

Сучков Дмитрий Сергеевич

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

03.03.01 – физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Казань – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (ФГАОУ ВО КФУ)

- Научный руководитель:** **Минлебаев Марат Гусманович**
кандидат медицинских наук
- Официальные оппоненты:** **Малышев Алексей Юрьевич**
доктор биологических наук, профессор РАН,
директор Института высшей нервной
деятельности и нейрофизиологии РАН
- Мухамедьяров Марат Александрович**
доктор медицинских наук, доцент, профессор
кафедры нормальной физиологии, начальник
отдела международного сотрудничества
ФГБОУ ВО «Казанский государственный
медицинский университет»
- Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова»

Защита диссертации состоится «24» декабря 2019 г. в «13⁰⁰» часов на заседании диссертационного совета Д 220.034.02 при ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» по адресу: 420029, г. Казань, Сибирский тракт, 35.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» и на сайте <http://www.казветакадемия.рф>

Автореферат разослан «__» октября 2019 г. и размещен на сайтах <http://www.vak.ed.gov.ru> и <http://www.казветакадемия.рф>

Ученый секретарь
диссертационного совета

Асрутдинова Резиля Ахметовна

1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (M. Benders et al., 2015; Y. Bando et al., 2016). 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 (H. Van der Loos, T. Woolsey, 1973). В этот период, происходит сегрегация проекционных полей вибрисс (O. Mitrukina et al., 2015). 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 (H. Van der Loos, T. Woolsey, 1973; K. Fox 1992). Кроме того, первая неделя после рождения является периодом повышенной пластичности бочонковой коры (D. Simons, P. Land, 1987). Таким образом, развитие соматосенсорной коры головного мозга новорожденных крыс во время первой недели постнатального периода во многом определяется именно наличием активности (R. Khazipov et al. 2004; J. Yang et al. 2009; M. Minlebaev et al. 2011; C. Cirelli, G. Tononi, 2015; H. Luhmann, R. Khazipov, 2017).

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 (R. Khazipov et al., 2004; J. Yang et al., 2009; M. Minlebaev et al., 2011; C. Cirelli, G. Tononi, 2015). 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 (W. Singer, 2001; M. Minlebaev et al., 2011). Поэтому, можно рассматривать раннюю гамма осцилляцию как ритм вертикальной синхронизации между топографически связанными между собой кортикальным и таламическим

представительством вибриссы (M. Minlebaev et al., 2011). 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 (R. Khazipov et al., 2004; M. Minlebaev et al., 2007; J. Yang et al., 2009; C. Cirelli, G. Tononi, 2015; H. Luhmann, R. Khazipov, 2017) 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 (D. Akhmetshina et al., 2016). 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) (M. Milh et al., 2007; M. Vecchierini et al., 2007; N. Koolen et al., 2016). Более того, в последних исследованиях активности аудиторной коры недоношенных детей было

обнаружено наличие ритмов подобных ранней гамма осцилляции (А. Kaminska et al., 2017). 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 (Р. Nevalainen et al., 2015; А. Kaminska et al., 2017), 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 мультিকлеточной 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 (Л.С. Шарипзянова и др., 2017). 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 (B. MacVicar, D. Hochman, 1991). 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. (A. Grinvald et al., 1986). Кроме того во время возбуждения меняются также и физические размеры нейронов, что в первую очередь связано с интенсивным транспортом ионов и воды (F. Jobsis, 1977; S. Matcher et al., 1994). 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.

Степень достоверности 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.

2 ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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). 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. Животное, закрепленное к стереотаксическому аппарату посредством кольцевого держателя, дополнительно оборачивалось ватой для обеспечения условий

схожих с условиями материнского гнезда. Под новорожденной крысой также располагался термоковрик с подогревом до 35-37 °С 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 внутривенно (концентрация 1 г/кг).

2.1.3 Протокол стимуляции вибрисс

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

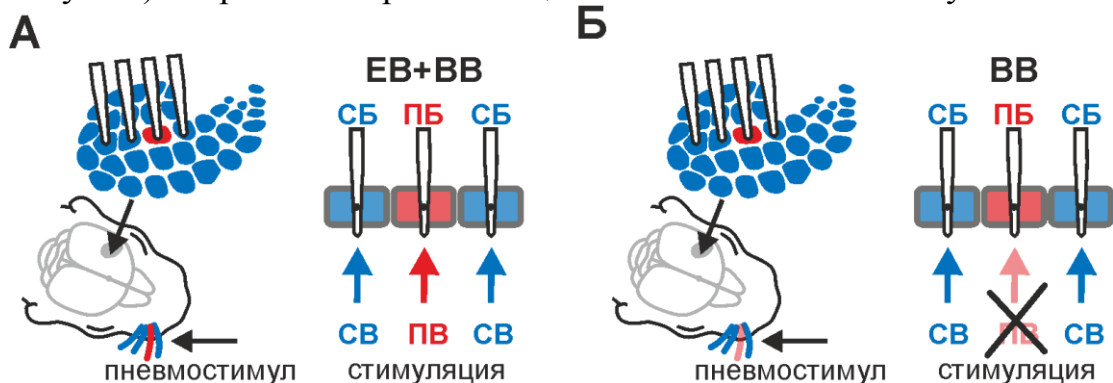


Рисунок 1- А) Схема эксперимента с одновременной стимуляцией множества вибрисс. Одна из вибрисс (ПВ) и соответствующее ей представительство в бочонковой коре (ПБ) выбрано как “принципиальное” (красный). Все остальные вибриссы (СВ) и соответствующие им представительства в бочонковой коре (СБ) обозначаются как “соседние” (синий). При этом все вибриссы получают прямой сенсорный вход во время стимуляции. Б) Схема эксперимента с одновременной стимуляцией множества вибрисс при исключении одной из вибрисс из коллективной стимуляции (ВВ). 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 стимуляции. Многоплечевые многоканальные электроды размещены в бочонковой коре таким образом, чтобы каждое плечо оказалось в одном из представительства вибрисс. Рисунок заимствован (с изменениями) из статьи (D. Suchkov et al., 2018).

