

**ФИЗИОЛОГИЯ ПОВЕДЕНИЯ;
ОБУЧЕНИЕ И ПАМЯТЬ**

УДК 612.821.2+612.822.3

**ФОНОВАЯ ГАММА-АКТИВНОСТЬ В ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЕ
КАК ПОКАЗАТЕЛЬ УРОВНЯ УСТОЙЧИВОГО (ТОНИЧЕСКОГО) ВНИМАНИЯ
ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ ПАРАДИГМЫ “АКТИВНЫЙ ОДД-БОЛЛ” У КРОЛИКОВ**

© 2011 г. Я. А. Панасюк, О. Б. Мацелепа, Б. В. Чернышев, И. И. Семикопная,
А. А. Москвитин, Н. О. Тимофеева

*Биологический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова,
e-mail: b_chernysh@mail.ru*

Поступила в редакцию 10.03.2010 г.

Принята в печать 18.10.2010 г.

Тоническая активность мозга оказывает значительное влияние на характер реагирования субъекта на значимые сенсорные стимулы. В настоящей работе исследована динамика фоновой активности в диапазоне гамма-ритма в электроэнцефалограмме кроликов при реализации модифицированной для животных парадигмы “активный одд-болл” — задачи, широко используемой для изучения внимания. Показано, что повышенные значения мощности и когерентности фоновой гамма-активности отражают ожидание значимого стимула, при этом правильная реакция на стимулы реализуется при определенном уровне фоновой гамма-активности, который, вероятно, соответствует оптимальному уровню устойчивого (тонического) внимания. Снижение уровня фоновой гамма-активности ведет к пропускам реакции на значимый стимул, а избыточный ее уровень — к ошибочным реакциям на незначимый стимул (ложным тревогам). Выявленная динамика фоновой гамма-активности интерпретируется как результат колебаний уровня тонической холинергической активации коры больших полушарий.

Ключевые слова: внимание, инструментальный условный рефлекс, одд-болл, электроэнцефалограмма, гамма-ритм, кролик.

Background Gamma Activity in the Rabbit Electroencephalogram as an Index of the Level of Sustained (Tonic) Attention in the Active Oddball Paradigm in Rabbits

Ya. A. Panasyuk, O. B. Matselepa, B. V. Chernyshev, I. I. Semikopnaya,

A. A. Moskvitin, N. O. Timofeeva

Lomonosov State University, Moscow,

e-mail: b_chernysh@mail.ru

Tonic brain activity substantially affects the character of subjects' responsiveness to sensory stimuli. The dynamics of background gamma-band activity in rabbit electroencephalogram was investigated in the active oddball paradigm modified for animal studies. It was shown that increase in the power and coherence of gamma activity reflects the target stimulus expectancy. Correct responses to stimuli occur at a particular level of background gamma activity, which is likely to correspond to the optimal level of sustained (tonic) attention. Decrease in the level of background gamma activity leads to omissions of responses to target stimuli, while its excessive level results in erroneous responses to nontarget stimuli (false alarms). The observed dynamics of tonic gamma activity can be interpreted as the result of variations in the level of tonic cholinergic activation of the brain cortex.

Keywords: attention, instrumental conditioning, oddball, electroencephalogram, gamma rhythm, rabbit.

Определяющая роль уровня тонической активности нейронных сетей в адекватном реагировании организма на сенсорные стимулы была показана и детально изучена путем регистрации импульсной активности одиночных нейронов и низкочастотной ЭЭГ-активности в пределах 4–10 Гц [3] в процессе формирования и реализации условнорефлекторных задач различной сложности. В настоящее время в физиологических исследованиях активации мозга, а также внимания и восприятия широко используется регистрация высокочастотной составляющей спектра ЭЭГ – гамма-ритма, т.е. колебаний корковых потенциалов в диапазоне от 30 до 70 Гц и выше [1, 2, 6, 14, 16, 18, 21].

Известно, что тоническая гамма-активность изменяется в соответствии с текущим состоянием субъекта и выполняемой им задачей. В частности, генерация гамма-активности усиливается в состоянии внимания и/или умственной нагрузки. Так, еще в 1980 г. было обнаружено, что усиление гамма-ритма в ЭЭГ кошки происходит в тот момент, когда она пристально следит за объектом охоты [12]. Аналогичным образом мощность гамма-ритма у человека увеличивается во время когнитивной нагрузки по сравнению с состоянием покоя; этим гамма-активность отличается от активности в бета-диапазоне, которая, наоборот, снижается при повышении уровня когнитивной нагрузки [20].

Имеются данные, говорящие о том, что уровень фоновой, т.е. спонтанной, гамма-активности и реакции субъекта на сенсорные стимулы связаны друг с другом. Например, в психофизиологических экспериментах показано, что перед правильной реакцией на целевые стимулы наблюдается более высокий уровень фонового гамма-ритма, чем при пропусках реакции на эти стимулы [22]. Ожидание стимула и подготовка к выполнению реакции в ответ на стимул также ведут к усилению показателей гамма-активности [2, 18]. С другой стороны, эпизоды значительного усиления и синхронизации гамма-ритма сверх обычного фонового уровня сопровождают так называемую слепоту невнимания, при которой реакции на сенсорные стимулы блокируются [15].

Таким образом, в настоящее время имеется ряд экспериментальных фактов, показывающих, что изменения уровня устойчивого, или тонического, внимания (которое определяется как готовность субъекта адекватно реагировать по условиям задачи на дискретные сенсорные стимулы на протяжении длительного времени) сопровождаются колебаниями показателей

фоновой гамма-активности. Тем не менее данные по феноменологии этого явления остаются разрозненными и противоречивыми, а его механизмы – практически неизвестными.

