

КАЗАНСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

**ИЗБРАННЫЕ ГЛАВЫ
ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И ТРАНСЛЯЦИОННОЙ
МЕДИЦИНЫ**



**КАЗАНЬ
2014**

УДК 612:615
ББК 52.5:52.8
ИЗ2

*Печатается по решению Ученых советов
Института фундаментальной медицины и биологии
и Института физической культуры, спорта и восстановительной медицины
Казанского (Приволжского) федерального университета*

Ответственный редактор
профессор, почетный академик Академии наук
Республики Татарстан **Р.И. Жданов**

Редакторы:
Т.В. Балтина,
В.Г. Двоеносов,
М.Я. Ибрагимова,
А.А. Ризванов,
Г.Ф. Ситдикова,
В.Г. Черепнев

Коллективная монография

ИЗ2 Избранные главы фундаментальной и трансляционной медицины /
отв. ред. Р.И. Жданов. – Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2014. – 592 с.

ISBN 987-5-00019-266-5

Книга рассчитана на научных работников и преподавателей классических и медицинских университетов и может быть использована в качестве учебного пособия студентами старших курсов.

**УДК 612:615
ББК 52.5:52.8**

ISBN 987-5-00019-266-5

© Коллектив авторов, 2014
© Издательство Казанского университета, 2014

Электрическая активность в сенсорных участках коры развивающегося мозга

Р.Н. Хазитов, Г.Ф. Ситдикова

Директор Исследований АМН Франции

Средиземноморский Институт Нейробиологии, Марсель, Франция

Институт фундаментальной медицины и биологии

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань

Активность головного мозга на ранних этапах его развития характеризуется уникальными паттернами, которые участвуют в формировании высокоорганизованных нейрональных сетей, обеспечивающих работу нашего мозга. В настоящем обзоре будут рассмотрены паттерны электрической активности сенсорных участков коры головного мозга на этапах развития, соответствующих фетальному периоду у человека, с тем, чтобы понять как функционирует мозг до рождения и в чем состоит физиологическая роль этой ранней активности.

Ключевые слова: кора головного мозга, зрительная кора, соматосенсорная кора, электроэнцефалограмма, новорожденный, плод

Фетальный период развития является фундаментальным периодом в развитии нервной системы; при рождении большинство из основных нейрональных сетей уже оказываются сформированы и многие системы обладают довольно высоким уровнем функционального развития. При этом развитие нервной системы естественно продолжается и после рождения, до достижения полной зрелости примерно к тридцати годам. Развитие нервной системы у плода в значительной степени закодировано в генах. Однако активность и связанная с ней пластичность играют не менее важную роль в развитии нервной системы. Как в развивающемся мозге приматов, так и у более низкоорганизованных животных ранняя активность в нервной системе контролирует множество процессов, включая нейрональную дифференцировку, клеточную миграцию, синаптогенез, экспрессию ионных каналов и транспортеров, синаптическую пластичность. Подробную информацию о роли ранней активности в этих процессах можно найти в обзорах [1–11]. Роль активности в развитии нервной системы была наиболее ярко показана в сенсорных анализаторах, в которых развитие сенсорных карт происходит под критическим контролем со стороны активности. Однако, физиология нервной системы плода, и в частности специфические паттерны активности, связанные с формированием кортикальных карт, длительное время оставались малоизученными. Это было связано главным образом с техническими ограничениями в исследовании активности мозга плода *in utero*. Значительным и почти парадоксальным аспектом этой проблемы является то, что плод развивается *in utero* в условиях практически полной сенсорной изоляции от внешнего мира. Учитывая значимость сенсорного входа в развитии нервной системы, возникает вопрос о том, какие механизмы

обеспечивают сенсорную стимуляцию развивающегося мозга плода. Этот принципиальный вопрос связан с рядом смежных вопросов, а именно каковы специфические паттерны активности в развивающемся мозге, обеспечивающие формирование кортикальных карт? Как генерируются эти ранние паттерны активности, и как происходит их трансформация во взрослые паттерны, которые обеспечивают восприятие внешнего мира на более зрелых этапах развития? В настоящей статье будет сделана попытка ответить на эти вопросы путем анализа активности в мозге недоношенных новорожденных, а также новорожденных крысят, которые, как оказалось, являются отличной моделью для исследования процессов, происходящих у человеческого плода *in utero*. Исследования на обоих этих объектах показывают, что ранняя сенсорная стимуляция мозга обеспечивается эндогенными механизмами – спонтанными миоклоническими подергиваниями в соматосенсорной системе и спонтанными волнами сетчатки в зрительной системе. В обоих анализаторах активация сенсорных входов вызывает осцилляторные всплески активности в таламо-кортикальных нейрональных сетях. Эти осцилляции возникают в участках коры, получающих локальный сенсорный вход, и обеспечивают синхронную активацию топографически организованных нейронов в таламусе и коре. Таким образом создаются условия для пластичности в синаптических связях между нейронами и обеспечивается функциональная настройка сенсорных карт. На сетевом уровне генерация этих ранних осцилляторных паттернов активности, которые включают в себя осцилляции в альфа-бета и гамма диапазонах, основывается в первую очередь возбуждающими глутаматергическими синапсами, и в частности таламо-кортикальными входами в кору. Быстрый ритмический компонент осцилляций генерируется ритмическим возбуждением, опосредованным АМПА-рецепторами. НМДА подтип глутаматных рецепторов, который играет важную роль в пластичности синаптических связей, также активируется во время осцилляторных всплесков активности за счет суммации во время ритмической активности. Локальная природа ранних всплесков активности связана с локальностью чувствительных входов в кору из таламуса. Распространение всплесков активности по коре не происходит вследствие сравнительно позднего созревания горизонтальных связей в коре, а также в результате ГАМК эргического латерального торможения.

Следующий вопрос, который будет рассмотрен в этой главе, связан с развитием сенсорного процессинга, то есть переработки сенсорных сигналов в коре головного мозга, и познавательных функций. Основное предназначение нашего мозга состоит в непрерывной переработке информации, получаемой из внешнего мира и от самого тела, и в выработке решений и команд для периферических органов на основании предыдущего опыта. Несмотря на то, что ранние осцилляторные всплески активности надежно запускаются эндогенными механизмами, эти паттерны активности мало эффективны для исследования внешнего мира. На ранних этапах развития сенсорная стимуляция внешними стимулами вызывает схожие осцилляторные всплески активности по принципу «все или ничего» и ответ не отражает интенсивность стимула. Помимо этого, вызванные всплески активности длятся довольно длительное время, около

одной секунды, за чем следует продолжительный период рефрактерности, то есть нечувствительности к внешнему стимулу, и таким образом, ответы эффективно вызываются только при очень редкой стимуляции. Очевидно, что такая форма сенсорного процессинга может обеспечить весьма примитивную форму чувствительности с малым амплитудно-временным разрешением и эта форма чувствительности явно не предназначена для исследования внешнего окружения. С взрослением ранние осцилляторные вспышки исчезают одновременно с переключением в сенсорном процессинге с примитивных вспышек на точные ответы. В зрительной системе это переключение происходит незадолго до того, как организм начинает получать естественный сенсорный вход, что связано с рождением у человека и открытием глаз у крысят, как результат появления так называемого активного состояния таламокортикальных сетей. Схожее переключение происходит у крыс в соматосенсорной системе непосредственно перед возникновением активного исследовательского поведения, которое в частности характеризуется активными ритмическими движениями усами, которые у грызунов выполняют столь же важную исследовательскую роль, как руки у человека. Таким образом, вспышечная форма сенсорного процессинга вовлечена в развитие сенсорных частей головного мозга, но не в исследование внешнего мира. Эти данные позволяют сделать предположение о том, что сенсорные системы в своем развитии изначально управляются эндогенной активностью на сенсорной периферии и обеспечивают пластичность и функциональную настройку сенсорных карт. С завершением этого процесса мозг переключается в исследовательскую моду сенсорного процессинга, которая обеспечивает быструю и надежную переработку сенсорных сигналов из внешнего мира.

Паттерны кортикальной активности у недоношенных новорожденных человека

Исследование паттернов активности в головном мозге плода является весьма непростой экспериментальной задачей, поскольку традиционные методики регистрации электроэнцефалограммы (ЭЭГ) плода внутри матки невозможны по вполне понятным техническим причинам. Поэтому основным экспериментальным подходом к исследованию активности мозга на фетальных этапах развития является регистрация ЭЭГ у недоношенных новорожденных. В связи с этим возникает вопрос: можно ли считать, что активность мозга недоношенного новорожденного идентична активности мозга плода *in utero*? Накопленные данные позволяют считать, что активность мозга недоношенного действительно отражает активность мозга плода на соответствующих сроках гестации. Это также подтверждается магнитоэнцефалографическими исследованиями, которые обнаруживают очень схожую организацию активности в мозге плода *in utero* и в мозге недоношенных новорожденных. Поэтому считается, что ЭЭГ, полученные у недоношенных новорожденных, довольно достоверно отражают активность в мозге плода, и на сегодняшний день это является основным экспериментальным подходом для исследования активности мозга на фетальных этапах развития.

