

УДК 591.18

АКТИВНОСТЬ МОЗГА НА ЭМБРИОНАЛЬНЫХ ЭТАПАХ РАЗВИТИЯ

Д.Р. Ахметшина, Г.Р. Валеева, М. Колоннезе, Р.Н. Хазипов

Аннотация

Активность мозга плода человека уникальна и выполняет совсем иные, чем у зрелого организма, функции. Основной функцией зрелого мозга является создание модели окружающего мира и себя в нем – модели, являющейся основой нашего сознания и обеспечивающей возможность анализировать потоки информации, поступающей в мозг извне и изнутри организма, и генерировать систему команд, определяющих наше поведение. Осуществление этих функций обеспечивает коррелированная во времени активность миллиардов нейронов, связанных друг с другом в комплексные ансамбли. Начало процесса наиболее интенсивного формирования нейрональных сетей у человека происходит еще до рождения – во время второй половины беременности, и ребенок рождается с уже вполне сформированным каркасом центральной нервной системы, которая способна получать, перерабатывать и запоминать информацию из внешнего мира. В настоящем обзоре обсуждается то, каким образом работает мозг плода и как эта ранняя активность участвует в сборке нервной системы.

Ключевые слова: развитие, новорожденный, кора головного мозга, электроэнцефалография.

Введение

В процессе развития миллиарды нейронов формируют специфические синаптические контакты друг с другом для того, чтобы в результате сформировать наш функциональный думающий мозг. В то время как общая схема синаптических связей в определенной степени закодирована в генах, коррелированная активность нейронов на ранних этапах развития играет не менее важную, чем гены, роль в формировании нейрональных сетей. Понимание того, как формируются эти сети и каким образом ранняя активность участвует в этом процессе крайне важно, поскольку нарушение ранней коррелированной активности нейронов может являться причиной возникновения многочисленных неврологических расстройств. Данная проблема содержит два ключевых вопроса: когда формируются анатомические связи между различными областями мозга и когда нейронные сети достигают достаточного уровня развития для обеспечения функций, свойственных мозгу взрослого организма? Последний вопрос особенно важен, потому что свойства нейронных сетей непрерывно изменяются в процессе развития. В исследованиях на животных было показано, что в начале своего формирования нейронные сети обладают рядом свойств, которые являются временными и позволяют генерировать локальную спонтанную активность, несмотря на ограниченное количество межнейронных связей и отсутствие

функциональных связей, характерных для взрослого организма [1]. Например, изолированные срезы коры и гиппокампа грызунов в ходе первой недели постнатального развития проявляют различные формы сетевой активности нейронов [2, 3]. Кроме того, известно, что сетчатка глаза и слуховая улитка генерируют кратковременные всплески активности, синхронизирующие разряды нейронов в локальных популяциях нейронов коры на сверхмедленной временной шкале [4–6]. Сенсомоторные системы могут также вовлекаться в подобный процесс, однако вместо спонтанной активности органа чувств сенсорный вход в кору обеспечивается миоклоническими подергиваниями различных мышц, вызванными спонтанными всплесками активности нейронов в спинном мозге [7, 8]. Таким образом, данные, полученные в экспериментах на животных, говорят о существовании выраженной спонтанной активности на раннем этапе развития, соответствующем внутриутробному периоду развития у человека. Далее нами будут рассматриваться доказательства того, что эта активность не является эквивалентом спонтанной активности у взрослых, в отношении как механизмов генерации, так и выполняемых функций.

1. Спонтанная активность у новорожденных и взрослых

У человека момент рождения приходится на середину периода наиболее интенсивного синаптогенеза в коре, который длится до конца первого года после рождения [9]. Этот всплеск синаптогенеза совпадает со значительными изменениями во временной организации активности (укорочением периодов молчания) и созреванием самих паттернов активности. Так, многие «незрелые» электрографические элементы электроэнцефалограммы (ЭЭГ) исчезают в первые два месяца, а взрослые паттерны активности, включая сонные веретена, дельта-волны и устойчивые гамма-осцилляции, появляются в течение первого года постнатального развития [10–12]. Все эти данные предполагают, что некоторые важные свойства сенсорных сетей формируются *in utero*, в то время как развитие горизонтальных ассоциативных связей, вероятно, является частью процессов, которые происходят в постнатальном периоде развития.