Целью настоящей работы стало исследование генерации фоновой гамма-активности в ЭЭГ кроликов в связи с вариациями уровня устойчивого (тонического) внимания при реализации парадигмы “активный одд-болл” (задачи, широко используемой для изучения внимания), включая: 1) изучение фоновой гамма-активности при различных уровнях устойчивого внимания, обусловленных изменением субъективно ожидаемой вероятности предъявления значимого стимула; 2) изучение взаимосвязи фоновой гамма-активности с уровнем устойчивого внимания, влияющим на правильность распознавания значимых и незначимых стимулов.

МЕТОДИКА

Обучение животных и регистрация поведения в эксперименте

Экспериментальная модель активного одд-болла, разработанная нами для животных, представляет собой условнорефлекторное дифференцирование стимулов, один из которых, значимый (условный, целевой) предъявляется существенно реже, чем незначимый (дифференцировочный, игнорируемый). Совершив инструментальное движение в ответ на значимый стимул, животное получает питьевое подкрепление; выполнение движения в ответ на незначимый стимул считается ошибкой и не подкрепляется [5]. Выработку инструментальной реакции на значимый стимул осуществляли методом наращивания последовательных звеньев рефлекторного поведения.

Эксперименты проводили в экранированной свето- и звукоизолированной камере на свободно передвигающихся кроликах массой 3–4.5 кг. Во время экспериментов животных подвергали питьевой депривации, не допуская снижения их массы более чем на 20% от исходной. Инструментальное движение животного состояло в том, чтобы передней частью головы пересечь световой луч в регистрирующем устройстве, располагающемся на полу манежа. Правильное движение, совершенное в пределах 4 с после включения стимула, подкрепляли подачей 5 мл фруктового сока из автоматической поилки, также закрепленной на полу манежа вблизи регистрирующего устройства (методика разработана Б.В. Чернышевым и

А.А. Москвитиным). Звуковые стимулы подавали через динамик, расположенный над экспериментальным манежем; длительность тонов 40 мс, время нарастания и спада 10 мс, громкость около 70 дБ. Для животных группы I (4 кролика) значимым (условным) стимулом был звуковой тон 2000 Гц, незначимым (дифференцировочным) — 800 Гц; для животных группы II (4 кролика) использовали те же стимулы, но значение их было противоположным (значимый — 800 Гц, незначимый — 2000 Гц). Использование двух групп животных позволяло изучить эффекты внимания независимо от различий физических параметров значимого и незначимого стимулов. Значимый и незначимый стимулы предъявляли в квазислучайном порядке в отношении 1 : 4, причем два значимых стимула никогда не следовали непосредственно друг за другом и всегда были разделены не менее чем двумя предъявлениями незначимых стимулов. В одном опыте записывали от 150 до 450 реализаций (в том числе от 30 до 90 предъявлений значимого стимула). Межстимульные интервалы составляли 8 ± 1 с. В ходе экспериментов отмечали четыре варианта поведенческих реакций на стимулы: положительную реакцию и пропуск реакции в ответ на значимый стимул, ошибочную реакцию (ложную тревогу) и правильный отказ от реакции на незначимый стимул.

Хирургическая операция и регистрация ЭЭГ

Операцию по вживлению макроэлектродов для регистрации ЭЭГ проводили в стереотаксическом аппарате под общим наркозом (небутал, 55 мг/кг) и местной анестезией 2%-ным раствором новокаина. Серебряные макроэлектроды для регистрации ЭЭГ размещали с одной стороны над лобной (далее — Л), латеральной теменной (ЛТ) и центральной теменной (ЦТ) областями коры; для этого их устанавливали в кости на глубине 1.5 мм в точках с координатами: $A = 7, L = 1-3.5$ для отведения Л; $P = 1-2, L = 5.5-6$ для отведения ЛТ; $A = 0, L = 0$ (брегма) для отведения ЦТ по атласу [17]. Выбор данных точек регистрации связан с тем, что в настоящее время лобным и теменным областям коры отводится значительная роль в организации внимания [10, 23]; кроме того, именно в этих областях коры регистрируется поздний когнитивный потенциал *P300* — наиболее характерное электрофизиологическое проявление активности мозга при парадигме одд-болл [26].

Референтный электрод располагали в 10–15 мм кпереди от брегмы вблизи от сагиттального шва, заземляющий — в задней части черепа ($A = -10 \pm 2, L = 2 \pm 1$). Все электроды фиксировали на кости с помощью быстротвердеющей пластмассы, после чего на голове животного устанавливали 10-канальный разъем. Для регистрации ЭЭГ к разъему присоединяли многожильный гибкий экранированный провод с размещенными в нем малощумящими повторителями. Далее сигнал ЭЭГ поступал на усилитель биопотенциалов ISDB (WPI Inc., США), после чего — на вход аналого-цифрового преобразователя (АЦП) платы ввода-вывода L-305 (L-card, Россия), установленной в стандартном компьютере. Регистрацию ЭЭГ производили с постоянной времени 1.6 с и ограничением полосы пропускания сверху до 70 Гц, частота оцифровки составляла 512 Гц. Управление экспериментом, регистрацию ЭЭГ и моментов пересечения светового луча производили автоматически с помощью программы “Emerald Spike” (автор — Б.В. Чернышев).

Анализ и обработка экспериментальных данных

Удаление артефактных записей ЭЭГ производилось автоматически, а также путем визуальной оценки записей всех реализаций. Мощность и когерентность гамма-активности вычисляли в программе “Emerald Spike” в диапазоне 28–68 Гц по 500 мс предстимульной активности с помощью быстрого преобразования Фурье с наложением окна Ханна. Параметры гамма-активности вычисляли по усредненным записям ЭЭГ.

