

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт нейронаук и медицины»

На правах рукописи

Прошина Екатерина Александровна

**АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ТРАНСПОРТЕРА
СЕРОТОНИНА С ТОПОЛОГИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ
ОСЦИЛЛЯТОРНЫХ СЕТЕЙ МОЗГА**

19.00.02 – психофизиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

научный руководитель:
доктор биологических наук
Князев Геннадий Георгиевич

Новосибирск – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Общая информация о полиморфизме гена транспортера серотонина (5- HTTLPR)	16
1.2. Распределение в различных популяциях.....	18
1.3. Половые и возрастные различия в эффектах 5-HTTLPR.....	19
1.4. Взаимосвязь 5-HTTLPR и личностных черт	22
1.5. Методы фМРТ и ЭЭГ в исследованиях функциональных сетей мозга	29
1.6. Исследование полиморфизма 5-HTTLPR методом фМРТ	30
1.7. Исследование полиморфизма 5-HTTLPR методом ЭЭГ	32
1.8. Осцилляторные сети мозга.....	34
1.9. ЭЭГ состояния покоя	43
1.10. Локализация нейронных источников	45
1.11. Решение обратной задачи при локализации нейронных источников методом sLORETA.....	49
1.12. Анализ коннективности ЭЭГ данных	50
1.13. Выявление топологических свойств сетей покоя граф-теоретическими методами	53
1.14. Изучение спонтанных мыслительных процессов.....	58
ВЫВОДЫ ПО ГЛАВЕ	59
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	62
2.1. Испытуемые и организация исследования.	62
2.2. Методы.	63
2.2.1. Процедура ЭЭГ	63
2.2.2. Психометрические методы.....	64
2.2.3. Генотипирование.....	65
2.3. Предварительная подготовка и анализ данных ЭЭГ	65

2.4. Статистический анализ данных	69
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	72
3.1. Распределение генотипов	72
3.2. Взаимосвязь 5-HTTLPR и плотности нейронных источников.....	73
3.3. Взаимосвязь 5-HTTLPR и значений коннективности	74
3.4. Взаимосвязь 5-HTTLPR и топологических свойств осцилляторных сетей..	80
3.5. Влияние генотипа на связь топологических свойств осцилляторных сетей с эмоциональным состоянием в процессе записи ЭЭГ	84
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	87
4.1. Межгрупповые различия в плотности распределения источников	87
4.2. Межгрупповые различия в значениях коннективности	88
4.3. Межгрупповые различия в значениях коннективности при открывании глаз	
91	
4.4. Межгрупповые различия в граф-теоретических свойствах осцилляторных сетей.....	93
4.5. Межгрупповые различия влияния генотипа на связь топологических свойств осцилляторных сетей с эмоциональным состоянием в процессе записи ЭЭГ	
95	
4.6. Резюме	97
ВЫВОДЫ	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	101
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	152
1. Опросник, оценивающий выраженность спонтанных мыслей в процессе записи фоновой ЭЭГ	152
2. Средние значения показателей индекса малых миров и коэффициента кластеризации	154

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

МЭГ – магнитоэнцефалография

ПБ – поле Бродмана

п.н. – пар нуклеотидов

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

ЭЭГ – электроэнцефалография

ANOVA – дисперсионный анализ

DMN – default mode network, дефолт система мозга

FDR – false discovery rate, метод контроля ложных отклонений гипотез

ROI – regions of interest, области интереса

sLORETA – standardized low resolution brain electromagnetic tomography, стандартизованная электромагнитная томография головного мозга низкого разрешения, метод локализации источников

FWER – family-wise error rate, групповая вероятность ошибки первого рода

5-HTTLPR - serotonin-transporter-linked polymorphic region, инсерционно-делеционный полиморфизм

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Транспортер серотонина (5-hydroxytryptamine transporter, 5-НТТ) является одним из маркеров индивидуальной вариабельности серотонинергической функции, в связи с чем он привлекает значительное внимание исследователей. Его функция заключается в удалении серотонина из синаптической щели, таким образом происходит регуляция величины и продолжительности действия серотонина на специфические рецепторы (Blakely et al., 1994; Lesch, 1997). Так как серотонин является одним из основных нейромедиаторов и вовлечен в регуляцию множества физиологических функций, нарушение работы серотониновой системы мозга может приводить к развитию широкого спектра психических расстройств, например, депрессии (Lesch, 1997) и суицидальному поведению (Arango et al., 2003).

Транспортер серотонина человека кодируется геном SLC6A4, который локализован на 17-й хромосоме (17q11.2) (Gelernter, 1995). Промотор гена 5-НТТ у человека содержит расположенные в –1000 пар нуклеотидов (п.н.) от сайта инициации транскрипции вариабельные повторы элементов длиной 22 п.н. Короткий аллель (S) состоит из 14 повторов, а длинный аллель (L) из 16 (Murphy et al., 2004). Кроме того, L-аллель содержит одноцепочечный полиморфизм A / G, причем аллель Lg функционально подобен S-аллелю (Hu, 2005). Современные исследования показали, что присутствие S-аллеля гена транспортера серотонина (5-НТТLPR, serotonin-transporter-linked polymorphic region), связанного с пониженной транскрипционной эффективностью (Lesch et al., 1996), увеличивает риск возникновения депрессии у лиц, ранее подвергшихся влиянию стрессовых ситуаций (Caspi et al., 2003). Была обнаружена взаимосвязь S-аллеля с нейротизмом (Lesch et al., 1996), личностными характеристиками, связанными с тревожностью (Sen et al., 2004), суицидальным поведением (обзор Li D & He L., 2007). Предполагается, что носители короткого аллеля 5-НТТLPR более восприимчивы к событиям жизненного стресса, что может приводить к развитию

аффективных патологий (Beevers et al., 2009). В тоже время в ряде мета-анализов не было обнаружено взаимосвязи между 5-HTTLPR и стрессовыми ситуациями в прогнозировании депрессии (например, Munafò et al., 2009; Risch et al., 2009). Более поздние мета-анализы обнаружили небольшой, но статистически значимый эффект: у носителей S-аллеля, переживших стресс, впоследствии с большей вероятностью развивалась депрессия, чем у L-гомозигот (например, Clarke et al., 2010; Sharpley et al., 2014). Однако было бы ошибочным считать наличие S-аллеля фактором, связанным лишь с уязвимостью к стрессовым ситуациям, приводящей к развитию ряда психических расстройств. Существуют данные, доказывающие связь S-аллеля с рядом преимуществ, например, носители S-аллеля эффективнее, чем L-гомозиготы, справляются с когнитивными задачами (обзор Homberg and Lesch, 2011), с большей выгодой для себя выходят из ситуаций риска (Crisan eu et al., 2009, Kuhnen & Chiao, 2009), а также S-гомозиготы обладают более высоким IQ (Volf et al., 2015). Носители S-аллеля быстрее учатся избегать стимулы наказания (Finger et al., 2007). В ситуации с низкой вероятностью выигрыша они предпочитают не рисковать, а в ситуации с высокой вероятностью выигрыша склонны идти на риск (Roiser et al., 2006). Большинство данных, свидетельствующих о превосходстве носителей S-аллеля в ряде когнитивных задач, можно найти в обзоре Homberg и Lesch (2011).

Несмотря на то, что изучению полиморфизма 5-HTTLPR посвящено значительное количество работ, наблюдается некоторая противоречивость результатов, заключающаяся в том, что некоторые исследования опровергают выводы, сделанные в других исследованиях. Другой особенностью, требующей внимания, является то, что присутствие S-аллеля ассоциировано одновременно с уязвимостью перед развитием психических заболеваний и с некоторым превосходством в интеллектуальной сфере. Среди возможных причин противоречивости результатов исследований можно отметить использование разных видов психологических опросников, а также неоднородность выборок. В связи с этим существует необходимость установления эндофенотипических ЭЭГ

предикторов свойств осцилляторных сетей, ассоциирующихся с полиморфизмом 5-HTTLPR. Изучение влияния генетических факторов на поведенческие фенотипы или клинические симптомы представляет собой большую сложность, поэтому логичным представляется поиск промежуточных звеньев, находящихся между генетическими характеристиками и внешними проявлениями. Эндофенотипы более непосредственно отражают влияние генов (Gottesman and Shields, 1972; Gottesman and Gould, 2003). По нашему мнению, исследования физиологических особенностей на уровне мозга у носителей разных генотипов 5-HTTLPR позволят получить более объективные данные о соотношениях между генетическими и функциональными характеристиками человека. Исследования подтверждают, что проще выявить влияние генов-кандидатов на данные нейровизуализации, чем на поведенческие фенотипы (Meyer-Lindenberg, 2012). Отличия в обнаруженных эндофенотипах могут отражать уязвимость или, наоборот, устойчивость к развитию симптомов, характерных для психических заболеваний.

В настоящее время одним из наиболее перспективных направлений в изучении функциональной активности мозга является анализ функциональной коннективности, который проводится на основе как фМРТ, так и ЭЭГ/МЭГ данных. Анализ коннективности ЭЭГ данных чаще всего проводится с предварительной оценкой активности нейрональных источников с применением методов решения обратной задачи (обзор Baillet et al., 2001). Предполагается, что источниками ЭЭГ являются внутриклеточные токи в дендритных стволах кортикальных пирамидальных нейронов, которые нормально ориентированы к кортикальной поверхности (Baillet et al., 2001). Было высказано предположение о том, что, если достаточное количество пирамидных клеток головного мозга в локальных областях синхронизированы в своих колебаниях между состояниями гипер - и деполяризации, создается объемный ток величины достаточной для возникновения разности потенциалов на коже головы, которые могут быть измерены (Lopes da Silva & van Rotterdam, 1982). Это позволяет делать выводы

не только о процессах активации/деактивации в мозге, но и обнаруживать статистические связи между процессами в пространственно разделенных структурах (Friston, 2011). По современным представлениям высшая нервная деятельность обусловлена не просто активностью конкретных областей мозга, а скорее совместной работой нейронных ансамблей, широко распределенных в мозге и образующих функциональные сети (напр. Bressler et al., 2001; David et al., 2004). Сетевая топология, то есть конфигурация зон максимальной функциональной активности и связей между ними, значительным образом влияет на динамические свойства сетей, такие как скорость и специализация обработки информации, обучение и устойчивость к развитию психических заболеваний (Watts, 1999).

Выявить топологические свойства функциональных осцилляторных сетей головного мозга можно с помощью индексов, основанных на теории графов. Исследования, основанные на данной теории, показали, что мозг представляет собой высокоэффективную сеть, обычно называемую сетью «малых миров» (Stam, 2004; Hagmann et al., 2007; Watts and Strogatz, 1998). Сети «малых миров» характеризуются высоким уровнем локальной кластеризации и ограниченным числом соединений на большие расстояния (Watts and Strogatz, 1998; Strogatz, 2001; Latora and Marchiori, 2001; Sporns, 2004; Li, 2011). Структура «малых миров» была признана идеальной организационной архитектурой, что выражается в небольших затратах энергии на передачу информации в сети и оптимальном балансе между глобальной интеграцией и локальной обработкой информации (Tan, 2013).

В данной работе свойства «малых миров» осцилляторных сетей мозга были исследованы у здоровых испытуемых в состоянии покоя с открытыми и закрытыми глазами. Ранее было показано, что состояние покоя характеризуется определенной пространственной организацией ЭЭГ, которая отличается при состояниях открытых и закрытых глаз (Marx et al., 2003, 2004; Бойцова, Данько, 2010). Существующие работы подтверждают высокую наследуемость

характеристик ЭЭГ человека в состоянии покоя (Anokhin, 2014). Большая часть как фМРТ, так и ЭЭГ исследований, посвященных визуализации функциональных связей головного мозга, проводится в состоянии покоя, для которого характерно наличие спонтанной мыслительной деятельности. Исследование мыслительных функций в большинстве случаев сопряжено с выполнением сложных экспериментальных задач. С другой стороны, спонтанно происходящие мыслительные процессы изучены в меньшей степени. Такие спонтанные мыслительные процессы обычно возникают при отсутствии специальной задачи или, когда задача слишком простая для выполнения. Несмотря на то, что их наличие было признано, изучение этого феномена затруднено в связи со сложностью контроля и систематизации. Для методов, позволяющих зафиксировать спонтанные мыслительные процессы, неизбежна опора на субъективные вербальные сообщения (Singer, 1974). Хотя опросники могут быть полезны в описательных целях, они ограничивают исследователей выводами на уровне наблюдений, предоставляя мало информации о возможных механизмах. Методы нейровизуализации позволяют оценить, что происходит на уровне мозга во время генерации спонтанных мыслей.

В исследовании нами был использован опросник спонтанных мыслей, разработанный для контроля различных аспектов состояния субъекта, мыслей и чувств во время записи ЭЭГ (Knyazev et al., 2012a). Учитывая информацию, что носители S аллеля испытывают трудности с регуляцией эмоций (Beevers et al., 2010; Dannlowski et al., 2010; Gillihan et al., 2011; Hariri et al., 2002; Heinz et al., 2005; Holmes, 2008; Ma et al., 2014; Pezawas et al., 2005; Servaas et al., 2017; Wiggins et al., 2012), представляется целесообразным исследовать корреляцию между возникающими во время эксперимента эмоциями и топологическими особенностями функциональных осцилляторных сетей мозга по данным ЭЭГ.

В настоящее время большинство работ в данной области выполнено на основе метода функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), однако при использовании метода ЭЭГ возможно исследовать различные

функциональные частотные диапазоны, которые отражают активность больших популяций нейронов, и как установлено, связаны с различными когнитивными и эмоциональными процессами (Nunez, 2000; Varela et al., 2001; Cantero & Atienza, 2005; Knyazev, 2007). Кроме того, метод ЭЭГ позволяет непосредственно зарегистрировать электрический потенциал нейронных популяций (Nunez, Silberstein, 2000) и имеет высокое временное разрешение.

Учитывая вышеизложенные факторы изучение корреляции топологических свойств осцилляторных сетей мозга и эмоционального состояния во время записи ЭЭГ с полиморфизмом 5-HTTLPR в состоянии покоя является актуальной задачей.

Цель и задачи исследования

Цель исследования - выявить связанные с полиморфизмом гена транспортера серотонина различия в свойствах функциональных осцилляторных сетей мозга и корреляцию этих различий с эмоциональным состоянием во время записи ЭЭГ у здоровых испытуемых.

Задачи исследования:

1. Исследовать ассоциацию полиморфизма 5-HTTLPR и распределения плотности источников электрической активности мозга по данным ЭЭГ в состоянии покоя с помощью sLORETA у здоровых испытуемых.
2. Изучить ассоциацию полиморфизма 5-HTTLPR с показателями функциональной коннективности ЭЭГ и топологическими характеристиками осцилляторных сетей у здоровых испытуемых.
3. Определить различия в пространственной организации и количественных показателях функциональной коннективности осцилляторных сетей ЭЭГ при состояниях открытых и закрытых глаз у здоровых испытуемых.

4. Проанализировать корреляцию топологических характеристик осцилляторных сетей с эмоциональным состоянием здоровых испытуемых во время записи ЭЭГ.

Научная новизна

Впервые показано, что у здоровых испытуемых - носителей S-аллеля гена транспортера серотонина, по сравнению с L-гомозиготами, в большинстве частотных диапазонов ЭЭГ обнаруживается меньшая плотность источников тока и ослабленная функциональная коннективность в структурах мозга, пространственно перекрывающихся с центрами регуляции эмоций.

Носители S-аллеля имеют более низкий индекс «малого мира» (свидетельствующий об эффективности передачи информации) в низкочастотных диапазонах дельта и тета, но более высокий в высокочастотных диапазонах альфа 2 и бета 1, бета 2, бета 3 по сравнению с L-гомозиготами.

У носителей S-аллеля коннективность ЭЭГ при переключении от состояния закрытых глаз к состоянию открытых глаз изменяется в меньшей степени, чем у L-гомозигот, что является показателем сниженной гибкости сетей, отвечающих за переключение от внутренне-ориентированного внимания ко внешне-ориентированному.

У испытуемых с LL генотипом, в отличие от носителей S-аллеля, выявленный высокий уровень негативных эмоций коррелировал с высоким индексом «малого мира» и высоким коэффициентом кластеризации в альфа 2 диапазоне. Это указывает на усиление нисходящих процессов корковой регуляции, что позволяет объяснять, почему представители LL-генотипа, сталкиваясь с негативными эмоциями, справляются с ними более эффективно.

Теоретическое и научно-практическое значение работы

Проблемы, обозначенные в работе, представляют важность для психофизиологии как фундаментальной науки. Полученные данные о влиянии

полиморфизма гена транспортера серотонина на различия в функциональной организации осцилляторных сетей мозга могут прояснить, почему наличие S-аллеля связано как с известными по литературным данным предрасположенностью к развитию ряда психопатологий, так и с превосходством в некоторых когнитивных задачах. Обнаруженные нами различия в топологической организации осцилляторных сетей мозга у носителей LL и SL/SS генотипов открывают перспективу практического применения этих результатов в медицине в случае использования данных анализа ЭЭГ в качестве эндотипов при изучении этиологии психических заболеваний.

Применение данных ЭЭГ для визуализации функциональных осцилляторных сетей головного мозга является малораспространенным, в силу значительных методических трудностей, связанных со свойствами ЭЭГ данных. Результаты работы могут служить обоснованием для более широкого применения метода анализа ЭЭГ с оценкой активности корковых источников в исследованиях осцилляторных сетей мозга. Результаты диссертационного исследования могут быть внедрены в учебный процесс при подготовке бакалавров и магистров Гуманитарного института Новосибирского государственного университета.

Положения, выносимые на защиту

1. У здоровых людей-носителей S-аллеля гена транспортера серотонина, по сравнению с L-гомозиготами, в большинстве частотных диапазонов ЭЭГ обнаруживается меньшая плотность источников тока и сниженная функциональная коннективность в структурах мозга, пространственно перекрывающихся с центрами регуляции эмоций, таких как дефолт система мозга, орбитофронтальная и височная кора и миндалина.

2. Носители S-аллеля имеют более низкий индекс «малого мира» (свидетельствующий об эффективности передачи информации между областями мозга) в низкочастотных диапазонах дельта и тета, но более высокий в

высокочастотных диапазонах альфа 2 и бета 1, бета 2, бета 3 по сравнению с L-гомозиготами.

3. У носителей S-аллеля коннективность сетей ЭЭГ при переходе от состояния закрытых глаз к состоянию открытых глаз изменяется в меньшей степени, чем у L-гомозигот, что является показателем сниженной гибкости нейросетей, отвечающих за переключение от внутренне-ориентированного внимания ко внешне-ориентированному.

4. У испытуемых с LL генотипом, в отличие от носителей S-аллеля, появление негативных эмоций коррелирует с увеличением индекса «малого мира» и коэффициента кластеризации в альфа 2 диапазоне, что может быть обусловлено усилением нисходящих процессов корковой регуляции.

Методология и методы исследования

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинской декларации. Все испытуемые дали информированное согласие на участие в эксперименте. Работа была одобрена этическим комитетом института. Часть испытуемых была приглашена по объявлению, размещенному на сайте института, другие испытуемые получили приглашение принять участие в эксперименте в ходе учебного процесса. Все исследования проходили в лаборатории Дифференциальной психофизиологии НИИ физиологии СО РАМН. За участие в эксперименте все испытуемые получили денежное вознаграждение.

Для решения поставленных задач регистрировалась многоканальная фоновая ЭЭГ с последующей локализацией областей мозга отличающихся по активности между двумя группами испытуемых (носителями S-аллеля и L-гомозиготами). Обработка ЭЭГ данных осуществлялась на базе MATLAB с использованием специализированных пакетов: EEGLAB, SPM12 и NBS. Предварительная подготовка осуществлялась в EEGLAB. Локализация источников тока проводилась с помощью алгоритма sLORETA. Статистическую обработку данных проводили с использованием sLORETA, SPM12 и NBS.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечивается достаточным количеством объектов исследования (113 человек), проведением экспериментальной процедуры в соответствии с международными общепринятыми стандартами. Статически значимые различия между двумя группами испытуемых-обладателей разных генотипов были получены с использованием поправок на множественную проверку гипотез.

Публикации и апробация работы

По теме диссертации было опубликовано шесть статей, из них пять - в рецензируемых зарубежных журналах, входящих в список SCOPUS и одна статья в отечественном журнале, входящем в список ВАК РФ.

Основные результаты работы были доложены и обсуждены автором на 11-ой Международной мультikonференции по биоинформатике регуляции и структуры геномов и системной биологии (Новосибирск, 2018), на межинститутском семинаре «Проблемы изучения генетики когнитивных функций» (Уфа, 2018), на межлабораторном семинаре Института Статистических наук (Академия Синика, Тайвань, Тайбэй, 2017), на зимней школе молодых ученых EDUFI (Хельсинки, 2019).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 154 страницах текста, включает 10 рисунков, 3 таблицы и 2 графика, состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования и условий постановки экспериментов, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, списка литературы, включающего 506 работ (в том числе 41 отечественная) и приложений.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Психометрические, генетические, ЭЭГ данные, используемые в диссертации, были собраны автором совместно с сотрудниками лаборатории дифференциальной психофизиологии. Анализ данных и статистический анализ проводился автором лично под контролем научного руководителя.

Благодарности

Автор выражает признательность научному руководителю, д.б.н., заведующему лабораторией дифференциальной психофизиологии Г.Г. Князеву, Александру Николаевичу Савостьянову, Андрею Викторовичу Бочарову, Сергею Сергеевичу Таможникову, Надежде Васильевне Дмитриенко и всем участникам исследования. Автор благодарит Базовкину Дарью Владимировну и ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН за проведение генотипирования.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общая информация о полиморфизме гена транспортера серотонина (5-HTTLPR)

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) — один из основных нейромедиаторов центральной нервной системы. По химическому строению серотонин относится к биогенным аминам, классу триптаминов. В мозге серотонин вырабатывается подмножеством нейронов, расположенных в ядрах шва, локализованных вдоль срединной линии ствола между средним и продолговатым мозгом. Аксоны ядер шва иннервируют многие области мозга, включая префронтальную кору, гиппокамп, гипоталамус и миндалину (Reugon et al., 1998; Hornung, 2003). Восходящие серотонинергические проекции, иннервирующие передний мозг, включая лимбические области, возникают в основном из клеток дорсального и медиального швов и группы В9 ядер шва. (Parent et al., 1981; Kohler and Steinbusch, 1982; Molliver, 1987). Несмотря на то что аксоны серотониновых нейронов широко распределены по всей коре, их плотность наиболее высока в лобной коре и постепенно уменьшается в более каудальных областях (напр. Steinbusch, 1981; Hornung et al., 1990; Mamounas et al., 1991). Эти серотонинергические проекции модулируют множество поведенческих реакций, включая циркадные ритмы, уровень сытости и настроение (Bauer et al., 2002; Kranz et al., 2010; Homberg and Lesch, 2011). Также они участвуют в обеспечении когнитивных функций, модулируя активность холинергических нейронов (Cassel, 1995).

Нарушения в функционировании этих путей связывают с депрессивными симптомами (Holmes, 2008; Albert et al., 2014). Помимо участия в процессах регуляции общего возбуждения, серотонинергические нейроны значимы для осуществления других форм сложного поведения, включая агрессию и формирование социальных отношений в популяции (Raleigh, 1991). В зависимости от генотипов и факторов внешней среды опосредованные серотонином формы поведения могут выражаться как в личностных

особенностях, таких как импульсивность, враждебность, раздражительность, психопатические отклонения, склонность к насилию, так и в более серьезных личностных патологиях: антисоциальном, пограничном, нарциссическом расстройствах, в крайних случаях в суицидальном и агрессивном поведении, патологическом гемблинге, пиромании, булимии, аддиктивном поведении (Staner L. & Mendlewicz J., 1998). Препараты, влияющие на нейротрансмиссию серотонина, обычно используют для лечения депрессии, тревожного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства, аутизма и шизофрении (Barnes and Sharp, 1999; Bonasera and Tecott, 2000; Gingrich and Hen, 2001). При неправильном или бесконтрольном приеме лекарственных и наркотических веществ, вероятно развитие серотонинового синдрома, как следствия гиперстимуляции центральных серотонинергических структур в результате резкого увеличения концентрации серотонина (Oates, Sjoerdsma, 1960). При этом наблюдаются расстройства желудочно-кишечной и нервной систем организма, а также изменения в психической сфере (маниакальноподобные состояния, нарушения речи и сна, гиперактивность и другие), присутствует возможность летального исхода.

Благодаря многочисленным структурным и функциональным связям серотонинергическая система оказывает сложное влияние на электрическую активность коры головного мозга. Снижение уровня серотонина сопряжено с уменьшением спектральной мощности в низкочастотных диапазонах дельта и тета и увеличением в альфа и бета (Saletu et al., 1996; Frei et al., 2001). Ингибирование обратного захвата серотонина также сопряжено со снижением дельта активности и повышением альфа-и бета-активности (Schenk et al., 1981; Siepmann et al., 2003).

За процесс обратного захвата серотонина в синапсах отвечает транспортер серотонина (5-НТТ) (Lesch et al., 2002). Осуществляя перенос серотонина из синаптической щели в цитоплазму серотонинового нейрона или глиальной клетки, он регулирует силу и продолжительность воздействия серотонина на пресинаптические и постсинаптические 5-НТ рецепторы (Blakely, 1994; Lesch,

1997). Ген транспортера серотонина является одним из маркеров индивидуальной вариабельности серотонинергической функции, в связи с чем, он привлекает значительное внимание исследователей. 5-НТТ человека кодируется геном SLC6A4, который локализован на 17-й хромосоме (17q11.2) (Gelernter, 1995). Промотор гена 5-НТТ у человека содержит расположенные в – 1000 п.н. от сайта инициации транскрипции вариабельные повторы элементов длиной 22 п.н. К их числу относятся короткий аллель (S), состоящий из 14 повторов, и длинный аллель (L), состоящий из 16 повторов (Murphy et al., 2004). Кроме того, L-аллель имеет два варианта: LA и LG, причем аллель LG подобен S-аллелю по функциям (Hu, 2005). Присутствие L-аллеля связывают с более высоким уровнем экспрессии гена по сравнению с коротким аллелем (Lesch, 1996; Mosner, 1998). S-аллель связывают со сниженной экспрессией гена (Lesch, 1996), со снижением поглощения серотонина приблизительно на 50 % (Heils, 1996; Collier, 1996). Существует целый ряд исследований, показавших ассоциацию S-аллеля гена транспортера серотонина с риском возникновения депрессии (Caspi et al., 2003), нейротизмом (Lesch et. al., 1996), суицидальным поведением (обзор Li D & He L., 2007), восприимчивостью к стрессу, приводящей к развитию аффективных патологий (Beevers et.al., 2009) и с другими негативными последствиями для психики. Однако, в некоторых исследованиях наличие этих ассоциаций опровергается, кроме того, обнаружена связь S-аллеля с рядом преимуществ в когнитивной сфере (Homberg and Lesch, 2011).

1.2. Распределение в различных популяциях

Данные популяционной генетики показывают, что в частоте встречаемости аллелей L и S существуют статистически значимые географические различия и незначительные отклонения от концепции равновесия Харди-Вайнберга (Hardy, 1908; Weinberg, 1908). В исследовании Lesch с соавторами (1996) североамериканское и европейское население показало частоты аллелей 57% для L-аллеля и 43% для S-аллеля с

распределением генотипов 5-HTTLPR 32% LL, 49% LS и 19% SS. Исследования, проведенные Gelernter с соавторами (1999), а также Nakamura с соавторами (1997), обнаружили, что в типичной европеоидной выборке носителями S генотипа 5-HTT являются 40-45% испытуемых, в то время как в типичной восточноазиатской выборке носителями S-аллеля являются 70-80% человек. Williams с соавторами (2003) сообщили о частоте L-аллелей более 70% в Африке у африканцев и афроамериканцев, частоте 50% у европейцев и частоте 30% и ниже у японцев. Было обнаружено, что аллель L широко распространен у американцев африканского происхождения, варьируя от 77% до 87% в различных американских штатах (Lotrich et. al., 2003). По данным Murphy (2004) частоты аллелей данного полиморфизма в европейской популяции составляют: 57% - L-аллель, 43% - S-аллель; распределение генотипов: 32% - LL, 49% - LS, 19% - SS. Все исследования подтверждают, что в регионах Восточной Азии существует генетическая селекция носителей S-аллеля относительно гомозигот по L-аллелю.

1.3. Половые и возрастные различия в эффектах 5-HTTLPR

Существующие данные подтверждают наличие половых различий, связанных с полиморфизмом 5-HTTLPR. Половые различия могут быть связаны с возрастом или быть более сильными для конкретных возрастных групп. Было обнаружено, что женщины-носители короткого аллеля 5-HTTLPR, бывают более уязвимы к воздействию стресса в ранний период жизни, что может лежать в основе более частого развития у них расстройств, связанных со стрессом (Barr et al., 2004).

Eley и коллеги (2004) обнаружили значительный риск развития депрессивных симптомов у носителей SS генотипа, в выборке 10-20 лет, но только у девочек и девушек в группе с высоким уровнем влияния неблагоприятных факторов окружающей среды. Была также обнаружена тенденция связи короткого аллеля с рядом депрессивных симптомов, однако эти результаты не были статистически значимыми. Подобные результаты могут

объясняться тем, что гормональные колебания у женщин, начинающиеся в подростковом возрасте, связаны с расстройствами настроения, что встречается у женщин в два раза чаще, чем у мужчин (Steiner et al., 2003). В исследовании Sjoberg и коллег (2006) было обнаружено, что мальчики и девочки, несущие S-аллель 5-HTTLPR, реагируют на разные негативные факторы окружающей среды. В развитии депрессивных симптомов у девочек участвуют факторы, связанные с отношениями между людьми. На подростков мужского пола большее влияние оказывают факторы, связанные с социальным статусом. У них развиваются другие виды патологического поведения, которые можно рассматривать как мужской вариант депрессии, но который дает инвертированные баллы по шкале депрессии (Sjoberg et al., 2006). В исследованиях, где сравнивались группы подростков и пожилых людей, отсутствие взаимосвязи между S-аллелем 5-HTTLPR и стрессовыми ситуациями в развитии депрессии было обнаружено у подростков мужского пола, в отличие от пожилых (обзор Uher and McGuffin, 2010).

Исследования на клинической выборке пациентов, страдающих большим депрессивным расстройством, показали, что у женщин генотип SS связан с предрасположенностью к развитию депрессии при наличии стрессовых ситуаций в жизни, тогда как у мужчин эта предрасположенность связана с генотипом LL (Brummett et al., 2008). Таким образом был выявлен противоположный эффект взаимодействия генотип-окружающая среда у мужчин и женщин. Gressier и коллеги также (2016) обнаружили, что 5-HTTLPR оказывает разное влияние на возникновение аффективных расстройств в зависимости от пола. У женщин была найдена связь S-аллеля с повышенным риском депрессии, симптомами депрессии, тревожностью и её симптомами, симптомами интернализации, в то время как у мужчин была обнаружена связь с повышенной агрессивностью, расстройствами поведения, симптомами экстернализации. Кроме того, наличие стрессовых жизненных событий усиливало выявленные корреляции. Данные различия начинаются с

подросткового возраста и имеют непостоянный характер у пожилых людей, вероятно из-за гормональных колебаний (Gressier et al., 2016).

На уровне мозга также были обнаружены половые различия, связанные с полиморфизмом 5-HTTLPR. Cerasa и коллеги (2013), используя метод фМРТ, обнаружили, что женщины - носители генотипа SS, входящие в субклиническую группу по баллам тревожности, имеют больший объем правой миндалины – области, вовлеченной в эмоциональную регуляцию. Кроме того, влияние полиморфизма 5-HTTLPR на электрическую активность мозга значительно варьируется в зависимости от пола. В ЭЭГ-исследовании Вольф с коллегами (2015) было показано, что женщины с генотипом SL имели большую спектральную мощность ЭЭГ по сравнению с мужчинами с тем же генотипом в широком диапазоне частот ЭЭГ. В группе мужчин носители генотипа SS имели более высокие оценки плотности распределения электрических источников в левой нижней теменной доле по сравнению с группой LL, но только в частотных диапазонах альфа 2 и альфа 3 (Volf et al., 2015).

Той же группой авторов позже (2016) было обнаружено, для носителей генотипа SS в пожилом возрасте характерно усиление десинхронизации ЭЭГ задних корковых областей по сравнению с группой молодых испытуемых того же генотипа, что выражалось в снижении плотности источников тока в диапазонах дельта и бета 1. У L-гомозигот эффект был выражен в меньшей степени и проявлялся только в дельта диапазоне.

Среди гетерозигот в группе пожилых женщин (55-80 лет) по данным анализа ЭЭГ была обнаружена более высокая плотность распределения источников тока в лобной и височной коре по сравнению с молодыми женщинами (Volf et al., 2016). Возрастные различия были более выражены у SS- и LL-генотипов в правом полушарии, у носителей SL-генотипа в левом полушарии (Volf et al., 2016). В исследовании с участием пожилых мужчин носители SL генотипа имели более низкие показатели интегральной мощности тета и альфа 1 ритмов по сравнению с гомозиготами, у которых не было обнаружено различий (Белоусова и др., 2018).

1.4. Взаимосвязь 5-HTTLPR и личностных черт

В одном из первых исследований, посвященных изучению взаимосвязи между полиморфизмом 5-HTTLPR и выраженностью основных черт личности, она была обнаружена для проявлений нейротизма (Lesch et. al., 1996). В работе сообщается, что полиморфизм гена транспортера серотонина обуславливает 3-4% популяционной вариабельности нейротизма. В двух выборках, в которых преобладали мужчины, носители S-аллеля набрали больше баллов по шкале «Нейротизм» личностного опросника NEO (NEO-PI-R) (Costa and McCrae, 1992), чем лица с LL-генотипом. Были обнаружены также более низкие показатели доброжелательности у носителей S-аллеля. Баллы по шкале «Избегание вреда» трехмерного опросника личности (TPQ), которая концептуально связана с беспокойством (Cloninger, 1987), были выше в S подгруппе. Из полученных данных было сделано предположение, что S-аллель положительно коррелирует с личностными чертами тревожности и депрессии (Lesch et. al., 1996).

Начиная с первого сообщения о связи 5-HTTLPR и нейротизма, было предпринято множество попыток воспроизведения этих данных. Некоторые из авторов, вслед за Lesch и коллегами, исследовали связь полиморфизма 5-HTTLPR и нейротизма, определенного с помощью пятифакторного личностного опросника NEO PI (Ball et al, 1997; Nakamura et al, 1997; Gelernter et al, 1998; Deary et al, 1999; Flory et al, 1999; Kumakiri et al, 1999; Du et al, 2000; Greenberg et al, 2000; Stoltenberg, 2002 et al; Umekage et al, 2003; Sen et al., 2004). Исследования дали противоречивые результаты, в связи с чем встал вопрос о силе данной связи и методологических условиях, при которых она обнаруживается.

Мета-анализ, проведенный Schinka и коллегами (2004), объединил 26 исследований, в результате анализа которых не было выявлено достоверной связи между тревожностью и наличием короткой формы полиморфизма 5-HTTLPR. Однако последующий анализ показал, что значительное влияние на результат оказал выбор метода определения уровня тревожности, так как существуют существенные различия в том, как разные модели формулируют

тревожность (Schinka et al., 2004). Другие потенциальные факторы (страна исследования, тип выборки – здоровые испытуемые или клинические испытуемые) не оказали существенного влияния на результаты (Schinka et al., 2004). Эти результаты показывают, что полиморфизм 5-HTTLPR может оказывать небольшое, но статистически достоверное влияние на личностные черты, определяемые с помощью пятифакторной модели личности (Schinka, 2004).

Мета-анализ, проведенный Sen с коллегами (2004), выявил погранично значимую ассоциацию между 5-HTTLPR и личностными характеристиками, связанными с тревожностью, что было объяснено различиями в выборках и методах измерения личностных характеристик (Sen et al., 2004). Существуют исследования на детской выборке 9-15 лет, которые показали значительно более высокий уровень нейротизма и более низкий уровень открытости, доброжелательности и добросовестности у гомозигот по S-аллелю (Harro et al., 2009). Однако на выборке 18-летних подобные результаты не были обнаружены, что может быть связано с использованием ими автореферентных опросников, в то время как в младшей группе наблюдений опросники заполнялись родителями (Harro et al., 2009).

Согласно имеющимся данным, нейротизм тесно связан с аффективными расстройствами (Jeronimus et al., 2016; Karg et al., 2011). Высокий уровень нейротизма обуславливает повышенный риск развития таких психиатрических заболеваний как депрессия и наркомания, который не ослабевает в онтогенезе (Jeronimus et al., 2016). S-аллель 5-HTTLPR также связывают с вероятностью развития ряда психиатрических заболеваний. Было обнаружено, что S-аллель увеличивает риск развития депрессии у лиц, ранее подвергшихся влиянию стрессовых ситуаций (Caspi et al., 2003). В частности, воздействие хронического стресса, будь то межличностные конфликты, ситуации опасности или угрозы жизни, считается хорошо известным фактором риска развития депрессии у носителей S-аллеля (Caspi et al., 2003; Risch et al., 2009).