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 высокомоощных 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 (O. Mitrukhina et al., 2015). Отраженный от бочонковой коры свет регистрировался с помощью ПЗС камеры. 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. Все значения, превышающие 3 стандартных отклонения (по методу jackknife) от среднего значения опорного региона (выбранного априори за пределами возможного ВОС) были определены как ВОС (M. Sintsov et al., 2016). Полученный усредненный по площади сигнал был инвертирован для лучшей визуализации кинематики ВОС.

2.1.5 Регистрация электрофизиологического сигнала

Для внеклеточной электрофизиологической регистрации электрической активности бочонковой коры были использованы многоплечевые многоканальные электроды (Neuronexus Technologies, United States). 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 таламорецепиентного 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 локального полевого потенциала (ЛПП), а также наблюдение при этом вызванной мультিকлеточной активности (МКА) (M. Minlebaev et al., 2009; J. Yang et al., 2013; O. Mitrukhina et al., 2015); 2) доминирование в ЛПП и МКА осцилляций в гамма частоте (M. Minlebaev et al., 2011). 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 (S. Chung et al., 2002). Зарегистрированный электрический сигнал был усилен ($\times 10000$) 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. Для различения местоположения регистрирующих каналов электрода были введены следующие обозначения: принципиальным бочонком (ПБ) обозначается представительство вибриссы с опорным ЛПП и МКА для анализа данных. Остальные представительства обозначались как соседние бочонки (СБ).

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. 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 $>99.9\%$) (O. Mitrukhina et al. 2015). 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 Анализ синхронности мультиклеточной активности разных регионов головного мозга

Для оценки синхронизации МКА разных представительств вибрисс был использован алгоритм поиска синхронных событий (Q. Quiroga et al., 2002). Единичные потенциалы действия в МКА двух представительств (ПБ и СБ, Рисунок 2А) считались синхронными если ПД СБ попадал в окно, длительность которого составляла 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 2А2-3. Превышение доверительного интервала, полученного таким образом среднего уровня синхронности, оценивалось как достоверное значение уровня синхронности исходных данных.

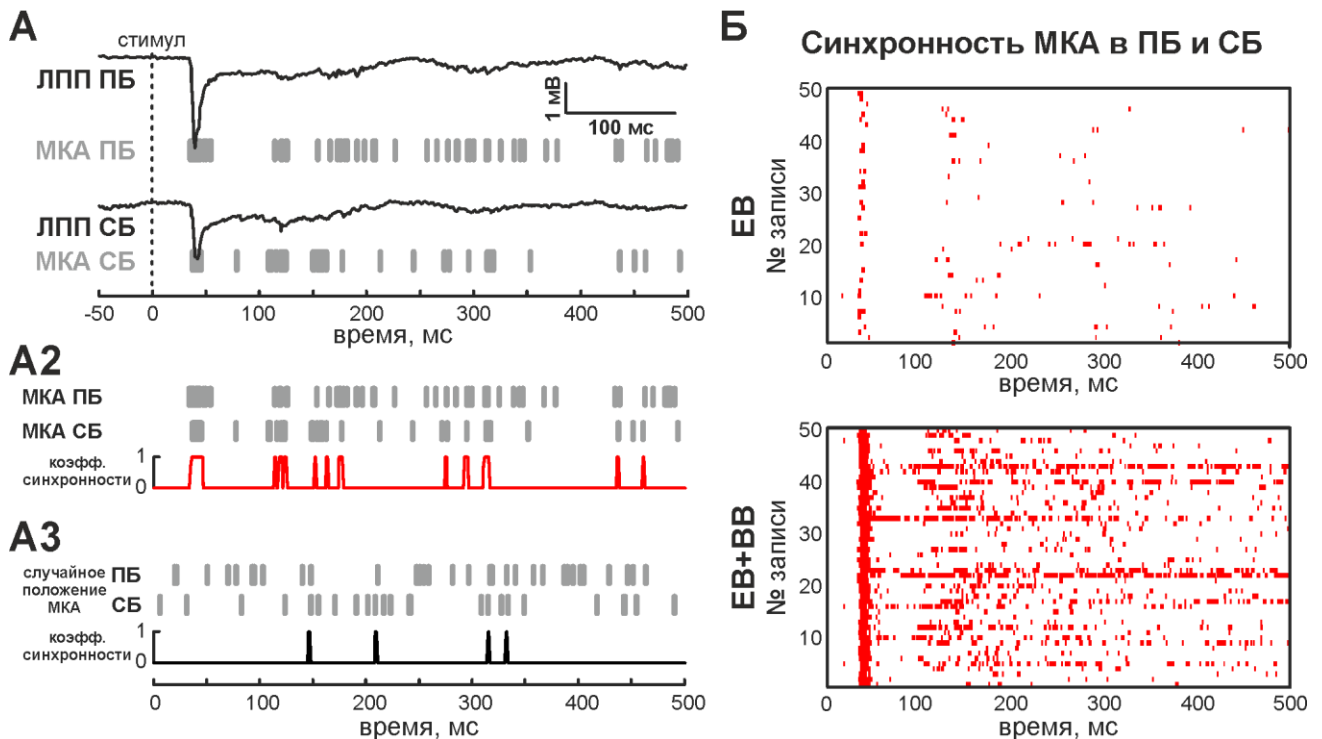


Рисунок 2 - Метод нахождения синхронности между МКА представлений вибрисс в бочонковой коре новорожденных крыс. А) Пример вызванных ЛПП (сплошные кривые) и МКА (вертикальные серые столбики) зарегистрированных в ПБ (сверху) и СБ (снизу) во время одновременной стимуляции всех вибрисс; А2) Вызванная МКА 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 EV (вверху) и EV+BV (внизу) (использовано 50 записей). Рисунок заимствован (с изменениями) из статьи (D. Suchkov et al., 2018).

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

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 (D. Suchkov et al. 2016). Поэтому, в качестве основной идеи метода был предложен анализ фазовой привязки МКА к циклам ЛПП на разных частотах (Рисунок 3А). Наличие фазовой привязки МКА к циклам ЛПП на определенной частоте позволяло предположить, что осцилляторная МКА поддерживает определенный ритм активности. 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.