Характерные для мозга «взрослые» паттерны активности начинают проявляться в процессе развития в основном после рождения, претерпевая значительные возрастные изменения вплоть до 30-летнего возраста [12; 13]. Активность же мозга недоношенных детей характеризуется набором уникальных паттернов, проявляющихся на определенных этапах развития и исчезающих по мере взросления [14–17]. На середине гестации активность представлена в основном преходящими медленными дельта-волнами в частотном диапазоне от 0,3 до 2 Гц. Примерно на седьмом месяце гестации наряду с медленными паттернами активности начинают появляться высокочастотные ритмы. Во время большей части второй половины гестации основным ЭЭГ паттерном в коре являются так называемые дельта-браши [14–17] (Рис. 1). В различных литературных источниках этот паттерн также именуется как веретенообразные всплески быстрой активности [18], быстрый ритм [19–21], быстрые всплески [19], веретенообразная быстрая активность [22], быстрая активность на частоте 14–24 Hz [23], рипплы недоношенности [24]. Дельта-браш характеризуется веретенообразной осцилляцией в частоте 8–25 Hz, возникающей на гребне медленных дельта-волн. Часто дельта-браши группируются в серии, формируя так называемые медленные транзиенты, которые при регистрации в полном частотном диапазоне могут достигать колоссальной амплитуды около 1 мВ [25; 26]. Эти медленные события фильтруются и пропускаются при стандартной регистрации с фильтрованием сигнала $>0,5$ –1 Hz. Дельта-браши характерны для всех участков коры и пропадают незадолго до срока рождения. Хотя дельта-браши имеют некоторое сходство с сонными веретенами, они являются все же совершенно особым паттерном активности плода, в то время как истинные сонные веретена появляются только во время второго месяца после рождения.

В то время как дельта-браши традиционно рассматривались как спонтанные кортикальные события, недавние эксперименты показали, что дельта-браши в сенсорных участках коры могут запускаться сенсорной стимуляцией [123]. Например, прикосновение к руке новорожденного запускает дельта-браши в корковом представительстве руки (C3–C4 электроды), а стимуляция ноги – дельта-браши в представительстве ноги (Z-электрод). Кроме того, при анализе двигательного поведения было обнаружено, что топографические дельта-браши запускаются спонтанными миоклоническими подергиваниями, которые являются одним из ярчайших двигательных феноменов у плода и недоношенных новорожденных [27–30].

Помимо этого, было показано, что дельта-браши составляют часть сенсорного ответа в зрительной коре недоношенных новорожденных [31]. К этому стоит добавить, что сетчатка глаза на этих возрастах еще слабо развита и плохо реагирует на световую стимуляцию; однако при этом сетчатка генерирует совершенно уникальный вид активности – спонтанные волны, которые проводятся через зрительный таламус в зрительную кору, где, как показано в экспериментах на крысятах, эти волны сетчатки запускают серии дельта-брашей, организованные в медленные транзиенты (см. ниже). Трансляция этих данных, полученных при исследовании недоношенных новорожденных, на плод *in utero* приводит к очень важному выводу: оказывается, что плод обладает способностью к «самостимуляции» своих ор-

ганов чувств. В случае соматосенсорной системы это достигается за счет спонтанных миоклонических подергиваний, которые приводят к активации тактильных и проприорецепторов, и возвратная афферентация запускает топографические дельта-браши в соответствующих участках коры. В случае зрительной системы спонтанные волны активности в сетчатке запускают дельта-браши в зрительной коре. Таким образом происходит активация сенсорной периферии, что исключительно важно, поскольку плод развивается *in utero* в условиях практически полной сенсорной депривации.

Помимо дельта-брашей, ЭЭГ недоношенных характеризуется рядом паттернов, описание которых можно найти в обзорах [14–17]. Понимание механизмов генерации этой активности стало возможным вследствие обнаружения схожих паттернов активности в развивающемся мозге лабораторных животных, в частности крысят.

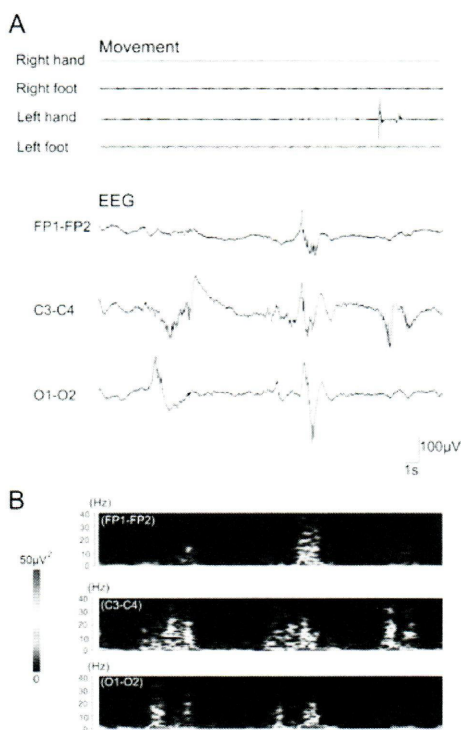


Рис. 1. (Цв.) Активность в коре недоношенного новорожденного человека: А – пример одновременной регистрации движений рук и ног и ЭЭГ активности в биполярном монтаже (Frontal FP1-FP2, central C3-C4 and occipital O1-O2) во время сна у недоношенного новорожденного в возрасте 30 недель после зачатия. Дельта волны перемежаются с периодами молчания. Дельта-браши характеризуются альфа-бета осцилляциями на гребне дельта волн (обведены серым квадратом). В – частотный анализ биполярных регистраций показанных на А. Рисунок адаптирован из [123]

Ранние паттерны активности в коре новорожденных крысят

Крысята рождаются гораздо менее развитыми, чем человек. Хотя точные параллели в развитии человека и крыс провести очень сложно, уровень развития мозга крыс в день их рождения (P0) приблизительно соответствует уровню развития плода человека на середине гестации, а срок рождения у человека приблизительно соответствует концу второй недели после рождения у крыс. Поэтому новорожденные крысята являются довольно удобной моделью для исследования процессов развития, происходящих у человека во внутриутробном периоде. До сравнительно недавнего времени считалось, что организованная активность в коре головного мозга крысят начинает появляться по достижении десятидневного возраста [32–34]. Следует, однако, отметить, что регистрация активности мозга у новорожденных крысят довольно проблематична с экспериментальной точки зрения, поскольку черепная кость находится в хрящееобразном состоянии и это затрудняет преодоление механических артефактов и стабильную регистрацию активности мозга. Эти проблемы были преодолены с развитием ряда технических приемов [35; 36], что сделало возможным использование в исследовании новорожденных крысят как методов стандартной регистрации ЭЭГ, так и методик интракраниальной внеклеточной регистрации локальных потенциалов и активности нейронов, пэтч-кламп регистрации синаптической активности в отдельных нейронах, а также визуализации кальциевых сигналов, исследования активности с помощью потенциал-чувствительных зондов. Благодаря использованию этих методик удалось установить, что активность в коре головного мозга крысят наблюдается уже при рождении. Описанные паттерны активности в коре крысят во время первых дней после рождения оказались замечательным образом схожи с паттернами активности у недоношенных новорожденных человека, что стало революционным прорывом в понимании того, как функционирует мозг на самых ранних этапах развития.

Веретенообразные осцилляции и гамма-осцилляции в соматосенсорной коре

Формирование карты тела в соматосенсорной коре крыс происходит во время первой недели после рождения. Основные процессы нейрогенеза, миграции клеток и установления топографических синаптических связей между таламусом и корой, а также и внутри коры в значительной мере генетически запрограммированы. Вместе с тем активность играет не менее важную роль в развитии синаптических связей и в формировании топографических карт в сенсорной коре. Формирование карт в соматосенсорной коре обусловлено проращением таламокортикальных (ТК) аксонов в неокортекс и формированием топографических связей с нейронами 4-го слоя коры. Дискретный участок сенсорного пространства представлен в соматосенсорной коре соответствующей кортикальной колонкой. Кортикальные колонки особенно хорошо изучены в соматосенсорной коре, получающей сенсорные входы от больших усов, распложенных на мордочке крыс [37–42]. Каждый из этих усов представлен в коре кортикальной колонкой с 4-м слоем, имеющим форму бочонка (баррел).