Для каждого эксперимента анализировали фоновую активность перед незначимыми и значимыми стимулами. Поскольку на один значимый стимул приходилась непрерывная последовательность в среднем из четырех незначимых, то для незначимых стимулов отдельно анализировали реализации, в которых данный стимул предъявляли в первый раз сразу после значимого стимула (далее — первые незначимые), и реализации, в которых незначимый стимул предъявляли в последний раз перед следующим значимым стимулом (далее — последние незначимые). Кроме того, отдельно анализировали фоновую активность перед положительными реакциями, пропусками реакции, ошибочными реакциями (ложными тревогами) и правильными отказами от реакции. Как правило, в каждом таком анализе учитывали от 25 до 90 реализаций на один опыт; лишь в случае ошибоч-

Усредненный спектральный состав фоновой гамма-активности в ЭЭГ кроликов при реализации парадигмы “активный одд-болл” (среднее значение \pm стандартная ошибка)

The mean spectral composition of the background gamma-activity in rabbits EEG under the oddball paradigm (the mean \pm standard error)

Частотный интервал, Гц	Мощность, %	Когерентность
28–36	25.1 \pm 0.4	0.393 \pm 0.003
36–44	23.7 \pm 0.4	0.397 \pm 0.004
44–52	24.0 \pm 0.6	0.422 \pm 0.004
52–60	16.9 \pm 0.4	0.405 \pm 0.004
60–68	10.3 \pm 0.2	0.375 \pm 0.004
28–68	100.0 \pm 1.7	0.399 \pm 0.004

ных реакций на незначимые стимулы, которые встречались относительно редко, анализ проводили при наличии не менее шести поведенческих ошибок за один опыт. Во всех случаях при парных сравнениях параметров гамма-активности для обеспечения корректности вычислений соблюдали равенство числа реализаций в двух ситуациях в пределах каждого отдельного опыта. Статистическое сравнение осуществляли по непараметрическим критериям Вилкоксона и Манна–Уитни в программах Matlab 6.5 (Math-Works, Inc., 2002) и STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., 2001).

Исследования на животных проводили в соответствии с приказами Минвуза СССР № 742 от 13.11.1984 г. “Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных” и № 48 от 23.01.1985 г. “О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных”.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Гамма-активность зарегистрирована в 148 экспериментах на 8 кроликах (группы I и II, по 4 животных в каждой).

Спектральный состав фоновой гамма-активности

При исследовании спектра мощности гамма-ритма выявлено его относительно равномерное распределение во всем исследованном диапазоне 28–68 Гц с очень незначительным преобладанием мощности в низкочастотной половине спектра (таблица). Далее приводятся результаты, полученные при анализе всего диапазона гамма-активности в совокупности, так

как аналогичный анализ, проведенный для последовательных узких полос спектра в пределах данного диапазона, не выявил каких-либо значимых закономерностей, отличных от изложенных ниже.

Динамика фоновой гамма-активности в зависимости от значимости стимулов

При реализации активного одд-болла мощность фоновой гамма-активности была выше перед значимыми, чем перед первыми незначимыми стимулами ($p < 0.001$ для обеих групп и для всех отведений; рис. 1, А, Б). Это означает, что после предъявления значимого (подкрепляемого) стимула стабильно происходило снижение уровня фоновой гамма-активности. Гамма-активность, предшествовавшая последнему незначимому стимулу, была также в среднем ниже, чем перед значимым стимулом, однако это различие было не столь значительным и достигало уровня достоверности лишь для отведения цТ (рис. 1, А, Б).

С другой стороны, фоновая активность перед последним незначимым стимулом оказывалась с высокой достоверностью повышенной по сравнению с фоновой активностью, предшествовавшей первому незначимому стимулу ($p < 0.001$ для обеих групп и для всех отведений; рис. 1, А, Б).

Аналогичные высокодостоверные различия проявились у обеих групп животных и в отношении когерентности между отведением цТ и двумя другими отведениями, т.е. в парах Л–цТ и лТ–цТ (рис. 1, В, Л): величины когерентности между этими отведениями были достоверно выше перед значимыми, чем перед первыми незначимыми стимулами, а также перед последними незначимыми, чем перед первыми незначимыми стимулами. В паре отведений Л–лТ отчетливых достоверных закономерностей не выявлено.

Таким образом, как значения мощности (во всех отведениях), так и когерентности (между отведением цТ и двумя другими отведениями) достоверно увеличиваются в ряду незначимых стимулов по мере возрастания субъективно ожидаемой вероятности предъявления значимого стимула в парадигме одд-болл; они достигают максимума непосредственно перед предъявлением значимого стимула. После предъявления значимого стимула эти показатели заново “сбрасываются” до более низкого значения, когда согласно примененной нами экспериментальной парадигме ожидаемая вероят-