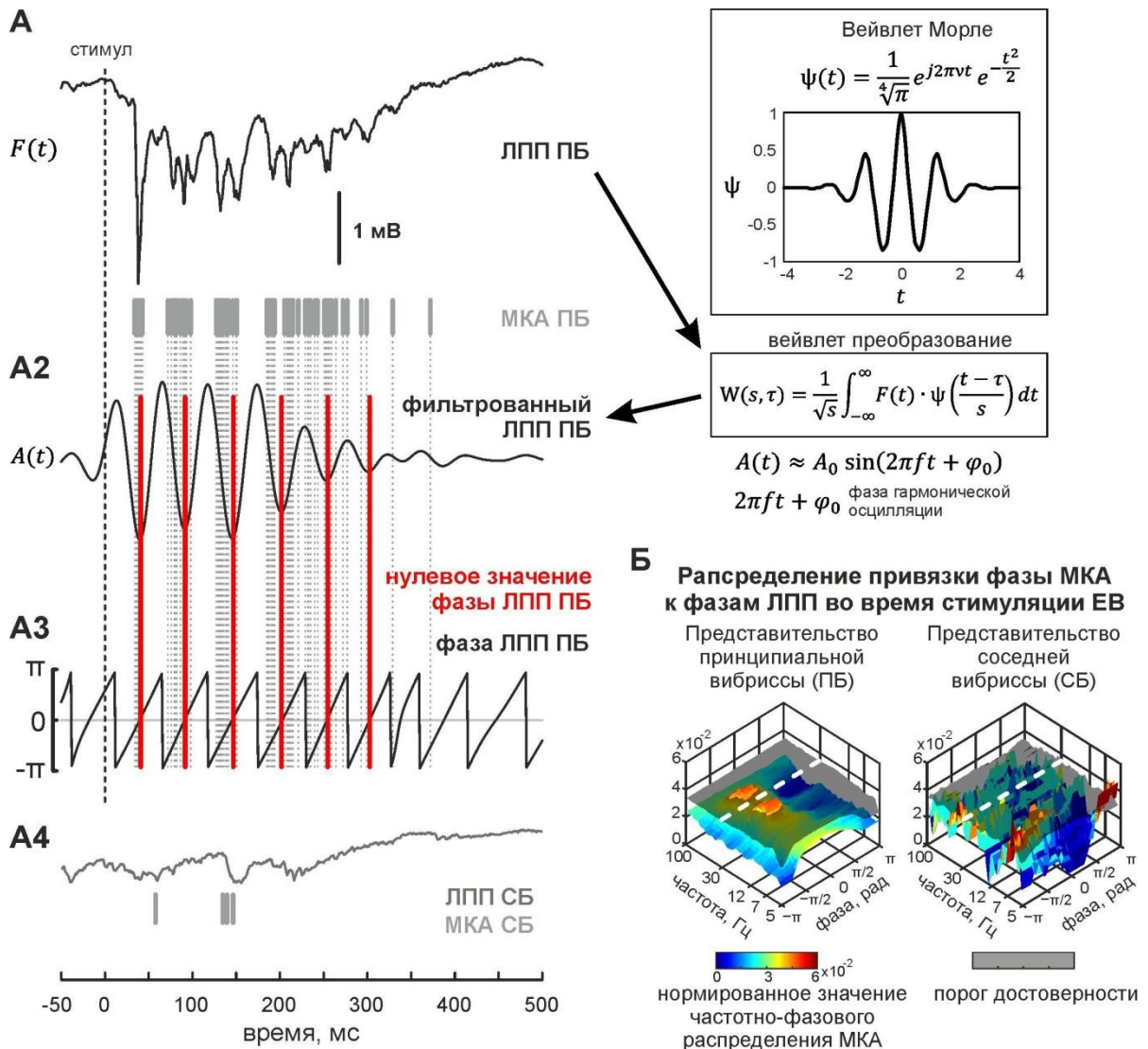


Рисунок 3 - Метод фазовой привязки вызванной МКА к циклам ЛПП в бочонковой коре новорожденной крысы. А) Пример вызванного ЛПП (черная сплошная кривая) и МКА (вертикальные серые столбики) зарегистрированных в ПБ во время ЕВ стимуляции; А2) Вейвлет-фильтрация вызванного ЛПП (Материнский вейвлет Морле с 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 (D. Suchkov et al., 2018).

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 3 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 3Б). Порогом достоверного отличия являлся доверительный интервал среднего значения такого случайного двумерного частотно-фазового распределения МКА.

2.2 Результаты собственных исследований

2.2.1 Временные и частотные параметры вызванных ритмов электрической активности

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 (M. Minlebaev et al., 2011; D. Suchkov et al., 2016). Доминантная частота вызванной РГО составляла 48 ± 3 Гц с мощностью 0.54 ± 0.12 мВт/Гц (15 животных, Р4-7). 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). 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 4А,Б). 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 ($89 \pm 17\%$ от количества ПД в ПБ при ЕВ, Рисунок 4В).

