

УДК 612.821.6

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСЦИЛЛЯТОРНОЙ АКТИВНОСТИ И МЕЖСТРУКТУРНЫХ ВЗАИМОТНОШЕНИЙ В ЛИМБИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ

Асташева Е.В.

УРАН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН»,
Пуцзино, e-mail: litgara@rambler.ru

У бодрствующих морских свинок производили внутримозговую регистрацию ЭЭГ параллельно в различных структурах лимбической системы: гиппокампе, зубчатой фасции, септуме, миндалине, супрамамиллярном ядре, таламусе и энторинальной коре. Показано наличие тета-, альфа-, гамма- и рипплз осцилляций во всех исследуемых образованиях. Тета-ритм имел достаточно высокую экспрессию во всех структурах; наибольшая мощность тета-осцилляций наблюдалась в таламусе, супрамамиллярном ядре и гиппокампе. Обнаружена высокая корреляция на тета-частоте гиппокампа и септума с другими лимбическими образованиями. Мощность альфа-ритма в изучаемых образованиях оказалась намного слабее; выявлена также более низкая корреляция активностей всех структур на этой частоте. Гамма- и рипплз осцилляции по мощности имели низкую выраженность; активность структур в этих ритмических полосах была слабо скоррелирована.

Ключевые слова: осцилляции, лимбическая система, кросскорреляция

INVESTIGATION OF OSCILLATORY ACTIVITY AND INTERRELATIONS OF STRUCTURES IN THE LIMBIC SYSTEM OF THE BRAIN

Astasheva E.V.

*Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences,
Puchino, e-mail: litgara@rambler.ru*

Intrabrain EEG in awake guinea pigs recorded in parallel in different structures of limbic system: hippocampus, dentate gyrus, septum, amigdala, supramammillar nucleus, thalamus and entorhinal cortex. The existence of theta-, alpha-, gamma-, and ripples oscillations were shown in all investigated formations. Theta rhythm had relative high expression in all structures; greatest power was in the thalamus, supramammillar nucleus and hippocampus. High correlation on the theta band was detected for the hippocampus and septum with other limbic formations. The power of alpha rhythm in the investigated structures was much weakly; also it was revealed a lower correlation of the activities of all structures on this band. Gamma- and ripples oscillations had low expression; the activity of the structures on these rhythmical bands was weakly correlated.

Keywords: oscillations, limbic system, crosscorrelation

В настоящее время в нейрофизиологии возрос интерес к осцилляторным процессам; при этом усилия исследователей направлены на выяснение функционального значения отдельных частотных полос в работе мозга. Тета-осцилляции (4–10 Гц), имеющие септо-гиппокампальное происхождение [4], регистрируют преимущественно в гиппокампе и неокортексе [5] и рассматривают как механизм внимания и памяти [9]. Альфа-ритм (8–12 Гц), генерация которого обеспечивается таламо-кортикальной сетью [3], традиционно рассматривался как ритм «бездействия»; однако в настоящее время накапливаются факты, указывающие на его когнитивные функции [3]. Гамма-осцилляции (40–80 Гц), имеющие внутригиппокампальное происхождение [6], наблюдаются во время многих видов поведения; они важны для интеграции сигналов [10]. Много внимания уделяется также анализу роли сверхбыстрых рипплз-осцилляций (100–200 Гц), участвующих в обработке информации и консолидации памяти [8]. Обзор литературы показывает, что осцилляции в различных частотных диапазонах регистрируются пре-

имущественно в гиппокампе и неокортексе. В то же время остается неизвестным, могут ли разные типы осцилляций присутствовать в различных структурах при одном и том же уровне активации мозга, какова степень их выраженности, и как генерация ритмической активности сказывается на межструктурных взаимодействиях. Решение этих вопросов может способствовать пониманию механизмов работы мозга.

Целью данной работы было изучение спектрального состава ЭЭГ, параллельно регистрируемой во многих лимбических структурах мозга у морских свинок, и исследование межструктурных взаимодействий в различных частотных диапазонах посредством изменения коэффициента кросскорреляции.