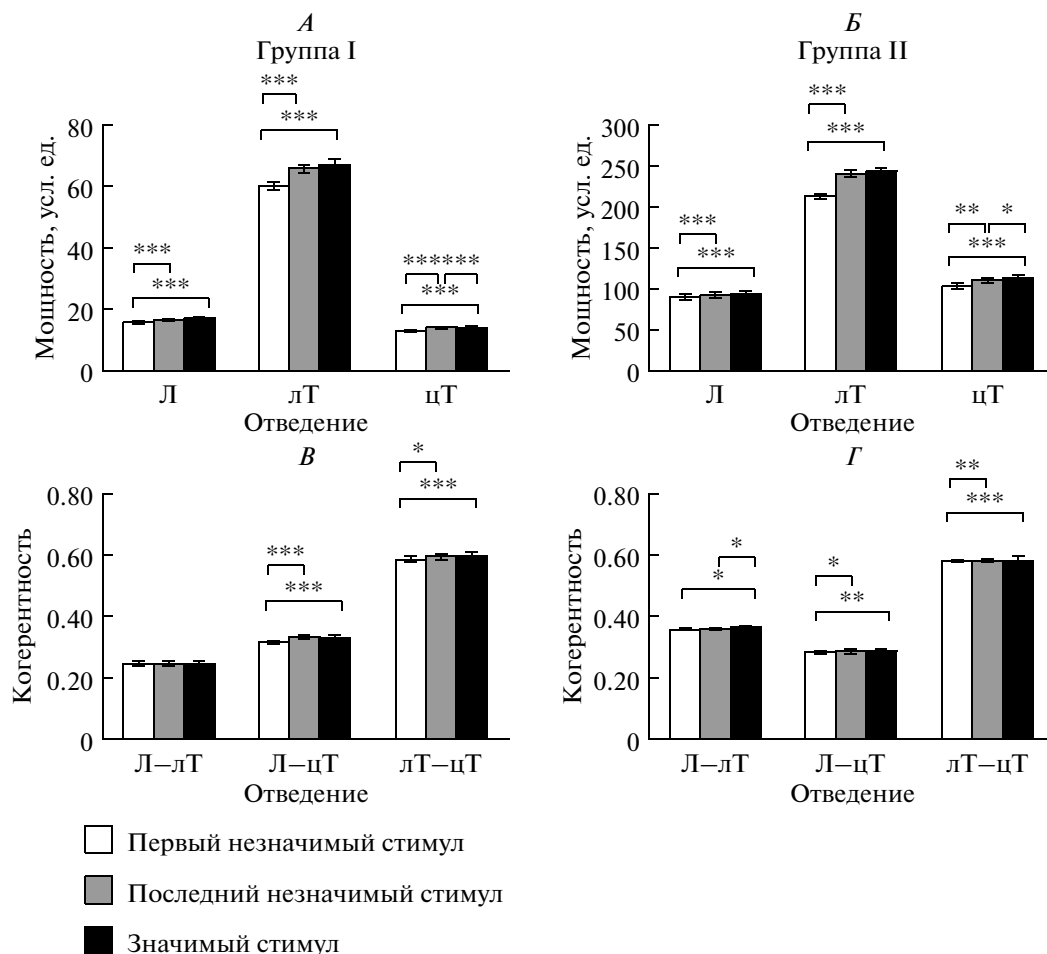


Рис. 1. Фоновая гамма-активность перед предъявлением незначимых и значимых стимулов. *А, Б* – мощность гамма-активности в группах I ($n = 52$) и II ($n = 96$), *В, Г* – когерентность гамма-активности в группах I ($n = 52$) и II ($n = 96$). Л – лобное отведение, лТ – латерально-теменное отведение, цТ – центрально-теменное отведение. * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$ по критерию Вилкоксона; скобки над столбиками указывают на пары сравниваемых величин. Здесь и далее на графиках данные представлены в виде среднее \pm стандартная ошибка.

Fig. 1. Background gamma-activity preceding the presentations of non-target and target stimuli. *А, Б* – power of gamma-activity in groups I ($n = 52$) and II ($n = 96$), *В, Г* – coherence of gamma-activity in groups I ($n = 52$) and II ($n = 96$). Л – frontal lead, лТ – lateral parietal lead, цТ – central parietal lead. * – $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$ (Wilcoxon test); the brackets above columns indicate the pares of values compared. Here and further data on graphs are shown as the mean \pm standard error.

ность предъявления следующего значимого стимула близка к нулю.

Фоновая гамма-активность перед выполнением и невыполнением инструментального движения

Мощность фоновой гамма-активности была достоверно выше во всех отведениях в обеих группах животных перед совершением инструментального движения в ответ на значимый стимул (положительная реакция) по сравнению с пропуском реакции на этот же стимул ($p < 0.001$ для обеих групп и для всех отведений;

рис. 2, *А, Б*). Для показателя когерентности аналогичная закономерность в отношении фоновой гамма-активности достоверно проявилась у животных обеих групп в паре отведений лТ–цТ (рис. 2, *В, Г*).

Сравнение ситуаций ошибочного выполнения и правильного невыполнения инструментальной реакции в ответ на незначимый стимул дало сходный результат: мощность фоновой гамма-активности была достоверно выше перед совершением ошибочного движения на незначимый стимул (ложная тревога) по сравнению с