Формирование синаптических связей между аналогичными баррелоидами в таламусе и кортикальными баррелями происходит во время первой недели после рождения, и этот процесс критически зависит от сенсорной активации коры. Различные эксперименты с сенсорной депривацией, а также с модификацией центральной активности показали, что формирование специфического баррел-паттерна кортикального представительства усюв не происходит, если нарушаются сенсорные входы или активность в коре [3; 3; 9; 43–58]. Наиболее драматично эти нарушения проявляются в случае сенсорной депривации в первые дни после рождения: например, устранение одного усика (вместе с фолликулом) при рождении приводит к исчезновению соответствующего баррела в коре. Такая же операция на более взрослых животных не приводит к исчезновению кортикального баррела, хотя и приводит к изменениям синаптических связей. Поэтому первые дни после рождения называются критическим периодом в зависимом от сенсорной активации формировании соматосенсорной кортикальной карты. Во время этого критического периода ТК синапсы (глутаматергические по своей природе) характеризуются повышенным участием НМДА-рецепторов глутамата и обладают колоссальной пластичностью, включая трансформацию «спящих» НМДА-синапсов в функциональные смешанные АМПА-НМДА-синапсы, очень высокий уровень долговременной потенциации и депрессии [9; 59–69].

Какие паттерны кортикальной активности лежат в основе пластичности во время критического периода? Эксперименты, проведенные на новорожденных крысятах с использованием регистрации внеклеточных локальных потенциалов и пэтч-кламп регистрации, показали, что активность в соматосенсорной коре в этот период организована в виде преходящих (с интервалом около 10 секунд) вспышек осцилляторной активности в альфа-бета и гамма частотных диапазонах [36; 70–75] (рис. 2). Веретенообразные события характеризуются осцилляциями в частоте 5–25 Гц, длятся около 1 секунды и активируют участки коры примерно 0,5 мм в диаметре. Гамма-осцилляции (40–50 Гц) обычно короче в своей длительности (около 200 мс) и более локальны (около 200 микрон). Гамма-осцилляции и веретенообразные события часто возникают одновременно. Помимо этого, при регистрации без фильтрования сигнала высокочастотные осцилляции сопровождаются медленной дельта-волной. Таким образом, фенотип ЭЭГ паттернов организованной активности в соматосенсорной коре новорожденных крысят идентичен дельта-брашам описанным в коре недоношенных новорожденных.

Одновременная регистрация кортикальной активности и движений новорожденных крысят выявила удивительную закономерность: оказалось, что осцилляторные события в соматосенсорной коре запускаются миоклоническими подергиваниями (рис. 1). Миоклонические подергивания являются одним из самых ярких двигательных феноменов, наблюдаемых у новорожденных крыс [76–78], а также у плода и недоношенных новорожденных человека [27–30]. Этот необычный вид моторной активности является результатом спонтанных вспышек активности в спинном мозге без какого-либо участия моторной коры [77; 79; 80]. Временная задержка в возникновении кортикальных осцилляторных событий после подергиваний, а также возможность вызвать анало-

гичные кортикальные осцилляции путем прямой сенсорной стимуляции указывают на то, что кортикальные события запускаются возвратным сенсорным входом, являющимся результатом подергиваний и сопровождающей их активации тактильных и проприорецепторов (рис. 2А). Таким образом, парадигм генерации кортикальных осцилляции в соматосенсорной коре новорожденных крысят имеет много общего с дельта-брашами в коре недоношенных новорожденных человека, которые также запускаются спонтанными подергиваниями (см. выше).

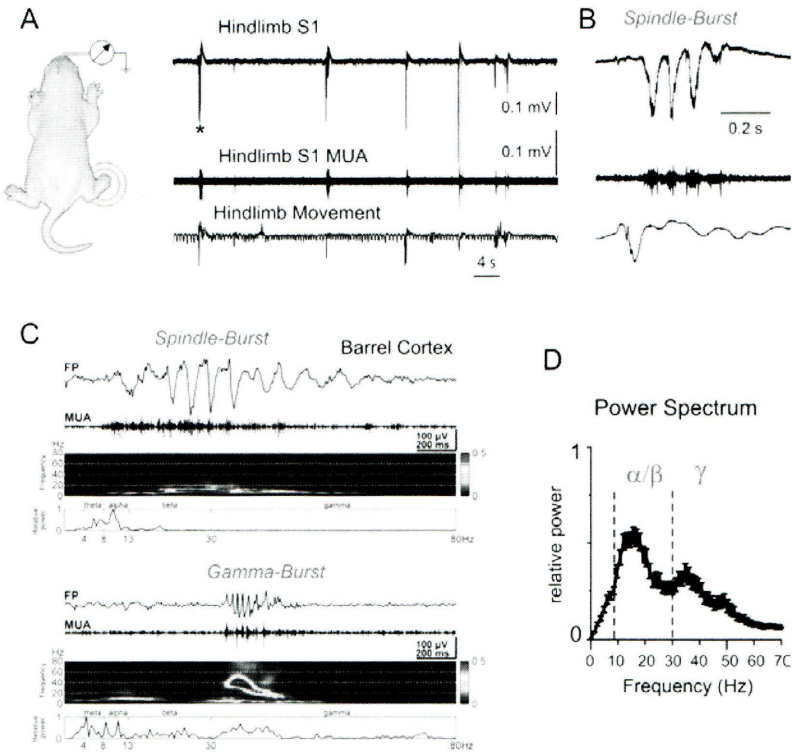


Рис. 2. (Цв.) Веретенообразные осцилляции в первичной соматосенсорной коре новорожденного крысенка: А – Слева показана схема эксперимента с одновременной регистрацией интракортикальной ЭЭГ активности в представительстве задней лапки в соматосенсорной коре (верхняя запись справа, под ней показана та же запись отфильтрованная >200 Гц для потенциалов действия) и движений этой лапки (нижняя запись). Частые низкоамплитудные ритмичные движения являются дыхательными, а большие отклонения – результат миоклонических подергиваний. Видно что подергивания запускают кортикальные события. Кортикальное событие, отмеченное *, показано на большей временной развертке на части В. Кортикальные события сопровождаются осцилляциями в частоте около 10 Гц. Рисунок адаптирован с изменениями из [36]

Возникает вопрос, являются ли ранние осцилляторные паттерны эндогенными осцилляциями, генерируемыми в самом мозге, а сенсорный вход является их триггером, или же они являются прямой проекцией сенсорной реафферентации? Во втором случае сенсорный вход должен быть необходимым условием для генерации кортикальных осцилляций. Для проверки этой гипотезы была проведена перерезка спинного мозга на грудном отделе, что полностью устраняет сенсорный вход в мозг от нижней части туловища. В результате деафферентации ответы коры на стимуляцию задних лапок полностью пропадали, однако спонтанные осцилляторные транзиенты продолжали наблюдаться в корковом представительстве задних лапок, хотя их частота значительно снижалась. Следовательно, дельта-браши по всей видимости являются эндогенными (таламо-) кортикальными осцилляциями, а сенсорный вход является их триггером. Похожие результаты были получены в результате перерезки зрительного нерва или фармакологического блокирования активности в сетчатке (см. ниже).

Активность в зрительной коре

Несмотря на сходство в функциональной организации соматосенсорной и зрительной систем во время первой недели после рождения, имеется также и значительная разница между этими двумя системами: если в соматосенсорной системе сенсорная стимуляция вызывает кортикальные ответы начиная с рождения, как только ТК-аксоны прорастают в кору, то в зрительной системе сетчатка остается нечувствительной к свету во время целой недели после рождения. Во время этого периода развития, когда происходит формирование ретино-топической карты в зрительной коре, сетчатка генерирует спонтанные волны активности. Эти волны генерируются в нейрональной сети ганглионарных и амакринных клеток и синхронизуют локальные домены в сетчатке [81–84]. Волны активности проводятся по оптическому нерву в зрительный таламус [85]. Модуляция волн активности в сетчатке приводит к изменениям проекций сетчатки в подкорковых структурах, что предполагает инструктивную роль этих волн в развитии связей между сетчаткой и таламусом [86–94]. Спонтанная активность в сетчатке также вносит вклад в развитие зрительной коры и формирование ретинотопических карт [95], что предполагает распространение активности из сетчатки в зрительную кору. Эта гипотеза была исследована в серии работ на новорожденных крысах [96; 97]. Так, было показано, что, как и в соматосенсорной коре, основным паттерном активности в зрительной коре являются веретенообразные осцилляции, аналогичные дельта-брашам в затылочных отведениях у недоношенного человека. Одновременная регистрация активности в сетчатке и зрительной коре крыс обнаружила строгую корреляцию между кортикальными осцилляциями и волнами в сетчатке. В добавок к этому, прямая электрическая стимуляция зрительного нерва также запускала осцилляторные всплески в зрительной коре. Фармакологическая модуляция активности в сетчатке также значительно изменяла частоту кортикальных событий. Так, интраокулярное введение форсколина, что вызывает

увеличение амплитуды и частоты волн в сетчатке, значительно увеличивало также и частоту осцилляторных вспышек активности в зрительной коре. С другой стороны, блокирование активности в сетчатке путем интраокулярного введения тетродотоксина или хирургического удаления сетчатки вызывало уменьшение частоты кортикальных событий в два раза, что сопоставимо с данными, полученными в соматосенсорной коре.