С технической точки зрения характеристика паттернов активности мозга плода является весьма нетривиальной экспериментальной задачей. Из-за технических сложностей, возникающих при попытке регистрации ЭЭГ и магнитоэнцефалограммы (МЭГ) через стенку матки, основным подходом для решения данной задачи является запись ЭЭГ у недоношенных новорожденных детей. В связи с этим возникает вопрос, идентична ли кортикальная активность недоношенных новорожденных активности коры мозга плода *in utero*? Несомненно, внеутробная среда сильно отличается от внутриутробной, что стимулирует развитие функций многих систем (сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной) после рождения, независимо от гестационного возраста новорожденного. Однако главные характеристики ЭЭГ недоношенных детей, используемые для клинического обследования определяются гестационным, а не постнатальным возрастом новорожденного [10], а продолжительность пребывания *ex utero* не оказывает существенного влияния на возрастные изменения, происходящими с ЭЭГ при созревании мозга. Более того, как показывают МЭГ-исследования, временная организация спонтанной активности плода в значительной

степени соответствует данным, полученным на недоношенных новорожденных того же гестационного возраста [13, 14]. Существует, однако, ряд оговорок. Некоторые неврологические показатели недоношенных новорожденных бывают повышенными, тогда как другие остаются неизменными, или их появление бывает задержанным в развитии и зависит от факторов внешней среды [12, 15]. Кроме того, плод под влиянием материнских гормонов и в отсутствие внешних стимулов находится в условиях, способствующих состоянию сна. Несмотря на эти нюансы, ЭЭГ здоровых недоношенных новорожденных детей можно считать близким подобием мозговой активности плода.

Исследование механизмов развития нейрональных сетей требует выбора подходящей экспериментальной модели. Пионерские исследования, описывающие феноменологию развития ЭЭГ, проводились на плодах и новорожденных детенышах свиней, овец, морских свинок, кошек, кроликов, крыс и собак [16–28]. Эти исследования привели к выводу о том, что созревание паттернов ЭЭГ происходит одинаково у разных видов животных и определяется не моментом рождения, а периодом развития. У всех видов животных самые ранние паттерны активности представляют собой вспышки активности длительностью около 1 с, перемежающиеся периодами молчания нейронов, которые могут длиться до 10 с. Межполушарная синхронизация при этом отсутствует. Кроме того, не наблюдается никаких изменений, связанных с циклом сон – бодрствование. Как описывал в своей книге Р.Дж. Эллингсон, в ходе дальнейшего постнатального развития паттерны ЭЭГ претерпевают ряд универсальных возрастных изменений: (1) чем старше возраст, тем менее выраженной становится низкочастотная активность; (2) частота ритмической (альфа или альфа-подобной) активности во время бодрствования повышается с возрастом; (3) по мере взросления налаживается межполушарная синхронизация активности; (4) общая амплитуда активности увеличивается в ходе периода младенчества, а затем уменьшается ближе к взрослому возрасту; и (5) с возрастом организация паттернов активности в состоянии сна становится более сложной [29]. Дж. Пампильоне также отмечал, что эволюция характеристик ЭЭГ по мере взросления не является непрерывным равномерным процессом, а происходит скачкообразно и характеризуется наличием фаз плато длительностью от нескольких дней до нескольких недель, которые сменяются периодами быстрых изменений, длящихся не более нескольких дней до момента достижения следующей фазы плато [24]. Очередная фаза плато может продлиться до нескольких недель или месяцев, пока снова не сменится периодом быстрых изменений, достигнув в конечном счете стадии взрослого организма. Поэтому процесс эволюции больше напоминает, скорее, серию неравномерных изменений, чем плавную кривую.

В недавних исследованиях предпринимались попытки продвинуться дальше описания феноменологии и получить представление о механизмах ранних паттернов активности и их физиологической роли в развитии мозга. В рамках этих исследований в качестве модели для изучения развития ЭЭГ использовались в основном новорожденные грызуны (крысы и мыши), реже хорьки. Стоит отметить, что значительным преимуществом использования экспериментальных моделей является возможность использования инвазивных методов, включая интракортикальную и внутриклеточную регистрации, а также методы визу-