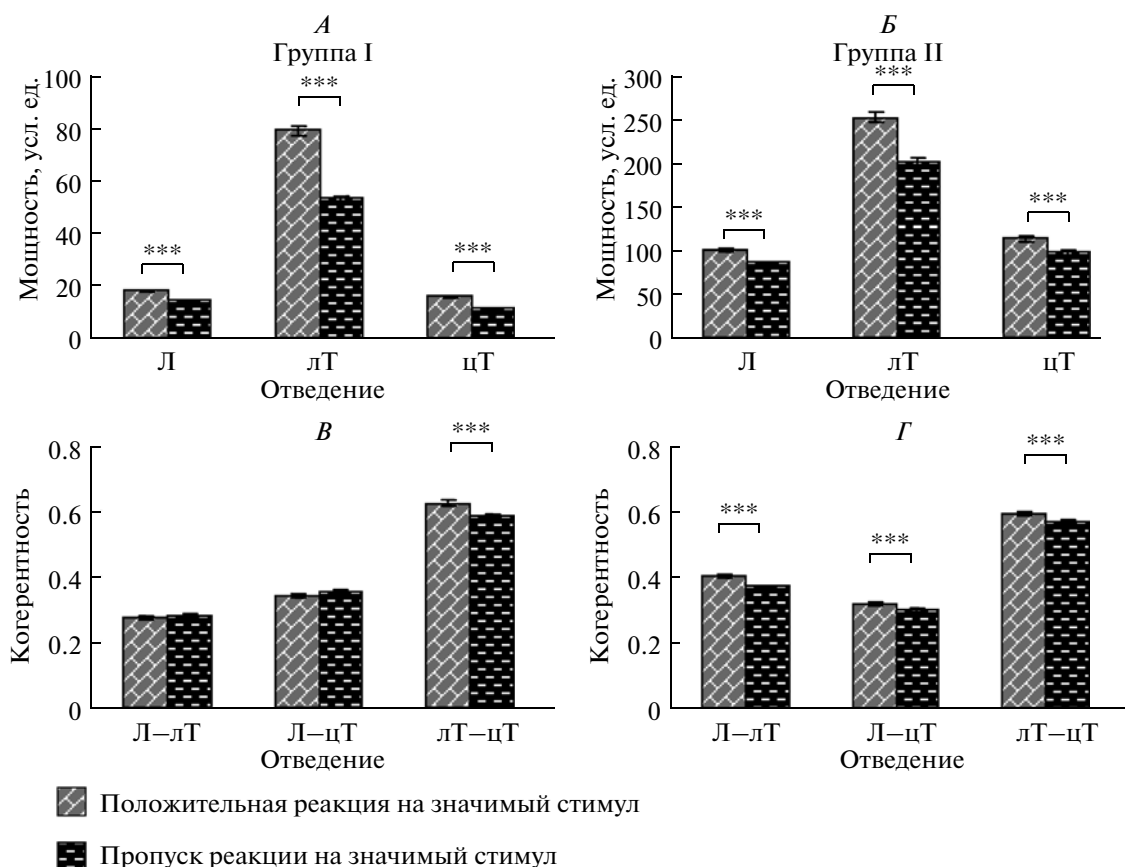


Рис. 2. Фоновая гамма-активность перед предъявлением значимых стимулов при положительной инструментальной реакции и при ее пропуске. *А, Б* – мощность гамма-активности в группах I ($n = 50$) и II ($n = 84$), *В* и *Г* – когерентность гамма-активности в группах I ($n = 50$) и II ($n = 84$). Остальные обозначения как на рис. 1.

Fig. 2. Background gamma-activity preceding the presentations of target stimuli leading to positive instrumental responses and omissions. *A, B* – power of gamma-activity in groups I ($n = 50$) and II ($n = 84$), *B, Г* – coherence of gamma-activity in groups I ($n = 50$) and II ($n = 84$). Other designations are the same as on Fig. 1.

правильным отказом от выполнения движения в ответ на этот же стимул ($p < 0.01$ для обеих групп и для всех отведений; рис. 3, *А, Б*).

Таким образом, движение (как положительная реакция, так и ошибочная) выполнялось в тех случаях, когда мощность (и отчасти когерентность) спонтанной фоновой активности перед моментом включения стимула были выше.

Фоновая гамма-активность перед правильным и ошибочным выполнением инструментальной реакции

Согласно приведенным выше данным в целом уровень гамма-активности перед значимыми стимулами был выше, чем перед незначимыми. Сравнение же двух ситуаций выполнения движения – правильного и ошибочного – показало, что перед ошибочной реакцией на не-

значимый стимул (ложной тревогой) фоновая активность была во всех отведениях у обеих групп выше, чем перед правильной (положительной) реакцией на значимый стимул (рис. 3, *А, Б*). Это различие является достоверным и наиболее выраженным для отведения лТ ($p < 0.05$ для обеих групп). Следует отметить, что данное сравнение проведено на относительно небольшом материале ($n = 13$ в группе I и $n = 27$ в группе II), поскольку в анализ были взяты лишь такие эксперименты, в которых совершалось не менее шести ошибочных реакций на последний незначимый стимул. В отношении когерентности гамма-активности данный анализ не позволил выявить каких-либо видимых закономерностей (рис. 3, *В, Г*).