Однако в ряде мета-анализов сделан вывод об отсутствии доказательств взаимосвязи между 5-HTTLPR и стрессовыми ситуациями в прогнозировании депрессии (например, Chipman et al., 2007; Munafò et al., 2009; Risch et al., 2009). Вместе с тем, более поздние мета-анализы обнаружили хотя и небольшую, но статистически значимую корреляцию (например, Clarke et al., 2010; Sharpley et al., 2014). В 2010 году Uher and P McGuffin провели мета-анализ работ, посвященных исследованию взаимодействия между 5-HTTLPR и стрессовыми событиями жизни в прогнозировании депрессии. Ими было обнаружено, что исследования с использованием объективных методик или подробных интервью для оценки неблагоприятных условий окружающей среды показывали статистически значимые результаты, в то время как исследования, основанные на кратких самоотчетных характеристиках неблагоприятных условий, часто давали отрицательные результаты (Uher and McGuffin, 2010). Эти авторы пришли к выводу, что существенная гетерогенность методологии в исследованиях, рассмотренных в предыдущих мета-анализах, оказывала влияние на результаты и исключала возможность сделать общие выводы по всем опубликованным исследованиям (Uher and McGuffin, 2010).

Beevers и коллеги (2007) провели исследование на клинической выборке и обнаружили, что носители S-аллеля демонстрируют сильное смещение внимания в сторону слов, связанных с тревожными и дисфорическими эмоциональными состояниями. Позже (2009) ими же было установлено, что в выборке здоровых взрослых испытуемых носители короткого аллеля 5-HTTLPR имеют трудности с отвлечением своего внимания как от печальных стимулов, так и от радостных, по сравнению с гомозиготами по L-аллелю. У пациентов с шизофренией было выявлено, что носители LL генотипа лучше распознают эмоции на изображениях лиц, чем носители S-аллеля (Алфимова и др., 2014). Здоровые испытуемые - носители S-аллеля демонстрируют усиленную реакцию испуга (Brocke et al., 2006), а также испытывают трудности с отвлечением внимания от стимулов, связанных с угрозой жизни (Beevers et al., 2009; Fox et al., 2009; Osinsky et al., 2008; Thomas et al., 2010). Связь между аллелем S и

трудностями при попытках отстраниться от влияния эмоциональных раздражителей была обнаружена Gilman и коллегами (2015). Благодаря полученным данным, было сделано предположение, что носители короткого аллеля 5-HTTLPR более восприимчивы к событиям жизненного стресса, что может приводить к развитию аффективных патологий (Beevers et.al., 2009).

Одной из причин несогласованности литературных данных может быть тот факт, что сопряженность полиморфизма 5-HTTLPR со стрессом может относиться не к депрессии как таковой, а скорее адекватным или неадекватным стратегиям регуляции эмоций. Miu и коллеги обнаружили, что носители SS-генотипа демонстрируют повышенную социальную тревожность и пониженную способность сознательно пересмотреть своё отношение к стимулам, связанным с негативными эмоциями (Miu et al., 2013). Такой подход называется переоценкой (reappraisal) (Giuliani & Gross, 2009; Sheppes & Gross, 2011; Szasz, Szentagotai, & Hofmann, 2011) и относится к адекватным способам эмоциональной регуляции социальной тревожности, в противовес неадекватным: избеганию ситуаций, связанных с коммуникациями, максимально безопасным поведением (Wells et al., 1995), и последующим навязчивым «прокручиванием» в голове одних и тех же мыслей (Mellings and Alden, 2000; Rachmann, et al., 2000). Было доказано, что влияние 5-HTTLPR на симптомы социальной тревожности было опосредовано через переоценку (Miu et al., 2013). Предположительно, индивиды гомозиготные по L-аллелю в стрессовой ситуации больше, чем носители S-аллеля, склонны к переоценке ее значимости, что может препятствовать пагубному воздействию стресса на психическое здоровье (Knyazev et al., 2017). У носителей S-аллеля стресс провоцирует появление повторяющихся навязчивых мыслей (руминаций), за которыми следуют безуспешные попытки их подавления, что в данной группе выступает в качестве медиатора между стрессом и депрессивными симптомами (Knyazev et al., 2017). Похожие эффекты наблюдались Clasen и коллегами (2011), Antypa и Van der Does (2010), которые обнаружили, что носители аллеля S имеют больше

руминаций (навязчивых повторяющихся негативных мыслей) в условиях жизненного стресса, по сравнению с гомозиготами по L-аллелю.

Значительное число исследований, хотя и с неоднозначными результатами, было посвящено изучению связи полиморфизма 5-HTTLPR с суицидальным поведением. Однако мета-анализ на большой выборке с использованием поправок на неоднородность данных показал сильные положительные ассоциации между 5-HTTLPR и суицидальным поведением (обзор Li & He, 2007).

На регуляцию эмоций у представителей разных генотипов 5-HTTLPR могут оказывать умеренное влияние культурные и этнические различия (например, обзор Kim & Sasaki, 2012). Коллективизм может выступать как адаптивная черта в снижении риска от пережитого стресса, что предположительно приводит к генетическому отбору аллеля S 5-HTTLPR в коллективистских культурах, таких как Япония и Китай (Chiao & Blizinsky, 2009; Chiao, 2010). В последних преобладают носители S-аллеля (Nakamura et al., 1997; Williams et al., 2003), однако у них короткий аллель связан со сниженной тревожностью и снижением количества расстройств настроения вследствие повышенного уровня коллективизма. Эти выводы подтверждают мнение о том, что культурно-социальные ценности имеют адаптивное значение (Chiao & Blizinsky, 2010).

Отдельные исследования связали наличие S-аллеля со следующими негативными характеристиками человека: чрезмерное использование интернета (Lee et al., 2008), ожирение (Lan et al., 2009), высокая частота курения, злоупотребление алкоголем, рецидив алкогольной зависимости, склонность к азартным играм (Feinn, 2005; Lerman, 2000; Perez de Castro, 2002).

Однако было бы ошибочным считать наличие S-аллеля фактором, связанным лишь с уязвимостью к стрессовым ситуациям, приводящей к развитию ряда психических расстройств. Эволюционные принципы подразумевают, что полиморфизмы, оказывающие только прямые отрицательные эффекты и связанные с развитием болезней, имеют высокую

вероятность исключения из генетического пула посредством естественного отбора. Вероятное объяснение состоит в том, что окружающая среда опосредует влияния в целом нейтральных генетических факторов (Uher, 2009), приводя к негативным последствиям, но в тоже время эти генетические факторы имеют потенциал для положительных поведенческих проявлений. Это согласуется с гипотезой «дифференциальной восприимчивости», которая говорит о том, что носители так называемых «аллелей риска», восприимчивые к неблагоприятным условиям внешней среды, могут выиграть от их отсутствия (Belsky, 2009). Известны исследования, связывающие наличие S-аллеля с определенными преимуществами. Большинство данных, свидетельствующих о превосходстве носителей S-аллеля в ряде когнитивных задач можно найти в обзоре Homberg и Lesch (2011). Так, носители генотипа SS более склонны к соблюдению социальных норм (Lesch, 1997; Nakamura, 1997). Они более отзывчивы в ответ на социальную поддержку при профилактике и лечении депрессии (Taylor et al., 2006; Kaufman et al., 2004; Brummett et al., 2008). Было обнаружено, что в условиях принятия решений носители S-аллеля проявляют большее внимание к различиям в вероятности выигрыша и лучшее визуальное планирование (Roiser, 2006).

Наличие S-аллеля также связывают с рядом преимуществ в когнитивной сфере. Roiser и коллеги (2007) обнаружили, что в условиях истощения триптофана здоровые испытуемые - носители SS генотипа показывают лучшие показатели памяти и внимания, чем носители LL. Носители S-аллеля быстрее учатся избегать стимулы наказания в задаче пассивного избегания (Finger et al., 2007). В исследованиях с использованием азартных игр гомозиготные по короткому аллелю испытуемые демонстрируют следующее поведение: в ситуации с низкой вероятностью выигрыша предпочитают не рисковать, а в ситуации с высокой вероятностью выигрыша склонны идти на риск (Roiser et al., 2006). По всей видимости, носители S-аллеля склонны проявлять дезадаптивные условные реакции в трудных жизненных условиях, но умеют избегать риски, когда у них есть такая возможность (Homberg and Lesch, 2011).

Склонность избегать риск была обнаружена в некоторых других исследованиях, как например в задании «Balloon Analogue Risk Task», где требовалось надуть воздушный шар как можно большего размера так, чтобы не допустить его взрыв (Crisan et al., 2009), а также в задаче принятия решения, связанной с финансовыми рисками (Kuhnen & Chiao, 2009). Результаты вышеприведенных исследований могут свидетельствовать о лучшей интеграции обратной связи (Althaus et al., 2009) и сдвиге внимания в сторону вариантов с большей вероятностью выигрыша (Borg et al., 2009).

На фенотипическом уровне S-аллель 5-HTTLPR ассоциирован с развитием тревожных черт у человека (Lesch et al., 1996; Schinka et al. 2004; Sen et al., 2004; Canli et al., 2005; Hariri & Holmes, 2006; Homberg & Lesch, 2011), а тревожное поведение - это форма поведения, связанного с оценкой риска, которая связана с уровнем неопределенности или непредсказуемости в отношении исхода эмоционально значимых событий, часто когда возможны как положительные, так и отрицательные результаты (Cesara et al., 2013). Исходя из этого склонность носителей S-аллеля избегать риск в условиях опасности выглядит закономерной.

По данным исследовательской группы Н.В. Вольф (2015), гомозиготы по S-аллелю показывают более высокие оценки IQ по сравнению с SL и LL-подгруппами. Было подтверждено предположение о том, что частота SS и SL-генотипов выше в академической выборке выпускников ВУЗов, чем в контрольной группе деревенских жителей с низким образованием (Volf et al., 2015). В исследовании креативности той же группой было обнаружено, что испытуемые-носители S-аллеля демонстрируют более высокие показатели вербальной креативности по сравнению с носителями генотипа LL. Носители генотипа SS показали более высокие показатели образной креативности по сравнению с носителями генотипов SL и LL (Volf, 2009).

1.5. Методы фМРТ и ЭЭГ в исследованиях функциональных сетей мозга

Представления о нейросетевой организации деятельности мозга получили широкое распространение в современной нейробиологии. На сегодняшний день подавляющее большинство данных в исследованиях функциональных нейронных сетей получено с помощью метода функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ). Однако необходимо отметить, что метод фМРТ основан на регистрации сигнала, зависящего от уровня насыщения крови кислородом (blood-oxygen-level dependent, BOLD), который является косвенным показателем активности нейронов.

Метод ЭЭГ позволяет получить данные об электрической активности, которая непосредственно связана с информационными процессами в головном мозге. Кроме того, ЭЭГ имеет высокое временное разрешение, которое намного ближе к динамике когнитивных процессов в мозге, чем временное разрешение метода фМРТ. Следующим преимуществом является возможность анализа данных в конкретных частотных диапазонах, учитывая, что осцилляции разной частоты имеют разное функциональное значение и могут играть ключевую роль в процессах восприятия, памяти, эмоций, мышления и моторной активности (Cantero, Atienza, 2005; Knyazev, 2007; Nunez, 2000; Varela et al., 2001). Также к преимуществам метода ЭЭГ можно отнести его неинвазивность и относительно небольшие материальные затраты.

Исследования осцилляторных нейронных сетей мозга с помощью ЭЭГ на уровне источников электрической активности немногочисленны, что связано со значительными методическими трудностями, вытекающими из природы ЭЭГ данных. Низкое пространственное разрешение метода и отсутствие единой методологии обработки данных ограничивают распространение метода. Однако на данный момент происходит активное совершенствование методов, позволяющих математически рассчитать активность корковых источников и локализовать их (Schoffelen, 2009).

Другое преимущество метода электроэнцефалографии, представляющее важность для конкретного исследования, состоит в том, что он позволяет выявить эндофенотипы высокого качества, так как показатели ЭЭГ в высокой

степени генетически обусловлены (van Beijsterveldt and van Baal, 2002; Vogel, 2000).

1.6. Исследование полиморфизма 5-HTTLPR методом фМРТ

Многочисленные исследования подтверждают, что активность в областях мозга, регулируемых серотонергической нейротрансмиссией и имеющих решающее значение в регуляции эмоционального поведения, связана с полиморфизмом 5-HTTLPR. Серотонин-опосредованные функциональные свойства человеческого мозга значительно влияют на способность человека адаптивно регулировать эмоции. Первое исследование в этой области с использованием нейровизуализации было проведено в 1999 году Fallgatter и соавторами, они связали наличие S-аллеля с повышенной активностью префронтальной коры во время задачи торможения ответа. Морфометрический анализ показал снижение объема серого вещества у носителей S-аллеля также в лимбических областях, критичных для обработки отрицательных эмоций: поясной извилине и миндалине (Pezawas et al., 2005).

Позднее с использованием метода фМРТ было доказано, что полиморфизм гена транспортера серотонина оказывает влияние на коннективность между ключевыми областями, участвующими в регуляции эмоций, такими как миндалина, префронтальная кора, передняя часть поясной извилины и островковая кора (Dannlowski et al., 2010; Hariri et al., 2002; Ma et al., 2014). В задании с предъявлением изображений гневных лиц было обнаружено, что активация миндалины была достоверно больше у носителей S аллеля, так что этот эффект объяснял около 20% вариации активности миндалины, хотя по психометрическим данным разницы между группами носителей S-аллеля и L-гомозиготами обнаружено не было (Hariri et al., 2002). У носителей S-аллеля была обнаружена более высокая активность миндалевидного тела в ответ на негативные эмоциональные стимулы по сравнению с нейтральными стимулами (Dannlowski, 2007). Несколько фМРТ исследований доказали корреляцию S-аллеля с пониженной коннективностью между префронтальной корой и

миндалиной (Beevers et al., 2010; Gillihan et al., 2011; Heinz et al., 2005; Pezawas et al., 2005), что может объяснять, почему лица с хотя бы одним S аллелем зачастую испытывают трудности в регуляции острых эмоциональных реакций.

Усиленный базовый метаболизм в лобных и лимбических структурах связан с повышенной вероятностью развития нарушений тревожного спектра, таких как депрессия, у гомозигот по S-аллелю (Graff-Guerrero et al., 2005). Даже в состоянии покоя носители S-аллелей показывают измененную гемодинамическую активность в эмоциогенных зонах головного мозга (Canli et al., 2006; Rao et al., 2007; Li et al., 2012), увеличение мозгового кровотока в миндалине и уменьшение в вентромедиальной префронтальной коре (Rao, 2006).

Влияние долгосрочного воздействия стресса на активность лобных областей мозга более выражена у носителей S-аллелей, чем у гомозигот по L-аллелю (Canli, 2006; Selvaraj et al., 2011). Dannlowski и соавторы (2007) показали, что у клинических пациентов генетическая восприимчивость к большому депрессивному расстройству (т.е. наличие S-аллеля) реализуется через дисфункциональную нейронную активность во время обработки эмоций.

Испытуемые с генотипом SS показали больший контраст в гемодинамических ответах между активационным и тормозящим условиями парадигмы «Стоп-сигнал» по сравнению с носителями генотипов LL и LS (Савостьянов и др., 2014). При исследовании исполнительного контроля над поведением различия между носителями разных генотипов были локализованы в областях лобной коры и клина (затылочно-париетальной коры) (Ridderinkhof et al., 2004; Ramautar et al., 2006; Tsai et al., 2014).

Wiggins и коллеги показали, что дети и подростки с генотипом SS демонстрировали более слабую функциональную коннективность в верхней медиальной лобной коре по сравнению с гомозиготами по аллелю L или гетерозиготами (2012). Кроме того, имело место взаимодействие возраст - генотип, так что те, у кого был LL генотип, имели самое резкое возрастное увеличение коннективности между задним центром и верхней медиальной

лобной корой. Люди с генотипом SS, напротив, имели наименьшее возрастное увеличение силы коннективности (Wiggins et al., 2012).

1.7. Исследование полиморфизма 5-HTTLPR методом ЭЭГ

Исследования записей ЭЭГ у близнецов выявили значительные генетические эффекты на спектральную мощность ЭЭГ (Christian, 1996; McGuire, 1998; van Beijsterveldt, 2002) и коннективность (измеренную когерентностью) между различными регионами коры (van Beijsterveldt, 1998). Модулирующий эффект полиморфизма 5-HTTLPR на активность ЭЭГ на уровне отведений в состоянии покоя при закрытых глазах был изучен Lee и коллегами (2011). Была выявлена глобальная тенденция к превышению региональной мощности ЭЭГ во всех частотных диапазонах и корковых областях у носителей L-аллеля по сравнению с носителями S-аллеля.

В ряде исследований изучалась сопряженность полиморфизма 5-HTTLPR с асимметрией ЭЭГ как в покое, так и при выполнении задачи. Bismark с соавторами (2010) с использованием ЭЭГ-покоя обнаружили, что у носителей S-аллеля, в отличие от L-гомозигот, наблюдается асимметрия спектральной мощности в альфа диапазоне, с большей активностью в правой префронтальной коре, что было проинтерпретировано ими как результат влияния наличия значительной стрессовой ситуации в жизни.

Rapousek и коллеги (2013) обнаружили уменьшение альфа-мощности правого полушария во время просмотра видеороликов, содержащих травматический контент у носителей короткого аллеля, который практически отсутствовал у участников-носителей LL-генотипа, что было связано, по мнению авторов, с тенденцией сдерживания реакций в ответ на негативные эмоции. Вместе с предыдущими исследованиями группы полученные результаты свидетельствуют об ассоциации между серотонинергической системой и саморегуляцией, связанной с мотивацией избегания, и ассоциации между дофаминергической системой и саморегуляцией, связанной с мотивацией достижения (Rapousek et al., 2013).

Вольф и коллеги проанализировали влияние полиморфизма 5-HTTLPR на активность ЭЭГ на уровне электродов и мозговых источников в состоянии покоя при закрытых глазах. Наиболее выраженные различия были обнаружены между носителями генотипов SS и SL, причем на этот эффект оказывали влияние пол и возраст испытуемых (Volf, 2015, 2016).

Известны ЭЭГ исследования, свидетельствующие о том, что реактивные биоэлектрические изменения на стресс у L-гомозигот и носителей S-аллеля не отличаются. Однако, по всей видимости, у носителей S-аллеля эти реакции выступают триггером в развитии психопатологических симптомов, и супрессором у гомозигот по L-аллелю. Эти данные свидетельствуют о том, что разница генотипов обуславливает не просто специфическую чувствительность к стрессу, а скорее различные способы справиться со стрессом, которые отличаются у носителей S-аллеля и гомозигот по L-аллелю (Knyazev et.al., 2017).

Согласно данным, полученным Савостьяновым и коллегами (2014), носителям генотипа SS по сравнению с носителями LL и LS генотипов свойственны более высокая личностная тревожность и более высокие значения BAS (систем активации поведения). Недавние исследования на детской выборке (девочки 7-12 лет) показали, что носители генотипа LL демонстрируют более высокие альфа-и бета-событийные спектральные пертурбации (event-related spectral perturbations, ERSP) в теменной и затылочной коре после предъявления сигнала торможения движения, чем носители аллеля S, это может свидетельствовать о большей предрасположенности носителей S-аллеля к нарушениям когнитивного контроля (Bocharov et al., 2019).

Все, приведенные в разделе, данные свидетельствуют о прямом или косвенном повышении чувствительности к эмоционально значимым стимулам у 5-HTTLPR. Эта чувствительность, предположительно, делает носителей S-аллеля эмоционально лабильными, что приводит к риску возникновения длительных функциональных и структурных изменений, связанных с депрессивной симптоматикой.

1.8. Осцилляторные сети мозга

В исследовании механизмов высшей нервной деятельности ключевой проблемой является структурно-функциональная организация процессов обработки информации. До настоящего времени ведутся поиски механизмов, позволяющих отдельным регионам мозга успешно объединяться в единую функциональную систему. И.М. Сеченов в 1881 году дал неопровержимые данные о ритмическом характере колебаний возбуждения в центральной нервной системе, после чего исследования направлялись в сторону раскрытия механизмов этой ритмической активности. И.П. Павловым было предложено рассматривать рабочие структуры мозга как динамический структурный комплекс, элементы которого входят и в другие динамические комплексы (Павлов, 1951). Если И.П. Павлов изучал наиболее общие закономерности деятельности нервной системы, то Н.Е. Введенский занялся изучением внутренней сущности явления торможения, взаимоотношения его с возбуждением (1886, 1900, 1901). Таковы были два направления развития русской физиологической науки после И.М. Сеченова. Н. Е. Введенский создал теорию реагирования возбудимых образований на действие раздражителей окружающей среды, в основу которой им было положено единство и взаимопереход возбуждения и торможения. Позже А.А.Ухтомский ввел понятие «конstellации активных нервных центров», которая создается для выполнения рефлекторных реакций. При этом он отмечал, что «центры» могут располагаться на расстоянии друг от друга и быть объединенными только для осуществления деятельности (Ухтомский, 1978).

Развивал идеи А.А. Ухтомского и Н.Е. Введенского В.С. Русинов, который предположил, что синхронизация функциональной (биоэлектрической) активности – это основа системной деятельности мозга в норме и патологии (1969). Предполагалось, что именно способность усваивать ритм и темп возбуждения, свойственные доминанте, определяла войдет ли нервный центр в объединение или нет. Обобщая эту информацию, можно сделать вывод, что была выдвинута гипотеза о том, что процесс обработки информации в нервной

системе описывается в терминах синхронизации активности различных нейронных структур. Эти представления доказывались как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях его научной школы, и развиваются по сей день.

Более поздние исследования доказали, что отдельные нейроны обладают внутренней способностью резонировать и осциллировать на множественных частотах (Llinás, 1988; Hutcheon & Yarom, 2000). Было доказано, что осцилляторная синхронизация интегрирует анатомически разделенные процессы обработки информации (Singer, 1999; Singer, 2009) и опосредует взаимодействие между отдаленными нейронными ансамблями (Fries 2005; Fries 2009). Стало очевидным, что осцилляторная синхронизация играет центральную роль в осуществлении когнитивной деятельности человека (Fries 2009; Singer, 2009; Varela et al., 2001). Фазовая синхронизации осцилляторной активности рассматривается как главный фактор облегчения межрегиональной обработки информации, связанной с управлением когнитивными процессами (Cole et al., 2012; Hilger et al., 2017; Pineda-Pardo et al., 2016; Wendelken et al., 2017), поскольку она координирует межрегиональные связи и передачу информации (Fries, 2005). На основе осцилляторной синхронизации формируются функциональные связи (коннективность) между разделенными областями мозга, таким образом можно говорить о функциональных осцилляторных сетях (Pollok et al., 2005; Palva & Palva, 2012).

В начале 2000-х годов была предложена концепция, согласно которой осцилляторная активность головного мозга может быть разделена на отдельные системы, такие как дельта, тета, альфа, бета и гамма (Basar, 2000). Данные осцилляторные системы, по современным представлениям, отражают различные изменения в интеграции функциональной активности мозга (Buzsaki, Draguhn, 2004). Кортиковая интеграция, опосредованная временной и пространственной синхронизацией в различных частотных диапазонах, может играть ключевую роль в возникновении воспоминаний, эмоций, мыслей и действий (Cantero and Atienza, 2005; Nunez, 2000; Varela, 2001). Эти данные дают основание полагать,

что все частотные диапазоны связаны с разноуровневой функциональной регуляцией (Nunez, 2000). Синхронная активность осцилляторных сетей мозга в настоящее время рассматривается как промежуточное звено между активностью отдельных нейронов и поведением индивида (Steriade, 2001; Whittington, 2003; Traub, 1999; Somers, 1993; Hasselmo, 2002).

Согласно современным представлениям диапазон частот ЭЭГ может быть разделен на осцилляции глобального режима и осцилляции локального режима, находящиеся в тесном взаимодействии (Nunez, 1995). К осцилляциям глобального режима относятся дельта, тета и альфа, которые больше по амплитуде, и охватывают относительно большие корковые регионы. Они, вероятно, участвуют в интеграции нейронных популяций, далеко отстоящих друг от друга. Бета и гамма диапазоны относятся к осцилляциям локального режима. Они отличаются высокой частотой, низкой амплитудой и большей ограниченностью в пространстве. Им приписывается участие в интеграции локальных процессов.

Альфа

Известно, что альфа-осцилляции являются функциональной основой для формирования электрической активности мозга в других частотных диапазонах (Martínez-Montes et al., 2004; Klimesch et al., 2007). Функциональную значимость осцилляций альфа-частотного диапазона трудно переоценить, ведь они связаны со множеством процессов: вниманием, памятью, эмоциями, мотивацией (Иваницкий, 1997; Ливанов 1989; Nunez et al., 2001).

Изначально альфа-активность была определена Гансом Бергером как ритмический компонент ЭЭГ, частота которого 8-12 Гц, и как колебания с наибольшей амплитудой в затылочной области коры, которые снижаются по амплитуде при открывании глаз и любых когнитивных нагрузках (Berger, 1933; Adrian & Matthews, 1934; Jasper, 1936; Smith, 1938). Однако позже было обнаружено, что существует целая группа альфа ритмов, различающихся по своим функциональным свойствам и по источникам генерации (Niedermeyer,

2005a; Buzsaki, 2006; Кропотов, 2010; Базанова, 2009, 2011; Lopes da Silva, 2010). В современной литературе термин «альфа ритм» применяется к любым компонентам ЭЭГ со следующими характеристиками: 1) частота доминирующего ритма ЭЭГ в теменно-затылочной области; 2) веретенообразность колебаний и 3) снижение амплитуды при реакции зрительной и когнитивной активации (Ливанов, 1989; Barry et al., 2007; Klimesh et al., 2007; Nunez et al., 2001; Thatcher et al., 2008). Предполагается, что источником генерации альфа-осцилляций являются ядра таламуса (Andersen & Andersson, 1968).

Функционально альфа диапазон рассматривался как ритм «холостого хода», указывающий на относительное бездействие: состояние бдительного, но спокойного мозга (Adrian and Matthews, 1934; Pfurtscheller et al., 1996). Позже эта идея была пересмотрена, и было высказано предположение о том, что альфа осцилляции участвуют в механизмах увеличения отношения полезного сигнала к шуму в коре головного мозга путем торможения неактуальных или конфликтующих процессов (Pfurtscheller and Lopes da Silva, 1999; Klimesch et al., 1999, 2000). Была обнаружена функциональная роль альфа-осцилляций в ингибировании нейронных областей, не вовлеченных в решение текущей задачи (Klimesch et al., 2007; Mazaheri and Jensen, 2010). По всей видимости, альфа-осцилляции большой амплитуды подавляют обработку неактуальных задач, а альфа-осцилляции малой амплитуды отражают общее разобщенное состояние, в котором облегчается активная обработка (Ray and Cole, 1985; Pfurtscheller, 2003; Klimesch et al. 2007). Исследования с использованием ПЭТ показали обратную связь альфа-мощности с корковой активностью. Это согласуется с информацией о том, что альфа-синхронизация может отражать локальное торможение корковых участков, в то время как устранение этого торможения отражается в альфа-десинхронизации (Cook et al., 1998).

Исследования состояния покоя при одновременной регистрации фМРТ и ЭЭГ показали, что у бодрствующих испытуемых мощность альфа ритма в латеральной фронтальной и теменной областях, которые, как известно, отвечают

за процессы внимания, отрицательно коррелирует с уровнем оксигенации крови. На основании этих результатов авторы сделали вывод, что альфа-осцилляции в покое связаны с отсутствием внимания (Laufs et al., 2003). В состоянии покоя при одновременной записи фМРТ и ЭЭГ было обнаружено снижение коннективности между первичной зрительной корой и затылочными регионами коры во время повышения мощности альфа ритма, что может быть связано с увеличением функционального торможения (Scheeringa et al., 2012).

Согласно предложенной Климешем и коллегами гипотезе синхронизация альфа ритма связана с нисходящими (top-down) процессами, запускаемыми сознанием и волей, а десинхронизация альфа ритма связана с восходящими (bottom-up) процессами, то есть реакциями на образы, извлеченные из долговременной памяти или внешние стимулы (Klimesch et al., 2007). По данным Климеша с соавторами (Klimesch, 1996, 1997, 1999) десинхронизация альфа ритма в затылочных областях коры связана с извлечением следа из долговременной семантической памяти. Последующие исследования подтвердили роль альфа-осцилляций в организации внимания и исполнительного контроля «сверху-вниз» (top-down control) (Klimesch et al., 2008; Palva & Palva, 2007, 2011; Jensen et al., 2015).

Тета

Осцилляции в диапазоне 4 – 8 Гц традиционно относят к тета диапазону. Мощность тета ритма здоровых взрослых испытуемых относительно мала (Niedermeyer, 2005; Mitchell, et al., 2008), однако тета- активность наблюдается в состояниях сна и дремоты (Niedermeyer, 2005b). Кроме того, в состоянии бодрствования она наблюдается у взрослых испытуемых при различных патологиях (Щекутьев, 2001; Зенков, 2002; Зенков, Ронкин, 2004; Niedermeyer, Lopes da Silva, 2005). Имеются данные о том, что патологическая активность тета ритма в покое связана с нарушением процессов тормозного контроля. Была обнаружена ее связь с синдромом дефицита внимания и гиперактивности, и сделаны выводы о том, что повышенная тета-активность связана с

импульсивным поведением (Bresnahan et al., 1999). Было также обнаружено, что у импульсивных индивидов на ЭЭГ преобладает медленно-волновая дельта- и тета-активность (Knyazev et al., 2008; Matthews, Amelang, 1993).

Внимание исследователей привлекают два вида тета-активности: гиппокампальный тета ритм и лобно-срединный тета ритм (частота почти всегда около 6 Гц, хотя может варьировать от 5 до 7.5 Гц). Считается, что гиппокампальный тета ритма не может быть зарегистрирован с помощью ЭЭГ из-за глубины источников его генерации, однако он был изучен в МЭГ исследованиях (Tesche, Karhu, 2000; Guderian, Duzel, 2005; Cornwell, et al., 2008) и исследованиях с использованием имплантированных электродов (например, Halgren, et al., 1978, Arnolds, et al., 1980, Kahana, et al., 1999, Bodizs, 2001; Ekstrom, et al., 2003, 2005)

Известно, что фронтальная тета-активность частотой коррелирует с осуществлением сложных мыслительных операций, таких как сосредоточенное внимание и усвоение информации, обработка информации, обучение или воспроизведение информации из памяти. Тета по мощности увеличивается с увеличением сложности задачи, поэтому она обычно ассоциируется с мозговыми процессами, лежащими в основе умственной нагрузки или процессов рабочей памяти (Klimesch, 1996; O'Keefe & Burgess, 1999; Schack et al., 2005). Есть доказательства того, что медиальная префронтальная коры головного мозга может генерировать тета-активность в определенных состояниях (Hayashi et al., 1986; Lang et al., 1987; Mizuki et al., 1980). Множество генераторов тета ритма интегрируют активность в лимбической системе, стволе мозга, гипоталамусе и новой коре (Kirk, Mackay, 2003). Известна связь активности в тета диапазоне с эмоциональными состояниями и процессами памяти. Была выявлена высокая синхронизация тета ритма в ответ на позитивные и негативные эмоциональные стимулы по сравнению с нейтральными стимулами (Aftanas et al., 2001; 2003; 2004; Krause et al., 2000). Тета-осцилляции связывают с кодированием информации в процессе навигации в пространстве и активной исследовательской деятельности (Buzsaki, 2005; Jensen and Lisman, 2005; Kahana et al., 2001; Vertes,

2005). В задании, где испытуемому требовалось ответить, был ли определенный объект показан ему несколькими шагами ранее, тета мощность увеличивалась с увеличением количества шагов (Onton, Delorme, & Makeig, 2005). Была обнаружена роль тета-осцилляций в формировании компонента P3 вызванного потенциала, связанного с процессами распознавания значимых стимулов (Basar, 1998, 1999).

Дельта

На данный момент не известно точное место возникновения дельта-осцилляций, однако имеются предположения, что они генерируются в коре и отражают функциональную реорганизацию нейронных сетей (Steriade et al., 1993).

В норме дельта-осцилляции у человека заметны только на ранних стадиях развития и во время медленного сна (Hobson & Pace-Schott, 2002). Увеличение мощности дельта ритма зафиксировано при разных формах церебральной патологии, ряде патологических состояний и нарушений развития. Так повышение низкочастотной активности дельта и тета диапазонов обнаруживают у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (обзор Barry et al., 2003), при нарушениях обучения и внимания у детей (Barry et al., 2003; Chabot et al., 2001). Исследования, посвященные изучению неблагоприятных условий воспитания детей и подверженности их риску в социокультурной среде, выявили, что повышенная мощность ЭЭГ низкочастотных диапазонов связана с вредными влияниями жизненной среды (Harmony et al., 1990; Kreppner et al., 2001; Marshall and Fox, 2004; Otero et al., 1997; Raine et al., 2001; Vorria et al., 1998). У взрослых повышенный уровень базовой дельта-мощности наблюдается при шизофрении (Alfimova and Uvarova, 2003; Bates et al., 2009; Boutros et al., 2008; Fehr et al., 2001; Karson et al., 1987), болезни Паркинсона (Soikkeli et al., 1991; Zijlmans et al., 1998), болезни Альцгеймера (Babiloni et al., 2009; Valladares-Neto et al., 1995), обсессивном конвульсивном расстройстве (Olbrich et al., 2009;

Velikova et al., 2010), депрессии (Bjørk et al., 2008; Gatt et al., 2008; Saletu et al., 2010), тревожных расстройствах (Gauthier et al., 2009).

Существует множество доказательств связи дельта-активности с вегетативными и метаболическими процессами, из чего можно сделать вывод, что дельта диапазон вовлечен в интеграцию мозговой деятельности с гомеостатическими процессами (Кныазев, 2012b).

Известна роль дельта-осцилляций в мотивационных процессах. Наблюдается рост дельта-осцилляций во время голода (Aleksanov et al., 1986; Pavlygina et al., 1994), сексуального возбуждения, во время панических атак и длительной боли. Известна связь дельта диапазона с вниманием (Fries et al., 2008). Существующие данные свидетельствуют о том, что дельта диапазон связан с эволюционно более древними процессами, таким образом, что дельта-активность увеличивается в ситуациях, когда необходимо удовлетворить основные биологические потребности (Кныазев, 2012b). Удовлетворение этих потребностей связано с активацией системы положительного подкрепления и приводит к уменьшению дельта активности (Кныазев, 2012b). В исследованиях когнитивных функций показано, что дельта ритм участвует в определении мотивационной значимости стимула и является главной составной частью компонента P300 вызванного потенциала, который появляется в ответ на неожиданные, редкие или мотивационно значимые стимулы (Carretie et al., 2001; Cuthbert et al., 2000).

Гамма

Впервые гамма ритм низкочастотного диапазона (30-80 Гц) был выделен Хансом Бергером в 1924 году. Basar в своих работах сравнил гамма-осцилляции с функциональными строительными блоками, формирующими сенсорные и когнитивные процессы (Basar, 1999; Basar, 2000). Механизм возникновения гамма-осцилляций еще предстоит выяснить, но исследования свидетельствуют о том, что они генерируются в коре больших полушарий. С использованием

инвазивных техник было обнаружено, что гамма-активность может быть зафиксирована в различных корковых областях.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что изменения амплитуды или когерентности осцилляций гамма диапазона относятся к широкому спектру процессов, включая интеграцию признаков, отбор стимулов, внимание, мультисенсорную и сенсомоторную интеграцию, подготовку движений, формирование памяти и даже сознание (Engel et al., 1992; Singer & Gray, 1995; Engel et al., 2001; Fries, 2005; Knyazev, 2007; Jensen et al., 2007; Senkowski et al., 2008). Гамма-осцилляции возникают в ответ на сенсорные стимулы различных модальностей (Barth & MacDonald, 1996; Roelfsema et al., 1997). Считается, что гамма ритм выступает механизмом коактивации популяций нейронов различных областей мозга в процессе распознавания признаков объектов (Eckhorn et al., 1988; Gray et al., 1989; Bressler, 1990; Lopes da Silva, 1991; Roskies, 1999). С другой стороны считается, что гамма-осцилляции обеспечивают селективное внимание, связанное с увеличением относительной возбудимости клеток, активированных объектами, присутствующими в поле внимания (Treisman and Gelade 1980, Crick 1994). Вероятно, что оба механизма находятся во взаимодействии, таким образом, что механизм внимания может активировать популяции клеток, позволяя им синхронизировать свою активность. Исследования подтверждают гипотезу о том, что локальные гамма-осцилляции функционально значимы в нейрональном представлении сенсорной информации (Argu et al., 2012; Michalareas et al., 2016), поддержании информации в рабочей памяти (Honkanen et al., 2015).

Бета

Было обнаружено, что бета ритм участвует в торможении действий (Brown, 2007; Engel & Fries, 2010) и движений (Baker, 2007; Jenkinson & Brown, 2011). Предполагается, что бета-осцилляции обеспечивают механизм последовательного кодирования обрабатываемых единиц информации в рабочей памяти и извлечения их из долговременной памяти (Jensen & Lisman, 2005;

Rosanova et al., 2009). Несколько исследований обнаружили бета-активность, связанную с визуальным вниманием (например, Marrufo et al, 2001; Wróbel, 2000). Было установлено, что бета активность снижается у пожилых людей, которые показали более низкую производительность во время задач, связанных со зрительным вниманием (Gola et al., 2013). Кроме того, активность бета диапазона, по-видимому, связана с когнитивным контролем (обзор Engel & Fries, 2010). В обзоре Engel и Fries предполагается, что бета-активность сопряжена с нисходящими влияниями («сверху-вниз») во время решения когнитивных задач (2010). Предполагается, что височно-теменные области входят в состав фМРТ сети «определения значимости» (salience network), которая регулирует автоматические процессы внимания (процессы «снизу-вверх») по сравнению с сетью «исполнительного контроля» (executive control network), оказывающей влияния «сверху-вниз» (Hermans et al., 2014). Учитывая, что бета-активность определяет высокую согласованность между лобной и теменной областями главным образом при нисходящем, по сравнению с восходящим зрительным вниманием (Buschman & Miller, 2007; 2009; Engel & Fries, 2010), можно предположить, что бета-активность в некоторой степени связана с установление реципрокного контроля процессов "снизу-вверх" и "сверху-вниз". В целом, бета, похоже, имеет отношение к процессам, относящимися к исполнительному контролю и, предположительно, поддерживает префронтальный контроль над восходящими процессами автоматической обработки.