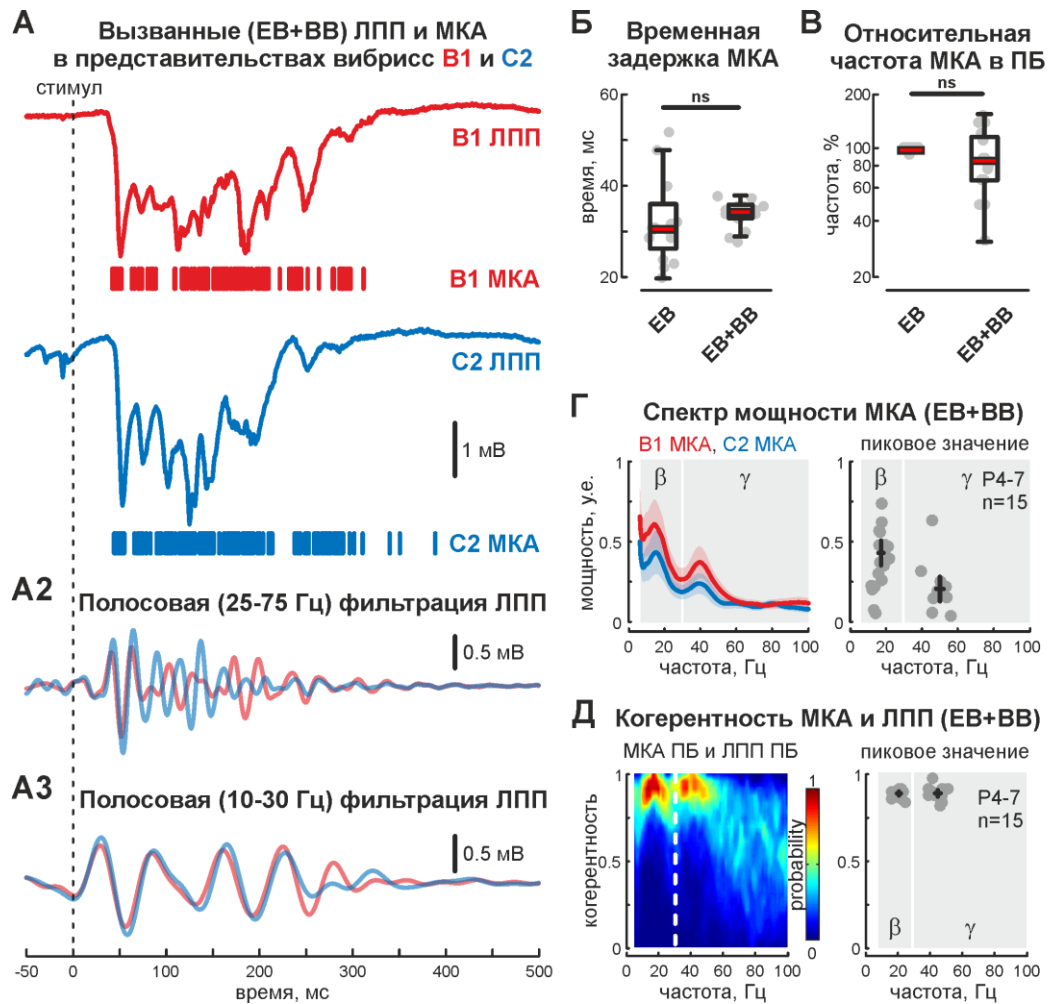


Рисунок 4 - Вызванная электрическая активность во время одновременной стимуляции множества вибрисс. А) Пример вызванных ЛПП (цветные кривые) и МКА (цветные столбики) зарегистрированных в ПБ вибриссы В1 (красный) и СБ вибриссы С2 (синий); А2) Соответствующая полосовая фильтрация исходных ЛПП в гамма (25-75 Гц) частотном диапазоне; А3) Соответствующая полосовая фильтрация исходных ЛПП в бета (10-30 Гц) частотном диапазоне; Б) Временная задержка вызванной МКА относительно момента времени стимула; В) 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; Г) Спектр мощности МКА (слева), зарегистрированной в представителе вибриссы В1 (красный) и С2 (синий), для эксперимента указанного в (А). Доверительный интервал обозначен полупрозрачной областью соответствующего цвета. Групповая статистика пиковых значений спектра мощности МКА (справа) в гамма и бета диапазонах во время ЕВ+ВВ стимуляции. Д) Средняя когерентность (слева) между МКА и ЛПП зарегистрированных в представителе вибриссы В1 и С2 для эксперимента

указанного в (А). 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 (D. Suchkov et al., 2018).

Спектральный анализ этой МКА показал наличие доминантной частоты, характерной для ВО (17 ± 2 Гц, 15 животных, Р4-7, Рисунок 4Г). В то же время, в частотном составе наблюдался также и выраженный компонент в гамма диапазоне (50 ± 2 Гц, 15 животных, Р4-7, Рисунок 4Г). 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, Р4-7, Рисунок 4Д).

2.2.2 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 5). 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 5). 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 5). 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)

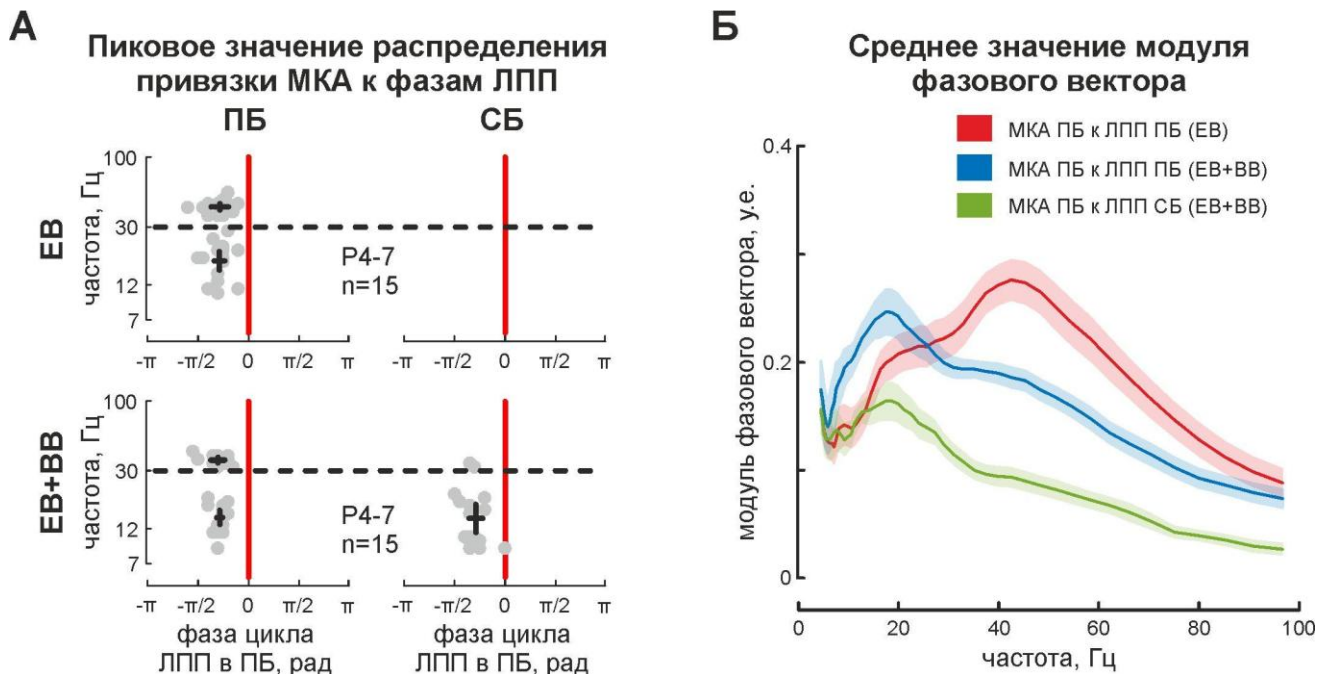


Рисунок 5 - Групповой анализ привязки вызванной мультиклеточной активности к фазам циклов локального полевого потенциала. А) Групповая статистика пиковых значений распределений привязки МКА в принципиальном и соседних представительствах вибрисс к фазам циклов ЛПП в принципиальном представительстве вибриссы 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. Б) Групповая статистика модуля результирующего фазового вектора для каждой частотной компоненты 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 EB+BB. Доверительный интервал обозначен полупрозрачной областью соответствующего цвета. Рисунок заимствован (с изменениями) из статьи (D. Suchkov et al., 2018).