Материалы и методы исследования

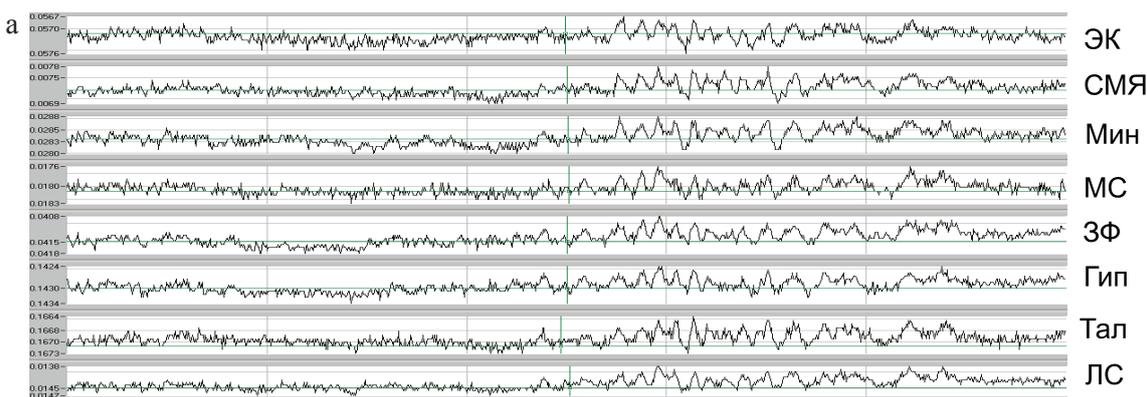
Эксперименты на морских свинках, находящихся в состоянии спокойного бодрствования ($n = 6$), проведены в соответствии с международными нормами этического обращения с животными. За неделю до начала опытов животным вживляли монополярные электроды для отведения ЭЭГ в различные структуры лимбической системы: в поле СА1 гиппокампа, центральное ядро миндалины, супрамамиллярное ядро (СМЯ), медиодорзальное ядро таламуса и энто-

ринальную кору, медиальное септальное ядро (МС), латеральное септальное ядро (ЛС), зубчатую фасцию (ЗФ). Расчет стереотаксических координат производился по атласу. Референтный электрод ввинчивали в затылочную кость. Компьютерную регистрацию ЭЭГ в перечисленных структурах осуществляли в течение 6 дней, по 30 минут. Определяли частотную (в Гц) и мощностную (в $\text{мВ}^2/\text{Гц}$) характеристики тета – (4–8 Гц), альфа – (10–12 Гц), гамма – (40–80 Гц) и сверхбыстрых рипплз (100–200 Гц) осцилляций, а также корреляционные межструктурные отношения в этих полосах частот. В процессе анализа строили кросскорреляционные гистограммы (КК) и вычисляли коэффициент кросскорреляции (Ккр), по величине кото-

рого судили о степени взаимосвязи между структурами. Для статистического анализа применяли линейную модель одновариантного анализа (one-way ANOVA).

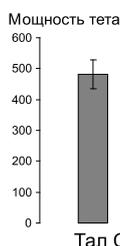
Результаты исследований и их обсуждение

При регистрации ЭЭГ параллельно в различных структурах лимбической системы (гиппокампе, зубчатой фасции, септуме, миндалине, супрамамиллярном ядре, таламусе и энторинальной коре) показано наличие тета-, альфа-, гамма- и рипплз осцилляций (рисунок).

