в дорсально-вентральном направлении (Рисунок 1). В каждом ряду нумерация вибрисс идет в каудально-ростральном направлении. Существует также четыре дополнительно обозначаемые вибриссы, находящиеся в междурядье в начале каждого ряда и обозначаемые начальными буквами греческого алфавита [205].

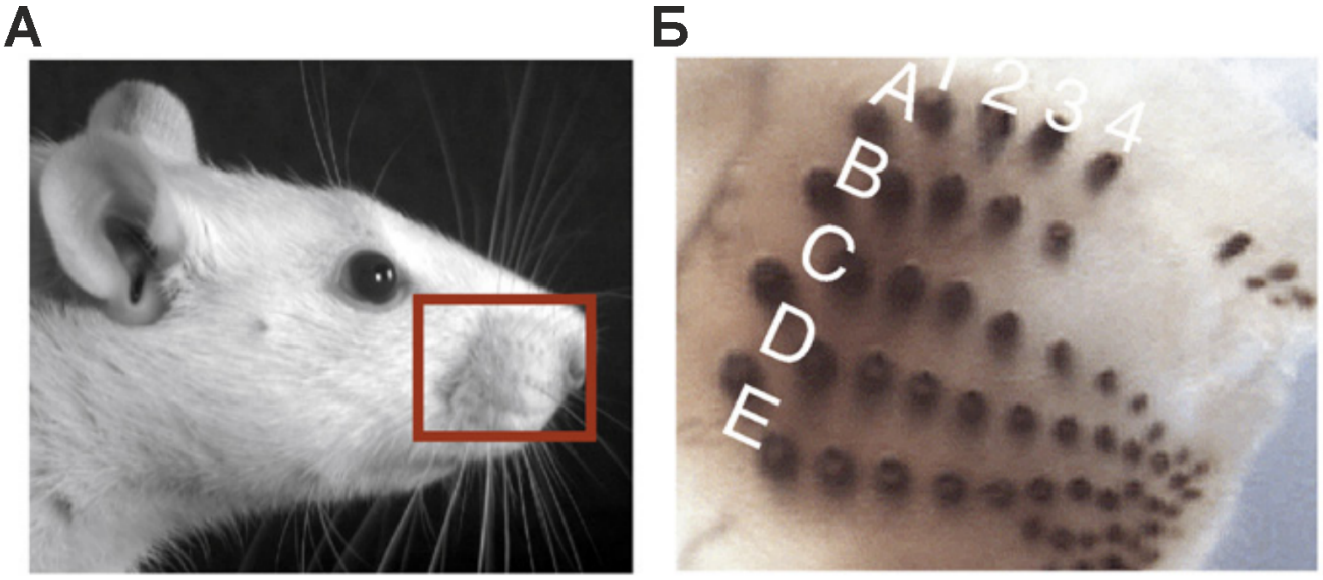

Рисунок 1 - Расположение чувствительных вибрисс крыс. А) Положение вибрисс на морде животного. Б) Окрашенные (черный) области положения фолликулов вибрисс и соответствующие обозначения (белый текст). Рисунок заимствован (с изменениями) из обзора Knutsen and Ahissar, 2009 [104].

Сенсорная информация, полученная вибриссами, приходит в кору головного мозга через несколько различных сенсорных путей. Каждый такой путь состоит из трех нейронов, связывающих сенсорный комплекс рецепторов находящихся на уровне волосяного фолликула вибриссы с корой головного мозга: тригеминальный (тройничный) ганглиозный нейрон, тригеминально/таламический нейрон и таламокортикальный нейрон [125, 193, 205]. Наиболее значимыми сенсорными путями являются лемнискальный, паралемнискальный и экстралемнискальный пути (Рисунок 2) [20, 49, 212]. Значение этих путей заключается в передаче разных параметров сенсорных ответов вибрисс. Конечным регионом проекции, например, лемнискального пути является область S1 соматосенсорной коры головного мозга крысы [9, 84, 157]. При этом клетками-мишенями являются возбуждающие нейроны (шипиковые звездчатые нейроны, пирамидные звездчатые и пирамидальные нейроны [146, 182]), расположенные в 4-ом (гранулярном) слое S1 и, в меньшей степени, пирамидальные и вставочные нейроны расположенные во 2-3 слоях и в 5-6 слоях [58].

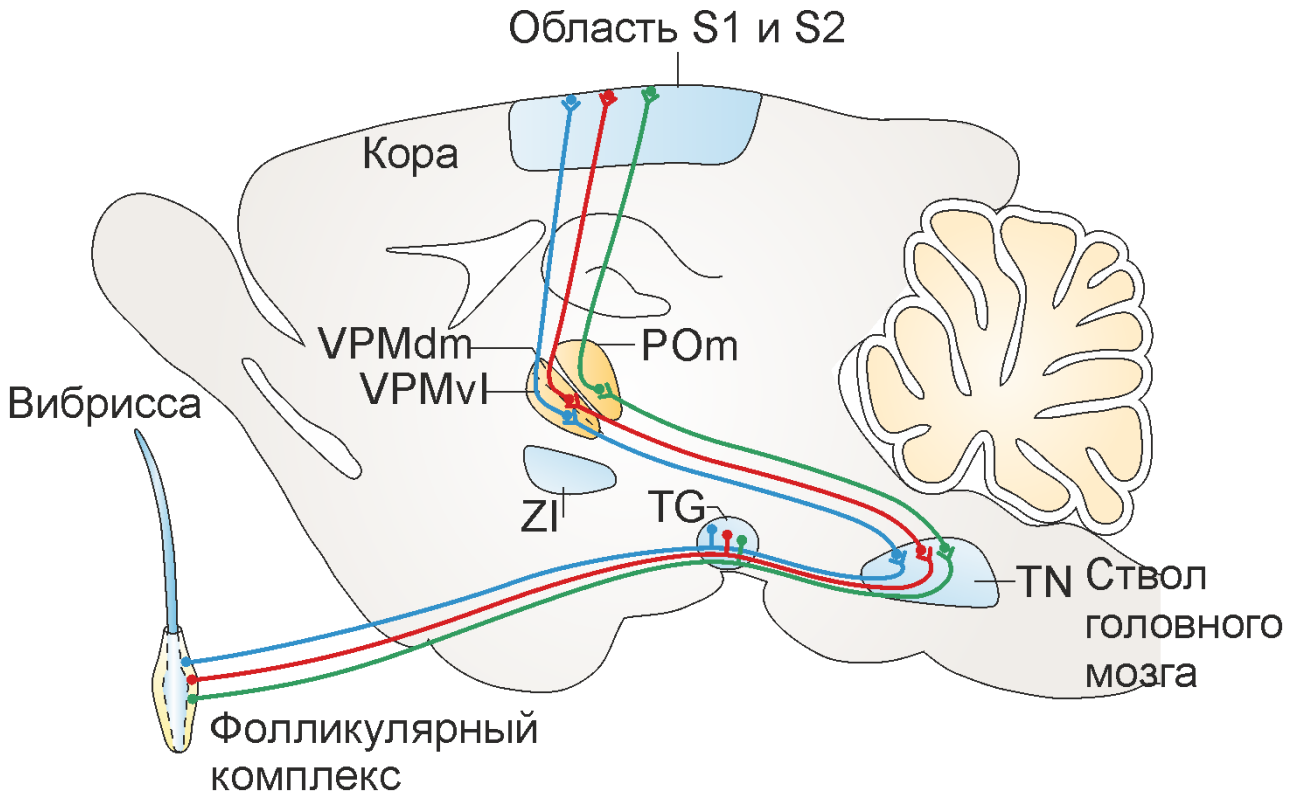

Рисунок 2 - Основные сенсорные пути в головном мозге крысы. Лемнискальный (красный) путь, экстралемнискальный (синий) путь и паралемнискальный (зеленый) путь. Точки соответствующих цветов обозначают синаптическую связь. Рисунок заимствован (с изменениями) из статьи Diamond et al., 2008 [49].

Первая попытка описания слоевого разделения коры была предпринята немецким и австрийским ученым Мейнертом в 1867 году [88]. Принято считать, что соматосенсорная кора классически разделена на 6 слоев [143]. Такая архитектура базируется на количестве, размере и плотности расположения нейронов в разных слоях, что демонстрирует характерную закономерность для каждого слоя как качественно, так и количественно. Нумерация, стандартное название и псевдонимы слоев составляют следующую структуру: 1-ый слой (молекулярный / -), 2-ой слой (внешний гранулярный / корпускулярный), 3-ий слой (внешний пирамидальный / пирамидальный), 4-ый слой (внутренний гранулярный / гранулярный), 5-ый слой (внутренний пирамидальный /

ганглиозный), 6-ой слой (многообразный / полиморфный). Здесь и далее в терминологии будут использоваться псевдонимы слоев. При этом приняты следующие обозначения: слои 1-3 являются супрагранулярными слоями, а слои 5-6 - инфрагранулярными. Однако, следует отметить, что при рассмотрении мелкомасштабных морфологических свойств нейронов и, особенно, их синаптических связей, существует предположение, что следует выделять более 6 слоев. Это предположение основано на гипотезе о том, что слоевая организация позволяет наиболее экономичный и эффективный способ соединения нейронов [89]. Кроме того, поскольку дендритная система пирамидальных нейронов может распространяться на несколько слоев, а также невозможность определения точного расположения вставочных нейронов не позволяют описать функциональную значимость существующей модели слоевой структуры. Во время первой недели после рождения супрагранулярные слои соматосенсорной коры считаются слаборазвитыми [25]. В отличие от них, например, в БК гранулярный слой представляет собой так называемые бочонки (от barrel (англ.) - бочонок), сформированные морфологически разделенными образованиями из тел клеток функциональных нейронов [205]. Каждый из таких бочонков располагается в морфофункциональной единице — кортикальной колонке, где дендритная и аксонная система возбуждающих нейронов имеет преимущественно вентрально-дорсальную архитектуру.

Лемнискальный путь проходит сквозь принципиальные тригеминальные ядра и имеет дальнейшую проекцию в дорсомедиальную долю вентропостериомедиального таламического ядра (VPM) (Рисунок 2). Цитоархитектурные единицы, аналогичные бочонкам гранулярного слоя, располагаются как в тригеменальных, так и в VPM и называются, соответственно, баррелеты и баррелоиды. В коре основным таламорецепиентным слоем лемнискального пути является 4-ый (гранулярный) слой, поскольку в нем наблюдается наибольшая плотность таламокортикальных аксонов на единицу

длины дендритов [31, 84, 146]. Необходимо отметить, что эти таламокортикальные афферентные входы проецируют как на возбуждающие, так и на тормозные нейроны гранулярного слоя [24]. Кроме того, аксоны нейронов VPM также проецируют на пирамидальные и вставочные нейроны, расположенные во 2-3, 5B и 6A слоях [134, 135, 146]. Большая часть синаптических контактов образуется именно с возбуждающими нейронами, потому что количество возбуждающих нейронов во многом превосходит количество тормозных [111, 135]. С помощью лемнискального пути в S1 регион (Рисунок 2) передается как тактильная, так и сенсомоторная информация о принудительном движении вибрисс [212].

Экстралемнискальный путь проходит сквозь интерполярное спинальное тригеминальное ядро и имеет дальнейшую проекцию в вентролатеральную долю VPM (Рисунок 2). Таламокортикальные афферентные входы экстралемнискального пути разреженно проецируют в 3 и 6 слои, а также в септальную область между бочонками S1 региона соматосенсорной коры и их конечные мишени на данный момент мало изучены. Однако, они также плотно иннервируют 4 и 6 слой региона S2 (Рисунок 2). Информация же, которую передает в S1 и S2 регионы соматосенсорной коры экстралемнискальный путь является исключительно тактильной [212].

Паралемнискальный путь также пролегает сквозь интерполярное спинальное тригеминальное ядро. Однако, он имеет дальнейшую проекцию в постериомедиальное таламическое ядро (POm) (Рисунок 2). В Pom нет таких цитоархитектурных единиц как баррелоиды в VPM. В S1 регионе соматосенсорной коры основными слоями таламокортикальных проекций паралемнискального пути являются 1-2 и 5A слои. Кроме того, они так же иннервируют септальное пространство между бочонками 4-го слоя [6, 134, 146, 204], а также 3 слой, где они перекрываются с VPM аксонами. Афферентные входы из VPM и POm были предложены в качестве составных элементов

отдельных внутрикортикальных путей, «бочонковой» и «септальной» колонки [6]. Предполагается, что в слое 5А афферентные входы из Pom устанавливают синаптическую связь с базальными дендритами пирамидальных нейронов 5А слоя [156], в то время как в слоях 1-2 их мишенями могут быть как пучки дендритов пирамидальных нейронов 2,3 и 5 слоев, так и вставочные нейроны 2-3 слоя. Паралемнискальный путь передает только сенсомоторную информацию о движении вибрисс[212].

Необходимо подчеркнуть что возбуждающие афферентные входы хотя бы от одного из этих путей получают все слои бочонковой коры [6, 40, 134, 146]. Однако, в данном исследовании рассматривалась задействованность только сенсорных лемнискальных путей, потому что они имеют прямые проекции в гранулярный слой и передают тактильную информацию. Для этого оценивались параметры ЛПП и МКА в гранулярном слое разных кортикальных представительств вибрисс при разной топографии сенсорного входа.

1.2 Стадии развития соматосенсорной коры.

Кора головного мозга позвоночных животных во время своего развития (неокортекс) демонстрирует определенную временную последовательность проявления разной по своим параметрам спонтанной и вызванной электрической активности. Основываясь на пространственно-временных характеристиках этих ритмов активности, а также на структурной клеточной организации и характере синаптических связей нейронов можно выделить четыре основных этапа развития неокортекса (Рисунок 3). Первая стадия — это стадия редкой, асинхронной активности единичных клеток. Вторая стадия — стадия коррелированной клеточной активности, обусловленной наличием электрических синапсов между нейронами. Третья стадия — стадия локальной “вспышечной” активности, обеспечиваемой ранними химическими синапсами. Четвертая стадия — стадия образования “зрелой” клеточной активности [52, 55, 80, 97]. Стадии 1-3 характеризуются уникальными спонтанными и сенсорно-вызванными

проявлениями активности и могут рассматриваться как «вегетативные состояния». Переход на стадию 4 сопровождается проявлением грызунами исследовательского поведения, активным целенаправленным движением вибрисс и появлением зрения и слуха [37]. Поскольку разные нейронные системы изменяют свою функциональную значимость по мере своего развития не синхронно, то на данной стадии развития разные виды электрической активности могут быть представлены одновременно.

Стадия 1. В этот период в неокортексе можно наблюдать спонтанные медленные внутриклеточные кальциевые переходные процессы. Это можно сделать, например, с использованием методов оптической визуализации на эмбриональных стадиях развития [142, 190]. Нейрогенез [151, 201], миграция нейронов [11] и клеточная специализация [112] - все эти явления критически зависят от пространственно-временных характеристик внутриклеточных кальциевых переходных процессов. В то же время в мембранах нейронов идет постепенное формирование основы будущих классических потенциалов действия (ПД) - потенциал-зависимых натриевых и калиевых каналов [127, 142]. Однако, сразу после рождения (день после рождения [P] 0) в соматосенсорной коре незрелые пирамидальные нейроны при деполяризующей инъекции электрического тока способны генерировать только несколько ПД на низкой частоте [114]. Но уже во время последующего развития ПД имеют все меньшую длительность и нейроны становятся способны генерировать повторяющиеся последовательности ПД на более высоких частотах. После достижения нейронами своих целевых позиций в неокортексе, заложенных на онтогенетическом уровне (от 6 до 2 слоя, следуя правилу снаружи-внутрь), они начинают генерировать ПД в случайном порядке, асинхронно по отношению друг к другу. На этой ранней стадии большинство нейронов изолированно и не имеет как электрических, так и химических синаптических связей. Однако, с увеличением экспрессии коннексинов, формирующих электрические синапсы между соседними нейронами

[51], начинают развиваться первые локализованные нейронные сети. Соседние по отношению друг к другу нейроны начинают генерировать локальную, нераспространяющуюся и синхронизированную “вспышечную” активность. Стоит отметить, что все же существуют две временных популяции нейронов, которые демонстрируют практически зрелое состояние непосредственно ко дню рождения грызуна. Это так называемые нейроны Кахаля-Рециуса, располагающиеся в маргинальной зоне (будущий слой 1), и нейроны сабплейта (от англ. subplate - переходная эмбриональная зона коры, располагающаяся на границе коры и белого вещества) [93, 102, 115, 120]. Нейроны Кахаля-Рециуса играют важную роль в развитии неокортикальных слоев [99], а нейроны сабплейта, в свою очередь, регулируют прорастание таламокортикальных аксонов и формирование кортикальных колонок [79]. Обе популяции могут генерировать последовательности ПД с частотой превышающей 30 Гц, а также имеют оформленные сиинаптические входы на ранних стадиях развития [116]. В соматосенсорной коре после первой недели после рождения эти популяции теряют свою функциональную значимость и либо исчезают посредством апоптоза, либо переориентируют свою деятельность.

Стадия 2. Онтогенетический механизм формирования электрических синапсов между возбуждающими нейронами является первой ранней формой организации коррелированной нейронной активности во время поздней эмбриональной и ранней постнатальной стадии развития. Пик колоколообразного профиля развития этих временных электрических синапсов приходится на первую неделю после рождения [39, 191]. Было также показано, что формирование электрических синапсов в большинстве случаев происходит между клетками-сестрами, имеющих общего прародителя [214]. Эта электрическая связь в основном формируется благодаря коннексину-36, содержащему щелевые контакты [50, 73, 144]. Щелевые контакты между возбуждающими нейронами исчезают после первой недели после рождения и на смену им приходят связи на

основе химических глутаматергических синапсов [39, 191, 214]. Предполагается, что временный характер возникновения электрических синапсов как раз обусловлен целью создания условий для образования возбуждающих глутаматергических связей внутри кортикальной колонки [214]. Однако, следует отметить, что развитие вставочных нейронов идет другим путем. Например, парвальбумин-положительные быстроспайкующие вставочные нейроны налаживают синаптические связи только на второй неделе после рождения [208]. Щелевые контакты обуславливают все ритмы электрической активности отличающиеся высокой степенью коррелированности, и несколько из них уже были описаны *in vitro*. Это синхронизированные кальциевые волны, нейронные домены, плоские синхронные волны и карбахол-индуцированные бета осцилляции [5, 42, 43, 50, 92, 101, 153, 154, 213]. Например, в целом препарате неокортекса грызуна *in vitro* агонисты холинергических рецепторов вызывают распространяющиеся осцилляции в бета диапазоне [101]. Такой вид электрической активности синхронизируется внутри кортикальной колонки посредством щелевых контактов и оказывается возможным только при неповрежденном сабплейте. Однако, после исчезновения сабплейта к концу первой недели после рождения вследствие развития неокортекса, этот ритм активности оказывается возможен благодаря активации N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов [50].

Стадия 3. В этот период синхронизированную электрическую активность можно наблюдать как *in vivo*, так и *in vitro*, в то время как большинство ритмов электрической активности, описанных во время стадий 1-2, наблюдается только в *in vitro* препаратах. Однако, стоит также отметить, что не все ритмы электрической активности имеют аналоги как *in vivo*, так и *in vivo*. Более того, некоторые из них могут одинаково проявляться в *in vitro* и *in vivo* наблюдениях, но иметь совершенно различные механизмы происхождения. Очевидно, что электрическая активность, определяемая внутри кортикальный колонки одними и

те же нейронными сетями, должна быть теоретически представлены как *in vitro*, так и *in vivo*. Тем не менее, всегда существует возможность, что в препарате среза in vitro отсутствуют те или иные участки нейронной системы. Самым ранним ритмом электрической активности в незрелой соматосенсорной коре, наблюдаемым в течение первых двух дней после рождения (P0-1), можно по праву считать дельта-волну. Этот ранний осцилляторный ритм, часто организованный в 2-3 последовательности, также может содержать и быстрые осцилляторные компоненты, состоящие из ранних гамма осцилляций (РГО) и веретенообразных осцилляций (ВО) [209, 210]. Однако, ни ранние дельта-волны, ни РГО, ни ВО не наблюдаются в таламокортикальных срезах неокортекса, несмотря на сохранение целостности бочонков, баррелоидов и связей между ними. Более того, таламокортикальные *in vitro* препараты, полученные на более поздней стадии развития, уже позволяют зарегистрировать ритмы электрической активности похожие на сонные веретена [56, 133, 200]. Во время первой недели после рождения для такого типа *in vitro* препаратов характерны совершенно другие ритмы активности, называемые кортикальными ранними сетевыми осцилляциями (кРСО) [5, 42, 66, 131]. Доминантная частота низкочастотных кРСО составляет ~0.01 Гц. Этот тип осцилляций имеет медленную кинетику, которая постепенно включает всю сеть, независимо от анатомических границ между структурами. Дельта-волны *in vivo* и кРСО *in vitro* имеют преимущественно глутаматергический механизм генерации. Однако, они существенно отличаются по своим пространственно-временным характеристикам и природе глутаматергических синапсов — кортикокортикальная в случае кРСО и таламокортикальная для дельта-волны. При этом следует отметить, что все же доминантными *in vivo* ритмами активности неокортекса в первую неделю после рождения остаются РГО и ВО [17, 35, 98, 117, 118, 211].

Стадия 4. Однако, даже доминантные ритмы (РГО и ВО) первой недели после рождения являются временными и не наблюдаются в коре уже на возрастах

P7-8. В это время наблюдается переключение с вызванных РГО/ВО на более взрослые ритмы электрической активности, обладающие короткой временной задержкой и малой длительностью [38, 137]. Это резкое изменение режима работы коры включает в себя также появление непрерывной корковой фоновой электрической активности, а также ее взрослых форм, модуляцию поведенческими состояниями и горизонтальное распространение [37]. Это также связано с появлением исследовательского поведения и быстрого направленного движения вибрисс (вискинга), которое начинается примерно с возраста P12 [21]. Также отмечаются следующие изменения активности слоев во время стимуляции вибрисс: 1) По мере взросления сенсорный вызванный ответ в гранулярном и супрагранулярных слоях уменьшается, в то время как он увеличивается в инфрагранулярных слоях; 2) Супра- и инфрагранулярные слои также проявили разный уровень адаптации нейронов во время двухсекундной стимуляции с частотой ~5 Гц. В то время как в супрагранулярных слоях наблюдалось усиление вызванного ответа, перерастающее затем в легкую депрессию, инфрагранулярные слои демонстрировали противоположную тенденцию с заметной адаптацией до возраста P14, которая становилась слабее с возрастом [21]. Приблизительно в возрасте P14 вызванный ответ в верхних слоях начинает характеризоваться прогрессирующей разрозненностью и декорреляцией [21], аналогичной наблюдавшейся ранее в супрагранулярных слоях бочонковой коры мыши [68] и визуальной коры после открытии глаз [166]. Все эти данные демонстрируют выраженную функциональную реорганизацию коры в короткий промежуток времени в начале активного исследовательского поведения животного.

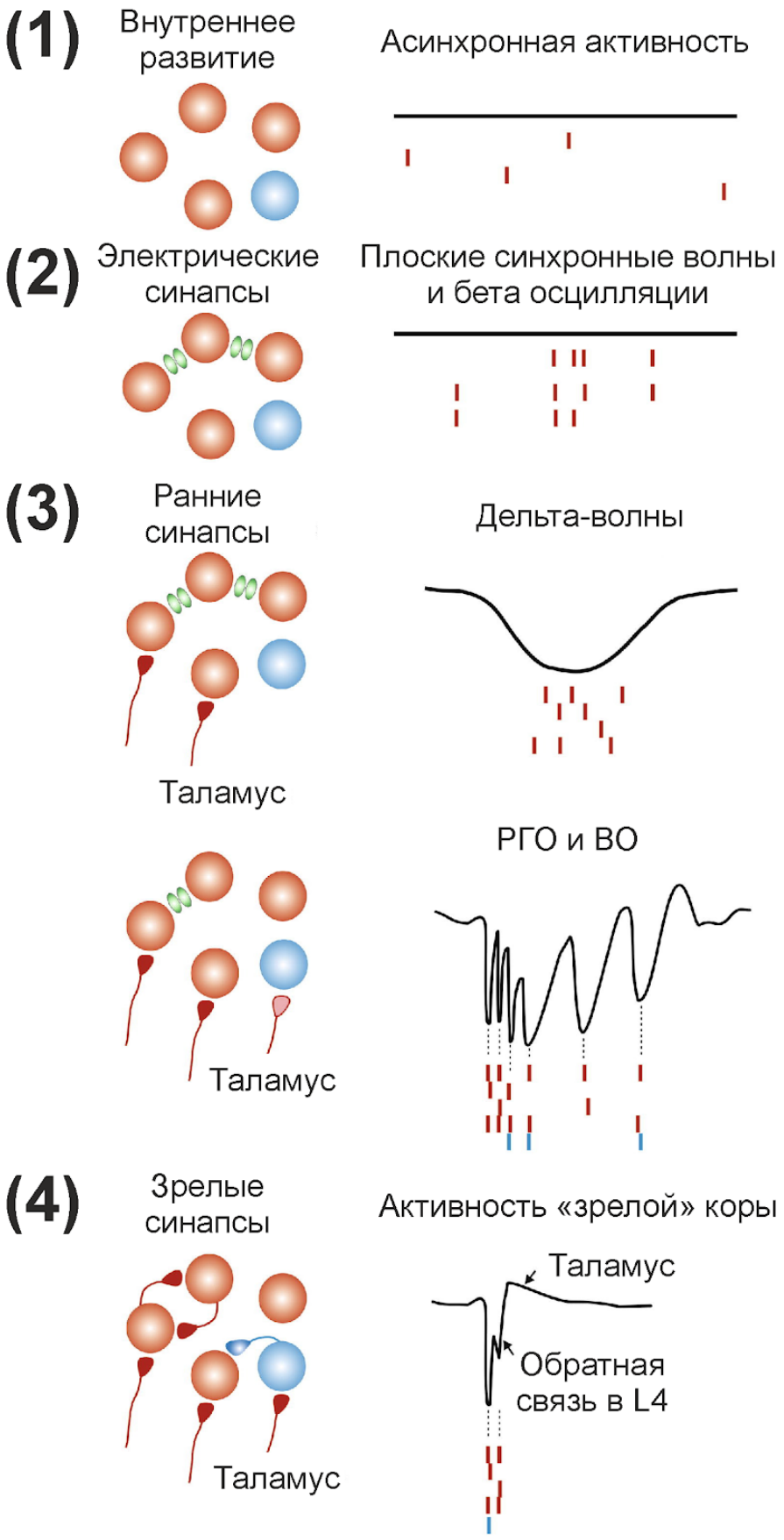

Рисунок 3 - Стадии развития неокортекса новорожденных крыс. 1-4 - номер стадии развития. Левая колонка: возбуждающие (красный) и тормозные (синий)

нейроны обозначены цветными кругами; электрические синапсы (стадия 2-3) обозначены двойными зелеными овалами; химические синапсы (стадия 3-4) обозначены бордовыми соединительными линиями между нейронами. Правая колонка: сплошные черные кривые — примеры вызванных ЛПП в неокортексе; вертикальные штрихи — вызванная МКА возбуждающих (красные) и тормозных (синие) нейронов. Рисунок заимствован (с изменениями) из обзора Luhmann and Khazipov, 2017 [119].

1.3 Два основных типа активности в бочонковой коре новорожденных крыс

Первая постнатальная неделя (возраст P0-7) является критическим периодом развития соматосенсорной системы у крыс. В это время происходит активное формирование соматосенсорных карт. Также во время этого периода наблюдаются уникальные ранние ритмы активности, которые классифицируют следующим образом: (1) ранние гамма осцилляции (РГО) с доминантной частотой осцилляций в гамма диапазоне (30-60 Гц) и (2) веретенообразные осцилляции (ВО) с доминантной частотой в бета диапазоне (5-25 Гц) [74, 96, 138, 209]. Эти ранние ритмы активности сильно ограничены критическим периодом развития соматосенсорной системы и бесследно исчезают к концу первой постнатальной недели. Кроме того, РГО и ВО являются принципиальными внутренними ритмами активности неокортекса, которые наблюдаются даже в случае депривации сенсорного входа в виде спонтанной активности [4, 96]. РГО и ВО не являются взаимоисключающими ритмами и могут сосуществовать в коре новорожденных крыс как во время спонтанной активности, так и во время ответов вызванных со стороны сенсорной периферии.

РГО и ВО, наблюдаемые в бочонковой коре (БК) соматосенсорной системы крыс, имеют много общих свойств, предполагающих непосредственную связь между ними. Оба ритма активности локализованы на пике дельта-волны [126, 139]. Анализ плотности токов показывает, что глубина генерации обоих ритмов

активности находится на уровне гранулярного слоя, что предполагает их таламокортикальную природу. Более того, и РГО и ВО могут быть вызваны непосредственной электрической стимуляцией таламуса [210]. Оба ритма активности являются временными и исчезают в БК при достижении крысой возраста P7-P8 [38]. И РГО и ВО наблюдаются при самопроизвольных движениях новорожденной крысы. Было показано, что свободные движения вибрисс повышают электрическую активность таламического VPM ядра и бочонковой коры [4, 188, 210]. Это указывает на то, что сенсорная обратная связь действует как эффективный сенсорный сигнал схожий с ВО в представительстве тела животного в регионе S1 во время самопроизвольных движений [96]. Кроме того, уровень МКА и мощность ВО и РГО значительно увеличиваются, если вибрисса во время движения касается внешнего объекта[4]. Это согласуется с выводами, сделанными при исследовании сенсорных путей взрослых животных, где показано, что объект, встреченный на пути активного движения вибрисс — вискинга (от англ. whisking), увеличивал число активируемых нейронов в тригеминальном ганглии [186, 217] и бочонковой коре [44]. РГО и ВО имеют также схожие клеточные параметры, так как в основном зависят от глутаматергической синаптической передачи [50, 138], хотя на возрастах P0-3 для генерации ВО необходимы электрические синапсы [50]. Здесь необходимо отметить, что предполагаемая ингибирующая роль электрических синапсов в генерации ВО [138, 139] в настоящее время трудно объяснить, потому что блокаторы электрических синапсов обычно оказывают тормозящее влияние на активность нейронов. Во время первой недели после рождения наблюдение РГО и ВО также сопровождается наличием глутаматергических токов, в то время как наличие ГАМКэргических токов подвержено возрастному влиянию [137–140].

Однако, между РГО и ВО есть и существенные различия. Например, при изучении электрической активности in vitro препаратов неокортекса РГО не наблюдаются, в то время как аналогом ВО могут быть карбахол-индуцированные

бета осцилляции [50, 101, 138], основанные на задействованности глутаматергических NMDA рецепторов. Кроме того, РГО наиболее выражены во время вызванного ответа в бочонке региона S1 соматосенсорной коры, обусловленного строго топографическим сенсорным входом, например, при стимуляции соответствующей единичной вибриссы (ЕВ) [137]. В то же время, ВО наблюдаются предпочтительно при обширном сенсорном входе, например, при электрической стимуляции участка морды крысы, содержащего вибриссы или механической стимуляции поверхности задней или передней лапы [96, 139]. Кроме того, ВО широко распространяются в соматосенсорной коре [96, 138], в то время как РГО ограничены пространством бочонка (200–300 мкм в диаметре) [140, 209]. Эти наблюдения показывают, что эти два ритма активности могут играть разные роли в организации кортикальной активности в неонатальной коре в критический период.