2.2.3 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 2).

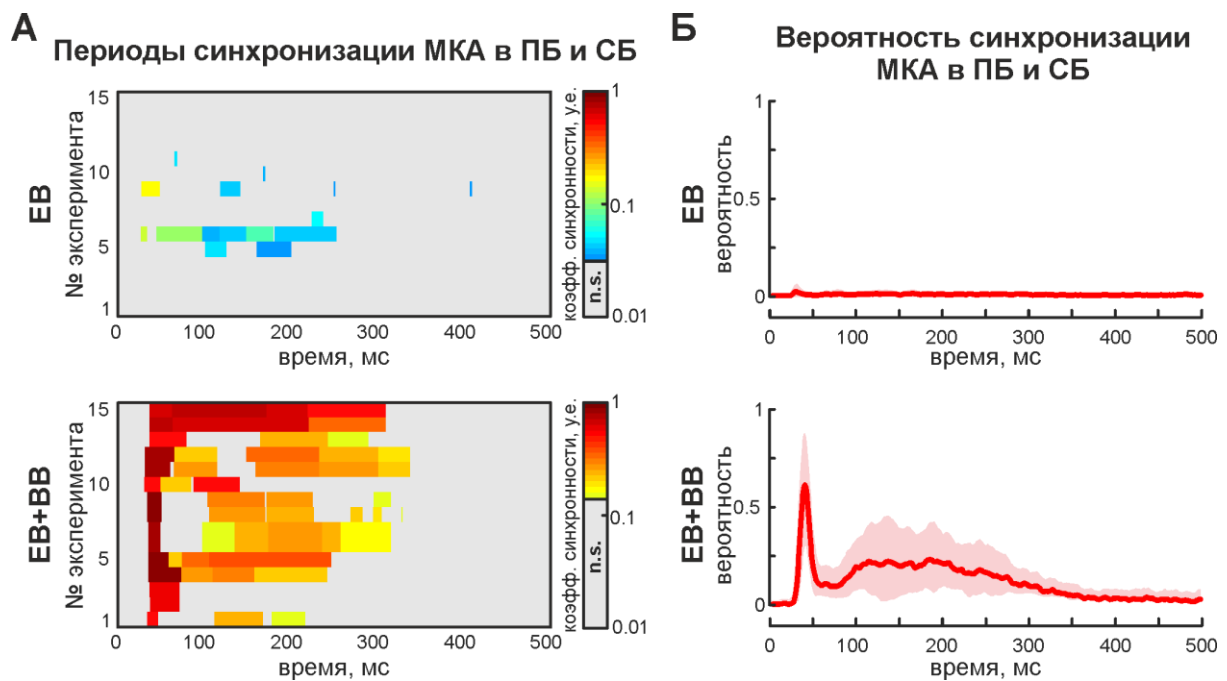


Рисунок 6 - Групповой анализ синхронности мультиклеточной активности между представительствами вибрисс во время стимуляции единичной вибриссы (верхний ряд) и одновременной стимуляции множества вибрисс (нижний ряд). А) Периоды достоверной синхронности между МКА ПБ и СБ. На цветовой диаграмме отображены результаты для 15 животных. 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 (D. Suchkov et al., 2018).

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 $4 \pm 3\%$ от общей длительности активности в ПБ, вызванной со стороны сенсорной периферии, Рисунок 6А, 15 животных, Р4-7). 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 $58 \pm 20\%$ от длительности вызванного ответа, 15 животных, Р4-7, Рисунок 6Б).

2.2.4 Временные и частотно-фазовые параметры активности

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 7А).