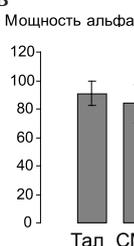


1 с

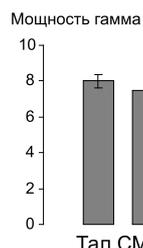
б



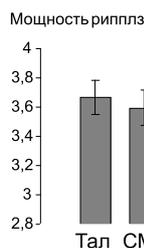
в



г



д



Полевая активность (ЭЭГ) и мощность осцилляций ($\text{мВ}^2/\text{Гц}$) в различных частотных диапазонах в восьми структурах лимбической системы:
 а – online запись ЭЭГ в восьми структурах в программе LGraph 2.2 версия 2.27. Слева показаны значения амплитуды волн в вольтах. Обозначения структур: ЭК – энторинальная кора; СМЯ – супрамамиллярное ядро; Мин – миндалина; МС – медиальная септальная область; ЗФ – зубчатая фасция; Гип – гиппокамп; Тал – таламус; ЛС – латеральное ядро септума;
 б – мощность тета-ритма ($\text{мВ}^2/\text{Гц}$) для исследуемых восьми структур лимбической системы. Различия достоверны при $P < 0,05$ для ЭК и гиппокампа, ЭК и ЛС, миндалины и таламуса, МС и таламуса;
 в – мощность альфа-ритма. Различия достоверны при $P < 0,05$ для ЭК и гиппокампа, ЭК и таламуса, ЭК и ЛС, миндалины и таламуса, МС и таламуса;
 г – мощность гамма-ритма. Различия достоверны при $P < 0,05$ для ЭК и СМЯ, ЭК и ЗФ, ЭК и таламуса, СМЯ и ЗФ, миндалины и таламуса, МС и таламуса, ЗФ и гиппокампа, ЗФ и таламуса, ЗФ и ЛС;
 д – мощность рипплз для исследуемых структур лимбической системы. Различия недостоверны для всех структур

Тета-осцилляции. Анализ ЭЭГ в полосе 4–8 Гц выявил ритмический пик на частоте $4,2 \pm 0,007$ Гц. Наибольшая мощность ритма была обнаружена в таламусе ($481,1 \pm 47,2$), СМЯ ($411,5 \pm 63,1$), ЛС ($394,8 \pm 48,9$) и гиппокампе ($377,1 \pm 54,8$ мВ²/Гц), в которых выраженность тета-осцилляций достоверно не различалась. В миндалине, МС, ЗФ и энторинальной коре мощность тета-ритма была

достоверно ниже; внутри этой группы структур значимых различий по данному параметру не обнаружено (детали см. на рисунке, б). Коэффициент кросскорреляции (Ккр) на тета-частоте был наиболее высок между следующими структурами: МС и ЛС (Ккр = 0,6), миндалиной и ЛС (0,55), миндалиной и МС (0,53), гиппокампом и ЗФ (0,52), гиппокампом и ЛС (0,51), МС и СМЯ (0,50) (таблица).