ализации (динамическая бифотонная микроскопия, потенциал-чувствительные зонды) и фармакологические и генетические подходы для определения механизмов генерации ранней активности и их роли в развитии мозга [30]. Потомство у крыс и мышей рождается гораздо менее зрелым, чем у человека [31]. Несмотря на сложность прямых сравнений между человеком и грызунами, уровень развития мозга крысы в момент рождения (P0, P – постнатальный день) можно, с некоторыми допущениями, сравнивать с уровнем развития коры человеческого плода в середине гестационного периода [31]. Между тем данные многофакторного анализа, учитывающего нейрогенетический возраст [31], не согласуются с данными прямого сравнения паттернов нейрональной активности у людей и крыс относительно их эквивалентности в момент рождения [32]. Причиной этого, отчасти, является то, что различные области мозга развиваются не одновременно – даже у приматов наблюдаются выраженные различия в развитии корковых структур относительно подкорковых [33]. Предполагается, что уровень развития гиппокампа в момент рождения ребенка соответствует 5–7-му дню постнатального развития (P5–7) у крысы [34]. Однако в первичных сенсорных областях коры момент появления и ход развития таких процессов, как интенсивность синаптогенеза и изменение активности нейронов, отличаются от хронологии других показателей развития. Так, уровень функционального развития зрительной коры у доношенного новорожденного человека в момент рождения приблизительно соответствует 12–14-му дню постнатального развития крыс или мышей (интересно, что также это совпадает с открытием глаз у этих животных).

Согласно исследованиям, проведенным на животных с помощью инвазивных методов регистрации, активность нейронов в первичных областях сенсорной системы во время пренатального периода развития кардинально отличается от активности взрослого организма. В частности, если у взрослого организма генерация активности происходит благодаря развитым кортико-кортикальным связям под модулирующим воздействием нейромедиаторных систем [35, 36], то в развивающихся сенсорных сетях активность запускается в основном благодаря спонтанной активности на периферии в сочетании со специфическими свойствами таламокортикальных сетей, присущими лишь раннему периоду развития. Далее будут представлены доказательства существования описанного феномена, а также будут подробно рассмотрены два свойства спонтанной активности развивающегося мозга: 1) отсутствие непрерывной активности интракортикального происхождения, в результате чего активность представлена в виде дискретных паттернов, и 2) генерация уникальных кортикальных паттернов активности, свойственных исключительно раннему периоду онтогенеза.

2. Прерывистая временная организация ранней активности

Мозг взрослого организма всегда активен, однако модуляция паттернов и количества этой активности такими факторами, как уровень бодрствования, наличие умственных задач и влияние сенсорного входа, не одинакова в различных областях мозга [37]. В основе формирования карт функциональных связей в мозге лежат периодические изменения текущей активности на сверхмедленной временной шкале (с частотой около 0.01–0.2 Гц). Такие изменения представляют

собой скорее нарастание и затухание, чем полная остановка и последующее возобновление активности [38–43]. Со времен первых электрографических регистраций активности от поверхности кожи головы у новорожденных детей, описанных в работах К. Дрейфус-Бризак и Н. Монó в 1965 г. [44] и К. Дрейфус-Бризак с соавторами в 1956 г. [45], выраженная сверхмедленная модуляция активности была также обнаружена у недоношенных новорожденных детей. Однако при близком рассмотрении оказывается, что характер этой активности коренным образом отличается от активности взрослого организма: она возникает не вследствие модуляции активности, а как результат чередования периодов полного молчания и активности нейронной сети. Такая временная организация активности у недоношенных новорожденных была названа *tracé discontinu* (фр. – прерывистая линия) и является наиболее выраженной в течение второй половины периода гестации, особенно во время сна. Во время *tracé discontinu* кортикальная ЭЭГ организована в виде всплесков активности, чередующихся с периодами изоэлектрической ЭЭГ, которые могут длиться десятки секунд [46]. По мере взросления организма ровные участки ЭЭГ между всплесками становятся все более короткими, сначала во время активного (пред-БДГ) сна, а затем и во время глубокого сна. К 30-й неделе после зачатия периоды *tracé discontinu* начинают чередоваться с периодами низкоамплитудных колебаний (характерных для непрерывной активности), наблюдаемыми между всплесками. Постепенно эти периоды, так называемые *tracé alternant* (фр. – переменчивая линия), становятся типичными паттернами, что приводит к возникновению более продолжительных периодов непрерывной активности. При этом непрерывная активность наблюдается начиная с 1–2-го месяца после рождения [10].

Таким образом, сверхмедленная модуляция активности у недоношенных новорожденных детей является результатом очевидного прерывания активности, тогда как у взрослых – результатом менее радикальных изменений в виде периодичного усиления и спада активности. В недавних исследованиях на грызунах рассматривался вопрос о том, действительно ли данные изоэлектрические периоды «молчания» на ЭЭГ являются следствием неактивности нейронной сети или же они соответствуют асинхронной активности нейронов, которая слабо детектируется при регистрации с поверхности головы. Внеклеточная регистрация потенциалов действия (ПД) десятков нейронов, располагающихся вблизи регистрирующей электрод (или MUA; от англ. *multiple unit activity*), показала, что нейроны соматосенсорной и зрительной коры крыс практически не генерируют ПД во время изоэлектрических периодов ЭЭГ (рис. 1). В соответствии с этими данными внутриклеточная регистрация активности отдельных нейронов с помощью метода локальной фиксации потенциала (*patch-clamp*), выявила, что во время изоэлектрических периодов ЭЭГ нейроны находятся в состоянии молчания, получая очень мало синаптических входов и сохраняя неизменным свой мембранный потенциал покоя (МПП) [7, 32, 47]. Это означает, что изоэлектрические периоды ЭЭГ отражают синхронное «молчание» нейронов, которое никогда не наблюдается во взрослом здоровом организме. У взрослых наиболее близким к описанному состоянию «коллективного молчания» нейронов коры являются так называемые DOWN-states, характерные для бессознательного состояния, наблюдаемого во время медленноволнового сна или вызванного