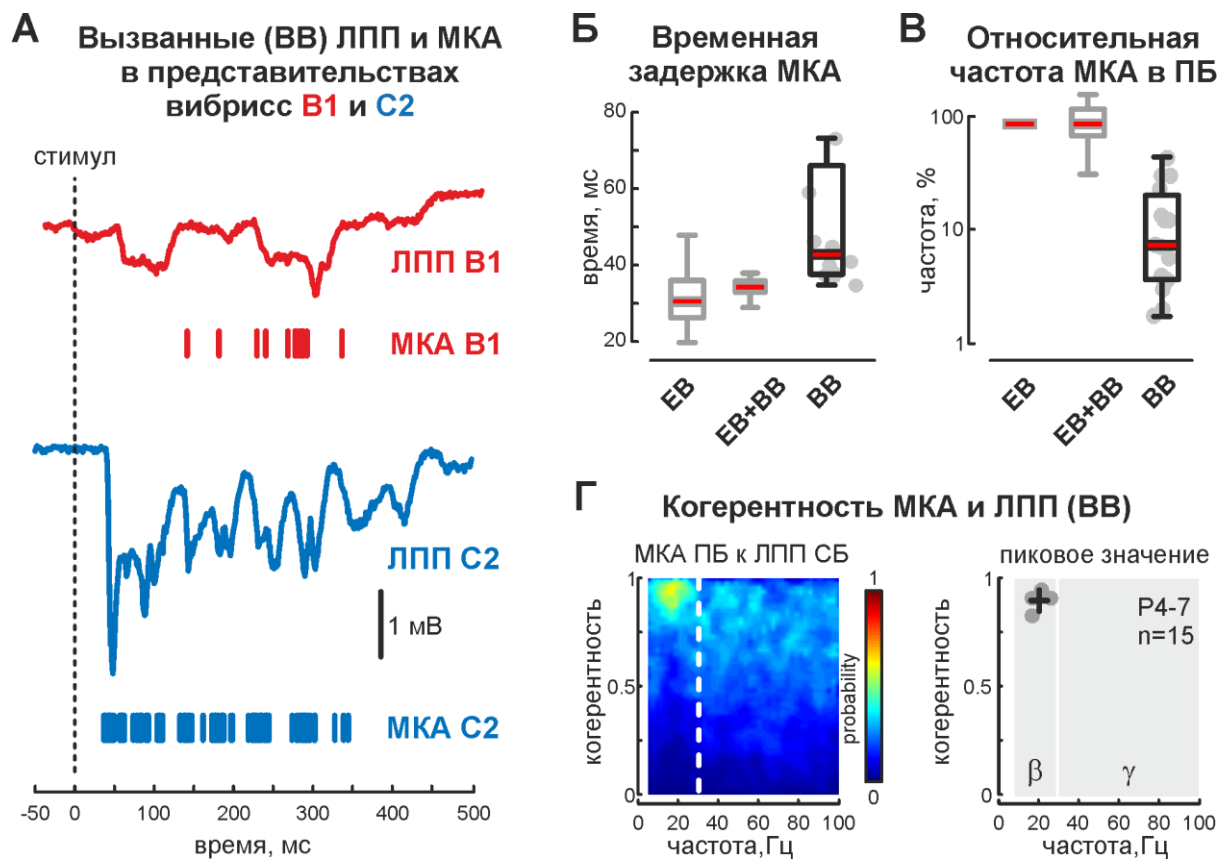


Рисунок 7 - Вызванная электрическая активность во время одновременной стимуляции всех вибрисс с предварительным удалением/исключением одной из них. А) Пример вызванных ЛПП (цветные кривые) и МКА (цветные столбики) зарегистрированных в ПБ удаленной вибриссы В1 (красный) и СБ вибриссы С2 (синий); Б) Временная задержка вызванной МКА относительно момента времени стимула; В) 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; Г) Средняя когерентность (слева) между МКА, зарегистрированной в представительстве вибриссы В1, и ЛПП, зарегистрированного в представительстве вибриссы С2, для эксперимента указанного в (А). Групповая статистика пиковых значений когерентности (справа) между МКА и ЛПП (справа) в гамма и бета диапазонах во время ВВ стимуляции. Рисунок заимствован (с изменениями) из статьи (D. Suchkov et al., 2018).

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 $15 \pm 12\%$ и $15 \pm 8\%$ для уровня вызванной МКА относительно уровня вызванной МКА при ЕВ

стимуляции для 7 животных с прикрытой и 8 животных с удаленной вибриссой соответственно). 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 представительстве удаленной вибриссы уровень МКА был намного ниже, а временная задержка вызванной активности существенно больше (Рисунок 7Б,В).