1.9. ЭЭГ состояния покоя

Запись ЭЭГ в условиях покоя без предъявления специальных стимулов предоставляет информативный источник информации. Существующие исследования подтверждают высокую наследуемость характеристик ЭЭГ человека в состоянии покоя (Anokhin, 2014). Проведение экспериментов в состоянии покоя в настоящее время является широко распространенным для выявления функциональных сетей мозга. Эффекты, выявляемые в экспериментах, ограничены рамками этих экспериментов и тем, что испытуемый

выполняет определенное задание, а в состоянии покоя представляется возможным изучить спонтанные ничем не ограниченные процессы.

Показатели ЭЭГ в условиях покоя в описанных выше стандартных частотных диапазонах связаны с различными когнитивными особенностями. Например, мощность альфа ритма коррелирует с показателем IQ (Doppelmayr et al., 2002), хотя значимое взаимодействие было обнаружено не во всех исследованиях (Gaser et al., 1983; Smit et al., 2006). Была показана также корреляция личностных черт с конкретными частотными диапазонами ЭЭГ-покоя. Так, мощности дельта – и тета-активности положительно коррелируют с экстраверсией у мужчин и отрицательную корреляцию с добросовестностью у женщин (Tran et al., 2006). Альфа и бета-мощности отрицательно коррелируют с нейротизмом у мужчин во всех областях коры, кроме затылочной доли (Tran et al., 2006). Аномальные паттерны активности ЭЭГ-покоя в различных частотных диапазонах связаны с психопатологиями. Показатели ЭЭГ покоя выступают в роли эндофенотипов при исследованиях больных алкоголизмом (обзор Porjesz et al., 2005). Была обнаружена повышенная бета-мощность в центральной и теменной областях в состоянии покоя в группе испытуемых 16-25 лет, имеющих отца-алкоголика, по сравнению с группой испытуемых, родители которых были непьющими или малопьющими (Rangaswamy et al., 2004). Повышенная бета-мощность в покое также была выявлена у депрессивных больных (Knott et al., 2001), как и фронтальная полушарная асимметрия альфа-мощности в состоянии покоя, характеризующаяся более высокой альфа-активностью в медиальных областях правого полушария (Bruder et al., 2005; Coan and Allen, 2004). С патологически высокой активностью тета ритма в покое, особенно в лобных долях, связано наличие синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у подростков 11-17 лет (Lazzaro et al., 1999; Lazzaro et al., 1998), более конкретно, это было сопряжено со снижением внимания (Mann et al., 1992). Исследования лиц, страдающих обсессивно-компульсивным расстройством, обнаружили увеличение дельта ритма покоя во фронтальных областях, но снижение мощности альфа и бета ритма (Pogarell et al., 2006). Вышеуказанные данные

свидетельствуют о том, что проведение ЭЭГ экспериментов в состоянии покоя без применения дополнительной стимуляции предоставляет информативный источник информации.

1.10. Локализация нейронных источников

По существующим представлениям ЭЭГ позволяет зарегистрировать разность электрических потенциалов, создаваемых постсинаптическими токами в достаточно большом слое параллельно ориентированных пирамидальных нейронов (Гусельников В.И., 1976; Elul A., 1972; Nunez P.L., 1981). С момента появления метода и до настоящего времени большинство работ посвящено анализу ЭЭГ на уровне отведений. Однако все большее распространение получают методы анализа, основанные на предварительной локализации ЭЭГ источников. Современные исследования реактивных изменений ЭЭГ на симулированных данных обнаружили, что функциональные сети, рассчитанные на уровне источников и на уровне электродов, получаются разными (Peraza et al., 2012). Это происходит вследствие смешения разноуровневых сигналов нейронного происхождения, а также их искажений, вызванных свойствами проводящих сред, через которые проходит сигнал. Для ЭЭГ такими средами могут являться цереброспинальная жидкость, кости черепа и скальп. Таким образом сигнал, зарегистрированный от электрода не является отражением лишь мозгового источника, лежащего в области непосредственно под ним. Считается, что ЭЭГ представляет собой суперпозицию слабо коррелированных сигналов от источников двух типов. Первые расположены в коре больших полушарий вблизи электродов, на электрические потенциалы которых они влияют наиболее сильно, вторые находятся в глубоких структурах мозга и оказывают менее дифференцированное влияние на электрические потенциалы электродов (Пономарев В.А., 2016).

Идея о создании методики, позволяющей рассчитать связь потенциалов, регистрируемых с поверхности головы, с генерирующими их структурами мозга возникла со времени появления первых методов анализа электрической

активности. Возможность теоретического решения этой проблемы рассматривалась с середины прошлого века, когда исследователи начали соотносить существующие знания об электрофизиологической активности мозга с основными принципами физики, относящимися к объемному распределению тока в проводящих средах (Brazier, 1949; Shaw and Roth, 1955; Plonsey, 1969; Schneider, 1972; Henderson et al., 1975; Nunez, 1981). Положенный в основу физический принцип гласит, что активный источник тока внутри конечной проводящей среды будет производить объемные токи по всей среде и приведет к разнице потенциалов на ее поверхности.

Предполагается, что источниками являются внутриклеточные токи в дендритных стволах небольших групп, синхронно активированных кортикальных пирамидальных нейронов, которые нормально ориентированы к кортикальной поверхности (Baillet et al., 2001; Гнездицкий, 2004, Nunez, Srinivasan, 2006, Hallel, et al., 2007). Было высказано предположение о том, что, если достаточное количество пирамидных клеток головного мозга в локальных областях синхронизированы в своих колебаниях между состояниями гипер - и деполяризации, создается объемный ток достаточный по величине, чтобы произвести разности потенциалов на коже головы, которые могут быть измерены (Lopes da Silva & van Rotterdam, 1982).

Расчет распределения потенциалов на поверхности головы с известными источниками активности в объеме мозга обычно называют прямой задачей ЭЭГ. Если конфигурация и распределение источников внутри мозга известны в каждый момент времени, и известны проводящие свойства тканей, потенциалы по всему скальпу можно рассчитать исходя из основных физических принципов. Обратный процесс - расчёт локализации нейронных источников электрической активности по измерению потенциалов на коже головы называется обратной задачей (EEG inverse problem) (Рисунок 1) (Гутман, 1980; Nunez, 1981; Коптелов, Гнездицкий 1989; Гнездицкий, 2004). Решение обратной задачи более конкретно сводится к тому, чтобы по распределению электрических потенциалов, измеренных одновременно в нескольких точках с известными координатами,

установить источники, их мощность, ориентацию и месторасположение в объеме головного мозга. Основная трудность решения задачи состоит в недостаточности информации. Обратная задача не имеет единственного решения и относится к классу некорректных задач (Арсенин, Тихонов, 1979; Гласко, 1984; Исаев, Супин, 1985), т.к. существует бесконечное множество конфигураций источников способных создать одинаковое распределение потенциала на поверхности головы (Plonsey, 1963).

Неопределенность обратной задачи приводит к «утечке» сигнала, которая заключается в том, что активность, определяемая на уровне поверхностных и глубинных источников, расположенных близко друг к другу, будет скоррелированной. Данная корреляция может быть ошибочно проинтерпретирована как истинная, однако она не имеет отношения к биоэлектрической активности мозга, а в значительной степени является артефактом. Существует несколько методов борьбы с утечкой сигнала. Основная идея этих методов заключается в том, чтобы исключить сиюминутные связи и рассматривать как значимые только разделенные во времени эффекты (Astolfi et al., 2007; Haufe et al., 2013; Stam et al., 2007).

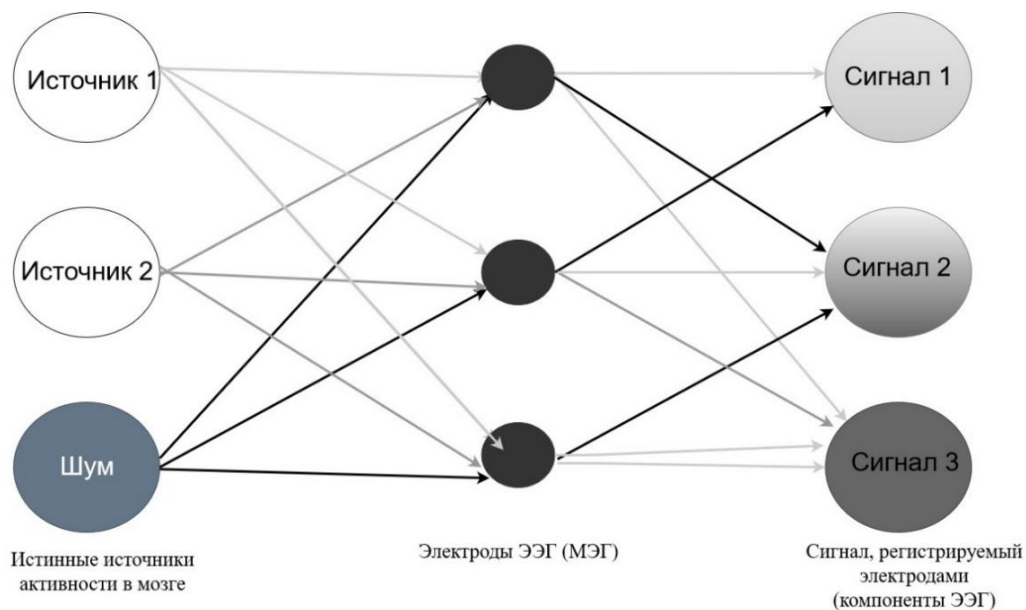


Рисунок 1. Схематичное представление проблемы смешения сигналов

Неопределенность обратной задачи приводит к выводу о том, что не существует идеального решения данной задачи, однако ведутся активные поиски возможных ее решений. Для того, чтобы преодолеть эту проблему применяется вся совокупность методов, включающих использование большого количества электродов, использование реалистичных моделей головы, полученных на основе МРТ изображений, также наиболее современные методики обработки, связанные с решением обратной задачи. Эти методики, используемые в совокупности, позволяют оценить кортикальную плотность тока по электроэнцефалографическим данным (Babiloni et al., 2000; de Peralta Menendez and Andino, 1999; Pascual-Marqui, 1995). Анализ изменения спектральной мощности на уровне источников позволяет получить данные об активности отдельных корковых областей.

Одно из основных ограничений связано с моделью распределения источников. Выделяют два основных класса методов. Первый метод - локализация эквивалентных диполей, в основе которого лежит допущение, что электрическая активность продуцируется малым количеством диполей (1 или 2) (например, Elul, 1962; Schneider, Gerin, 1970; Wood, 1982; Scherg, 1985). При использовании метода эквивалентных диполей количество искомых параметров намного превышает число точек измерения, поэтому его использование целесообразно только в сочетании с другими методами, например, предварительным расчетом независимых компонент. Многими специалистами ставится под сомнение возможность использования методов дипольной локализации для решения обратной задачи (Lopes da Silva, 1990). Второй класс методов представляет собой анализ распределенных источников, согласно которому признается, что все источники одновременно активны, в той или иной степени. Наиболее популярными моделями распределенных источников, используемыми в настоящее время при анализе ЭЭГ, являются модификации метода минимальной нормы (MN, Hämäläinen and Ilmoniemi, 1994). Источники тока, полученные с помощью MN смещены в сторону поверхностных источников из-за их пространственной близости к датчикам. Для корректировки

этого смещения были введены весовые параметры, позволяющие получить так называемые решения взвешенной минимальной нормы (WMN) (Grave de Peralta Menendez & Gonzalez Andino, 1998; Greenblatt, 1993; Wang et al., 1992). Вариацией WMN является LORETA и ее более поздняя разновидность sLORETA (стандартизованная электромагнитная томография мозга низкого разрешения), основанная на допущении, что регистрируемая на поверхности головы активность генерируется большими популяциями близко расположенных нейронов (Pascual-Marqui, 2002).

1.11. Решение обратной задачи при локализации нейронных источников методом sLORETA

Для локализации источников электрической активности по ЭЭГ данным в данной работе использовался метод sLORETA (Pascual-Marqui, 2002). Программа является независимой (не требует установки Matlab или других рабочих сред) и свободно распространяемой. Алгоритм sLORETA основан на расчете стандартизованных значений плотности тока, которые наиболее вероятно объясняют распределение потенциалов, регистрируемых на скальпе (Pascual-Marqui, 2002). Иными словами, алгоритм позволяет по распределению потенциалов на поверхности головы математически рассчитать локализацию источников электрической активности в объеме головного мозга с последующей визуализацией. Для осуществления такого расчета разные методы решения обратной задачи вводят разные ограничения. В sLORETA пространство ограничено серым веществом и областью гиппокампа и предполагается, что активные источники сгруппированы в пространстве. В анализ включается серое вещество (в том числе и в таламусе), в то время как белое исключается.

Данный алгоритм позволяет рассчитывать активность в 6430 точках мозга с пространственным разрешением 5 мм (т.е. кубические элементы $5 \times 5 \times 5$ мм). Используется реалистичная модель головы, построенная на основе атласа мозга Talairach (Talairach and Tournoux, 1988), представленная в виде оцифрованного MPT (Brain Imaging Centre, Montreal Neurological Institute). Метод высоко

зарекомендовал себя, так как он имеет наименьшую возможную ошибку локализации для тестовых источников (Pascual-Marqui et al., 2002). Это было подтверждено двумя независимыми группами исследователей, использующими математические доказательства (Sekihara et al., 2005; Greenblatt et al., 2005).

1.12. Анализ коннективности ЭЭГ данных

Исследование коннективности с использованием электрофизиологических данных представляет особый интерес в силу предполагаемой роли осцилляций в интеграции активности мозга (Ухтомский, 1969; Ливанов, 1960, 1972, 1981; Русинов, 1981, 1987; Basar, 1999; Singer, 1999; Varela et al., 2001; Fries, 2005, 2015; Siegel et al., 2012). Исполнение когнитивных процессов, а также процессов восприятия требует кооперации множества отдельных областей мозга. Гипотеза о том, что нейронные осцилляции сами по себе и синхронизация осцилляций между областями мозга выступают механизмом реализации функций мозга, привела к широкому распространению количественных методов оценки нейрональной синхронизации с использованием электрофизиологических данных. Идеи о функциональной значимости синхронизации биопотенциалов формулировались и исследовались в России в школах М.Н. Ливанова и В.С. Русинова, начиная еще с 30-х годов прошлого века. М.Н. Ливанов был одним из первых мире ученых, исследовавших функциональную коннективность, сначала методом амплитудной синхронизации, а затем с помощью когерентности. Им была разработана концепция о функциональном значении пространственной синхронизации биопотенциалов в интегративной деятельности мозга (Ливанов М.Н., 1972). М.Н. Ливанов выделял две формы синхронизации: локальную, проявляющуюся в амплитуде колебаний потенциалов мозга, и пространственную (дистантную), проявляющуюся в сходстве изменений потенциалов двух разделенных в пространстве областей. Физиологическое значение дистантной синхронизации может состоять в том, что она “отражает то состояние коры больших полушарий, при котором облегчается иррадиация как возбуждательного, так и тормозного процессов” (М.Н. Ливанов, 1960). По мнению

М.Н. Ливанова синфазность колебаний биопотенциалов благоприятствует выполнению когнитивных функций корой головного мозга.

Позже W.R. Adey (1961), C.W. Darrow (1967), П.В. Бундзен (1973), D. Hord (1974), А.Н. Шеповальников (1979) выдвинули мнение, что не синфазность, а значительные пространственные сдвиги фаз основного ритма ЭЭГ, отражают формирование в коре головного мозга условий, способствующих реализации сложных функций. А.Н. Шеповальников отмечал, что одно из основных условий оптимального функционирования мозга - не общая синхронность, а определенная пространственная последовательность распределения моментов оптимальной возбудимости нервной ткани, отражающаяся в закономерных фазовых сдвигах, доминирующих в ЭЭГ колебании (Шеповальников, 1979). Подобная пространственная организация электрической активности мозговых структур способствует объединению распределенных в пространстве нервных центров в функциональные конstellации, специфические для определенного вида деятельности. В исследованиях М.Н. Шеповальникова и М.Н. Цицерошина (1997), а также Д.А.Фарбер (1990, 1991, 1998) и Р.И.Мачинской с соавторами (1997) представлена последовательность формирования разных форм синхронизации в онтогенезе. В клинических исследованиях сотрудников В.С. Русинова, начиная с работ О.М.Гриндель (1964, 1979, 1980, 1983), была показана информативность параметра когерентности ЭЭГ в оценке работы здорового и больного мозга человека, в частности, при угнетении и восстановлении сознания; в наблюдениях с верифицированным повреждением головного мозга выявлены особенности влияния стволовых, диэнцефальных и лимбических регуляторных структур на формирование функциональной коннективности разных отделов полушарий (Болдырева с соавт., 2000). Мозг может координировать поток информации путем изменения паттерна, силы или частоты, с которой различные области мозга участвуют в колебательной синхронизации.

Эти представления развиваются и теперь, за последние 20 лет появилось множество разновидностей анализа коннективности, отличающихся в своих базовых математических предположениях, что может сказаться на результатах

(Smith et al., 2011). Для количественной оценки функциональных взаимодействий анализ коннективности является наиболее перспективным направлением. Классификация методов анализа коннективности основывается на выделении двух основных категорий, в зависимости от допущений, сделанных о статистических связях между сигналами. Первая категория включает в себя линейные методы, к ним относится линейная кросс-корреляция (Brazier & Casby, 1952) и когерентность (Brazier, 1968). Ко второй категории относятся нелинейные методы, такие как взаимная информация (mutual information) (Mars & Lopes da Silva, 1983), нелинейная регрессия (Pijn & Lopes Da Silva, 1993; Wendling et al., 2001), общая синхронизация (Stam et al., 2003) и фазовая синхронизация (Rosenblum et al., 2001). Важную роль в анализе коннективности играют симулированные данные. Симулированные ЭЭГ данные генерируются по подобию реалистичных биологических данных, однако локализация источников и связи между областями в них заданы исследователем. С их помощью можно оценить методику анализа, чтобы впоследствии применять ее для реальных данных.

В обобщенном виде современный анализ коннективности можно разбить на несколько этапов. На первом этапе выделяются основные составляющие части сети (вершины, узлы), то есть выбираются субъективные области интереса (ROI, region of interest). В зависимости от гипотезы для анализа могут быть выбраны одновременно все области мозга или отдельные области, разделенные в соответствии с международными стандартами, например, полями Бродмана, атласом Десикан-Киллиани (Desikan et al., 2006) и другими атласами. Далее измеряют активность внутри составляющих сети и связи между ними. Следующий этап заключается в формальном анализе сетевой организации. На завершающем этапе параметры сети сравниваются для разных состояний и между разными группами испытуемых. Эти данные могут быть получены с помощью инвазивных или неинвазивных методов, как в парадигме, включающей наличие экспериментальной задачи, так в условиях покоя. Независимо от метода записи и условий, встает проблема количественной оценки функциональных

взаимодействий, а также последующей корректной интерпретации полученных результатов.

1.13. Выявление топологических свойств сетей покоя граф-теоретическими методами

После расчета взаимодействий между вершинами системы, необходимо перейти к формальному анализу нейронных сетей. Анатомо-функциональные свойства нейронных сетей, как и свойства других сложных систем, могут быть описаны средствами теории графов (Bullmore и Sporns, 2009). Теория графов, применяемая в отношении нейронаук, позволяет визуализировать мозг как сложную сеть, состоящую из набора вершин (узлов) и связей между ними (ребер). Она позволяет выделить основные компоненты сети и рассчитать ряд показателей, описывающих их свойства, а также выявить, какие вершины являются центральными. Как правило вершины представляют собой области головного мозга, а связи между ними – анатомические или функциональные связи (Friston, 1994; Rubinov and Sporns, 2010). Существующие исследования показали, что теория графов является отличным инструментом, позволяющим охарактеризовать параметры функциональных сетей, изменяющиеся во времени, полученные в результате анализа ЭЭГ состояния покоя (Micheloyannis et al., 2006). Для определения особенностей графа могут использоваться как физические, метрики, например, длина тракта, так и топологические метрики. В нашей работе используются топологические метрики, представленные рядом показателей.

Общим принципом функциональной архитектуры мозга является присутствие процессов сегрегации и интеграции (Friston 2009; Ashburner et al. 2004). Оценить эти процессы можно изучив глобальную и локальную коннективность мозга. Функциональная сегрегация представляет собой возникновение специализированных процессов обработки информации в пределах плотно взаимосвязанных областей (Rubinov & Sporns, 2010). Количественно ее можно оценить с использованием коэффициента

кластеризации (C) или значения модульности (Q). Коэффициент кластеризации - это доля соседей вершины, которые являются соседями между собой (Rubinov & Sporns, 2010). Большой коэффициент кластеризации отражает большую сегрегацию. Модульность - это способность графа быть разделенным на модули, которые имеют максимальное количество связей внутри модуля, но между собой модули связаны слабо (Newman & Girvan, 2004). Более высокие значения этих индексов интерпретируются как наличие кластеров или модулей в функциональных сетях мозга.

Функциональная интеграция - это способность быстро объединять специализированную информацию из распределенных областей мозга (Rubinov & Sporns, 2010). Оценить степень интеграции можно с помощью таких показателей как характерная длина пути (L) и глобальная эффективность. Характерная длина пути - средняя длина кратчайшего пути между всеми парами вершин сети (Watts & Strogatz, 1998; Rubinov & Sporns, 2010). Кратчайшая длина пути - это минимальное количество ребер, соединяющих вершину со всеми другими вершинами. Короткая длина пути и высокая глобальная эффективность означают более высокую интеграцию в мозге. Исследование монозиготных и дизиготных близнецов, и сиблингов показало, что в различных частотных диапазонах 46-89% индивидуальных различий коэффициента кластеризации и 37-62% индивидуальных различий характерной длины пути являются наследуемыми (Smit et al., 2008).

Топология сетей может варьироваться от полностью случайной до полностью упорядоченной (решетка) (Рисунок 2). Watts & Strogatz исследовали характеристики динамических систем, таких как нервная система нематоды, электрические сети и сеть актеров кино, и обнаружили, что помимо обычного разделения на регулярные и случайные сети, можно дополнительно выделить сети малого мира (1998). Они кластеризованы в большей степени, чем случайные сети, но имеет примерно такую же длину пути, как и случайные сети (Stam, 2004; Hagmann et al., 2007; Watts and Strogatz, 1998).

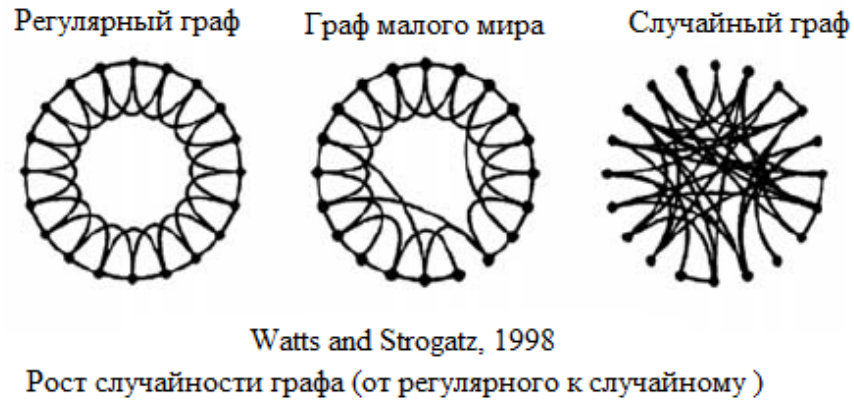


Рисунок 2. Вариабельность топологической организации сетей.

Сети малого мира имеют модульную структуру с плотным внутри-модульным взаимодействием и оптимальное число межмодульных соединений (Gong, 2009; Hagmann, 2007; Hagmann, 2008). Было обнаружено, что анатомические сети мозга кошки и макаки (Hilgetag and Kaiser 2004; Sporns and Zwi 2004), а также анатомические и функциональные сети мозга человека (Bassett et al., 2006; Salvador et al., 2005; Vaessen et al., 2010) соответствуют структуре малого мира. Такая структура обеспечивает высокую эффективность локальной и глобальной передачи информации, а также способствует параллельной обработке в иерархически организованных модулях (Bassett & Bullmore 2006; Bullmore and Sporns 2009). Структура малого мира была признана идеальной организационной архитектурой, что выражается в небольших затратах энергии на передачу информации и оптимальном балансе между глобальной интеграцией и локальной обработкой информации (Tan, 2013). С помощью моделей было рассчитано, что мозг является «экономичной» сетью малого мира, что связано с общепринятыми понятиями цены и качества (Bullmore and Sporns, 2012; Latora and Marchiori 2001). Топологически кластеризованные узлы и анатомически должны быть расположены рядом, таким образом, почти минимизируются энергетические затраты на передачу сигналов. Она обеспечивает более высокую скорость обработки информации и обучения (Simard et al., 2005). Характеризуются высоким уровнем локальной

кластеризации и ограниченным числом случайных соединений на большие расстояния (Watts and Strogatz, 1998; Strogatz, 2001; Latora and Marchiori, 2001; Sporns, 2004; Li, 2011)

Индекс малого мира (S) - показатель, позволяющий количественно оценить степень соответствия сетевой организации с прототипом архитектуры малого мира. Математически он представляет собой отношение между локальной связностью и глобальной интеграцией сети. Показатель малого мира обычно рассматривается как мера оптимальной эффективности конфигурации сети.

Математически S определяется как:

$$(S = \frac{c/c^0}{L/L^0}),$$

где L - длина пути заданного графа и C - коэффициент кластеризации заданного графа, L^0 и C^0 - длина пути и коэффициент кластеризации случайного графа. Сеть обладает свойствами малого мира, когда $S > 1$ (Humphries & Gurney, 2008).

Чтобы оценить граф на соответствие структуре малого мира, его обычно сравнивают со структурой случайно сгенерированного графа. Случайный граф - это граф, свойства которого определяются некоторым случайным образом. Граф обладает структурой малого мира, если его длина пути подобна длине случайного графа $L \geq L^0$, тогда как коэффициент кластеризации намного больше, чем у случайного графа $C \gg C^0$.

Первые исследования в этой области проводились методом диффузионно-взвешенной МРТ (Gong, 2009; Hagmann, 2003; He, 2009; Iturria-Medina, 2008; Sporns et al., 2005), также с помощью изображений диффузионного спектра (Hagmann, 2007; Hagmann, 2008; Honey, 2009). Позже метод был успешно использован для анализа многоканальных записей ЭЭГ и МЭГ на клинических и здоровых испытуемых.

Процессы сенсомоторной и когнитивной обработки в мозге могут быть как локализованы в специализированных регионах, так и распределены в

крупномасштабных сетях и представлены когерентными осцилляциями. В связи с этим, функциональная архитектура мозга может рассматриваться как основа этих процессов (Bassett & Bullmore, 2006). Высокая кластеризация соответствует процессам локальной обработки информации, в то время как короткая длина пути соответствует распределенным процессам обработки информации.

В эволюционном плане архитектура малого мира вероятно была развита, чтобы максимизировать сложность или адаптивность функций головного мозга, а также минимизировать затраты энергии (Bassett & Bullmore, 2006). Свойствами малого мира обладает не только мозг человека в норме, но и нервная система нематод (Watts and Strogatz, 1998), мозг макак и кошек (Hilgetag et al., 2000). Однако, было доказано, что топологическая организация сетей малого мира претерпевает изменения в процессе развития и старения (Cao et al., 2016; Collin and van den Heuvel, 2013; Gao et al., 2016), а также изменяется при наличии расстройств психики (Dai and He, 2014; Filippi et al., 2013; Fornito and Bullmore, 2015; Fornito et al., 2012; Gong and He, 2015; Stam, 2014; Xia and He, 2011). Анализ этих изменений позволяет расширить понимание биологических механизмов развития заболеваний. Ранние исследования, использующие граф-теоретический анализ выявили, что в ходе выполнения задания с вовлечением рабочей памяти, мозг здоровых испытуемых соответствовал структуре малого мира в альфа, бета и гамма диапазонах. В группе больных шизофренией такого соответствия не наблюдалось, что подтверждает другие исследования, свидетельствующие о частично неадекватной организации нейронных сетей у больных шизофренией (Micheloyannis et al., 2006). Ухудшение некоторых когнитивных функций, связанное с патологическим и физиологическим старением, связано со снижением индекса малого мира и повышенной случайностью функциональных сетей, что было обнаружено в фМРТ исследованиях, как в состоянии покоя, так при выполнении заданий (Achard and Bullmore, 2007; Gong et al., 2009; Stam et al., 2006; Wang et al., 2010; Wu et al., 2013). Аналогичные эффекты были также показаны для паттернов коннективности, полученных из данных ЭЭГ (Gaal et al., 2010; Knyazev et al., 2015; Smit et al., 2010). У пожилых испытуемых было

обнаружено снижение и кластеризации в сетях бета и гамма диапазонов, что позволяет предположить, что с возрастом сети становятся более случайными (Knyazev et al., 2015).

1.14. Изучение спонтанных мыслительных процессов

Исследования мыслительных функций большей частью сосредоточены на изучении психических процессов, происходящих во время выполнения сложных когнитивных задач. Спонтанно происходящие мыслительные процессы, с другой стороны, привлекают гораздо меньше внимания. Такие спонтанные мыслительные процессы обычно происходят при отсутствии специальной задачи или, когда требования задачи низки. Несмотря на то, что существование этих процессов было признано, их изучение затруднено в связи со сложностью их качественной и количественной оценки. Для методов, позволяющих зафиксировать спонтанные мыслительные процессы, неизбежна опора на субъективные вербальные сообщения (Singer, 1974).

Методы оценки спонтанных мыслительных процессов, как правило, включают в себя ретроспективные опросники (Giambra, 1977, 1979), а также опросники, предоставляемые непосредственно во время возникновения спонтанных мыслей (Klinger and Cox, 1987), обе группы содержат вопросы о наличии, частоте или содержании их мыслей. Некоторые считают, что опросники второй группы мешают спонтанной мысли, что чаще всего приводит к их приостановке (Giambra, 1995). Поэтому наиболее широко используются ретроспективные анкетные методы (Smallwood et al., 2004). Было доказано, что изучать спонтанные мыслительные процессы можно, хотя и косвенно, и что это важно делать, учитывая большую часть психической жизни, которую они занимают (Klinger and Cox, 1987).

Хотя опросники могут быть полезны в описательных целях, они ограничивают исследователей выводами на уровне наблюдений, предоставляя мало информации о возможных механизмах. Методы нейровизуализации позволяют оценить, что происходит на уровне мозга во время генерации

спонтанных мыслей. Учитывая информацию, что носители S аллеля испытывают трудности с регуляцией эмоций (Beevers et al., 2010; Dannlowski et al., 2010; Gillihan et al., 2011; Hariri et al., 2002; Heinz et al., 2005; Holmes, 2008; Ma et al., 2014; Pezawas et al., 2005; Servaas et al., 2017; Wiggins et al., 2012), представляется полезным изучить, с какими эмоциями связана спонтанная мыслительная деятельность испытуемых во время записи ЭЭГ, и изучить связь этих эмоций с топологическими свойствами осцилляторных сетей мозга.

Выводы по главе

Анализ современного состояния проблемы показал, что несмотря на то, что многими исследователями подтверждена связь S-аллеля с развитием аффективных патологий, есть необходимость установления эндофенотипических ЭЭГ предикторов свойств осцилляторных сетей, ассоциирующихся с полиморфизмом 5-HTTLPR. Изучение прямого влияния генетических факторов на поведенческие фенотипы является довольно сложной задачей, и логичным представляется поиск эндофенотипов. Согласно данным литературы, результаты ЭЭГ являются эндофенотипами высокого качества. Учитывая имеющиеся данные о том, что носители S-аллеля имеют трудности с регуляцией эмоций, нами была поставлена задача исследования функциональных связей (коннективности) между областями мозга.

Мы остановились на регистрации ЭЭГ, так как этот метод обладает высоким временным разрешением, а также предоставляет возможность рассмотрения отдельных частотных диапазонов, которые по данным литературы имеют определенную функциональную специализацию. Современные методы обработки данных позволяют преодолеть недостатки метода ЭЭГ, такие как низкое пространственное разрешение, поэтому нами для анализа будут использованы современные методы, позволяющие осуществить локализацию источников электрической активности в мозге (sLORETA).

Для изучения особенностей функционирования мозга у носителей разных генотипов 5-HTTLPR нами решено исследовать не только отдельные

характеристики частотных диапазонов ЭЭГ, но и рассмотреть глобальную архитектуру функциональных сетей. Для этого мы планируем рассчитать коннективность между пространственно-разделенными, однако функционально связанными областями мозга. Рассчитанные связи будут визуализированы в виде графов, что позволит рассмотреть связи внутри отдельных кластеров и между ними, и сделать выводы о функциональной сетевой организации биоэлектрической активности.

Учитывая информацию о том, что носители S-аллеля могут иметь трудности с регуляцией эмоций, мы планируем изучить состояние субъекта, мысли и чувства во время ничем не ограниченной мыслительной деятельности при записи ЭЭГ покоя. После чего планируется изучить связь этих эмоций с топологическими свойствами осцилляторных сетей мозга.

Полученные нами результаты можно будет рассматривать как эндофенотипические ЭЭГ предикторы свойств осцилляторных сетей, ассоциирующихся с полиморфизмом 5-HTTLPR. Кроме того, выводы, полученные нами, позволят сделать допущение о том, почему носители S-аллеля являясь более уязвимыми для воздействия стрессовых факторов внешней среды, обладают преимуществом в ряде когнитивных показателей.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Испытуемые и организация исследования

Объем выборки составил 113 испытуемых. Средний возраст 25,2 лет. SD = 8.9, 63% женщин. В исследовании принимали участие жители г. Новосибирска. Большинство выборки (55%) составили студенты и магистранты. Остальные имели дипломы о высшем образовании и были школьными учителями, врачами, и сотрудниками НГУ (35%). Оставшиеся испытуемые были квалифицированными работниками ручного труда.

В эксперименте участвовали здоровые, праворукие испытуемые. Критериями исключения являлись: наличие острых или хронических заболеваний головного мозга, психических заболеваний, получение медикаментозного лечения.

С учетом существующих данных о том, что уровень эндогенных гормонов у женщин может иметь влияние на показатели альфа ритма, в особенности нижнего альфа (Bazanova et al., 2017), в исследование не включались женщины, находящиеся на менструальной и предменструальной фазах цикла. До посещения лаборатории они были предупреждены о необходимости избежать проведения исследования в период менструации и 3 дня до этого.

Все испытуемые дали информированное согласие на участие в эксперименте. Работа была одобрена Этическим комитетом ГУ НИИ физиологии СО РАМН.

Часть испытуемых была приглашена по объявлению, размещенном на сайте университета, другая часть испытуемых получили приглашение участвовать в эксперименте в ходе учебного процесса. Все исследования проходили в лаборатории Дифференциальной психофизиологии НИИ физиологии СО РАМН. За участие в эксперименте все испытуемые получили денежное вознаграждение.

2.2. МЕТОДЫ

2.2.1. Процедура ЭЭГ

Запись ЭЭГ производилась в звуконепроницаемой тускло освещенной комнате. Участники находились в кресле в положении сидя, они были предупреждены о необходимости свести к минимуму движения и моргания. Специального задания для выполнения не давалось. Участники должны были действовать в соответствии со звуковыми командами: «Откройте глаза» и «Закройте глаза». Процедура состояла из десяти односторонних записей (5 в состоянии с закрытыми глазами и 5 в состоянии с открытыми глазами) чередующихся попеременно (Таблица 1). В состоянии "открытые глаза" участников просили посмотреть на пустой экран компьютера, который располагался на расстоянии 120 см. Экспериментальные условия при которых в состоянии покоя сменяются фазы открытых и закрытых глаз связаны с умеренным уровнем возбуждения, и поэтому считаются оптимальными для изучения психических процессов, свойственных человеку от природы (Gale, 1983).

Запись ЭЭГ проводили с помощью установки «Synamp» фирмы "Neuroscan" (США) с использованием шапочки со 100 электродами, смонтированными по системе 10-10 с электродом Cz в качестве референта. В качестве заземления использовался фронтально-центральный электрод. Одновременно была записана электроокулограмма для последующего выявления артефактов, связанных с движением глаз. Аналоговый сигнал усиливался с полосовым фильтром 0,1–100 Гц и непрерывно оцифровывался с частотой дискретизации 1000 Гц. Сопротивление электродов поддерживалось на уровне 5 кΩ или ниже. После окончания записи с помощью дигитайзера «Polhemus Fastrak 3D SPACE» были определены индивидуальные координаты электродов, которые затем использовались для локализации источников.

Порядок эксперимента

Состояние (ЭЭГ состояния покоя)	Длительность
1. закрытые глаза	1 мин
2. открытые глаза	1 мин
3. закрытые глаза	1 мин
4. открытые глаза	1 мин
5. закрытые глаза	1 мин
6. открытые глаза	1 мин
7. закрытые глаза	1 мин
8. открытые глаза	1 мин
9. закрытые глаза	1 мин
10. открытые глаза	1 мин
11. Заполнение опросника о мыслях во время записи ЭЭГ	

Таблица 1. Последовательность состояний и длительность записи ЭЭГ.