РГО и ВО имеют много общих черт с взрослыми ритмами активности, однако, их происхождение, механизмы и функциональная роль в развивающейся центральной нервной системе все еще не изучены. Стоит отметить, что механизмы генерации РГО кардинально отличаются от механизмов гамма осцилляций у взрослых [98, 117]. Основой генерации гамма осцилляций у взрослых крыс служит прямое гамма-ритмичное перисоматическое торможение, которое очень чувствительно к блокаде рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (тип А) [12, 26, 65, 199, 202]. В то же время у новорожденных эту роль выполняет прямая таламокортикальная связь [137], При этом применение антагонистов гамма-аминомасляной кислоты (тип А) не приводит к каким либо модуляциям РГО [137, 210]. Кроме того, было также продемонстрировано, что задействованность кортикальных тормозящих вставочных нейронов в РГО отмечается только в конце первой недели после рождения и выражается в торможении с положительной обратной связью [48, 137], что указывает на четкое различие в механизмах генерации РГО по сравнению с гамма-активностью

взрослых. Более того, было показано что вызванная РГО синхронизует МКА в таламическом и кортикальном представительствах вибрисс [137]. Это позволяет сделать предположение о том, что РГО имеют субкортикальные механизмы генерации.

В то же время механизмы генерации ВО остаются мало изучены. Подобные осцилляции в локальной нейрональной сети ранее наблюдались при получении препаратов интактной коры головного мозга новорожденного грызуна *in vitro* после активации мускариновых или метаботропных глутаматных рецепторов [50, 197]. Кроме того, в этих условиях и при использовании избирательных агонистов для запуска сетевой активности ВО широко распространяется на кортикальные территории [27, 101, 153]. В то же время, прямая активация холинергических рецепторов базального переднего мозга *in vivo* облегчала генерацию ВО [72], но при этом осцилляторная активность была довольно локальна. Также было продемонстрировано, что электрическая стимуляция вибрисс, так же как и их механическая стимуляция вызывали пространственно ограниченную ВО в контралатеральной бочонковой коре [209]. Хотя ВО по своим параметрам схожи с другим ритмом активности — сонными веретенами, существует много свидетельств тому, что это два разных ритма активности. Например, ритмы похожие на сонные веретена не наблюдаются в таламических препаратах мышей вплоть до возраста P12 [200]. Таким образом, генерация ВО в неокортексе, по-видимому, отличается от генерации сонных веретен в коре взрослого, но точные механизмы до сих пор не известны.

Неокортекс, который первоначально выглядит гомогенным, во время развития становится разделенным на цитоархитектурные области с отчетливо разными таламическими афферентными сенсорными входами [132, 149, 160, 172], одной из которых является сабплейт (от англ. subplate). В дополнение к радиальным глиальным волокнам, мигрирующим нейронам и афферентным аксонам, сабплейт содержит популяцию нейронов, которые являются первыми

постмитотическими нейронами коры головного мозга [106, 107, 121] и достигают высокой степени фенотипической зрелости во время развития плода и новорожденного [171, 173]. Многие из них получают синапсы [33] и могут быть активированы электрической стимуляцией белого вещества [64]. Тем не менее, эта популяция временная: от 80 до 90% нейронов сабплейта уничтожаются клеточной смертью в течение неонатального периода [34, 192]. Нейроны сабплейта, как было показано играют важную роль в генерации ВО в неокортексе и в развитии незрелой бочонковой коры [93], на что указывает отсутствие ВО при его селективном уничтожении [50], а также остановка развития бочонковых структур в неокортексе [189]. Также было показано, что существует слабая межполушарная синхронизация ВО, которая, скорее всего, опосредована нейронными связями мозолистого тела. Проекции связей мозолистого тела иннервируют сабплейт уже в возрасте P0 [82]. При этом степень синхронизации значительно увеличивается в течение первой постнатальной недели. Кроме того, было показано что ранняя активность нейронов необходима для нормального развития и поддержания этих проекций мозолистого тела [198] и что мозолистое тело может модулировать функциональные ингибирующие взаимодействия между соответствующими друг другу областями соматосенсорной коры разных полушарий головного мозга новорожденных грызунов [126].

ВО во многих отношениях напоминает так называемый ритм дельта-браш (от англ. delta-brush), зарегистрированный с помощью электроэнцефалографии у недоношенных детей в возрасте 29–31 недели [136, 195] и являющийся характерным для развивающейся коры плода человека во время 4-5 месяца гестации [97, 105, 145]. Более того, помимо внутрикортикальных сетевых механизмов и нейромодулирующих субкортикальных входов, основным триггером для ВО у грызунов, а также для дельта-браш у младенцев является сенсорная периферия [74, 96, 136, 138]. Все это указывает на критическую роль ВО в анатомическом и функциональном развитии соматосенсорной коры. Также

можно предположить, что причины нарушения ВО и причины появления нейродегенеративных заболеваний, связанных с нарушением ритма дельта-браш, могут быть одинаковы.

Таким образом, несмотря на обилие данных о необходимости ранней электрической активности в соматосенсорной коре головного мозга, вопрос о ее роли в процессе формирования сенсорных карт остается открытым.

1.4 Формирование соматосенсорных карт в бочонковой коре

Соматосенсорная кора крыс организована в виде карты, где каждая часть тела имеет свое представительство с функционально объединенными группами нейронов. Бочонковая кора, является частью соматосенсорной коры и отвечает за связь с внешним миром посредством вибрисс животного. Представительство одной вибриссы в бочонковой коре носит имя — бочонок (от англ. barrel), что связано с напоминающей бочонок формой образованной компактно расположенными нейронами на глубине гранулярного (4-го) слоя [63, 155, 205]. Внутри каждого бочонка нейроны избирательно настраиваются только на одну основную (для этого бочонка) вибриссу, что проявляется в виде потенциала действия с коротким временем задержки относительно стимуляции этой основной вибриссы [8, 22, 167, 175]. Эта селективность определяется топологической организацией синаптических связей вдоль лемнискального пути. На кортикальном уровне селективность передачи сенсорной информации от таламуса к коре обеспечивается сегрегацией таламических аксонов, которые разветвляются преимущественно внутри соответствующего бочонка. Уже в самом бочонке, ограниченном дендритным деревом нейронов таламореципиентого гранулярного слоя, таламические проекции образуют синаптические связи с возбуждающими нейронами гранулярного слоя [59].

Известно, что у грызунов, в частности у крыс и мышей, вибриссы являются важным органом для изучения окружающего мира. Видимо с этим связано то, что бочонковая кора занимает существенно большую площадь в соматосенсорном

неокортексе в сравнении с представительствами других частей тела. Расположение представительств вибрисс в бочонковой коре соответствует положению вибрисс на мордочке животного, формируя соматосенсорную карту. Образование соматосенсорных карт представительств вибрисс в бочонковой коре происходит на ранних этапах постнатального развития. Создание прецизионных (вибрисса-бочонок) сенсорных карт во время развития требует, чтобы афферентные входы проецировались на ограниченное число нейронов-мишеней [162]. На сегодняшний день общепринятая модель развития включает в себя 2 этапа: (1) формирование исходных базовых сенсорных, где и путь аксонов, и первичные нейронные связи образованы с помощью молекулярных механизмов, и (2) юстировка и доработка сенсорных карт посредством усиления или ослабления синаптических связей афферентных входов на основе конкурентной борьбы, что обеспечивается спонтанной ранней электрической активностью [52, 94, 113, 150, 159, 161]. Было показано, что в течении первых двух дней после рождения соматосенсорная карта вибрисс в бочонковой коре новорожденной крысы диффузна и соседние вибриссы проецируют в одни и те же участки бочонковой коры [140]. Подобная неселективность ранних рецептивных полей может отражать перекрывающиеся связи между таламусом и корой. У крыс соматосенсорная карта баррелет в продолговатом мозге, по-видимому, уже сформирована к моменту рождения (P0) [30]. В то же время, формирование соматосенсорной карты баррелет в VPM происходит в первые послеродовые дни [14]. Однако в исследованиях на мышах было показано, что избыточные лемнискальные входы в таламические нейроны к этому возрасту уже отсутствуют [10, 216]. Таламические афферентые входы у крыс достигают свои целевые нейроны в коре при рождении [29, 53, 141, 163]. Хотя и у крыс и у мышей наличие топологической точности таламо-кортикальных проекций до сих пор находится под вопросом [2, 29, 110, 162, 170], исходная структура таламических аксонов не показывает бочонкообразную организацию [53, 85]. На возрасте P2 таламические

аксоны начинают организовываться в бочонкообразные структуры, а на P4 формируется взрослая структура бочонка, в которой таламокортикальные аксоны объединяются в бочонкообразные пучки с четкой топографической проекцией таламических баррелоидов в кортикальные бочонки [2, 53, 163]. На постсинаптическом уровне формирование цитоархитекурного бочонка и дифференцировка 4 кортикального слоя у кошек и крыс начинаются в районе возраста P3 [16, 85, 164]. В раннем постнатальном развитии нейроны 4-го слоя бочонковой коры не проявляют дендритной ориентации; в течение первой постнатальной недели они постепенно ориентируют свои дендриты и располагаются вокруг терминалей таламокортикальных аксонов. Это включает NMDA-R-зависимый механизм элиминации дендритных ветвей, простирающихся до соседних кортикальных колонок [54]. Кроме того, торможение с прямой связью, которое устанавливает временное окно интеграции таламических входов, отсутствует в первые дни после рождения [48, 137]. Наконец, большое количество молчащих таламокортикальных NMDA-R синапсов [57, 75] в сочетании с высоким сродством NMDA-R к глутамату [152] и большим внеклеточным пространством [187] может привести к вторичным действиям глутамата, высвобождаемого из таламических аксонов и конусов роста в отдаленных областях [108]. Все вышеперечисленные анатомические и функциональные особенности подвержены быстрым изменениям в развитии, и они могут способствовать разделению рецептивных полей во время постнатального развития.

Таким образом, начиная с 3-го дня после рождения наблюдается постепенная сегрегация сенсорных входов, кортикальные участки перекрытия сенсорных входов между соседними вибриссами постепенно исчезают и к концу первой недели после рождения неокортикальная карта вибрисс окончательно формируется и отдельная кортикальная колонка получает сенсорный вход только от одной вибриссы [140]. Кроме того, первая неделя после рождения является

периодом повышенной пластичности в бочонковой коре [177]. В экспериментах с сенсорной депривацией во время критического периода формирования сенсорных карт было продемонстрировано, что отсутствие сенсорного входа при хирургическом удалении или термокоагуляции фолликулов вибрисс приводит к исчезновению кортикальных представительств депривированных сенсорных органов [176, 194, 203, 206]. Подстригание вибрисс в этот же период, которое, как предполагается, уменьшает сенсорную стимуляцию, не приводит к уменьшению размеров сенсорно депривированных бочонков. Однако, при этом происходят функциональные изменения, включая уменьшение возбуждающих входов из таламуса на нейроны гранулярного слоя представительств депривированных вибрисс [45], а также появление вызванных ПД в нейронах 4 слоя представительств депривированных вибрисс в ответ на стимуляцию нетронутых вибрисс, как это было показано в модели постнатального подстригания всех-кроме-одного вибрисс [60]. Таким образом, модуляция неокортикальной активности физическими, генетическими или фармакологическими методами приводит к нарушению формирования сенсорных карт. То есть, кортикальная активность запускаемая периферическими входами, возможно, является необходимым условием для формирования неокортикальных карт. Однако, существуют данные, свидетельствующие о том что кортикальная активность не является ключевым инструментом в процессе формирования кортикальных карт в соматосенсорной коре. Было показано, что фармакологическая блокада потенциалов действия или NMDA рецепторов на уровне неокортекса или на периферии не приводит к нарушению развития кортикальных карт [30, 77, 169]. Таким образом, фармакологическая или хирургическая сенсорная депривация в раннем постнатальном периоде, связанная с исчезновением сенсорно вызванной кортикальной активности, приводит к критическим изменениям функциональной и морфологической реорганизации соматосенсорной коры. Это позволяет

предположить, что сенсорно вызванная ранняя активность играет критическую роль в формировании сенсорных карт.

1.5 Внутренний оптический сигнал в бочонковой коре

На сегодняшний день ВОС является одним из мощных неинвазивных методов для исследования активности головного мозга. Применение метода ВОС позволяет изучать функциональную топографию электрической активности [19, 71, 90, 168], а также метаболизм и гемодинамические процессы [87, 124, 174] в коре больших полушарий мозга животных. Кроме того, эта методика успешно используется в клинической диагностике и реализуется в таких неинвазивных исследованиях активности головного мозга как, например, функциональная спектроскопия в ближней инфракрасной области [147, 196, 207]. Несмотря на то, что методика ВОС была разработана, в основном, для исследования взрослого (зрелого) головного мозга, она также успешно используется и в исследованиях мозга на ранних этапах его развития [123]. Использование метода ВОС может эффективно заменить такое сложное и дорогостоящее исследование как функциональная магнитно-резонансная томография [47, 81, 183], хотя эти методы значительно различаются в разрешении, размерности и базовых маркерах клеточной активности. Метод ВОС использует широкий диапазон клеточных маркеров (гемоглобин, цитохром, вода) [70, 86, 128], флуоресценцию NADH/FADH2 [129, 130], а также рассеяние и пропускание света в биологических тканях [3, 122]. Кроме того, оптические исследования реализуемы на детях грудного возраста, особенно недоношенных новорожденных, из-за более легкого проникновения светового потока через череп и скальп в этом возрасте [69].

Наличие в головном мозге электрической активности любого типа указывает на то, что произошло возбуждение определенных групп нейронов. В свою очередь процесс активации нейрона опосредован клеточными механизмами, поддержание которых приводит к увеличению числа метаболических реакций с участием аденозинтрифосфорной кислоты и кислорода [122]. Для поддержания

необходимого уровня кислорода в месте его интенсивного потребления сосудистая система вынуждена реагировать, что проявляется в виде расширения сосудов, изменении концентрации гемоглобина и т.д. [70]. Кроме того во время возбуждения меняются также и физические размеры нейронов, что в первую очередь связано с интенсивным транспортом ионов и воды [86, 128]. Таким образом, все это приводит к изменению оптических свойств биологической ткани, например, поглощению электромагнитного излучения в видимом диапазоне (380—780 нм). Такие изменения можно оценить сравнивая интенсивность отраженного от БК света до и после возбуждения сенсорной периферии. Этот факт позволяет подтвердить наличие активности нейронов, что необходимо, например, в случае отсутствия прямого сенсорного входа. Однако, у новорожденных крыс до сих пор не было показано будут ли параметры такого внутреннего оптического сигнала (ВОС) зависеть от количества стимулируемых вибрисс. Считается, что природа ВОС комплексная и включает в себя несколько компонент (гемодинамическую и тканевую). Изучение ВОС, связанного с вызванной электрической активностью в бочонковой коре соматосенсорной системы крыс во время первой недели после рождения показал, что компоненты ВОС имеют независимую временную динамику [181]. Гемодинамическая компонента, как принято считать, является доминирующей, и многими методика ВОС, рассматривается как функциональный аналог BOLD-контраста фМРТ. Вместе с тем, в ряде случаев основным компонентом ВОСа является тканевая компонента. Например, на срезах взрослой коры ВОС связан с перераспределением воды между клетками и внеклеточной жидкостью в результате синаптической активности. В начале критического периода развития на ранней стадии динамики ВОС гемодинамическая компонента показывает лишь небольшое снижение оксигенации крови без изменения ее объема. В это время сам ВОС обуславливается в основном рассеянием и коррелирует с наблюдаемой сенсорной вызванной активностью. Более поздняя стадия динамики ВОС

демонстрирует уже существенное увеличение оксигенации и объема крови, что приводит к возрастанию значения гемодинамической компоненты [181]. Однако, к концу четвертой неделе после рождения динамика изменения обеих компонент ВОС становится практически одинаковой, при этом максимум ВОС наблюдается непосредственно сразу после сенсорного стимула [181]. Похожее наблюдение, связанное с уровнем кислорода в крови было сделано и для недоношенных детей человека [46, 76]. Таким образом, можно сказать, что, во-первых, наблюдение ВОСа напрямую связано с наличием МКА. Во-вторых, параметры ВОС, наблюдаемого во время вызванной электрической активности в бочонковой коре соматосенсорной системы крыс в определенный период развития имеют определенные значения. В-третьих, эти значения обуславливаются только внутренними клеточными и гемоваскулярными механизмами, причем мы можем выделить определенные компоненты за счет использования разных спектральных диапазонов.

2 ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

2.1 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1.1 Этическое одобрение

Использование всех животных согласовано с положением Казанского федерального университета об использовании лабораторных животных (этическое подтверждение комитета охраны и использования животных Института фундаментальной медицины и биологии N9-2013) и с протоколом Французского национального исследовательского института здоровья и медицины (INSERM, предварительное одобрение N007.08.01).

2.1.2 Хирургическая подготовка животного к эксперименту

Во время исследования использовались крысы Wistar обоих полов возрастов [P] 4–7 (дни после рождения). Первичная хирургия была выполнена с использованием изофлюрановой анестезии (с концентрацией 5% для индукции и 1.5% во время хирургии, регулируемой на аппарате EZ-Anastesia 1000). После снятия скальпа черепные кости были тщательно очищены от надкостницы и подсушены, а затем покрыты зубным цементом быстрой фиксации (grip cement), за исключением небольшой площади (4-9 мм^2) над бочонковой корой (в зависимости от возраста координаты составляли антерио-постериально от -0.3 до -2,5 мм, латерально 3-8 мм относительно точки схождения сагиттального и венечного швов). В теменной кости черепа животного с помощью стоматологической дрели высверливалось два отверстия, диаметром около 1 мм каждое. Одно из отверстий располагалось в каудальной части кости ближе к лямбдовидному шву черепа для введения опорного электрода, второе – для размещения в коре многоплечевого многоканального электрода. Голова животного фиксировалась с помощью цемента на кольцевом держателе с множеством степеней свободы, что позволяло удобно располагать поверхность головы животного относительно микроскопа и манипулятора с регистрирующим

электродом. Животное, закрепленное к стереотаксическому аппарату посредством кольцевого держателя, дополнительно оборачивалось ватой для обеспечения условий схожих с условиями материнского гнезда. Под новорожденной крысой также располагался нагревательный элемент (Harvard Apparatus, США) с подогревом до 35-37 ^{o}C для поддержания постоянной температуры тела. В качестве опорного электрода использовалась хлорированная серебряная проволока, помещенная в мозжечок или зрительную кору животного. Все электрофизиологические записи были сделаны с введением новорожденной крысе дополнительной уретановой анестезии внутрибрюшинно (концентрация 1 г/кг).

2.1.3 Протокол стимуляции вибрисс

Перед проведением эксперимента вибриссы для удобства были обрезаны и их конечная длина составляла примерно 3 мм. Это действие было продиктовано значительной гибкостью вибрисс во время первой недели после рождения. Стимуляция вибрисс происходила с использованием пьезоэлектрического дефлектора (Noliac) или кратковременным пневматическим ударом воздуха (PV830 Pneumatic PicoPump, WPI). При использовании пьезоэлектрического дефлектора к его концу была прикреплена игла от шприца (30G). Вибрисса вставлялась во внутреннюю часть иглы примерно на половину своей длины таким образом, чтобы в начальном состоянии она находилась в физиологическом положении. Для отклонения пьезоэлектрического дефлектора использовался прямоугольный электрический импульс амплитудой 80-90 В и длительностью 10 мс. При использовании пневматической струи воздуха длительность импульса также составляла 10 мс, а давление сжатого воздуха 100 кПа. Струя воздуха направлялась на вибриссы при помощи пластиковой трубки 1 мм в диаметре. Чтобы предотвратить депрессию вызванного электрического ответа, вибриссы стимулировались с интервалом в 30 с (Рисунок 4). Для организации статистической выборки данных протокол стимуляции повторялся от 9 до 100 раз,

в зависимости от сохранения условий стимуляции. Во время экспериментов были использованы следующие стимуляционные протоколы: 1) стимуляция единичной вибриссы (ЕВ) с помощью пьезоэлектрического дефлектора; 2) стимуляция всех вибрисс (ЕВ+ВВ) с помощью пневматического стимула; 3) стимуляция всех вибрисс с предварительным удалением/исключением одной из них (ВВ) с помощью пневматического стимула. Удаление или исключение вибрисс производилось двумя методами: 1) вытягивание вибриссы из содержащего ее фолликула 2) накрытие вибриссы защитным пластиковым кожухом.

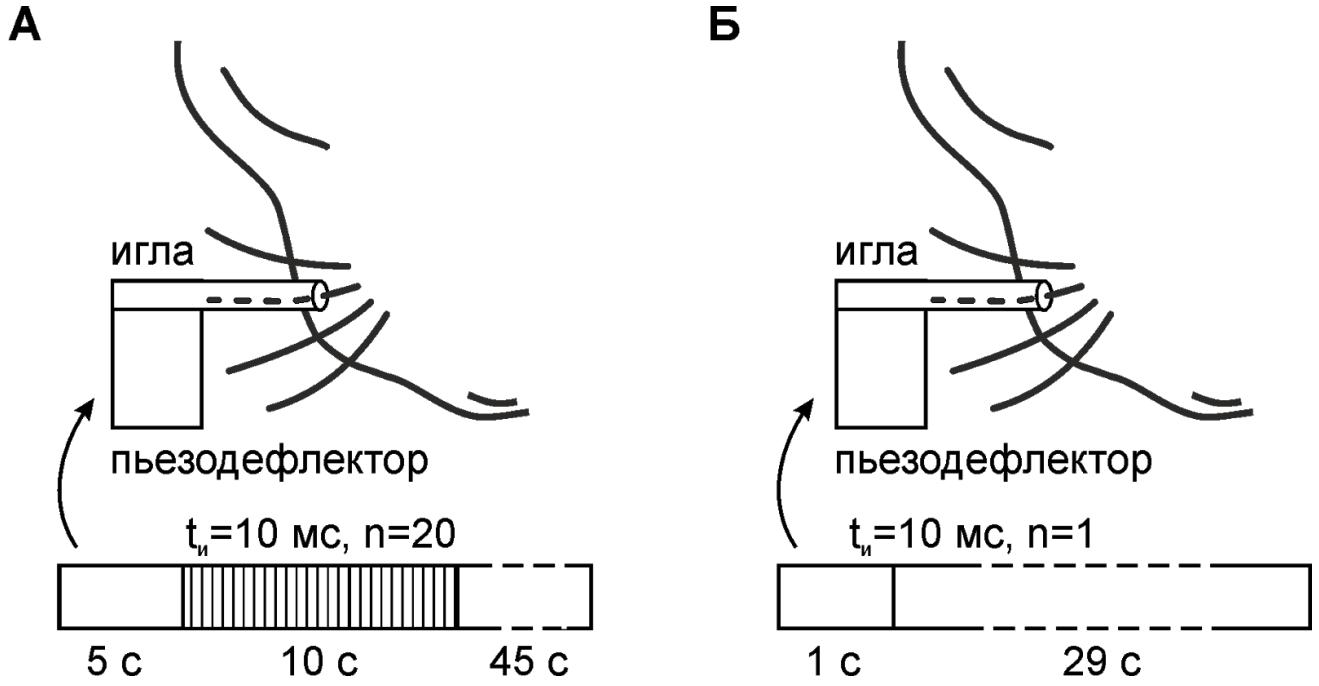

Рисунок 4 - Схема устройства стимулятора и протокол стимуляции для единичной вибриссы (ЕВ). А) Организация последовательности стимулов для регистрации внутреннего оптического сигнала. Б) Организация последовательности стимулов для регистрации внутреннего оптического сигнала.

2.1.4 Регистрация внутреннего оптического сигнала

Визуализация внутреннего оптического сигнала (ВОС) была реализована с помощью самостоятельно разработанной системы видеорегистрации. Сама система состояла из ПЗС камеры (QICAM Fast 1394, разрешение 130×174 пиксел, 1 пиксел = 35 мкм), осветительных высокомощных светодиодов (Arlight, 610 nm,

3 W, China), а также подсистемы управления стимуляцией и видеорегистрацией базированной на стимуляторе Master-8 (A.M.P.I.) и видеоинтерфейсе, реализованном с помощью программного пакета Matlab (MathWorks). Оптическая ось камеры была размещена перпендикулярно поверхности исследуемого участка бочонковой коры. Фокус оптической системы камеры (микроскоп Meiji EMZ-TR, Meiji Techno Co.) был расположен на 400-1200 мкм (с учетом возраста животного) ниже поверхности коры на предполагаемой глубине таламорецепиентного гранулярного слоя [140]. Для достижения однородной освещенности поверхности бочонковой коры были использованы три светодиода, расположенных равномерно по окружности вокруг исследуемой области и располагающихся таким образом, чтобы максимум диаграммы направленности приходился на исследуемую зону. Отраженный от бочонковой коры свет регистрировался с помощью ПЗС камеры (Рисунок 5А). Во время стимуляции использовались предпочтительно вибриссы B-C-E рядов, поскольку их кортикальные представительства обладают наибольшей площадью. Поскольку ВОС имеет низкую относительную амплитуду (~0.1% от интенсивности) результирующий сигнал был получен путем усреднения 20 отдельных записей. Каждая запись была длительностью 60 с, при этом время до начала стимуляции составляло 5 с, а стимуляция была организована в десятисекундную последовательность импульсов с длительностью 10 мс и частотой следования 2 Гц. После каждой стимуляционной последовательности задавался период ожидания длительностью 45 с связанный с восстановительными процессами. Во время предобработки полученные данные видеопотока были редуцированы до частоты 10 Гц [180]. Получение сигнала ВОС заключалось в сравнительном анализе участка видеозаписи до и во время стимуляции вибрисс. Далее предполагаемая область сигнала ВОС указывалась вручную по уровню интенсивности, а автоматическая процедура рассчитывала параметры ВОС используя среднее значение интенсивности вокруг центра области предполагаемого ВОС (Рисунок 5Б). Все

значения, превышающие 3 стандартных отклонения (по методу jackknife) от среднего значения опорного региона (выбранного априори за пределами возможного ВОС) были определены как ВОС [180]. Полученный усредненный по площади сигнал был инвертирован для лучшей визуализации кинематики ВОС.

Для установления необходимого расположения внеклеточных электродов также использовалось освещение диодами с длиной волны 528 нм. Таким образом достигалось контрастирование сосудистой сетки, используемой в дальнейшем в качестве координатной сетки (Рисунок 5Б).

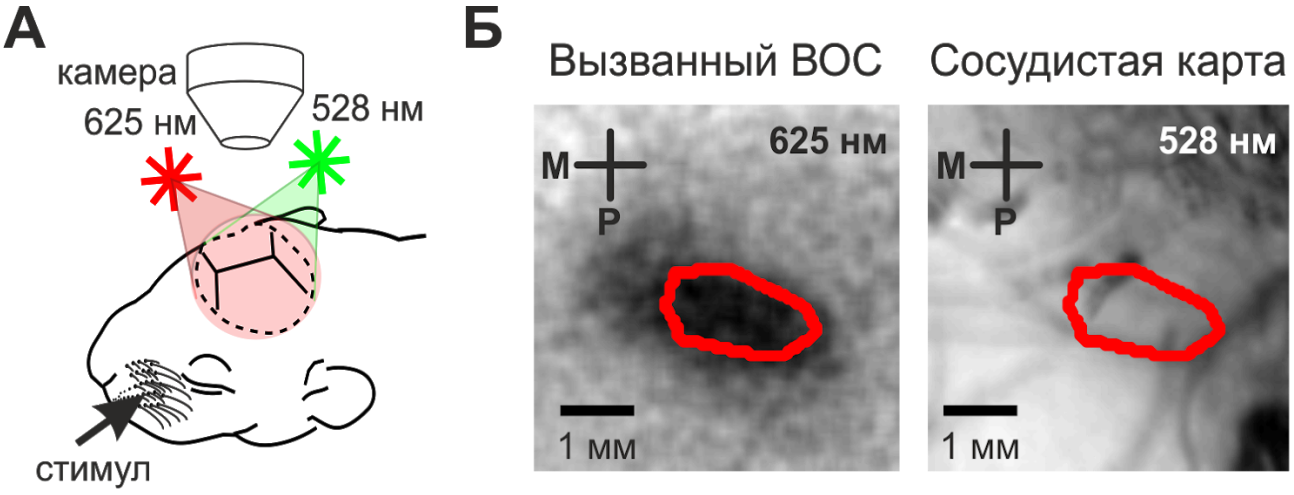

Рисунок 5 - Пример регистрации внутреннего оптического сигнала при одновременной стимуляции всех вибрисс. А) Схема эксперимента с использованием для освещения двух длин волн света: 528 нм и 625 нм. Б) Черно-белое фото слева — зарегистрированный ВОС в отраженном свете с длиной волны 625 нм, где красный контур соответствует границам достоверного ВОС. Черно-белое фото справа — сосудистая карта полученная с помощью отраженного света с длиной волны 528 нм с наложенным красным контуром, обозначающим границы зарегистрированного ранее ВОС. ВОС показан для крысы возрастом 7 дней после рождения (P7).

2.1.5 Регистрация электрофизиологического сигнала

Для внеклеточной электрофизиологической регистрации электрической активности бочонковой коры были использованы два типа четырехплечевых многоканальных электродов (Neuronexus Technologies, United States): 1) 4×8 32-канальный электрод с межплечевым расстоянием 200 мкм и межканальным интервалом 50-200 мкм на каждом плече (Рисунок 6А) (2) 4×4 16-канальный электрод с межплечевым расстоянием 200 мкм и межканальным интервалом 200 мкм на каждом плече (Рисунок 6Б). Электроды помещались в бочонки, определенные ранее с помощью метода ВОС (см.выше). Вхождение электродов в бочонковую кору осуществлялось перпендикулярно ее поверхности. В кортикальной колонке электроды размещались таким образом, чтобы была возможность регистрации электрической активности таламореципиентного гранулярного слоя. Решение о расположении регистрирующей поверхности электродного канала в гранулярном слое принималось на основе следующей информации: 1) наличие самой короткой (по сравнению с остальными электродами) задержки между стимуляцией вибриссы и началом вызванного ЛПП, а также наблюдение при этом вызванной МКА [139, 140, 210]; 2) доминирование в ЛПП и МКА осцилляций в гамма частоте [137]. В каждом эксперименте стимуляция повторялась от 20 до 100 раз с интервалом 30-50 с, что превышало время необходимое для восстановления проводимости нейронов в этот период развития [32]. Зарегистрированный электрический сигнал был усилен (×10000) и отфильтрован (0.1 Гц – 10 кГц) с использованием 128-канального усилителя (Neuralynx, United States) или 64-канального усилителя (DIPSI, France). Частота дискретизации электрофизиологических записей при этом составляла 10 кГц. Запись велась одновременно в бочонках соответствующих вибрисс, расположенных в разных рядах или с разным положением в ряду. Поэтому для различения местоположения регистрирующих каналов электрода были введены следующие обозначения: принципиальным бочонком (ПБ) обозначается

представительство вибриссы получающее прямой сенсорный вход во время ее стимуляции, в то время как остальные представительства, не рассматриваемые в данный момент обозначались как соседние бочонки (СБ). Однако, необходимо отметить, что во время протоколов стимуляции ЕВ+ВВ и ВВ все представительства вибрисс получали прямые сенсорные входа, и обозначения ПБ и СБ в данном случае вводятся лишь для определения рассматриваемого в данный момент бочонка.