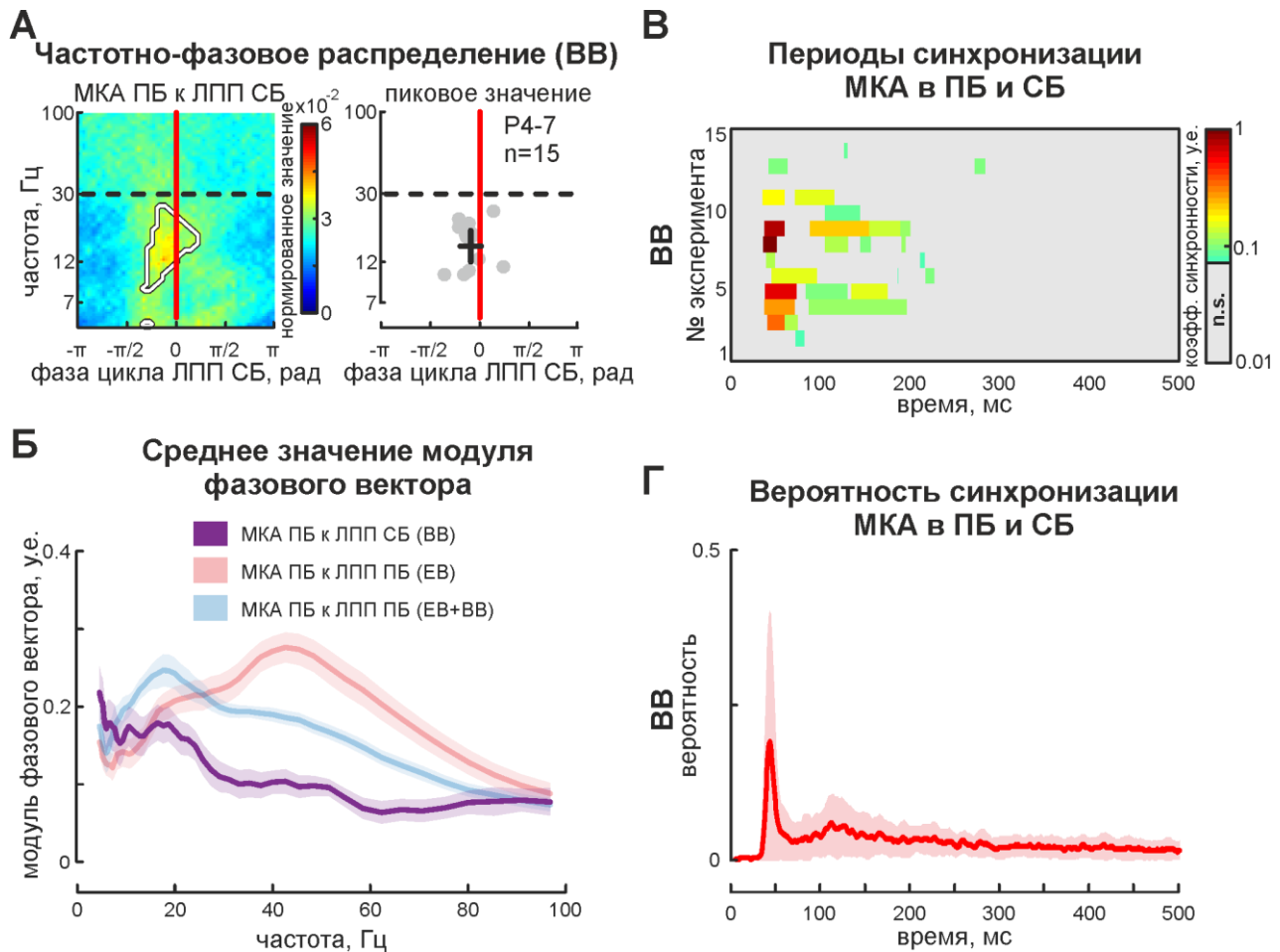


Рисунок 8 - Групповой анализ привязки МКА в ПБ к фазам циклов ЛПП в СБ и синхронности МКА между ПБ и СБ во время одновременной стимуляции всех вибрисс с предварительным удалением/исключением одной из них. А) Пример (справа) частотно-фазового распределения привязки МКА в представительстве принципиальной вибриссы (удаленной) к фазам циклов ЛПП в представительстве соседней вибриссы и групповая статистика пиковых значений распределений (слева). Б) Групповая статистика результирующего фазового вектора привязки МКА ПБ к фазам циклов ЛПП СБ для каждой частотной компоненты (фиолетовый). Данные для стимуляции единичной вибриссы (красный) и одновременной стимуляции всех вибрисс (синий) аналогичны изображенным на Рисунок 5Б; В) Периоды достоверной синхронности между МКА ПБ и СБ. На цветовой диаграмме отображены результаты для 15 животных. Г) 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 (D. Suchkov et al., 2018).

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 7Г). 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, Р4-7, Рисунок 8А,Б). 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 (Рисунок 8В,Г).

2.2.5 Параметры вызванного внутреннего оптического сигнала

Метод ВОС был использован в качестве инструмента для определения положения интересующих бочонков, а также позволил оценить кинетические параметры оптического ответа соматосенсорной коры новорожденных крыс.

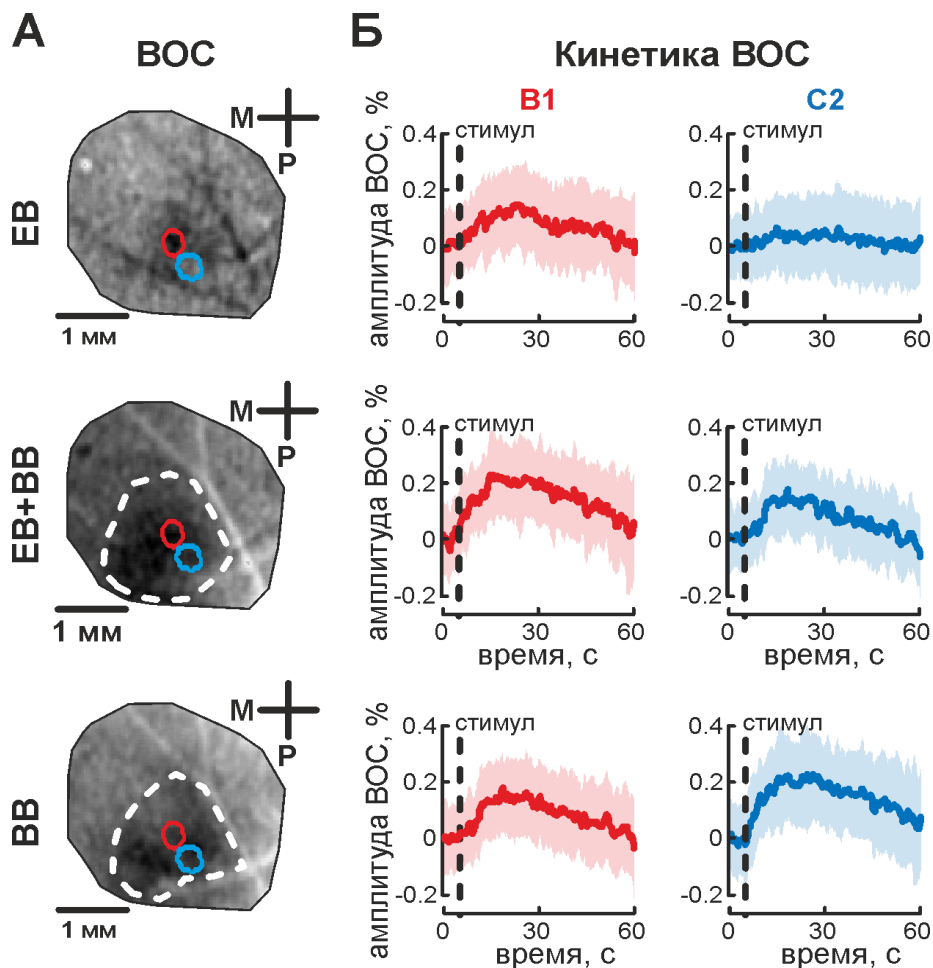


Рисунок 9 - Внутренний оптический сигнал вызванный стимуляцией единичной вибриссы (верхний ряд), одновременной стимуляцией множества вибрисс (средний ряд) и одновременной стимуляцией всех вибрисс с

предварительным удалением/исключением одной из них (нижний ряд). А) Пример ВОС (черно-белое изображение) в бочонковой коре. Белая штриховая линия обозначает регион с достоверным ВОС. Цветовые контуры соответствуют регионам достоверного ВОС во время стимуляции ЕВ для вибриссы В1 (красный) и С2 (синий) соответственно; Б) Кинетика ВОС в представительствах вибриссы В1 (красный) и соседней вибриссы С2 (синий). Доверительный интервал обозначен полупрозрачной областью соответствующего цвета. Рисунок заимствован (с изменениями) из статьи (D. Suchkov et al., 2018).