Таким образом, мощность фоновой гамма-активности перед совершением ошибочной

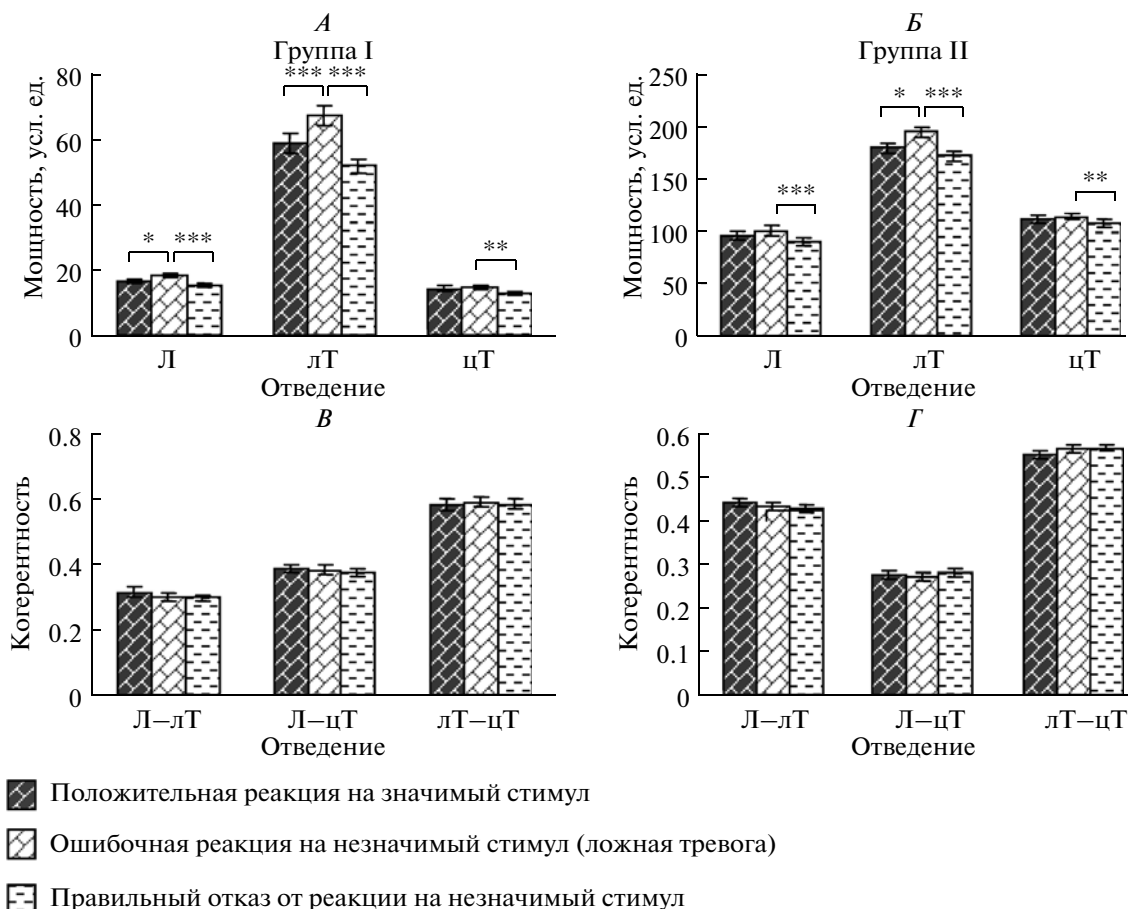


Рис. 3. Фоновая гамма-активность перед предъявлением стимулов при положительной инструментальной реакции, ошибочной реакции и правильном отказе от реакции. А, Б – мощность гамма-активности в группах I (n = 13) и II (n = 27), В и Г – когерентность гамма-активности в группах I (n = 13) и II (n = 27). Остальные обозначения как на рис. 1.

Fig. 3. Background gamma-activity preceding the presentations of stimuli leading to positive instrumental responses, false alarms and correct rejections. А, Б – power of gamma-activity in groups I (n = 13) and II (n = 27), В, Г – coherence of gamma-activity in groups I (n = 13) and II (n = 27). Other designations are the same as on Fig. 1.

реакции на незначимый стимул достоверно выше, чем перед положительной реакцией на значимый.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В представленном исследовании была использована парадигма “активный одд-болл”, модифицированная нами применительно к экспериментам на животных [5]. Характеристики стимулов и поведенческие требования были аналогичны используемым при реализации активного одд-болла на человеке [4, 26 и др.], что позволяет проводить сравнение полученных нами результатов с данными литературы, полученными в исследованиях на человеке. В отличие от сходных экспериментов на человеке, когда испытуемый обычно уверенно

отличает значимые стимулы от незначимых и практически не совершает ошибок, в нашей работе мы имели возможность оценивать колебания уровня внимания в пределах одного опыта по поведенческой реакции животного на стимулы и анализировать фоновую гамма-активность при пропусках реакции и ложных тревогах.

Важен вопрос о том, действительно ли регистрируемая нами гамма-активность генерировалась в мозге животных. Одним из потенциальных источников электрических колебаний в гамма-диапазоне могли оказаться обонятельные луковицы, поскольку референтный электрод располагался в относительной близости от них. Тем не менее контрольные записи, в которых регистрацию ЭЭГ проводили относительно отведения лТ либо относительно заземляю-

шего электрода (располагавшегося в задней части черепа) вместо стандартного референтного электрода, показали, что гамма-активность присутствовала в записи в любом из этих вариантов (в частности, в биполярной паре между отведениями ЛТ и ЦТ). В целом амплитуда гамма-активности оказывалась тем выше, чем больше было расстояние между электродами, составлявшими биполярную пару. Видимо, именно этим объясняется тот факт, что в наших экспериментах амплитуда гамма-активности была максимальной в отведении ЛТ (по сравнению с отведениями Л и ЦТ) – наиболее удаленном от референтного электрода. Вклад миографической активности в регистрируемый ЭЭГ сигнал также не мог быть существенным, поскольку в ходе операции производилось обширное скальпирование черепа животных, и расстояние от электродов до мышц составляло не менее 5–7 мм.

Наши исследования показали отчетливое повышение уровня фоновой гамма-активности в ходе предъявления последовательности незначимых стимулов, который достигал максимума непосредственно перед предъявлением значимого стимула, вслед за чем происходил резкий “сброс” уровня спонтанной активности к более низкому значению. Предположительно в ходе выработки инструментальной реакции в экспериментальной парадигме “активный оддболл” животные обучились тому, что после одного значимого стимула вероятность предъявления следующего значимого стимула вначале остается низкой, а затем увеличивается после следования серии из нескольких незначимых стимулов.

Таким образом, на протяжении некоторого промежутка времени после значимого стимула субъективная необходимость различать стимулы для животного отсутствовала, и по этой причине уровень устойчивого внимания животных снижался. Затем по мере прохождения нескольких незначимых стимулов, когда ожидаемая вероятность появления значимого стимула начинала возрастать, соответственно усиливалось и внимание животного. Похожий эффект отмечен в исследованиях В.Н. Думенко: в экспериментах на собаках, обученных выполнять инструментальное движение, было показано, что как мощность, так и когерентность гамма-ритма увеличиваются в межстимульные интервалы при ожидании условного стимула; это явление интерпретируется авторами как проявление селективного внимания [2].