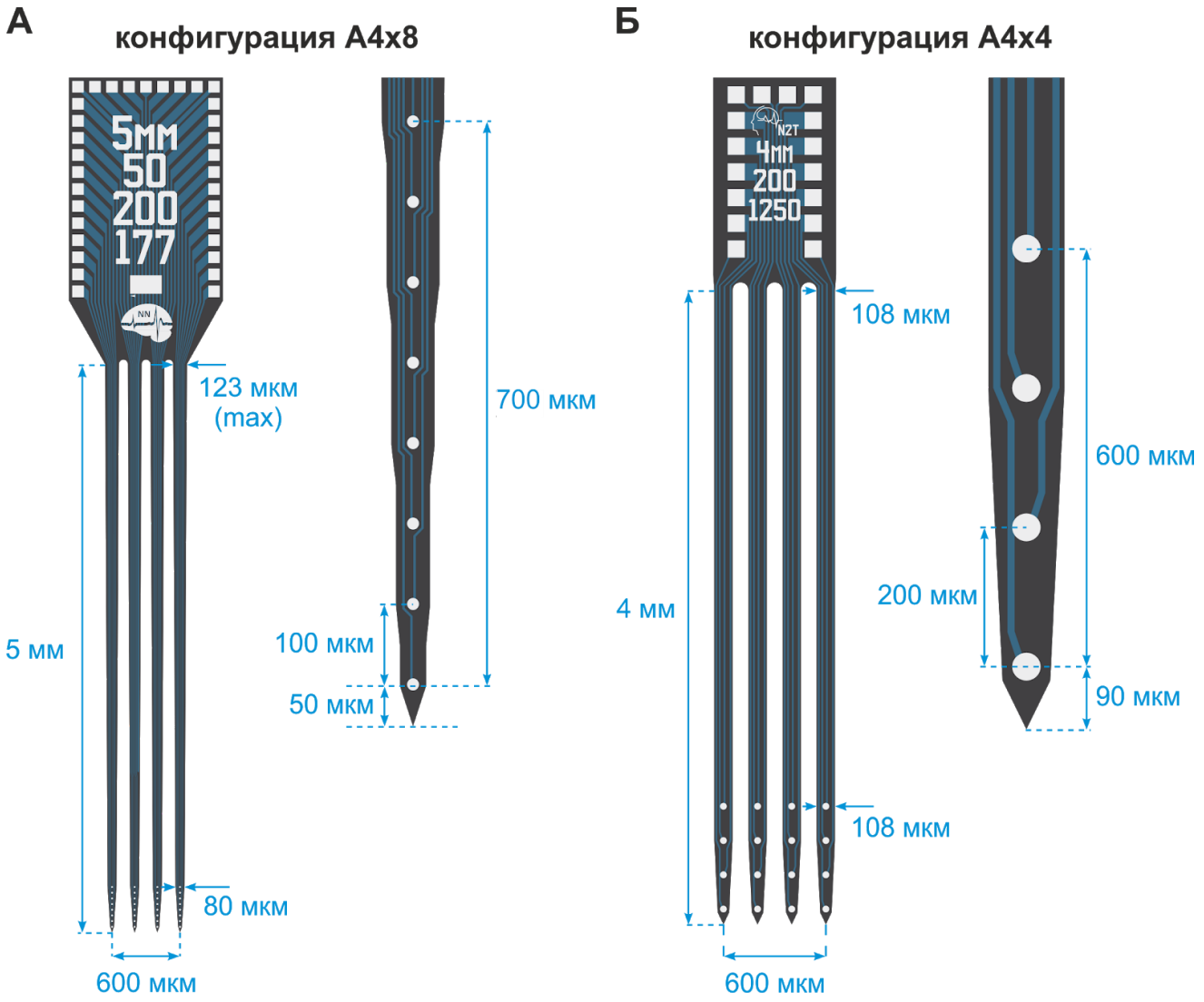

Рисунок 6 - Геометрические параметры четырехплечевых многоканальных электродов. А) 4×8 32-канальный электрод. Б) 4×4 16-канальный электрод. Параметры предоставлены с сайта neuronexus.com

2.1.6 Предварительная обработка данных

Данные были предварительно подготовлены и затем проанализированы с использованием самостоятельно изготовленных алгоритмов на базе языка и функций MATLAB (MathWorks). Подготовка исходных данных заключалась в регистрации с помощью порогового метода МКА на исходных данных ЛПП с дальнейшим понижением частоты выборки ЛПП до 1 кГц. Это было обусловлено тем, что МКА является последовательность высокочастотных ПД (1-5 мс), а характерные частоты РГО и ВО располагаются во временном домене от 10 мс до 200 мс. Поэтому МКА регистрировалось на фильтрованном исходном сигнале с помощью полосового фильтра (>200 и <2000 Гц), где все негативные события, превышающие по модулю 3.5 стандартных отклонения (наиболее высокоамплитудные) от среднего значения фильтрованного сигнала, принимались как ПД (достоверность >99.9%) [140]. Дальнейший анализ проводился во временном окне 1) 500 мс до стимула, для определения параметров спонтанной базовой МКА, и 2) 500 мс после стимула для оценки параметров вызванного ЛПП и МКА. Поскольку при таком подходе уровень МКА сильно варьируется между разными особями, средняя частота МКА всех протоколов стимуляции вибрисс конкретной особи была нормализована относительно частоты МКА протокола ЕВ для этой особи.

2.1.7 Спектральный анализ данных

Спектральные свойства МКА и ЛПП исследуемой области бочонковой коры, а также когерентность между ними были исследованы с помощью пакета Chronux toolbox functions [18] для среды программирования MATLAB. Особенностью этого пакета является как возможность построения частотных спектров временных последовательностей точечных событий, так и преодоление некоторых несовершенств стандартного спектрального Фурье-анализа, например, повышение концентрации мощности спектральной компоненты в центральном частотном лепестке с помощью комбинаций функций Слепиана [178].

Использование функций данного пакета позволило произвести оценку частотных составляющих вызванных ответов в бочонковой коре новорожденных крыс (Рисунок 15, Рисунок 25 и Рисунок 33).

Следует отметить, что при анализе МКА представительства удаленной вибриссы (протокол ВВ), в качестве объекта когерентности был использован ЛПП представительства соседней вибриссы с достоверным сенсорным ответом. Это объясняется невозможностью определить источник генерации ЛПП представительства удаленной вибриссы, поскольку это могут быть как нейроны этого представительства, так и пассивное проведение вызванных ЛПП от соседних представительств. Пассивное проведение ЛПП характеризуется распространением флуктуаций электрического поля в пространстве со скоростью близкой к скорости света, то есть в пределах коры практически мгновенно, что выражается в строгой корреляции таких событий (Рисунок 7Б).

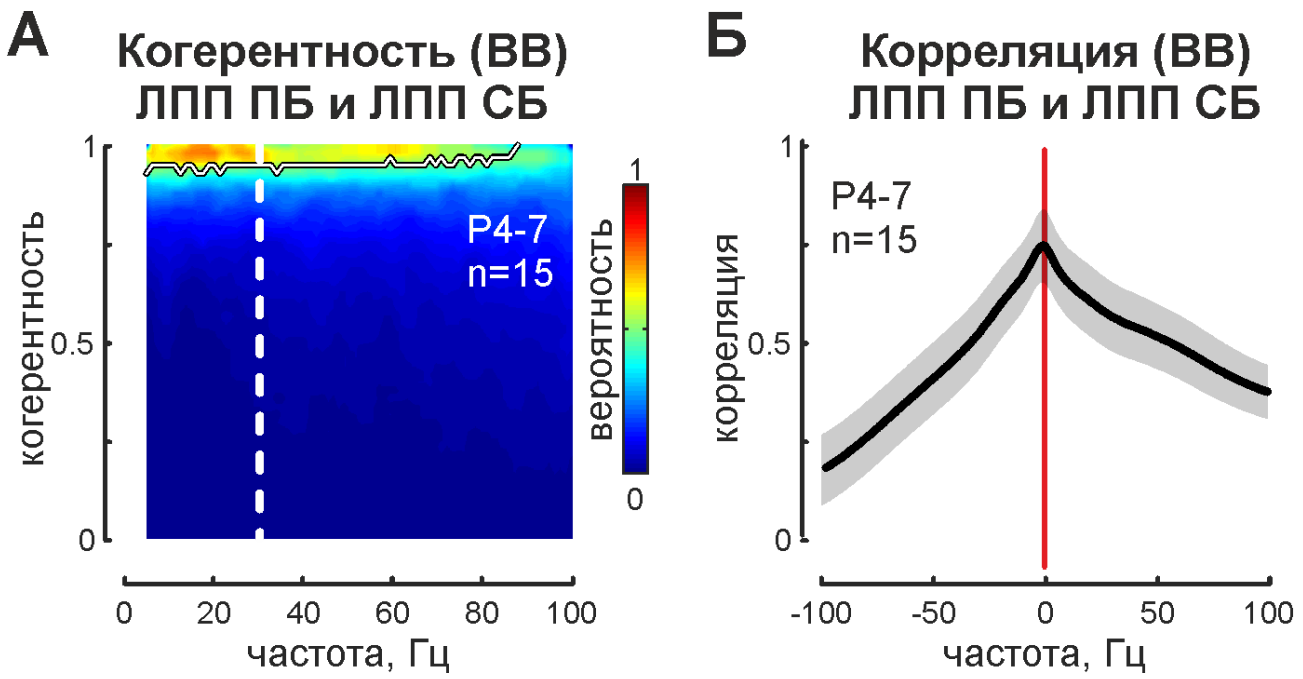

Рисунок 7 - Характеристики ЛПП в кортикальном представительстве оставшейся (СБ) и удаленной (ПБ) вибриссы во время стимуляции всех вибрисс с предварительным удалением/исключением одной из них. А) Групповая статистика когерентности ЛПП в ПБ и ЛПП в СБ. Цветовая кодировка

соответствует вероятности обнаружения событий с определенной когерентностью на данной частоте; Б) Групповая статистика коррелированности ЛПП в ПБ и ЛПП в СБ. Доверительный интервал обозначен полупрозрачной областью. Рисунок заимствован (с изменениями) из статьи Suchkov et al., 2018 [185].

При этом, из-за электрических свойств биологических тканей, амплитуда флуктуаций будет затухать тем медленнее, чем ниже их частота. Это хорошо видно из когерентности между ЛПП разных представительств бочонковой коры во время одновременной стимуляции множества вибрисс (Рисунок 7А). В то же время, высокочастотные (>200 Гц) электрические флуктуации, создаваемые потенциалом действия, достоверно распространяются между бочонковыми представительствами вибрисс лишь на расстояние 50 мкм [140], при этом их амплитуда существенно ослабевает (Рисунок 8). В то же время, распространение ПД в вертикальном направлении (внутри представительства вибриссы) осуществляется на большие расстояния, по сравнению с горизонтальным направлением. Это позволяет говорить о МКА, как об активности обусловленной только внутренними процессами конкретной области пространства.

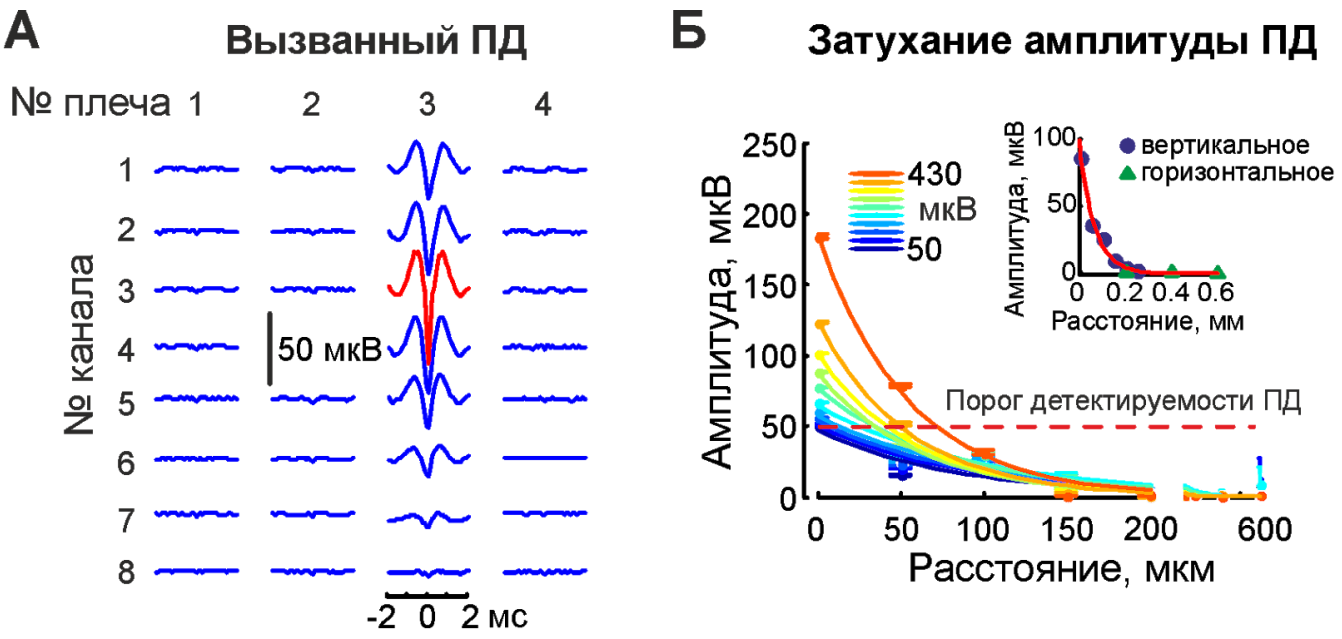

Рисунок 8 - Характеристики ПД в соседних представительствах вибрисс во время стимуляции единичной вибриссы. А) Пример пространственного распространения ПД. Красным цветом указана локация проекции ПД с наибольшей амплитудой; Б) Групповая статистика изменения амплитуды ПД во время пространственного распространения. Цветовая кодировка соответствует начальной амплитуде ПД. Вставочный график характеризует распространение внутри кортикальной колонки (вертикальное) и вне ее (горизонтальное). Рисунок заимствован (с изменениями) из статьи Mitrukhina et al. 2015 [140].

Для оценки достоверности полученных значений когерентности был использован метод случайного распределения исходных временных меток потенциалов действия в МКА (без изменения количественного содержания, 100 случайных выборок) и последующий повторный анализ когерентности с ЛПП. Доверительный интервал усредненной когерентности, основанной на случайных выборках, использовался как порог достоверности. Стандартное отклонение по методу jackknife было получено с использованием функции пакета Chronux. Доверительный интервал оценивался с помощью 3 стандартных отклонений (по методу jackknife), что соответствует пороговой вероятности 99.9%. Достоверно значимыми пиками исходных данных (для анализа когерентности и фазовой привязки МКА) считались пики, которые состояли из более чем двух связанных точек с вероятностью нахождения превышающей пороговую вероятность результата обработки данных после применения метода случайного распределения.

2.1.8 Анализ синхронности мультиклеточной активности разных регионов головного мозга

Для оценки синхронизации МКА разных представительств вибрисс был использован алгоритм поиска синхронных событий [158]. Единичные потенциалы действия в МКА двух представительств (ПБ и СБ, Рисунок 9А) считались

синхронными если ПД СБ попадал в окно с длительностью 5 мс и центром которого являлся ПД ПБ. Для оценки достоверности полученных значений когерентности был использован метод случайного распределения исходных временных меток ПД в МКА (без изменения количественного содержания, 100 случайных выборок) в пределах исследуемого интервала времени и последующий повторный анализ синхронности Рисунок 9А2-3. Превышение доверительного интервала, полученного таким образом среднего уровня синхронности, оценивалось как достоверное значение уровня синхронности исходных данных.

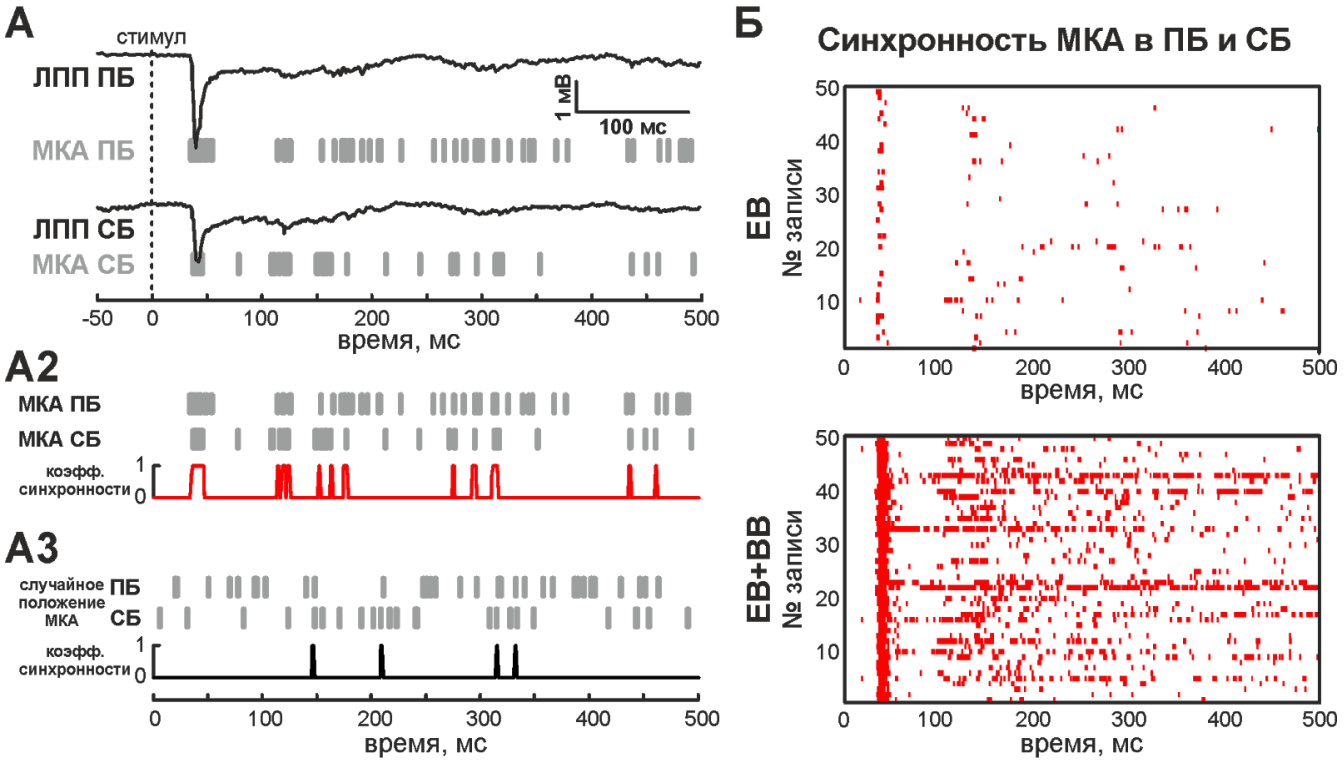

Рисунок 9 - Метод нахождения синхронности между МКА представительств вибрисс в бочонковой коре новорожденных крыс. А) Пример вызванных ЛПП (сплошные кривые) и МКА (вертикальные серые столбики) зарегистрированных в ПБ (сверху) и СБ (снизу) во время одновременной стимуляции всех вибрисс; А2) Вызванная МКА в ПБ и СБ, использованная для расчета синхронности. Результат анализа представлен в виде красной линии; А3) Результат анализа синхронности между МКА ПБ и МКА СБ при использовании метода случайного распределения МКА (черная линия); Б) Пример анализа синхронности (красные столбики) между

МКА ПБ и МКА СБ для каждой записи во время стимуляции по протоколу ЕВ (вверху) и ЕВ+ВВ (внизу) (использовано 50 записей). Рисунок заимствован (с изменениями) из статьи Suchkov et al., 2018 [185].

2.1.9 Метод оценки частоты и фазы синхронизации между мультиклеточной активностью осцилляторных ритмов разных регионов головного мозга

Методы, используемые для определения частотно-фазовых свойств МКА имеют ряд существенных ограничений на количество точечных событий необходимых для корректного анализа. Например, в пакете Chronux осцилляторный сигнал восстанавливается по временным значениям точечных событий МКА. Поэтому малый уровень МКА не позволяет достоверно восстановить осцилляторный сигнал, что приводит к неверной оценке. Поэтому, в данной работе был разработан метод позволяющий оценить частотно-фазовую привязку МКА к осцилляторным ритмам вне зависимости от количества наблюдаемой МКА.

Ранее, с помощью методов циркулярной статистики было показано, что во время вызванного сенсорного ответа фазовая привязка МКА к циклам РГО не изменялась, несмотря на уменьшение модуля фазового вектора и затухание РГО [184]. Поэтому, в качестве основной идеи метода был предложен анализ фазовой привязки МКА к циклам ЛПП на разных частотах (Рисунок 10А). Наличие фазовой привязки МКА к циклам ЛПП на определенной частоте позволяло предположить, что осцилляторная МКА поддерживает определенный ритм активности. Более того, таким образом можно было оценивать и МКА наблюдаемую в других участках коры. Если рассматриваемая МКА обладает достоверной привязкой к фазам ритма активности, наблюдаемого в удаленном регионе, то можно говорить о как минимум синхронности этих событий, а как максимум об их непосредственной связи. При этом само значение фазы привязки

МКА к циклу ритма активности позволяет судить о причинно-следственных связях между МКА двух удаленных регионов. При этом чем точнее мы будем описывать с помощью гармонической функции осцилляторный ритм электрической активности головного мозга, тем точнее удастся оценить значение фазовых привязок МКА. Поэтому, необходимо было максимально приблизить осцилляции ЛПП к гармоническому сигналу определенной частоты. Для этого ЛПП был обработан с использованием методов вейвлет-фильтрации. Для базового вейвлета был использован вейвлет Морле, поскольку этот тип вейвлетов обладает хорошей способностью адаптировать и восстанавливать осцилляторные ритмы, даже в случае нарушения их периодичности. Фильтрация производилась последовательно на каждой частоте в диапазоне от 5 до 100 Гц и с шагом 1 Гц. После этого фильтрованный сигнал представлялся в частотно-фазовых характеристиках с помощью преобразования Гильберта. С помощью временных меток ПД на фильтрованном и преобразованном ЛПП находились соответствующие значения фаз МКА на каждой частоте (Рисунок 10 А2-4). Пиковые значения такого двумерного частотно-фазового распределения, превышающие порог достоверности, в каждом эксперименте рассматривались как точки максимальной фазовой привязки МКА к циклам ЛПП. Для каждой частотной компоненты также оценивался модуль фазового вектора, вычисленного по всем фазовым компонентам на данной частоте. Для оценки достоверности создавалось случайное частотно-фазовое распределение МКА, где в качестве данных использовались случайно распределенная во времени МКА (без изменения количественного состава, 100 выборок) (Рисунок 10Б). Порогом достоверного отличия являлся доверительный интервал среднего значения такого случайного двумерного частотно-фазового распределения МКА.

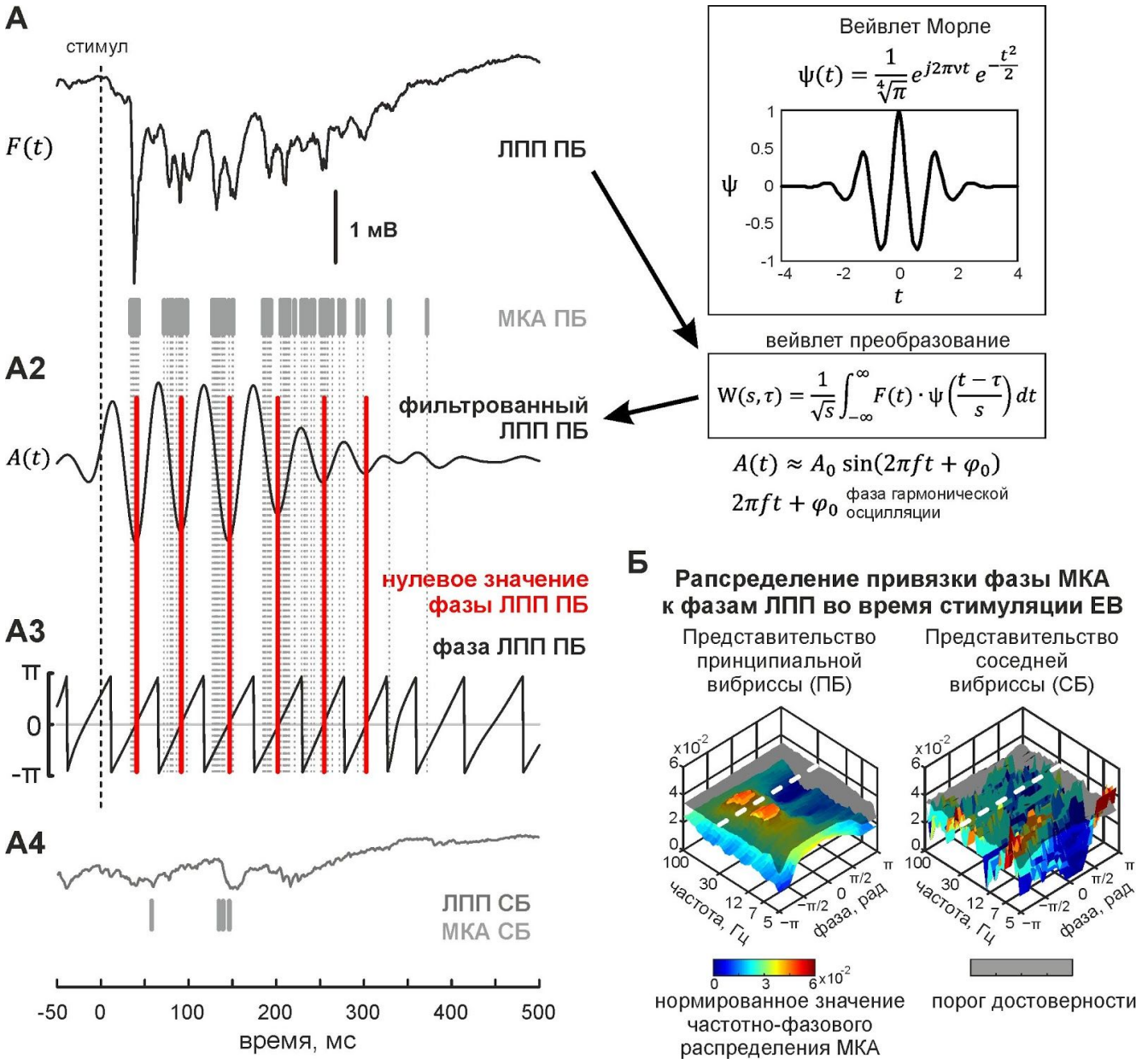

Рисунок 10 - Метод фазовой привязки вызванной МКА к циклам ЛПП в бочонковой коре новорожденной крысы. А) Пример вызванного ЛПП (черная сплошная кривая) и МКА (вертикальные серые столбики) зарегистрированных в ПБ во время ЕВ стимуляции; А2) Вейвлет-фильтрация вызванного ЛПП (Материнский вейвлет Морле с масштабным коэффициентом эквивалентным 20 Гц). Вставка справа отображает форму материнского вейвлета Морле и аналитическое выражение вейвлета Морле и самого преобразования; А3) фазы фильтрованного сигнала, полученные преобразованием Гильберта. Красные вертикальные линии соответствуют нулевому значению фазы (негативные пики

ЛПП); А4) Пример соответствующего ЛПП (серая сплошная кривая) и МКА (вертикальные серые столбики) зарегистрированных в СБ во время ЕВ стимуляции. Вертикальная штриховая линия соответствуют времени стимула; Б) Пример частотно-фазового распределения МКА в ПБ (слева) и в СБ (справа) во время ЕВ стимуляции. Порог достоверности обозначен полупрозрачной поверхностью. Белая штриховая линия соответствует частоте 30 Гц (граница гамма и бета частотного диапазона). Рисунок заимствован (с изменениями) из статьи Suchkov et al., 2018 [185].

2.2 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.2.1 Параметры вызванных сигналов в гранулярном слое соматосенсорной коры при одновременной стимуляции множества вибрисс

Стимуляция множества вибрисс является одной из наиболее близких к естественным видам стимуляций у новорожденных крыс [4]. При кратковременной рострально-каудальной пневматической стимуляции сжатым воздухом, отклоняющей все вибриссы (Рисунок 11), в вызванном сенсорном ответе в бочонковой коре наблюдались ритмы не только ВО, но и РГО, ранее наблюдаемые во время вызванного сенсорного ответа только после стимуляции единичной вибриссы [137, 184]. Данный феномен был количественно описан путем нахождения параметров активности, вызванной со стороны сенсорной периферии в представительствах вибрисс в соматосенсорной коре.

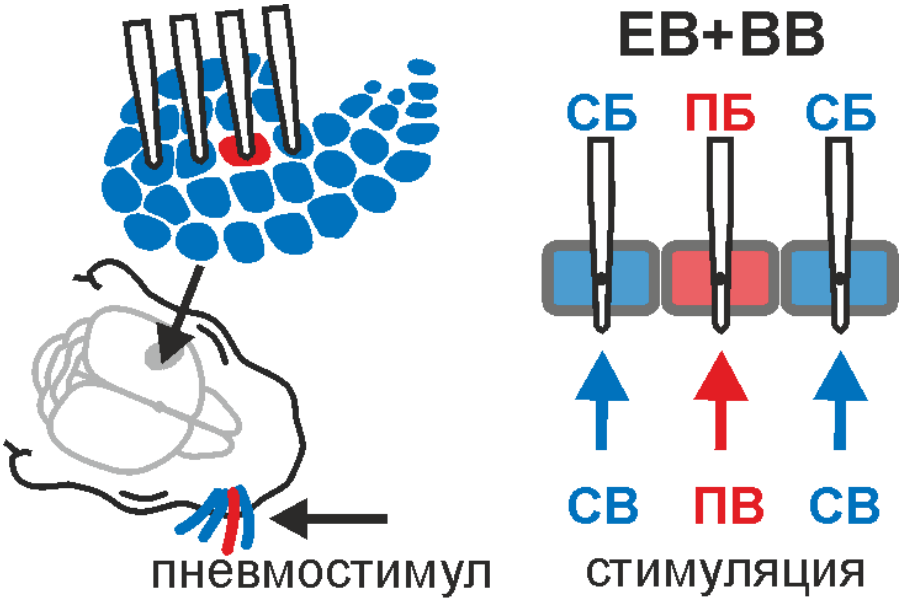

Рисунок 11 - Схема эксперимента с одновременной стимуляцией множества вибрисс. Многоплечевые многоканальные электроды размещены в бочонковой коре таким образом, чтобы каждое плечо оказалось в одном из представительств вибрисс. Одна из вибрисс (ПВ) и соответствующее ей представительство в бочонковой коре (ПБ) выбрано как “принципиальное” (красный). Все остальные вибриссы (СВ) и соответствующие им представительства в бочонковой коре (СБ)

обозначаются как “соседние” (синий). При этом все вибриссы получают прямой сенсорный вход во время стимуляции. Рисунок заимствован (с изменениями) из статьи Suchkov et al., 2018 [185].