2.2.2. Психометрические методы

Сразу после регистрации ЭЭГ испытуемым предлагалось заполнить краткий (28 пунктов), составленный и испытанный ранее в нашей лаборатории, опросник, оценивающий выраженность спонтанных мыслей, разработанный для измерения различных аспектов состояния субъекта, мыслей и чувств во время записи (Приложение 1) (Knyazev et al., 2011). Все элементы измерялись по пятибалльной шкале Лайкерта. Опросник охватывает четыре шкалы, полученные в результате факторного анализа (ФА главных компонент с ортогональным вращением Варимакс в пакете IBM SPSS Statistics 22): 1) нервозность / отрицательные эмоции/отсутствие положительных эмоций (NE, пример утверждений: «чувствовал нервозность», «испытывал отрицательные эмоции», Альфа Кронбаха=0,84); 2) мысли о себе (пример утверждений: «думал

о чем-то приятном, что случится со мной в ближайшем будущем», «вспоминал эпизоды из своей жизни», «большую часть времени ко мне приходили мысли о моем недавнем прошлом», «большую часть времени я был поглощен своими личными мыслями», Альфа Кронбаха=0,69); 3) уровень возбуждения (пример утверждений: «был немного возбужден», «был очень взволнован», «был почти спящим»—инвертированная оценка, «был спокойным и расслабленным»—инвертированная оценка, Альфа Кронбаха =0.72); 4) внимание, направленное во вне (пример утверждений: «мое внимание было в основном направлено на внешние раздражители», «большую часть времени я слушал звуки и ощущения кожи», «не обращал никакого внимания на внешние раздражители» - инвертированная оценка, Альфа Кронбаха=0,65).

2.2.3. Генотипирование

Для выделения ДНК были использованы клетки буккального эпителия. Полиморфизм определялся методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью праймеров 50-ggcgttgccgctctgaattgc-30 и 50-gagggactg agctggacaaccsac-30 (Lesch, 1996). Далее продукты ПЦР были разделены при помощи электрофореза в агарозном геле. Размеры S- и L- аллелей 5-HTTLPR соответствовали 489 и 529 п.н. соответственно. Для определения LA/LG полиморфизма продукты амплификации были гидролизованы в течение 3-х часов с MspI эндонуклеазой. Размер продуктов гидролиза для LA аллеля составляли 340, 127 и 62 п.н.. Для LG аллели же их размеры составляли 174,166, 127 и 62 п.н.. Носители LG- аллеля были включены в группу носителей S-аллеля по принципу функциональной схожести (Hu, 2005). Генотипирование осуществлялось в ФИЦ Институте цитологии и генетики СО РАН.

2.3. Предварительная подготовка и анализ данных ЭЭГ

2.3.1. Предварительная подготовка

Запись ЭЭГ была отфильтрована в диапазоне от 0,5 до 40 Гц с применением фильтра с конечной импульсной характеристикой (FIR). Частота

дискретизации была понижена до 250 Гц. Крупные видимые артефакты извлекались из записей вручную. Далее для удаления артефактов движения глаз, сердечной деятельности и сокращения мышц применялась процедура анализа независимых компонент (АНК; Independent component analysis – ICA). Анализ независимых компонент представляет собой алгоритм слепой декомпозиции сигнала на статистически независимые источники (Bell et al., 1995; McKeown et al., 1998; Voly et al., 2008). Данный метод эффективен и широко применяется при анализе ЭЭГ данных для удаления артефактов движения глаз и моргания (Jung., 2000; Iriarte., 2003; Hoffmann and Falkenstein, 2008). Процесс был реализован на базе программного обеспечения Matlab R2017 (MathWorks, Natick, MA, USA) с использованием сценариев пакета EEGLAB (<http://www.sccn.ucsd.edu/eeglab/>). АНК был выполнен с помощью алгоритма Infomax ICA (Bell and Sejnowski, 1995).

Далее непрерывная фоновая ЭЭГ каждого испытуемого была поделена на 2 файла, характеризующих состояния открытых и закрытых глаз. Для дальнейшего анализа из каждого файла было извлечено 88 эпох длительностью 1,5 секунды. Данные были конвертированы в ASCII формат (american standard code for information interchange).

2.3.2. Анализ плотности источников тока в sLORETA

Локализация источников электрической активности осуществлялась отдельно для следующих частотных диапазонов: дельта (1.5-6 Hz), тета (6.5-8 Hz), альфа1 (8.5-10 Hz), альфа2 (10.5-12 Hz), бета1 (12.5-18 Hz), бета2 (18.5-21 Hz), бета3 (21.5-30 Hz). Для анализа были использованы стандартные частотные диапазоны, чаще всего встречающиеся в литературных данных, так как выборка состояла из испытуемых одной возрастной группы. Первым шагом анализа было получение стандартизированной карты координат, соответствующей оцифрованному атласу Talairah and Tournoux (1998, Brain Imaging centre, Montreal Neurological Institute), по умолчанию, встроенному в пакет sLORETA. Далее к 1,5-секундным записям состояний открытых глаз и закрытых глаз

применялось дискретное Фурье преобразование, после чего рассчитывались динамические кросс-спектры с использованием непрерывного окна Гаусса шириной 440 мс. Следующим шагом было вычисление плотности источников тока для каждого из 6239 вокселей в заданных частотных диапазонах. Далее анализ проводился с использованием статистического непараметрического картирования (statistical non-parametrical mapping) (Pascual-Marqui, 2002). Полученные файлы были конвертированы в формат Neuroimaging Informatics Technology Initiative (NIFTI), пространственно сглажены (FWHM 8mm) и использованы для последующего статистического анализа.

2.3.3. Анализ коннективности в sLORETA

Для того чтобы оценить локальные связи в головном мозге необходимо разбить объем мозга на отдельные сегменты. Нами был использован доступный в приложении sLORETA алгоритм под названием «ROI-maker», позволяющий на основе полей Бродмана (ПБ) выделить, так называемые, области интереса (regions of interest - ROIs). Области интереса представляют собой участки мозга, выбираемые исследователем, с целью обнаружить в них/между ними эффекты. Для уменьшения количества анализируемой информации ROI были созданы путем выбора одного вокселя в качестве центроида. Сокращение до одного вокселя было сделано, чтобы избежать возможного смещения в анализе, вызванного высокой корреляцией между соседними вокселями, называемой утечкой сигнала, возникающей из-за относительно низкого пространственного разрешения и сглаживания, присущего алгоритму sLORETA.

Нами было выделено 84 ROI на основе 42 областей Бродмана (ПБ: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47), расположенных в левом и правом полушарии (Talairach and Tournoux, 1988). Далее был вычислен спектральный временной ряд центроидного вокселя для каждой ROI. Этот показатель позволяет представить спектральную активность всех ROI

(Schoffelen and Gross, 2009). Полученные 84 ROI были использованы для дальнейшего анализа функциональных связей.

Для расчета значений коннективности был использован индекс отставленной фазовой синхронизации (lagged phase synchronization), который позволяет измерить фазовую синхронизацию между двумя сигналами с учетом отдаления вклада мгновенной нулевой фазы, связанной с внемозговыми эффектами (объемной проводимостью и низким пространственным разрешением) (Haufe S, 2013). В основе метода лежит идея о том, что, если временной лаг, отражающий отставание или опережение во времени одного сигнала по сравнению с другим, принимает значение «0», вероятнее всего, это связано не с функциональной активностью, а с проблемой объемного распределения (Haufe S, 2013).

2.3.4. Моделирование связей граф-теоретическими методами

Значения, полученные на предыдущем этапе, были представлены в виде матрицы N на N , в которой ненулевые элементы отражают наличие связи между двумя вершинами, а N – количество вершин. Учет только присутствия или отсутствия статистически значимых связей (без взвешенных коэффициентов) позволяет представить данные в виде бинарного графа. Метод бинарных графов проще для интерпретации (Kaiser, 2011).

Далее перед нами стояла проблема определения порога (T), который позволил бы отделить значимые функциональные связи от незначительных. В настоящий момент нет единого способа выбрать порог, который позволил бы добиться максимальной чувствительности к эффектам (в нашем случае функциональным связям), присутствующим в данных: для слабых, но широко распространенных эффектов порог должен быть низким, а для сильных и локальных эффектов порог должен быть высоким (Maris & Oostenveld, 2007). Низкий пороги генерируют графы, в которых слишком большое количество связей (все области плотно связаны со всеми областями), тогда как высокие

пороги генерируют графы, в которых некоторые области не связаны ни с одной другой областью. Типичным решением является использовать несколько значений порогов (варьирование порога в отрезке значений).

Согласно терминологии теории графов, ROI (в нашем случае - одна из областей Бродманна) является вершиной (всего 84), а связь между ними является ребром графа (общее количество связей $e = 84 \cdot 83 / 2 = 3486$).

Количество связей одной вершины выражается показателем *степени* (degree value) (k_i). Среднее значение по всем вершинам может быть вычислено как:

$$K = \sum_{i=1}^v k_i$$

Чтобы сосредоточиться на объективных, а не на случайных связях, значение порога T должно быть выбрано таким образом, чтобы каждая группа в анализе имела одинаковые значения K , а диапазон, в котором K изменяется, был ограничен неравенством $v > K > \ln(v) > 1$ (Watts & Strogatz, 1998).

В данном случае значения принадлежат неравенству $84 > K > 5$, следовательно величины графа выражаются как функция K . Значения отставленной фазовой синхронизации, превышающие пороговое значение T были обозначены нами как «1», значения, не превышающие порог, были обозначены как «0».

2.4. Статистический анализ данных

2.4.1. Статистический анализ плотности распределения источников

Носители S-аллеля (генотипы SL и SS) были сопоставлены с гомозиготами по L-аллелю, принимая во внимание данные о том, что у людей, по крайней мере, с одним S-аллелем, могут возникнуть проблемы с подавлением острых эмоциональных реакций (Beevers et al., 2010; Gillihan et al., 2011; Heinz et al., 2005; Pezawas et al., 2005; Lemogne et al., 2011).

Статистический анализ плотности источников тока проводился с использованием полно-факторной модели второго уровня (second-level full factorial design) в пакете SPM 12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Анализ включал три фактора: групповой фактор - ГЕНОТИП (LL-генотип и LS + SS) и два индивидуальных фактора: СОСТОЯНИЕ (закрытые и открытые глаза) и ЧАСТОТНЫЙ ДИАПАЗОН (7 уровней). Возраст и пол субъекта были введены как ковариаты не представляющие интереса. Наибольший интерес представлял основной эффект группового фактора и его взаимодействия с двумя другими факторами. Контроль ложноположительных результатов осуществлялся с помощью двойного порога: на уровне вокселя ($p < 0.001$) и на уровне кластера (поправка FWE, $p < 0.05$).

2.4.2. Статистический анализ данных коннективности

Статистический анализ показателей коннективности был выполнен с использованием непараметрических методов, входящих в приложение Network-Based Statistic toolbox v. 1.2 (NBS) (Zalesky et al., 2010) для Matlab. Данное приложение широко используется для идентификации связей и сетей, связанных с экспериментальным эффектом или межгрупповыми различиями. Метод основан на структуре графов и является аналогом кластерных статистических методов (Bullmore et al., 1999), базовым эквивалентом кластера в нем выступает компонент графа.

Первым этапом являлся выбор кластеров, в пределах которых далее определялся размер связанных компонентов. Кластеры определялись путем введения первичного порога (первичный порог, соответствующий $p < 0,01$, использовался на всех этапах). Значения p , откорректированные с учетом поправки на множественные сравнения (FWER), были рассчитаны для каждого компонента с использованием нулевого распределения, которое было получено с использованием рандомизации (5000 рандомизаций). Факторный дизайн этого анализа был идентичен тому, который использовался для анализа данных плотности источников тока.

Далее с помощью непараметрических методов, основанных на рандомизации, оценивались различия в топологических характеристиках сетей между группами и между состояниями (Bullmore et al., 1999; He et al., 2008). Для каждого параметра отдельно рассчитывались различия средних значений между группами и между условиями. Эмпирическое распределение различий было получено путем случайного перераспределения всех значений и пересчета средних различий. Процедура рандомизации повторялась 2000 раз, и 95-процентные точки каждого распределения использовались в качестве критических значений для одностороннего теста нулевой гипотезы с вероятностью ошибки первого рода, равной 0,05 после FDR коррекции (методом контроля ложных отклонений) (Nichols, Hayasaka, 2003) по двум условиям и семи частотным диапазонам.

2.4.3. Изучение влияния генотипа на связь топологических свойств осцилляторных сетей с эмоциональным состоянием в процессе записи ЭЭГ

Далее мы анализировали влияние генотипа на связь топологических свойств сетей различных частотных диапазонов с эмоциональным состоянием в процессе записи ЭЭГ. Для исследования связи между показателями ЭЭГ и психометрическими показателями использовался метод повторных измерений общей линейной модели на базе SPSS, который позволяет проверять нулевую гипотезу о влиянии и межсубъектных, и внутренних факторов. Анализ взаимодействий проводился с помощью критерия Фишера и метода плановых контрастов.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Распределение генотипов

В общей выборке здоровых испытуемых генотипы распределились следующим образом: 31 носитель LaLa, 8 LaLg, 54 LaS, 3 LgS, 17 SS. Согласно имеющимся научным данным, они были объединены в три группы: LL, SL и SS (Таблица 2).

Так как аллель Lg функционально подобен S-аллелю (Hu, 2005) генотип La/Lg был отнесен к LS подгруппе, а генотип Lg/S к SS подгруппе. Общее число участников: 31 LL, 62 SL и 20 SS. Частоты генотипов находились в равновесии Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 0,88$, $df = 1$, $p = 0.348$).

Генотипы	Частота	Процент, %
La/La	31	27,4
La/Lg	8	7,1
La/S	54	47,8
Lg/S	3	2,7
S/S	17	15,0
Всего	113	100,0
Группы	Частота	Процент %
LL	31	27
LS	62	55
SS	20	18
Всего	113	100,0

Таблица 2. Распределение генотипов в выборке испытуемых.

3.2. Взаимосвязь 5-HTTLPR и плотности нейронных источников

Основной эффект генотипа (LL > SL + SS) был значим в трех кластерах, сосредоточенных в правой нижней париетальной доле, соответствующей ПБ 40 [$x = 44, y = -26, z = 50, k = 357, T(1, 1552) = 4.83, p\text{-FWE}$ на уровне кластера = 0.002], правом островке, соответствующем ПБ 13 [$x = 45, y = 10, z = 10, k = 212, T(1, 1552) = 4.80, p\text{-FWE}$ на уровне кластера = 0.003] и левой надмаргинальной извилине, соответствующей ПБ 40 [$x = -65, y = -55, z = 30, k = 42, T(1, 1552) = 4.58, p\text{-FWE}$ на уровне кластера = 0.008] (Рисунок 3). Иными словами, у носителей генотипа LL активность мозга, оцениваемая плотностью источников тока, была выше, чем у носителей S-аллеля, в таких структурах как правая нижняя теменная доля, правый островок, а также левая надмаргинальная извилина.

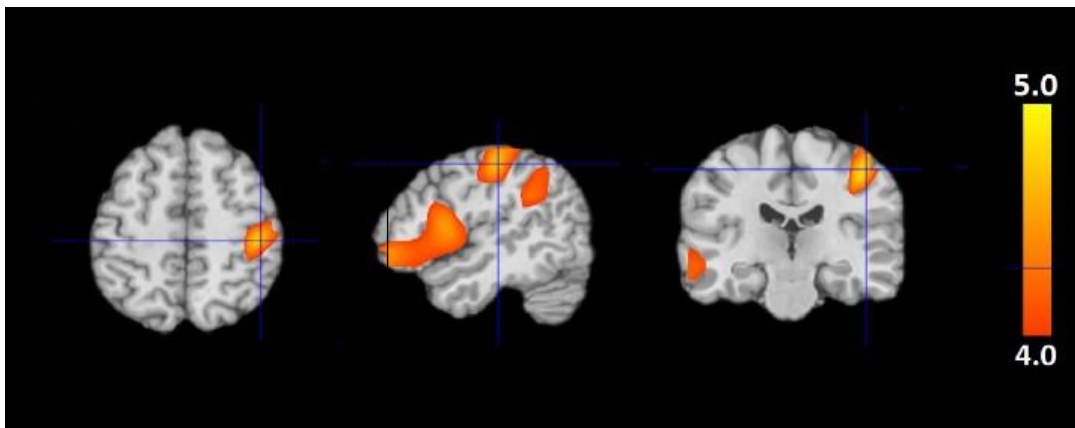


Рисунок 3. Основной эффект генотипа LL > SL + SS в правой нижней париетальной доле, правом островке и левой надмаргинальной извилине. На этом и последующих рисунках правое полушарие – справа, левое - слева.

Обратный эффект LL < SL + SS обнаружен не был. Эффекты состояния и частотного диапазона были значимыми, однако, основное внимание в работе уделяется влиянию генотипа. Общая мощность спектра ЭЭГ у всех испытуемых (независимо от частотного диапазона и генотипа) была выше при закрытых глазах, чем при открытых глазах ($T(1, 1552) = 8.34, p\text{-FWE}$ на уровне кластера < 0.001). Спектральная мощность была выше в диапазонах дельта и альфа, чем в

других диапазонах ($F(6, 1552) = 74.09$, p -FWE на уровне кластера < 0.001), независимо от генотипа и состояния.

Взаимодействие ГЕНОТИП * СОСТОЯНИЕ и трехфакторное взаимодействие ГЕНОТИП * СОСТОЯНИЕ * ДИАПАЗОН не показали статистических значимых результатов, в отличие от взаимодействия ГЕНОТИП * ДИАПАЗОН [$x = -65$, $y = -25$, $z = -10$, $k = 130$, $F(6, 1552) = 5.43$, p -FWE на уровне кластера = 0,029].

Далее двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA (analysis of variance) был выполнен для каждой частотной полосы отдельно. Основным значимым эффектом генотипа ($LL > SL + SS$) был обнаружен в альфа 2 в орбитофронтальной коре (orbitofrontal area), ПБ 11 [$x = -12$, $y = 42$, $z = -27$, $k = 153$, $T(1, 222) = 4.00$, p -FWE на уровне кластера = 0.027] (Рисунок 4.А), бета 2 в верхней височной извилине (superior temporal gyrus), ПБ 22 [$x = -61$, $y = 5$, $z = -15$, $k = 34$, $T(1, 222) = 3.21$, p -FWE на уровне кластера = 0.024] (Рисунок 4.Б) и бета 3 в островковой коре (insular cortex), ПБ 13 [$x = -32$, $y = 10$, $z = -20$, $k = 53$, $T(1, 222) = 3.35$, p -FWE на уровне кластера = 0,042] (Рисунок 4.В). Он состоял в более высокой плотности источников тока в альфа 2, бета 1 и бета 2 диапазонах в ряде регионов мозга у носителей LL по сравнению с двумя другими группами, взятыми вместе.

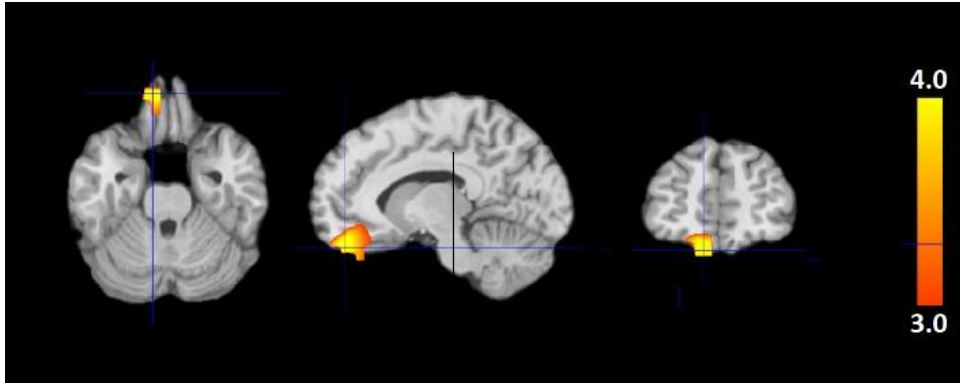
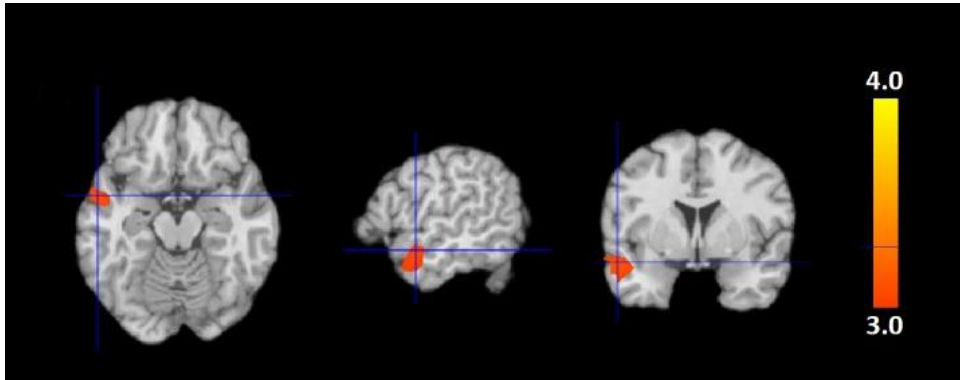
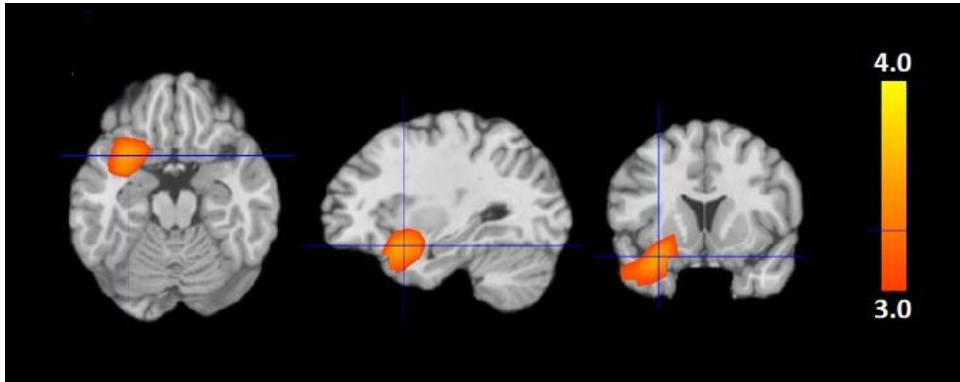
А. Альфа 2**Б. Бета 2****В. Бета 3**

Рис 4. Основной эффект генотипа $LL > SL + SS$. На рисунках А, Б, В в оттенках желтого представлены области, в которых плотность источников тока достоверно больше у носителей LL -генотипа по сравнению с носителями S -аллеля в диапазонах альфа 2 (орбитофронтальная кора), бета 2 (верхняя височная извилина) и бета 3 (островковая кора) соответственно.

3.3. Взаимосвязь 5-HTTLPR и значений коннективности

Полученные нами значения коннективности были представлены в виде матриц размером $84 * 84$, что соответствовало количеству ROI (Рисунок 5). На следующем этапе взвешенные матрицы переводились в бинарные. Значения коннективности, перешагнувшие порог T , приравнивались к «1», значения $< T$ приравнивались к «0» (Рисунок 6).

Взвешенные ненаправленные сети. Усредненные матрицы кросс-корреляций на уровне ЭЭГ источников.

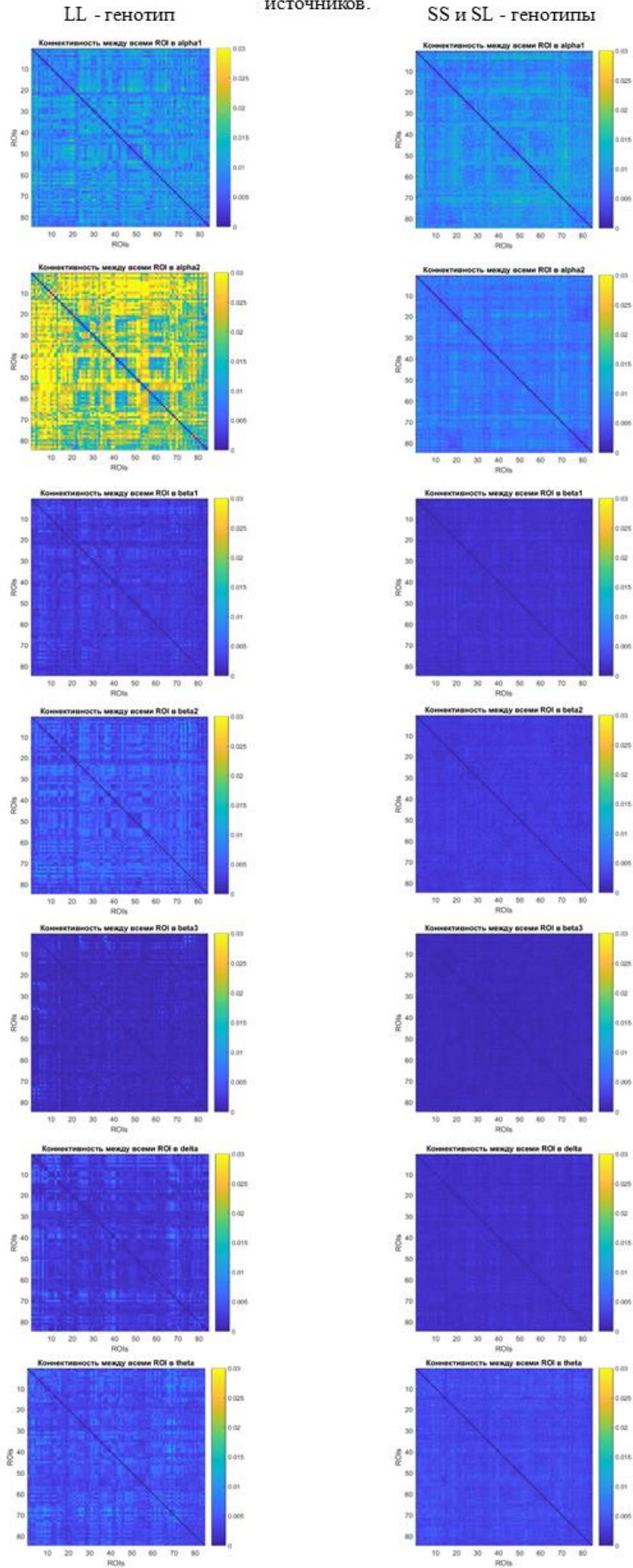


Рисунок 5. Значения коннективности для частотных диапазонов альфа 1, альфа 2, бета 1, бета 2, бета 3, дельта и тета представленные в виде матриц размером $84 * 84$ (по количеству ROI).

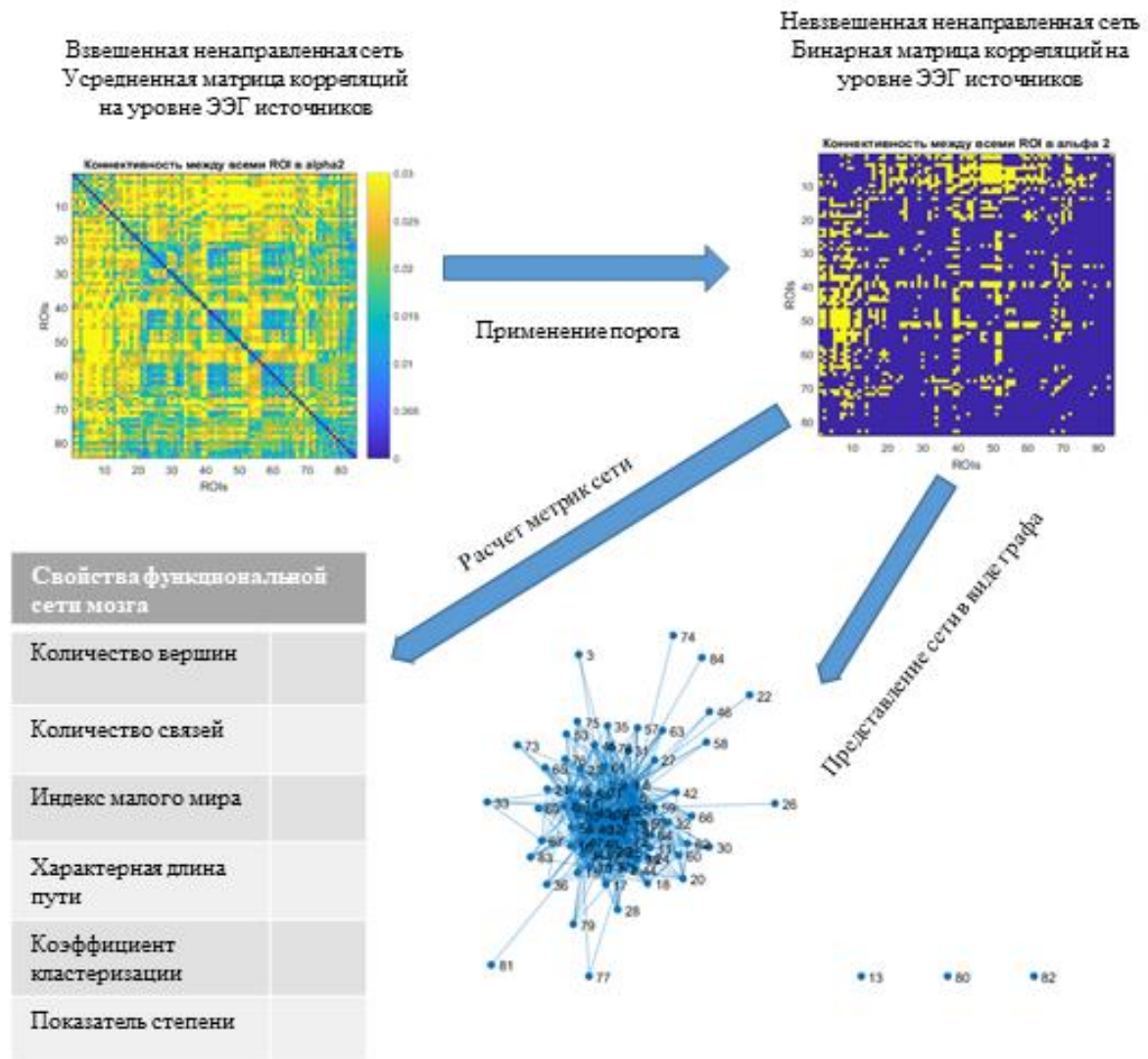


Рисунок 6. Этапы граф-теоретического анализ на примере диапазона альфа 2.

Трехфакторный дисперсионный анализ ANOVA значений коннективности выявил значимое влияние генотипа и взаимодействия генотипа с частотным диапазоном и состоянием (все с поправкой FWE, $p < 0,001$). Последующие двухфакторные ANOVA для каждого частотного диапазона в отдельности

выявили значимый эффект генотипа (LL > SL и SS) в диапазонах дельта (одна сеть, количество вершин = 84, количество ребер = 705, поправка FWE, $p = 0,037$), альфа 2 (одна сеть, количество вершин = 84, количество ребер = 2289, поправка FWE, $p < 0,001$), бета 1 (одна сеть, количество вершин = 84, количество ребер = 474, поправка FWE, $p = 0,041$), бета 2 (одна сеть, количество вершин = 84, количество ребер = 817, поправка FWE, $p = 0,011$) и бета 3 (одна сеть, количество вершин = 84, количество ребер = 471, поправка FWE, $p = 0,026$) (Рисунок 7).

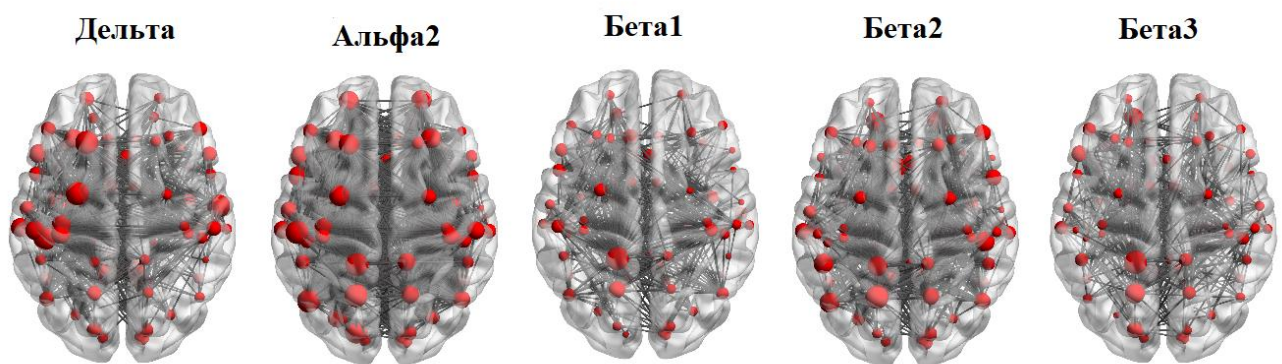


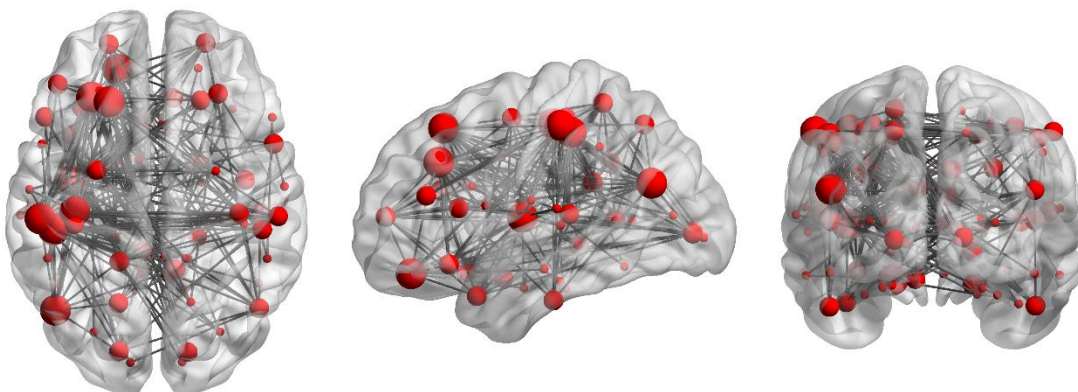
Рисунок 7. Эффект генотипа на коннективность при закрытых и открытых глазах. Красные окружности символизируют центроид ROI (т.е. области Бродмана). Размер окружностей пропорционален значению степени, т.е. количеству связей этой области. На изображениях представлены все связи, которые достоверно сильнее у носителей LL, чем у SL и SS генотипов (все с поправкой FWER, $p < 0.05$). На рисунке представлены результаты предварительного анализа для отражения общей картины. Эффекты на уровне отдельных ROI будут рассмотрены далее в работе.

Следующим этапом был поиск областей, наиболее отличных у L-гомозигот и носителей S-аллеля с точки зрения их связей с другими областями. Мы рассматривали результат статистического теста NBS как двоичный граф, в котором ребро получило значение единицы, если оно перешагнуло

статистический порог, и ноль в противном случае. Затем значения *степени* были рассчитаны для каждой вершины.

В дельта диапазоне максимальное значение *степени* было найдено для ПБ 6 левого полушария (премоторная кора). В диапазоне альфа 2 максимальное значение *степени* было найдено для ПБ 7 левого полушария (верхняя теменная доля), 20 (нижняя височная извилина) и 39 (нижняя теменная доля). В полосе бета 1 максимальное значение *степени* было найдено для левого ПБ 5 (вторичная сенсомоторная кора). В диапазоне бета 2 максимальное значение *степени* было найдено для левого ПБ 22 (верхняя височная извилина) и 31 (задняя поясная извилина). В диапазоне бета 3 максимальное значение *степени* было найдено для левого ПБ 5 (вторичная сенсомоторная кора). Это значит, что эти регионы (ROI) в соответствующих частотных диапазонах имеют наибольшее число функциональных связей с другими областями.

Дополнительно было протестировано взаимодействие ГЕНОТИП * СОСТОЯНИЕ отдельно для каждого частотного диапазона. Значимый эффект взаимодействия был обнаружен в диапазоне альфа 2 (одна сеть, количество вершин = 84, количество ребер = 1149, поправка FWE, $p = 0,007$) (Рисунок 8). Снижение коннективности в диапазоне альфа 2 при открытии глаз было более выраженным в группе LL, чем в группе SL и SS. В этом случае максимальное значение *степени* было найдено для левого ПБ 13 (островковая кора).



*Рисунок 8. Взаимодействие ГЕНОТИП * СОСТОЯНИЕ в альфа 2 диапазоне (закрытые глаза > открытые глаза и LL > SL и SS). На изображениях представлены все достоверные связи, которые снижались во время открывания глаз у LL больше, чем у носителей SL и SS генотипов (все с поправкой FWER $p < 0.007$).*

3.4. Взаимосвязь 5-HTTLPR и топологических свойств осцилляторных сетей

Во всех частотных диапазонах обе группы имели значение малого мира для всех протестированных K больше 1, что свидетельствует об их соответствии структуре малого мира (значения представлены в Приложении 2). Основной эффект генотипа был значимым для коэффициента кластеризации в тета (для $8 < K < 18$) и альфа 2 (для $8 < K < 18$) диапазонах (с поправкой FDR $p = 0,032$ и $0,027$; Cohen's $d = 0,43$ и $-0,30$, соответственно) и показатель малого мира в тета (для $8 < K < 28$) и альфа 2 (для $8 < K < 38$) диапазонах (с поправкой FDR, $p = 0,0025$ и $0,017$; Cohen's $d = 0,39$ и $-0,33$, соответственно). Как показано на Графике 1 эффект генотипа противоположен в двух частотных диапазонах.