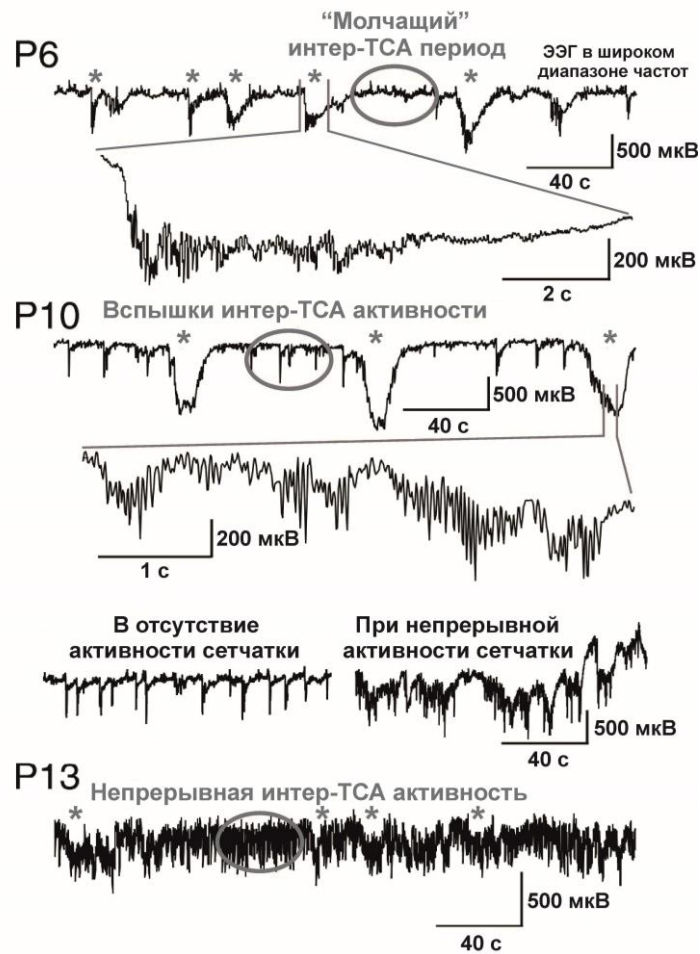


Рис. 1. Развитие спонтанной активности в зрительной коре крысы. ЭЭГ-регистрация спонтанной активности на глубине четвертого слоя коры крыс трех разных возрастов, приблизительно соответствующих середине периода гестации (P6), третьему триместру (P10) и околородовому периоду (P13) у человека. Регистрация полевого потенциала в режиме постоянного тока демонстрирует динамику сверхмедленной активности. В течение первой постнатальной недели активность представляет собой периодически повторяющиеся сверхмедленные волны, содержащие внутри себя быстрые (альфа-бета) осцилляции и дельта-волны, вместе называемые *delta brushes*, или веретенообразными вспышками (P6). Данные события часто объединяются вместе, формируя транзистенты спонтанной активности (TSA). В промежутках между TSA (интер-TSA) кортикальные сети практически «молчат». TSA сохраняются в течение второй постнатальной недели (P10), однако в этом возрасте в промежутках между TSA появляются короткие вспышки активности. Устранение активности сетчатки приводит к исчезновению TSA, тогда как короткие вспышки активности остаются (P10, *ниже слева*). Напротив, инициация непрерывной активности сетчатки с помощью фармакологических агентов вызывает непрерывную TSA-активность в коре (P10, *ниже справа*). Таким образом, TSA (и, следовательно, 90% внеклеточно регистрируемых ПД) генерируются в коре не спонтанно, генерация TSA запускается сетчаткой, в то время как короткие вспышки активности возникают как истинная эндогенная спонтанная активность таламокортикальных сетей. Непрерывная интер-TSA-активность появляется в конце второй постнатальной недели (P13), а величина TSA, ставших теперь редкими, уменьшается

анестезией. У взрослых естественные DOWN-states, наблюдаемые во время сна, имеют длительность порядка сотен миллисекунд [37], в то время как у новорожденных крыс и недоношенных новорожденных детей могут длиться десятки секунд. Колебания между периодами деполяризации нейронов (так называемыми UP-states), связанной со шквалистой синаптической активностью, и DOWN-states образуют медленные волны ЭЭГ [48]. Отсюда происходит название стадии сна, во время которой обычно и наблюдаются медленные волны.