Показательны результаты сравнения гамма-активности в ситуации совершения инструментального движения и при его отсутствии. Двигательная реакция (как положительная, так и ошибочная) выполнялась в тех случаях, когда мощность спонтанной фоновой гамма-активности перед моментом включения стимула была выше, чем перед невыполнением движения на такой же стимул. Можно предположить, что рост мощности гамма-активности у животных был связан с повышением уровня устойчивого внимания, который способствовал осуществлению реакции. В экспериментах на людях также было показано, что уровень гамма-активности в пределах 10 с перед предъявлением стимула позволял предсказать характер последующей реакции: перед правильной реакцией на стимулы наблюдался повышенный уровень фонового гамма-ритма, в то время как пропуску (невыполнению) реакции на стимул предшествовало его снижение [22].

Как было указано выше, в целом среднее суммарное значение уровня фоновой активности перед незначимыми стимулами (включая как правильные отказы от реакции, так и ложные тревоги) в наших экспериментах было ниже, чем перед значимыми. В то же время сами ошибочные реакции (ложные тревоги) на незначимые стимулы наблюдались при более высоком уровне фоновой гамма-активности, чем правильные реакции на значимые стимулы. Видимо, чрезмерное повышение уровня спонтанной гамма-активности нарушает процесс принятия решения в ответ на незначимый стимул и смещает критерий принятия решения в сторону совершения реакции, даже если она оказывается ошибочной. Это явление можно интерпретировать как состояние “гипервнимания” [29].

Таким образом, в наших экспериментах показано, что уровень фоновой гамма-активности отражает процесс настройки нервной системы на детекцию и различение стимулов. Полученные результаты хорошо согласуются с представлениями Б.И. Котляра и Н.О. Тимофеевой о важнейшей роли тонической активности в организации условнорефлекторной деятельности, показавших зависимость реакции нейронов и поведенческого ответа животного на сигнал от уровня фоновой активации [3].

Полученные нами данные говорят о том, что флуктуации фоновой гамма-активности можно интерпретировать как проявления системы устойчивого (тонического) внимания (sustained attention) [25], которое в настоящее время рас-

считается как самый низший уровень в иерархически организованной системе внимания [7]. Устойчивое внимание представляет собой тоническое состояние, которое создается корковыми ассоциативными системами высокого уровня (нисходящая регуляция, top-down), причем включение этого состояния опосредовано рядом когнитивных процессов (память, ожидание, мотивация и др.). Согласно современным представлениям в организации данного проявления внимания ведущую роль играет фронтально-париетальная система [10, 16, 23].

В контексте полученных данных интересно рассмотреть возможные механизмы внутренней причинной связи между флуктуациями гамма-активности и вниманием. В настоящее время считается, что параметры генерации гамма-ритма в основном определяются текущим уровнем холинергической активации корковых нейронных сетей [11, 13, 27]. Благодаря наличию мощных глутаматергических проекций от префронтальной области коры в базальное крупноклеточное ядро основания переднего мозга (БКЯ) [19, 30] и восходящих холинергических проекций из БКЯ практически во все области коры [24, 28] фронтально-париетальная система внимания получает возможность осуществлять холинергическую модуляцию различных областей коры и переводить их в состояние синхронизации в диапазоне гамма-ритма.

В наших более ранних исследованиях активности нейронов БКЯ при реализации кроликами сходной инструментальной реакции (отрицательного движения ухом) в ответ на звуковые стимулы было показано, что фоновая активность нейронов БКЯ позволяет с высокой достоверностью предсказать выполнение/пропуск двигательного ответа [8].

Ранее нами уже было высказано предположение, что холинергическая иннервация обеспечивает уровень активации коры больших полушарий, необходимый для привлечения внимания, и создает условия для обработки информации о поступившем стимуле [8], а возникающий гамма-ритм отражает характер происходящего при этом процесса обработки информации. Полученные результаты соответствуют этому предположению, так как выявленные нами колебания уровня гамма-активности, видимо, отражают преднастройку нейронных сетей на селективную детекцию стимулов [9, 11, 16]. Математическое моделирование нервных сетей, выполненное К. Бергером с соавторами, показало, что синхронизация клеток коры в диапазоне гамма-ритма,

возникающая при воздействии на них ацетилхолина, усиливает реакцию сети на сенсорный стимул и снижает ее порог [11]. Такой подход позволил авторам успешно смоделировать эффекты устойчивого внимания и контрастирования реакции на два разных стимула. Для дальнейшей проверки предположения о роли холинергической активации в обеспечении внимания необходимо непосредственно оценить активность холинергической системы животного при реализации поведенческой задачи, использованной в настоящей работе.

В заключение следует отметить, что согласно полученным нами результатам гамма-активность является адекватным физиологическим показателем внимания у кроликов при реализации парадигмы “активный одд-болл”, а примененная поведенческая задача может быть использована для более детального нейрофизиологического изучения мозговых механизмов генерации гамма-ритма в связи со вниманием и другими когнитивными процессами.

ВЫВОДЫ

1. Фоновая гамма-активность отражает процесс настройки нервной системы на распознавание стимулов и реагирование на них. Мощность и когерентность фоновой гамма-активности можно интерпретировать как нейрофизиологический показатель уровня устойчивого (тонического) внимания.

2. Ожидание значимого стимула и соответствующее ему усиление устойчивого (тонического) внимания сопровождается повышением мощности и когерентности фоновой гамма-активности.

3. Адекватное реагирование на значимый и незначимый стимулы реализуется на определенном уровне фоновой гамма-активности, который, вероятно, соответствует оптимальному уровню устойчивого внимания. Снижение этого уровня приводит к пропускам двигательной реакции на значимый стимул, а повышение — наоборот, к ошибочным реакциям на незначимый стимул (ложным тревогам).