Кросскорреляционные взаимоотношения структур лимбической системы

Ккр тета	1	2	3	4	5	6	7
1	1						
2	0,49 ± 0,045						
3	0,35 ± 0,04	0,48 ± 0,05					
4	0,39 ± 0,033	0,5 ± 0,037	0,53 ± 0,045				
5	0,34 ± 0,067	0,2 ± 0,061	0,13 ± 0,047	0,23 ± 0,042			
6	0,29 ± 0,05	0,12 ± 0,059	0,09 ± 0,045	0,31 ± 0,05	0,52 ± 0,081		
7	0,45 ± 0,038	0,38 ± 0,076	0,4 ± 0,033	0,24 ± 0,064	0,22 ± 0,048	0,15 ± 0,065	
8	0,42 ± 0,035	0,49 ± 0,037	0,55 ± 0,04	0,6 ± 0,066	0,31 ± 0,052	0,51 ± 0,017	0,32 ± 0,061
Ккр альфа	1	2	3	4	5	6	7
1	1						
2	0,53 ± 0,057						
3	0,27 ± 0,082	0,47 ± 0,06					
4	0,35 ± 0,046	0,45 ± 0,047	0,54 ± 0,035				
5	0,55 ± 0,031	0,38 ± 0,048	0,38 ± 0,033	0,31 ± 0,043			
6	0,36 ± 0,059	0,36 ± 0,038	0,35 ± 0,036	0,35 ± 0,038	0,54 ± 0,08		
7	0,53 ± 0,046	0,47 ± 0,053	0,5 ± 0,036	0,36 ± 0,048	0,46 ± 0,045	0,38 ± 0,044	
8	0,46 ± 0,052	0,53 ± 0,052	0,61 ± 0,043	0,59 ± 0,057	0,44 ± 0,045	0,52 ± 0,033	0,53 ± 0,037
Ккр гамма	1	2	3	4	5	6	7
1	1						
2	0,23 ± 0,046						
3	0,15 ± 0,018	0,13 ± 0,028					
4	0,14 ± 0,02	0,08 ± 0,044	0,25 ± 0,019				
5	0,18 ± 0,016	0,11 ± 0,024	0,17 ± 0,015	0,14 ± 0,023			
6	0,15 ± 0,025	0,1 ± 0,041	0,19 ± 0,014	0,15 ± 0,025	0,28 ± 0,032		
7	0,2 ± 0,02	0,16 ± 0,031	0,21 ± 0,016	0,15 ± 0,023	0,21 ± 0,016	0,17 ± 0,015	
8	0,16 ± 0,016	0,11 ± 0,049	0,23 ± 0,019	0,25 ± 0,036	0,15 ± 0,022	0,24 ± 0,02	0,19 ± 0,016
Ккр рипплз	1	2	3	4	5	6	7
1	1						
2	-0,02 ± 0,026						
3	-0,02 ± 0,007	-0,003 ± 0,008					
4	-0,02 ± 0,006	0,004 ± 0,007	-0,01 ± 0,007				
5	-0,02 ± 0,005	-0,006 ± 0,008	-0,01 ± 0,006	-0,008 ± 0,005			
6	-0,01 ± 0,005	0,002 ± 0,011	-0,02 ± 0,005	-0,003 ± 0,005	-0,02 ± 0,008		
7	-0,02 ± 0,008	-0,004 ± 0,007	-0,016 ± 0,006	-0,007 ± 0,007	-0,01 ± 0,006	-0,01 ± 0,008	
8	-0,02 ± 0,005	0,001 ± 0,01	-0,01 ± 0,004	-0,03 ± 0,006	-0,02 ± 0,006	-0,003 ± 0,006	-0,01 ± 0,005

Примечание. Кросскорреляционные взаимоотношения структур лимбической системы (обозначены номерами): 1 – энторинальная кора; 2 – супрамамиллярное ядро; 3 – миндалина; 4 – медиальная септальная область; 5 – зубчатая фасция; 6 – гиппокамп; 7 – таламус; 8 – латеральное септальное ядро. Приведены коэффициенты кросскорреляции (Ккр) для взаимодействия структур в тета-, альфа-, гамма- и рипплз-диапазонах. Выделены относительно высокие значения Ккр (превышающие 0,4).

Альфа-осцилляции. В исследуемых структурах частота альфа-ритма варьировалась в очень узком диапазоне: от 10,10 до 10,24 Гц ($10,18 \pm 0,035$ Гц). Мощность осцилляций на этой частоте была существенно ниже, чем таковая тета-ритма. Наибольшая мощность альфа-ритма обнаружилась в таламусе ($91 \pm 8,2$ мВ²/Гц), в СМЯ ($83,9 \pm 13,5$ мВ²/Гц), в ЛС ($72,6 \pm 9,0$ мВ²/Гц) ($72,1 \pm 9,5$ мВ²/Гц) и в гиппокампе ($72,1 \pm 9,5$ мВ²/Гц) (рисунок, в). Коэффициент кросскорреляции (Ккр) для альфа-частоты был наиболее высок (0,5–0,6) между следующими структурами: амигдала-ЛС (0,61), МС-ЛС (0,6), ЭК-ЗФ (0,55), амигдала-МС (0,54), ЗФ-гиппокамп (0,54), СМЯ-ЛС (0,53), ЭК-СМЯ (0,53), ЭК-таламус (0,53), таламус-ЛС (0,53), гиппокамп-ЛС (0,52) (см. таблицу).