В течение второй недели после рождения, когда сетчатка становится чувствительной к свету, спонтанная активность в зрительной коре начинает диверсифицироваться. Веретенообразные осцилляции начинают группироваться в эпизоды активности, длящиеся до десяти секунд и сопровождающиеся медленными сдвигами локального потенциала, аналогичными медленным транзидентам в зрительной коре недоношенных новорожденных человека. Эти медленные транзисты полностью исчезают после удаления сетчатки. Сравнение активности в зрительной коре и сетчатке на этих возрастах показало, что основные характеристики в этих двух структурах очень близки, включая длительность вспышек, интервалы между вспышками и структуру активности внутри вспышек. Следовательно, медленные транзисты также запускаются волнами в сетчатке. Вдобавок к медленным транзидентам примерно в середине второй недели после рождения (P9) появляется отдельный класс событий, имеющих длительность около 200 мс и схожих с короткими активными состояниями коры (*up-states*), которые также начинают появляться на этом возрасте на срезах коры *in vitro* [98; 99]. Схожий с медленными транзидентами паттерн активности был также описан в развивающейся зрительной коре хорьков. Интересно, у этих животных, обладающих развитым бинокулярным зрением, вспышечная активность имеет топографическую организацию, отражающую окуло-доминантные колонки в зрительной коре [100; 101].

Сетевые механизмы ранней активности

Синаптические основы генерации ранних паттернов активности были исследованы с использованием пЭТЧ-кламп регистрации отдельных нейронов в соматосенсорной [36; 70; 71] и зрительной [96; 102; 103] коре. Эти исследования выявили основную роль глутаматергических синапсов в генерации ранних паттернов, а также роль ГАМКергических синапсов в компартиментализации вспышек активности за счет механизма латерального торможения.

Фармакологический анализ ранней активности был проведен в соматосенсорной коре новорожденных крысят с использованием препарата суперфузированной коры [70; 71]. Эти исследования показали, что глутаматергические синапсы играют основную роль в генерации веретенообразных осцилляций. Блокирование АМПА-рецепторов приводило к полному подавлению быстрых альфа-бета осцилляций, в то же время блокирование НМДА-рецепторов не влияло на эти быстрые осцилляции. С другой стороны, медленные дельта-волны уменьшались в амплитуде при блокировании как НМДА, так и АМПА-рецепторов, а совместная аппликация блокаторов рецепторов обоих типов полностью подавляла как быстрый, так и медленный компоненты веретенообразных осцилляций. Эти наблюдения согласуются с кинетикой синаптических токов, опосредованных этими двумя типами глутаматных рецепто-

ров: в то время как АМПА-рецепторы имеют быструю кинетику и обеспечивают синхронизацию высокочастотной активности, НМДА-рецепторы характеризуются медленной кинетикой активации и длительными открываниями ионных каналов (в особенности в незрелых синапсах [60–62; 104; 105], соответственно, синаптические токи, опосредованные НМДА-рецепторами, эффективно суммируются при ритмической активности и вносят вклад в генерацию медленного дельта-компонента.

Активация НМДА-рецепторов во время веретенообразных событий может быть напрямую связана с пластичностью, которая опосредована этими рецепторами в развивающейся коре. Известно, что фармакологические или генетические манипуляции, вызывающие подавление активности НМДА-рецепторов, приводят к нарушениям в развитии баррел кортекса и функциональным дефицитам [3; 53–58]. Известно, что во время критического периода в развитии ТК-синапсов НМДА-рецепторы играют важную роль в синаптической пластичности [9; 59–69]. Активация НМДА-рецепторов во время веретеннообразных осцилляций может лежать в основе этой пластичности, что является весьма интересным вопросом для дальнейших исследований.

Другим лишь отчасти исследованным вопросом является вопрос о том, какую роль играют ГАМКергические интернейроны в генерации ранних паттернов активности. Известно, что ГАМК является основным медиатором торможения во взрослом мозге. ГАМКергические интернейроны играют ключевую роль в синхронизации и генерации различных паттернов активности [106–109]. Вместе с тем исследования, проведенные на срезах мозга *in vitro*, указывают на то, что на ранних этапах развития ГАМК оказывает парадоксальное возбуждающее действие на незрелые нейроны [110–116]. Как действует ГАМК в интактном новорожденном животном *in vivo* остается неизвестным. Было показано, что блокатор транспортера НКСС1 буметанид, который устраняет возбуждающее действие ГАМК на срезах мозга, не влияет на веретенообразные осцилляции [70]. Блокирование ГАМК-рецепторов также не приводило к изменениям частоты высокочастотных осцилляций в баррел кортексе новорожденных крысят. С другой стороны, наблюдалось увеличение мощности этих осцилляций и медленного дельта-компонента, также увеличивало их горизонтальное распространение. Увеличение ГАМКергических ответов с помощью диазепама уменьшало частоту возникновения веретенообразных осцилляций. Эти результаты предполагают, что ГАМК играет скорее тормозящую роль в генерации ранних кортикальных осцилляций, в частности, компартиментализирует вспышки активности за счет механизма латерального торможения, что контрастирует топографию локальной активности.

Развитие сенсорных ответов

Активность в двух исследованных участках коры – соматосенсорной и зрительной – в значительной мере является результатом спонтанной активности на сенсорной периферии, и именно на этом базируются синаптическая пластичность и функциональная настройка топографических сенсорных кортикальных карт. Каким образом этот парадигм «самостимуляции» сменяется на характер-

ный для взрослого мозга процессинг сенсорной информации из внешнего мира? Наиболее подробно этот вопрос был изучен в зрительной системе крыс. Развитие зрительной системы с функциональной точки зрения можно условно поделить на четыре периода: 1) ранний период физиологической слепоты, когда сетчатка не реагирует на свет и лишь спонтанные волны активности в сетчатке проводятся в зрительную кору; 2) период затрудненного зрения в силу того, что глаза еще остаются закрытыми (открывание глаз у крыс происходит на 13-й день после рождения); при этом сетчатка начинает реагировать на свет, проходящий через закрытые веки, и зрительные ответы могут быть зарегистрированы в зрительной коре; сетчатка при этом продолжает генерировать волны спонтанной активности; 3) пре-критический период, который следует за открыванием глаз и во время которого зрительный опыт контролирует развитие бинокулярности и селективности по ориентации и направлению сигналов [7; 117; 118]; 4) классический критический период пластичности, описанный для монокулярной депривации [119].

При исследовании зрительных ответов, регистрируемых в зрительной коре у крыс, было обнаружено, что в конце периода 2 и неосредственно перед началом периода 3 (разделение век и открытие глаз) происходит кардинальная трансформация в зрительных ответах. На возрастах P8–12 зрительная стимуляция вызывала длительные комплексные ответы, состоящие из начальной гамма-осцилляции, последующего коллективного разряда всей кортикальной колонки и, наконец, веретенообразной осцилляции. Длительность этих ответов составляла около секунды, и для них была характерна длительная (несколько секунд) постстимуляционная депрессия для того чтобы вызвать ответ, стимулы должны были быть разделены длительными интервалами. Другим отличительным свойством этих ранних ответов было то, что они слабо зависели от интенсивности стимула и возникали по принципу «все или ничего» по достижении порога. На возрасте P12 то есть практически за один день до разделения век, наблюдалось качественное изменение в виде сенсорного ответа: укорочение задержки, уменьшение длительности сенсорного ответа и исчезновение веретенообразных осцилляций, следующих за сенсорным потенциалом. Вместе с этим появлялись способность к процессингу высокочастотных стимулов и градуальность ответов на изменение интенсивности стимула. Таким образом, сенсорные зрительные ответы приобретали черты «взрослых» сенсорных ответов. Интересно, что аналогичное переключение в зрительном ответе с длительных вспышек с дельта-брашами на быстрые ответы наблюдалось также и у недоношенных новорожденных человека в возрасте 34–36 недель гестации, то есть за пару недель до срока предполагаемого нормального рождения. Таким образом, это переключение в сенсорных ответах соотносится не столько с моментом рождения или сепарации век, сколько с началом функционирования паттернированного сенсорного входа – открывания глаз у крыс и рождения у человека (у человека открывание глаз происходит еще *in utero* в конце второго триместра). Схожее переключение в ответах из длительных вспышек в быстрые короткие сенсорные ответы происходит также и в соматосенсорной коре, однако в этой системе это происходит раньше, чем в зрительной коре – у крыс на возрасте P8–9. Это согласуется с тем, что соматосенсорная система