2.2.1.1 Параметры вызванного внутреннего оптического сигнала

В качестве инструмента для определения положения интересующих бочонков был использован метод ВОС, который также позволил оценить кинетические параметры оптического ответа соматосенсорной коры новорожденных крыс. Использование протокола стимуляции ЕВ+ВВ показало, что ВОС, вызванный стимуляцией вибрисс, охватывает кортикальную территорию (1.73±0.39 мм^2, 5 животных, P6-7, пример на Рисунок 12А). Эта площадь была существенно большей по сравнению с протоколом стимуляции ЕВ (0.12±0.03 мм^2, 5 животных, P6-7, пример на Рисунок 22А). Однако, при обоих типах стимуляции амплитуда ВОС, вызванного со стороны сенсорной периферии, для отдельно взятой кортикальной территории представительства вибриссы достоверно не отличалась (0.18±0.03% и 0.20±0.02%, для ЕВ и ЕВ+ВВ соответственно, 5 животных, P6-7, Рисунок 29А и Рисунок 12Б), что, предположительно, указывает на схожий уровень задействованной вызванной МКА для этих видов стимуляции. Также достоверно не отличалось и время достижения максимума ВОС, которое составляло 16.4±2.8 с для ЕВ+ВВ и 12.9±3.5 s для ЕВ (5 животных, P6-7, $p>0.05$).

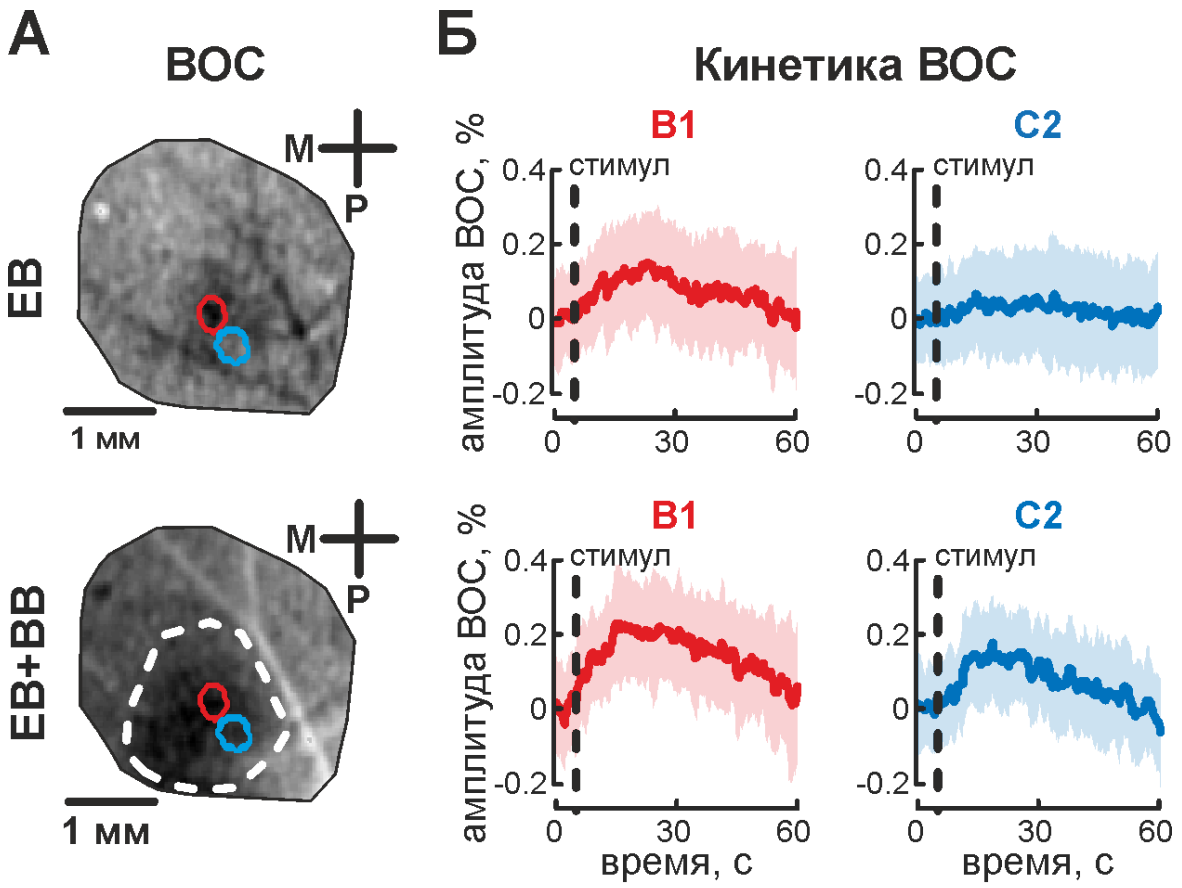

Рисунок 12 - Внутренний оптический сигнал вызванный стимуляцией единичной вибриссы (верхний ряд) и одновременной стимуляцией множества вибрисс (нижний ряд). А) Пример ВОС (черно-белое изображение) в бочонковой коре, полученное методом сравнения интенсивности отраженного света до и после стимуляции. Белая штриховая линия обозначает регион с достоверным ВОС. Цветовые контуры соответствуют регионам достоверного ВОС во время стимуляции ЕВ для вибриссы B1 (красный) и C2 (синий) соответственно; Б) Кинетика ВОС в представительствах принципиальной вибриссы B1 (красный) и соседней вибриссы C2 (синий). Доверительный интервал обозначен полупрозрачной областью соответствующего цвета. Рисунок заимствован (с изменениями) из статьи Suchkov et al., 2018 [185].

2.2.1.2 Временные и частотные параметры вызванных ритмов электрической активности

Используя полученные с помощью ВОС координаты бочонков в данные локации был помещен многоплечевой многоканальный электрод. Ранее уже были обнаружены предпосылки задействования нетопографических сенсорных входов в бочонковую систему при обширной сенсорной стимуляции [140]. Поэтому был произведен анализ взаимодействия МКА и ЛПП разных представительств вибрисс вовлеченных в вызванный ответ. Прежде всего был поставлен вопрос об их частотном составе и когерентности.

Контрольная стимуляция единичной вибриссы (ЕВ), как и ожидалось, вызвала сенсорный ответ содержащий раннюю гамма осцилляцию (РГО), обладающую короткой задержкой относительно стимула (33±5 мс, 15 животных, Р4-7) и наблюдаемую только в пределах представительства принципиальной вибриссы [137, 184]. Доминантная частота вызванной РГО составляла 48±3 Гц с мощностью 0.54±0.12 мВт/Гц (15 животных, Р4-7, Рисунок 33). Однако, в частотном составе ответа, вызванного со стороны сенсорной периферии, также наблюдался слабо выраженный пик в бета диапазоне (19±3 Гц с мощностью 0.31±0.05 мВт/Гц, 15 животных, Р4-7, Рисунок 33). Кроме того, при стимуляции ЕВ в представительстве принципиальной вибриссы когерентность между МКА и ЛПП наблюдалась как в бета, так и в гамма диапазоне (коэффициенты когерентности 0.88±0.02 и 0.89±0.02 на частотах 22±3 Гц и 46±4 Гц, соответственно, 15 животных, Р4-7).

Одновременная стимуляция множества вибрисс (ЕВ+ВВ) привела к образованию в представительстве принципиальной вибриссы осцилляторного ответа, начинающегося через 34±1 мс после стимула и обладающего длительностью 427±85 мс (15 животных, Р4-7, Рисунок 13, Рисунок 14А и Рисунок 31).

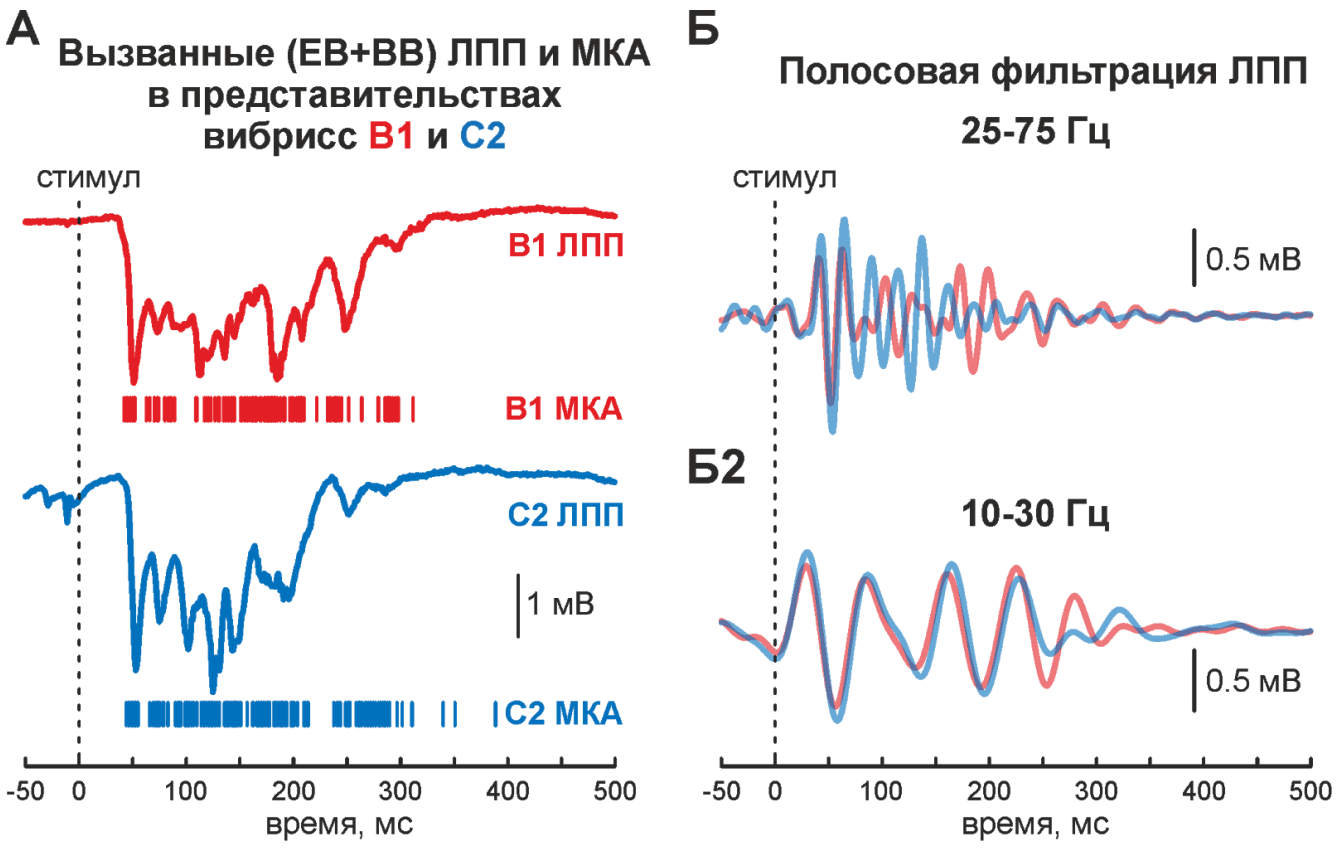

Рисунок 13 - Вызванная электрическая активность во время одновременной стимуляции множества вибрисс. А) Пример вызванных ЛПП (цветные кривые) и МКА (цветные столбики) зарегистрированных в ПБ вибриссы В1 (красный) и СБ вибриссы С2 (синий); Б) Соответствующая полосовая фильтрация исходных ЛПП в гамма (25-75 Гц) частотном диапазоне; Б2) Соответствующая полосовая фильтрация исходных ЛПП в бета (10-30 Гц) частотном диапазоне. Рисунок заимствован (с изменениями) из статьи Suchkov et al., 2018 [185].

Параметры МКА при стимуляции ЕВ+ВВ показали, что в представительстве принципиальной вибриссы в вызванном сенсорном ответе в среднем присутствует такое же количество потенциалов действия (ПД), как и во время стимуляции ЕВ, достоверно при этом не отличающееся (89±17% от количества ПД в ПБ при ЕВ, Рисунок 14Б и Рисунок 30).

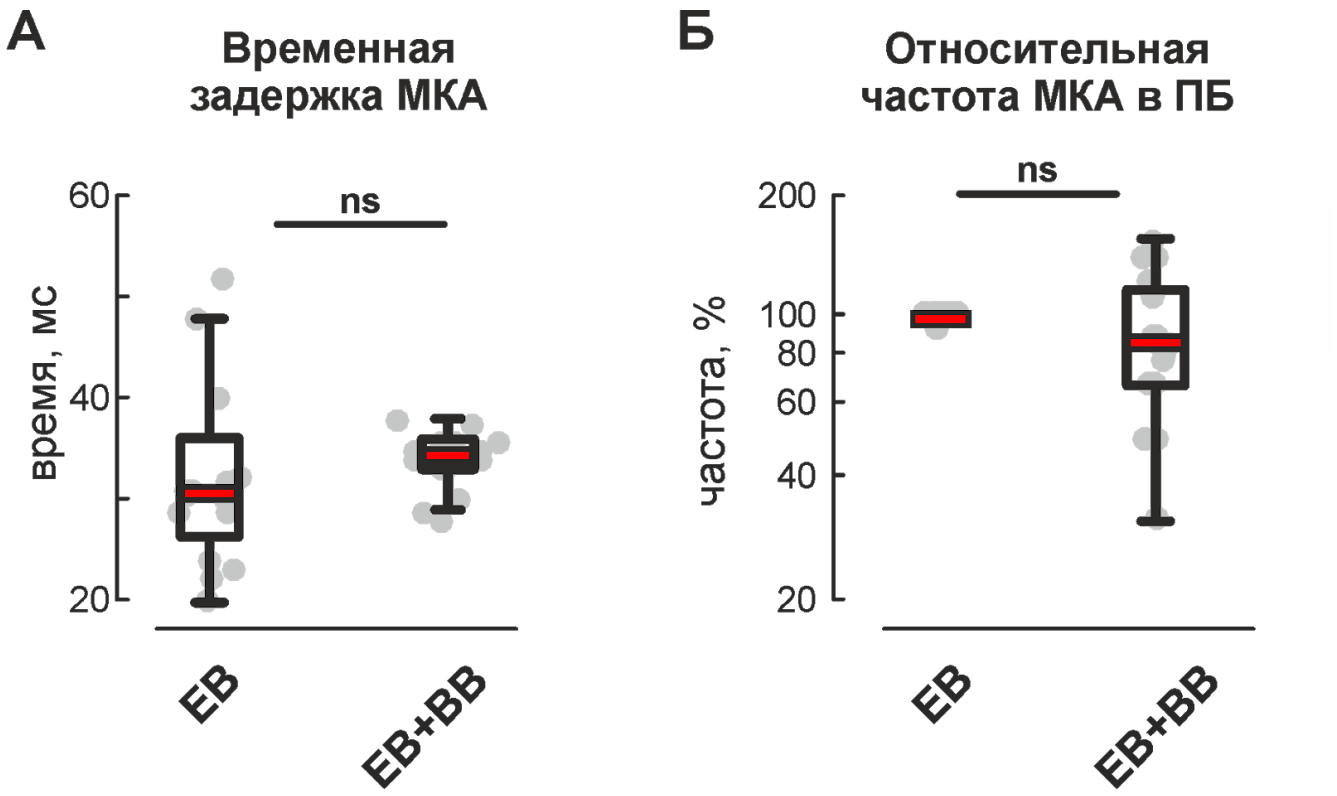

Рисунок 14 - Амплитудно-временные параметры вызванной МКА во время одновременной стимуляции множества вибрисс. А) Временная задержка вызванной МКА относительно момента времени стимула; Б) Относительная частота генерации МКА во время вызванного ответа, нормированная на значение полученное во время стимуляции ЕВ. Найденные средние значения от каждого эксперимента отмечены серыми точками. Черные фигуры обозначают распределение значений пиков, где центральная красная линия — медиана распределения, нижняя и верхняя граница прямоугольника - 25% и 75% распределения соответственно, максимальное и минимальное значение отрезков линий за пределами прямоугольника обозначают экстремальные значения в распределении. Рисунок заимствован (с изменениями) из статьи Suchkov et al., 2018 [185].

Спектральный анализ этой МКА показал наличие доминантной частоты, характерной для ВО (17±2 Гц, 15 животных, P4-7, Рисунок 15 и Рисунок 33). В то

же время, в частотном составе наблюдался также и выраженный компонент в гамма диапазоне (50±2 Гц, 15 животных, P4-7, Рисунок 15).

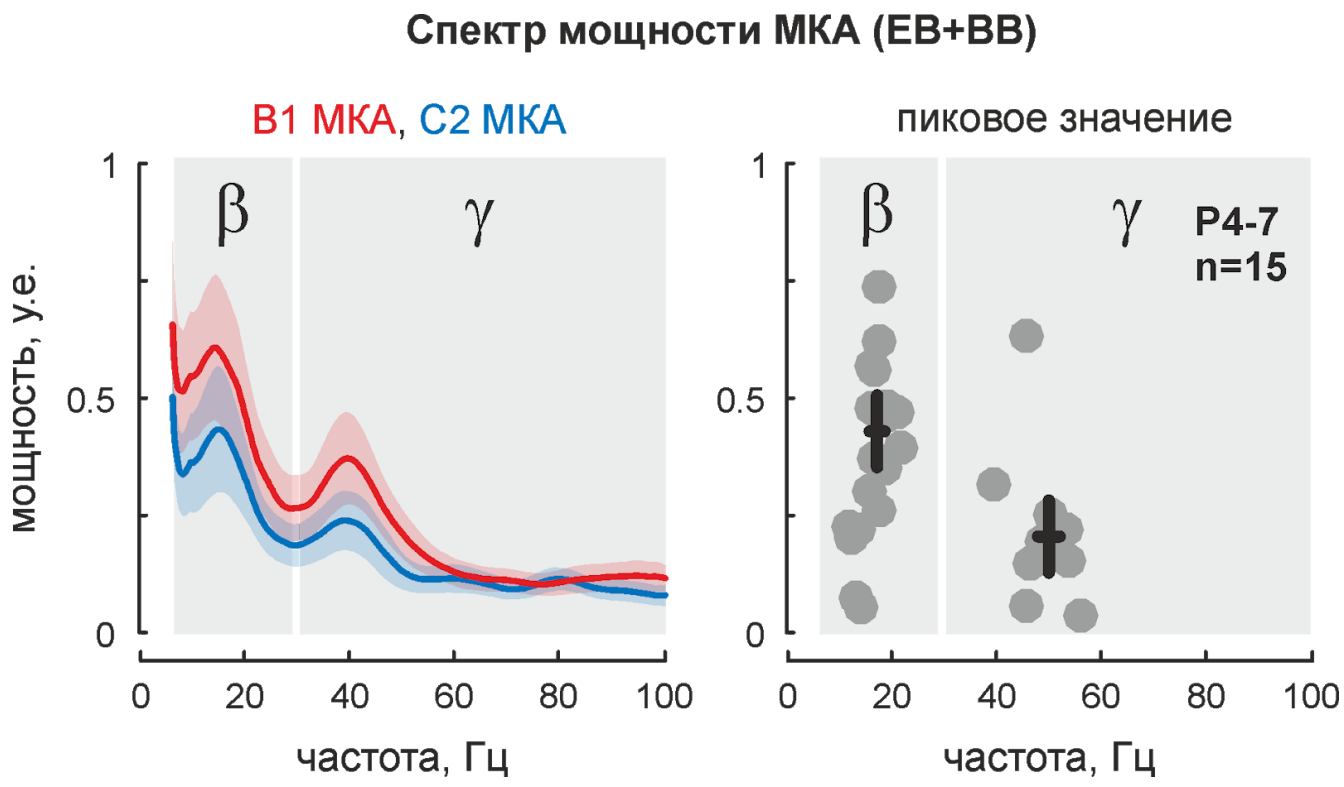

Рисунок 15 - Спектр мощности вызванной МКА во время одновременной стимуляции множества вибрисс. Спектр мощности МКА (слева), зарегистрированной в представительстве вибриссы B1 (красный) и C2 (синий), для эксперимента указанного на Рисунке 13. Доверительный интервал обозначен полупрозрачной областью соответствующего цвета. Групповая статистика пиковых значений спектра мощности МКА (справа) в гамма и бета диапазонах во время EB+BB стимуляции. Найденные пиковые значения каждого эксперимента отмечены серыми точками, доверительные интервалы параметров частоты и мощности изображены с помощью черных линий, пересечение которых является соответствующими средними значениями. Рисунок заимствован (с изменениями) из статьи Suchkov et al., 2018 [185].

Дальнейший анализ показал, что в ПБ также существует когерентность между МКА и ЛПП выраженная в характерных диапазонах ВО и РГО (коэффициенты когерентности 0.90±0.02 и 0.89±0.04 на частотах 20±2 Гц и 45±4 Гц, соответственно, 15 животных, P4-7, Рисунок 16).

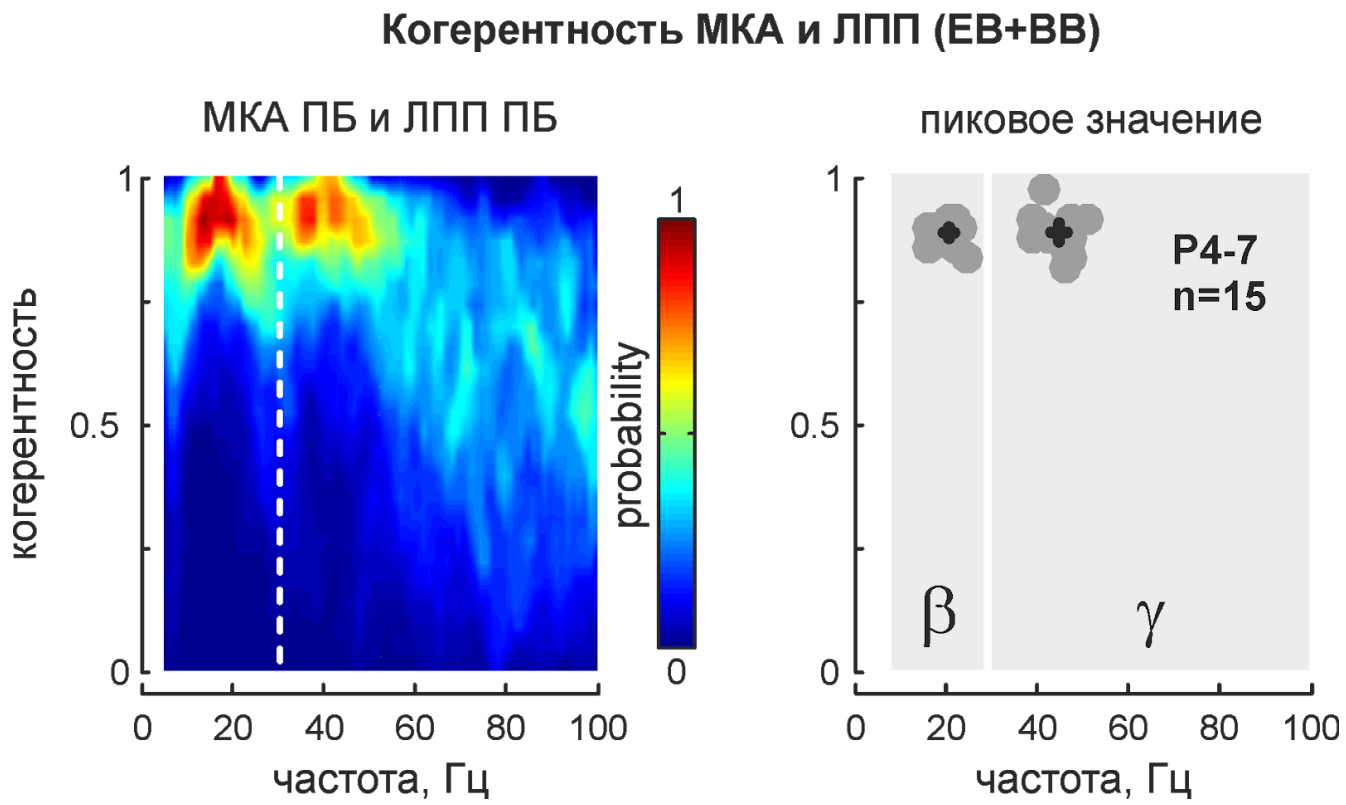

Рисунок 16 - Когерентность между вызванной МКА и ЛПП во время одновременной стимуляции множества вибрисс. Средняя когерентность (слева) между МКА и ЛПП зарегистрированных в представительстве вибрисс B1 и C2 для эксперимента указанного на Рисунке 13. Групповая статистика пиковых значений когерентности (справа) между МКА и ЛПП (справа) в гамма и бета диапазонах во время ЕВ+ВВ стимуляции. Найденные пиковые значения каждого эксперимента отмечены серыми точками, доверительные интервалы параметров частоты и мощности изображены с помощью черных линий, пересечение которых является соответствующими средними значениями. Рисунок заимствован (с изменениями) из статьи Suchkov et al., 2018 [185].

2.2.1.3 Частотно-фазовая привязка вызванной МКА к циклам ЛПП вызванной электрической активности

Анализ фазовой привязки МКА к циклам ЛПП показал наличие строгой привязки МКА к принципиальным частотам наблюдаемых ритмов активности. Например, во время стимуляции ЕВ МКА имела, ожидаемо, достоверную фазовую привязку к циклам РГО с частотой близкой к доминантной (значение фазы привязки -0.28±0.17 рад с амплитудой результирующего вектора 0.27±0.02 на 44±5 Гц, 15 животных, Р4-7, Рисунок 17, Рисунок 18). Однако, как выяснилось, МКА также достоверно имела привязку к циклам в бета диапазоне, характерном для ВО (значение фазы привязки -0.28±0.11 рад с амплитудой результирующего вектора 0.20±0.02 на 19±5 Гц, 15 животных, Р4-7, Рисунок 17).

Схожая картина наблюдалась и при стимуляции ЕВ+ВВ. ПД вызванной сенсорной активности в ПБ имели предпочтительную привязку в бета диапазоне (значение фазы привязки -0.28±0.11 рад с амплитудой результирующего вектора 0.24±0.02 на 15±3 Гц, 15 животных, Р4-7), в то время как в гамма диапазоне она была менее выражена (значение фазы привязки -0.30±0.12 рад с амплитудой результирующего вектора 0.19±0.01 на 37±3 Гц, 15 животных, Р4-7, Рисунок 17, Рисунок 18). Однако, картина радикально менялась, если рассматривалась фазовую привязку МКА в СБ к ЛПП в ПБ. Выяснилось, что она по-прежнему сохранялась на частотах ВО (значение фазы привязки -0.29±0.14 рад с амплитудой результирующего вектора 0.16±0.02 на 16±8 Гц, 15 животных, Р4-7), но только у 2 из 15 животных наблюдалась достоверная фазовая привязка в гамма диапазоне (значение фазы привязки -0.32±0.04 рад с амплитудой результирующего вектора 0.11±0.01 на 34±2 Гц, 2 животных, Р6-7)

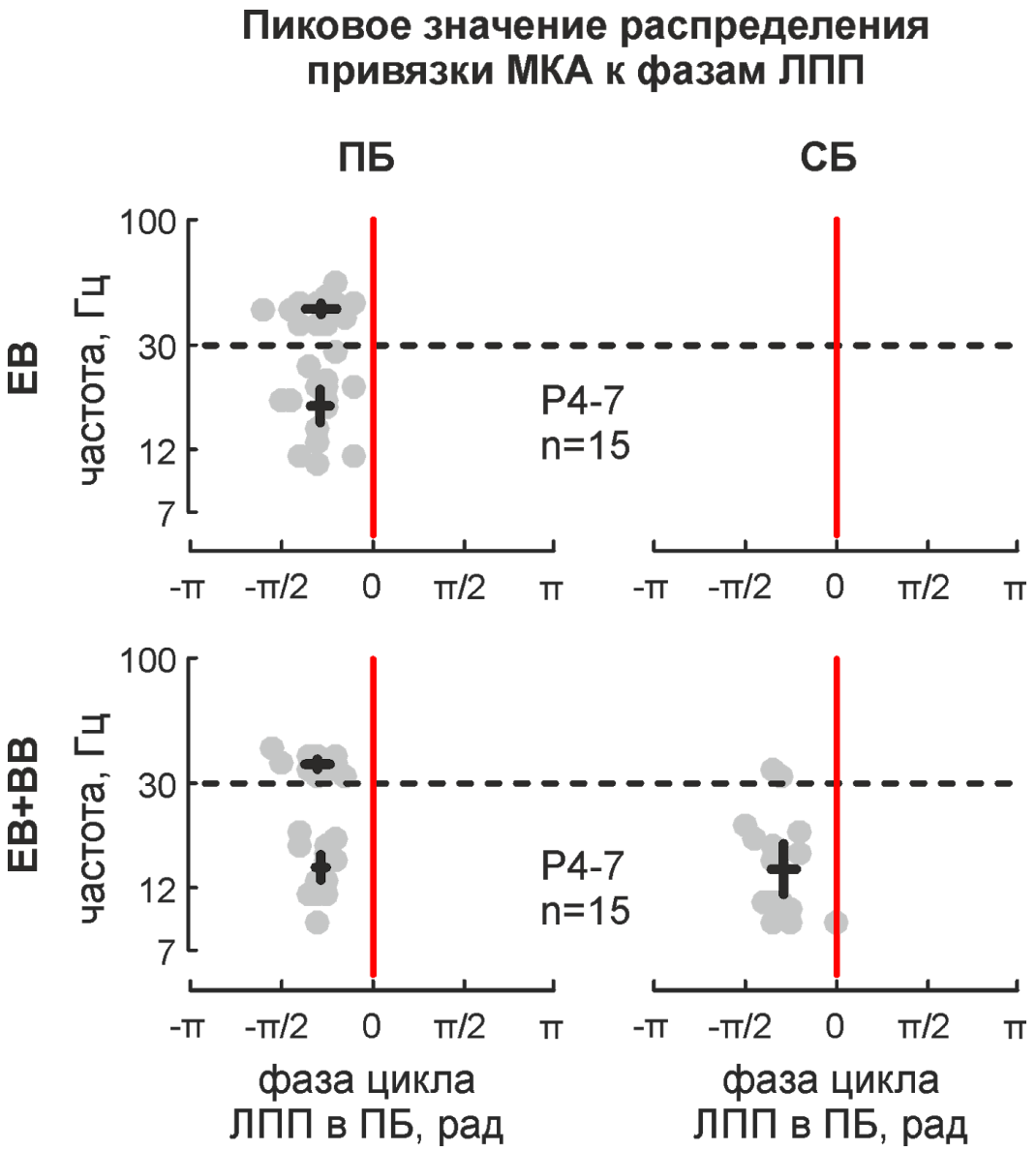

Рисунок 17 - Привязка вызванной мультиклеточной активности в принципиальном и соседних представительствах вибрисс к фазам циклов локального полевого потенциала в принципиальном представительстве вибриссы во время стимуляции единичной вибриссы и одновременной стимуляции множества вибрисс. Найденные пиковые значения каждого эксперимента отмечены серыми точками, доверительные интервалы параметров частоты и мощности изображены с помощью черных линий, пересечение которых является соответствующими средними значениями. Рисунок заимствован (с изменениями) из статьи Suchkov et al., 2018 [185].