Гамма-осцилляции. В различных структурах частота гамма-ритма составляла от 45,4 до 49,5 Гц (центральная частота $47,9 \pm 0,69$ Гц). Мощность осцилляций на этой частоте во всех структурах была более чем на порядок ниже, чем на тета- и альфа-частотах. Наибольшая мощность гамма-ритма на основной частоте обнаруживалась в таламусе ($8 \pm 0,36$ мВ²/Гц) и в СМЯ ($7,47 \pm 0,6$ мВ²/Гц) (рисунок, г). Существенным моментом являлось обнаружение невысокого коэффициента кросскорреляции (Ккр) по гамма-частоте по сравнению с таковым для тета- и альфа-осцилляций: по всем структурам Ккр был ниже 0,3 (см. таблицу).

Рипплз-осцилляции. Пик амплитуды на рипплз-частотах в различных структурах выявлялся в диапазоне от 135,4 до 143 Гц (центральная частота $139,8 \pm 1,04$ Гц). По сравнению с другими осцилляциями для этого ритма выявлена самая слабая выраженность во всех исследуемых структурах. Наиболее отчетливыми и почти равными по выраженности рипплз-осцилляции были в таламусе, ЭК и гиппокампе (от $3,7 \pm 0,12$ в таламусе до $3,54 \pm 0,12$ мВ²/Гц в гиппокампе) (рисунок, д). Проведенный анализ показал низкую отрицательную корреляцию по рипплз-осцилляциям между всеми структурами (см. таблицу).

Настоящая работа впервые показала генерацию медленных (тета, альфа), быстрых (гамма) и сверхбыстрых (риплз) осцилляций в структурах лимбической системы у морских свинок в состоянии спокойного бодрствования. Наиболее отчетливо выявлялся тета-ритм; при этом самым мощным он был в таламусе, СМЯ, гиппокампе и латеральном ядре септума (различия в мощности недостоверны). В остальных структурах тета-осцилляции были значительно слабее; при этом разница в степе-

ни их экспрессии в этой группе структур и первой группе была почти двукратной. Такое же существенное различие наблюдалось и в экспрессии альфа-ритма, при этом наибольшая его мощность наблюдалась в таламусе, а наименьшая – в энторинальной коре. Относительно гамма- и рипплз-осцилляций отличия между структурами были незначительными, вероятно, потому, что сама ритмическая активность была слабой. Мы пока не можем объяснить различий в степени выраженности тета- и альфа-осцилляций в исследуемых структурах. Существует большое разнообразие клеточных и сетевых механизмов, обеспечивающих генерацию осцилляций, которые в определенной степени (но далеко не достаточно) изучены лишь для кортикальных структур. Влияния одиночных нейронов на сетевые осцилляции могут зависеть от их резонансных и пейсмекерных свойств, а также определяться принципами их фазовой синхронизации. Для выявляемых у бодрствующих животных кортикальных ритмов сетевая синхронизация зависит в основном от синаптического торможения, либо через множественное торможение в интернейронной сети, либо в реципрокной цепи, через возвратное торможение между возбуждающими и тормозными нейронными популяциями [см. обзор 10].

При сопоставлении интенсивности межструктурных взаимодействий в каждом из анализируемых нами диапазонов ритмической активности выявился интересный факт: чем сильнее были выражены осцилляции, тем интенсивнее выявлялись взаимодействия изучаемых структур. Нами была обнаружена достаточно высокая для состояния спокойного бодрствования корреляция активностей гиппокампа и МС с другими структурами лимбической системы на тета-частоте. Это показывает, что именно во время генерации тета-ритма осуществляется наиболее тесное взаимодействие изучаемых структур у бодрствующих животных.