в целом опережает в своем развитии зрительную систему. Интересно и то, что переключение в соматосенсорном процессинге происходит за 1–2 дня до возникновения активных исследовательских движений усиками, что является основой формирования паттернированного сенсорного входа у взрослых животных. Можно было бы предположить, что более раннее созревание сенсорного процессинга в соматосенсорной коре происходит вследствие того, что чувствительность в этой системе возникает раньше (с рождения), в то время как в зрительной системе – только с возраста P8. Однако эксперименты с ранней хирургической сепарацией век, так и с содержанием крыс в полной темноте не смогли выявить какого-либо изменения во времени переключения в сенсорном процессинге в зрительной системе. Это свидетельствует о генетически запрограммированной природе переключения в корковой обработке сенсорной информации. С чем связано это переключение? Анализ спонтанной активности обнаружил, что это связано с появлением так называемого активного состояния коры, которое характеризует взрослый мозг во время бодрствования. Поддержание активного состояния коры обеспечивается двумя центральными механизмами: 1) активацией восходящих нейромодуляторных систем, поддерживающих бодрствование (таких как норадреналин, ацетилхолинергических) и 2) горизонтальными глутаматергическими связями в коре. Действительно, хирургическое удаление восходящих волокон у животных после переключения (P14–15) приводило к устранению активного состояния коры и возврату к незрелым сенсорным ответам. Такое же действие на сенсорные ответы оказывала системная анестезия. Однако последующая аппликация норадреналина на поверхность коры вновь превращала ответы в быстрые сенсорные потенциалы. Таким образом, развитие восходящих систем бодрствования и возникновение активного состояния коры являются ключевым фактором в переключении сенсорного процессинга. Однако развитие горизонтальных связей также несомненно вносит вклад в возникновение активного состояния коры. Действительно, всплеск в образовании горизонтальных связей в коре приходится как раз на период возникновения активного состояния как у крыс [120], так и у человека [121; 122].

Таким образом, в процессе развития сенсорных систем происходит параллельное изменение спонтанной и сенсорной активности, а также поведенческих состояний. Анализ этих изменений приводит к выводу, что на ранних этапах развития, соответствующих фетальному периоду у человека активность в сенсорных системах основывается на механизмах «самостимуляции», которые обеспечивают формирование, пластичность и настройку кортикальных карт. Хотя организм при этом может реагировать и на внешние стимулы, ранние паттерны активности не в состоянии обеспечить быструю переработку внешней информации и позволяют проявиться только примитивным формам чувствительности. Только с возникновением в онтогенезе активного состояния коры, характеризующего бодрствующий мозг, происходит переключение в сенсорном процессинге и создается основа для появления исследовательских функций и взаимодействий с внешним миром.

Цветные изображения

К статье «Электрическая активность в сенсорных участках коры развивающегося мозга»

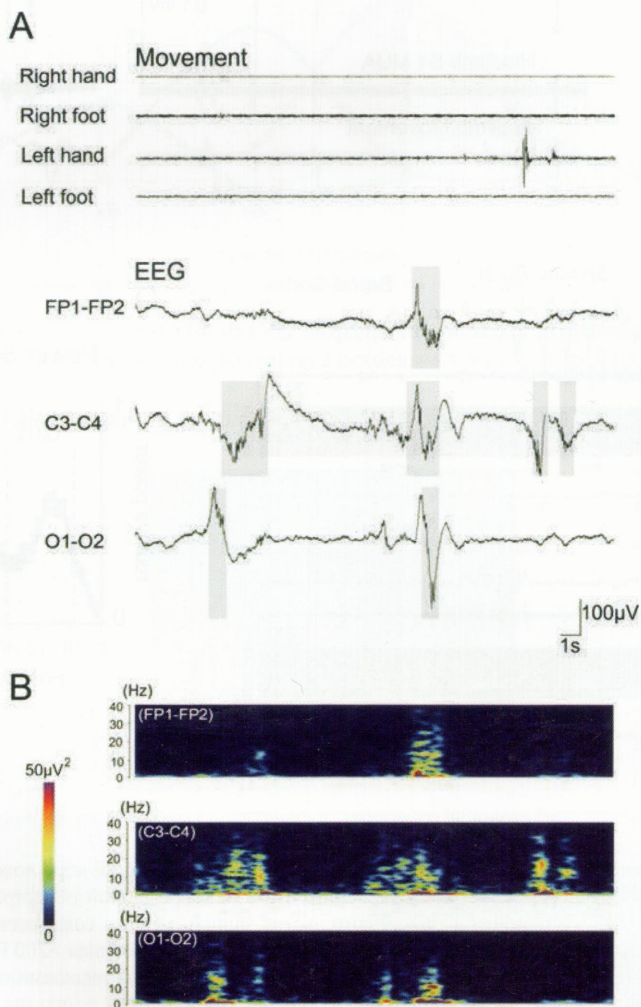


Рис. 1. Активность в коре недоношенного новорожденного человека: А – пример одновременной регистрации движений рук и ног и ЭЭГ активности в биполярном монтаже (Frontal FP1-FP2, central C3-C4 and occipital O1-O2) во время сна у недоношенного новорожденного в возрасте 30 недель после зачатия. Дельта волны перемежаются с периодами молчания. Дельта-браши характеризуются альфа-бета осцилляциями на гребне дельта волн (обведены серым квадратом). В – частотный анализ биполярных регистраций показанных на А.

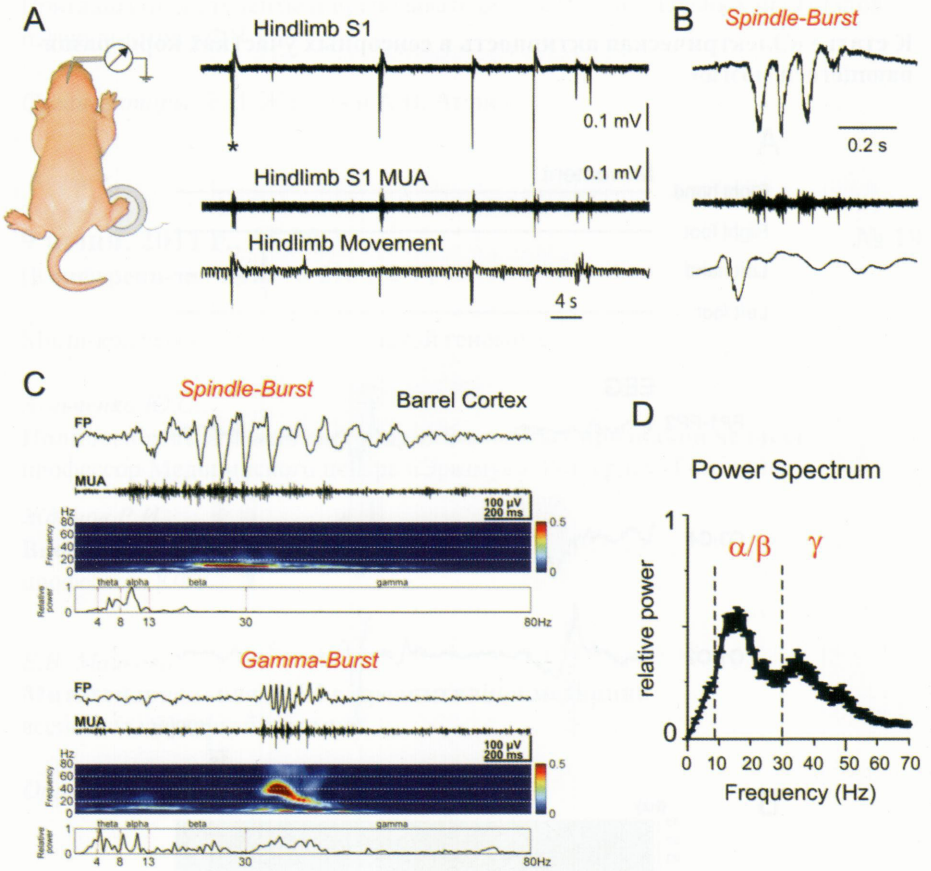


Рис. 2. Веретенообразные осцилляции в первичной соматосенсорной коре новорожденного крысенка: А – Слева показана схема эксперимента с одновременной регистрацией интракортикальной ЭЭГ активности в представителе задней лапки в соматосенсорной коре (верхняя запись справа, под ней показана та же запись отфильтрованная >200 Гц для потенциалов действия) и движений этой лапки (нижняя запись). Частые низкоамплитудные ритмичные движения являются дыхательными, а большие отклонения – результат миоклонических подергиваний. Видно что подергивания запускают кортикальные события. Кортикальное событие, отмеченное *, показано на большей временной развертке на части В. Кортикальные события сопровождаются осцилляциями в частоте около 10 Гц.