В тета диапазоне носители S-аллеля имеют более низкие коэффициент кластеризации и показатель малого мира, чем гомозиготы по L-аллелю, тогда как в частотном диапазоне альфа 2 они, напротив, имеют более высокий коэффициент кластеризации и показатель малого мира. Для модульности основной эффект генотипа был значим в альфа 2 (для $8 < K < 27$) и бета 2 (для $8 < K < 36$) (с поправкой FDR, $p = 0,032$ и $0,017$; Cohen's $d = -0,30$ и $-0,40$, соответственно). В обоих частотных диапазонах гомозиготы по L-аллелю имели более низкую модульность, чем носители S-аллеля. Взаимодействие ГЕНОТИП * СОСТОЯНИЕ не показало значимых результатов. Кроме того, не было обнаружено значительного влияния генотипа на характерную длину пути.

Для того, чтобы избежать искажения результатов анализа коннективности и граф-теоретического анализа межгрупповой разницей в общей спектральной

мощности, все расчеты были осуществлены с учетом контроля общей мощности и проводились с помощью регрессионного анализа.

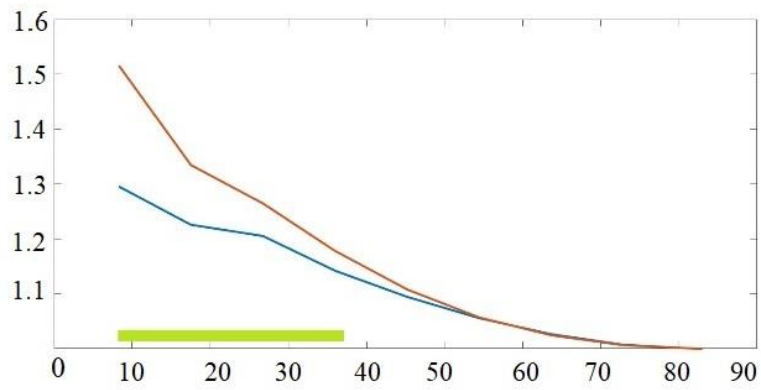
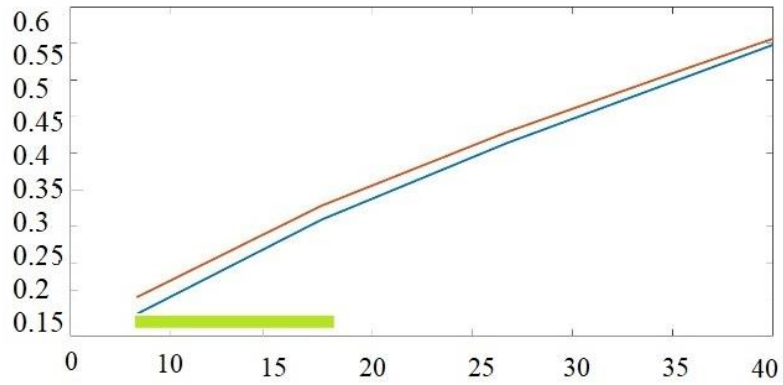
Высокий коэффициент кластеризации означает что, если две области мозга связаны с третьей, тогда скорее всего они связаны и между собой. Более высокие значения этого показателя интерпретируется как присутствие плотных функциональных связей, которые образуют кластеры или модули. Коэффициент кластеризации в тета диапазоне у носителей S-аллеля ниже, чем у L-гомозигот, что говорит о более разряженных функциональных связях в пределах кластеров. В альфа 2 диапазоне результат был обратным. В связи с этим можно предположить, что обработка информации в пределах функциональных кластеров мозга менее эффективна у носителей S-аллеля в тета диапазоне, и более эффективна в альфа 2 диапазоне.

Кроме локальных связей в пределах кластеров, есть связи и между кластерами. В них разницы между генотипами обнаружено не было, это значит, что по способности быстро объединять специализированную информацию из распределенных областей мозга представители двух групп генотипов не отличаются. Однако, так как показатель малого мира математически представляет собой отношение между двумя этими видами связей, разница в нем между двумя группами все-таки была обнаружена. Более низкий показатель малого мира у носителей S-аллеля в тета говорит о том, что два вышеописанных режима обработки информации функционируют у них менее эффективно, чем у L-гомозигот. Иными словами, должен присутствовать оптимальный баланс между обработкой информации в локальных областях мозга, то есть кластерах, и между ними, в крупномасштабных функциональных сетях. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что этот баланс более оптимален у L-гомозигот в тета, а у носителей S-аллеля в альфа 2.

Если показатель коннективности просто свидетельствует о количестве и/или силе функциональных связей в пределах какой-либо области или между областями, то показатели теории графов позволяют определить характер этих связей в масштабе целого мозга. Таким образом, мы оцениваем глобальную

функциональную архитектуру мозга, вместо того чтобы сосредотачиваться на конкретных областях.

Альфа 2



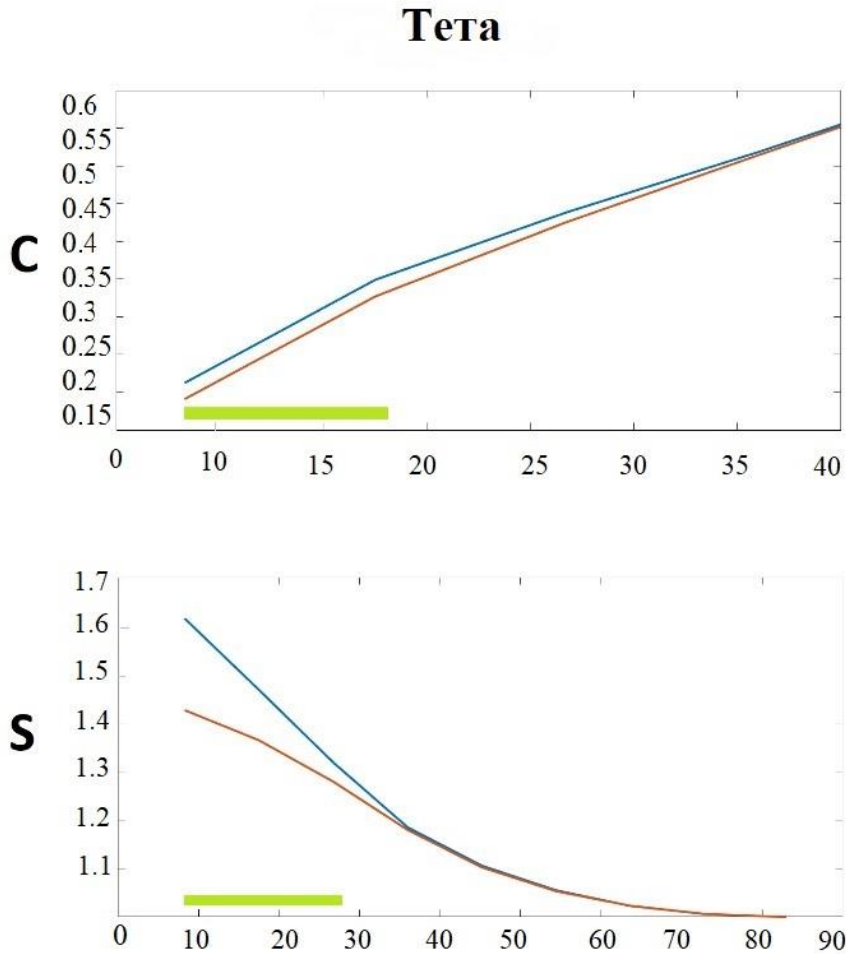
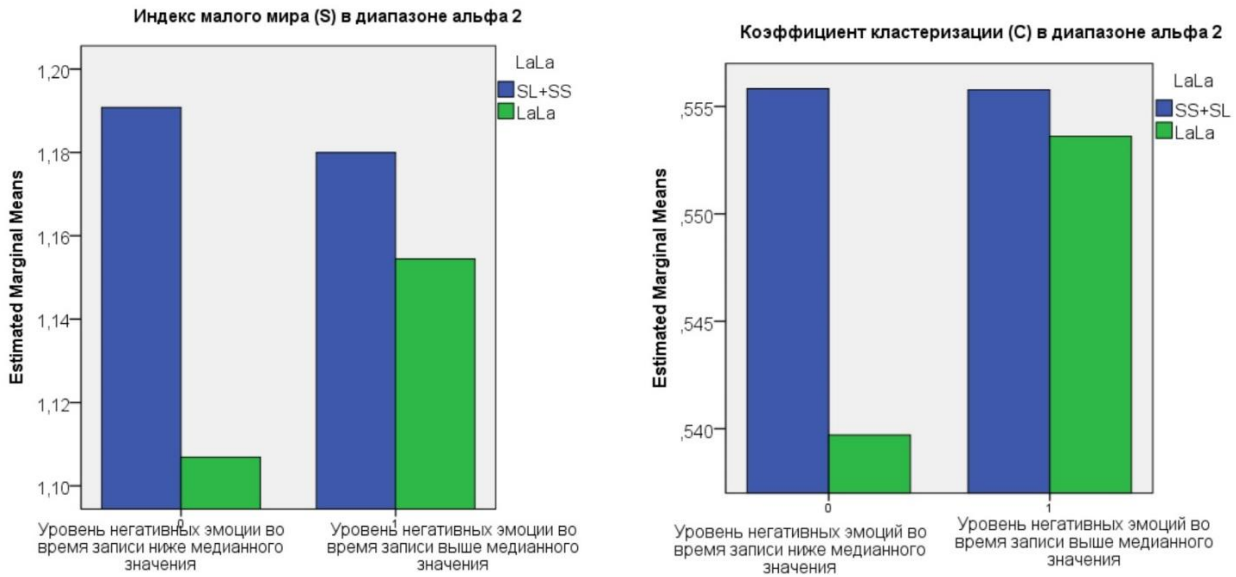


График 1. Основной эффект генотипа на топологические свойства сетей альфа 2 и тета диапазонов. Коэффициент кластеризации (C) и показатель малого мира (S) показаны как функции среднего по всем вершинам числа ребер у гомозигот L -аллеля (синяя линия) и носителей S -аллеля (красная линия). На оси X представлено количество связей у одной вершины сети. Зеленые полосы над осью X показывают диапазон значений, для которых разница между генотипами значима после FDR коррекции.

3.5. Влияние генотипа на связь топологических свойств осцилляторных сетей с эмоциональным состоянием в процессе записи ЭЭГ

Из четырех шкал, присутствующих в опроснике, достоверные результаты были получены для шкалы «Нервозность / отрицательные эмоции/отсутствие положительных эмоций». Дисперсионный анализ выявил достоверное взаимодействие ГЕНОТИП * УРОВЕНЬ НЕГАТИВНЫХ ЭМОЦИЙ * ДИАПАЗОН * ПОРОГ при использовании показателя S в качестве зависимой переменной ($F(1) = 5.75$; $p = 0.018$ с поправкой Гринхауза-Гейзера) и при использовании показателя C в качестве зависимой переменной ($F(1) = 5.4$; $p = 0.022$ с поправкой Гринхауза-Гейзера). Была обнаружена ассоциация негативных эмоций с индексом малого мира и коэффициентом кластеризации.

При разделении испытуемых на две подгруппы по медианному значению уровня негативных эмоций во время записи (группа 0 – уровень негативных эмоций во время записи ниже медианного значения, группа 1 – выше медианного значения) оказалось, что у испытуемых с LL генотипом негативные эмоции связаны с высокими значениями индекса малого мира (S) и коэффициента кластеризации (C) в альфа 2 диапазоне (Графики 2, 3). Была обнаружена корреляция этих показателей с уровнем негативных эмоций. Иными словами, выборка была разделена на две подгруппы: тех испытуемых, у которых было мало негативных эмоций во время записи, и тех испытуемых, у которых было много негативных эмоций. Оказалось, что у испытуемых LL генотипа, переживавших много негативных эмоций во время регистрации ЭЭГ, показатель малого мира и коэффициент кластеризации были значимо выше в альфа 2 диапазоне. У испытуемых “SL + SS” подгруппы такого эффекта не наблюдалось, разница была не достоверна.



Графики 2,3. В группе носителей LL-аллелей коэффициент кластеризации ($p = 0.018$ с поправкой Гринхауза-Гейзера) и индекс малого мира ($p = 0.018$ с поправкой Гринхауза-Гейзера) в альфа 2 значимо выше у тех, кто имел уровень негативных мыслей выше медианного значения

В целом между двумя группами испытуемых не было обнаружено значимых различий в уровне негативных эмоций во время записи ЭЭГ (Таблица 3).

Уровень негативных эмоций			
	Среднее значение	N	Ст.отклон
SS+SL	1,7363	82	,63313
LL	1,8508	31	,60846

Таблица 3. Описательные характеристики уровня негативных эмоций групп SS+SL и LL.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1. Межгрупповые различия в плотности распределения источников

Работа была направлена на выявление связанных с полиморфизмом гена транспортера серотонина различий в функциональной организации осцилляторных сетей мозга и связи этих различий с эмоциональным состоянием во время записи ЭЭГ. Мы предположили, что у носителей S-аллеля гена транспортера серотонина, по сравнению с L-гомозиготами, в большинстве частотных диапазонов обнаруживается меньшая плотность источников тока в областях, перекрывающихся с центрами регуляции эмоций.

Нами была обнаружена большая плотность источников тока у носителей LL-генотипа по сравнению с остальными испытуемыми в диапазоне альфа 2 в орбитофронтальной коре, в бета 2 в верхней височной извилине, в бета 3 в островковой коре. Эффект генотипа был обнаружен в областях, перекрывающихся с дефолт системой мозга, в орбитофронтальной и височной коре, в островковой коре. Эти области вовлечены в процессы обработки информации о самом себе, автобиографические воспоминания, а также в эмоциональные процессы.

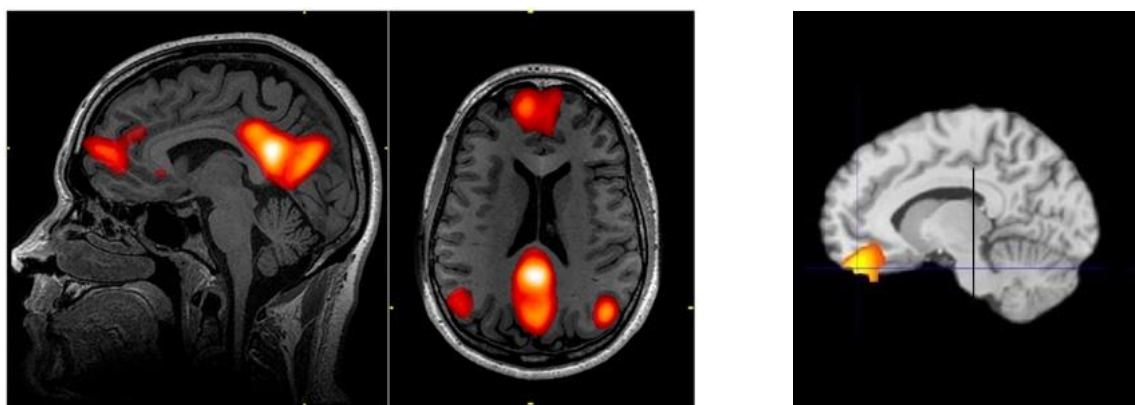


Рисунок 9. Слева: изображение дефолт системы мозга из статьи Graner, J. L., et al., 2013. *Functional MRI in the investigation of blast-related traumatic brain injury. Frontiers in neurology*, 4, 16. Справа: активность в орбитофронтальной коре, обнаруженная нами, в диапазоне альфа 2.

Это в целом согласуется с имеющимися данными о том, что носители L-аллеля, по сравнению с гомозиготами по S-аллелю, имели более высокую региональную мощность спектра ЭЭГ во всех областях мозга независимо от частотного диапазона (Lee et al., 2011). В исследовании Вольф и коллег (2015, 2016) было показано, что взаимосвязь полиморфизма 5-HTTLPR и спектральной мощности ЭЭГ состояния покоя коррелирует с возрастом и полом. Ими было обнаружено, что у мужчин (средний возраст - 42.5) плотность источников тока, оцениваемая с помощью sLoreta, в диапазонах альфа 2 и альфа 3 была выше у носителей генотипа SS, по сравнению с подгруппой носителей генотипа LL. У женщин-носительниц генотипа LL (средний возраст – 37.9) была обнаружена более низкая плотность источников тока, чем у носительниц SL генотипа во всех частотных диапазонах, кроме гамма диапазона.

Однако, можно предположить, что вышеописанные результаты Вольф и коллег (2015) могут быть в значительной степени обусловлены возрастом испытуемых, в то время как у более молодых участников наблюдалась незначительная тенденция к противоположным эффектам (т. е. LL > S) (Volf et al., 2015). В связи с этим следует отметить, что состав нашей выборки представлен преимущественно молодыми участниками, в основном женщинами, что более соответствует выборке Lee и коллег (все участницы молодые женщины), чем выборке Вольф и коллег (мужчины и женщины разных возрастов, включая пожилых участников). Таким образом, необходимо дальнейшее изучение данной темы с привлечением большого количества участников разного пола и возраста. Имеющихся на данный момент данных недостаточно для того, чтобы сделать выводы о взаимодействии 5-HTTLPR полиморфизм^x возраст^x пол и его влиянии на показатели ЭЭГ.

4.2. Межгрупповые различия в значениях коннективности

В данном исследовании не было поставлено задачи изучить и визуализировать конкретные сети покоя, так как некоторые области, связанные,

по существующим данным, с полиморфизмом 5-HTTLPR, труднодоступны для ЭЭГ исследований. Поэтому мы остановили свой выбор на изучении глобальных паттернов коннективности во всем мозге

Методы, использованные в настоящей работе, позволили исследовать динамику на уровне корковых источников, охватывающую большую часть коры головного мозга, с широким диапазоном частотных диапазонов. Это позволило оценить функциональную связность во время состояния относительного покоя без предъявления специального задания.

Наиболее заметные различия между L-гомозиготами и носителями S-аллеля по данным граф-анализа ЭЭГ наблюдались для вершин, расположенных в левом полушарии. Функциональная коннективность L-гомозигот была выше для осцилляторных сетей альфа 2 и бета 2 диапазона в ПБ 7, 39, и 31, 20, 22 (верхняя теменная доля, нижняя теменная доля, задняя поясная извилина, нижняя височная извилина, верхняя височная извилина). Эти вершины принадлежат областям Бродмана пересекающимся с дефолт системой мозга (ПБ 7, 39, и 31), а также височным областям, участвующим в регуляции памяти и эмоций (ПБ 20 и 22). Для осцилляторных сетей бета 1, бета 3, дельта диапазонов эффекты были обнаружены в ПБ 5 и 6 (вторичной сенсомоторной коре и премоторной коре), составляющих моторную сеть.

Многочисленные исследования показали, что дефолт система мозга связана с процессами обработки информации о самом себе, автобиографическими воспоминаниями, которые возникают, когда человек не занят выполнением задач, связанных с внешним миром, а напротив, погружен в себя (Raichle, 2015; Raichle et al., 2001). Ее активность и связность изменяется при депрессии (Greicius et al., 2007; Hamilton et al., 2011, 2013). Височные области, в которых нами были обнаружены наиболее заметные эффекты, относятся к эмоциональной сети (Рисунок 10) (Panksepp, 2011; Sabatinelli et al., 2017), работа которой также поражается при депрессии (Carballedo et al., 2011).

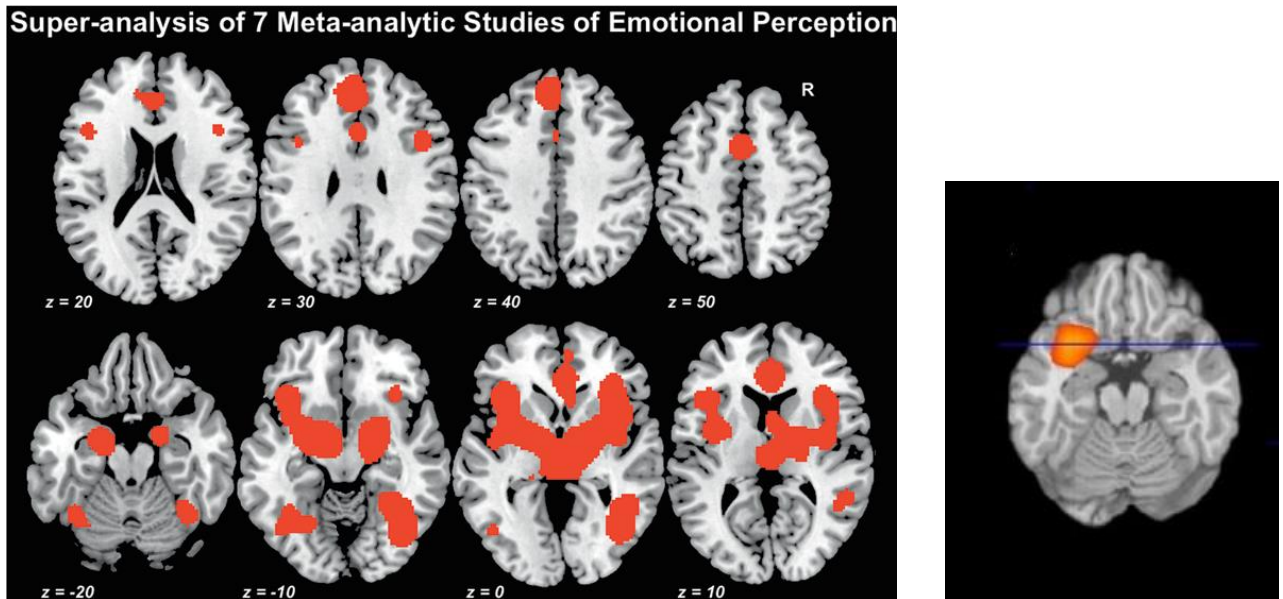


Рисунок 10. Слева: изображение фМРТ сетей, связанных с эмоциями, полученные с помощью объединения информации из семи мета-анализов (Sabatinelli et al., 2017). Справа: активность, обнаруженная нами, в диапазоне бета 3.

Более низкая коннективность во всех перечисленных выше вершинах, отражающая сниженное число функциональных связей, образуемых с другими регионами, может являться доказательством сниженной «гибкости» (Bassett et al., 2011) мозговых сетей, присущей носителям S-аллеля, что означает снижение сообщения между данными областями мозга (вершинами) и динамическими сетями мозга.

Мы предположили, что у носителей S-аллеля гена транспортера серотонина, по сравнению с L-гомозиготами, в большинстве частотных диапазонов обнаруживается сниженная коннективность в структурах мозга, перекрывающихся с центрами регуляции эмоций. В соответствии с ожиданиями, было обнаружено, что в большинстве частотных диапазонов, для всех исследуемых нами ROI, носители S аллеля имели меньшие значения коннективности по показателю отставленной фазовой синхронизации, чем гомозиготы по L аллелю. Это результаты находятся в соответствии с ранее полученными с помощью фМРТ данными, обнаружившими у носителей S

аллелей сниженную коннективность между специализированными областями мозга, связанными с генерацией и регуляцией эмоций и сетями когнитивного контроля (Beevers et al., 2010; Dannlowski et al., 2010; Gillihan et al., 2011; Hariri et al., 2002; Heinz et al., 2005; Holmes, 2008; Ma et al., 2014; Pezawas et al., 2005; Servaas et al., 2017; Wiggins et al., 2012).

4.3. Межгрупповые различия в значениях коннективности при открывании глаз

Исходя из литературных данных о том, что функциональная организация деятельности мозга различается в состояниях покоя с закрытыми глазами и открытыми глазами (Marx et al., 2003, 2004; Бойцова, Данько, 2010), нами была поставлена цель – определить различия в значениях ЭЭГ-коннективности у представителей двух групп генотипов 5-HTTLPR. Нами были обнаружены связанные с генотипом различия в уменьшении количества связей ЭЭГ при открывании глаз. Ослабление коннективности было более выраженным в группе LL, чем в группе SL и SS, в диапазоне альфа 2 в островке.

ЭЭГ-исследования с чередованием состояний открытых и закрытых глаз проводились со времен Бергера и традиционно изменения, обнаруженные при переходе между этими состояниями, рассматривались как результат реорганизации деятельности мозга в ответ на поступление зрительных стимулов (Berger, 1929). Однако позднее было обнаружено, что характеристики ЭЭГ между двумя этими состояниями отличаются даже в условиях полной темноты (Marx et al., 2003, 2004; Бойцова, Данько, 2010). Исследования подтверждают, что с состояниями открытых и закрытых глаз связаны различные психические состояния. В частности, существует "экстероцептивное" состояние психической активности, характеризующееся вниманием и глазодвигательной активностью во время состояния открытых глаз, и "интероцептивное" состояние психической активности, характеризующееся воображением и мультисенсорной активностью во время закрытых глаз (Marx et al., 2004, 2003; Zhang et al., 2015).

При изучении перехода между двумя этими состояниями (ориентировочной реакции на открывание глаз) был обнаружен локальный эффект усиления альфа-когерентности в затылочных областях мозга у здоровых испытуемых, который был сопряжен с повышением уровня оксигенации крови по фМРТ данным в корковом представительстве зрительного анализатора (Шарова и др., 2008; Knyazeva et al., 2006; Laufs et al., 2003; Tetsua et al., 2002). Кроме того, активизация всех видов зрительного внимания сопровождалась выраженными диффузными изменениями пространственно-временной активности, включающими снижение частоты и мощности спектра, а также когерентности в широком диапазоне частот (0,5-20 Гц) в большинстве областей коры (Шарова и др., 2008). Диффузное снижение когерентности при активизации внимания здорового человека связывают со сложными системными перестройками деятельности мозга с участием активирующей системы мозга. Специфику проявления разных форм внимания связывают с перераспределением активности между ее отделами (Шарова и др., 2008). Учитывая, что снижение коннективности было более выраженным в группе LL, чем в группе SL и SS, можно предположить, что процессы перестройки мозговой деятельности при переходе от состояния закрытых глаз к открытым, которое сопровождается активизацией внимания, проходят у них более активно.

Островок является ключевым регионом сети выявления значимости (salience network). Сеть выявления значимости опосредует динамические взаимодействия между мозговыми сетями, вовлеченными во внешне и внутренне ориентированное внимание (Menon and Uddin, 2010). Также ее функцией является отделение среди внутренних и внешних стимулов наиболее релевантных, что позволяет контролировать поведение (Seeley et al., 2007). Ослабление коннективности было наиболее выраженным в диапазоне альфа 2, что соотносится с данными о том, что альфа ритм ЭЭГ является одним из ключевых показателей кортикальной реактивности.

Так как снижение коннективности было более выраженным в группе LL, чем в группе SL и SS, можно сделать предположение о том, что носители S-аллеля могут испытывать трудности при переключении между "экстероцептивным" и "интероцептивным" состояниями психической активности. Возможно этим объясняется то, что носители S-аллеля в условиях стресса страдают от повторяющихся навязчивых мыслей (руминаций) (Clasen et al., 2011; Antyра и Van der Does, 2010) и безуспешных попыток их подавления (Knyazev et al., 2017).

Xu с соавторами (Xu et al., 2014) на основе МРТ данных выдвинули и подтвердили предположение о том, что топологическая организация сетей человеческого мозга динамически переключается в соответствии с режимами обработки информации, когда мозг взаимодействует/не взаимодействует с внешним миром с помощью зрения. Таким образом, наши предварительные результаты на уровне целого мозга, соответствуют имеющимся МРТ данным.

4.4. Межгрупповые различия в граф-теоретических свойствах осцилляторных сетей

Мы предположили, что у носителей S-аллеля топологические свойства осцилляторных сетей менее оптимальны в низкочастотных диапазонах, связанных с мотивационными и эмоциональными процессами, но более оптимальны в высокочастотных диапазонах, связанных с когнитивными процессами. Оптимальность функционирования оценивалась нами через индекс малого мира и ряд метрик, отражающих процессы сегрегации и интеграции в мозге (Watts & Strogatz, 1998; Rubinov & Sporns, 2010). Как фМРТ, так и ЭЭГ/МЭГ данные, полученные у здоровых испытуемых и пациентов с психическими расстройствами, подтверждают, что сниженный показатель малого мира мозговых сетей коррелирует с ухудшением когнитивных функций и эмоционального функционирования (Douw et al., 2011; Duan et al., 2014;

Gomez-Pilar et al., 2017; Jin et al., 2011; Langer et al., 2013; Liu et al., 2014; Miraglia et al., 2015; Zhang et al., 2015).

Результаты нашего исследования показали, что функциональные осцилляторные сети обеих групп испытуемых соответствовали структуре малого мира, что является нормой для здоровых испытуемых. Это свидетельствует о том, что сети обеих групп имеют модульную структуру с плотным внутри-модульным взаимодействием и оптимальным количеством межмодульных соединений (Gong, 2009; Hagmann, 2007; Hagmann, 2008). Однако, обнаружилось, что носители S-аллеля, по сравнению с L гомозиготами, демонстрируют более низкий показатель малого мира в тета диапазоне, что означает, что в данном диапазоне они имеют менее оптимальный баланс между процессами сегрегации и интеграции. То есть возможности одновременного поддержания как специализированных процессов обработки информации, так и процессов быстрого объединения этой информации.

По результатам исследования не было обнаружено связанных с генотипом различий в характерной длине пути, связанной со способностью быстро объединять специализированную информацию из распределенных областей мозга и, следовательно, в глобальной эффективности (которая является обратной длине пути).

Одним из преимуществ ЭЭГ по сравнению с фМРТ является способность метода выявить влияние полиморфизма 5-HTTLPR на различные частотные ЭЭГ диапазоны, которые, как показано в литературе (Nunez, 2000; Varela et al., 2001; Cantero & Atienza, 2005; Кныазев, 2007), связаны с различными когнитивными и эмоциональными процессами. Существуют множественные доказательства ассоциации низкочастотных дельта и тета диапазонов с мотивационными и эмоциональными процессами, а высокочастотных альфа и бета диапазонов с когнитивными процессами (обзоры Bekkedal et al., 2011; Кныазев, 2007, 2012). В связи с этим представляет интерес то, что эффект генотипа при граф-анализе осцилляторных сетей ЭЭГ был противоположен в тета и альфа диапазонах. Поэтому можно предположить, что наблюдаемая диссоциация отражает, с одной

стороны, предрасположенность к эмоциональным нарушениям, присущим носителям S-аллеля и, с другой стороны, их превосходство в некоторых когнитивных областях.

4.5. Межгрупповые различия влияния генотипа на связь топологических свойств осцилляторных сетей с эмоциональным состоянием в процессе записи ЭЭГ

Нами предполагалось, что топологические свойства осцилляторных сетей будут связаны с эмоциональным состоянием в процессе записи ЭЭГ, и связь эта будет отличаться у представителей двух групп генотипов. Достоверные результаты были получены для одной из шкал опросника: «нервозность / отрицательные эмоции/отсутствие положительных эмоций» (Knyzev et al., 2012). Шкала включала, например, такие утверждения: «чувствовал волнение», «испытывал негативные эмоции» и утверждения «был спокоен и расслаблен», «процедура мне понравилась» с минимальными баллами от испытуемого. В целом между двумя группами испытуемых не было обнаружено значимых различий в уровне негативных эмоций во время записи ЭЭГ (Таблица 3).

В соответствии с ожиданиями, было выявлено достоверное взаимодействие фактора ГЕНОТИП с уровнем негативных эмоций, а также с частотным диапазоном при использовании индекса малого мира и коэффициента кластеризации в качестве зависимых переменных. У испытуемых LL генотипа, у которых было много негативных эмоций во время исследования, оказались более высокие индекс малого мира и коэффициент кластеризации, чем у испытуемых с низким уровнем негативных эмоций. Эффект был обнаружен в альфа 2 диапазоне. У испытуемых с SL и SS генотипом достоверные эффекты отсутствовали. Так как индекс малого мира является показателем оптимального баланса в работе функциональных мозговых сетей (Bullmore and Sporns 2012; Latora and Marchiori 2001), можно предположить, что представители LL-генотипа, сталкиваясь с негативными эмоциями, справляются с ними более

эффективно. Эти результаты логически соотносятся с данными о том, что индивидуумы гомозиготные по L-аллелю реагируют на стрессовые ситуации переоценкой их эмоциональной составляющей, что может препятствовать пагубному воздействию стресса на психическое здоровье (Knyazev et al., 2017).

В свете известных функциональных коррелятов тета и альфа осцилляций (например, обзоры Bekkedal et al., 2011; Knyazev, 2007, 2012) эти эффекты свидетельствуют о том, что возникновение негативных эмоций у испытуемых с LL генотипом сопровождается усилением регулирующих тормозных влияний, а у испытуемых с SL и SS генотипом этого не происходит. Известно, что торможение поведения является высоко наследуемым, и оценивается до 90% (DiLalla, Kagan, Reznick, 1994; Eley et al., 2003; Goldsmith & Lemery, 2000; Plomin et al., 1993; Robinson et al., 1992).

Основным ограничением проведенного нами исследования является относительно небольшая (для такого рода исследований) и несбалансированная (только молодые участники, больше женщин, чем мужчин) выборка. Следовательно, требуются дальнейшие исследования на более крупной и более гетерогенной (по полу и возрасту) выборке. Имеются данные о том, что влияние полиморфизма 5-HTTLPR на топологические свойства осцилляторных сетей могут отличаться у пожилых людей, потому что старение само по себе связано с глубокими изменениями топологических свойств ЭЭГ-сетей (Knyazev et al., 2015).

Требует дальнейшего более глубокого изучения вопрос о том, насколько специфичны по отношению к серотонинергической системе выделенные различия между двумя группами испытуемых. Для ответа на него требуются данные о влиянии и других нейромедиаторов, таких как дофамин, ацетилхолин, норадреналин, глутамат. Учитывая литературные данные о том, что топологические свойства функциональных сетей мозга становятся менее эффективными при психических заболеваниях, таких, например, как шизофрения, и подвержены влиянию препаратов антагонистов дофамина (Liu et

al., 2008; Lo et al., 2015), полезны будут дальнейшие исследования сочетанного влияния нейромедиаторов на топологические свойства осцилляторных функциональных сетей мозга.

Еще одним ограничением является использование «формальных» (т. е. областей Бродмана), а не функциональных областей интереса (ROIs), принадлежащих, например, конкретным сетям состояния покоя. Используемый подход позволил нам изучить глобальные свойства ЭЭГ-сетей, которые мы посчитали первостепенными. Тем не менее, будущие исследования могут показать больше особенностей отношений между полиморфизмом 5-HTTLPR и коннективностью в конкретных сетях, связанных с различными функциями.

4.6. Резюме

Исходя из имеющихся данных о том, что S-аллель полиморфизма 5-HTTLPR связан с предрасположенностью к депрессии и другим аффективным патологиям (Lesch, 1997; Arango et al., 2003; Caspi et al., 2003; Sen et al., 2004; Uher and McGuffin, 2010), однако, с другой стороны, с превосходством по ряду когнитивных задач, мы ожидали увидеть объяснение этой двойственности в особенностях биоэлектрической активности головного мозга, что обусловило цель, задачи и методические подходы исследования. Проведение анализа с участием здоровых молодых испытуемых, мужчин и женщин, позволило обнаружить, что между группами носителей LL-генотипа и носителей S-аллеля 5-HTTLPR существуют различия в паттернах осцилляторной ЭЭГ-активности мозга.

Было обнаружено, что носители S-аллеля демонстрируют более низкую плотность источников тока, причем этот эффект наиболее выражен в альфа 2 и бета частотных диапазонах в областях, перекрывающихся с областями дефолт системы мозга, в орбитофронтальной и височной коре, а также в островке. Анализ коннективности, оцениваемой на основе показателя фазовой синхронизации, показал, что в большинстве частотных диапазонов ЭЭГ и для всех тестируемых ROI, носители S-аллеля, по сравнению с L-гомозиготами,

имеют более низкие значения функциональной коннективности. Наиболее выраженные различия в значениях коннективности наблюдались для вершин, перекрывающихся с дефолт системой мозга, височными областями и моторной сетью. Дополнительно, связанная с генотипом разница в степени снижения количества связей в диапазоне альфа 2 во время открывания глаз была обнаружена в островке. Граф-теоретический анализ данных показал, что носители S-аллеля, по сравнению с L-гомозиготами, имеют более низкий показатель малого мира в тета диапазоне, но более высокий показатель малого мира в диапазоне альфа 2. Можно предположить, что эта диссоциация отражает предрасположенность к эмоциональным расстройствам, присущую носителям S-аллелей, и, с другой стороны, их превосходство в некоторых когнитивных областях.

При возникновении негативных мыслей во время обследования между двумя группами испытуемых обнаруживаются различия в топологических свойствах функциональных осцилляторных сетей ЭЭГ в виде увеличенного индекса малого мира в альфа 2 диапазоне у испытуемых с LL генотипом. Так как индекс малого мира является показателем оптимального баланса в работе мозговых сетей, можно предположить, что представители LL-генотипа, сталкиваясь с негативными эмоциями, справляются с ними более эффективно. В свете известных (обзоры Bekkedal et al., 2011; Knyazev, 2007, 2012) функциональных коррелятов тета и альфа осцилляций, эти эффекты говорят о том, что возникновение негативных эмоций у испытуемых с LL генотипом сопровождается усилением регулирующих тормозных влияний, а у испытуемых с SL и SS генотипами этого не происходит. Таким образом, в результате проведенного исследования, посвященного изучению взаимосвязи полиморфизма 5-HTTLPR, топологических характеристик ЭЭГ состояния покоя и эмоционального состояния во время записи ЭЭГ, были получены новые фундаментальные знания. Были обнаружены эндофенотипические ЭЭГ предикторы свойств осцилляторных сетей, ассоциирующихся с полиморфизмом 5-HTTLPR. Исходя из имеющихся данных о том, что патологии психики влияют

на паттерны функциональной архитектуры мозга, представленные нами в исследовании современные методы открывают перспективы для дальнейших исследований.