Изучению межструктурных взаимодействий в настоящее время уделяется большое внимание, т.к. эти процессы играют важную роль в организации высших функций мозга. Предполагается, что для включения внимания при обучении, запоминании и других когнитивных функциях необходима гибкая и быстрая (в пределах сотен миллисекунд) перестройка коммуникаций различных нейронных образований. Осуществление таких быстрых перестроек, в которых не могут быть задействованы анатомические связи, возможно за счет изменений в ритмической активно-

сти [1, 2, 3, 5, 7]. Недавно была предложена гипотеза, в которой предполагается, что эффективные взаимодействия между нейронными популяциями поддерживаются при наличии когерентных осцилляций в этих популяциях («communication through coherence») [7]. По этой гипотезе осцилляции обеспечивают ритмическую модуляцию нейронной возбудимости, которая влияет на чувствительность синаптических входов и на вероятность генерации спайков (на выходе); таким образом, ритмическое повышение нейронной возбудимости обеспечивает временные окна для коммуникаций и может динамически модулироваться когнитивными потребностями.

Заключение

В работе впервые показано, что во всех изучаемых структурах лимбической системы хорошо выражены тета-осцилляции; характерна также высокая корреляция на тета-частоте активности гиппокампа и медиальной септальной области с другими структурами. Альфа-ритм был выражен значительно слабее; гамма- и рипплз-осцилляции по мощности были крайне низки, а активность структур на этих частотах скоррелирована слабо. Это свидетельствует о меньшей (по сравнению с тета-ритмом) функциональной роли активности в диапазоне альфа-, гамма- и рипплз-частот во взаимодействии лимбических структур во время спокойного бодрствования.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 09-04-00261-а), Министерства образования и науки РФ (номер проекта 2.1.1/2280) и ФЦП «Научные и на-

учно-педагогические кадры инновационной России (№ Госконтракта П601).

Список литературы

1. Anderson K.L., Rajagovindan R., Ghacibeh G.A., Meador K.J., Ding M. // *Cereb. Cortex.* – 2010. – Vol. 20, № 7. – P. 1604–1612.
2. Benchenane K., Tiesinga P.H., Battaglia F.P. Oscillations in the prefrontal cortex: a gateway to memory and attention // *Curr. Opin. Neurobiol.* – 2011. – Vol. 21. – P. 475–485.
3. Bollimunta A., Mo J., Schroeder C.E., Ding M. // *J. Neurosci.* – 2011. – Vol. 31, №13. – P. 4935–4943.
4. Buzsáki G. Theta oscillations in the hippocampus // *Neuron.* – 2002. – Vol. 33, № 3. – P. 325–340.
5. Colgin L.L. Oscillations and hippocampal–prefrontal synchrony // *Curr. Opin. Neurobiol.* – 2011, Vol. 21. – P. 467–474.
6. Csicsvari J., Jamieson B., Wise K.D., Buzsáki G. // *Neuron.* – 2003. – Vol. 37, № 2. – P. 311–322.
7. Fries P. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence // *Trends Cogn. Neurosci.* – 2005. – Vol. 9, № 10. – P. 474–480.
8. Girardeau G., Zugaro M. Hippocampal ripples and memory consolidation // *Curr. Opin. Neurobiol.* – 2011. – Vol. 21. – P. 452–459.
9. Vinogradova O.S. Expression, control and probable functional significance of the neuronal theta-rhythm // *Progr. Neurobiol.* – 1995. – Vol. 45, № 6. – P. 523–583.
10. Wang X.-J. Neurophysiological and Computational Principles of Cortical Rhythms in Cognition // *Physiol. Rev.* – 2010. – Vol. 90, № 3. – P. 1195–1268.

Рецензенты:

Семенова Т.П., д.б.н., профессор, в.н.с. Учреждения Российской академии наук «Институт биофизики клетки РАН», г. Пущино;

Лосева Е.В., д.б.н., гл.н.с. Учреждения Российской академии наук «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 29.09.2011.