Почему в незрелых нейронных сетях возникают такие длительные периоды молчания? Исследования, проведенные на взрослых животных с помощью внутриклеточной регистрации активности нейронов, показывают, что DOWN-states возникают, когда общий уровень возбуждения в кортикальной сети падает ниже критического уровня, необходимого для поддержания UP-states, что дает возможность нейронам вернуться к своему МПП [49–51]. Возможно, что вследствие более низкой плотности межнейронных связей незрелой сети требуется более мощная активация для перехода в UP-state, поэтому такие сети дольше пребывают в периодах молчания. К тому же, если вместе с этим учесть приводимые далее свидетельства того, что активность в незрелой сенсорной коре в основном связана с таламической афферентацией, оказывается, что в фетальный период развития для кортикальных сетей характерно скорее полное молчание, чем непрерывная «спонтанная» активность здоровой коры взрослого организма.

3. Уникальные паттерны кортикальной активности недоношенных новорожденных

Мы рассмотрели различия в природе сверхмедленных осцилляций в раннем периоде развития и у взрослых, а именно чередование периодов сетевого молчания и активности, характерное для незрелого мозга, в противоположность градуальному нарастанию и затуханию текущей активности у взрослых. Следующий вопрос заключается в том, являются ли вспышки активности, прерывающие молчание сети, фрагментами интракортикальной активности, аналогичной спонтанной активности взрослого организма, или активностью качественно иного рода? Вдобавок к описанным выше идеям Дж. Пампильоне ряд фактов свидетельствует в пользу последнего. В частности, (1) эти вспышки активности имеют уникальные электрографические свойства, (2) модуляция ранней кортикальной активности, обусловленная сном и уровнем бодрствования, слабо развита, (3) спонтанная активность взрослого организма не происходит в процессе развития от вспышек активности незрелого мозга и (4) исследования, проведенные в сенсорной коре, показывают, что механизмы генерации ранней и взрослой форм спонтанной активности также различаются.

3.1. Появление. У взрослых паттерны кортикальной активности отличаются разнообразием и модулируются уровнем бодрствования. Примерами являются дельта-волны, амплитуда которых нарастает по мере увеличения глубины медленноволнового сна, веретенообразные осцилляции во время дремоты, альфа-осцилляции при закрытых глазах и осцилляции в гамма-частотном диапазоне во время сенсорного восприятия в состоянии бодрствования [52]. У недоношенных новорожденных детей не обнаружено гомологов ни одного из этих паттернов

активности. Вместо этого преобладающими паттернами кортикальной активности недоношенного являются несколько уникальных ритмичных осцилляций и прерывистых быстрых событий, наблюдаемых в строго определенном возрасте. Как уже было сказано, эти паттерны активности незрелого мозга отличаются невосприимчивостью к модуляции, обусловленной специфичной формой поведения или уровнем бодрствования. Поскольку по структуре и встречаемости они четко отличаются от взрослых паттернов активности, этим паттернам были даны уникальные названия, такие как *temporal theta bursts* (англ. – височные тета-вспышки), *encoches frontales* (фр. – лобные зубцы) и *delta brushes* (англ. – дельта-щеточки) [10, 53]. Самая ранняя активность, детектируемая на 24–25-й постменструальной неделе (самый ранний возраст, в котором можно проводить регистрацию, дающую достоверные результаты), возникает на клинической ЭЭГ в виде прерывистых дельта-волн, гладких или несущих внутри себя более высокочастотные ритмы. К седьмому месяцу эти медленные осцилляции, как правило, начинают смешиваться с более быстрыми ритмами и изобилуют в центральных, височных и затылочных областях. Их затухание происходит в первую очередь в центральных областях и в последнюю – в затылочной ближе к моменту рождения.