ВЫВОДЫ

1. У носителей S-аллеля 5-HTTLPR, по сравнению с L-гомозиготами, в большинстве частотных диапазонов ЭЭГ обнаруживается меньшая плотность источников тока в орбитофронтальной коре, верхней височной и островковой коре, которые связаны с самосознанием и эмоциональными процессами.
2. У носителей S-аллеля 5-HTTLPR, по сравнению с L-гомозиготами, в большинстве частотных диапазонов ЭЭГ обнаруживается сниженная функциональная коннективность в структурах мозга, перекрывающихся по топографии с центрами регуляции эмоций: орбитофронтальной коре, верхней височной извилине, островковой коре.
3. Носители S-аллеля имеют более низкий показатель малого мира (свидетельствующий об эффективности передачи информации) в низкочастотных диапазонах дельта и тета, но более высокий - в высокочастотных диапазонах альфа 2 и бета 1, бета 2, бета 3 по сравнению с L-гомозиготами.
4. У носителей S-аллеля коннективность ЭЭГ при переключении от состояния закрытых глаз к состоянию открытых глаз изменяется в меньшей степени, чем у L-гомозигот, что может быть связано с менее активной динамической перестройкой составляющих активирующей системы мозга.
5. У испытуемых с LL генотипом, в отличие от носителей S-аллеля, высокий уровень негативных эмоций был ассоциирован с высоким индексом малого мира и высоким коэффициентом кластеризации ЭЭГ в альфа 2 диапазоне, что может быть обусловлено усилением нисходящих процессов корковой регуляции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алфимова М.В., Голимбет В.Е., Коровайцева Г.И., Лежейко Т.В., Абрамова Л.И., Аксенова, Е.В., Болгов М.И. Влияние полиморфизма 5-HTTLPR гена переносчика серотонина на распознавание мимически выражаемых эмоций при шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова, 2014, Т. 114, № 1, С. 42-48.
2. Базанова О.М. Современная интерпретация альфа– активности электроэнцефалограммы // Успехи физиол. Наук, 2009, Т. 40, №2, С. 32–53.
3. Базанова О.М. Современная интерпретация альфа– активности ЭЭГ. // Международный неврологический журнал, 2011, № 8, С. 96–104.
4. Белоусова Л.В., Вольф Н.В., Базовкина Д.В. Зависимость связанных со старением изменений фоновой активности мозга от полиморфизма гена транспортера серотонина 5-HTTLPR у мужчин // Физиология человека, 2018, Т. 44, № 4, С. 1-8.
5. Болдырева Г.Н., Шарова Е.В., Добронравова И.С. Роль регуляторных структур в формировании ЭЭГ человека // Физиология человека, 2000, Т. 26, № 5, С. 19-34.
6. Бойцова Ю. А., Данько С. Г. Изменения ЭЭГ при сравнении состояний покоя с открытыми и закрытыми глазами в условиях темноты // Физиология человека, 2010, Т. 36, №. 3, С. 138-141.
7. Бундзен П.В., Гоголицын Ю.Л., Давид Э.Э., Каплуновский А.С., Перепелкин П.Д. Системно-статистический подход к анализу функциональной организации нейродинамических систем мозга // Физиологический журнал СССР, 1973, № 12, С. 1803-1810.
8. Введенский Н.Е. О соотношениях между раздражением и возбуждением при тетанусе // Спб., 1886.
9. Введенский Н.Е. О неустойчивости нерва // тип. П.П. Сойкина, 1900.
10. Введенский Н.Е. Возбуждение, торможение и наркоз // тип. М.М. Стасюлевича, 1901.

11. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография // Москва: МЕДпресс–информ, 2004, С. 624.
12. Гласко В. Б. Обратные задачи математической физики // Изд-во Моск. ун-та, 1984.
13. Гриндель О.М., Болдырева Е.Н., Бурашников Е.Н., Андреевский В.М. О возможности использования корреляционного анализа ЭЭГ человека // Журнал высшей нервной деятельности, 1964, Т.14, В. 5, С.745-748.
14. Гриндель О.М., Гершман С.Г., Болдырева Г.Н., Вакар Е.М., Малина З.А., Добронравова И.С., Галкина Н.С. Межцентральные отношения в коре больших полушарий мозга человека по данным спектра когерентности и фазового спектра ЭЭГ // ЖВНД им. И.П.Павлова, 1973, Т.23, В.4, С.771-781.
15. Гриндель О.М. Оптимальный уровень когерентности ЭЭГ и его значение // ЖВНД им. И.П.Павлова, 1980, Т.30, № 1, С. 62-70.
16. Гриндель О.М. Межцентральные отношения электрических процессов головного мозга человека и их функциональное значение // Электрофизиологическое исследование стационарной активности в головном мозге // Москва: Наука, 1983, С.208-215.
17. Гусельников В.И. Электрофизиология головного мозга: курс лекций. Учебное пособие для студентов биологических специальностей университетов // Москва: Высшая школа, 1976.
18. Гутман А.М. Биофизика внеклеточных токов мозга // Москва: Наука, 1980.
19. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии // 2–е изд., исп. и доп. Москва: МЕДпресс–информ, 2002, С. 368.
20. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней. (Руководство для врачей) // 3–е изд., перераб. И доп. – М.: МЕДпресс информ, 2004, С. 488.
21. Кирой В.Н., Ермаков П.Н. Электроэнцефалограмма и функциональные состояния человека // Ростов-на-Дону: Изд-во Рост. ун-та, 1998.
22. Коптелов Ю.М., Гнездицкий В.В. Анализ скальповых потенциальных полей и трехмерная локализация источников эпилептической активности мозга

- человека // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 1989. Т. 89. Вып. 6. С. 11-18.
23. Кропотов Ю.Д. Количественная ЭЭГ, когнитивные вызванные потенциалы мозга человека и нейротерапия // Донецк: Издатель Заславский Ю.А., 2010, С. 506.
24. Ливанов М.Н. Некоторые вопросы современной электроэнцефалографии // Вопросы электрофизиологии и электроэнцефалографии. Тр.1 Всес.конф. Л., 1957. Л., 1960.
25. Ливанов М.Н. Пространственная организация процессов головного мозга // Москва: Наука, 1972.
26. Ливанов М.Н. О функциональном значении некоторых подкорковых образований // Успехи физиол. наук, 1981, Т.12, № 3, С.3-12.
27. Ливанов М.Н. Пространственно-временная организация потенциалов и деятельность головного мозга. Избранные труды // Москва: Наука, 1989.
28. Мачинская Р.И., Лукашевич И.П., Фишман М.Н. Динамика электрической активности мозга у детей 5-8-летнего возраста в норме и при трудностях обучения // Физиология человека, 1997, Т.23, № 5, С.5-11.
29. Исаев Г.В., Супин А.Я. Однозадачность решения плоской обратной задачи электроэнцефалографии для точечных источников. // Биофизика, 1985.
30. Пономарев В.А. Скрытые источники электроэнцефалограммы и связанных с событиями потенциалов и их значение: дис. – Институт физиологии им. ИП Павлова РАН, 2016.
31. Русинов В.В. Доминанта // Москва: Медицина, Акад. мед. наук СССР, 1969.
32. Русинов В.С., Гриндель О.М., Вакар Е.М., Малина З.А. Спектральный анализ ЭЭГ и интракортикальные связи при наличии патологического очага на разных уровнях головного мозга человека // Журн. высш. нерв. деят., 1981 Т. 31, № 5, С. 984-993.
33. Русинов В.С. (ред.), Гриндель О.М., Болдырева Г.Н., Вакар Е.М. Биопотенциалы мозга человека. Математический анализ // Москва: Медицина, 1987, С. 254.

34. Савостьянов А.Н., Синякова Н.А., Львова М.Н., Левин Е.А., Залешин М.С., Кавай-оол У.Н., Науменко В.С. Взаимосвязь уровня тревожности с полиморфными вариантами гена серотонинового транспортера у русских и тувинцев // Вавиловский журнал генетики и селекции, 2014, Т. 18, № 4/3, С. 1268-1280.
35. Тихонов А.Н., Арсенин В.Я. 1979, Методы решения некорректных задач // Москва: Наука, 1979.
36. Фарбер Д.А. Принципы системной структурно-функциональной организации мозга, основные этапы ее формирования // Структурно-функциональная развивающегося мозга. Ленинград: Наука, 1990, С. 168-179.
37. Фарбер Д.А., Дубровинская Н.В. Функциональная организация развивающегося мозга. Возрастные особенности и некоторые закономерности // Физиология человека, 1991, Т. 17, № 5, С. 17-27.
38. Шарова, Е. В., Болдырева, Г. Н., Куликов, М. А., Волынский, П. Е., Котенев, А. В., & Окнина, Л. Б. ЭЭГ-корреляты состояний зрительного и слухового внимания у здоровых испытуемых // Физиология человека, 2009, Т. 35, № 1, С. 5-14.
39. Шеповальников А.Н. Формирование биопотенциального поля мозга человека // А.Н. Шеповальников, М.Н. Цицерошин, В.С. Апанасионок. - Ленинград: Наука, Ленингр. отд-ние, 1979.
40. Шеповальников А. Н. О роли различных зон коры и их связей в формировании пространственной упорядоченности поля биопотенциалов мозга в постнатальном онтогенезе // Физиология человека, 1997, Т. 23, № 2, С. 12–24.
41. Щекутьев Г.А. (ред.) Нейрофизиологические исследования в клинике // М.: Антидор, 2001, С. 232.
42. Abou-Elseoud A., Starck T., Remes J., Nikkinen J., Tervonen O., Kiviniemi V. The effect of model order selection in group PICA // Human brain mapping, 2010, V. 31, № 8, P. 1207-1216.
43. Achard S., Bullmore E. Efficiency and cost of economical brain functional networks // PLoS Comput Biol., 2007, V. 3, № 2, P. e17.

44. Adey W.R, Walter D.O, Hendrix C.E., Adrian E.D. Computer techniques in correlation and spectral analysis of cerebral slow waves during discriminative behavior // *Exp.Neurol.*, 1961, V. 5, № 3.
45. Adrian E. D., Matthews B. H. C. The Berger rhythm: potential changes from the occipital lobes in man // *Brain*, 1934, V. 57, № 4, P. 355-385.
46. Aftanas L.I., Pavlov S.V., Reva N.V., Varlamov A.A. Trait anxiety impact on the EEG theta band power changes during appraisal of threatening and pleasant visual stimuli // *International Journal of Psychophysiology*, 2003, V. 50, № 3, P. 205–212.
47. Aftanas L.I., Reva N.V., Varlamov A.A., Pavlov S.V., Makhnev V.P. Analysis of evoked EEG synchronization and desynchronization in conditions of emotional activation in humans: temporal and topographic characteristics // *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 2004, V. 34, № 8, P. 859–867.
48. Aftanas L.I., Savotina L.N., Makhnev V.P., Reva N.V. Event-related synchronization and desynchronization of EEG during perception of emotional stimuli: association with autonomous nervous system activity // *Russ. Fiziol. Zh. Im. I. M. Sechenova.*, 2004, V. 90, 1314–1323.
49. Aftanas L.I., Varlamov A.A., Pavlov S.V., Makhnev V.P., Reva N.V. Affective picture processing: event-related synchronization within individually defined human theta band is modulated by valence dimension // *Neuroscience letters*, 2001, V. 303, P. 115–118.
50. Albert C., Aronson J., Fürst C., Opdam P. Integrating ecosystem services in landscape planning: requirements, approaches, and impacts // *Landscape Ecol.*, 2014, V. 29, P. 1277–1285.
51. Aleksanov S.N., Vainstein I.I., Preobrashenskaya L.A. Relationship between electrical potentials of the hippocampus, amygdala, and neocortex during instrumental conditioned reflexes // *Neuroscience and behavioral physiology*, 1986, V. 16, № 3, P. 199-207.
52. Alfimova M., Uvarova L. Cognitive peculiarities in relatives of schizophrenic and schizoaffective patients: heritability and resting EEG-correlates // *Int. J. Psychophysiol.*, 2003, V. 49, № 3, P. 201–216.

53. Allen G.I., Maletić-Savatić M. Sparse non-negative generalized PCA with applications to metabolomics // *Bioinformatics*, 2011, V. 27, № 21, P. 3029-3035.
54. Althaus M., Groen Y., Wijers A.A., Mulder L.J., Minderaa R.B., Kema I.P. Differential effects of 5-HTTLPR and DRD2/ANKK1 polymorphisms on electrocortical measures of error and feedback processing in children // *Clin Neurophysiol*, 2009, V. 120, P. 93–107.
55. Anokhin A. P. Genetic psychophysiology: advances, problems, and future directions // *International Journal of Psychophysiology*, 2014, V. 93, № 2, P. 173-197.
56. Antypa N., Van der Does A.J.W. Serotonin transporter gene, childhood emotional abuse and cognitive vulnerability to depression // *Genes, Brain and Behavior*, 2010, V. 9, P. 615–620.
57. Arango V., Huang Y.Y., Underwood M.D., Mann J.J. Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior // *J Psychiatr Res.*, 2003, V. 37, P. 375-386.
58. Aru J., Bachmann T., Singer W., Melloni L. Distilling the neural correlates of consciousness // *Neuroscience, Biobehavioral Reviews*, 2012, V. 36, № 2, P. 737-746.
59. Ashburner J., Friston K., Penny W. *Human brain function* // Academic Press, 2004.
60. Astolfi L., Cincotti F., Mattia D., Marciani M.G., Baccala L.A., de Vico Fallani F., Edgar J.C. Comparison of different cortical connectivity estimators for high-resolution EEG recordings // *Human brain mapping*, 2007, V. 28, № 2, P. 143-157.
61. Brocke B., Armbruster D., Muller J., Hensch T., Jacob C.P., Lesch K.P. Serotonin transporter gene variation impacts innate fear processing: Acoustic startle response and emotional startle // *Mol Psychiatry.*, 2006, V.11, P. 1106-1112.
62. Babiloni C., Ferri R., Binetti G., Vecchio F., Frisoni G.B., Lanuzza B., Miniussi C., Nobili F., Rodriguez G., Rundo F., Cassarino A., Infarinato F., Cassetta E., Salinari S., Eusebi F., Rossini P.M. Directionality of EEG synchronization in Alzheimer`s disease subjects // *Neurobiol. Aging*, 2009, V. 30, P. 93–102.
63. Babiloni F., Babiloni C., Locche L., Cincotti F., Rossini P.M., Carducci F. High-resolution electroencephalogram: source estimates of Laplacian-transformed

- somatosensory-evoked potentials using a realistic subject head model constructed from magnetic resonance images // *Med. Biol. Eng. Comput.*, 2000, V. 38, № 5, P. 512–519.
64. Baillet S., Mosher J.C., Leahy R.M. Electromagnetic brain mapping // *IEEE Signal Processing Magazine*, 2001, V. 18, № 6, P. 14-30.
65. Baker S. N. Oscillatory interactions between sensorimotor cortex and the periphery // *Current opinion in neurobiology*, 2007, V. 17, № 6, P. 649-655.
66. Ball S.A., Tennen H., Poling J.C., Kranzler H.R., Rounsaville B.J. Personality, temperament, and character dimensions and the DSM-IV personality disorders in substance abusers // *Journal of abnormal psychology*, 1997, V. 106, № 4, P. 545.
67. Barnes N.M., Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*, 1999, V. 38, P. 1083–1152.
68. Barr C.S., Newman T.K., Shannon C., Parker C., Dvoskin R.L., Becker M.L., Schwandt M., Champoux M., Lesch K.P., Goldman D., Suomi S.J., Higley J.D. Rearing condition and rh5-HTTLPR interact to influence limbichypothalamic-pituitary-adrenal axis response to stress in infant macaques // *Biological Psychiatry*, 2004, V. 55, P. 733–738.
69. Barry R.J., Clarke A.R., Johnstone S.J. A review of electrophysiology in attention deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography // *Clin. Neurophysiol.*, 2003, V. 114, № 1612, P. 171–183.
70. Barth D.S., MacDonald K.D. Thalamic modulation of high-frequency oscillating potentials in auditory cortex // *Nature*, 1996, V. 383, № 6595, P. 78-81.
71. Başar E., Başar-Eroğlu C., Karakaş S., Schürmann, M. Are cognitive processes manifested in event-related gamma, alpha, theta and delta oscillations in the EEG? // *Neuroscience letters*, 1999, V. 259, № 3, P. 165-168.
72. Basar E., Basar-Eroglu C., Karakas S., Schurmann M. Brain oscillations in perception and memory // *Int. J. Psychophysiol.*, 2000, V. 35, P. 95–124.
73. Başar E., Başar-Eroglu C., Karakaş S., & Schürmann M. Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes // *International journal of psychophysiology*, 2001, V. 39, P. 241-248.

74. Bassett D.S., Bullmore E.D. Small-world brain networks // *The neuroscientist*, 2006, V. 12, № 6, P. 512-523.
75. Bates A.T., Kiehl K.A., Laurens K.R., Liddle P.F. Low-frequency EEG oscillations associated with information processing in schizophrenia // *Schizophr. Res.*, 2009, V. 115, P. 222–230.
76. Bauer M., Whybrow P.C., Angst J., Versiani M., Möller H. J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: acute and continuation treatment of major depressive disorder // *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2002, V. 3, № 1, P. 5-43.
77. Bazanova O.M., Nikolenko E.D., Barry R.J. Reactivity of alpha rhythms to eyes opening (the Berger effect) during menstrual cycle phases // *International Journal of Psychophysiology*, 2017, V. 122, P. 56-64.
78. Bazanova O.M., Vernon D. Interpreting EEG alpha activity // *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2014, V. 44, P. 94–110.
79. Bassett DS, Meyer-Lindenberg A, Achard S, Duke T, Bullmore E. Adaptive reconfiguration of fractal small-world human brain functional networks // *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, V. 103, № 51, P. 19518–23.
80. Beevers C.G., Pacheco J., Clasen P., McGeary J.E., Schnyer D. Prefrontal morphology, 5-HTTLPR polymorphism and biased attention for emotional stimuli // *Genes, Brain and Behavior*, 2010, V. 9, № 2, P. 224-233.
81. Bassett DS, Nelson BG, Mueller BA, Camchong J, Lim KO. Altered resting state complexity in schizophrenia // *Neuroimage*, 2012a 59, № 3, P. 2196–207.
82. Beevers C.G., Pacheco J., Clasen P., McGeary J.E., Schnyer D. Prefrontal morphology 5-HTTLPR polymorphism and biased attention for emotional stimuli // *Genes, Brain Behav.*, 2010, V. 9, P. 224-233.
83. Beevers C.G., Wells T.T., Ellis A.J., McGeary J.E. Association of the serotonin transporter gene promoter region 5-HTTLPR polymorphism with biased attention for emotional stimuli // *J Abnorm Psychol.*, 2009, V.118, P. 670-681.

84. Beever C.G, Gibb B.E., McGeary J.E., Miller I.W. Serotonin transporter genetic variation and biased attention for emotional word stimuli among psychiatric inpatients // *J Abnorm Psychol*, 2007, V. 116, P. 208-212.
85. Bekkedal M.Y.V., Rossi J., Panksepp J. Human brain EEG indices of emotions: Delineating responses to affective vocalizations by measuring frontal theta event-related synchronization // *Neurosci Biobehav Rev.*, 2011, V. 35, P. 1959-1970.
86. Bell A.J., Sejnowski T.J. An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution // *Neural Comput*, 1995, V. 7, P. 1129–1159.
87. Belsky J., Jonassaint C., Pluess M., Stanton M., Brummett B., Williams R. Vulnerability genes or plasticity genes? // *Mol Psychiatry*, 2009, V. 14, P. 746-754.
88. Berger H. Über das elektrenkephalogramm des menschen // *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 1933, V. 98, № 1, P. 231-254.
89. Bismark A.W., Moreno F.A., Stewart J.L., Towers D.N., Coan J.A., Oas J., Erickson R.P., Allen J.J.B. Polymorphisms of the HTR1a allele are linked to frontal brain electrical asymmetry // *Biol Psychology*, 2010, V. 83, P. 153-158.
90. Biswal B. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI // *Magnetic resonance in medicine*, 1995, V. 34, № 4, P. 537-541.
91. Biswal B. Toward discovery science of human brain function // *PNAS*, 2010, V. 107, № 10, P. 4734–4739.
92. Bjørk M.H., Sand T., Bråthen G., Linaker O.M., Morken G., Nilsen B.M., Vaaler A.E. Quantitative EEG findings in patients with acute, brief depression combined with other fluctuating psychiatric symptoms: a controlled study from an acute psychiatric department // *BMC psychiatry*, 2008, V. 8, № 1, P. 89.
93. Blakely R.D., Defelice L.J., Hartzell H.C. Molecular physiology of norepinephrine and serotonin transporters // *J Exp Biol.*, 1994, V. 196, P. 263-281.
94. Bocharov A.V, Savostyanov A.N., Tamozhnikov S.S., Saprigyn A.E., Proshina E.A., Astakhova T.N., Knyazev G.G. Impact of polymorphisms in the serotonin transporter gene on oscillatory dynamics during inhibition of planned movement in children // *Brain Sci.*, 2019, V. 9, P. 311.

95. Boly M., Phillips C., Tshibanda L. L., Vanhaudenhuyse A., Schabus M., Dang-Vu T.T., Laureys S. Intrinsic brain activity in altered states of consciousness: how conscious is the default mode of brain function? // *Ann NY Acad Sci*, 2008, V. 1129, P. 119–129.
96. Bonasera S.J., Tecott L.H. Mouse models of serotonin receptor function: toward a genetic dissection of serotonin systems. *Pharmacol Ther*, 2000, V. 88, P. 133–142.
97. Borg J., Henningsson S., Saijo T., Inoue M., Bah J., Westberg L. Serotonin transporter genotype is associated with cognitive performance but not regional 5-HT1A receptor binding in humans // *Int J Neuropsychopharmacol*, 2009, V. 12, P. 783–792.
98. Boutros N.N., Arfken C., Galderisi S., Warrick J., Pratt G., Iacono W. The status of spectral EEG abnormality as a diagnostic test for schizophrenia // *Schizophr. Res.*, 2008, V. 99, P. 225–237.
99. Brazier M.A. Studies of the EEG activity of limbic structures in man // *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1968, V. 25, P. 309–318.
100. Brazier M.A., Casby J.U. Cross-correlation and autocorrelation studies of electroencephalographic potentials // *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1952, V. 4, P. 201–211.
101. Brazier M.A., Mary A.B. Study of the electrical fields at the surface of the head // *Electroenceph. clin. Neurophysiol. Suppl.*, 1949, V. 2, P. 38–52.
102. Bresnahan S.M., Anderson J.W., Barry R.J. Age-related changes in quantitative EEG in attention-deficit/hyperactivity disorder // *Biological psychiatry*, 1999, V. 46, № 12, P. 1690-1697.
103. Bressler S.L. The gamma wave: a cortical information carrier? // *TINS*, 1990, V. 13, P. 161-162.
104. Bressler S.L., Steven L., Menon V. Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles // *Trends in cognitive sciences*, 2010, V.14, № 6, P. 277-290.
105. Brown P. Abnormal oscillatory synchronisation in the motor system leads to impaired movement // *Current opinion in neurobiology*, 2007, V. 17, № 6, P. 656-664.

106. Bruder G.E., Tenke C.E., Warner V., Nomura Y., Grillon C., Hille J., Weissman M.M. Electroencephalographic measures of regional hemispheric activity in offspring at risk for depressive disorders // *Biological psychiatry*, 2005, V. 57, № 4, P. 328-335.
107. Brummett B.H., Boyle S.H., Siegler I.C., Kuhn C.M., Ashley-Koch A., Jonassaint C.R. Effects of environmental stress and gender on associations among symptoms of depression and the serotonin transporter gene linked polymorphic region (5-HTTLPR) // *Behav Genet*, 2008, V. 38, P. 34–43.
108. Bullmore E., Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems // *Nature reviews neuroscience*, 2009, V. 10, № 3, P. 186-198.
109. Bullmore E.T., Suckling J., Overmeyer S., Rabe-Hesketh S., Taylor E., Brammer M.J. Global voxel and cluster tests by theory and permutation for a difference between two groups of structural MR images of the brain // *Ieee Trans Med Imaging.*, 1999, V. 18, P. 32-42.
110. Buschman T. J., Miller E. K. Serial, covert shifts of attention during visual search are reflected by the frontal eye fields and correlated with population oscillations // *Neuron.* – 2009. – T. 63. – №. 3. – C. 386-396.
111. Buschman T. J., Miller E. K. Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices // *science.* – 2007. – T. 315. – №. 5820. – C. 1860-1862.
112. Buzsaki G., Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks // *Science*, 2004, V. 304, P. 1926-1929.
113. Buzsaki G. *Rhythms of the Brain* // Oxford, New York: Oxford University Press, 2006, P. 448 p.
114. Calhoun V.D., Kiehl K.A., Pearlson G.D. Modulation of temporally coherent brain networks estimated using ICA at rest and during cognitive tasks // *Human brain mapping*, 2008, V. 29, № 7, P. 828-838.
115. Canli T., Qiu M., Omura K., Congdon E., Haas B.W., Amin Z., Herrmann M.J., Constable R.T., Lesch K.P. Neural correlates of epigenesis // *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 2006, V. 103, P. 16033-16038.

116. Cantero J.L., Atienza M. The role of neural synchronization in the emergence of cognition across the wake-sleep cycle // *Review of Neuroscience*, 2005, V.16, P. 69–83.
117. Cao Z., Lin C.T., Chuang C.H., Lai K.L., Yang A.C., Fuh J.L., Wang S.J. Resting-state EEG power and coherence vary between migraine phases // *The journal of headache and pain*, 2016, V. 17, № 1, P. 102.
118. Carballedo A., Scheuerecker J., Meisenzahl E., Schoepf V., Bokde A., Möller H.J., Frodl T. Functional connectivity of emotional processing in depression // *Journal of affective disorders*, 2011, V. 134, № 1-3, P. 272-279.
119. Carretié L., Mercado F., Tapia M., Hinojosa J.A. Emotion, attention, and the ‘negativity bias’, studied through event-related potentials // *International journal of psychophysiology*, 2001, V. 41, № 1, P. 75-85.
120. Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E., Taylor A., Craig I.W., Harrington H., McClay J., Mill J., Martin J., Braithwaite A., Poulton R. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene // *Science*, 2003, V. 301, P. 386-389.
121. Cassel J. C., Jeltsch H. Serotonergic modulation of cholinergic function in the central nervous system: cognitive implications // *Neuroscience*, 1995, V. 69, № 1, P. 1-41.
122. Cerasa A., Quattrone A., Piras F., Mangone G., Magariello A., Fagioli S., Spalletta G. 5-HTTLPR, anxiety and gender interaction moderates right amygdala volume in healthy subjects // *Social cognitive and affective neuroscience*, 2014, V. 9, № 10, P. 1537-1545.
123. Chabot R.J., di Michele F., Prichep L., John E.R. The clinical role of computerized EEG in the evaluation and treatment of learning and attention disorders in children and adolescents // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 2001, V.13, № 1725, 171–186.
124. Chiao J.Y., Blizinsky K.D. Culture–gene coevolution of individualism–collectivism and the serotonin transporter gene // *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2009, V. 277, № 1681, P. 529-537.

125. Christian J.C., Morzorati S., Norton J.A., Williams C.J., Oconnor S., Li T.K. Genetic analysis of the resting electroencephalographic power spectrum in human twins // *Psychophysiology*, 1996, V. 33, P. 584-591.
126. Clarke H., Flint J., Attwood A.S., Munafo M.R. Association of the 5-HTTLPR genotype and unipolar depression: a meta-analysis // *Psychol. Med.*, 2010, V. 40, P. 1767-1778.
127. Clasen P.C., Wells T.T., Knopik V.S., McGeary J.E., Beevers C.G. 5-HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphisms moderate effects of stress on rumination // *Genes, Brain and Behavior*, 2011, V. 10, № 7, P. 740-746.
128. Cloninger C.R. A systematic method for clinical description and classification of personality variants // *Arch Gen Psychiatry*, 1987, V. 44, P. 573–588.
129. Coan J. A., Allen J. J. B. Frontal EEG asymmetry as a moderator and mediator of emotion // *Biological psychology*, 2004, V. 67, № 1-2, P. 7-50.
130. Cole C., Zapp D.J., Nelson S.K., Pérez-Edgar K. Speech presentation cues moderate frontal EEG asymmetry in socially withdrawn young adults // *Brain and cognition*, 2012, V. 78, № 2, P. 156-162.
131. Collier D.A., Stöber G., Li T., Heils A., Catalano M., Di D.B., Müller C.R. A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders // *Molecular psychiatry*, 1996, V. 1, № 6, P. 453-460.
132. Collin G., van den Heuvel M.P. The ontogeny of the human connectome: development and dynamic changes of brain connectivity across the life span // *The Neuroscientist*, 2013, V. 19, № 6, P. 616-628.
133. Cook I.A., O'Hara R., Uijtdehaage S.H., Mandelkern M., Leuchter A.F. Assessing the accuracy of topographic EEG mapping for determining local brain function // *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1998, V. 107, № 6, P. 408-414.
134. Cordes D., Haughton V.M., Arfanakis K., Carew J. D., Turski P.A., Moritz C.H., Meyerand M.E. Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral

cortex in “resting-state” data // *American journal of neuroradiology*, 2001, V. 22, № 7, 1326-1333.

135. Cornwell B.R., Johnson L.L., Holroyd T., Carver F.W., Grillon C. Human hippocampal and parahippocampal theta during goaldirected spatial navigation predicts performance on a virtual Morris water maze. // *J. Neurosci.*, 2008, V. 28, P.5983–5990.

136. Crick F., Clark J. The astonishing hypothesis // *Journal of Consciousness Studies*, 1994, V. 1, № 1. P. 10-16.

137. Crisan L.G., Pana S., Vulturar R., Heilman R.M., Szekely R., Druga B. Genetic contributions of the serotonin transporter to social learning of fear and economic decision making // *Soc Cogn Affect Neurosci.*, 2009, V. 4, P. 399–408.

138. Critchley H.D., Mathias C.J., Dolan R.J. Neural activity in the human brain relating to uncertainty and arousal during anticipation // *Neuron*, 2001, V. 29, № 2, P. 537-545.

139. Cuthbert B.N., Schupp H.T., Bradley M.M., Birbaumer N., Lang, P.J. Brain potentials in affective picture processing: covariation with autonomic arousal and affective report // *Biological psychology*, 2000, V. 52, № 2, P. 95-111.

140. Dai Z., He Y. Disrupted structural and functional brain connectomes in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease // *Neuroscience Bulletin*, 2014, V. 30, №. 2. P. 217-232.

141. Dannlowski U., Konrad C., Kugel H., Zwieterlood P., Domschke K., Schoning S., Ohrmann P., Bauer J., Pyka M., Hohoff C., Zhang W.Q., Baune B.T., Heindel W., Arolt V., Suslow T. Emotion specific modulation of automatic amygdala responses by 5-HTTLPR genotype // *Neuroimage*, 2010, V. 53, P. 893-898.

142. Dannlowski U., Ohrmann P., Bauer J., Kugel H., Baune B.T., Hohoff C., Kersting A., Arolt V., Heindel W., Deckert J., Suslow T. Serotonergic genes modulate amygdala activity in major depression // *Genes, Brain Behav.*, 2007, V. 6, P. 672-676.

143. David O., Cosmelli D., Friston K.L. Evaluation of different measures of functional connectivity using a neural mass model // *Neuroimage*, 2004, V. 21, P. 659–673.

144. de Peralta Menendez R.G., Andino S.G. Distributed source models: standard solutions and new developments // *Analysis of neurophysiological brain functioning.* – Springer, Berlin, Heidelberg, 1999, P. 176-201.
145. de Peralta-Menendez R.G., Gonzalez-Andino S.L. A critical analysis of linear inverse solutions to the neuroelectromagnetic inverse problem // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 1998, V. 45, № 4, P. 440-448.
146. Deary I.J., Battersby S., Whiteman M.C., Connor J.M., Fowkes F.G.R., Harmar A. Neuroticism and polymorphisms in the serotonin transporter gene // *Psychological Medicine*, 1999, V. 29, № 3, P. 735-739.
147. Darrow C.W. Problems in the use of the galvanic skin response (GSR) as an index of cerebral function: implications of the latent period 1 // *Psychophysiology*, 1967, V. 3(4), P. 389-396.
148. Desikan R.S., Ségonne F., Fischl B., Quinn B.T., Dickerson B.C., Blacker D. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, 2006, V. 31, № 3, P.968–980.
149. Doppelmayr M., Klimesch W., Stadler W., Pöllhuber D., Heine C. EEG alpha power and intelligence // *Intelligence*, 2002, V. 30, № 3, P. 289-302.
150. Douw L., Schoonheim M.M., Landi D., Van der Meer M.L., Geurts J.J.G., Reijneveld J.C., Stam C.J. Cognition is related to resting-state small-world network topology: an magnetoencephalographic study // *Neuroscience*, 2011, V. 175, P. 169-177.
151. Du L., Bakish D., Hrdina P.D. Gender differences in association between serotonin transporter gene polymorphism and personality traits // *Psychiatric genetics*, 2000, V. 10, № 4, P. 159–164.
152. Duan F., Watanabe K., Yoshimura Y., Kikuchi M., Minabe Y., Aihara K. Relationship between brain network pattern and cognitive performance of children revealed by MEG signals during free viewing of video // *Brain and cognition*, 2014, V. 86, P. 10-16.

153. Eckhorn R., Bauer R., Jordan W., Brosch M., Kruse W., Munk M., Reitboeck H.J. Coherent oscillations: a mechanism for feature linking in the visual cortex? // *Biol.Cybern.*, 1988, V. 60, P. 121-130.
154. Eley T.C., Sugden K., Corsico A., Gregory A.M., Sham P., McGuffin P., Craig I.W. Gene–environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression // *Molecular psychiatry*, 2004, V. 9, № 10, P. 908-915.
155. Elul R. Dipoles of spontaneous activity in the cerebral cortex // *Experimental Neurology*, 1962, V. 6, № 4, P. 285-299.
156. Engel A.K., Fries P., Singer W. Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing // *Nat Rev Neurosci*, 2001, V. 2, P.704-716.
157. Engel A.K., Konig P., Kreiter A.K., Schillen T.B., Singer W. Temporal coding in the visual cortex: new vistas on integration in the nervous system // *Trends Neurosci*, 1992, V. 15, P. 218-226.
158. Fallgatter A.J., Jatzke S., Bartsch A.J., Hamelbeck B., Lesch K.P. Serotonin transporter promoter polymorphism influences topography of inhibitory motor control // *Int J Neuropsychopharmacol*, 1999, V. 2, P. 115–120.
159. Fehr T., Kissler J., Moratti S., Wienbruch C., Rockstroh B., Elbert T. Source distribution of neuromagnetic slow waves and MEG-delta activity in schizophrenic patients // *Biol. Psychiatry*, 2001, V. 50, P. 108–116.
160. Feinn R., Nellissery M., Kranzler H.R. Meta-analysis of the association of a functional serotonin transporter promoter polymorphism with alcohol dependence // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2005, V. 133B, P. 79 – 84.
161. Filippi M., van den Heuvel M.P., Fornito A., He Y., Pol H.E.H., Agosta F., Rocca M.A. Assessment of system dysfunction in the brain through MRI-based connectomics // *The Lancet Neurology*, 2013, V. 12, № 12, P. 1189-1199.
162. Filler A.G. The history, development and impact of computed imaging in neurological diagnosis and neurosurgery: CT, MRI, and DTI // *Internet Journal of Neurosurgery*, 2010, V. 7, № 1, P. 5-35.

163. Flory J.D., Manuck S.B., Matthews K.A., Muldoon M.F. Serotonergic function in the central nervous system is associated with daily ratings of positive mood // *Psychiatry Research*, 2004, V. 129, № 1, P. 11-19.
164. Fornito A., Bullmore E.T. Connectomics: a new paradigm for understanding brain disease // *European Neuropsychopharmacology*, 2015, V. 25, № 5, P. 733-748.
165. Fornito A., Harrison B.J., Zalesky A., Simons J.S. Competitive and cooperative dynamics of large-scale brain functional networks supporting recollection // *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2012, V. 109, № 31, P. 12788-12793.
166. Fox E., Ridgewell A., Ashwin C. Looking on the bright side: Biased attention and the human serotonin transporter gene // *Proc Biol Sci*, 2009, V. 276, P. 1747-1751.
167. Fox M.D., Raichle M.E. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging // *Nature Reviews Neuroscience*, 2007, V. 8, № 9, P. 700-711.
168. Fox M.D., Corbetta M., Snyder A.Z., Vincent J.L., Raichle M.E. Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2006, V. 103, P. 10046–10051.
169. Fox M.D., Snyder A.Z., Zacks J.M., Raichle M.E. Coherent spontaneous activity accounts for trial-to-trial variability in human evoked brain responses // *Nature Neurosci.*, 2006, V. 9, P. 23–25.
170. Frei E., Gamma A., Pascual-Marqui R., Lehmann D., Hell D., Vollenweider F.X. Localization of MDMA-induced brain activity in healthy volunteers using low resolution brain electromagnetic tomography LORETA // *Hum Brain Mapp.*, 2001, V. 14, P. 152-165.
171. Fries P., Womelsdorf T., Oostenveld R., Desimone R. The effects of visual stimulation and selective visual attention on rhythmic neuronal synchronization in macaque area V4 // *J Neurosci.*, 2008, V. 28, № 18, P. 4823–4835.
172. Fries P. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence // *Trends in Cognitive Sciences*, 2005, V. 9, P. 474–480.