Литература

1. Katz LC and Shatz CJ. Synaptic activity and the construction of cortical circuits.// *Science*. - 1996 .- V. 274. - P. 1133-1138.
2. Rakic P and Komuro H. The role of receptor/channel activity in neuronal cell migration.// *J Neurobiol*. - 1995 .- V. 26. - P. 299-315.
3. Fox K. Anatomical pathways and molecular mechanisms for plasticity in the barrel cortex.// *Neuroscience*. - 2002 .- V. 111. - P. 799-814.
4. Zhou Q and Poo MM. Reversal and consolidation of activity-induced synaptic modifications.// *Trends Neurosci*. - 2004 .- V. 27. - P. 378-383.
5. Henley J and Poo MM. Guiding neuronal growth cones using Ca²⁺ signals.// *Trends Cell Biol*. - 2004 .- V. 14. - P. 320-330.
6. Katz LC and Crowley JC. Development of cortical circuits: lessons from ocular dominance columns.// *Nat Rev Neurosci*. - 2002 .- V. 3. - P. 34-42.
7. Feller MB and Scanziani M. A precritical period for plasticity in visual cortex.// *Curr Opin Neurobiol*. - 2005 .- V. 15. - P. 94-100.
8. Ben-Ari Y, Khazipov R, Leinekugel X, Caillard O and Gañarsa J-L. GABA_A, NMDA and AMPA receptors: a developmentally regulated 'ménage à trois'.// *Trends Neurosci*. - 1997 .- V. 20. - P. 523-529.
9. Feldman DE, Nicoll RA and Malenka RC. Synaptic plasticity at thalamocortical synapses in developing rat somatosensory cortex: LTP, LTD, and silent synapses.// *J Neurobiol*. - 1999 .- V. 41. - P. 92-101.
10. Blankenship AG and Feller MB. Mechanisms underlying spontaneous patterned activity in developing neural circuits.// *Nat Rev Neurosci*. - 2010 .- V. 11. - P. 18-29.
11. Blankenship AG and Feller MB. Mechanisms underlying spontaneous patterned activity in developing neural circuits.// *Nat Rev Neurosci*. - 2010 .- V. 11. - P. 18-29.
12. Niedermeyer, E. and Da Silva, F. L. Maturation of the EEG: Development of waking and sleep patterns. In: *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields*, Lippincott Williams and Wilkins . 2005.
13. Uhlhaas PJ, Roux F, Rodriguez E, Rotarska-Jagiela A and Singer W. Neural synchrony and the development of cortical networks.// *Trends Cogn Sci*. - 2010 .- V. 14. - P. 72-80.
14. Stockard-Pope JE, Werner SS and Bickford RG. *Atlas of neonatal electroencephalography*, 2nd Ed.// Raven Press. - 1992 .- V.
15. Lamblin MD, Andre M, Challamel MJ, Curzi-Dascalova L, d'Allest AM, De Giovanni E, Moussalli-Salefranque F, Navelet Y, Plouin P, Radvanyi-Bouvet MF, Samson-Dollfus D and Vecchierini-Blineau MF. [Electroencephalography of the premature and term newborn. Maturation aspects and glossary].// *Neurophysiol Clin*. - 1999 .- V. 29. - P. 123-219.
16. Anderson CM, Torres F and Faoro A. The EEG of the early premature.// *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. - 1985 .- V. 60. - P. 95-105.
17. Scher, M. S. *Electroencephalography of the Newborn: Normal Features*. In: G.L.Holmes, S.Moshe, R.H. Jones, editors. *Clinical Neurophysiology of Infancy, Childhood and Adolescence*. Elsevier, USA. 46-69. 2006.
18. Ellingson RJ. Electroencephalograms of normal, full-term newborns immediately after birth with observations on arousal and visual evoked responses.// *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. - 1958 .- V. 10. - P. 31-50.
19. Dreyfus-Brisac C. The electroencephalogram of the premature infant.// *World Neurol*. - 1962 .- V. 3:5-15. - P. 5-15.
20. Parmelee AH, Akiyama Y, Stern E and Harris MA. A periodic cerebral rhythm in newborn infants.// *Exp Neurol*. - 1969 .- V. 25. - P. 575-584.

21. Nolte R, Schulte FJ, Michaelis R, Weisse U and Gruson R. Bioelectric brain maturation in small-for-dates infants.// *Dev Med Child Neurol.* - 1969 .- V. 11. - P. 83-93.
22. Watanabe K and Iwase K. Spindle-like fast rhythms in the EEGs of low-birth weight infants.// *Dev Med Child Neurol.* - 1972 .- V. 14. - P. 373-381.
23. Goldie L, Svedsen-Rhodes U, Easton J and Robertson NR. The development of innate sleep rhythms in short gestation infants.// *Dev Med Child Neurol.* - 1971 .- V. 13. - P. 40-50.
24. Engel, R. Abnormal electroencephalograms in the neonatal period. Charles C Thomas, Springfield, Illinois . 1975.
25. Vanhatalo S, Tallgren P, Andersson S, Sainio K, Voipio J and Kaila K. DC-EEG discloses prominent, very slow activity patterns during sleep in preterm infants.// *Clinical Neurophysiology.* - 2002 .- V. 113. - P. 1822-1825.
26. Vanhatalo S, Palva JM, Andersson S, Rivera C, Voipio J and Kaila K. Slow endogenous activity transients and developmental expression of K⁺-Cl⁻ cotransporter 2 in the immature human cortex.// *European Journal of Neuroscience.* - 2005 .- V. 22. - P. 2799-2804.
27. Prechtl HF. State of the art of a new functional assessment of the young nervous system. An early predictor of cerebral palsy.// *Early Hum Dev.* - 1997 .- V. 50. - P. 1-11.
28. de Vries JJ, Visser GH and Prechtl HF. The emergence of fetal behaviour. I. Qualitative aspects.// *Early Hum Dev.* - 1982 .- V. 7. - P. 301-322.
29. Cioni G and Prechtl HF. Preterm and early postterm motor behaviour in low-risk premature infants.// *Early Hum Dev.* - 1990 .- V. 23. - P. 159-191.
30. Hamburger V. Fetal behavior.// In: E S Hafez (Ed) *The Mammalian Fetus: Comparative Biology and Methodology* Charles C Thomas, Springfield. - 1975 .- V. - P. 69-81.
31. Colonnese MT, Kaminska A, Minlebaev M, Milh M, Bloem B, Lescure S, Moriette G, Chiron C, Ben-Ari Y and Khazipov R. A conserved switch in sensory processing prepares developing neocortex for vision.// *Neuron.* - 2010 .- V. 67. - P. 480-498.
32. Jouvet-Mounier D, Astic L and Lacote D. Ontogenesis of the states of sleep in rat, cat, and guinea pig during the first postnatal month.// *Dev Psychobiol.* - 1970 .- V. 2. - P. 216-239.
33. Gramsbergen A. The development of the EEG in the rat.// *Dev Psychobiol.* - 1976 .- V. 9. - P. 501-515.
34. Frank MG and Heller HC. Development of REM and slow wave sleep in the rat.// *Am J Physiol.* - 1997 .- V. 272. - P. R1792-R1799.
35. Leinekugel X, Khazipov R, Cannon R, Hirase H, Ben Ari Y and Buzsaki G. Correlated bursts of activity in the neonatal hippocampus in vivo.// *Science.* - 2002 .- V. 296. - P. 2049-2052.
36. Khazipov R, Sirota A, Leinekugel X, Holmes GL, Ben Ari Y and Buzsaki G. Early motor activity drives spindle bursts in the developing somatosensory cortex.// *Nature.* - 2004 .- V. 432. - P. 758-761.
37. Woolsey TA and Van der Loos H. The structural organization of layer IV in the somatosensory region (SI) of mouse cerebral cortex. The description of a cortical field composed of discrete cytoarchitectonic units.// *Brain Res.* - 1970 .- V. 17. - P. 205-242.
38. Petersen C. The Functional Organization of the Barrel Cortex.// *Neuron.* - 2007 .- V. 56. - P. 339-355.
39. Higashi S, Molnar Z, Kurotani T and Toyama K. Prenatal development of neural excitation in rat thalamocortical projections studied by optical recording.// *Neuroscience.* - 2002 .- V. 115. - P. 1231-1246.
40. Molnar Z, Higashi S and Lopez-Bendito G. Choreography of early thalamocortical development.// *Cereb Cortex.* - 2003 .- V. 13. - P. 661-669.
41. Erzurumlu RS and Jhaveri S. Thalamic axons confer a blueprint of the sensory periphery onto the developing rat somatosensory cortex.// *Brain Res Dev Brain Res.* - 1990 .- V. 56. - P. 229-234.