На сегодняшний день наше понимание организации и развития ранних паттернов активности является неполным. В ходе недавних исследований, в которых регистрация проводилась в режиме постоянного тока (DC), позволяющего наблюдать модуляцию активности в широком временном диапазоне, было обнаружено, что *delta brushes* и другие быстрые осцилляции часто возникают последовательно одна за другой в пределах негативного потенциала необычно большой амплитуды (до 800 мкВ) [54]. При стандартной регистрации такие медленные компоненты ЭЭГ не наблюдаются вследствие использования обычных высокочастотных (> 0.5–1 Гц) фильтров. В указанных исследованиях говорится о необходимости рассматривать различные осцилляции в виде составляющих их дискретных событий, таких как индивидуальные *delta brushes*, а также о том, что такие события лучше считать отдельным классом уникальных возрастных событий, именуемых транзидентами спонтанной активности (ТСА), которые состоят из медленных и сверхмедленных волн, группирующих быстрые осцилляции различной частоты [55].

3.2. Модуляция. Кортикальная активность у недоношенных новорожденных детей практически не меняется при изменении уровня бодрствования. Приблизительно до 32-й недели беременности как спокойный, так и активный сон (считающиеся эквивалентами медленноволнового и БДГ сна, соответственно), слабо различимы на ЭЭГ и, как уже отмечалось, характеризуются присутствием выраженных дельта-волн, *delta brushes* и ТСА. К 32-й неделе дельта-активность все чаще ограничивается периодами спокойного сна, а отличительной чертой активного сна становится быстрая низкоамплитудная активность, хотя 30% сна в этом возрасте по-прежнему нельзя отнести к определенному типу, поскольку он обладает характеристиками обеих стадий сна [10]. Этот возрастной паттерн активности наблюдается и у новорожденных крыс, у которых кортикальная активность также малочувствительна к модулирующим воздействиям. У крыс

кортикальная ЭЭГ в состоянии сна начинает отличаться от регистрируемой в состоянии бодрствования наличием дельта-активности приблизительно с P10–11, и эти отличия становятся ярко выраженными в конце второй постнатальной недели [22, 56–58].

3.3. Возрастные особенности. Для того чтобы утверждать, что активность незрелого мозга и мозга взрослого организма – независимые явления, не достаточно одних лишь внешних различий ЭЭГ-паттернов. Функционально и механистически схожие паттерны активности могут внешне выглядеть по-разному в результате изменений, происходящих в нейронной сети, или даже в зависимости от положения регистрирующего электрода относительно источника тока, генерируемого во время сетевого события. В этом случае следовало бы ожидать того, что ранние паттерны активности в процессе развития организма превращаются в паттерны активности взрослого мозга. Однако все изученные к настоящему моменту случаи говорят об обратном. В первых исследованиях, идентифицировавших *delta brushes* у недоношенных новорожденных, отмечалось их структурное сходство с сонными веретенами [59–61]. Несмотря на это, вскоре стало очевидно, что *delta brushes* не превращаются в процессе развития в сонные веретена, поскольку сонные веретена появляются лишь спустя два полных месяца после исчезновения *delta brushes* [62]. В соответствии с этими клиническими данными сонные веретена в срезах таламуса хорьков и мышей также возникают после исчезновения *delta brushes* [63, 64]. Другим примером является гамма-осцилляция, которую рассматривают как возможный механизм синхронизации активности в горизонтальных кортикальных сетях, а также как механизм, обеспечивающий взаимосвязь между удаленными областями коры, необходимую для процессов восприятия и мышления у взрослых [52]. Несмотря на то что согласно традиционным представлениям гамма-осцилляции возникают относительно поздно в развитии, в недавних исследованиях четко выраженные локальные осцилляции в гамма-частоте были обнаружены у новорожденных крыс [65]. Ранние гамма-осцилляции (РГО) можно наблюдать лишь в определенный период развития, хотя по частоте и амплитуде вызванные сенсорной стимуляцией РГО не отличаются от гамма-активности взрослых. РГО исчезают в конце первой постнатальной недели развития, тогда как гамма-осцилляции, характерные для взрослых, появляются не ранее чем через некоторое время (дни) после исчезновения РГО, что свидетельствует против идентичности этих двух видов активности. Третьим примером являются ТСА, о которых говорилось выше. С увеличением гестационного возраста ТСА становятся более длительными и низкоамплитудными [32, 66], поэтому можно предположить, что непрерывная кортикальная активность у взрослых могла бы происходить от удлинненных ТСА, объединившихся в непрерывную активность в ходе развития. Однако при тщательном анализе активности, регистрируемой в режиме постоянного тока у людей и крыс, оказывается, что непрерывная активность коры в состоянии покоя у взрослых возникает на участках ЭЭГ, соответствующих прежним периодам молчания между ТСА, а не развивается из удлиннившихся ТСА (рис. 1). Кроме того, нет никаких сведений относительно существования феномена трансформации известных паттернов ранней активности в сетевую

активность взрослых. В то же время детальный анализ активности незрелого мозга показывает их полную временную независимость от кортикальной активности взрослого организма.