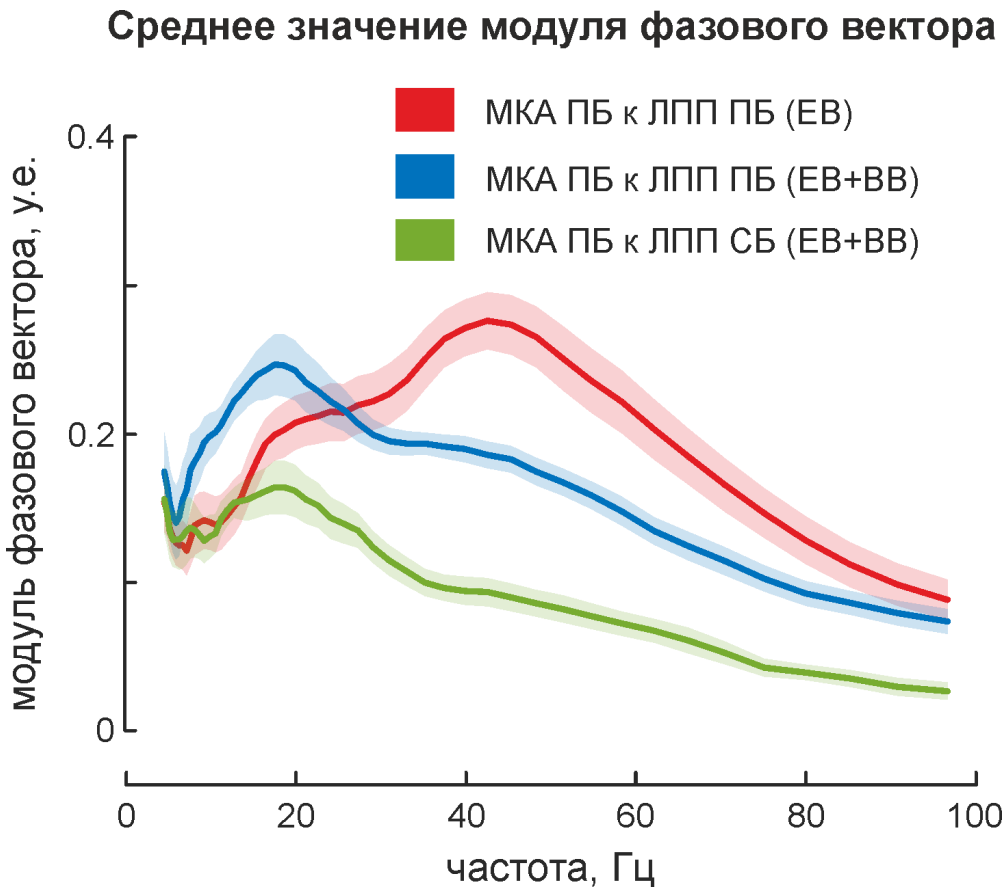

Рисунок 18 - Модуль результирующего фазового вектора для каждой частотной компоненты усредненный по всей экспериментальной выборке. Модуль результирующего фазового вектора во время стимуляции единичной вибриссы (красный) и одновременной стимуляции множества вибрисс (синий). Зеленым цветом обозначена групповая статистика модуля результирующего фазового вектора привязки МКА в представительстве принципиальной вибриссы к фазам циклов ЛПП в представительстве во время стимуляции ЕВ+ВВ. Доверительный интервал обозначен полупрозрачной областью соответствующего цвета. Рисунок заимствован (с изменениями) из статьи Suchkov et al., 2018 [185].

2.2.1.4 Синхронность вызванной МКА

В результате предыдущего анализа была получена информация о том, что МКА между разными кортикальными представительствами вибрисс может проявлять фазовую синхронность на частотах ВО при обширном типе сенсорного

входа. Однако, подобное поведение может объясняться массивной флуктуацией мембранных потенциалов большого количества одновременно возбуждаемых нейронов в ответ на сенсорную стимуляцию, так называемого сенсорного потенциала. Для подтверждения наличия синхронизации на всем протяжении сенсорного ответа был также использован алгоритм оценки синхронности событий (Рисунок 9). Как и ожидалось, при протоколе стимуляции ЕВ вызванная МКА в ПБ и СБ отличалась слабой степенью синхронности на протяжении всего вызванного сенсорного ответа (вероятность синхронизации 0.05±0.01, при средней длительности возможного участка синхронности 14±12 мс, что составляет 4±3% от общей длительности активности в ПБ, вызванной со стороны сенсорной периферии, Рисунок 19, 15 животных, P4-7). Однако, при обширном сенсорном входе при стимуляции ЕВ+ВВ результаты были противоположными. Наблюдался продолжительный период повышенной синхронизации между принципиальным и соседними (ПБ и СБ) бочонками (вероятность синхронизации 0.43±0.08, средняя длительность участка синхронности 221±60 мс, составлявшая 58±20% от длительности вызванного ответа, 15 животных, P4-7, Рисунок 20).

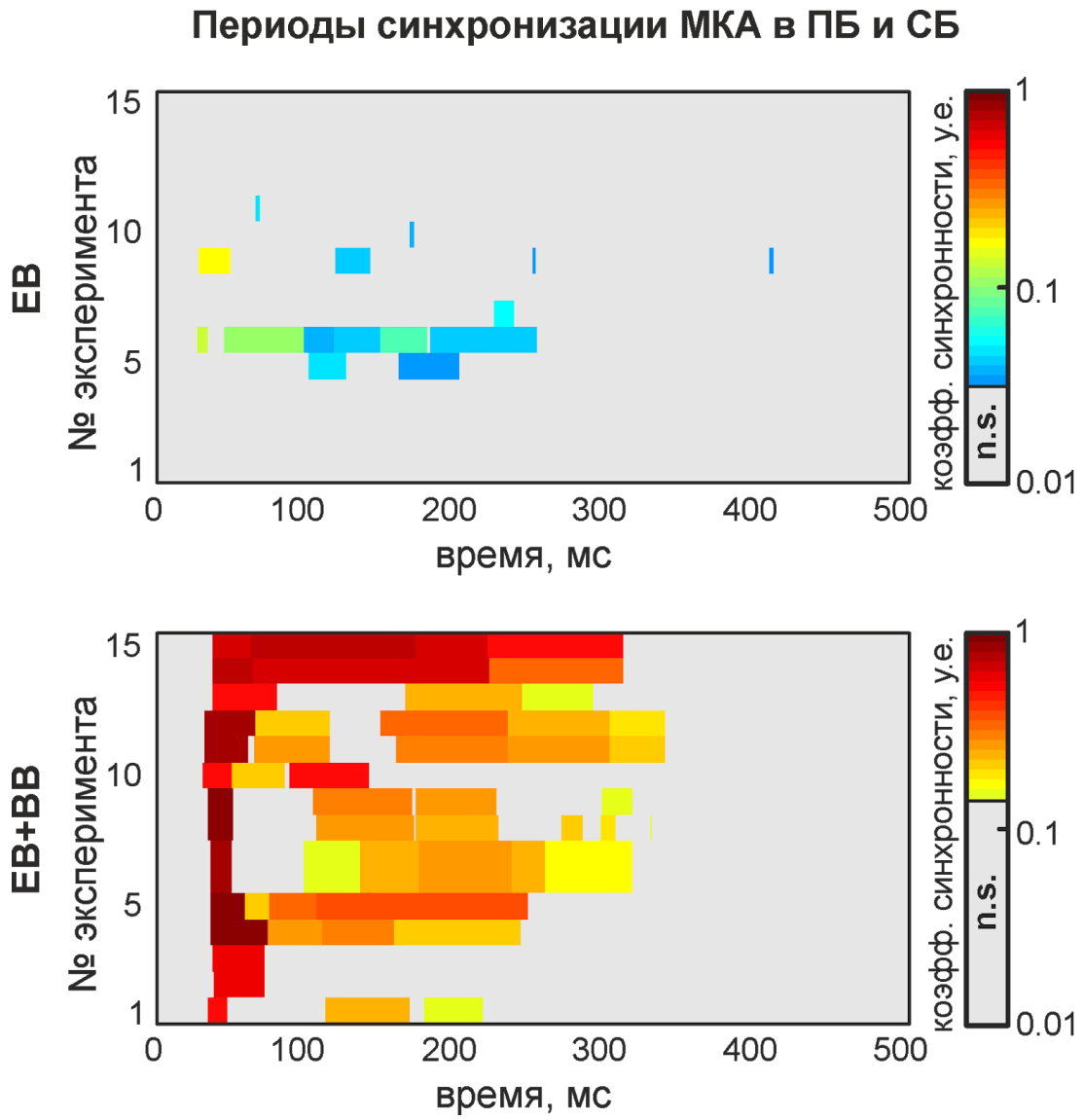

Рисунок 19 - Периоды синхронизация мультиклеточной активности между представительствами вибрисс в бочонковых представительствах принципиальной и соседней вибриссы. Показаны периоды достоверной синхронности во время стимуляции единичной вибриссы (верхний ряд) и одновременной стимуляции множества вибрисс (нижний ряд). На цветовой диаграмме отображены результаты для 15 животных. Цветовой код соответствует максимальному значению среднего значения синхронности. Порог достоверности оценивался методом случайного распределения исходных временных меток ПД в МКА (Рисунок 9); Рисунок заимствован (с изменениями) из статьи Suchkov et al., 2018 [185].

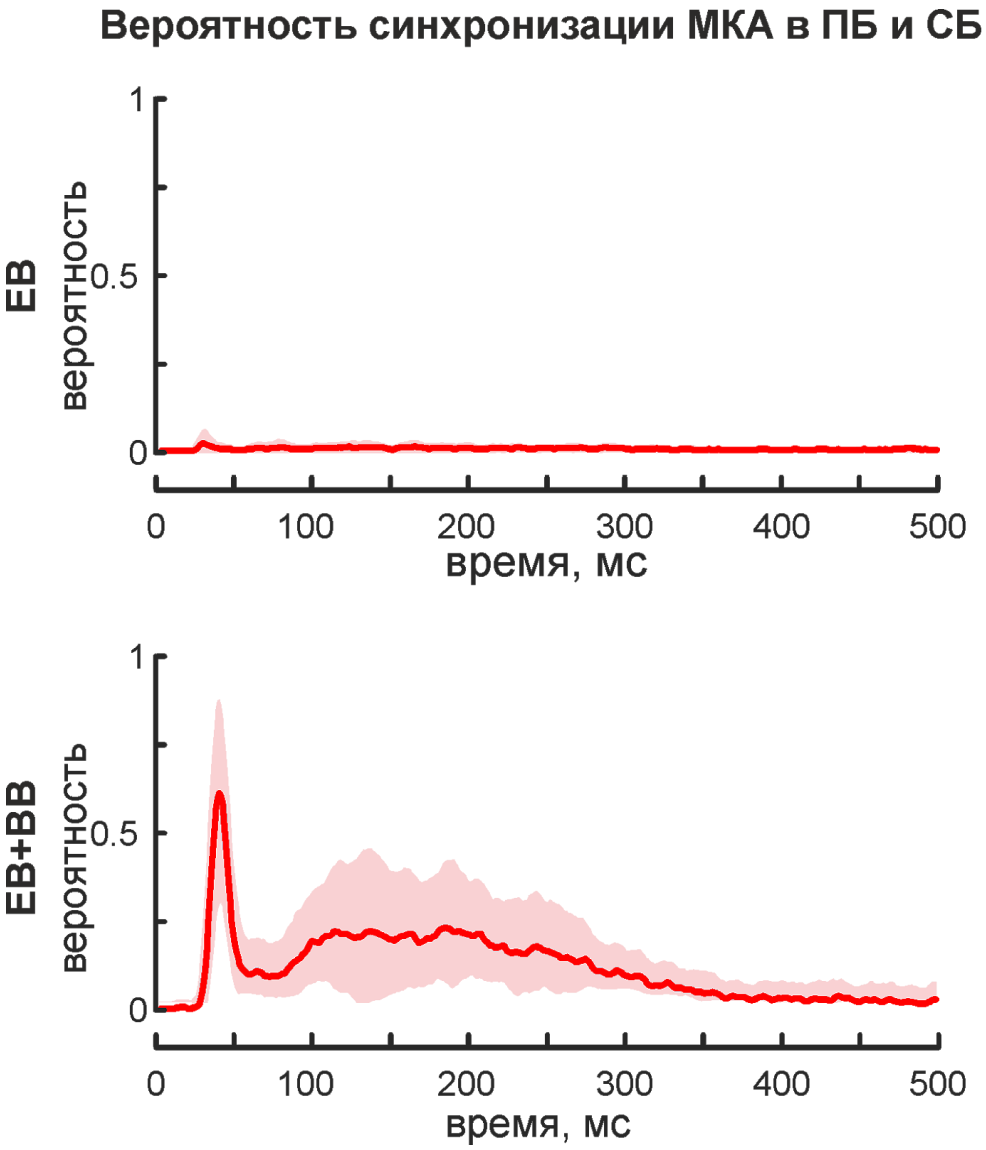

Рисунок 20 - Вероятность синхронности мультиклеточной активности между бочонковыми представительствами принципиальной и соседней вибриссы усредненная по всей экспериментальной выборке. Красная линия обозначает среднее значение вероятности синхронности МКА между ПБ и СБ в первые 500 мс после стимула во время стимуляции единичной вибриссы (верхний ряд) и одновременной стимуляции множества вибрисс (нижний ряд). Доверительный интервал обозначен полупрозрачной областью. Рисунок заимствован (с изменениями) из статьи Suchkov et al., 2018 [185].

2.2.2 Параметры вызванной активности в бочонке не получающем прямой сенсорный вход при одновременной стимуляции множества вибрисс

Во время первой недели после рождения отсутствие функционального прямого сенсорного входа приводит к кардинальным морфологическим изменениям в БК по мере взросления животного [60, 194]. Кроме того, было показано, что сенсорные проекции в неокортекс в этот критический период диффузны и переходят в сегрегированное состояние только к концу первой недели после рождения [140]. Однако, функциональная роль ритмов активности в этих процессах до сих пор остается мало изучена. В данном исследовании была охарактеризована вызванная активность в представительстве вибриссы исключенной из коллективной стимуляции путем удаления или прикрытия. Координаты представительства вибриссы, впоследствии удаляемой для протокола ВВ, были обнаружены с помощью ВОС, а затем одно из плечей многоплечевого многоканального электрода помещалось в обнаруженную зону Рисунок 21. До удаления вибриссы это представительство использовалось, в том числе для анализа вызванной активности в протоколах ЕВ и ЕВ+ВВ, где обозначалось как ПБ и обязательно имело достоверный вызванный ответ. После этого вибрисса удалялась согласно методикам описанным выше.

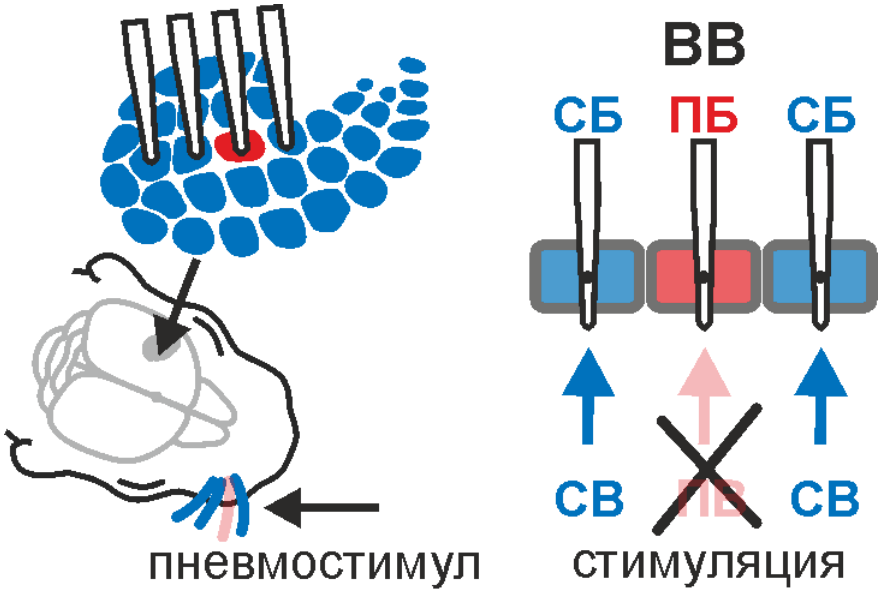

Рисунок 21 - Схема эксперимента с одновременной стимуляцией множества вибрисс при исключении одной из вибрисс из коллективной стимуляции (ВВ). Многополечевые многоканальные электроды размещены в БК таким образом, чтобы каждое плечо оказалось в одном из представительств вибрисс. Одна из вибрисс удалена/прикрыта (ПВ) и соответствующее ей представительство в бочонковой коре (ПБ) выбрано как “принципиальное” (красный). Все остальные вибриссы (СВ) и соответствующие им представительства в бочонковой коре (СБ) обозначаются как “соседние” (синий). При этом все СВ вибриссы получают прямой сенсорный вход во время своей одновременной стимуляции. Рисунок заимствован (с изменениями) из статьи Suchkov et al., 2018 [185].

2.2.2.1 Параметры вызванного внутреннего оптического сигнала

Отсутствие сенсорного входа ожидаемо должно было приводить к прекращению поступления информации по топографическим сенсорным путям во время пневматической стимуляции всех вибрисс. Однако, в представительстве удаленной вибриссы во время ВВ стимуляции наблюдался достоверный вызванный ВОС. Амплитуда и время достижения максимума этого ВОС достоверно не отличалась от значений, полученных для вызванного ВОС во время стимуляции ЕВ этой вибриссы до удаления (0.18±0.03% и 0.14±0.07% для амплитуды ЕВ и ВВ (Рисунок 29А) и 14.1±2.7 с и 11.8±3.8 с для времени достижения максимума ВОС ЕВ и ВВ, соответственно, Рисунок 22Б).

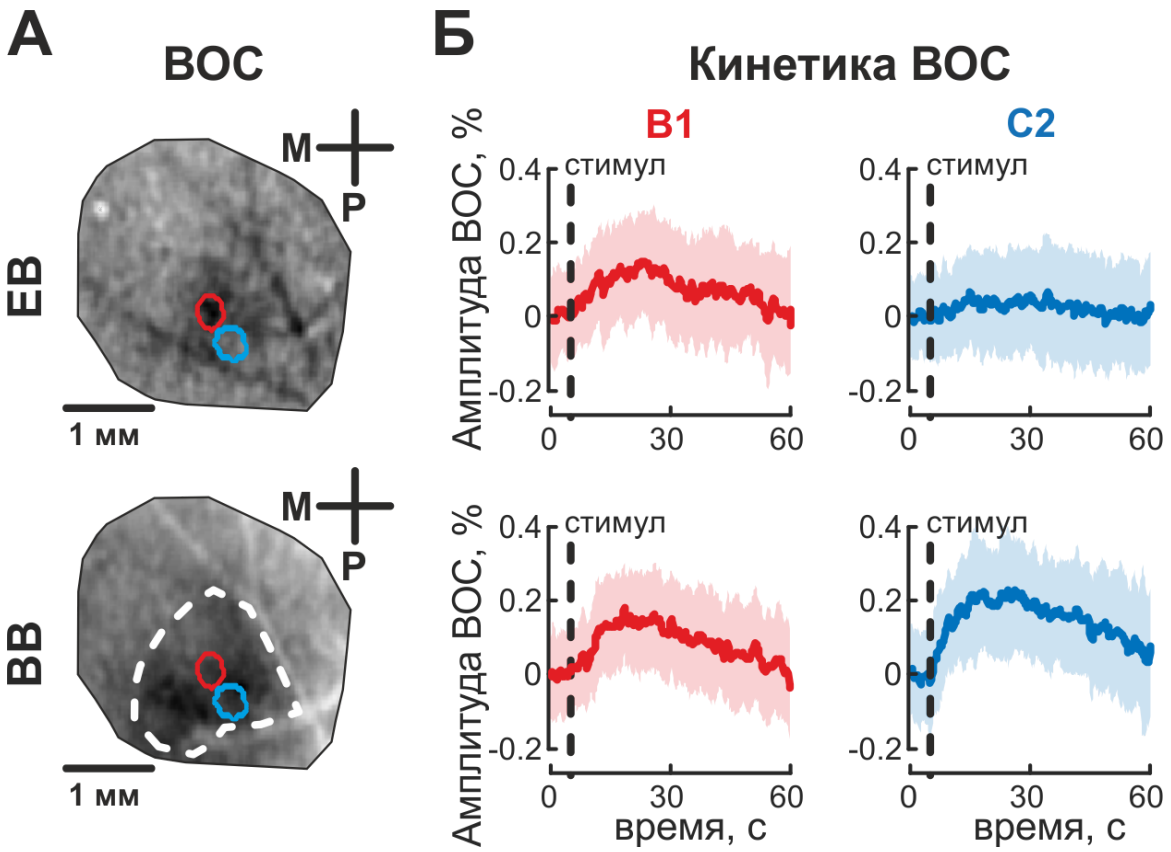

Рисунок 22 - Внутренний оптический сигнал вызванный стимуляцией единичной вибриссы (верхний ряд) и одновременной стимуляцией всех вибрисс с предварительным удалением/исключением одной из них (нижний ряд). А) Пример ВОС (черно-белое изображение) в бочонковой коре, полученного методом сравнения интенсивности отраженного света до и после стимуляции. Белая штриховая линия обозначает регион с достоверным ВОС. Цветовые контуры соответствуют регионам достоверного ВОС во время стимуляции единичной вибриссы B1 (красный) и C2 (синий) соответственно; Б) Кинетика ВОС в представительствах принципиальной вибриссы B1 (красный) и соседней вибриссы C2 (синий). Одновременная стимуляция всех вибрисс происходит с удаленной вибриссой B1. Доверительный интервал обозначен полупрозрачной областью соответствующего цвета. Рисунок заимствован (с изменениями) из статьи Suchkov et al., 2018 [185].

2.2.2.2 Временные и частотно-фазовые параметры активности

Наличие ВОС в бочонковом представительстве удаленной вибриссы могло указывать на наличие МКА в ПБ, что впоследствии и было подтверждено. Используя электрофизиологическое исследование во время стимуляции ВВ было обнаружено наличие МКА в представительствах как нетронутых, так и удаленной вибриссы достоверно отличающееся от уровня спонтанной активности (Рисунок 23).

Сравнив параметры вызванной МКА в представительстве удаленной вибриссы при двух разных техниках исключения вибриссы из коллективного взаимодействия были получены достоверно неразличимые результаты (46±11 мс и 46±9 мс для сенсорной задержки относительно стимула и 15±12% и 15±8% для уровня вызванной МКА относительно уровня вызванной МКА при ЕВ стимуляции для 7 животных с прикрытой и 8 животных с удаленной вибриссой соответственно, Рисунок 30). Поэтому эти данные в дальнейшем анализе были объединены в одну группу. Значения параметров МКА в представительствах нетронутых вибрисс достоверно не отличались как при стимуляции ВВ, так и ЕВ+ВВ. Однако, в то же время в представительстве удаленной вибриссы уровень МКА был намного ниже, а временная задержка вызванной активности существенно больше (Рисунок 24 и Рисунок 31, Рисунок 30).

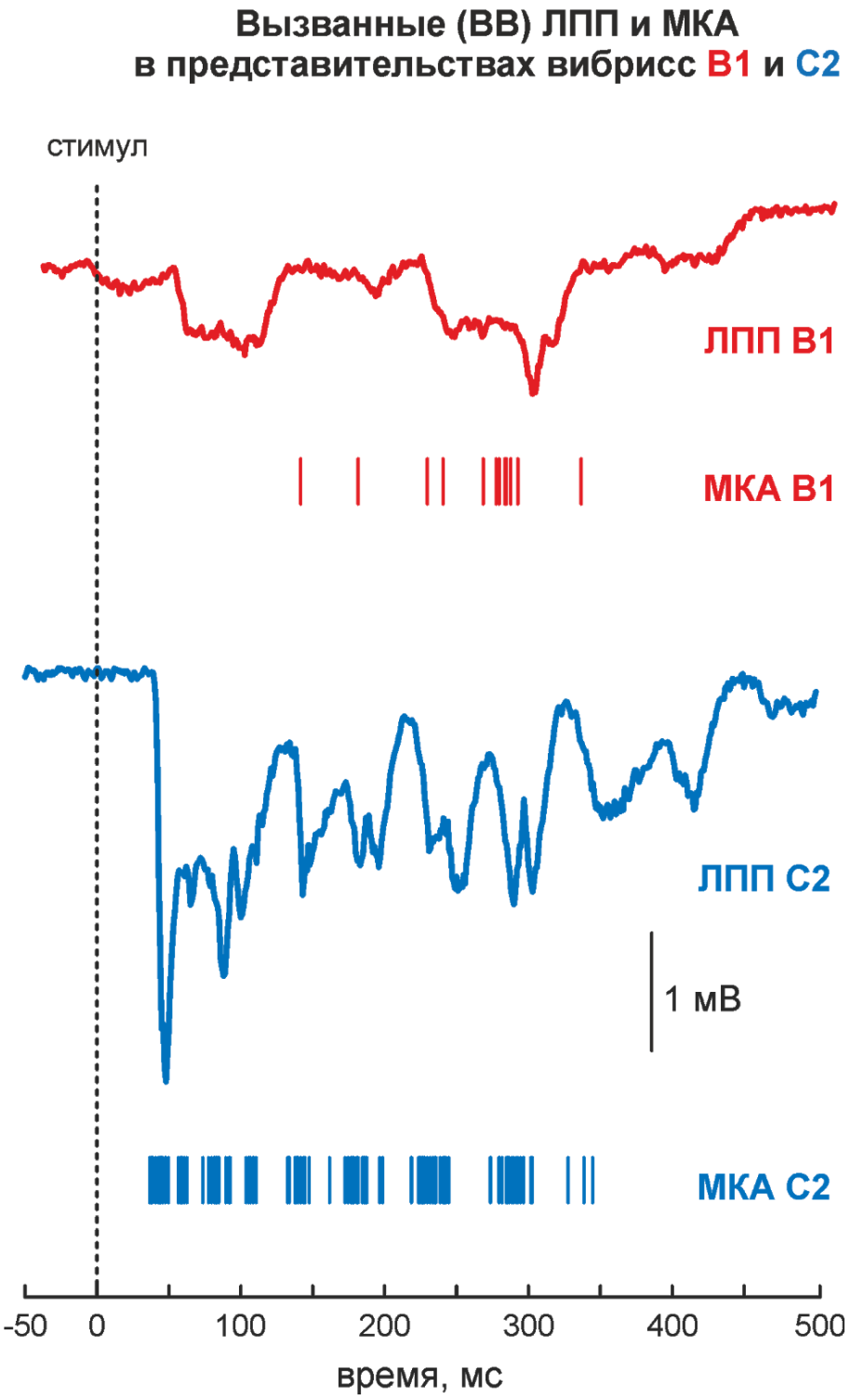

Рисунок 23 - Вызванная электрическая активность в бочонковых представительствах вибрисс B1 и C2 во время одновременной стимуляции всех вибрисс с предварительным удалением вибриссы B1. A) Пример вызванных ЛПП (цветные кривые) и МКА (цветные столбики) зарегистрированных в ПБ удаленной вибриссы B1 (красный) и СБ вибриссы C2 (синий). Рисунок заимствован (с изменениями) из статьи Suchkov et al., 2018 [185].

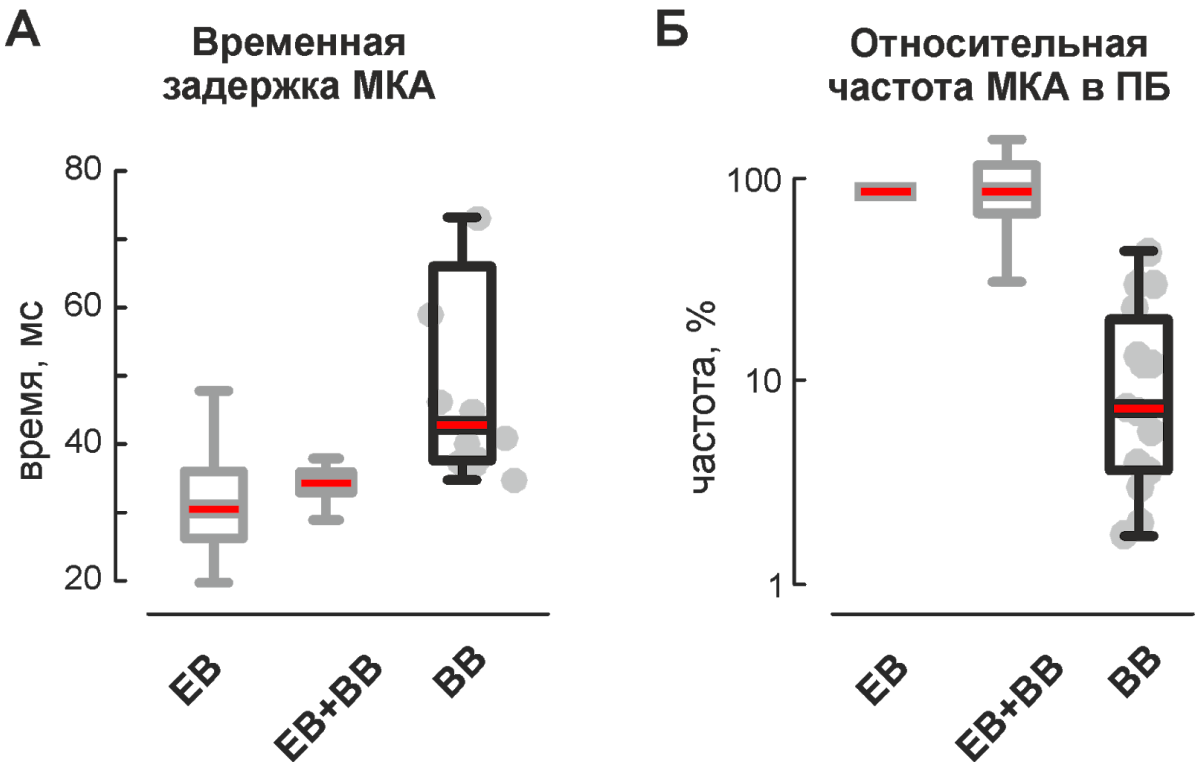

Рисунок 24 - Амплитудно-временные параметры вызванной мультиклеточной активности во время одновременной стимуляции всех вибрисс с предварительным удалением/исключением одной из них. А) Временная задержка вызванной МКА относительно момента времени стимула; Б) Относительная частота генерации МКА во время вызванного ответа, нормированная на значение полученное во время стимуляции единичной вибриссы. Черные фигуры обозначают распределение значений пиков, где центральная красная линия — медиана распределения, нижняя и верхняя граница прямоугольника - 25% и 75% распределения соответственно, максимальное и минимальное значение отрезков линий за пределами прямоугольника обозначают экстремальные значения в распределении. Рисунок заимствован (с изменениями) из статьи Suchkov et al., 2018 [185].

Также было обнаружено что МКА в представительстве удаленной вибриссы проявила когерентность с ЛПП соседних представительств (коэффициент когерентности 0.89±0.05 на частоте 20±5 Гц, 15 животных, Рисунок 25).