Использование протокола стимуляции ЕВ+ВВ показало, что ВОС, вызванный стимуляцией вибрисс, охватывает кортикальную территорию ($1.73 \pm 0.39 \text{ мм}^2$, 5 животных, Р6-7, пример на Рисунок 9Б). Эта площадь была существенно большей по сравнению с протоколом стимуляции ЕВ ($0.12 \pm 0.03 \text{ мм}^2$, 5 животных, Р6-7, пример на Рисунок 9А). Однако, при обоих типах стимуляции амплитуда ВОС, вызванного со стороны сенсорной периферии, для отдельно взятой кортикальной территории представительства вибриссы достоверно не отличалась (Рисунок 10А и Рисунок 9Б), что, предположительно, указывает на схожий уровень задействованной вызванной МКА для этих видов стимуляции. Отсутствие сенсорного входа приводит к прекращению поступления информации по топографическим сенсорным. Однако, в представительстве удаленной вибриссы во время ВВ стимуляции наблюдался достоверный вызванный ВОС. Амплитуда этого ВОС достоверно не отличалась от значений, полученных для вызванного ВОС во время стимуляции ЕВ этой вибриссы до удаления (Рисунок 10А).

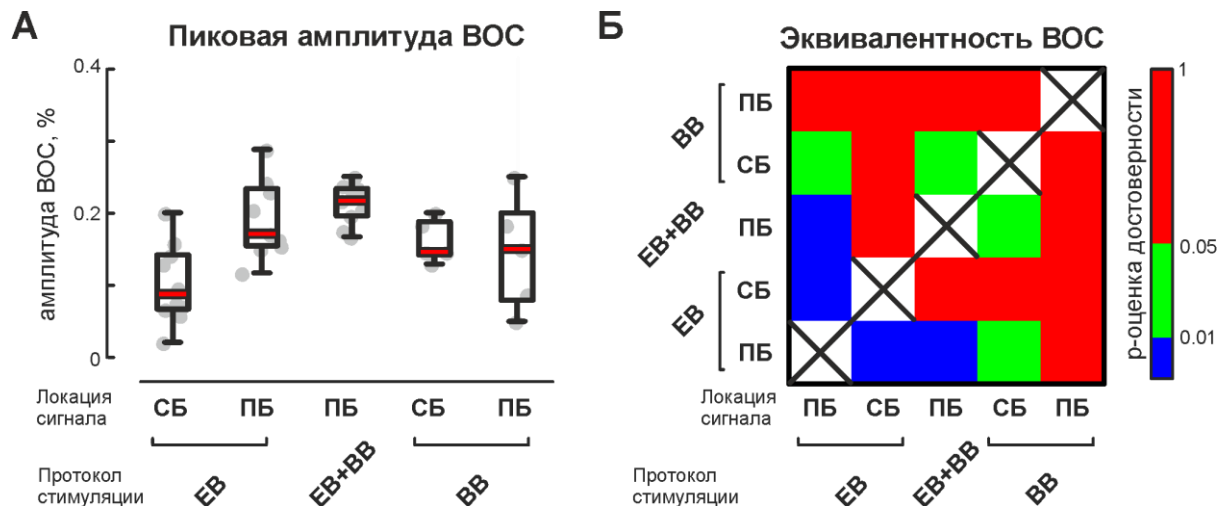


Рисунок 10 - Анализ амплитудных параметров вызванного внутреннего оптического сигнала в ответ на разные типы стимуляции. А) Максимальная амплитуда при разных условиях стимуляции в пространственных локациях ПБ и СБ. Найденные средние значения от каждого эксперимента отмечены серыми точками; Б) Статистическая 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 (D. Suchkov et al., 2018).

3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате выполненной научно-исследовательской работы были решены все поставленные задачи и достигнута запланированная цель: определить роль ранних ритмов активности в представлениях вибрисс в бочонковой коре соматосенсорной коры головного мозга новорожденных крыс во время первой недели развития при одновременной активации множества сенсорных входов. Полученные результаты обосновывают 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

(* - публикации в изданиях, рекомендованных ВАК РФ; # - публикации в изданиях, индексируемых в базах цитирования *Web of Science* и *Scopus*)

1. **Suchkov, D.** Horizontal Synchronization of Neuronal Activity in the Barrel Cortex of the Neonatal Rat by Spindle-Burst Oscillations / D. Suchkov, L. Sharipzyanova and M. Minlebaev // *Front. Cell. Neurosci* – 2018. – V.12. – P.5. * #
2. Шарипзянова, Л.С. Локальные изменения водного баланса, как маркер нейрональной активности в соматосенсорной системе новорожденного крысенка / Л.С. Шарипзянова, Д.С. Сучков, Р.Н. Хазипов, М.Г. Минлебаев // *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова* – 2017. – Т.67(5). – С. 94-100. * #
3. **Suchkov, D.** Attenuation of the Early Gamma Oscillations During the Sensory-Evoked Response in the Neonatal Rat Barrel Cortex / D. Suchkov, M. Sintsov, L. Sharipzyanova, R. Khazipov, M. Minlebaev // *Bionanoscience* – 2016. – V.6. – P.575-577. * #

Публикации в материалах конференций

1. **Suchkov, D.** Characterization of the multi-unit activity topography in the Rat's Neonatal Barrel Cortex / D. Suchkov, L. Sharipzyanova, M. Minlebaev // *European Journal of Clinical Investigation* – 2018. – V.48. – P. 100. #
2. **Сучков, Д.С.** Оценка параметров внутреннего оптического сигнала в бочонковой коре головного мозга новорожденных крыс при единичной и одновременной множественной стимуляции вибрисс / Д.С. Сучков, Л.С. Шарипзянова, А.В. Аганов, М.Г. Минлебаев // *Научный и информационный журнал «Инновационные технологии и передовые решения»* – 2018. – Т.3(8). – С.59-63.
3. Sharipzyanova, L. Developmental changes of the multi-unit activity evoked by the single whisker stimulation in the neonatal rat / L. Sharipzyanova, **D. Suchkov**, R. Galimullina, M. Minlebaev // *European Journal of Clinical Investigation* – 2018. – V.48. – P.99-100. #
4. Sharipzyanova, L. Superfused neocortex in vivo for exploration of the optical intrinsic signal / L. Sharipzyanova, **D. Suchkov**, M. Minlebaev // *Journal of Bioenergetics and Biomembranes* – 2018. – V.50(6). – P.581. #
5. **Сучков, Д.С.** Веретенообразные осцилляции как ритм горизонтальной синхронизации бочонковой коры новорожденных крыс / Д.С. Сучков, Л.С. Шарипзянова, М.Г. Минлебаев // *Сборник тезисов международной научной конференции-школы молодых ученых «Заболевания мозга: вызов XXI века»* – 2018. – С.51.