173. Fries P.A. Neuronal gamma-band synchronization as a fundamental process in cortical computation // *Ann. Rev. Neurosci.*, 2009, V. 32, P. 209–224.
174. Friston K.J. Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis // *Human brain mapping*, 1994, V. 2, № 1-2, P. 56-78.
175. Friston K.J., Harrison L., Penny W. Dynamic causal modelling // *Neuroimage*, 2003, V. 19, P. 1273–1302.
176. Friston K.J., Frith C.D., Liddle P.F., Frackowiak R.S.J. Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets // *J Cereb Blood Flow Metab.*, 1993, V.13, P. 5–14.
177. Friston K.J. Functional and Effective Connectivity: A Review // *Brain Connectivity*, 2011, V. 1, № 1, P. 13–16.
178. Fox M.D., Snyder A.Z., Vincent J.L., Corbetta M., Van Essen D.C., Raichle M.E. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks // *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2005, V. 102, № 27, P. 9673-9678.
179. Gaál Z.A., Boha R., Stam C.J., Molnár M. Age-dependent features of EEG-reactivity—Spectral, complexity, and network characteristics // *Neuroscience letters*, 2010, V. 479, № 1, P. 79-84.
180. Gale, A., 1983. Electroencephalographic studies of extraversion–introversion: a case study in the psychophysiology of individual differences. *Personality and Individual Differences* 4, 371–380.
181. Gao Z.K., Cai Q., Yang Y.X., Dang W.D., Zhang S.S. Multiscale limited penetrable horizontal visibility graph for analyzing nonlinear time series // *Scientific reports*, 2016, V. 6, P. 35622.
182. Gasquoine P.G. Contributions of the insula to cognition and emotion // *Neuropsychology review*, 2014, V. 24, № 2, P. 77-87.
183. Gasser T., Möcks J., Bächer P. Topographic factor analysis of the EEG with applications to development and to mental retardation // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1983, V. 55, № 4, P. 445-463.

184. Gatt J.M., Kuan S.A., Dobson-Stone C., Paul R.H., Joffe R.T., Kemp A.H., Williams L.M. Association between BDNF Val66Met polymorphism and trait depression is mediated via resting EEG alpha band activity // *Biological psychology*, 2008, V. 79, № 2, P. 275-284.
185. Gauthier A.K., Chevrette T., Bouvier H., Godbout R. Evening vs. morning wake EEG activity in adolescents with anxiety disorders // *Journal of anxiety disorders*, 2009, V. 23, № 1, P. 112-117.
186. Gelernter J., Pakstis A.J., Kidd K.K. Linkage mapping of serotonin transporter protein gene *slc6a4* on chromosome-17 // *Hum Genet.*, 1995, V. 95, P. 677-680.
187. Gelernter J., Kranzler H., Coccaro E.F., Siever L.J., New A.S. Serotonin transporter protein gene polymorphism and personality measures in African American and European American subjects // *American Journal of Psychiatry*, 1998, V. 155, № 10, P. 1332-1338.
188. Giambra L.M. A laboratory method for investigating influences on switching attention to task-unrelated imagery and thought // *Consciousness and Cognition*, 1995, V. 4, P. 1-21.
189. Giambra L.M. Adult male daydreaming across the life span: a replication, further analyses and tentative norms based upon retrospective reports // *International Journal of Aging and Human Development*, 1977, V. 8, P. 197-198.
190. Giambra L.M. Sex differences in daydreaming and related mental activity from the late teens to the early nineties // *International journal of aging and human development*, 1979, V.10, P. 1-34.
191. Gingrich J.A., Hen R. Dissecting the role of the serotonin system in neuropsychiatric disorders using knockout mice // *Psychopharmacology*, Berlin, 2001, V. 155, P. 1-10.
192. Gillihan S.J., Rao H.Y., Brennan L., Wang D.J.J., Detre J.A., Sankoorikal G.M.V., Brodtkin E.S., Farah M.J. Serotonin transporter genotype modulates the association between depressive symptoms and amygdala activity among psychiatrically healthy adults // *Psychiatry Res, Neuroimaging*, 2011, V. 193, P. 161-167.

193. Gilman T.L., Latsko M., Matt L., Flynn J., de la Cruz, Cabrera O., Douglas D., Jasnow A.M., Coifman K.G. Variation of 5-HTTLPR and deficits in emotion regulation: A pathway to risk? // *Psychol. Neurosci.*, 2015, V. 8, P. 397-413.
194. Giuliani N., Gross J.J. Reappraisal. In D. Sander & K. Scherer (Eds.), *Oxford companion to the affective sciences*, New York, NY: Oxford University Press, 2009, P. 329–330.
195. Gola M., Magnuski M., Szumska I., Wróbel A. EEG beta band activity is related to attention and attentional deficits in the visual performance of elderly subjects // *International Journal of Psychophysiology*, 2013, V. 89, № 3, P. 334-341.
196. Gomez-Pilar J., Lubeiro A., Poza J., Hornero R., Ayuso M., Valcárcel C., Molina V. Functional EEG network analysis in schizophrenia: evidence of larger segregation and deficit of modulation // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2017, V. 76, P. 116-123.
197. Gong Q., He Y. Depression, neuroimaging and connectomics: a selective overview // *Biological psychiatry*, 2015, V. 77, № 3, P. 223-235.
198. Gong G., Rosa-Neto P., Carbonell F., Chen Z.J., He Y., Evans A.C. Age- and gender-related differences in the cortical anatomical network // *Journal of Neuroscience*, 2009, V. 29, № 50, P. 15684-15693.
199. Gottesman I.I., Gould T.D. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions // *American journal of psychiatry*, 2003, V. 160, № 4, P. 636-645.
200. Gottesman I.I., Shields J. *Schizophrenia and genetics. A twin study vantage point* // Acad. Press, New York, NY, 1972.
201. Gottesman I.I., Gould T.D. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions // *American Journal of Psychiatry*, 2003, V. 160, P. 636–645.
202. Grace A.A., Bunney B.S. Electrophysiological properties of midbrain dopamine neurons // *Psychopharmacology*, 1995, P. 163-177.
203. Graff-Guerrero A., De la Fuente-Sandoval C., Camarena B., Gomez-Martin D., Apiquian R., Fresan A., Aguilar A., Mendez-Nunez J.C., Escalona-Huerta C., Drucker-

- Colin R., Nicolini H. Frontal and limbic metabolic differences in subjects selected according to genetic variation of the SLC6A4 gene polymorphism // *Neuroimage*, 2005, V. 25, P. 1197-1204.
204. Gray C.M., Konig P., Engel A.K., Singer W. Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties // *Nature*, 1989, V. 338, P. 334-337.
205. Greenberg B.D., Li Q., Lucas F.R., Hu S., Sirota L.A., Benjamin J., Murphy D.L. Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a primarily female population sample // *American journal of medical genetics*, 2000, V. 96, № 2, P. 202-216.
206. Greenblatt R.E. Probabilistic reconstruction of multiple sources in the bioelectromagnetic inverse problem // *Inverse problems*, 1993, V. 9, № 2, P. 271.
207. Greicius M.D., Menon V. Default-mode activity during a passive sensory task: uncoupled from deactivation but impacting activation // *Journal of cognitive neuroscience*, 2004, V. 16, № 9, P. 1484-1492.
208. Greicius M.D., Flores B.H., Menon V., Glover G.H., Solvason H.B., Kenna H., Schatzberg A.F. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus // *Biological psychiatry*, V. 62, № 5, P. 429-437.
209. Greicius M.D., Krasnow B., Reiss A.L., Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis // *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003, V. 100, № 1, P. 253-258.
210. Gressier F., Calati R., Serretti A. 5-HTTLPR and gender differences in affective disorders: a systematic review // *Journal of affective disorders*, 2016, V. 190, P. 193-207.
211. Guderian S., Düzel E. Induced theta oscillations mediate large-scale synchrony with mediotemporal areas during recollection in humans. // *Hippocampus*, 2005, V.15, P. 901-912.

212. Gusnard D.A., Akbudak E., Shulman G.L., Raichle M.E. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function // *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2001, V. 98, № 7, P. 4259-4264.
213. Hagmann P., Cammoun L., Gigandet X., Gerhard S., Grant P.E., Wedeen V., Sporns O. MR connectomics: principles and challenges // *Journal of neuroscience methods*, 2010, V. 194, № 1, P. 34-45.
214. Hagmann P., Cammoun L., Gigandet X., Meuli R., Honey C., Sporn O. The structural core of human cerebral cortex and its relation to the brain's default network // *ISMRM 2008, 16th Scientific Meeting of the International Society for magnetic resonance in medicine*, 2008, V. 16.
215. Hagmann P., Kurant M., Gigandet X., Thiran P., Wedeen V.J., Meuli R., Thiran J.P. Mapping human whole-brain structural networks with diffusion MRI // *PloS one*, 2007, V. 2, № 7, P. e597.
216. Hagmann P., Thiran J.P., Jonasson L., Vandergheynst P., Clarke S., Maeder P., Meuli R. DTI mapping of human brain connectivity: statistical fiber tracking and virtual dissection // *Neuroimage*, 2003, V. 19, № 3, P. 545-554.
217. Hamalainen M.S., Ilmoniemi R.J. Interpreting measured magnetic fields of the brain: estimates of current distributions // *Tech. Rep. TKK-F-A559*, Helsinki University of Technology, Espoo, 1984.
218. Hamilton J.P., Chen M.C., Gotlib I.H. Neural systems approaches to understanding major depressive disorder: an intrinsic functional organization perspective // *Neurobiology of disease*, 2013, V. 52, P. 4-11.
219. Hamilton J.P., Furman D.J., Chang C., Thomason M.E., Dennis E., Gotlib I.H. Default-mode and task-positive network activity in major depressive disorder: implications for adaptive and maladaptive rumination // *Biological psychiatry*, 2011, V. 70, № 4, P. 327-333.
220. Hardy G.H. Mendelian proportions in a mixed population // *Classic papers in genetics*. Prentice-Hall, Inc.: Englewood Cliffs, NJ, 1908, P. 60-62.
221. Hariri A., Holmes A. Genetics of emotional regulation: the role of the serotonin transporter in neural function // *Trends Cogn Sci*, 2006, V. 10, № 46, P. 182–191.

222. Hariri A.R., Mattay V.S., Tessitore A., Kolachana B., Fera F., Goldman D., Egan M.F., Weinberger D.R. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala // *Science*, 2002, V. 297, P. 400-403.
223. Harmony T., Marosi E., Diaz de Leon A.E., Becker J., Fernandez T. Effect of sex, psychosocial disadvantages and biological risk factors on EEG maturation // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*, 1990, V. 75, № 1922, P. 482–491.
224. Harro J., Merenäkk L., Nordquist N., Konstabel K., Comasco E., Oreland L. Personality and the serotonin transporter gene: Associations in a longitudinal population-based study // *Biological Psychology*, 2009, V. 81, № 1, P. 9-13.
225. Hasselmo M.E., Bodelón C., Wyble B.P. A proposed function for hippocampal theta rhythm: separate phases of encoding and retrieval enhance reversal of prior learning // *Neural computation*, 2002, V. 14, № 4, P. 793-817.
226. Haufe S., Nikulin V.V., Muller K.R., Nolte G.A. critical assessment of connectivity measures for EEG data: A simulation study. *Neuroimage*, 2013, V. 64, P. 120-133.
227. He Y., Chen Z., Evans A. Structural insights into aberrant topological patterns of large-scale cortical networks in Alzheimer's disease // *J. Neurosci.*, 2008, V. 28, P. 4756-4766.
228. He Y., Dagher A., Chen Z., Charil A., Zijdenbos A., Worsley K., Evans A. Impaired small-world efficiency in structural cortical networks in multiple sclerosis associated with white matter lesion load // *Brain*, 2009, V. 132, № 12, P. 3366-3379.
229. Heils A., Teufel A., Petri S., Stöber G., Riederer P., Bengel D., Lesch K.P. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression // *Journal of neurochemistry*, 1996, V. 66, № 6, P. 2621-2624.
230. Heinz A., Braus D.F., Smolka M.N., Wrase J., Puls I., Hermann D., Klein S., Grusser S.M., Flor H., Schumann G., Mann K., Buchel C. Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter // *Nat Neurosci.*, 2005, V.8, P. 20-21.

231. Henderson C.J., Butler S.R., Glass A. The localization of the equivalent dipoles of EEG sources by the application of electric field theory // *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1975, V. 39, P. 117–130.
232. Hermans E.J., Henckens M.J., Joëls M., Fernández G. Dynamic adaptation of large-scale brain networks in response to acute stressors // *Trends in neurosciences*, 2014, V. 37, № 6, P. 304-314.
233. Hilgetag CC, Kaiser M. Clustered organization of cortical connectivity // *Neuroinformatics*, 2004, V. 2, № 2, P.353–60.
234. Hilger K., Ekman M., Fiebach C.J., Basten U. Efficient hubs in the intelligent brain: Nodal efficiency of hub regions in the salience network is associated with general intelligence // *Intelligence*, 2017, V. 60, P. 10-25.
235. Hilgetag C.C., Burns G.A., O'Neill M.A., Scannell J.W., Young M.P. Anatomical connectivity defines the organization of clusters of cortical areas in the macaque and the cat // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 2000, V. 355, № 1393, P. 91-110.
236. Hayashi, H., Iijima, S., Sugita, Y., et al., 1986. Appearance of frontal midline theta rhythm during sleep and its relation to mental activity. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 66, 66–70.
237. Hobson J.A., Pace-Schott E.F. The cognitive neuroscience of sleep: Neuronal systems, consciousness and learning // *Nat Rev Neurosci*, 2002, V.3, № 9, P. 679–693.
238. Hoffmann S., Falkenstein M. The correction of eye blink artefacts in the EEG: a comparison of two prominent methods // *PLoS One* 3.8, 2008, e3004.
239. Holmes A. Genetic variation in cortico-amygdala serotonin function and risk for stress-related disease // *Neurosci Biobehav Rev.*, 2008, V. 32, P. 1293-1314.
240. Holmes D.L., Murphy J.N. Crawley, Abnormal behavioral phenotypes of serotonin transporter knockout mice: parallels with human anxiety and depression // *Biol. Psychiatry*, 2003, V. 54, P. 953–959.
241. Homberg J.R., Lesch K.P. Looking on the bright side of serotonin transporter gene variation // *Biol Psychiatry*, 2011, V. 69, P. 513-519.

242. Honey C.J., Sporns O., Cammoun L., Gigandet X., Thiran J.P., Meuli R., Hagmann, P. Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity // *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009, V. 106, № 6, P. 2035-2040.
243. Honkanen R., Rouhinen S., Wang S.H., Palva J.M., Palva S. Gamma oscillations underlie the maintenance of feature-specific information and the contents of visual working memory // *Cerebral cortex*, 2015, V. 25, № 10, P. 3788-3801.
244. Hord D., Tracy M., Naitoh, P. Intra-hemispheric phase relationships during self-regulated alpha activity // *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1974, V. 37, № 2, P. 133-136.
245. Hornung J.P., Fritschy J.M., Tork I. Distribution of two morphologically distinct subsets of serotonergic axons in the cerebral cortex of the marmoset // *J. Comp. Neurol.*, 1990, V. 279, P. 165–181.
246. Hornung J. P. The human raphe nuclei and the serotonergic system // *Journal of chemical neuroanatomy*, 2003, V. 26, № 4, P. 331-343.
247. Horovitz S.G., Braun A.R., Carr W.S., Picchioni D., Balkin T.J., Fukunaga M., Duyn J.H. Decoupling of the brain's default mode network during deep sleep // *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009, V. 106, № 27, P. 11376-11381.
248. Hu X., Lipsky R., Zhu G., Akhtar L., Taubman J., Greenberg B., Xu K., Arnold P., Richter M., Kennedy J., Murphy D., Goldman D. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder // *Am J Hum Genet*, 2006, V. 78, P. 815–826.
249. Hu X.Z., Oroszi G., Chun J., Smith T.L., Goldman D., Schuckit M.A. An expanded evaluation of the relationship of four alleles to the level of response to alcohol and the alcoholism risk. *Alcohol: Clin Exp Res*, 2005, V. 29, P.8-16.
250. Humphries M.D., Gurney K. Network 'Small-World-Ness': A quantitative method for determining canonical network equivalence // *Plos One*, 2008, V.3, № 4, C. e0002051.

251. Hutcheon B., Yarom Y. Resonance, oscillation and the intrinsic frequency preferences of neurons // *Trends in neurosciences*, 2000, V. 23, № 5, P. 216-222.
252. Iriarte J., Urrestarazu E., Valencia M., Alegre M., Malanda A., Viteri C., Artieda J. Independent component analysis as a tool to eliminate artifacts in EEG: a quantitative study // *Journal of clinical neurophysiology*, 2003, V. 20, № 4, P. 249-257.
253. Isaev G.V., Supin A.I. Ambiguity of the solution of the inverse problem of electroencephalography // *BIofizika*, 1985, V. 30, № 3, P. 467-471.
254. Iturria-Medina Y., Sotero R.C., Canales-Rodríguez E.J., Alemán-Gómez Y., Melie-García L. Studying the human brain anatomical network via diffusion-weighted MRI and Graph Theory // *Neuroimage*, 2008, V. 40, № 3, P. 1064-1076.
255. Jasper H.H. Cortical excitatory state and variability in human brain rhythms // *Science*, 1936, V. 83, № 2150, P. 259-260.
256. Jenkinson N., Brown P. New insights into the relationship between dopamine, beta oscillations and motor function // *Trends in neurosciences*, 2011, V. 34, № 12, P. 611-618.
257. Jensen O., Kaiser J., Lachaux J.P. Human gamma-frequency oscillations associated with attention and memory // *Trends Neurosci*, 2007, V. 30, P. 317-324.
258. Jensen O., Lisman J.E. Hippocampal sequence-encoding driven by a cortical multi-item working memory buffer // *Trends in neurosciences*, 2005, V. 28, № 2, P. 67-72.
259. Jensen O., Mazaheri A. Shaping functional architecture by oscillatory alpha activity: gating by inhibition // *Frontiers in human neuroscience*, 2010, V. 4, P. 186.
260. Jensen O., Bonnefond M., Marshall T.R., Tiesinga P. Oscillatory mechanisms of feedforward and feedback visual processing // *Trends in Neurosciences*, 2015, V. 38, № 4, P. 192-194.
261. Jeronimus B.F., Kotov R., Riese H., Ormel J. Neuroticism's prospective association with mental disorders halves after adjustment for baseline symptoms and psychiatric history, but the adjusted association hardly decays with time: a meta-analysis on 59 longitudinal/prospective studies with 443 313 participants // *Psychological medicine*, 2016, V. 46, № 14, P. 2883-2906.

262. Jin S.H., Lin P., Auh S., Hallett M. Abnormal functional connectivity in focal hand dystonia: mutual information analysis in EEG // *Movement disorders*, 2011, V. 26, № 7, P. 1274-1281.
263. Jung T.P., Makeig S., Humphries C., Lee T.W., Mckeown M.J., Iragui V., Sejnowski T.J. Removing electroencephalographic artifacts by blind source separation // *Psychophysiology*, 2000, V. 37, № 2, P. 163-178.
264. Kahana M.J., Seelig D., Madsen J.R. Theta returns // *Current opinion in neurobiology*, 2001, V. 11, № 6, P. 739-744.
265. Kaiser MA. Tutorial in connectome analysis: Topological and spatial features of brain networks // *Neuroimage*, 2011, V. 57, P. 892-907.
266. Karg K., Burmeister M., Shedden K., Sen S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation // *Archives of general psychiatry*, 2011, V. 68, № 5, P. 444-454.
267. Karson C.N., Coppola R., Morihisa J.M., Weinberger D.R. Computed electroencephalographic activity mapping in schizophrenia. The resting state reconsidered // *Arch. Gen. Psychiatry*, 1987, V. 44, P. 514-517.
268. Kaufman J., Yang B.Z., Douglas-Palumberi H., Houshyar S., Lipschitz D., Krystal J.H., Gelernter J. Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children // *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2004, V. 101, № 49, P. 17316-17321.
269. Kim H.S., Sasaki J.Y. Emotion regulation: The interplay of culture and genes // *Social and personality psychology compass*, 2012, V. 6, P. 865-877.
270. Kirk I.J., Mackay J.C. The role of theta-range oscillations in synchronizing and integrating activity in distributed mnemonic networks // *Cortex*, 2003, V. 39, № 4-5, P. 993-1008.
271. Kiviniemi V., Starck T., Remes J., Long X., Nikkinen J., Haapea M., Tervonen O. Functional segmentation of the brain cortex using high model order group PICA // *Human brain mapping*, 2009, V. 30, № 12, P. 3865-3886.

272. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis // *Brain research reviews*, 1999, V. 29, № 2-3, P. 169-195.
273. Klimesch W., Sauseng P., Hanslmayr S. EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis // *Brain research reviews*, 2007, V. 53, № 1, P. 63-88.
274. Klimesch W., Doppelmayr M., Röhlm D., Pöllhuber D., Stadler W. Simultaneous desynchronization and synchronization of different alpha responses in the human electroencephalograph: a neglected paradox? // *Neuroscience letters*, 2000, V. 284, № 1-2, P. 97-100.
275. Klinger E., Cox W.M. Dimensions of thought flow in everyday life // *Imagination, Cognition and Personality*, 1987, V. 7, P. 105-128.
276. Knott V., Mahoney C., Kennedy S., Evans K. EEG power, frequency, asymmetry and coherence in male depression // *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2001, V. 106, № 2, P. 123-140.
277. Knyazev G.G., Savostyanov A.N., Volf N.V., Liou M., Bocharov A.V. EEG correlates of spontaneous self-referential thoughts: a cross-cultural study // *International Journal of Psychophysiology*, 2012a, V. 86, №. 2, P. 173-181.
278. Knyazev G.G. EEG delta oscillations as a correlate of basic homeostatic and motivational processes // *Neurosci Biobehav Rev.*, 2012b, V. 36, P. 677-695.
279. Knyazev G.G. Motivation emotion and their inhibitory control mirrored in brain oscillations // *Neurosci Biobehav Rev*, 2007, V. 31, P. 377-395.
280. Knyazev G.G., Bazovkina D.V., Savostyanov A.N., Naumenko V.S., Kuznetsova V.B., Proshina E.A. Suppression mediates the effect of 5-HTTLPR by stress interaction on depression // *Scandinavian journal of psychology*, 2017, V. 58, № 5, P. 373-378.
281. Knyazev G.G. EEG delta oscillations as a correlate of basic homeostatic and motivational processes // *Neuroscience, Biobehavioral Reviews*, 2012, V. 36.1, P. 677-695.
282. Kohler C., Steinbusch H.W.M. Identification of serotonin and non-serotonin-containing neurons of the mid-brain raphe projecting to the entorhinal area and the

hippocampal formation. A combined immune-histo chemical and fluorescent retrograde tracing study in therat // *Neuroscience*, 1982, V. 7, P. 951–975.

283. Korb A.S., Cook I.A., Hunter A.M., Leuchter A.F. Brain electrical source differences between depressed subjects and healthy controls // *Brain topography*, 2008, V. 21, № 2, P. 138-146.

284. Kranz G.S., Kasper S., Lanzenberger R. Reward and the serotonergic system // *Neuroscience*, 2010, V. 166, № 4, P. 1023-1035.

285. Krause C.M., Viemerö V., Rosenqvist A., Sillanmäki L., Åström T. Relative electroencephalographic desynchronization and synchronization in humans to emotional film content: an analysis of the 4–6, 6–8, 8–10 and 10–12 Hz frequency bands // *Neuroscience letters*, 2000, V. 286, № 1, P. 9-12.

286. Kreppner J.M., O'Connor T.G., Rutter M. Can inattention/overactivity be an institutional deprivation syndrome? // *J. Abnorm. Child Psychol.*, 2001, V. 29, P. 513–528.

287. Kuhnen C.M., Chiao J.Y. Genetic determinants of financial risk taking // *PLoS ONE*, 2009, V. 4, P. e4362.

288. Kumakiri C., Kodama K., Shimizu E., Yamanouchi N., Okada S.I., Noda S., Shirasawa H. Study of the association between the serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and personality traits in a Japanese population // *Neuroscience Letters*, 1999, V. 263, № 2-3, P. 205-207.

289. Lambertz M., Langhorst P. Simultaneous changes of rhythmic organization in brainstem neurons, respiration, cardiovascular system and EEG between 0.05 Hz and 0.5 Hz // *Journal of the autonomic nervous system*, 1998, V. 68, № 1-2, P. 58-77.

290. Lan M.Y., Chang Y.Y., Chen W.H., Kao Y.F., Lin H.S., Liu J.S. Serotonin transporter gene promoter polymorphism is associated with body mass index and obesity in non-elderly stroke patients // *J Endocrinol Invest*, 2009, V. 32, P. 119 –122.

291. Lang, M., Lang, W., Diekmann, V., Kornhuber, H.H., 1987. The frontal theta rhythm indicating motor and cognitive learning. In: Johnson, R., Rohrbaugh, J.W., Parasuraman, R. (Eds.) // *Current Trends in Eventrelated Potential Research (EEG Suppl. 40)*. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, pp. 322–327.

292. Langer N., Pedroni A., Jäncke L. The problem of thresholding in small-world network analysis // *PloS one*, 2013, V. 8, №. 1, e53199.
293. Latora V., Marchiori M. Efficient behavior of small-world networks // *Physical review letters*, 2001, V. 87, № 19, P. 198701.
294. Laufs H., Krakow K., Sterzer P., Eger E., Beyerle A., Salek-Haddadi A., Kleinschmidt A. Electroencephalographic signatures of attentional and cognitive default modes in spontaneous brain activity fluctuations at rest // *Proceedings of the national academy of sciences*, 2003, V. 100, № 19, P. 11053-11058.
295. Lavin A., Grace A.A. Physiological properties of rat ventral pallidal neurons recorded intracellularly in vivo // *Journal of Neurophysiology*, 1996, V. 75, № 4, P. 1432-1443.
296. Lazzaro I., Gordon E., Li W., Lim C.L., Plahn M., Whitmont S., Meares R. Simultaneous EEG and EDA measures in adolescent attention deficit hyperactivity disorder // *International Journal of Psychophysiology*, 1999, V. 34, № 2, P. 123-134.
297. Lazzaro I., Gordon E., Whitmont S., Plahn M., Li W., Clarke S., Meares R. Quantified EEG activity in adolescent attention deficit hyperactivity disorder // *Clinical Electroencephalography*, 1998, V. 29, № 1, P. 37-42
298. Lee L., Harrison L.M., Mechelli A. A report of the functional connectivity workshop, Dusseldorf 2002 // *NeuroImage*, 2003, V. 19, P. 457–465.
299. Lee T.W., Yu Y.W.Y., Hong C.J., Tsai S.J., Wu H.C., Chen T.J. The influence of serotonin transporter polymorphisms on cortical activity: A resting EEG study // *Bmc Neurosci.*, 2011, V.12, № 1, P. 33.
300. Lee Y.S., Han D.H., Yang K.C., Daniels M.A., Na C., Kee B.S., Renshaw P.F. Depression like characteristics of 5-HTTLPR polymorphism and temperament in excessive internet users // *J Affect Disord*, 2008, V.109, P. 165–169.
301. Lemogne C., Gorwood P., Boni C., Pessiglione M., Lehericy S., Fossati P. Cognitive appraisal and life stress moderate the effects of the 5-HTTLPR polymorphism on amygdala reactivity // *Hum Brain Mapp.*, 2011, V. 32, P.1856-1867.

302. Lerman C., Caporaso N.E., Audrain J., Main D., Boyd N.R., Shields P.G. Interacting effects of the serotonin transporter gene and neuroticism in smoking practices and nicotine dependence // *Mol Psychiatry*, 2000, V.5, P. 189–192.
303. Lesch K.P., Bengel D., Heils A., Sabol S.Z., Greenberg B.D., Petri S. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region // *Science*, 1996, V. 274, P. 1527–1531.
304. Lesch K.P., Meyer J., Glatz K., Flügge G., Hinney A., Hebebrand J., Klauck S.M., Poustka A., Poustka F., Bengel D., Mössner R., Riederer P., Heils A. The 5-HT transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) in evolutionary perspective: alternative biallelic variation in rhesus monkeys // *J Neural Transm.*, 1997, V. 104, № 11-12, P. 1259-1266.
305. Lesch K.P., Greenberg B.D., Higley J.D., Bennett A., Murphy D.L. Serotonin transporter, personality, and behavior: toward dissection of gene–gene and gene–environment interaction // *Molecular genetics and the human personality*, 2002, P. 109-135.
306. Leung L.S., Yim C.Y.C. Rhythmic delta-frequency activities in the nucleus accumbens of anesthetized and freely moving rats // *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 1993, V. 71, № 5-6, P. 311-320.
307. Li C., Li Y. Fast and robust image segmentation by small-world neural oscillator networks // *Cognitive neurodynamics*, 2011, V. 5, № 2, P. 209-220.
308. Li D., He L. Meta-analysis supports association between serotonin transporter (5-HTT) and suicidal behavior // *Molecular psychiatry*, 2007, V. 12, № 1, P. 47.
309. Li W.J., Ward B.D., Liu X., Chen G., Jones J.L., Antuono P.G., Li S.J., Goveas J.S. Disrupted small world topology and modular organisation of functional networks in late-life depression with and without amnesic mild cognitive impairment // *J Neurol, Neurosurg Psychiatry*, 2015, V. 86, P. 1097-1105.
310. Liu Y., Sourina O. Real-time subject-dependent EEG-based emotion recognition algorithm // *Transactions on Computational Science XXIII. – Springer, Berlin, Heidelberg*, 2014, P. 199-223.

311. Liu, Y. et al. Disrupted small-world networks in schizophrenia. // *Brain*, № 131, (Pt 4), 2008, P. 945–961.
312. Llinás R.R. The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function // *Science*, 1988, V. 242, № 4886, P. 1654-1664.
313. Lo, C. Z. et al. Randomization and resilience of brain functional networks as systems-level endophenotypes of schizophrenia // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2015, № 112, P. 9123–9128.
314. Lopes da Silva F. Neural mechanisms underlying brain waves: from neural membranes to networks // *Electroenceph. Clin. Neurophysiol*, 1991, V. 79, P. 81-93.
315. Lopes da Silva F., van Rotterdam A. Biophysical aspects of EEG and MEG generation. In: E. Niedermeyer, F.Lopes da Silva, eds. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*. editors: Lippincott Williams , Wilkins, Baltimore MD, 1982, P. 15-26.
316. Lopes da Silva F. EEG: Origin and Measurement // *EEG– fMRI, Physiological Basis, Technique and Applications* / Mulert C., Lemieux L. eds. – Berlin Heidelberg: Springer– Verlag, 2010, P. 19–38.
317. Lotrich F.E., Pollock B.G., Ferrell R.E. Serotonin transporter promoter polymorphism in African Americans // *American Journal of Pharmacogenomics*, 2003, V. 3, № 2, P. 145-147.
318. Ma Y.N., Li B.F., Wang C.B., Shi Z.H., Sun Y., Sheng F., Zhang Y.F., Zhang W.X., Rao Y., Han S.H. 5-HTTLPR Polymorphism Modulates Neural Mechanisms of Negative Self-Reflection // *Cereb Cortex*, 2014, V. 24, P. 2421-2429.
319. Mann C.A., Lubar J.F., Zimmerman A.W., Miller C.A., Muenchen R.A. Quantitative analysis of EEG in boys with attention-deficit-hyperactivity disorder: controlled study with clinical implications // *Pediatric neurology*, 1992, V. 8, № 1, P. 30-36.
320. Mamounas L.A., Mullen C.A., O’Hearn E., Molliver M.E. Dualserotonergic projections to forebrain in the rat: morphologically distinct 5-HT axon terminal exhibit

- differential vulnerability to neurotoxicamphetamine derivatives // *J. Comp. Neurol.*, 1991, V. 314, P. 558–586.
321. Maris E., Oostenveld R. Nonparametric statistical testing of EEG-and MEG-data // *Journal of neuroscience methods*, 2007, V. 164, № 1, P. 177-190.
322. Marrufo M.V., Vaquero E., Cardoso M.J., Gomez C.M. Temporal evolution of α and β bands during visual spatial attention // *Cognitive Brain Research*, 2001, V. 12, № 2, P. 315-320.
323. Mars N.J., Lopes da Silva F.H. Propagation of seizure activity in kindled dogs // *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 1983, V. 56, P. 194–209.
324. Marshall P.J., Fox N.A., Group, B. C. A comparison of the electroencephalogram between institutionalized and community children in Romania // *J.Cogn. Neurosci.*, V. 16, № 8, 1327–1338.
325. Marx E., Deutschländer A., Stephan T., Dieterich M., Wiesmann M., Brandt T. Eyes open and eyes closed as rest conditions: impact on brain activation patterns // *Neuroimage*, 2004, V. 21, № 4, P. 1818-1824.
326. Marx E., Stephan T., Nolte A., Deutschländer A., Seelos K.C., Dieterich M., Brandt T. Eye closure in darkness animates sensory systems // *Neuroimage*, 2003, V. 19, № 3, P. 924-934.
327. Matthews G., Amelang M. Extraversion, arousal theory and performance: A study of individual differences in the EEG // *Personality and individual differences*, 1993, V. 14, № 2, P. 347-363.
328. Mazaheri A., Jensen O. Posterior α activity is not phase-reset by visual stimuli // *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2006, V. 103, № 8, P. 2948-2952.
329. McGuire M.T., Troisi A. Prevalence differences in depression among males and females: Are there evolutionary explanations? // *Br J Med Psychol.*, 1998, V. 71, P. 479-491.
330. McKeown M.J., Makeig S., Brown G.G. Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components // *Hum Brain Mapp.*, 1998, V. 6, P. 160–188.

331. Mellings M.B., Alden L.E. Cognitive processes in social anxiety: the effects of self-focus, rumination, and anticipatory processing // *Behaviour Research and Therapy*, 2000, V. 38, P. 243–257.
332. Menon V., Uddin L.Q. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function // *Brain Structure and Function*, 2010, V. 214, № 5-6, P. 655-667.
333. Meyer-Lindenberg A. The future of fMRI and genetics research // *Neuroimage*, 2012, V. 62, P. 1286–1292.
334. Miall R.C., Robertson E.M. Functional imaging is the resting brain resting? // *Current Biology*, 2006, V. 16, № 23, P. R998-R1000.
335. Michalareas G., Vezoli J., Van Pelt S., Schoffelen J.M., Kennedy H., Fries P. Alpha-beta and gamma rhythms subserve feedback and feedforward influences among human visual cortical areas // *Neuron*, 2016, V. 89, № 2, P. 384-397.
336. Micheloyannis S., Pachou E., Stam C.J., Breakspear M., Bitsios P., Vourkas M., Zervakis M. Small-world networks and disturbed functional connectivity in schizophrenia // *Schizophrenia research*, 2006, V. 87, № 1-3, P. 60-66.
337. Miller, R., 1991. *Cortico-Hippocampal Interplay and the Representation of Contexts in the Brain*. Springer, Berlin-Heidelberg- New York.
338. Miraglia F., Vecchio F., Bramanti P., Rossini P.M. Small-worldness characteristics and its gender relation in specific hemispheric networks // *Neuroscience*, 2015, V. 310, P. 1-11.
339. Miu A.C., Vultur R., Chiş A., Ungureanu L., Gross, J.J. Reappraisal as a mediator in the link between 5-HTTLPR and social anxiety symptoms // *Emotion*, 2013, V. 13, № 6, P. 1012.
340. Mizuki, Y., Masotoshi, T., Isozaki, H., Nishijima, H., Inanaga, K., 1980. Periodic appearance of theta rhythm in the frontal midline area during performance of a mental task // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 49, 345–351.
341. Mitchell D.J., McNaughton N., Flanagan D., Kirk I.J. Frontal–midline theta from the perspective of hippocampal theta // *Progress in Neurobiology*, 2008, V. 86, P. 156–185.

342. Molliver M.E. Serotonergic neuronal systems: what their anatomic organization tells us about function // *J. Clin. Psychopharmacol*, 1987, V.7, P. 3S–23S.
343. Mössner R., Lesch K.P. Role of serotonin in the immune system and in neuroimmune interactions // *Brain, behavior, and immunity*, 1998, V. 12, № 4, P. 249-271.
344. Munafo M.R., Durrant C., Lewis G., Flint J. Gene-environment interactions at the serotonin transporter locus // *Biol. Psychiatry*, 2009, V. 65, P. 211–219.
345. Murphy D.L., Lerner A., Rudnick G., Lesch K.P. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics // *Molecular interventions*, 2004, V. 4, № 2, P. 109.
346. Nakamura T., Muramatsu T., Ono Y., Matsushita S., Higuchi S., Mizushima H., Asai M. Serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and anxiety-related traits in the Japanese // *American journal of medical genetics*, 1997, V. 74, № 5, P. 544-545.
347. Niedermeyer E. The Normal EEG of the Waking Adult // *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, 5th eds. / Niedermeyer E., Lopes da Silva F. eds. – Lippincott Williams and Wilkins, 2005, P. 167–192.
348. Newman M.E.J., Girvan M. Finding and evaluating community structure in networks // *Phys Rev E*, 2004, V. 69, № 2, P. 026113.
349. Nichols T., Hayasaka S. Controlling the familywise error rate in functional neuroimaging: a comparative review // *Statistical methods in medical research*, 2003, V. 12, № 5, P. 419-446.
350. Nunez P.L. *Electric Fields of the Brain: The Neurophysics of EEG*. Oxford University Press, New York, 1981.
351. Nunez, P.L. *Neocortical dynamics and human EEG rhythms*. Oxford University Press, New York, 1995.
352. Nunez P.L. Toward a quantitative description of large-scale neocortical dynamic function and EEG // *Behavioral Brain Science* 2000, V. 23, P. 371–398.