42. Price DJ, Kennedy H, Dehay C, Zhou L, Mercier M, Jossin Y, Goffinet AM, Tissir F, Blakey D and Molnar Z. The development of cortical connections.// *European Journal of Neuroscience*. - 2006. - V. 23. - P. 910-920.
43. Woolsey TA and Wann JR. Areal Changes in Mouse Cortical Barrels Following Vibrissal Damage at Different Postnatal Ages.// *Journal of Comparative Neurology*. - 1976. - V. 170. - P. 53-66.
44. O'Leary DD, Ruff NL and Dyck RH. Development, critical period plasticity, and adult reorganizations of mammalian somatosensory systems.// *Curr Opin Neurobiol*. - 1994. - V. 4. - P. 535-544.
45. Van der Loos H and Woolsey TA. Somatosensory cortex: structural alterations following early injury to sense organs.// *Science*. - 1973. - V. 179. - P. 395-398.
46. Fox K. A Critical Period for Experience-Dependent Synaptic Plasticity in Rat Barrel Cortex.// *J Neurosci*. - 1992. - V. 12. - P. 1826-1838.
47. Cases O, Vitalis T, Seif I, De Maeyer E, Sotelo C and Gaspar P. Lack of Barrels in the Somatosensory Cortex of Monoamine Oxidase A-Deficient Mice: Role of a Serotonin Excess during the Critical Period.// *Neuron*. - 1996. - V. 16. - P. 297-307.
48. Fox K and Wong ROL. A comparison of experience-dependent plasticity in the visual and somatosensory systems.// *Neuron*. - 2005. - V. 48. - P. 465-477.
49. Foeller E and Feldman DE. Synaptic basis for developmental plasticity in somatosensory cortex.// *Current Opinion in Neurobiology*. - 2004. - V. 14. - P. 89-95.
50. Lu HC, Butts DA, Kaeser PS, She WC, Janz R and Crair MC. Role of efficient neurotransmitter release in barrel map development.// *J Neurosci*. - 2006. - V. 26. - P. 2692-2703.
51. Persico AM, Mengual E, Moessner R, Hall SF, Revay RS, Sora I, Arellano J, DeFelipe J, Gimenez-Amaya JM, Conciatori M, Marino R, Baldi A, Cabib S, Pascucci T, Uhl GR, Murphy DL, Lesch KP and Keller F. Barrel pattern formation requires serotonin uptake by thalamocortical afferents, and not vesicular monoamine release.// *J Neurosci*. - 2001. - V. 21. - P. 6862-6873.
52. Catalano SM and Shatz CJ. Activity-dependent cortical target selection by thalamic axons.// *Science*. - 1998. - V. 281. - P. 559-562.
53. Fox K, Schlaggar BL, Glazewski S and O'Leary DD. Glutamate receptor blockade at cortical synapses disrupts development of thalamocortical and columnar organization in somatosensory cortex.// *Proc Natl Acad Sci U S A*. - 1996. - V. 93. - P. 5584-5589.
54. Schlaggar BL, Fox K and O'Leary DM. Postsynaptic control of plasticity in developing somatosensory cortex.// *Nature*. - 1993. - V. 364. - P. 623-626.
55. Dagnew E, Latchamsetty K, Erinjeri JP, Miller B, Fox K and Woolsey TA. Glutamate receptor blockade alters the development of intracortical connections in rat barrel cortex.// *Somatosens Mot Res*. - 2003. - V. 20. - P. 77-84.
56. Iwasato T, Datwani A, Wolf AM, Nishiyama H, Taguchi Y, Tonegawa S, Knopfel T, Erzurumlu RS and Itohara S. Cortex-restricted disruption of NMDAR1 impairs neuronal patterns in the barrel cortex.// *Nature*. - 2000. - V. 406. - P. 726-731.
57. Lee LJ, Lo FS and Erzurumlu RS. NMDA receptor-dependent regulation of axonal and dendritic branching.// *J Neurosci*. - 2005. - V. 25. - P. 2304-2311.
58. Lee LJ, Iwasato T, Itohara S and Erzurumlu RS. Exuberant thalamocortical axon arborization in cortex-specific NMDAR1 knockout mice.// *Journal of Comparative Neurology*. - 2005. - V. 485. - P. 280-292.
59. LoTurco JJ, Blanton MG and Kriegstein AR. Initial expression and endogenous activation of NMDA channels in early neocortical development.// *J Neurosci*. - 1991. - V. 11. - P. 792-799.

60. Monyer H, Burnashev N, Laurie DJ, Sakmann B and Seeburg PH. Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors.// *Neuron*. - 1994 .- V. 12. - P. 529-540.
61. Hestrin S. Developmental regulation of NMDA receptor-mediated synaptic currents at a central synapse.// *Nature*. - 1992 .- V. 357. - P. 686-689.
62. Carmignoto G and Vicini S. Activity-dependent decrease in NMDA receptor responses during development of the visual cortex.// *Science*. - 1992 .- V. 258. - P. 1007-1011.
63. Crair MC and Malenka RC. A critical period for long-term potentiation at thalamocortical synapses [see comments].// *Nature*. - 1995 .- V. 375. - P. 325-328.
64. Feldman DE, Nicoll RA, Malenka RC and Isaac JT. Long-term depression at thalamocortical synapses in developing rat somatosensory cortex.// *Neuron*. - 1998 .- V. 21. - P. 347-357.
65. Isaac JTR, Nicoll RA and Malenka RC. Evidence for silent synapses: implications for the expression of LTP.// *Neuron*. - 1995 .- V. 15. - P. 427-434.
66. Isaac JTR, Crair MC, Nicoll RA and Malenka RC. Silent synapses during development of thalamocortical inputs.// *Neuron*. - 1997 .- V. 18. - P. 269-280.
67. Barth AL and Malenka RC. NMDAR EPSC kinetics do not regulate the critical period for LTP at thalamocortical synapses.// *Nature Neuroscience*. - 2001 .- V. 4. - P. 235-236.
68. Bannister NJ, Benke TA, Mellor J, Scott H, Gurdal E, Crabtree JW and Isaac JTR. Developmental changes in AMPA and kainate receptor-mediated quantal transmission at thalamocortical synapses in the barrel cortex.// *J Neurosci*. - 2005 .- V. 25. - P. 5259-5271.
69. Daw MI, Bannister NV and Isaac JTR. Rapid, activity-dependent plasticity in timing precision in neonatal barrel cortex.// *J Neurosci*. - 2006 .- V. 26. - P. 4178-4187.
70. Minlebaev M, Ben-Ari Y and Khazipov R. Network mechanisms of spindle-burst oscillations in the neonatal rat barrel cortex in vivo.// *Journal of Neurophysiology*. - 2007 .- V. 97. - P. 692-700.
71. Minlebaev M, Ben Ari Y and Khazipov R. NMDA Receptors Pattern Early Activity in the Developing Barrel Cortex In Vivo.// *Cereb Cortex*. - 2009 .- V. 19. - P. 688-696.
72. Yang JW, Hanganu-Opatz IL, Sun JJ and Luhmann HJ. Three patterns of oscillatory activity differentially synchronize developing neocortical networks in vivo.// *J Neurosci*. - 2009 .- V. 29. - P. 9011-9025.
73. Marcano-Reik AJ, Prasad T, Weiner JA and Blumberg MS. An abrupt developmental shift in callosal modulation of sleep-related spindle bursts coincides with the emergence of excitatory-inhibitory balance and a reduction of somatosensory cortical plasticity.// *Behav Neurosci*. - 2010 .- V. 124. - P. 600-611.
74. Marcano-Reik AJ and Blumberg MS. The corpus callosum modulates spindle-burst activity within homotopic regions of somatosensory cortex in newborn rats.// *Eur J Neurosci*. - 2008 .- V. 28. - P. 1457-1466.
75. Seelke AM and Blumberg MS. Developmental appearance and disappearance of cortical events and oscillations in infant rats.// *Brain Res*. - 2010 .- V. 1324. - P. 34-42.
76. O'Donovan MJ. The origin of spontaneous activity in developing networks of the vertebrate nervous system [In Process Citation].// *Curr Opin Neurobiol*. - 1999 .- V. 9. - P. 94-104.
77. Blumberg MS and Lucas DE. Dual mechanisms of twitching during sleep in neonatal rats.// *Behav Neurosci*. - 1994 .- V. 108. - P. 1196-1202.
78. Petersson P, Waldenstrom A, Fahraeus C and Schouenborg J. Spontaneous muscle twitches during sleep guide spinal self-organization.// *Nature*. - 2003 .- V. 424. - P. 72-75.