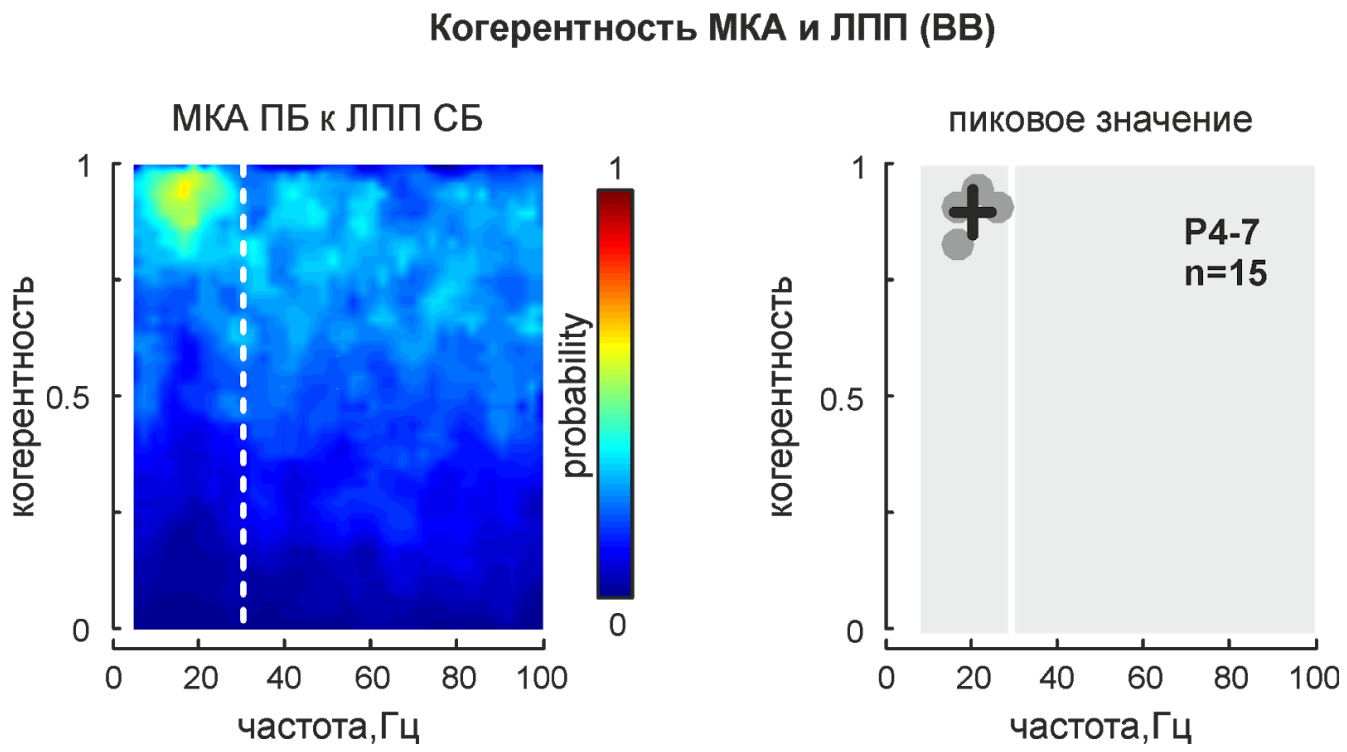

Рисунок 25 - Когерентность между вызванной МКА и ЛПП во время одновременной стимуляции множества вибрисс. Средняя когерентность (слева) между МКА, зарегистрированной в представительстве вибриссы B1, и ЛПП, зарегистрированного в представительстве вибриссы C2, для эксперимента указанного на Рисунке 23. Групповая статистика пиковых значений когерентности (справа) между МКА и ЛПП (справа) в гамма и бета диапазонах во время ВВ стимуляции. Найденные пиковые значения каждого эксперимента отмечены серыми точками, доверительные интервалы параметров частоты и мощности изображены с помощью черных линий, пересечение которых является соответствующими средними значениями. Рисунок заимствован (с изменениями) из статьи Suchkov et al., 2018 [185].

Более того, эта МКА имела также хорошую фазовую привязку к ЛПП соседних представительств в диапазоне частот ВО (значение фазы привязки -0.08±0.81 рад с амплитудой результирующего вектора 0.17±0.02 на 12±5 Гц, 15 животных, P4-7, Рисунок 26, Рисунок 27).

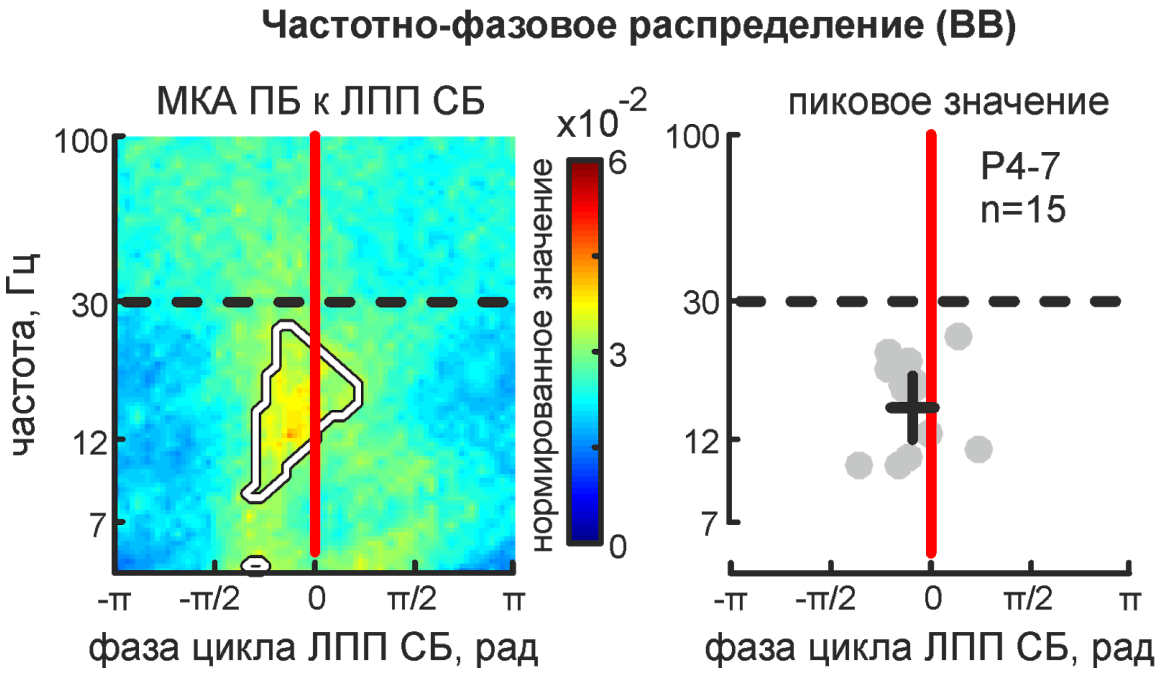

Рисунок 26 - Привязка вызванной мультиклеточной активности в представительстве принципиальной вибриссы (удаленной) к фазам циклов локального полевого потенциала в представительстве соседней вибриссы во время одновременной стимуляции всех вибрисс с предварительным удалением/исключением одной из них. Пример (справа) частотно-фазового распределения привязки МКА в представительстве принципиальной вибриссы к фазам циклов ЛПП в представительстве соседней вибриссы для эксперимента указанного на Рисунок 23 и групповая статистика пиковых значений распределений (слева). Найденные пиковые значения каждого эксперимента отмечены серыми точками, доверительные интервалы параметров частоты и мощности изображены с помощью черных линий, пересечение которых является соответствующими средними значениями. Рисунок заимствован (с изменениями) из статьи Suchkov et al., 2018 [185].

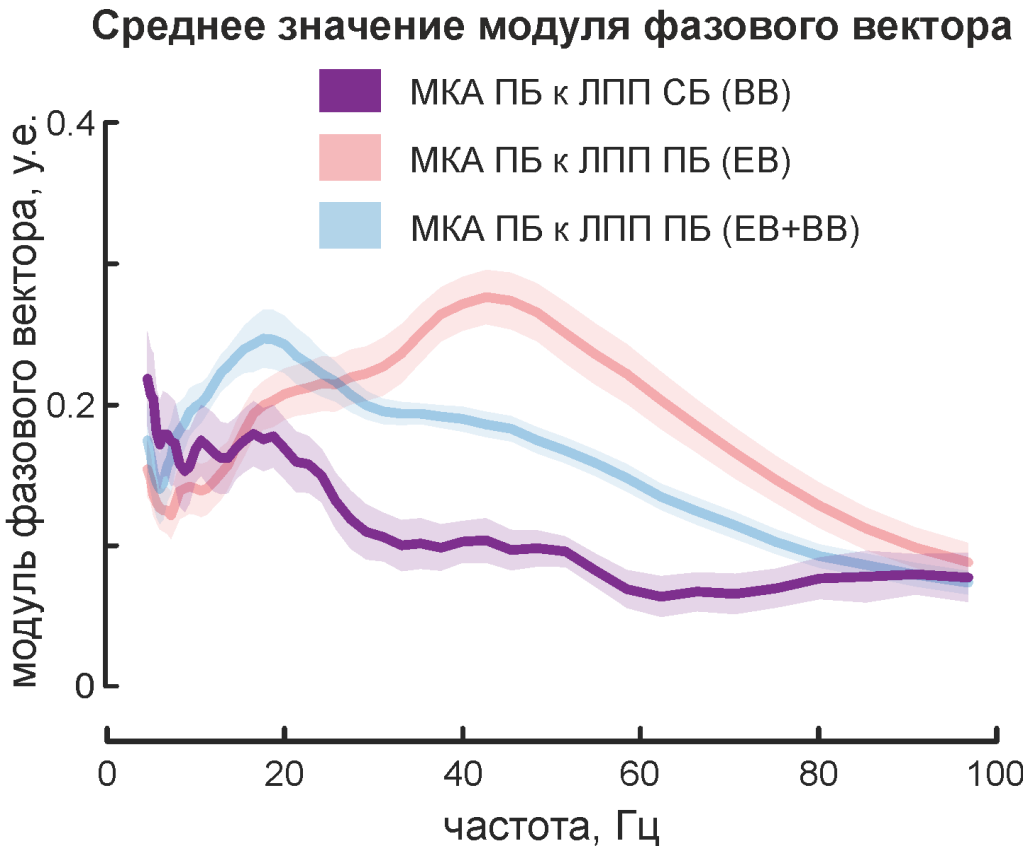

Рисунок 27 - Модуль результирующего фазового вектора для каждой частотной компоненты усредненный по всей экспериментальной выборке. Фиолетовым цветом обозначена групповая статистика результирующего фазового вектора привязки МКА ПБ к фазам циклов ЛПП СБ для каждой частотной компоненты. Данные для стимуляции единичной вибриссы (красный) и одновременной стимуляции всех вибрисс (синий) аналогичны и отображены на Рисунок 18. Доверительный интервал обозначен полупрозрачной областью соответствующего цвета. Рисунок заимствован (с изменениями) из статьи Suchkov et al., 2018 [185].

Несмотря на малый уровень МКА в представительстве удаленной вибриссы, анализ синхронности МКА между представительствами нетронутых и удаленной вибрисс показал достоверный уровень синхронизации в 12 из 15 животных (вероятность синхронизации 0.16±0.06, средняя длительность участка

синхронности 110±21 мс, составлявшая 15±6% от длительности вызванного ответа, 13 животных, P4-7, Рисунок 28 и Рисунок 32).

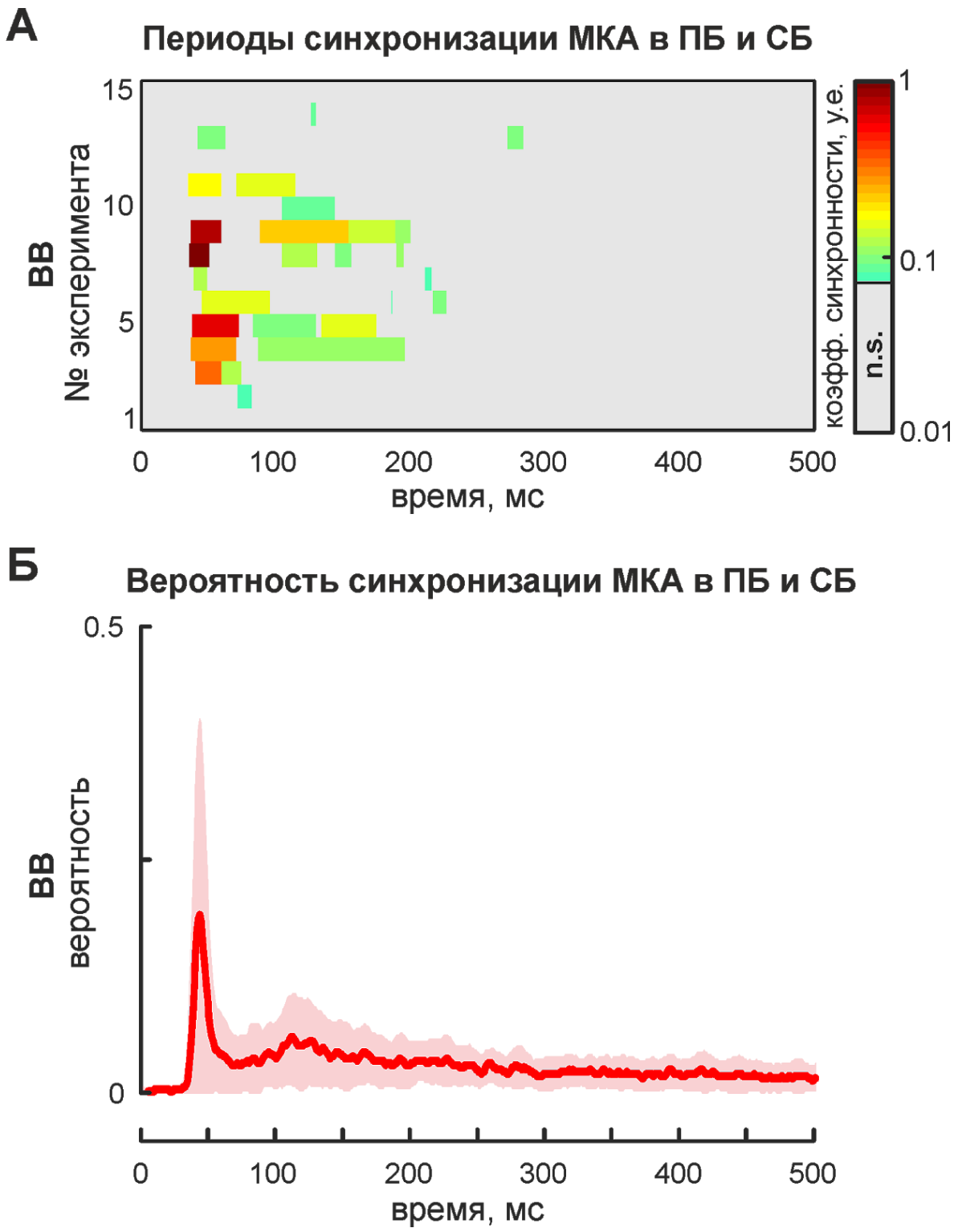

Рисунок 28 - Синхронность мультиклеточной активности между представительствами вибрисс в бочонковых представительствах принципиальной

и соседней вибриссы. А) Периоды достоверной синхронности между МКА ПБ и СБ. На цветовой диаграмме отображены результаты для 15 животных. Цветовой код соответствует максимальному значению среднего значения синхронности. Порог достоверности оценивался методом случайного распределения исходных временных меток ПД в МКА (Рисунок 9); Б) Среднее значение вероятности синхронности МКА между ПБ и СБ в первые 500 мс после стимула. Доверительный интервал обозначен полупрозрачной областью. Рисунок заимствован (с изменениями) из статьи Suchkov et al., 2018 [185].

Далее приведены сравнительные результаты анализа параметров внутреннего оптического сигнала (Рисунок 29), относительной частоты появления мультиклеточной активности (Рисунок 30), временной задержки вызванной мультиклеточной активности (Рисунок 31), временного положения начала достоверной синхронизации (Рисунок 32) и спектральных характеристик мультклеточной активности (Рисунок 33) наблюдаемого вызванного ответа в бочонковых представительствах принципиальной и соседней вибрисс при разных протоколах стимуляции.

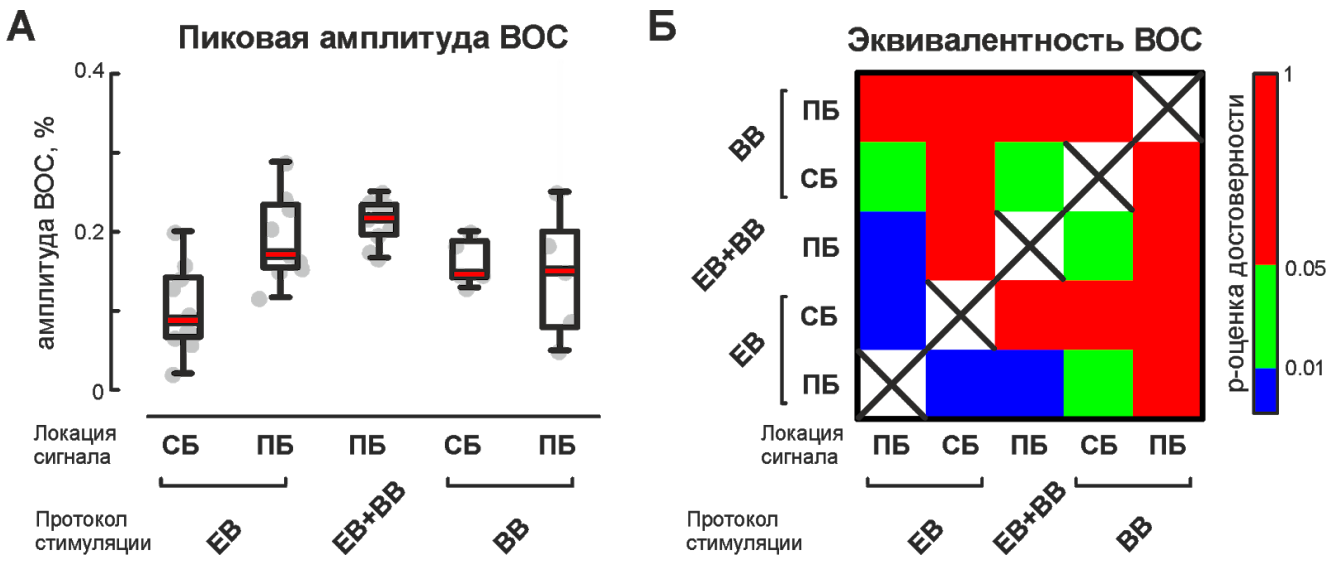

Рисунок 29 - Анализ амплитудных параметров вызванного внутреннего оптического сигнала в ответ на разные протоколы стимуляции. А) Максимальная

амплитуда при разных условиях стимуляции в пространственных локациях ПБ и СБ. Найденные средние значения от каждого эксперимента отмечены серыми точками. Черные фигуры обозначают распределение значений пиков, где центральная красная линия — медиана распределения, нижняя и верхняя граница прямоугольника - 25% и 75% распределения соответственно, максимальное и минимальное значение отрезков линий за пределами прямоугольника обозначают экстремальные значения в распределении; Б) Статистическая оценка эквивалентности максимальных амплитуд ВОС при разных условиях стимуляции в пространственных локациях ПБ и СБ. Цветовой код отображает оценку достоверности перекрытия распределений средних значений соответствующего типа непараметрическим U-тестом Манна-Уитни. Красный и зеленый цвета — распределения достоверно не отличаются, синий — достоверно различны. Рисунок заимствован (с изменениями) из статьи Suchkov et al., 2018 [185].

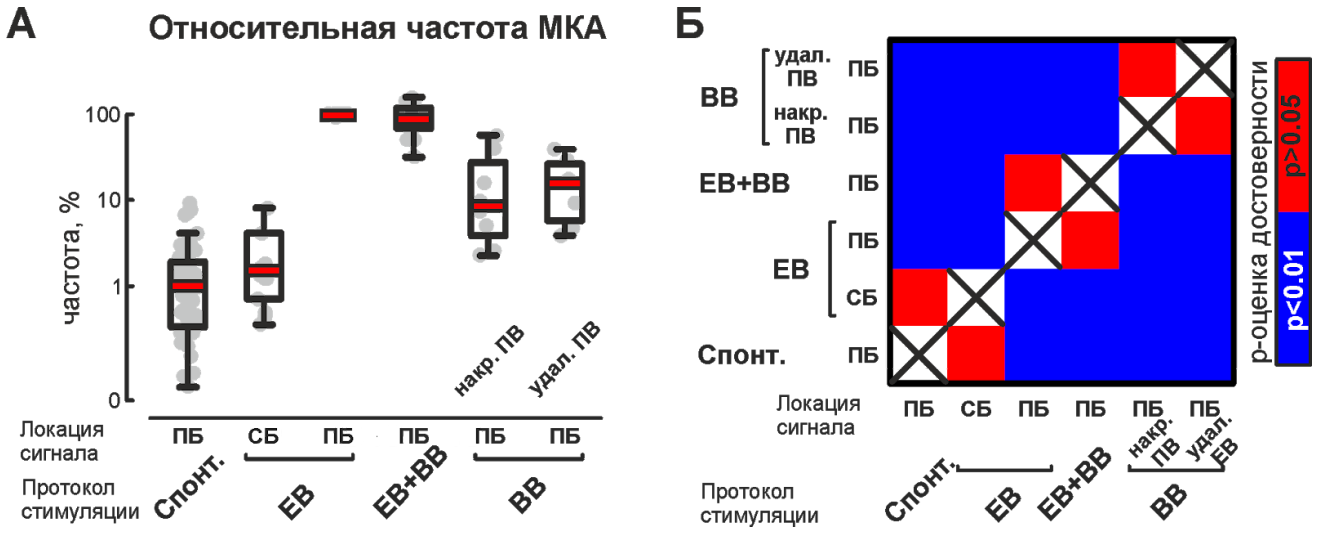

Рисунок 30 - Относительная частота появления вызванной мультиклеточной активности в ответ на разные протоколы стимуляции и при регистрации спонтанной активности. А) Относительная частота МКА при разных условиях стимуляции в пространственных локациях ПБ и СБ. Найденные средние значения от каждого эксперимента отмечены серыми точками. Черные фигуры обозначают распределение значений пиков, где центральная красная линия — медиана

распределения, нижняя и верхняя граница прямоугольника - 25% и 75% распределения соответственно, максимальное и минимальное значение отрезков линий за пределами прямоугольника обозначают экстремальные значения в распределении; Б) Статистическая оценка эквивалентности относительных частот МКА при разных условиях стимуляции в пространственных локациях ПБ и СБ. Цветовой код отображает оценку достоверности перекрытия распределений средних значений соответствующего типа непараметрическим U-тестом Манна-Уитни. Красный цвет — распределения достоверно не отличаются, синий — достоверно различны. Рисунок заимствован (с изменениями) из статьи Suchkov et al., 2018 [185].

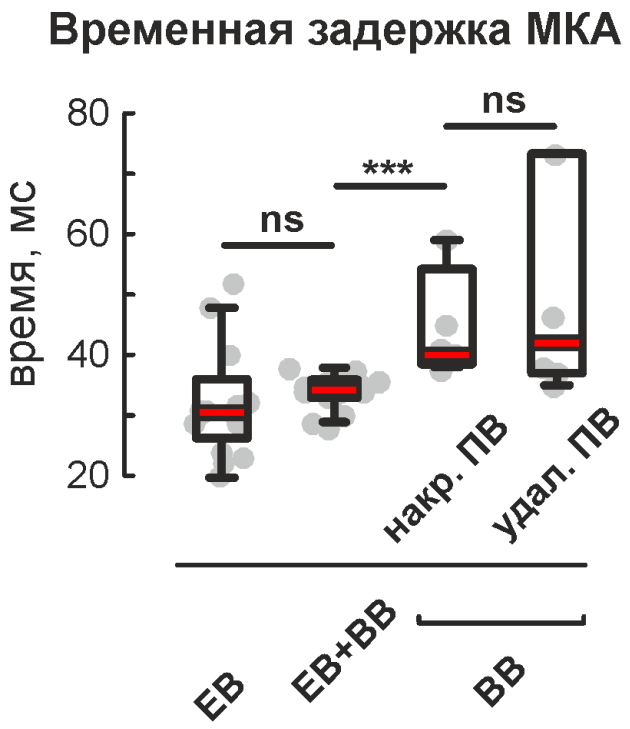

Рисунок 31 - Временная задержка мультиклеточной активности вызванного ответа в бочонковой коре новорожденных крыс относительно момента времени стимула. Найденные средние значения от каждого эксперимента отмечены серыми точками. Черные фигуры обозначают распределение значений пиков, где центральная красная линия — медиана распределения, нижняя и верхняя граница прямоугольника - 25% и 75% распределения соответственно, максимальное и

минимальное значение отрезков линий за пределами прямоугольника обозначают экстремальные значения в распределении. Рисунок заимствован (с изменениями) из статьи Suchkov et al., 2018 [185].

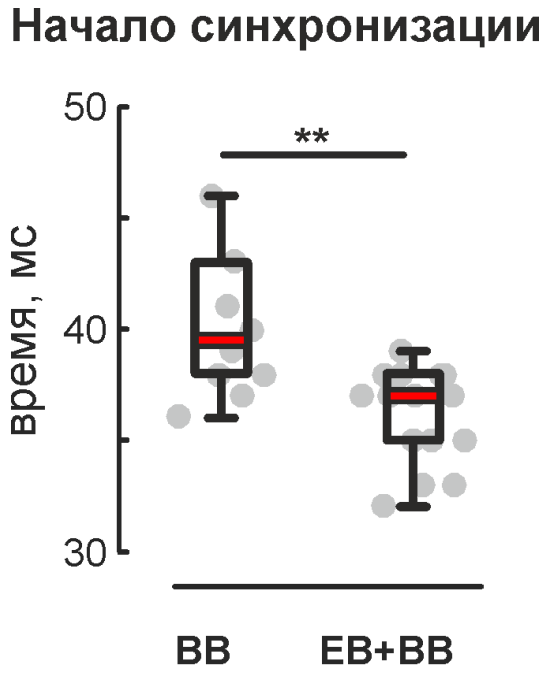

Рисунок 32 - Временное положение начала достоверной синхронизации между мультиклеточной активностью двух соседних бочонковых представительств относительно момента времени стимула. Найденные средние значения от каждого эксперимента отмечены серыми точками. Черные фигуры обозначают распределение значений пиков, где центральная красная линия — медиана распределения, нижняя и верхняя граница прямоугольника - 25% и 75% распределения соответственно, максимальное и минимальное значение отрезков линий за пределами прямоугольника обозначают экстремальные значения в распределении. Рисунок заимствован (с изменениями) из статьи Suchkov et al., 2018 [185].

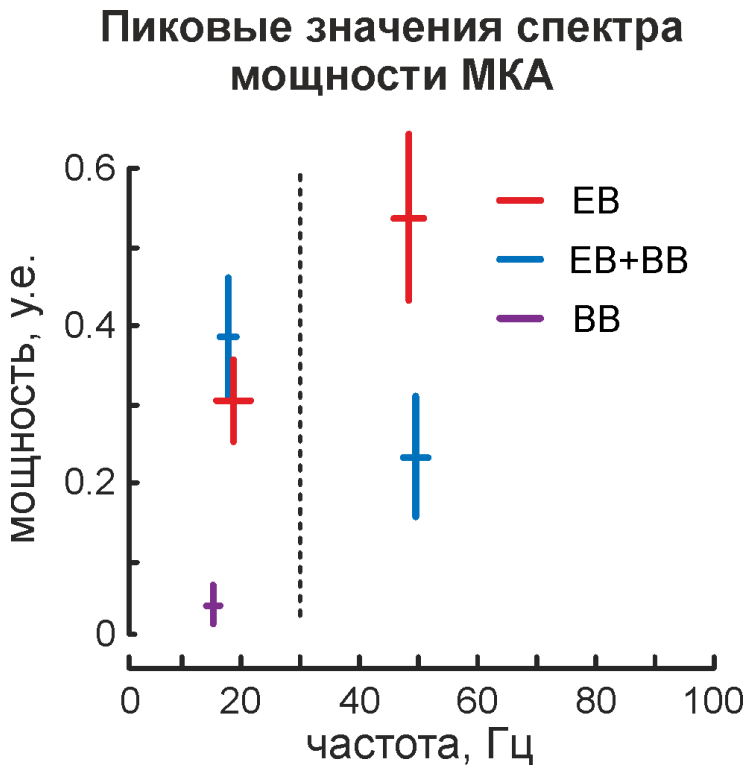

Рисунок 33 - Пиковые значений спектра мощности вызванной мультиклеточной активности в гамма и бета частотных диапазонах. ПОказаны результаты во время стимуляции единичной вибриссы (красный), одновременной стимуляции всех вибрисс (синий) и одновременной стимуляции всех вибрисс с предварительным удалением/исключением одной из них (фиолетовый). Доверительные интервалы параметров частоты и мощности изображены с помощью цветных линий, пересечение которых является соответствующими средними значениями. Рисунок заимствован (с изменениями) из статьи Suchkov et al., 2018 [185].

3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первая неделя после рождения является критическим периодом для формирования кортикальных карт в соматосенсорной коре головного мозга грызунов. Незрелая кортикальная электрическая активность в это время является, по-видимому, необходимым условием для формирования правильных нейронных связей и кортикальных карт [28, 78]. Сенсорная депривация путем выжигания фолликула, содержащего вибриссу, после рождения крысы приводит к необратимым изменениям в бочонковой коре, выражающихся в анатомическом исчезновении представительства удаленной вибриссы и реиннервации нефункциональной кортикальной территории другими представительствами вибрисс [61, 194, 205]. Более того, торможение электрической активности с помощью D-APV (блокатора NMDA-R), также влияет на процессы пластичности БК во время удаления вибриссы [62, 83, 169] путем подавления электрической активности, необходимой для формирования кортикальных карт. Во время первой недели после рождения доминирующими ритмами электрической активности в БК являются РГО и ВО [38, 74, 96, 100, 138]. В это время РГО и ВО наблюдаются также в первичной соматосенсорной, зрительной, моторной и префронтальной коре новорожденных крыс [7, 23, 38, 67, 74, 96, 100, 138]. Эти незрелые ритмы электрической активности в основном являются вызванными со стороны сенсорной периферии, однако, торможение сенсорной периферической электрической активности вызывает лишь на ~50% снижение электрической активности в коре [96], что говорит о генерации осцилляторных ритмов, возможно, через таламокортикальное нейронное взаимодействие. Считается, что эти два ритма существуют по отдельности, причем наилучшим условием для наблюдения РГО является единичная стимуляция вибриссы, в то время как регистрация ВО происходит при обширном сенсорном входе [138, 139, 211]. Однако, в представленной работе впервые было показано, что компоненты РГО и

ВО присутствуют в любом вызванном ответе и разнится лишь их выраженность в зависимости от типа стимуляции.

