**Сравнительный анализ биомаркеров нарушений баланса нервного возбуждения и торможения при аутизме**

Проект будет направлен на исследование у детей с расстройствами аутистического спектра (РАС) потенциальных биомаркеров, которые позволили бы стратифицировать эту разнородную группу нарушений на основе доминирующего нейрофункционального дефицита: нарушения баланса нервного возбуждения и торможения (далее баланс В/Т). Целью проекта является сопоставление потенциальных мер баланса В/Т, основанных на электромагнитной активности мозга: несмотря на то, что несколько таких мер было предложено разными исследователями, их прямого сопоставления и верификации никогда не проводилось. В работе будет использоваться метод магнитной энцефалографии (МЭГ), который обладает наибольшей из всех существующих неинвазивных методов чувствительностью к широкому диапазону частот электромагнитной активности мозга, а также позволяет локализовать источники этой активности с

хорошим пространственным разрешением.

Бурное развитие нейронаук и успехи, достигнутые в моделировании молекулярных и клеточных механизмов РАС на животных, делают актуальным вопрос о 'трансляционных' исследованиях (Modi and Sahin, Nature Reviews, 2017; Tang et al, Nature Rev Neurosci, 2021). Эти исследования призваны оценить возможность выявления у людей с аутизмом аномалий нейронной активности и базовых сенсорных функций, сходных с теми, что свойственны линиям животных моделей с генетическими изменениями, ассоциированными с аутизмом. Подобные исследования могут помочь перенести многообещающие результаты направленного лечения «аутизма» с животных на человека, а также оптимизировать организацию клинических испытаний новых препаратов на пациентах с РАС. Несмотря на сходность поведенческих симптомов, РАС могут быть ассоциированы с разнонаправленным изменениям в функционировании мозга. Такая гетерогенность делает необходимым персонализированный подход к лечению и

ведет к крайней востребованности показателей ('биомаркеров'), позволяющих стратифицировать пациентов на основе доминирующего нейро-функционального дефицита и служащих объективными индикаторами эффекта медикаментозной терапии (Even et al, Front. Integr. Neurosci. 2019). Лидирующие ученые в области исследований РАС предполагают, что перспективным источником биомаркеров РАС и других нарушений развития (neurodevelopmental disorders) являются показатели нарушения баланса нервного возбуждения и торможения (Tang et al, Nature Rev Neurosci, 2021).

Действительно, несмотря на различие генетических факторов ассоциированных с РАС, они, в большинстве случаев, затрагивают работу тормозных нейронов, в особенности – 'парвальбумин-позитивных' (PV) интернейронов (Hashemi, et al, Cereb Cortex, 2017; Tang, Nature Rev Neurosci, 2021). PV интернейроны образуют синапсы на соме возбуждающих пирамидных клеток и их тормозное воздействие сильнее, чем у других типов тормозных нейронов. Исследования на животных показывают, что нарушение работы этих нейронов ведет к сдвигам баланса В/Т, нарушениям нейронной пластичности и к изменениям в поведении сходным с теми, что наблюдаются у пациентов с РАС. Интересно, что к симптомам аутизма могут вести смещения баланса В/Т как в сторону возбуждения, так и торможения (Sohal & Rubenstein, Molecular Psychiatry, 2019), что делает диагностику преимущественного направления и степени таких изменений важной для стратификации пациентов с целью персонализированного подхода к лечению.

В последнее время было предложено несколько 'функциональных' мер баланса В/Т. Гао с коллегами (Gao et al, Neuroimage, 2017) предположили, что оценить глобальное соотношение тормозной о возбуждающей активности в мозге можно на основе "неритмического” компонента спектра ЭЭГ/МЭГ, который экспоненциально падает с низких до высоких частот (1/f 'slope'). Основываясь на результатах компьютерного моделирования и исследованиях на животных они показали, что более резкое падение мощности с увеличением частоты связано со снижение отношения В/Т.

Также, на основе компьютерного моделирования недавно был предложен метод определения сдвигов баланса В/Т путем анализа долгосрочных временных корреляций амплитудной огибающей сигналов EEG или MEG и их соотношения с амплитудой сигнала (Bruning et al, Sci Reps, 2020). Потенциально высокоинформативной в отношении баланса В/Т является высокочастотные осцилляции популяций нейронов, (30-100 Гц, 'гамма') регистрируемые неинвазивно методами ЭЭГ и МЭГ. Гамма осцилляции генерируются локально, в цепях пирамидных нейронов и тормозных (PV) интернейронов; они напрямую связаны с нейронной

пластичностью (Brunet et al, PNAS, 2014) и чрезвычайно чувствительны к разнонаправленным сдвигам баланса В/Т (Buzsaki and Draguhn, Science, 2004). Так, исследования на животных моделях аутизма связывают высокую амплитуду гамма со смещением баланса В/Т в сторону возбуждения (Yizhar еt al, Nature, 2011), а низкую – торможения (Bitzenhofer et al, Neuron, 2021). В серии работ было показано, что в зрительной коре человека информативной в отношении баланса В/Т может являться не столько абсолютная мощность гамма колебаний, сколько их модуляция силой сенсорного входа (Orekhova et al, Sci Reps, 2018; Orekhova et al, Human Brain Mapping, 2019; Orekhova et al, Plos One, 2020; Orekhova et al, Neuroimage, 2020; Manyukhina et al, Sci Reps, 2021).

Таким образом, в последнее время было предложено несколько потенциальных нейрофизиологических мер баланса В/Т. Высокий интерес к таким мерам со стороны фармакологических кампаний ведет к возможности коммерциализации продуктов научной деятельности в этой области. Важным лимитирующим фактором практического применения, однако, является ограниченная доказательная база таких мер. Их эффективность при аутизме не

исследована, а сопоставления перечисленных потенциальных биомаркеров баланса В/Т не проводилось. Для большинства мер не проводилось также сопоставления с поведенческими показателями, зависящими от эффективности торможения.

В данной работе мы предлагаем провести такой анализ. Для регистрации активности мозга мы планируем использовать метод МЭГ, который несравненно лучше 'видит' быструю активность, чем ЭЭГ (Muthukumaraswamy, Front Hum Neurosci, 2013). Высокое пространственное разрешение метода МЭГ позволит нам также локализовать полученные эффекты.

Единственная в России многоканальная установка МЭГ находится в Московском Психолого-Педагогическом Университете (МГППУ) с которым аффилированы участники проекта. Наша группа имеет богатый опыт в использования метода МЭГ, что подтверждено публикациями в международных журналах первого квартиля (Q1). Данное исследование позволит оценить перспективы использования метода МЭГ для диагностики преимущественного типа нарушения нейронной активности (сдвиг баланса В/Т в сторону возбуждения или торможения). Оно явится важным этапом в разработке биомаркеров нарушений, ассоциированных с различными формами РАС. Предполагаемые результаты будут иметь важное значение для трансляционных исследований, связывающих достижения нейронаук с новыми подходами к диагностике и лечению не только аутистических расстройств но и других нейропсихических расстройств ассоциированных со сдвигами баланса В/Т в головном мозге.