3.4. Механизмы генерации. Последним аргументом в пользу доказательства разнородности ранних и взрослых форм спонтанной активности является то, что у них фундаментально различные механизмы возникновения и генерации ритма. Наглядным примером является кортикальная гамма-осцилляция. У новорожденных грызунов гамма-осцилляции принимают форму РГО и определяются главным образом гамма-ритмическим возбуждением, приходящим из таламуса. У взрослых необходимым условием для генерации гамма-осцилляций является наличие перисоматического торможения в коре [65]. Вследствие различий в механизмах генерации РГО и гамма-осцилляций взрослых физиологическая роль, которую они выполняют, также различна. Если РГО способствуют синхронизации топографически скоординированных таламических и кортикальных нейронов по вертикальным связям, необходимой для развития таламокортикальных функциональных единиц, то у взрослых гамма-осцилляции синхронизируют удаленные области коры посредством горизонтальных связей и локального перисоматического торможения. На сегодняшний день еще нет полного представления о таламическом и кортикальном генераторах ритма ранних паттернов спонтанной активности. Однако не вызывает сомнений то, что практически вся активность в незрелой сенсорной коре запускается извне таламусом. Это является еще одним отличием от спонтанной активности у взрослых, которое будет рассматриваться в следующем разделе.

4. Доминирующая роль сенсорной периферии в генерации спонтанной активности на ранних этапах развития

Для того чтобы ответить на вопрос о том, что лежит в основе механизма генерации спонтанной кортикальной активности у новорожденных – интракортикальные связи, как у взрослых, или спонтанная активность в сенсорном органе, проводились исследования на соматосенсорной и зрительной коре мозга крыс и хорьков. Эти исследования показали, что большая часть кортикальных паттернов в течение раннего периода развития запускается активностью, генерируемой спонтанно на периферии сенсорной системы, а не в самой коре. Благодаря анализу электрографической структуры кортикальной активности, вызванной сенсорной стимуляцией, у новорожденных крыс и недоношенных новорожденных детей были получены доказательства того, что генерация спонтанной активности у новорожденного ребенка или плода может также происходить за счет активации сенсорной периферии.

Это доминирование периферии как основного триггера кортикальной активности было впервые обнаружено в первичной соматосенсорной коре у крыс, у которых спонтанные подергивания мышц ассоциируются с локальными кратковременными вспышками ритмической (5–25 Гц) активности в коре, исходно называемыми «веретенообразными вспышками» [7] (рис. 2, *a*). Использование техники регистрации кортикальной активности в широком диапазоне частот позволило выявить наличие очень больших (достигающих 1 мВ) негативных