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 02-04-48190 и 05-04-49820).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Данилова Н.Н., Астафьев С.В. Внимание человека как специфическая связь ритмов ЭЭГ с вол-

- новыми модуляторами сердечного ритма. Журн. высш. нерв. деят. 2000. 50(5): 791–804.
2. *Думенко В.Н.* Высокочастотные компоненты ЭЭГ и инструментальное обучение. М.: Наука, 2006. 151 с.
 3. *Котляр Б.И., Тимофеева Н.О.* Тонические механизмы условного рефлекса. Успехи физиол. наук. 1986. 17(3): 3–21.
 4. *Наатанен Р.* Внимание и функции мозга. М.: Изд-во МГУ, 1998. 560 с.
 5. *Семикоппная И.И., Чернышев Б.В., Панасюк Я.А., Тимофеева Н.О.* Модель парадигмы необычного стимула (одд-болл) для кроликов. Механизмы адаптивного поведения. Тез. докл. СПб., 2005: 81–82.
 6. *Сорокина Н.Д., Селицкий Г.В., Косицын Н.С.* Нейробиологические исследования биоэлектрической активности мозга в диапазоне гамма-ритма у человека. Успехи физиол. наук. 2006. 37(3): 3–10.
 7. *Уточкин И.С.* Теоретические и эмпирические основания уровневого подхода к вниманию. Психология. Журн. Высш. школы экономики. 2008. 5(3): 31–66.
 8. *Чернышев Б.В., Панасюк Я.А., Семикоппная И.И., Тимофеева Н.О.* Активность нейронов базального крупноклеточного ядра при реализации инструментального условного рефлекса. Журн. высш. нерв. деят. 2003. 53(5): 633–645.
 9. *Baird B.* An oscillating cortical model of auditory attention and electrophysiology. Neurocomputing. 1999. 26-27: 319–328.
 10. *Berger A., Posner M.I.* Pathologies of brain attentional networks. Neurosci. Biobehav. Rev. 2000. 24(1): 3–5.
 11. *Börgers C., Epstein S., Kopell N.J.* Background gamma rhythmicity and attention in cortical local circuits: a computational study. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005. 102: 7002–7007.
 12. *Bouyer J.J., Montaron M.F., Rougeul A., Buser P.* Parietal electrocortical rhythms in the cat: their relation to a behavior of focused attention and possible mesencephalic control through a dopaminergic pathway. C.R. Seances. Acad. Sci. 1980. 291: 779–783.
 13. *Cape E.G., Jones B.E.* Effects of glutamate agonist versus procaine microinjections into the basal forebrain cholinergic cell area upon gamma and theta EEG activity and sleep-wake state. Eur. J. Neurosci. 2000. 12: 2166–2184.
 14. *Debener S., Hermann C.S., Kranczoch C., Gembris D., Engel A.K.* Top-down attentional processing enhances evoked gamma band activity. Neuroreport. 2003. 14: 683–686.
 15. *Dehaene S., Changeux J.P.* Ongoing spontaneous activity controls access to consciousness: a neuronal model for inattentive blindness. PLoS. Biol. 2005. 3(5): e141.
 16. *Engel A.K., Fries P., Singer W.* Dynamic prediction: oscillations and synchrony in top-down processing. Nat. Rev. Neurosci. 2001. 2: 704–716.
 17. *Fifkova E., Marsala J.* Stereotaxic atlases for the cat, rabbit and rat. Electrophysiological Methods in Biological Research. Eds Bures J., Petran M. N.Y.: Acad. Press. 1967. 731 p.
 18. *Fries P., Reynolds J., Rorie A.E., Desimone R.* Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. Science. 2001. 291: 1560–1563.
 19. *Golmayo L., Nuñez A., Zaborszky L.* Electrophysiological evidence for the existence of a posterior cortical-prefrontal-basal forebrain circuitry in modulating sensory responses in visual and somatosensory rat cortical areas. Neuroscience. 2003. 119(2): 597–609.
 20. *Gross D.W., Gotman J.* Correlation of high-frequency oscillations with the sleep-wake cycle and cognitive activity in humans. Neuroscience. 1999. 94: 1005–1018.
 21. *Herrmann C.S., Knight R.T.* Mechanisms of human attention: event-related potentials and oscillations. Neurosci. Behav. Rev. 2001. 25: 465–476.
 22. *Makeig S., Jung T.P.* Tonic, phasic, and transient EEG correlates of auditory awareness in drowsiness. Cogn. Brain Res. 1996. 4: 15–25.
 23. *Mesulam M.M.* From sensation to cognition. Brain. 1998. 121(Pt 6): 1013–1052.
 24. *Mesulam M.M., Mufson E.J., Wauner B.H., Levey A.I.* Central cholinergic pathways in the rat: an overview based on an alternative nomenclature (Ch1-Ch6). Neuroscience. 1983. 10: 1185–1201.
 25. *Parasuraman R.* Sustained attention in detection and discrimination. Varieties of Attention. Eds Parasuraman R., Davies D.R. Orlando, FL: Acad. Press. 1984: 243–269.
 26. *Polich J.* Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. Clin. Neurophysiol. 2007. 118(10): 2128–2148.
 27. *Rodriguez R., Kallenbach U., Singer W., Munk M.H.* Short- and long-term effects of cholinergic modulation on gamma oscillations and response synchronization in the visual cortex. J. Neurosci. 2004. 24: 10369–10378.
 28. *Saper C.B.* Organization of cerebral cortical afferent systems in the rat. II. Magnocellular basal nucleus. J. Comp. Neurol. 1984. 222: 313–342.
 29. *Sarter M., Bruno J.P.* Cortical cholinergic inputs mediating arousal, attentional processing and dreaming: differential afferent regulation of the basal forebrain by telencephalic and brainstem afferents. Neuroscience. 2000. 95(4): 933–952.
 30. *Zaborszky L., Gaykema R.P., Swanson D.J., Cullinan W.E.* Cortical input to the basal forebrain. Neuroscience. 1997. 79(4): 1051–1078.