353. Oates J. A., Sjoerdsma A. Neurologic effects of tryptophan in patients receiving a monoamine oxidase inhibitor // *Neurology*, 1960, V. 10, № 12, P. 1076-1076.
354. O'Keefe J., Burgess N. Theta activity, virtual navigation and the human hippocampus // *Trends in cognitive sciences*, 1999, V. 3, № 11, P. 403-406.
355. Olbrich S., Mulert C., Karch S., Trenner M., Leicht G., Pogarell O., Hegerl U. EEG-vigilance and BOLD effect during simultaneous EEG/fMRI measurement // *Neuroimage*, 2009, V. 45, № 2, P. 319-332.
356. Onton J., Delorme A., Makeig S. Frontal midline EEG dynamics during working memory // *Neuroimage*, 2005, V. 27, № 2, P. 341-356.
357. Otero G.A., Aguirre D.M., Porcayo R., Millán L. Neurobehavioral development of children living in poverty environments // *Revista Internationaler americana de Psicología*, 1997, V. 31, P. 185–201.
358. Palva S., Palva J.M. New vistas for alpha-frequency band oscillations // *Trends Neurosci.*, 2007, V. 30, P. 150-158.
359. Palva S., Palva J.M. Functional roles of alpha-band phase synchronization in local and large-scale cortical networks // *Front Psychol.*, 2011, V.2, P. 204.
360. Panksepp J. The basic emotional circuits of mammalian brains: do animals have affective lives? // *Neuroscience, Biobehavioral Reviews*, 2011, V. 35, № 9, P. 1791-1804.
361. Papousek I., Reiser E.M., Schulter G., Fink A., Holmes E.A., Niederstatter H., Nagl S., Parson W., Weiss E.M. Serotonin transporter genotype 5-HTTLPR and electrocortical responses indicating the sensitivity to negative emotional cues // *Emotion*, 2013, V. 13, P. 1173-1181.
362. Parent A., Descarries L., Beaudet A. Organization of ascending serotonin neurons in the adult rat brain. A radioautographic study after intraventricular administration of [³H]5-hydroxytryptamine // *Neuro-science*, 1981, V. 6, P. 115–138.
363. Pascual-Marqui R.D., Esslen M., Kochi K., Lehmann D. Functional imaging with low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): review, new comparisons, and new validation // *Japanese Journal of Clinical Neurophysiology*, 2002, V. 30, P. 81-94.

364. Pascual-Marqui R.D. Instantaneous and lagged measurements of linear and nonlinear dependence between groups of multivariate time series: frequency decomposition // arXiv preprint arXiv: 0711.1455, 2007.
365. Pascual-Marqui R.D. Reply to comments by Hamalainen, Ilmoniemi and Nunez. In Source Localization: Continuing Discussion of the Inverse Problem (W. Skrandies, Ed.), ISBET Newsletter, 1995, V. 6, P. 16-28.
366. Pascual-Marqui R.D. Review of methods for solving the EEG inverse problem // International Journal of Bioelectromagnetism, 1999, V. 1, P. 75-86.
367. Pascual-Marqui R.D. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details // Methods Find Exp Clin Pharmacol, 2002, V. 24, №. Suppl D, P. 5-12.
368. Pascual-Marqui R.D. Reply to comments by Hamalainen, Ilmoniemi and Nunez // Source localization: continuing discussion of the inverse problem, 1995, V. 6, P. 16-28.
369. Pavlygina R.A., Sulimov A.V., Zhavoronkova L.A. Interhemisphere relationship of EEG during dominant hunger in man (coherence analysis) // Doklady Akademii nauk, 1994, V. 338, № 6, P. 833-835.
370. Peraza L.R., Asghar A.U., Green G., Halliday D.M. Volume conduction effects in brain network inference from electroencephalographic recordings using phase lag index // Journal of neuroscience methods, 2012, V. 207, № 2, P. 189-199.
371. Perez de Castro I., Ibanez A., Saiz-Ruiz J., Fernandez-Piqueras J. Concurrent positive association between pathological gambling and functional DNA polymorphisms at the MAO-A and the 5-HT transporter genes // Mol Psychiatry, 2002, V. 7, P. 927-928.
372. Peyron C., Tighe D.K., Van Den Pol A.N., De Lecea L., Heller H.C., Sutcliffe J.G., Kilduff T.S. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems // Journal of Neuroscience, 1998, V. 18, № 23, P. 9996-10015.
373. Pezawas L., Meyer-Lindenberg A., Drabant E.M., Verchinski B.A., Munoz K.E., Kolachana B.S., Egan M.F., Mattay V.S., Hariri A.R., Weinberger D.R. 5-

HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression // *Nat Neurosci.*, 2005, V. 8, P.828-834.

374. Pfurtscheller G., Lopes da Silva F.H. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles // *Clin. Neurophysiol.*, 1999, V. 110, P. 1842–57.

375. Pfurtscheller G., Stancak Jr.A., Neuper C. Event-related synchronization (ERS) in the alpha band—an electrophysiological correlate of cortical idling: a review // *International journal of psychophysiology*, 1996, V. 24, № 1-2, P. 39-46.

376. Pfurtscheller G., Gramann B., Huggins J.E., Levine S.P., Schuh L.A. Spatiotemporal patterns of beta desynchronization and gamma synchronization in corticographic data during self-paced movement // *Clinical neurophysiology*, 2003, V. 114, № 7, P. 1226-1236.

377. Pijn J.P., da Silva F.L. Propagation of electrical activity: nonlinear associations and time delays between EEG signals // *Basic Mechanisms of the EEG.* – Birkhäuser, Boston, MA, 1993, P. 41-61.

378. Pineda-Pardo J.A., Martínez K., Román F. J., Colom R. Structural efficiency within a parieto-frontal network and cognitive differences // *Intelligence*, 2016, V. 54, P. 105-116.

379. Plonsey R. (Ed.). *Bioelectric Phenomena* // McGraw-Hill, New York, 1969, P. 304–308.

380. Plonsey R. Reciprocity applied to volume conductors and the EEG // *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 1963, V. 10, P 9–12.

381. Pogarell O., Juckel G., Mavrogiorgou P., Mulert C., Folkerts M., Hauke W., Hegerl U. Symptom-specific EEG power correlations in patients with obsessive–compulsive disorder // *International journal of psychophysiology*, 2006, V. 62, № 1, P. 87-92.

382. Pollock V.E., Schneider L.S., Lyness S.A. Reliability of topographic quantitative EEG amplitude in healthy late-middle-aged and elderly subjects // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1991, V. 79, P. 20–26.

383. Pollok, B., Gross, J., Müller, K., Aschersleben, G., & Schnitzler, A. (2005). The cerebral oscillatory network associated with auditorily paced finger movements. *Neuroimage*, 24(3), 646-655.
384. Porjesz B., Rangaswamy M., Kamarajan C., Jones K.A., Padmanabhapillai A., Begleiter H. The utility of neurophysiological markers in the study of alcoholism // *Clinical Neurophysiology*, 2005, V. 116, № 5, P. 993-1018.
385. Osinsky R., Reuter M., Kupper Y., Schmitz A., Kozyra E., Alexander N., Hennig J. Variation in the serotonin transporter gene modulates selective attention to threat // *Emotion*, 2008, V.8, P. 584-588.
386. Rachmann S., Gruter-Andrew J., Shafran R. Post-event processing in social anxiety // *Behaviour Research and Therapy*, 2000, V. 38, P. 611–617.
387. Raichle M.E. Two views of brain function // *Trends in cognitive sciences*, 2010, V. 14, № 4, P. 180-190.
388. Raichle M.E., Mintun M.A. Brain work and brain imaging // *Annu. Rev. Neurosci.*, 2006, V. 29, P. 449-476.
389. Raichle M.E., Snyder A.Z. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea // *Neuroimage*, 2007, V. 37, № 4, P. 1083-1090.
390. Raichle M.E., MacLeod A.M., Snyder A.Z., Powers W.J., Gusnard D.A., Shulman G.L. A default mode of brain function // *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2001, V. 98, № 2, P. 676-682.
391. Raine A., Venables P.H., Dalais C., Mellingen K., Reynolds C., Mednick S.A. Early educational and health enrichment at age 3–5, years is associated with increased autonomic and central nervous system arousal and orienting at age 11, years: evidence from the Mauritius Child Health Project // *Psychophysiology*, 2001, V. 38, № 2259, P. 254–266.
392. Raleigh M.J., McGuire M.T., Brammer G.L., Pollack D.B., Yuwiler A. Serotonergic mechanisms promote dominance acquisition in adult male vervet monkeys // *Brain research*, 1991, V. 559, № 2, P. 181-190.

393. Ramautar J.R., Slagter H.A., Kok A., Ridderinkhof K.R. Probability effects in the stop-signal paradigm: the insula and the significance of failed inhibition // *Brain research*, 2006, V. 1105, № 1, P. 143-154.
394. Rangaswamy M., Porjesz B., Chorlian D.B., Wang K., Jones K.A., Kuperman S., Begleiter H. Resting EEG in offspring of male alcoholics: beta frequencies // *International journal of psychophysiology*, 2004, V. 51, № 3, P. 239-251.
395. Rao H.Y., Gillihan S.J., Wang J.J., Korczykowski M., Sankoorikal G.M.V., Kaercher K.A., Brodtkin E.S., Detre J.A., Farah M.J. Genetic variation in serotonin transporter alters resting brain function in healthy individuals // *Biol Psychiatry*, 2007, V.62, P. 600-606.
396. Ray W.J., Cole H.W. EEG alpha activity reflects attentional demands, and beta activity reflects emotional and cognitive processes // *Science*, 1985, V. 228, № 4700, P. 750-752.
397. Ridderinkhof K.R., Ullsperger M., Crone E.A., Nieuwenhuis S. The role of the medial frontal cortex in cognitive control // *Science*, 2004, V. 306, № 5695, P. 443-447.
398. Risch N., Herrell R., Lehner T., Liang K.Y., Eaves L., Hoh J., Griem A., Kovacs M., Ott J., Merikangas K.R. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression. A meta-analysis // *J Am Med Assoc.*, 2009, V. 301, P. 2462-2471.
399. Roelfsema P.R. Engel A.K., König P., Singer W. Visuomotor integration is associated with zero time-lag synchronization among cortical areas // *Nature*, 1997, V. 385, P. 157-161.
400. Roiser J.P., Rogers R.D., Cook L.J., Sahakian B.J. The effect of polymorphism at the serotonin transporter gene on decision-making, memory and executive function in ecstasy users and controls // *Psychopharmacology*, 2006, V. 188, P. 213-227.
401. Rosanova M., Casali A., Bellina V., Resta F., Mariotti M., Massimini M. Natural frequencies of human corticothalamic circuits // *Journal of Neuroscience*, 2009, V. 29, № 24, P. 7679-7685.

402. Rosenblum M., Pikovsky A., Kurths J., Schafer C., Tass P.A. Phase synchronization: from theory to data analysis // Handbook of biological physics, 2001, V. 4, P. 279–321.
403. Roskies A.L.(ed.) Reviews on the binding problem // Neuron, 1999, V. 24, P. 7-110.
404. Rubinov M., Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations // Neuroimage, 2010, V. 52, P. 1059-1069.
405. Saletu B., Grunberger J., Anderer P., Linzmayer L., Zyhlarz G. Comparative pharmacodynamic studies with the novel serotonin uptake-enhancing tianeptine and -Inhibiting fluvoxamine utilizing EEG mapping and psychometry // J Neural Transm., 1996, V. 103, P. 191-216.
406. Saletu B., Anderer P., Saletu-Zyhlarz G.M. EEG topography and tomography (LORETA) in diagnosis and pharmacotherapy of depression // Clinical EEG and neuroscience, 2010, V. 41, № 4, P. 203-210.
407. Salinsky M.C., Oken B.S., Morehead L. Test/retest reliability in EEG frequency analysis // Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1991, V. 79, P. 382–392.
408. Salvador R, Suckling J, Coleman MR, Pickard JD, Menon D, Bullmore E. Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain // Cereb Cortex, 2005, V. 15, № 9, P. 1332–42.
409. Schack B., Klimesch W., Sauseng P. Phase synchronization between theta and upper alpha oscillations in a working memory task // International Journal of Psychophysiology, 2005, V. 57, № 2, P. 105-114.
410. Scheeringa R., Petersson K.M., Kleinschmidt A., Jensen O., Bastiaansen M.C. EEG alpha power modulation of fMRI resting-state connectivity // Brain connectivity, 2012, V. 2, № 5, P. 254-264.
411. Schenk G.K., Filler W., Ranft W., Zerbin D. Double-blind comparisons of a selective serotonin reuptake inhibitor, zimelidine, and placebo on quantified EEG parameters and psychological variables // Acta Psychiatr Scand., 1981, V. 63, P. 303-313.

412. Sheppes G., Gross J.J. Is timing everything? Temporal considerations in emotion regulation // *Personality and Social Psychology Review*, 2011, V. 15, P. 319–331.
413. Scherg M., Von Cramon D. Two bilateral sources of the late AEP as identified by a spatio-temporal dipole model // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 1985, V. 62, № 1, P. 32-44.
414. Schinka J.A., Busch R.M., Robichaux-Keene N. A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism 5-HTTLPR and trait anxiety // *Mol Psychiatry.*, 2004, V.9, P. 197-202.
415. Schneider M., Gerin P. A method of localization of cerebral dipoles // *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1970, V. 28, № 1, P. 69-78.
416. Schneider M. A multistage process for computing virtual dipolar sources of EEG discharges from surface information // *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 1972, V. 19, P. 1–12.
417. Schoffelen J.M., Gross J. Source connectivity analysis with MEG and EEG // *Hum Brain Mapp.*, 2009, V. 30, P. 1857-1865.
418. Seeley W.W., Menon V., Schatzberg A.F., Keller J., Glover G.H., Kenna H., Greicius M.D. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control // *Journal of Neuroscience*, 2007, V. 27, № 9, P. 2349-2356.
419. Sekihara K., Sahani M., Nagarajan S.S. Localization bias and spatial resolution of adaptive and non-adaptive spatial filters for MEG source reconstruction // *Neuroimage*, 2005, V. 25, № 4, P. 1056-1067.
420. Selvaraj S., Godlewska B.R., Norbury R., Bose S., Turkheimer F., Stokes P., Rhodes R., Howes O., Cowen P.J. Decreased regional gray matter volume in S' allele carriers of the 5-HTTLPR triallelic polymorphism // *Mol Psychiatry*, 2011, V. 16, P. 472-473.
421. Sen S., Burmeister M., Ghosh D. Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism 5-HTTLPR and anxiety-related personality traits // *Am J Med Genet, Part B*, 2004, V. 127B, P. 85-89.
422. Sen S., Burmeister M.L., Ghosh D. Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety related

personality traits // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.*, 2004, V. 127, P. 85–89.

423. Senkowski D., Schneider T.R., Foxe J.J., Engel A.K. Cross-modal binding through neural coherence: implications for multisensory processing // *Trends Neurosci.*, 2008, V. 31, P. 401-409.

424. Servaas M.N., Geerligs L., Bastiaansen J.A., Renken R.J., Marsman J.B.C., Nolte I.M., Ormel J., Aleman A., Riese H. Associations between genetic risk functional brain network organization and neuroticism // *Brain Imaging Behav.*, 2017, V. 11, P. 1581-1591.

425. Sharpley C.F., Palanisamy S.K.A., Glyde N.S., Dillingham P.W., Agnew L.L. An update on the interaction between the serotonin transporter promoter variant 5-HTTLPR stress and depression plus an exploration of non-confirming findings // *Behav Brain Res.*, 2014, V. 273, P. 89-105.

426. Shaw J.C., Roth M. Potential distribution analysis II: A theoretical consideration of its significance in terms of electrical field theory // *Electroenceph. clin. neurophysiol.*, 1955, V. 7, P. 285–292.

427. Shulman G.L., Corbetta M., Buckner R.L., Raichle M.E., Fiez J.A., Miezin F.M., Petersen S.E. Top-down modulation of early sensory cortex // *Cerebral cortex* (New York, NY: 1991), 1997, V. 7, № 3, P. 193-206.

428. Siegel M., Donner T.H., Engel A.K. Spectral fingerprints of large-scale neuronal interactions // *Nature Reviews Neuroscience*, 2012, V. 13, № 2, P. 121-134.

429. Siepmann M., Grossmann J., Muck-Weymann M., Kirch W. Effects of sertraline on autonomic and cognitive functions in healthy volunteers // *Psychopharmacology*, 2003, V. 168, P. 293-298.

430. Simard D., Nadeau L., Kröger H. Fastest learning in small-world neural networks // *Physics Letters A.*, 2005, V. 336, № 1, P. 8-15.

431. Singer J.L. Daydreaming and the stream of thought // *American Scientist*, 1974, V. 62, P. 417-425.

432. Singer W., Gray C.M. Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis // *Annu Rev Neurosci.*, 1995, V. 18, P. 555-586.

433. Singer W. Phenomenal awareness and consciousness from a neurobiological perspective // *NeuroQuantology*, 2006, V. 4, № 2.
434. Singer W. Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? // *Neuron*, 1999, V. 24, P. 49–65.
435. Singer W. Distributed processing and temporal codes in neuronal networks // *Cogn. Neurodyn.*, 2009, V. 3, № 3, P. 189–196.
436. Sjöberg R.L., Nilsson K.W., Nordquist N., Öhrvik J., Leppert J., Lindström L., Orelund L. Development of depression: sex and the interaction between environment and a promoter polymorphism of the serotonin transporter gene // *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2006, V. 9, № 4, P. 443-449.
437. Smit C.M., Wright M.J., Hansell N.K., Geffen G.M., Martin N.G. Genetic variation of individual alpha frequency (IAF) and alpha power in a large adolescent twin sample // *International Journal of Psychophysiology*, 2006, V. 61, № 2, P. 235-243.
438. Smit D.J.A., Boersma M., van Beijsterveldt C.E.M., Posthuma D., Boomsma D.I., Stam C.J., De Geus E.J.C. Endophenotypes in a dynamically connected brain // *Behavior genetics*, 2010, V. 40, № 2, P. 167-177.
439. Smit D.J., Stam C.J., Posthuma D., Boomsma D.I., De Geus E.J. Heritability of “small-world” networks in the brain: A graph theoretical analysis of resting-state EEG functional connectivity // *Human brain mapping*, 2008, V. 29, № 12, P. 1368-1378.
440. Smith J. R. The electroencephalogram during normal infancy and childhood: II. The nature of the growth of the alpha waves // *The Pedagogical Seminary and Journal of Genetic Psychology*, 1938, V. 53, № 2, P. 455-469.
441. Smith S.M., Miller K.L., Salimi-Khorshidi G., Webster M., Beckmann C.F., Nichols T.E., Woolrich M.W. Network modelling methods for fMRI // *Neuroimage*, 2011, V. 54, № 2, P. 875-891.
442. Soikkeli R., Partanen J., Soininen H., Pääkkönen A., Riekkinen P. Slowing of EEG in Parkinson's disease // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1991, V. 79, P. 159–165.

443. Somers D., Kopell N. Rapid synchronization through fast threshold modulation // *Biological cybernetics*, 1993, V. 68, № 5, P. 393-407.
444. Sporns O, Zwi JD. 2004. The small world of the cerebral cortex // *Neuroinformatics*, V. 2, № 2, P.145–162.
445. Sporns O., Chialvo D.R., Kaiser M., Hilgetag C.C. Organization development and function of complex brain networks // *Trends in Cognit Sci.*, 2004, V. 8, P. 418-425.
446. Sporns O., Tononi G., Kotter R. The human connectome: a structural description of the human brain // *PLoS Computational Biology*, 2005, V. 1, № 4, P. e42.
447. Stam C.J. Functional connectivity patterns of human magnetoencephalographic recordings: a 'small-world' network? // *Neuroscience letters*, 2004, V. 355, № 1-2, P. 25-28.
448. Stam C.J., Nolte G., Daffertshofer A. Phase lag index: assessment of functional connectivity from multichannel EEG and MEG with diminished bias from common sources // *Human brain mapping*, 2007, V. 28, № 11, P. 1178-1193.
449. Stam C.J., Breakspear M., van Walsum A.V.C., van Dijk B.W. Nonlinear synchronization in EEG and whole-head MEG recordings of healthy subjects // *Human brain mapping*, 2003, V. 19, P. 63–78.
450. Stam C.J., Jones B.F., Manshanden I., Van Walsum A.V.C., Montez T., Verbunt J.P., Scheltens P. Magnetoencephalographic evaluation of resting-state functional connectivity in Alzheimer's disease // *Neuroimage*, 2006, V. 32, № 3, P. 1335-1344.
451. Stam C.J., Tewarie P., Van Dellen E., Van Straaten E.C.W., Hillebrand A., Van Mieghem P. The trees and the forest: characterization of complex brain networks with minimum spanning trees // *International Journal of Psychophysiology*, 2014, V. 92, № 3, P. 129-138.
452. Steinbusch H.W.M. Distribution of serotonin-immunoreactivity in the central nervous system of the rat- cell bodies and terminals // *Neuroscience*, 1981, V.6, P. 557–618.
453. Steiner M., Dunn E., Born L. Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond // *J Affect Disord.*, 2003, V. 74, P. 67–83.

454. Steriade M. Impact of network activities on neuronal properties in corticothalamic systems // *Journal of neurophysiology*, 2001, V. 86, № 1, P. 1-39.
455. Steriade M., McCormick D.A., Sejnowski T.J. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain // *Science*, 1993, V. 262, № 5134, P. 679-685.
456. Stoltenberg S.F., Twitchell G.R., Hanna G.L., Cook E.H., Fitzgerald H.E., Zucker R.A., Little K.Y. Serotonin transporter promoter polymorphism, peripheral indexes of serotonin function, and personality measures in families with alcoholism // *American Journal of Medical Genetics*, 2002, V. 114, № 2, P. 230-234.
457. Szasz P.L., Szentagotai A., Hofmann S.G. The effect of emotion-regulation strategies on anger // *Behaviour Research and Therapy*, 2011, V. 49, P. 114–119.
458. Talairach J., Tournoux P. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Thieme // Stuttgart, 1988.
459. Tan B., Kong X., Yang P., Jin Z., Li L. The difference of brain functional connectivity between eyes-closed and eyes-open using graph theoretical analysis // *Computational and mathematical methods in medicine*, 2013.
460. Taylor S.E., Way B.M., Welch W.T., Hilmert C.J., Lehman B.J., Eisenberger N.I. Early family environment, current adversity, the serotonin transporter promoter polymorphism, and depressive symptomatology // *Biol. Psychiatry*, 2006, V. 60, P. 671–676.
461. Tesche, C.D., Karhu, J. Theta oscillations index human hippocampal activation during a working memory task. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000, V. 97, P. 919–924.
462. Thomason M.E., Henry M.L., Paul H.J., Joormann J., Pine D.S., Ernst M. Neural and behavioral responses to threatening emotion faces in children as a function of the short allele of the serotonin transporter gene // *Biol Psychol*, 2010, V. 85, P. 38-44.
463. Tran Y., Craig A., Boord P., Connell K., Cooper N., Gordon E. Personality traits and its association with resting regional brain activity // *International journal of psychophysiology*, 2006, V. 60, № 3, P. 215-224.
464. Traub R.D., Jefferys J.G.R., Whittington M.A. *Fast Oscillations in Cortical Circuits* // MIT press, 1999.

465. Treisman A.M., Gelade G. A feature-integration theory of attention // *Cognitive psychology*, 1980, V. 12, № 1, P. 97-136.
466. Tsai A.C., Jung T.P., Chien V.S., Savostyanov A.N., Makeig S. Cortical surface alignment in multi-subject spatiotemporal independent EEG source imaging // *NeuroImage*, 2014, V. 87, P. 297-310.
- Uher R., McGuffin P. The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the etiology of depression: 2009 update // *Molecular psychiatry*, 2010, V. 15, № 1, P. 18.
467. Umekage T., Tochigi M., Marui T., Kato C., Hibino H., Otani T., Sasaki T. Serotonin transporter-linked promoter region polymorphism and personality traits in a Japanese population // *Neuroscience letters*, 2003, V. 337, № 1, P. 13-16.
468. Vaessen M.J., Hofman P.A., Tijssen H.N., Aldenkamp A.P., Jansen J.F., Backes W.H. The effect and reproducibility of different clinical DTI gradient sets on small world brain connectivity measures // *Neuroimage*, 2010, V. 51, № 3, P. 1106–16.
469. Valladares-Neto D.C., Buchsbaum M.S., Evans W.J., Nguyen D., Nguyen P., Siegel B.V., Stanley J., Starr A., Guich S., Rice D. EEG delta, positron emission tomography, and memory deficit in Alzheimer's disease // *Neuropsychobiology*, 1995, V. 31, № 2433, P. 173–181.
470. van Beijsterveldt C.E.M., van Baal G.C.M. Twin and family studies of the human electroencephalogram: a review and a meta-analysis // *Biol Psychol.*, 2002, V.61, P. 111-138.
471. van Beijsterveldt C.E.M., Molenaar P.C.M., de Geus E.J.C., Boomsma D.I. Genetic and environmental influences on EEG coherence // *Behav Genet.*, 1998, V. 28, P. 443-453.
472. van der Hiele K., Bollen E., Vein A.A., Reijntjes R., Westendorp R.G.J., van Buchem M.A., Middelkoop H.A.M., van Dijk J.G. EEG markers of future cognitive performance in the elderly // *J Clin Neurophysiol*, 2008, V. 25, P. 83-89.
473. Van Dijk K.R., Hedden T., Venkataraman A., Evans K.C., Lazar S.W., Buckner R.L. Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: theory,

- properties, and optimization // *Journal of Neurophysiology*, 2010, V. 103, № 1, P. 297–321.
474. Varela F., Lachaux J.P., Rodriguez E., Martinerie J. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration // *National Review of Neuroscience*, 2001, V. 2, № 4, P. 229–239.
475. Velikova S., Locatelli M., Insacco C., Smeraldi E., Comi G., Leocani L. Dysfunctional brain circuitry in obsessive–compulsive disorder: source and coherence analysis of EEG rhythms // *Neuroimage*, 2010, V. 49, № 1, P. 977-983.
476. Vertes R.P. Hippocampal theta rhythm: A tag for short-term memory // *Hippocampus*, 2005, V. 15, № 7, P. 923-935.
477. Vincent J.L., Patel G.H., Fox M.D., Snyder A.Z., Baker J.T., Van Essen D.C., Raichle M.E. Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain // *Nature*, 2007, V. 447, № 7140, P. 83-86.
478. Vogel F. *Genetics and the Electroencephalogram* // Springer Verlag, Berlin, 2000.
479. Volf N.V., Belousova L.V., Knyazev G.G., Kulikov A.V. Interactive effect of 5-HTTLPR genotype and age on sources of cortical rhythms in healthy women // *International Journal of Psychophysiology*, 2016, V. 109, P. 107-115.
480. Volf N.V., Belousova L.V., Knyazev G.G., Kulikov A.V. Gender differences in association between serotonin transporter gene polymorphism and resting-state EEG activity // *Neurosci.*, 2015, V. 284, P. 513-521.
481. Volf N.V., Belousova L.V., Kulikov A.V. Association between the 5-HTTLPR polymorphism of serotonin transporter gene and EEG in young and postmenopausal women // *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova*, 2015, V. 65, P. 324-332.
482. Volf N.V., Kulikov A.V., Bortsov C.U., Popova N.K. Association of verbal and figural creative achievement with polymorphism in the human serotonin transporter gene // *Neurosci Lett.*, 2009, V. 463, P. 154-157.
483. Volf N.V., Sinyakova N.A., Osipova L.P., Kulikov A.V., Belousova L.V. Association between intelligence quotient and the 5HTTLPR polymorphism of human serotonin transporter coding gene // *Ann Neurosci Psy*, 2015, V. 2, P. 6.

484. Volf N.V., Belousova L.V., Knyazev G.G., Kulikov A.V. Gender differences in association between serotonin transporter gene polymorphism and resting-state EEG activity // *Neuroscience*, 2015, V. 284, P. 513–521.
485. Vorria P., Rutter M., Pickles A., Wolkind S., Hobsbaum A. A comparative study of Greek children in long-term residential group care and in two-parent families: I. Social, emotional, and behavioural differences // *J. Child Psychol. Psychiatry*, 1998, V. 39, P. 225–236.
486. Wang J. Z., Williamson S. J., Kaufman L. Magnetic source images determined by a lead-field analysis: the unique minimum-norm least-squares estimation // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 1992, V. 39, № 7, P. 665-675.
487. Wang J., Zuo X., He Y. Graph-based network analysis of resting-state functional MRI // *Frontiers in systems neuroscience*, 2010, V. 4, P. 16.
488. Watts D.J., Strogatz S.H. Collective dynamics of 'small-world' networks // *Nature*, 1998, V. 393, P. 440-442.
489. Weinberg W. On the demonstration of heredity in man (1908) // *Papers on human genetics*, 1963.
490. Wells A., Clark D.M., Salkovskis P., Ludgate J., Hackmann A., Gelder M. Social phobia: the role of in situation safety behaviors in maintaining anxiety and negativebeliefs // *Behavior Therapy*, 1995, V.26, P. 153–161.
491. Wendelken C., Ferrer E., Ghetti S., Bailey S.K., Cutting L., Bunge S.A. Frontoparietal structural connectivity in childhood predicts development of functional connectivity and reasoning ability: A large-scale longitudinal investigation // *Journal of Neuroscience*, 2017, V. 37, № 35, P. 8549-8558.
492. Wendling F., Bartolomei F., Bellanger J., Chauvel P. Interpretation of interdependencies in epileptic signals using a macroscopic physiological model of the EEG // *Clinical neurophysiology*, 2001, V. 112, P. 1201–1218.
493. White S.R., Fung S.J., Jackson D.A., Imel K.M. Serotonin, norepinephrine and associated neuropeptides: effects on somatic motoneuron excitability // *Progress in brain research*, 1996, V. 107, P. 183-199.

494. Whittington M.A., Traub R.D. Interneuron diversity series: inhibitory interneurons and network oscillations in vitro // *Trends in neurosciences*, 2003, V. 26, № 12, P. 676-682.
495. Wiggins J.L., Bedoyan J.K., Peltier S.J., Ashinoff S., Carrasco M., Weng S.J., Welsh R.C., Martin D.M., Monk C.S. The impact of serotonin transporter 5-HTTLPR genotype on the development of resting-state functional connectivity in children and adolescents: A preliminary report // *Neuroimage*, 2012, V. 59, P. 2760-2770.
496. Williams R., Marchuk D., Gadde K., Barefoot J., Grichnik K., Helms M.J., Suarez E.C. Serotonin-related gene polymorphisms and central nervous system serotonin function // *Neuropsychopharmacology*, 2003, V. 28, P. 533–541.
497. Womelsdorf T., Schoffelen J.M., Oostenveld R., Singer W., Desimone R., Engel A.K., Fries P. Modulation of neuronal interactions through neuronal synchronization // *Science*, 2007, V. 316, № 5831, P. 1609-1612.
498. Wood C.C., Wolpaw J.R. Scalp distribution of human auditory evoked potentials. II. Evidence for overlapping sources and involvement of auditory cortex // *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 1982, V. 54, № 1, P. 25-38.
499. Wróbel A. Beta activity: a carrier for visual attention // *Acta neurobiologiae experimentalis*, 2000, V. 60, № 2, P. 247-260.
500. Wu G.R., Liao W., Stramaglia S., Ding J.R., Chen H., Marinazzo D. A blind deconvolution approach to recover effective connectivity brain networks from resting state fMRI data // *Medical image analysis*, 2013, V. 17, № 3, P. 365-374.
501. Xia M., He Y. Magnetic resonance imaging and graph theoretical analysis of complex brain networks in neuropsychiatric disorders // *Brain connectivity*, 2011, V. 1, № 5, P. 349-365.
502. Xu P., Huang R., Wang J., Van Dam N.T., Xie T., Dong Z., Fan, J. Different topological organization of human brain functional networks with eyes open versus eyes closed // *Neuroimage*, 2014, V. 90, P. 246-255.
503. Zalesky A., Fornito A., Bullmore E.T. Network-based statistic: Identifying differences in brain networks // *Neuroimage*, 2010, V. 53, P. 1197-1207.

504. Zhang J.R., Wang J.H., Wu Q.Z., Kuang W.H., Huang X.Q., He Y., Gong Q.Y. Disrupted brain connectivity networks in drug-naive first-episode major depressive disorder // *Biol Psychiatry*, 2011, V. 70, P. 334-342.
505. Zhang D., Jiang J., Chen J., Zhang Q., Lu Y., Yao Y., Liu Q. Smartphone-based portable biosensing system using impedance measurement with printed electrodes for 2, 4, 6-trinitrotoluene (TNT) detection // *Biosensors and Bioelectronics*, 2015, V. 70, P. 81-88.
506. Zijlmans J.C., Pasman J.W., Horstink M.W., Stegeman D.F., van Hof M.A., Poortvliet D.J., Notermans S.L., Jonkman E.J. EEG findings in patients with vascular parkinsonism // *Acta Neurol. Scand.*, 1998, V. 98, P. 243–247.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Опросник оценивающий выраженность спонтанных мыслей в процессе записи фоновой ЭЭГ (Knyazev et al., 2012a).

	Во время записи я:	Определенно да	Скорее да	Не уверен	Скорее нет	Определенно нет
1	Вспоминал(а) приятные эпизоды из отношений с подругой/другом	5	4	3	2	1
2	Мое внимание было в основном обращено на внешние раздражители	5	4	3	2	1
3	Думал(а) о чем-то приятном, что ожидает меня в будущем	5	4	3	2	1
4	В целом мои эмоции были скорее положительные	5	4	3	2	1
5	Вспоминал(а) эпизоды из собственной жизни	5	4	3	2	1
6	Большую часть времени у меня в памяти мелькали эпизоды недавнего прошлого	5	4	3	2	1
7	Почти спал(а)	5	4	3	2	1
8	Большую часть времени прислушивался(ась) к звукам снаружи	5	4	3	2	1
9	Испытывал(а) отрицательные эмоции	5	4	3	2	1
10	Думал(а) о неприятностях в личной жизни (в семье, с другом/подругой, с друзьями)	5	4	3	2	1
11	Большую часть времени находился(ась) в полудреме	5	4	3	2	1
12	Процедура записи была мне неприятна	5	4	3	2	1
13	Большую часть времени у меня в памяти мелькали эпизоды экспериментальной процедуры	5	4	3	2	1
14	Думал(а) о взаимоотношениях с друзьями и знакомыми	5	4	3	2	1

15	Большую часть времени был(а) занят(а) своими мыслями	5	4	3	2	1
16	Не испытывал(а) эмоций	5	4	3	2	1
17	Думал(а) о взаимоотношениях в трудовом коллективе (студенческой группе)	5	4	3	2	1
18	При открытых глазах внимательно рассматривал(а) то, что находилось в поле зрения	5	4	3	2	1
19	В целом мои эмоции были скорее отрицательные	5	4	3	2	1
20	Думал(а) об отношении ко мне преподавателей (начальника по работе)	5	4	3	2	1
21	Был/а слегка возбужден/а	5	4	3	2	1
22	Думал(а) об отношении ко мне ближайшего друга/подруги	5	4	3	2	1
23	Был спокоен(а) и расслаблен(а)	5	4	3	2	1
24	Думал(а) об отношении ко мне ближайших родственников	5	4	3	2	1
25	Мои мысли блуждали далеко от этой камеры и процедуры регистрации ЭЭГ	5	4	3	2	1
26	Чувствовал(а) себя напряженно	5	4	3	2	1
27	Испытывал(а) положительные эмоции	5	4	3	2	1
28	Опишите кратко своими словами, о чем преимущественно Вы думали. Также опишите свои впечатления, пожелания, и трудности, с которыми Вы столкнулись в процессе записи.					

Приложение 2

Средние значения показателей индекса малых миров и коэффициента кластеризации.

		Порог	SS + SL		LL	
			close	open	close	open
Индекс малых миров (small-worldness)	Тета	1	1,3800	1,4720	1,5672	1,6625
		2	1,3488	1,3789	1,4280	1,5076
		3	1,2819	1,2755	1,2870	1,3496
		4	1,1817	1,1767	1,1669	1,2021
		5	1,1053	1,0986	1,0977	1,1131
		6	1,0540	1,0516	1,0533	1,0559
		7	1,0234	1,0218	1,0212	1,0236
		8	1,0062	1,0055	1,0057	1,0058
	Альфа 2	1	1,5401	1,2354	1,4911	1,3552
		2	1,3147	1,1685	1,3542	1,2828
		3	1,2459	1,1771	1,2833	1,2333
		4	1,1705	1,1176	1,1855	1,1663
		5	1,1080	1,0873	1,1079	1,1015
		6	1,0585	1,0541	1,0554	1,0572
		7	1,0256	1,0281	1,0232	1,0245
		8	1,0070	1,0075	1,0057	1,0065
Коэффициент кластеризации	Тета	1	0,1850	0,1967	0,2059	0,2185
		2	0,3248	0,3293	0,3404	0,3579
		3	0,4267	0,4240	0,4301	0,4465
		4	0,5152	0,5127	0,5118	0,5243
		5	0,6020	0,5993	0,5989	0,6062
		6	0,6909	0,6894	0,6905	0,6921
		7	0,7847	0,7835	0,7829	0,7848
		8	0,8832	0,8826	0,8828	0,8829
	Альфа 2	1	0,2084	0,1724	0,1977	0,1878
		2	0,3286	0,2992	0,3281	0,3193
		3	0,4279	0,4074	0,4298	0,4200
		4	0,5191	0,5002	0,5180	0,5142
		5	0,6068	0,5992	0,6039	0,6024
		6	0,6949	0,6930	0,6919	0,6933
		7	0,7868	0,7883	0,7845	0,7855
		8	0,8839	0,8844	0,8828	0,8835