С помощью визуализации потенциал-чувствительными красителями и использования многоплечевых многоканальных электродов ранее было показано, что существуют предпосылки того, что РГО и ВО могут синхронизировать электрическую активность локальных участков коры [137, 210]. При этом, если РГО охватывают только локальную кортикальную территорию в пределах одного бочонка [137], то ВО способны распространяться на более широкие кортикальные территории (200–400 мкм) [209]. В данной работе было впервые продемонстрировано, что ВО имеют также свойство синхронизировать электрическую активность в соседних бочонках БК на частоте бета диапазона. Следует отметить, что подобная осцилляторная активность в бета частоте проявляется также в глубоких кортикальных слоях в *in vitro* препаратах БК новорожденной мыши [50]. Кроме того, эта активность требует неповрежденного сабплейта БК и предполагает, что в ее генерации участвуют только кортикальные нейроны [73, 189]. Также известно, что супрагранулярные слои во время первой недели после рождения имеют мало возбуждающих входов со стороны гранулярного слоя [25], а нейроны супрагранулярного слоя являются более зрелыми и имеют множественные аксональные проекции на соседние кортикальные колонки в пределах своего слоя [215]. Более того, пирамидальные клетки 6А слоя имеют собственные проекции в вентропостериальное ядро таламуса, а также в гранулярный слой в пределах своей кортикальной колонки [109]. Также селективное уничтожение сабплейта приводит к исчезновению ВО и нарушению формирования характерной соматотопической карты БК [189]. Исходя из этих данных и проведенных в данной работе исследований можно предположить, что инфрагранулярный слой, возможно, задействован в межкортикальной синхронизации БК и может являться компонентом механизма генерации ВО. Эту гипотезу также косвенно подтверждают результаты анализа

МКА, полученные в данной работе для представительства удаленной вибриссы во время обширной сенсорной стимуляции. Было показано, что в представительстве удаленной вибриссы наблюдается МКА синхронизированная с МКА других представительств БК, что говорит о наличии возбуждающих входов, что, однако, не проясняет их природу. Поэтому нельзя исключать, что это может являться как результатом внутрикортикального взаимодействия через инфрагранулярный слой, так и таламокортикального взаимодействия через нисходящие кортикоталамические проекции. Следует отметить, что наличие перекрестных восходящих таламокортикальных проекций на рассматриваемых возрастах (P4-7) стремится к нулю [140]. Механизмы синхронизации сонных веретен на больших кортикальных территориях [41] могут также объяснять и наблюдения в неокортексе, поскольку таламические синапсы, участвующие в ВО, функционируют вскоре после рождения крысы [56].

Эти предлагаемые модели синхронизации кортикальной активности через ВО не являются взаимоисключающими, и в развивающейся БК могут сосуществовать как таламические, так и кортикальные механизмы. Исследования *in vivo* и *in vitro* свидетельствуют о том, что генерация ранних ритмов электрической активности в БК в основном происходит не в коре. Например, РГО в БК могут быть вызваны путем электрической стимуляции таламических ядер [210], в то время как механизмы генерации ВО до сих пор мало изучены и остаются неизвестными. Анатомические исследования достоверно показывают наличие взаимно-однозначной связи между вибриссами и соответствующими им нейронными популяциями в БК. Таким образом, пространственная ограниченность РГО и отсутствие синхронности между РГО соседних бочонков, возможно, имеют решающее значение для укрепления таламокортикальных связей между топографическими таламическими баррелоидами и кортикальными бочонками.

В недавних исследованиях визуальной коры взрослых животных было также показано, что гамма ритмы обуславливают передачу сенсорной информации, в то время как бета ритмы образуют модулирующую обратную связь во время обучения [13]. Благодаря этой активности в бета частоте идет усиление гамма ритмов [165]. Эти наблюдения также могут указывать на ведущую роль ВО в формировании БК и, предположительно, на их модулирующее воздействие на РГО. Все вместе факты указывают на совместное участие РГО и ВО в разработке топографических связей в развивающейся соматосенсорной коре.

Оба кортикальных ритма активности присутствуют в соматосенсорной коре крысы только во время первой недели после рождения. Этот период времени сопоставим по своей функциональной значимости и уровню развития коры с плодом человека во время последнего триместра гестации [36, 95]. В кортикальной активности недоношенного ребенка в это время можно наблюдать также ВО-подобные и РГО-подобные ритмы активности [91, 105, 136, 195]. Поскольку эти ритмы являются отличительным признаком электрической активности коры в этот пренатальный период [91, 145], существует предположение, что их нарушение во время созревания коры головного мозга человека может в дальнейшем вызвать развитие когнитивных и неврологических расстройств.

Таким образом, ранние кортикальные ритмы активности (ранняя гамма осцилляция и веретенообразная осцилляция) во многих аспектах играют важнейшую роль в развивающихся нейронных сетях [1, 103, 148]. В представленной работе ранняя гамма осцилляция и веретенообразная осцилляция были охарактеризованы с точки зрения синхронизации внутрикортикальных и межкортикальных нейронных взаимодействий в бочонковой коре новорожденных крыс. Для этого была использована одновременная стимуляция множества вибрисс, что наиболее приближено к условиям стимуляции в естественной среде обитания во время первой недели после рождения. Согласно ранее полученным

данным [140], такой тип стимуляции также может задействовать, предположительно, как топографические, так и нетопографические сенсорные входы в бочонковую кору. Используя многоплечевые многоканальные электроды для внеклеточной регистрации электрической активности таламорецепиентного гранулярного слоя бочонковой коры были получены важнейшие параметры вызванных ритмов активности. Во-первых, было показано наличие в кортикальном бочонковом представительстве вибриссы как вызванной ранней гамма осцилляция, так и вызванной веретенообразной осцилляции во время одновременной стимуляции множества вибрисс и, кроме того, во время единичной стимуляции вибрисс. Во-вторых, в то время как ранняя гамма осцилляция синхронизировала вызванную мультиклеточную активность исключительно внутри бочонка, веретенообразная осцилляция оказалась ритмом активности синхронизирующим мультиклеточную активность между всеми кортикальными бочонковыми представительствами вибрисс. В-третьих, во время одновременной стимуляции множества вибрисс была обнаружена вызванная мультиклеточная активность в бочонковом представительстве удаленной вибриссы, которая была синхронно вовлечена в ритм веретенообразной осцилляции остальных представительств. Это позволяет сделать предположение о наличии нетопографических входов в бочонковые представительства вибрисс на протяжении всего критического периода развития соматосенсорной коры. Более того, результаты данной работы позволяют предположить о возможной кортикальной природе веретенообразной осцилляции.

На основании полученных в ходе исследования результатов были сделаны следующие выводы:

1. Одновременная сенсорная стимуляция множества вибрисс вызывает обширный оптический и электрический ответ в бочонковой коре соматосенсорной системы новорожденных крыс.

2. При одновременной сенсорной стимуляции множества вибрисс вызванная электрическая активность в бочонковой коре содержит осцилляторные компоненты с принципиальными частотами в бета (12-30 Гц) и гамма (30-100 Гц) диапазонах, являющихся доминирующими для веретенообразной осцилляции и ранней гамма осцилляции, соответственно.

3. При одновременной сенсорной стимуляции множества вибрисс веретенообразная осцилляция является доминирующим по мощности ритмом в вызванном ответе.

4. При одновременной сенсорной стимуляции множества вибрисс количество нейронов вовлеченных в вызванный ответ в представительстве одной вибриссы за единичный интервал времени не изменяется по сравнению с единичной стимуляцией этой вибриссы.

5. Во время одновременной сенсорной стимуляции множества вибрисс эпизоды мультиклеточной активности, содержащейся в вызванном ответе в бочонковой коре разных представительств вибрисс, синхронны во времени.

6. Во время выполнения работы был разработан метод, позволяющий определить частоты и фазы осцилляторной мультиклеточной активности.

7. С помощью разработанного метода было показано, что во время одновременной сенсорной стимуляции множества вибрисс эпизоды мультиклеточной активности разных представительств синхронны на частоте веретенообразной осцилляции и асинхронны на частотах ранней гамма осцилляции.

8. Во время одновременной сенсорной стимуляции множества вибрисс наблюдается достоверный вызванный ответ в кортикальном представительстве вибриссы, не имеющем прямого сенсорного входа.

9. Во время одновременной сенсорной стимуляции множества вибрисс наблюдаемый ответ задержан во времени, а наблюдаемые в нем эпизоды мультиклеточной активности синхронны на частоте веретенообразной

осцилляции относительно эпизодов мультиклеточной активности окружающих кортикальных представительств вибрисс.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

РГО	ранняя гамма осцилляция
ВО	веретенообразная осцилляция
кРСО	кортикальная ранняя сетевая осцилляция
ВОС	внутренний оптический сигнал
БК	бочонковая кора
ЛПП	локальный полевой потенциал
ПД	потенциал действия
МКА	мультиклеточная активность
ЕВ	единичная вибрисса
ЕВ+ВВ	единичная вибрисса + все вибриссы
ВВ	все вибриссы (одна исключена)
ПВ	принципиальная вибрисса
СВ	соседняя (по отношению к принципиальной) вибрисса
ПБ	принципиальное бочоночное представительство ПВ
СБ	бочоночное представительство СВ
NMDA	N-метил-D-аспартат
APV	(2R)-амино-5-фосфоновалериановая кислота
VPM	вентропостериомедиальное таламическое ядро
VPMdm	дорсомедиальная доля VPM
VPMlv	вентролатеральная доля VPM
POm	постериомедиальное таламическое ядро
P	день после рождения крысы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ackman J.B. Role of emergent neural activity in visual map development / Ackman J.B., Crair M.C. // Curr. Opin. Neurobiol. – 2014. – V. 24 – № 1 – P.166–175.

2. Agmon, A. Topological precision in the thalamic projection to neonatal mouse barrel cortex // J. Neurosci. – 1995. – V. 15. – № 1. – 549–561c.

3. Aitken, P.G. Use of intrinsic optical signals to monitor physiological changes in brain tissue slices / Aitken P.G., Fayuk D., Somjen G.G., Turner D.A. // Methods – 1999. – V. 18 – № 2 – P.91–103.

4. Akhmetshina, D. The Nature of the Sensory Input to the Neonatal Rat Barrel Cortex / Akhmetshina D., Nasretdinov A., Zakharov A., Valeeva G., Khazipov R. // J. Neurosci. – 2016. – V. 36 – № 38 – P.9922–9932.

5. Allène, C. Sequential generation of two distinct synapse-driven network patterns in developing neocortex / Allène C., Cattani A., Ackman J.B., Bonifazi P., Aniksztejn L., Ben-Ari Y., Cossart R. // J. Neurosci. – 2008. – V. 28 – № 48 – P.12851–12863.

6. Alloway, K.D. Information processing streams in rodent barrel cortex: the differential functions of barrel and septal circuits / Alloway K.D. // Cereb. Cortex – 2008. – V. 18 – № 5 – P.979–989.

7. An, S. Sensory-evoked and spontaneous gamma and spindle bursts in neonatal rat motor cortex / An S., Kilb W., Luhmann H.J. // J. Neurosci. – 2014. – V. 34 – № 33 – P.10870–10883.

8. Armstrong-James, M. Spatiotemporal convergence and divergence in the rat {S1} ``barrel'' cortex / Armstrong-James M., Fox K. // J. Comp. Neurol. – 1987. – V. 263 – № 2 – P.265–281.

9. Arnold, P.B. Thalamocortical arbors extend beyond single cortical barrels: an in vivo intracellular tracing study in rat / Arnold P.B., Li C.X., Waters R.S. // Exp. Brain Res. – 2001. – V. 136 – № 2 – P.152–168.

10. Arsenault, D. Developmental remodelling of the lemniscal synapse in the

ventral basal thalamus of the mouse // J. Physiol. – 2006. – V. 573. – № 1. – 121–132c.

11. Bando, Y. Control of Spontaneous Ca2+ Transients Is Critical for Neuronal Maturation in the Developing Neocortex / Bando Y., Irie K., Shimomura T., Umeshima H., Kushida Y., Kengaku M., Fujiyoshi Y., Hirano T., Tagawa Y. // Cereb. Cortex – 2016. – V. 26 – № 1 – P.106–117.

12. Bartos, M. Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks / Bartos M., Vida I., Jonas P. // Nat. Rev. Neurosci. – 2007. – V. 8 – № 1 – P.45–56.

13. Bastos, A.M. Visual areas exert feedforward and feedback influences through distinct frequency channels / Bastos A.M., Vezoli J., Bosman C.A., Schoffelen J.-M., Oostenveld R., Dowdall J.R., Weerd P. De, Kennedy H., Fries P. // Neuron – 2015. – V. 85 – № 2 – P.390–401.

14. Belford, G.R. The development of vibrissae representation in subcortical trigeminal centers of the neonatal rat / Belford G.R., Killackey H.P. // J. Comp. Neurol. – 1979. – V. 188 – № 1 – P.63–74.

15. Benders, M.J. Early Brain Activity Relates to Subsequent Brain Growth in Premature Infants / Benders M.J., Palmu K., Menache C., Borradori-Tolsa C., Lazeyras F., Sizonenko S., Dubois J., Vanhatalo S., Hüppi P.S. // Cereb. Cortex – 2015. – V. 25 – № 9 – P.3014–3024.

16. Blue, M.E. A comparison of pattern formation by thalamocortical and serotonergic afferents in the rat barrel field cortex / Blue M.E., Erzurumlu R.S., Jhaveri S. // Cereb. Cortex – 1991. – V. 1 – № 5 – P.380–389.

17. Blumberg, M.S. Twitching in sensorimotor development from sleeping rats to robots / Blumberg M.S., Marques H.G., Iida F. // Curr. Biol. – 2013. – V. 23 – № 12 – P.R532--7.

18. Bokil, H. Chronux: a platform for analyzing neural signals / Bokil H., Andrews P., Kulkarni J.E., Mehta S., Mitra P.P. // J. Neurosci. Methods – 2010. – V. 192 – № 1 – P.146–151.

19. Bonhoeffer, T. Optical Imaging of the Functional Architecture in Cat Visual Cortex: The Layout of Direction and Orientation Domains, 1993. – P.57–69

20. Bosman, L.W.J. Anatomical pathways involved in generating and sensing rhythmic whisker movements / Bosman L.W.J., Houweling A.R., Owens C.B., Tanke N., Shevchouk O.T., Rahmati N., Teunissen W.H.T., Ju C., Gong W., Koekkoek S.K.E., Zeeuw C.I. De // Front. Integr. Neurosci. – 2011. – V. 5 – P.53.

21. Bourg, A. van der {Layer-Specific} Refinement of Sensory Coding in Developing Mouse Barrel Cortex / Bourg A. van der, Yang J.-W., Reyes-Puerta V., Laurenczy B., Wieckhorst M., Stüttgen M.C., Luhmann H.J., Helmchen F. // Cereb. Cortex – 2017. – V. 27 – № 10 – P.4835–4850.

22. Brecht, M. Dynamic representation of whisker deflection by synaptic potentials in spiny stellate and pyramidal cells in the barrels and septa of layer 4 rat somatosensory cortex / Brecht M., Sakmann B. // J. Physiol. – 2002. – V. 543 – № Pt 1 – P.49–70.

23. Brockmann, M.D. Coupled oscillations mediate directed interactions between prefrontal cortex and hippocampus of the neonatal rat / Brockmann M.D., Pöschel B., Cichon N., Hanganu-Opatz I.L. // Neuron – 2011. – V. 71 – № 2 – P.332–347.

24. Bruno, R.M. Feedforward mechanisms of excitatory and inhibitory cortical receptive fields / Bruno R.M., Simons D.J. // J. Neurosci. – 2002. – V. 22 – № 24 – P.10966–10975.

25. Bureau, I. Precise development of functional and anatomical columns in the neocortex / Bureau I., Shepherd G.M.G., Svoboda K. // Neuron – 2004. – V. 42 – № 5 – P.789–801.

26. Buzsáki, G. Rhythms of the Brain // – 2006.

27. Calderon, D.P. Gq/11-induced and spontaneous waves of coordinated network activation in developing frontal cortex / Calderon D.P., Leverkova N., Peinado A. // J. Neurosci. – 2005. – V. 25 – № 7 – P.1737–1749.

28. Catalano, S.M. Activity-Dependent Cortical Target Selection by Thalamic

Axons / Catalano S.M. // Science – 1998. – V. 281 – № 5376 – P.559–562.

29. Catalano, S.M. Individual axon morphology and thalamocortical topography in developing rat somatosensory cortex / Catalano S.M., Robertson R.T., Killackey H.P. // J. Comp. Neurol. – 1996. – V. 367 – № 1 – P.36–53.

30. Chiaia, N.L. Differential effects of peripheral damage on vibrissa-related patterns in trigeminal nucleus principalis, subnucleus interpolaris, and subnucleus caudalis / Chiaia N.L., Bennett-Clarke C.A., Rhoades R.W. // Neuroscience – 1992. – V. 49 – № 1 – P.141–156.

31. Chmielowska, J. Spatial organization of thalamocortical and corticothalamic projection systems in the rat {SmI} barrel cortex / Chmielowska J., Carvell G.E., Simons D.J. // J. Comp. Neurol. – 1989. – V. 285 – № 3 – P.325–338.

32. Chung, S. Short-term depression at thalamocortical synapses contributes to rapid adaptation of cortical sensory responses in vivo / Chung S., Li X., Nelson S.B. // Neuron – 2002. – V. 34 – № 3 – P.437–446.

33. Chun, J.J. Redistribution of synaptic vesicle antigens is correlated with the disappearance of a transient synaptic zone in the developing cerebral cortex / Chun J.J., Shatz C.J. // Neuron – 1988. – V. 1 – № 4 – P.297–310.

34. Chun, J.J. Interstitial cells of the adult neocortical white matter are the remnant of the early generated subplate neuron population / Chun J.J., Shatz C.J. // J. Comp. Neurol. – 1989. – V. 282 – № 4 – P.555–569.

35. Cirelli, C. Cortical development, electroencephalogram rhythms, and the sleep/wake cycle / Cirelli C., Tononi G. // Biol. Psychiatry – 2015. – V. 77 – № 12 – P.1071–1078.

36. Clancy, B. Translating developmental time across mammalian species / Clancy B., Darlington R.B., Finlay B.L. // Neuroscience – 2001. – V. 105 – № 1 – P.7–17.

37. Colonnese, M. Spontaneous activity in developing sensory circuits: Implications for resting state {fMRI} / Colonnese M., Khazipov R. // Neuroimage –

2012. – V. 62 – № 4 – P.2212–2221.

38. Colonnese, M.T. A Conserved Switch in Sensory Processing Prepares Developing Neocortex for Vision / Colonnese M.T., Kaminska A., Minlebaev M., Milh M., Bloem B., Lescure S., Moriette G., Chiron C., Ben-Ari Y., Khazipov R. // Neuron – 2010. – V. 67 – № 3 – P.480–498.

39. Connors, B.W. Coupling between neurons of the developing rat neocortex / Connors B.W., Benardo L.S., Prince D.A. // J. Neurosci. – 1983. – V. 3 – № 4 – P.773–782.

40. Constantinople, C.M. Deep cortical layers are activated directly by thalamus / Constantinople C.M., Bruno R.M. // Science – 2013. – V. 340 – № 6140 – P.1591–1594.

41. Contreras, D. Spatiotemporal patterns of spindle oscillations in cortex and thalamus / Contreras D., Destexhe A., Sejnowski T.J., Steriade M. // J. Neurosci. – 1997. – V. 17 – № 3 – P.1179–1196.

42. Corlew, R. Spontaneous, synchronous electrical activity in neonatal mouse cortical neurones / Corlew R., Bosma M.M., Moody W.J. // J. Physiol. – 2004. – V. 560 – № Pt 2 – P.377–390.

43. Crépel, V. A parturition-associated nonsynaptic coherent activity pattern in the developing hippocampus / Crépel V., Aronov D., Jorquera I., Represa A., Ben-Ari Y., Cossart R. // Neuron – 2007. – V. 54 – № 1 – P.105–120.

44. Crochet, S. Synaptic mechanisms underlying sparse coding of active touch / Crochet S., Poulet J.F.A., Kremer Y., Petersen C.C.H. // Neuron – 2011. – V. 69 – № 6 – P.1160–1175.

45. Crocker-Buque, A. Experience-Dependent, Layer-Specific Development of Divergent Thalamocortical Connectivity / Crocker-Buque A., Brown S.M., Kind P.C., Isaac J.T.R., Daw M.I. // Cerebral Cortex – 2015. – V. 25 – № 8 – P.2255–2266.

46. Cross, P.C. The Raman Spectrum and the Structure of Water / Cross P.C., Burnham J., Leighton P.A. // J. Am. Chem. Soc. – 1937. – V. 59 – № 6 – P.1134–1147.

47. Cui, X. A quantitative comparison of {NIRS} and {fMRI} across multiple cognitive tasks / Cui X., Bray S., Bryant D.M., Glover G.H., Reiss A.L. // Neuroimage – 2011. – V. 54 – № 4 – P.2808–2821.

48. Daw, M.I. Coordinated developmental recruitment of latent fast spiking interneurons in layer IV barrel cortex / Daw M.I., Ashby M.C., Isaac J.T.R. // Nature Neuroscience – 2007. – V. 10 – № 4 – P.453–61.

49. Diamond, M.E. “Where” and “what” in the whisker sensorimotor system. / Diamond M.E., Heimendahl M. von, Knutsen P.M., Kleinfeld D., Ahissar E. // Nat Rev Neurosci – 2008. – V. 9 – № 8 – P.601–612.

50. Dupont, E. Rapid developmental switch in the mechanisms driving early cortical columnar networks / Dupont E., Hanganu I.L., Kilb W., Hirsch S., Luhmann H.J. // Nature – 2006. – V. 439 – № 7072 – P.79–83.

51. Elias, L.A.B. Gap junctions: multifaceted regulators of embryonic cortical development / Elias L.A.B., Kriegstein A.R. // Trends Neurosci. – 2008. – V. 31 – № 5 – P.243–250.

52. Erzurumlu, R.S. Development and critical period plasticity of the barrel cortex / Erzurumlu R.S., Gaspar P. // Eur. J. Neurosci. – 2012. – V. 35 – № 10 – P.1540–1553.

53. Erzurumlu, R.S. Thalamic axons confer a blueprint of the sensory periphery onto the developing rat somatosensory cortex / Erzurumlu R.S., Jhaveri S. // Brain Res. Dev. Brain Res. – 1990. – V. 56 – № 2 – P.229–234.

54. Espinosa, J.S. Uncoupling dendrite growth and patterning: single-cell knockout analysis of {NMDA} receptor {2B} / Espinosa J.S., Wheeler D.G., Tsien R.W., Luo L. // Neuron – 2009. – V. 62 – № 2 – P.205–217.

55. Espinosa, J.S. Development and plasticity of the primary visual cortex / Espinosa J.S., Stryker M.P. // Neuron – 2012. – V. 75 – № 2 – P.230–249.

56. Evrard, A. Early development of the thalamic inhibitory feedback loop in the primary somatosensory system of the newborn mice / Evrard A., Ropert N. // J.

Neurosci. – 2009. – V. 29 – № 31 – P.9930–9940.

57. Feldman, D.E. Synaptic plasticity at thalamocortical synapses in developing rat somatosensory cortex: {LTP}, {LTD}, and silent synapses / Feldman D.E., Nicoll R.A., Malenka R.C. // J. Neurobiol. – 1999. – V. 41 – № 1 – P.92–101.

58. Feldmeyer, D. Excitatory neuronal connectivity in the barrel cortex / Feldmeyer D. // Front. Neuroanat. – 2012. – V. 6 – P.24.

59. Feldmeyer, D. Barrel cortex function // Prog. Neurobiol. – 2013. – V. 103. – 3–27c.

60. Fox, K. A critical period for experience-dependent synaptic plasticity in rat barrel cortex / Fox K. // J. Neurosci. – 1992. – V. 12 – № 5 – P.1826–1838.

61. Fox, K. The critical period for long-term potentiation in primary sensory cortex / Fox K. // Neuron – 1995. – V. 15 – № 3 – P.485–488.

62. Fox, K. Glutamate receptor blockade at cortical synapses disrupts development of thalamocortical and columnar organization in somatosensory cortex / Fox K., Schlaggar B.L., Glazewski S., O'Leary D.D. // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 1996. – V. 93 – № 11 – P.5584–5589.

63. Fox, K.Barrel Cortex / K. Fox – Cambridge University Press, 2008.

64. Friauf, E. Functional synaptic circuits in the subplate during fetal and early postnatal development of cat visual cortex / Friauf E., McConnell S.K., Shatz C.J. // J. Neurosci. – 1990. – V. 10 – № 8 – P.2601–2613.

65. Fries, P. Neuronal gamma-band synchronization as a fundamental process in cortical computation / Fries P. // Annu. Rev. Neurosci. – 2009. – V. 32 – P.209–224.

66. Garaschuk, O. Large-scale oscillatory calcium waves in the immature cortex / Garaschuk O., Linn J., Eilers J., Konnerth A. // Nat. Neurosci. – 2000. – V. 3 – № 5 – P.452–459.

67. Gerasimova, E. V Gamma oscillations in the somatosensory cortex of newborn rats / Gerasimova E. V, Zakharov A. V, Lebedeva Y.A., Inacio A.R., Minlebaev M.G., Sitdikova G.F., Khazipov R.N. // Bull. Exp. Biol. Med. – 2014. – V.

156 – № 3 – P.295–298.

68. Golshani, P. Internally mediated developmental desynchronization of neocortical network activity / Golshani P., Gonçalves J.T., Khoshkhoo S., Mostany R., Smirnakis S., Portera-Cailliau C. // J. Neurosci. – 2009. – V. 29 – № 35 – P.10890–10899.

69. Greisen, G. Has the time come to use near-infrared spectroscopy as a routine clinical tool in preterm infants undergoing intensive care? / Greisen G., Leung T., Wolf M. // Philos. Trans. A Math. Phys. Eng. Sci. – 2011. – V. 369 – № 1955 – P.4440–4451.

70. Grinvald, A. Functional architecture of cortex revealed by optical imaging of intrinsic signals / Grinvald A., Lieke E., Frostig R.D., Gilbert C.D., Wiesel T.N. // Nature – 1986. – V. 324 – № 6095 – P.361–364.

71. Grinvald, A. Real-time optical mapping of neuronal activity in vertebrate {CNS} in vitro and in vivo / Grinvald A., Segal M., Kuhnt U., Hildesheim R., Manker A., Anglister L., Freeman J.A. // Soc. Gen. Physiol. Ser. – 1986. – V. 40 – P.165–197.

72. Hanganu, I.L. Cholinergic modulation of spindle bursts in the neonatal rat visual cortex in vivo / Hanganu I.L., Staiger J.F., Ben-Ari Y., Khazipov R. // J. Neurosci. – 2007. – V. 27 – № 21 – P.5694–5705.

73. Hanganu, I.L. Cellular mechanisms of subplate-driven and cholinergic input-dependent network activity in the neonatal rat somatosensory cortex / Hanganu I.L., Okabe A., Lessmann V., Luhmann H.J. // Cereb. Cortex – 2009. – V. 19 – № 1 – P.89–105.

74. Hanganu, I.L. Retinal waves trigger spindle bursts in the neonatal rat visual cortex / Hanganu I.L., Ben-Ari Y., Khazipov R. // J. Neurosci. – 2006. – V. 26 – № 25 – P.6728–6736.

75. Hanse, E. {AMPA-silent} synapses in brain development and pathology / Hanse E., Seth H., Riebe I. // Nat. Rev. Neurosci. – 2013. – V. 14 – № 12 – P.839–850.

76. Harris, J.J. The physiology of developmental changes in {BOLD} functional imaging signals / Harris J.J., Reynell C., Attwell D. // Dev. Cogn. Neurosci. – 2011. –

V. 1 – № 3 – P.199–216.

77. Henderson, T.A. Infraorbital nerve blockade from birth does not disrupt central trigeminal pattern formation in the rat / Henderson T.A., Woolsey T.A., Jacquin M.F. // Brain Res. Dev. Brain Res. – 1992. – V. 66 – № 1 – P.146–152.

78. Herrmann, K. Blockade of action potential activity alters initial arborization of thalamic axons within cortical layer 4 / Herrmann K., Shatz C.J. // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 1995. – V. 92 – № 24 – P.11244–11248.

79. Hoerder-Suabedissen, A. Development, evolution and pathology of neocortical subplate neurons / Hoerder-Suabedissen A., Molnár Z. // Nat. Rev. Neurosci. – 2015. – V. 16 – № 3 – P.133–146.

80. Hübener, M. Neuronal plasticity: beyond the critical period / Hübener M., Bonhoeffer T. // Cell – 2014. – V. 159 – № 4 – P.727–737.

81. Huppert, T.J. A temporal comparison of {BOLD}, {ASL}, and {NIRS} hemodynamic responses to motor stimuli in adult humans / Huppert T.J., Hoge R.D., Diamond S.G., Franceschini M.A., Boas D.A. // Neuroimage – 2006. – V. 29 – № 2 – P.368–382.

82. Ivy, G.O. The ontogeny of the distribution of callosal projection neurons in the rat parietal cortex / Ivy G.O., Killackey H.P. // J. Comp. Neurol. – 1981. – V. 195 – № 3 – P.367–389.

83. Iwasato, T. Cortex-restricted disruption of NMDAR1 impairs neuronal patterns in the barrel cortex. / Iwasato T., Datwani a, Wolf a M., Nishiyama H., Taguchi Y., Tonegawa S., Knöpfel T., Erzurumlu R.S., Itohara S. // Nature – 2000. – V. 406 – № 6797 – P.726–731.

84. Jensen, K.F. Terminal arbors of axons projecting to the somatosensory cortex of the adult rat. I. The normal morphology of specific thalamocortical afferents / Jensen K.F., Killackey H.P. // J. Neurosci. – 1987. – V. 7 – № 11 – P.3529–3543.

85. Jhaveri, S. Barrel construction in rodent neocortex: role of thalamic afferents versus extracellular matrix molecules. / Jhaveri S., Erzurumlu R.S., Crossin K., Reha S.

// Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America – 1991. – V. 88 – № 10 – P.4489–93.

86. Jobsis, F. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters / Jobsis F. // Science – 1977. – V. 198 – № 4323 – P.1264–1267.

87. Jones, M. Concurrent optical imaging spectroscopy and laser-Doppler flowmetry: the relationship between blood flow, oxygenation, and volume in rodent barrel cortex / Jones M., Berwick J., Johnston D., Mayhew J. // Neuroimage – 2001. – V. 13 – № 6 Pt 1 – P.1002–1015.

88. Judaš, M. Early history of subplate and interstitial neurons: from Theodor Meynert (1867) to the discovery of the subplate zone (1974) / Judaš M., Sedmak G., Pletikos M. // J. Anat. – 2010. – V. 217 – № 4 – P.344–367.

89. Kaas, J.H. Topographic maps are fundamental to sensory processing / Kaas J.H. // Brain Res. Bull. – 1997. – V. 44 – № 2 – P.107–112.

90. Kalatsky, V.A. Fine functional organization of auditory cortex revealed by Fourier optical imaging / Kalatsky V.A., Polley D.B., Merzenich M.M., Schreiner C.E., Stryker M.P. // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2005. – V. 102 – № 37 – P.13325–13330.

91. Kaminska, A. Cortical Auditory-Evoked Responses in Preterm Neonates: Revisited by Spectral and Temporal Analyses / Kaminska A., Delattre V., Laschet J., Dubois J., Labidurie M., Duval A., Manresa A., Magny J.-F., Hovhannisyan S., Mokhtari M., Ouss L., Boissel A., Hertz-Pannier L., Sintsov M., Minlebaev M., Khazipov R., Chiron C. // Cereb. Cortex – 2017. – P.1–16.