79. Kreider JC and Blumberg MS. Mesopontine contribution to the expression of active 'twitch' sleep in decerebrate week-old rats.// *Brain Res.* - 2000 .- V. 872. - P. 149-159.
80. Karlsson KA, Gall AJ, Mohs EJ, Seelke AM and Blumberg MS. The neural substrates of infant sleep in rats.// *PLoS Biol.* - 2005 .- V. 3. - P. e143.
81. Galli L and Maffei L. Spontaneous impulse activity of rat retinal ganglion cells in prenatal life.// *Science.* - 1988 .- V. 242. - P. 90-91.
82. Meister M, Wong RO, Baylor DA and Shatz CJ. Synchronous bursts of action potentials in ganglion cells of the developing mammalian retina.// *Science.* - 1991 .- V. 252. - P. 939-943.
83. Wong RO, Meister M and Shatz CJ. Transient period of correlated bursting activity during development of the mammalian retina.// *Neuron.* - 1993 .- V. 11. - P. 923-938.
84. Torborg CL and Feller MB. Spontaneous patterned retinal activity and the refinement of retinal projections.// *Prog Neurobiol.* - 2005 .- V. 76. - P. 213-235.
85. Mooney R, Penn AA, Gallego R and Shatz CJ. Thalamic relay of spontaneous retinal activity prior to vision.// *Neuron.* - 1996 .- V. 17. - P. 863-874.
86. Chandrasekaran AR, Plas DT, Gonzalez E and Crair MC. Evidence for an Instructive Role of Retinal Activity in Retinotopic Map Refinement in the Superior Colliculus of the Mouse.// *J Neurosci.* - 2005 .- V. 25. - P. 6929-6938.
87. Grubb MS, Rossi FM, Changeux JP and Thompson ID. Abnormal functional organization in the dorsal lateral geniculate nucleus of mice lacking the beta 2 subunit of the nicotinic acetylcholine receptor.// *Neuron.* - 2003 .- V. 40. - P. 1161-1172.
88. McLaughlin T, Torborg CL, Feller MB and O'Leary DD. Retinotopic map refinement requires spontaneous retinal waves during a brief critical period of development.// *Neuron.* - 2003 .- V. 40. - P. 1147-1160.
89. Mrcsic-Flogel TD, Hofer SB, Creutzfeldt C, Cloez-Tayarani I, Changeux JP, Bonhoeffer T and Hubener M. Altered map of visual space in the superior colliculus of mice lacking early retinal waves.// *J Neurosci.* - 2005 .- V. 25. - P. 6921-6928.
90. Muir-Robinson G, Hwang BJ and Feller MB. Retinogeniculate axons undergo eye-specific segregation in the absence of eye-specific layers.// *J Neurosci.* - 2002 .- V. 22. - P. 5259-5264.
91. Penn AA, Riquelme PA, Feller MB and Shatz CJ. Competition in retinogeniculate patterning driven by spontaneous activity.// *Science.* - 1998 .- V. 279. - P. 2108-2112.
92. Shatz CJ and Stryker MP. Prenatal tetrodotoxin infusion blocks segregation of retinogeniculate afferents.// *Science.* - 1988 .- V. 242. - P. 87-89.
93. Stellwagen D and Shatz CJ. An instructive role for retinal waves in the development of retinogeniculate connectivity.// *Neuron.* - 2002 .- V. 33. - P. 357-367.
94. Nicol X, Voyatzis S, Muzerelle A, Narboux-Neme N, Sudhof TC, Miles R and Gaspar P. cAMP oscillations and retinal activity are permissive for ephrin signaling during the establishment of the retinotopic map.// *Nat Neurosci.* - 2007 .- V. 10. - P. 340-347.
95. Cang J, Renteria RC, Kaneko M, Liu X, Copenhagen DR and Stryker MP. Development of precise maps in visual cortex requires patterned spontaneous activity in the retina.// *Neuron.* - 2005 .- V. 48. - P. 797-809.
96. Hanganu IL, Ben Ari Y and Khazipov R. Retinal waves trigger spindle bursts in the neonatal rat visual cortex.// *J Neurosci.* - 2006 .- V. 26. - P. 6728-6736.
97. Colonnese MT and Khazipov R. "Slow activity transients" in infant rat visual cortex: a spreading synchronous oscillation patterned by retinal waves.// *J Neurosci.* - 2010 .- V. 30. - P. 4325-4337.

98. Allene C, Cattani A, Ackman JB, Bonifazi P, Aniksztejn L, Ben-Ari Y and Cossart R. Sequential generation of two distinct synapse-driven network patterns in developing neocortex.// *J Neurosci.* - 2008. - V. 28. - P. 12851-12863.
99. Rheims S, Minlebaev M, Ivanov A, Represa A, Khazipov R, Holmes GL, Ben Ari Y and Zilberter Y. Excitatory GABA in rodent developing neocortex in vitro.// *Journal of Neurophysiology.* - 2008. - V. 100. - P. 609-619.
100. Chiu C and Weliky M. Relationship of correlated spontaneous activity to functional ocular dominance columns in the developing visual cortex.// *Neuron.* - 2002. - V. 35. - P. 1123-1134.
101. Chiu C and Weliky M. Spontaneous activity in developing ferret visual cortex in vivo.// *J Neurosci.* - 2001. - V. 21. - P. 8906-8914.
102. Colonnese MT and Khazipov R. "Slow activity transients" in infant rat visual cortex: a spreading synchronous oscillation patterned by retinal waves.// *J Neurosci.* - 2010. - V. 30. - P. 4325-4337.
103. Colonnese MT, Kaminska A, Minlebaev M, Milh M, Bloem B, Lescure S, Moriette G, Chiron C, Ben-Ari Y and Khazipov R. A conserved switch in sensory processing prepares developing neocortex for vision.// *Neuron.* - 2010. - V. 67. - P. 480-498.
104. Khazipov R, Ragozzino D and Bregestovski P. Kinetics and Mg^{2+} block of *N*-methyl-D-aspartate receptor channels during postnatal development of hippocampal CA3 pyramidal neurons.// *Neuroscience.* - 1995. - V. 69. - P. 1057-1065.
105. Chittajallu R and Isaac JT. Emergence of cortical inhibition by coordinated sensory-driven plasticity at distinct synaptic loci.// *Nat Neurosci.* - 2010. - V. 13. - P. 1240-1248.
106. Freund T and Buzsaki G. Interneurons of the hippocampus.// *Hippocampus.* - 1996. - V. 6. - P. 345-470.
107. Wang XJ. Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition.// *Physiol Rev.* - 2010. - V. 90. - P. 1195-1268.
108. Bartos M, Vida I and Jonas P. Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks.// *Nat Rev Neurosci.* - 2007. - V. 8. - P. 45-56.
109. Buzsaki, G. *Rhythms of the Brain.* Oxford University Press. 2006.
110. Luhmann HJ and Prince DA. Postnatal maturation of the GABAergic system in rat neocortex.// *J Neurophysiol.* - 1991. - V. - P. 247-263.
111. Yuste R and Katz LC. Control of postsynaptic Ca^{2+} influx in developing neocortex by excitatory and inhibitory neurotransmitters.// *Neuron.* - 1991. - V. 6. - P. 333-344.
112. Owens DF, Boyce LH, Davis MB and Kriegstein AR. Excitatory GABA responses in embryonic and neonatal cortical slices demonstrated by gramicidin perforated-patch recordings and calcium imaging.// *J Neurosci.* - 1996. - V. 16. - P. 6414-6423.
113. Yamada J, Okabe A, Toyoda H, Kilb W, Luhmann HJ and Fukuda A. Cl⁻ uptake promoting depolarizing GABA actions in immature rat neocortical neurones is mediated by NKCC1.// *The Journal of Physiology Online.* - 2004. - V. 557. - P. 829-841.
114. LoTurco JJ, Owens DF, Heath MJ, Davis MB and Kriegstein AR. GABA and glutamate depolarize cortical progenitor cells and inhibit DNA synthesis.// *Neuron.* - 1995. - V. 15. - P. 1287-1298.
115. Tyzio R, Cossart R, Khalilov I, Minlebaev M, Hubner CA, Represa A, Ben Ari Y and Khazipov R. Maternal Oxytocin Triggers a Transient Inhibitory Switch in GABA Signaling in the Fetal Brain During Delivery.// *Science.* - 2006. - V. 314. - P. 1788-1792.
116. Ben Ari Y, Gaiarsa JL, Tyzio R and Khazipov R. GABA: A Pioneer Transmitter That Excites Immature Neurons and Generates Primitive Oscillations.// *Physiol Rev.* - 2007. - V. 87. - P. 1215-1284.

117. Smith SL and Trachtenberg JT. Experience-dependent binocular competition in the visual cortex begins at eye opening.// *Nat Neurosci.* - 2007 .- V. 10. - P. 370-375.
118. White LE, Coppola DM and Fitzpatrick D. The contribution of sensory experience to the maturation of orientation selectivity in ferret visual cortex.// *Nature.* - 2001 .- V. 411. - P. 1049-1052.
119. Hubel DH and Wiesel TN. The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens.// *J Physiol (Lond).* - 1970 .- V. 206. - P. 419-436.
120. Blue ME and Parnavelas JG. The formation and maturation of synapses in the visual cortex of the rat. I. Qualitative analysis.// *J Neurocytol.* - 1983 .- V. 12. - P. 599-616.
121. Huttenlocher PR and Dabholkar AS. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex.// *J Comp Neurol.* - 1997 .- V. 387. - P. 167-178.
122. Bourgeois JP and Rakic P. Synaptogenesis in the occipital cortex of Macaque monkey devoid of retinal input from early embryonic stages.// *Suppl Eur J Neurosci.* - 1996 .- V. 8. - P. 942-950.
123. Milh M, Kaminska A, Huon C, Lapillonne A, Ben Ari Y and Khazipov R. Rapid Cortical Oscillations and Early Motor Activity in Premature Human Neonate.// *Cerebral Cortex.* - 2007 .- V. 17. - P. 1582-1594.