92. Kandler, K. Coordination of neuronal activity in developing visual cortex by gap junction-mediated biochemical communication / Kandler K., Katz L.C. // J. Neurosci. – 1998. – V. 18 – № 4 – P.1419–1427.

93. Kanold, P.O. The subplate and early cortical circuits / Kanold P.O., Luhmann H.J. // Annu. Rev. Neurosci. – 2010. – V. 33 – P.23–48.

94. Katz, L.C. Synaptic activity and the construction of cortical circuits / Katz L.C., Shatz C.J. // Science – 1996. – V. 274 – № 5290 – P.1133–1138.

95. Khazipov, R. Early development of neuronal activity in the primate hippocampus in utero / Khazipov R., Esclapez M., Caillard O., Bernard C., Khalilov I., Tyzio R., Hirsch J., Dzhala V., Berger B., Ben-Ari Y. // J. Neurosci. – 2001. – V. 21 – № 24 – P.9770–9781.

96. Khazipov, R. Early motor activity drives spindle bursts in the developing somatosensory cortex. / Khazipov R., Sirota A., Leinekugel X., Holmes G.L., Ben-Ari Y., Buzsáki G. // Nature – 2004. – V. 432 – № 7018 – P.758–61.

97. Khazipov, R. Early patterns of electrical activity in the developing cerebral cortex of humans and rodents / Khazipov R., Luhmann H.J. // Trends Neurosci. – 2006. – V. 29 – № 7 – P.414–418.

98. Khazipov, R. Early gamma oscillations / Khazipov R., Minlebaev M., Valeeva G. // Neuroscience – 2013. – V. 250 – P.240–252.

99. Kilb, W. {Cajal-Retzius-Zellen}: Architekten der kortikalen Entwicklung / Kilb W., Frotscher M. // e-Neuroforum – 2016. – V. 22 – № 4 – P.124–129.

100. Kilb, W. Electrical activity patterns and the functional maturation of the neocortex / Kilb W., Kirischuk S., Luhmann H.J. // Eur. J. Neurosci. – 2011. – V. 34 – № 10 – P.1677–1686.

101. Kilb, W. Carbachol-induced network oscillations in the intact cerebral cortex of the newborn rat / Kilb W., Luhmann H.J. // Cereb. Cortex – 2003. – V. 13 – № 4 – P.409–421.

102. Kirischuk, S. {Cajal-Retzius} cells: update on structural and functional properties of these mystic neurons that bridged the 20th century / Kirischuk S., Luhmann H.J., Kilb W. // Neuroscience – 2014. – V. 275 – P.33–46.

103. Kirkby, L.A. A role for correlated spontaneous activity in the assembly of neural circuits / Kirkby L.A., Sack G.S., Firl A., Feller M.B. // Neuron – 2013. – V. 80 – № 5 – P.1129–1144.

104. Knutsen, P.M. Orthogonal coding of object location / Knutsen P.M., Ahissar E. // Trends Neurosci. – 2009. – V. 32 – № 2 – P.101–109.

105. Koolen, N. Early development of synchrony in cortical activations in the human / Koolen N., Dereymaeker A., Räsänen O., Jansen K., Vervisch J., Matic V., Naulaers G., Vos M. De, Huffel S. Van, Vanhatalo S. // Neuroscience – 2016. – V. 322 – P.298–307.

106. Kostovic, I. Cytology and time of origin of interstitial neurons in the white matter in infant and adult human and monkey telencephalon / Kostovic I., Rakic P. // J. Neurocytol. – 1980. – V. 9 – № 2 – P.219–242.

107. Kostovic, I. Developmental history of the transient subplate zone in the visual and somatosensory cortex of the macaque monkey and human brain / Kostovic I., Rakic P. // J. Comp. Neurol. – 1990. – V. 297 – № 3 – P.441–470.

108. Kullmann, D.M. Extrasynaptic glutamate spillover in the hippocampus: evidence and implications / Kullmann D.M., Asztely F. // Trends Neurosci. – 1998. – V. 21 – № 1 – P.8–14.

109. Kumar, P. Inter- and intralaminar subcircuits of excitatory and inhibitory neurons in layer 6a of the rat barrel cortex / Kumar P., Ohana O. // J. Neurophysiol. – 2008. – V. 100 – № 4 – P.1909–1922.

110. Lee, L.-J. Exuberant thalamocortical axon arborization in cortex-specific {NMDAR1} knockout mice / Lee L.-J., Iwasato T., Itohara S., Erzurumlu R.S. // J. Comp. Neurol. – 2005. – V. 485 – № 4 – P.280–292.

111. Lefort, S. The excitatory neuronal network of the {C2} barrel column in mouse primary somatosensory cortex / Lefort S., Tomm C., Floyd Sarria J.-C., Petersen C.C.H. // Neuron – 2009. – V. 61 – № 2 – P.301–316.

112. Lohmann, C. Local calcium transients regulate the spontaneous motility of dendritic filopodia / Lohmann C., Finski A., Bonhoeffer T. // Nat. Neurosci. – 2005. – V. 8 – № 3 – P.305–312.

113. Lopez-Bendito, G. Blockade of {GABAB} Receptors Alters the Tangential

Migration of Cortical Neurons // Cereb. Cortex. – 2003. – V. 13. – № 9. – 932–942c.

114. Luhmann, H.J. Cellular physiology of the neonatal rat cerebral cortex: Intrinsic membrane properties, sodium and calcium currents / Luhmann H.J., Alexander Reiprich R., Hanganu I., Kilb W. // J. Neurosci. Res. – 2000. – V. 62 – № 4 – P.574–584.

115. Luhmann, H.J.Comprehensive Developmental Neuroscience: Cellular Migration and Formation of Neuronal Connections: Chapter 45. {Cajal--Retzius} and Subplate Cells: Transient Cortical Neurons and Circuits / H. J. Luhmann – Elsevier Inc. Chapters, 2013.

116. Luhmann, H.J. Early {GABAergic} circuitry in the cerebral cortex / Luhmann H.J., Kirischuk S., Sinning A., Kilb W. // Curr. Opin. Neurobiol. – 2014. – V. 26 – P.72–78.

117. Luhmann, H.J. Spontaneous Neuronal Activity in Developing Neocortical Networks: From Single Cells to {Large-Scale} Interactions / Luhmann H.J., Sinning A., Yang J.-W., Reyes-Puerta V., Stüttgen M.C., Kirischuk S., Kilb W. // Front. Neural Circuits – 2016. – V. 10 – P.40.

118. Luhmann, H.J. Review of imaging network activities in developing rodent cerebral cortex / Luhmann H.J. // Neurophotonics – 2017. – V. 4 – № 3 – P.31202.

119. Luhmann, H.J. Neuronal Activity Patterns in the Developing Barrel Cortex / Luhmann H.J., Khazipov R. – 2018.

120. Luhmann, H.J. Subplate cells: amplifiers of neuronal activity in the developing cerebral cortex / Luhmann H.J., Kilb W., Hanganu-Opatz I.L. // Front. Neuroanat. – 2009. – V. 3 – P.19.

121. Luskin, M.B. Studies of the earliest generated cells of the cat's visual cortex: cogeneration of subplate and marginal zones / Luskin M.B., Shatz C.J. // J. Neurosci. – 1985. – V. 5 – № 4 – P.1062–1075.

122. MacVicar, B.A. Imaging of synaptically evoked intrinsic optical signals in hippocampal slices / MacVicar B.A., Hochman D. // J. Neurosci. – 1991. – V. 11 – № 5

– P.1458–1469.

123. Mahmoudzadeh, M. Syllabic discrimination in premature human infants prior to complete formation of cortical layers / Mahmoudzadeh M., Dehaene-Lambertz G., Fournier M., Kongolo G., Goudjil S., Dubois J., Grebe R., Wallois F. // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2013. – V. 110 – № 12 – P.4846–4851.

124. Malonek, D. Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping / Malonek D., Grinvald A. // Science – 1996. – V. 272 – № 5261 – P.551–554.

125. Ma, P.M. Cytoarchitectonic correlates of the vibrissae in the medullary trigeminal complex of the mouse / Ma P.M., Woolsey T.A. // Brain Res. – 1984. – V. 306 – № 1–2 – P.374–379.

126. Marcano-Reik, A.J. The corpus callosum modulates spindle-burst activity within homotopic regions of somatosensory cortex in newborn rats / Marcano-Reik A.J., Blumberg M.S. // Eur. J. Neurosci. – 2008. – V. 28 – № 8 – P.1457–1466.

127. Maric, D. Potentiometric study of resting potential, contributing K+ channels and the onset of Na+ channel excitability in embryonic rat cortical cells / Maric D., Maric I., Smith S. V, Serafini R., Hu Q., Barker J.L. // Eur. J. Neurosci. – 1998. – V. 10 – № 8 – P.2532–2546.

128. Matcher, S.J. Use of the water absorption spectrum to quantify tissue chromophore concentration changes in near-infrared spectroscopy / Matcher S.J., Cope M., Delpy D.T. // Phys. Med. Biol. – 1994. – V. 39 – № 1 – P.177–196.

129. Mayevsky, A. Intracellular oxidation-reduction state measured in situ by a multichannel fiber-optic surface fluorometer / Mayevsky A., Chance B. // Science – 1982. – V. 217 – № 4559 – P.537–540.

130. Mayevsky, A. Mitochondrial function in vivo evaluated by {NADH} fluorescence: from animal models to human studies / Mayevsky A., Rogatsky G.G. // American Journal of Physiology-Cell Physiology – 2007. – V. 292 – № 2 – P.C615--C640.

131. McCabe, A.K. The self-regulating nature of spontaneous synchronized activity in developing mouse cortical neurones / McCabe A.K., Chisholm S.L., Picken-Bahrey H.L., Moody W.J. // J. Physiol. – 2006. – V. 577 – № Pt 1 – P.155–167.

132. McConnell, S.K. The control of neuronal identity in the developing cerebral cortex / McConnell S.K. // Curr. Opin. Neurobiol. – 1992. – V. 2 – № 1 – P.23–27.

133. McCormick, D.A. Postnatal development of synchronized network oscillations in the ferret dorsal lateral geniculate and perigeniculate nuclei / McCormick D.A., Trent F., Ramoa A.S. // J. Neurosci. – 1995. – V. 15 – № 8 – P.5739–5752.

134. Meyer, H.S. Cell {Type--Specific} Thalamic Innervation in a Column of Rat Vibrissal Cortex / Meyer H.S., Wimmer V.C., Hemberger M., Bruno R.M., Kock C.P.J. de, Frick A., Sakmann B., Helmstaedter M. // Cereb. Cortex – 2010. – V. 20 – № 10 – P.2287–2303.

135. Meyer, H.S. Inhibitory interneurons in a cortical column form hot zones of inhibition in layers 2 and {5A} / Meyer H.S., Schwarz D., Wimmer V.C., Schmitt A.C., Kerr J.N.D., Sakmann B., Helmstaedter M. // Proceedings of the National Academy of Sciences – 2011. – V. 108 – № 40 – P.16807–16812.

136. Milh, M. Rapid cortical oscillations and early motor activity in premature human neonate / Milh M., Kaminska A., Huon C., Lapillonne A., Ben-Ari Y., Khazipov R. // Cereb. Cortex – 2007. – V. 17 – № 7 – P.1582–1594.

137. Minlebaev, M. Early gamma oscillations synchronize developing thalamus and cortex / Minlebaev M., Colonnese M., Tsintsadze T., Sirota A., Khazipov R. // Science (New York, N.Y.) – 2011. – V. 334 – № 6053 – P.226–229.

138. Minlebaev, M. Network mechanisms of spindle-burst oscillations in the neonatal rat barrel cortex in vivo. / Minlebaev M., Ben-Ari Y., Khazipov R. // Journal of neurophysiology – 2007. – V. 97 – № 1 – P.692–700.

139. Minlebaev, M. NMDA receptors pattern early activity in the developing barrel cortex in vivo / Minlebaev M., Ben-Ari Y., Khazipov R. // Cerebral Cortex – 2009. – V. 19 – № 3 – P.688–696.

140. Mitrukhina, O. Imprecise Whisker Map in the Neonatal Rat Barrel Cortex / Mitrukhina O., Suchkov D., Khazipov R., Minlebaev M. // Cerebral Cortex – 2015. – V. 25 – № 10 – P.3458–3467.

141. Molnár, Z. Development of functional thalamocortical synapses studied with current source-density analysis in whole forebrain slices in the rat / Molnár Z., Kurotani T., Higashi S., Yamamoto N., Toyama K. // Brain Res. Bull. – 2003. – V. 60 – № 4 – P.355–371.

142. Moody, W.J. Ion channel development, spontaneous activity, and activity-dependent development in nerve and muscle cells / Moody W.J., Bosma M.M. // Physiol. Rev. – 2005. – V. 85 – № 3 – P.883–941.

143. Mountcastle, V.B. The columnar organization of the neocortex / Mountcastle V.B. // Brain – 1997. – V. 120 (Pt 4 – P.701–722.

144. Nadarajah, B. Differential expression of connexins during neocortical development and neuronal circuit formation / Nadarajah B., Jones A.M., Evans W.H., Parnavelas J.G. // J. Neurosci. – 1997. – V. 17 – № 9 – P.3096–3111.

145. Nevalainen, P. Evaluation of somatosensory cortical processing in extremely preterm infants at term with MEG and EEG / Nevalainen P., Rahkonen P., Pihko E., Lano A., Vanhatalo S., Andersson S., Autti T., Valanne L., Metsäranta M., Lauronen L. // Clin. Neurophysiol. – 2015. – V. 126 – № 2 – P.275–283.

146. Oberlaender, M. Cell type-specific three-dimensional structure of thalamocortical circuits in a column of rat vibrissal cortex / Oberlaender M., Kock C.P.J. de, Bruno R.M., Ramirez A., Meyer H.S., Dercksen V.J., Helmstaedter M., Sakmann B. // Cereb. Cortex – 2012. – V. 22 – № 10 – P.2375–2391.

147. Obrig, H. {NIRS} in clinical neurology - a “promising” tool? / Obrig H. // Neuroimage – 2014. – V. 85 Pt 1 – P.535–546.

148. Okawa, H. Illuminating the multifaceted roles of neurotransmission in shaping neuronal circuitry / Okawa H., Hoon M., Yoshimatsu T., Santina L. Della, Wong R.O.L. // Neuron – 2014. – V. 83 – № 6 – P.1303–1318.

149. O'Leary, D.D. Do cortical areas emerge from a protocortex? / O'Leary D.D. // Trends Neurosci. – 1989. – V. 12 – № 10 – P.400–406.

150. O'Leary, D.D. Genetic regulation of arealization of the neocortex / O'Leary D.D., Sahara S. // Curr. Opin. Neurobiol. – 2008. – V. 18 – № 1 – P.90–100.

151. Owens, D.F. Patterns of intracellular calcium fluctuation in precursor cells of the neocortical ventricular zone / Owens D.F., Kriegstein A.R. // J. Neurosci. – 1998. – V. 18 – № 14 – P.5374–5388.

152. Patneau, D.K. Structure-activity relationships for amino acid transmitter candidates acting at {N-methyl-D-aspartate} and quisqualate receptors / Patneau D.K., Mayer M.L. // J. Neurosci. – 1990. – V. 10 – № 7 – P.2385–2399.

153. Peinado, A. Traveling slow waves of neural activity: a novel form of network activity in developing neocortex / Peinado A. // J. Neurosci. – 2000. – V. 20 – № 2 – P.RC54.

154. Peinado, A. Immature neocortical neurons exist as extensive syncitial networks linked by dendrodendritic electrical connections / Peinado A. // J. Neurophysiol. – 2001. – V. 85 – № 2 – P.620–629.

155. Petersen, C.C.H. The Functional Organization of the Barrel Cortex // Neuron. – 2007. – V. 56. – № 2. – 339–355c.

156. Petreanu, L. The subcellular organization of neocortical excitatory connections / Petreanu L., Mao T., Sternson S.M., Svoboda K. // Nature – 2009. – V. 457 – № 7233 – P.1142–1145.

157. Pierret, T. Parallel streams for the relay of vibrissal information through thalamic barreloids / Pierret T., Lavallée P., Deschênes M. // J. Neurosci. – 2000. – V. 20 – № 19 – P.7455–7462.

158. Quian, Quiroga R. Event synchronization: a simple and fast method to measure synchronicity and time delay patterns / Quian Quiroga R., Kreuz T., Grassberger P. // Phys. Rev. E Stat. Nonlin. Soft Matter Phys. – 2002. – V. 66 – № 4 Pt 1 – P.41904.

159. Rakic, P. Prenatal genesis of connections subserving ocular dominance in the rhesus monkey / Rakic P. // Nature – 1976. – V. 261 – № 5560 – P.467–471.

160. Rakic, P. Specification of cerebral cortical areas / Rakic P. // Science – 1988. – V. 241 – № 4862 – P.170–176.

161. Rakic, P. Decision by division: making cortical maps / Rakic P., Ayoub A.E., Breunig J.J., Dominguez M.H. // Trends Neurosci. – 2009. – V. 32 – № 5 – P.291–301.

162. Rebsam, A. Refinement of thalamocortical arbors and emergence of barrel domains in the primary somatosensory cortex: a study of normal and monoamine oxidase a knock-out mice / Rebsam A., Seif I., Gaspar P. // J. Neurosci. – 2002. – V. 22 – № 19 – P.8541–8552.

163. Rhoades, R.W. Development and lesion induced reorganization of the cortical representation of the rat's body surface as revealed by immunocytochemistry for serotonin // J. Comp. Neurol. – 1990. – V. 293. – № 2. – 190–207c.

164. Rice, F.L. A comparative analysis of the development of the primary somatosensory cortex: interspecies similarities during barrel and laminar development / Rice F.L., Gomez C., Barstow C., Burnet A., Sands P. // J. Comp. Neurol. – 1985. – V. 236 – № 4 – P.477–495.

165. Richter, C.G. Top-Down Beta Enhances Bottom-Up Gamma / Richter C.G., Thompson W.H., Bosman C.A., Fries P. // J. Neurosci. – 2017. – V. 37 – № 28 – P.6698–6711.

166. Rochefort, N.L. Sparsification of neuronal activity in the visual cortex at eye-opening / Rochefort N.L., Garaschuk O., Milos R.-I., Narushima M., Marandi N., Pichler B., Kovalchuk Y., Konnerth A. // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2009. – V. 106 – № 35 – P.15049–15054.

167. Roy, N.C. Comprehensive mapping of whisker-evoked responses reveals broad, sharply tuned thalamocortical input to layer 4 of barrel cortex / Roy N.C., Bessaih T., Contreras D. // Journal of Neurophysiology – 2011. – V. 105 – № 5 –

P.2421–2437.

168. Rubin, B.D. Optical imaging of odorant representations in the mammalian olfactory bulb / Rubin B.D., Katz L.C. // Neuron – 1999. – V. 23 – № 3 – P.499–511.

169. Schlaggar, B.L. Patterning of the barrel field in somatosensory cortex with implications for the specification of neocortical areas / Schlaggar B.L., O'Leary D.D. // Perspect. Dev. Neurobiol. – 1993. – V. 1 – № 2 – P.81–91.

170. Senft, S.L. Mouse barrel cortex viewed as Dirichlet domains / Senft S.L., Woolsey T.A. // Cereb. Cortex – 1991. – V. 1 – № 4 – P.348–363.

171. Shatz, C.J. Pioneer neurons and target selection in cerebral cortical development / Shatz C.J., Ghosh A., McConnell S.K., Allendoerfer K.L., Friauf E., Antonini A. // Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. – 1990. – V. 55 – P.469–480.

172. Shatz, C.J. Dividing up the neocortex / Shatz C.J. // Science – 1992. – V. 258 – № 5080 – P.237–238.

173. Shatz, C.J. The Role of the Subplate in the Development of the Mammalian Telencephalon // Cereb. Cortex. – 1988. – 35–58c.

174. Sheth, S.A. Linear and nonlinear relationships between neuronal activity, oxygen metabolism, and hemodynamic responses / Sheth S.A., Nemoto M., Guiou M., Walker M., Pouratian N., Toga A.W. // Neuron – 2004. – V. 42 – № 2 – P.347–355.

175. Simons, D.J. Response properties of vibrissa units in rat {SI} somatosensory neocortex / Simons D.J. // J. Neurophysiol. – 1978. – V. 41 – № 3 – P.798–820.

176. Simons, D.J. Functional organization of mouse and rat SmI barrel cortex following vibrissal damage on different postnatal days. / Simons D.J., Durham D., Woolsey T. a // Somatosensory research – 1984. – V. 1 – № 3 – P.207–45.

177. Simons, D.J. Early experience of tactile stimulation influences organization of somatic sensory cortex / Simons D.J., Land P.W. // Nature – 1987. – V. 326 – № 6114 – P.694–697.

178. Simons, F.J. Slepian Functions and Their Use in Signal Estimation and Spectral Analysis / Simons F.J. // Handbook of Geomathematics – 2010. – № i –

P.891–923.

179. Singer, W. Cognition, Gamma Oscillations and Neuronal Synchrony / Singer W. // Clin. Neurophysiol. – 2001. – V. 112 – P.S3.

180. Sintsov, M. Improved Recordings of the Optical Intrinsic Signals in the Neonatal Rat Barrel Cortex / Sintsov M., Suchkov D., Khazipov R., Minlebaev M. // Bionanoscience – 2016. – V. 2 – № 7 – P.333–337.

181. Sintsov, M. Developmental Changes in {Sensory-Evoked} Optical Intrinsic Signals in the Rat Barrel Cortex / Sintsov M., Suchkov D., Khazipov R., Minlebaev M. // Front. Cell. Neurosci. – 2017. – V. 11 – P.392.

182. Staiger, J.F. Functional diversity of layer {IV} spiny neurons in rat somatosensory cortex: quantitative morphology of electrophysiologically characterized and biocytin labeled cells / Staiger J.F., Flagmeyer I., Schubert D., Zilles K., Kötter R., Luhmann H.J. // Cereb. Cortex – 2004. – V. 14 – № 6 – P.690–701.

183. Strangman, G. A quantitative comparison of simultaneous {BOLD} {fMRI} and {NIRS} recordings during functional brain activation / Strangman G., Culver J.P., Thompson J.H., Boas D.A. // Neuroimage – 2002. – V. 17 – № 2 – P.719–731.

184. Suchkov, D. Attenuation of the Early Gamma Oscillations During the Sensory-Evoked Response in the Neonatal Rat Barrel Cortex / Suchkov D., Sintsov M., Sharipzyanova L., Khazipov R. // BioNanoScience – 2016. – P.7–9.

185. Suchkov, D. Horizontal Synchronization of Neuronal Activity in the Barrel Cortex of the Neonatal Rat by {Spindle-Burst} Oscillations / Suchkov D., Sharipzyanova L., Minlebaev M. // Front. Cell. Neurosci. – 2018. – V. 12 – P.5.

186. Szwed, M. Encoding of vibrissal active touch / Szwed M., Bagdasarian K., Ahissar E. // Neuron – 2003. – V. 40 – № 3 – P.621–630.

187. Thomas, C.G. The relative roles of diffusion and uptake in clearing synaptically released glutamate change during early postnatal development / Thomas C.G., Tian H., Diamond J.S. // J. Neurosci. – 2011. – V. 31 – № 12 – P.4743–4754.

188. Tiriac, A. Rapid whisker movements in sleeping newborn rats / Tiriac A.,

Uitermarkt B.D., Fanning A.S., Sokoloff G., Blumberg M.S. // Curr. Biol. – 2012. – V. 22 – № 21 – P.2075–2080.

189. Tolner, E.A. Subplate neurons promote spindle bursts and thalamocortical patterning in the neonatal rat somatosensory cortex / Tolner E.A., Sheikh A., Yukin A.Y., Kaila K., Kanold P.O. // J. Neurosci. – 2012. – V. 32 – № 2 – P.692–702.

190. Uhlén, P. Calcium signaling in neocortical development / Uhlén P., Fritz N., Smedler E., Malmersjö S., Kanatani S. // Dev. Neurobiol. – 2015. – V. 75 – № 4 – P.360–368.

191. Valiullina, F. Developmental Changes in Electrophysiological Properties and a Transition from Electrical to Chemical Coupling between Excitatory Layer 4 Neurons in the Rat Barrel Cortex / Valiullina F., Akhmetshina D., Nasretdinov A., Mukhtarov M., Valeeva G., Khazipov R., Rozov A. // Front. Neural Circuits – 2016. – V. 10 – P.1.

192. Valverde, F. Postnatal development of interstitial (subplate) cells in the white matter of the temporal cortex of kittens: a correlated Golgi and electron microscopic study / Valverde F., Facal-Valverde M. V // J. Comp. Neurol. – 1988. – V. 269 – № 2 – P.168–192.

193. Loos, H. Van Der Barreloids in mouse somatosensory thalamus / Loos H. Van Der // Neurosci. Lett. – 1976. – V. 2 – № 1 – P.1–6.

194. Loos, H. Van der Somatosensory cortex: structural alterations following early injury to sense organs. / Loos H. Van der, Woolsey T. a // Science (New York, N.Y.) – 1973. – V. 179 – № 2 – P.395–398.

195. Vecchierini, M.-F. Normal EEG of premature infants born between 24 and 30 weeks gestational age: terminology, definitions and maturation aspects / Vecchierini M.-F., André M., d'Allest A.M. // Neurophysiol. Clin. – 2007. – V. 37 – № 5 – P.311–323.

196. Villringer, A. Near infrared spectroscopy ({NIRS)}: a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults / Villringer A., Planck J., Hock C., Schleinkofer L., Dirnagl U. // Neurosci. Lett. – 1993. – V. 154 –

№ 1–2 – P.101–104.

197. Wagner, J. Activation of metabotropic glutamate receptors induces propagating network oscillations in the intact cerebral cortex of the newborn mouse / Wagner J., Luhmann H.J. // Neuropharmacology – 2006. – V. 51 – № 4 – P.848–857.

198. Wang, C.-L. Activity-dependent development of callosal projections in the somatosensory cortex / Wang C.-L., Zhang L., Zhou Y., Zhou J., Yang X.-J., Duan S.-M., Xiong Z.-Q., Ding Y.-Q. // J. Neurosci. – 2007. – V. 27 – № 42 – P.11334–11342.

199. Wang, X.-J. Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition / Wang X.-J. // Physiol. Rev. – 2010. – V. 90 – № 3 – P.1195–1268.

200. Warren, R.A. Maturation of neuronal form and function in a mouse thalamo-cortical circuit / Warren R.A., Jones E.G. // J. Neurosci. – 1997. – V. 17 – № 1 – P.277–295.

201. Weissman, T.A. Calcium waves propagate through radial glial cells and modulate proliferation in the developing neocortex / Weissman T.A., Riquelme P.A., Ivic L., Flint A.C., Kriegstein A.R. // Neuron – 2004. – V. 43 – № 5 – P.647–661.

202. Whittington, M.A. Multiple origins of the cortical gamma rhythm // Dev. Neurobiol. – 2011. – V. 71. – № 1. – 92–106c.

203. Wiesel, T.N. Effects of visual deprivation on morphology and physiology of cells in the cats lateral geniculate body / Wiesel T.N., Hubel D.H. // J. Neurophysiol. – 1963. – V. 26 – P.978–993.

204. Wimmer, V.C. Dimensions of a projection column and architecture of {VPM} and {POm} axons in rat vibrissal cortex / Wimmer V.C., Bruno R.M., Kock C.P.J. de, Kuner T., Sakmann B. // Cereb. Cortex – 2010. – V. 20 – № 10 – P.2265–2276.

205. Woolsey, T.A. The structural organization of layer IV in the somatosensory region (SI) of mouse cerebral cortex. The description of a cortical field composed of

discrete cytoarchitectonic units / Woolsey T.A., Loos H. Van der // Brain Res. – 1970. – V. 17 – № 2 – P.205–242.

206. Woolsey, T. a Areal changes in mouse cortical barrels following vibrissal damage at different postnatal ages. / Woolsey T. a, Wann J.R. // The Journal of comparative neurology – 1976. – V. 170 – P.53–66.

207. Wyatt, J.S. Quantification of cerebral oxygenation and haemodynamics in sick newborn infants by near infrared spectrophotometry / Wyatt J.S., Cope M., Delpy D.T., Wray S., Reynolds E.O. // Lancet – 1986. – V. 2 – № 8515 – P.1063–1066.

208. Yang, J.-M. Postnatal development of 2 microcircuits involving fast-spiking interneurons in the mouse prefrontal cortex / Yang J.-M., Zhang J., Yu Y.-Q., Duan S., Li X.-M. // Cereb. Cortex – 2014. – V. 24 – № 1 – P.98–109.

209. Yang, J.-W. Three patterns of oscillatory activity differentially synchronize developing neocortical networks in vivo / Yang J.-W., Hanganu-Opatz I.L., Sun J.-J., Luhmann H.J. // J. Neurosci. – 2009. – V. 29 – № 28 – P.9011–9025.

210. Yang, J.-W. Thalamic network oscillations synchronize ontogenetic columns in the newborn rat barrel cortex / Yang J.-W., An S., Sun J.-J., Reyes-Puerta V., Kindler J., Berger T., Kilb W., Luhmann H.J. // Cereb. Cortex – 2013. – V. 23 – № 6 – P.1299–1316.

211. Yang, J.-W. Spindle Bursts in Neonatal Rat Cerebral Cortex / Yang J.-W., Reyes-Puerta V., Kilb W., Luhmann H.J. // Neural Plast. – 2016. – V. 2016 – P.3467832.

212. Yu, C. Parallel thalamic pathways for whisking and touch signals in the rat / Yu C., Derdikman D., Haidarliu S., Ahissar E. // PLoS Biol. – 2006. – V. 4 – № 5 – P.e124.

213. Yuste, R. Neuronal domains in developing neocortex / Yuste R., Peinado A., Katz L.C. // Science – 1992. – V. 257 – № 5070 – P.665–669.

214. Yu, Y.-C. Preferential electrical coupling regulates neocortical lineage-dependent microcircuit assembly / Yu Y.-C., He S., Chen S., Fu Y., Brown

K.N., Yao X.-H., Ma J., Gao K.P., Sosinsky G.E., Huang K., Shi S.-H. // Nature – 2012. – V. 486 – № 7401 – P.113–117.

215. Zhang, Z.W. Intracortical axonal projections of lamina VI cells of the primary somatosensory cortex in the rat: a single-cell labeling study / Zhang Z.W., Deschênes M. // J. Neurosci. – 1997. – V. 17 – № 16 – P.6365–6379.

216. Zhang, Z.-W. Essential role of postsynaptic {NMDA} receptors in developmental refinement of excitatory synapses / Zhang Z.-W., Peterson M., Liu H. // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2013. – V. 110 – № 3 – P.1095–1100.

217. Zucker, E. Coding of somatic sensory input by vibrissae neurons in the rat's trigeminal ganglion / Zucker E., Welker W.I. // Brain Res. – 1969. – V. 12 – № 1 – P.138–156.

218. Шарипзянова, Л.Р. Локальные изменения водного баланса, как маркер нейрональной активности в соматосенсорной системе новорожденного крысенка / Шарипзянова Л.Р., Сучков Д.Р., Хазипов Р.Н., Минлебаев М.Г. // Журнал высшей нервной деятельности им И П Павлова – 2017. – № 5 – С.94–100.