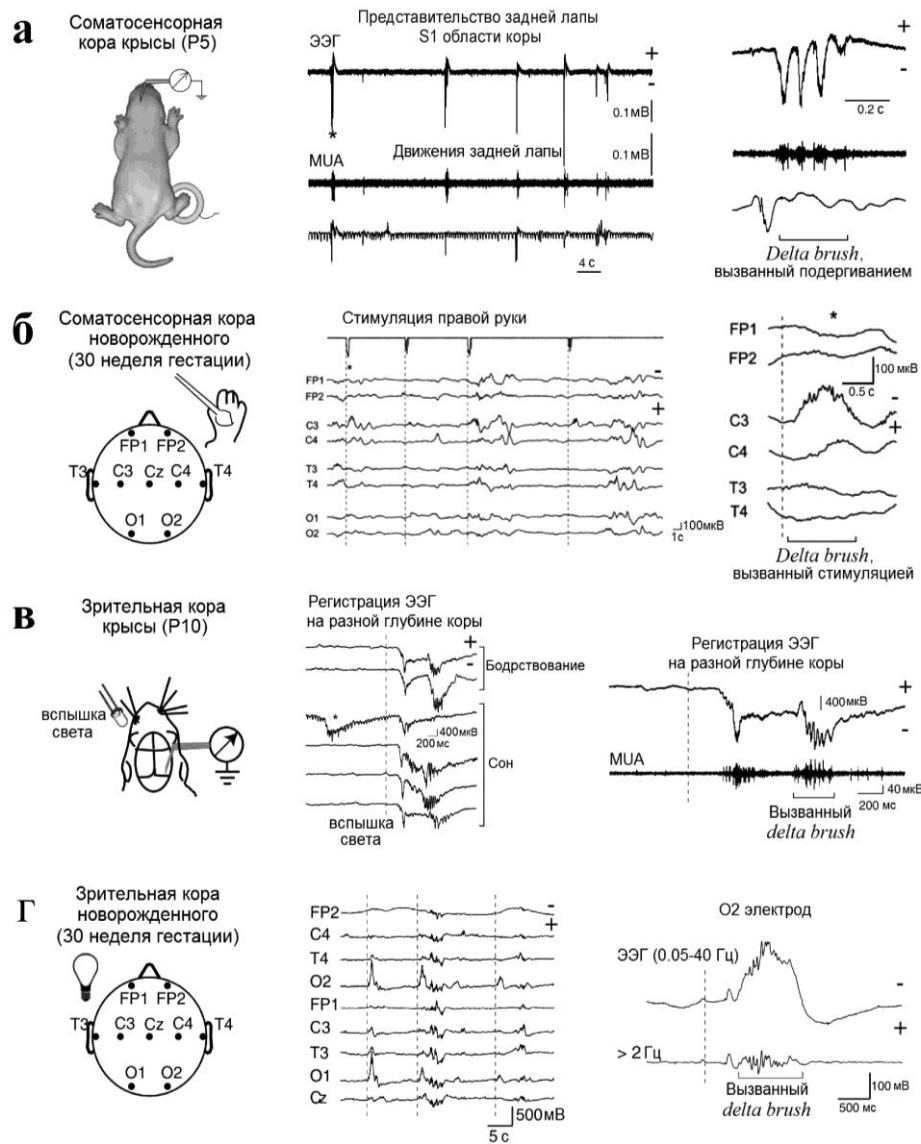


Рис. 2. Стимулирующее влияние сенсорной периферии на ранние сетевые осцилляции. В соматосенсорной и зрительной системах человека и крысы строго топографичные спонтанные ранние сетевые осцилляции могут запускаться сенсорным входом с высокой степенью вероятности. а) Одновременная регистрация активности в представительстве задней лапы первичной (S1) соматосенсорной коры и движений задней лапы. Спонтанные *delta brushes* у крыс связаны со спонтанными миоклоническими подергиваниями, которые предшествуют *delta brushes*. Справа в увеличенном масштабе временной шкалы показаны быстрые осцилляции *delta brushes* и ассоциированные с ними внеклеточные ПД нейронов (MUA), следующие за движениями. Прямая стимуляция задней лапы также вызывает *delta brush* (не показано). б) Прямая стимуляция руки у недоношенного новорожденного вызывает *delta brushes* в контралатеральной центральной коре (в центре). Справа показан *delta brush* (негативная фаза направлена вверх) в увеличенном масштабе времени, наблюдаемый лишь на одном из регистрирующих электродов. в) Зрительная стимуляция вызывает *delta brush* в зрительной коре. Ответы на 6 световых стимулов в четвертом слое первичной зрительной (V1) коры у одного и того же животного во время сна и бодрствования (в центре). Спонтанный *delta brush*, возникший перед стимулом во время одной из записей, отмечен

звездочкой. Стоит отметить наглядную схожесть спонтанных и вызванных паттернов активности. Временная шкала в увеличенном масштабе демонстрирует полевой потенциал и ПД во время вызванного *delta brush* (справа). *з*) Зрительная стимуляция вызывает *delta brushes*, регистрируемые на затылочных электродах у недоношенных новорожденных (в центре). Справа в увеличенном масштабе временной шкалы показаны вызванные потенциалы, подобные зрительным ответам у грызунов. Рисунок заимствован из [7, 69, 80] с изменениями

медленных потенциалов, ассоциированных с быстрыми осцилляциями [67, 68], напоминающими электрографический рисунок *delta brushes* у недоношенных новорожденных детей. Это было также подтверждено в последующем исследовании на недоношенных новорожденных в возрасте 28–30 недель гестации, у которых *delta brushes* в коре запускались соматотопически [69] (рис. 2, б). Кроме того, подобный феномен был описан ранее в исследовании А. Хрбек с соавторами в 1973 г. [70]. Таким образом, стимуляция одних и тех же участков тела у обоих видов вызывает *delta brushes* в представительстве соматической чувствительности в коре, что позволяет сделать предположение о том, что *delta brushes*, как и веретенообразные вспышки у крыс, являются сенсорным ответом на физиологические миоклонические подергивания. У крыс веретенообразные вспышки сохраняются и при сенсорной деафферентации (например, после перерезки спинного мозга), хотя частота их встречаемости при этом сильно снижается [7]. Это говорит о том, что веретенообразные вспышки являются эндогенным паттерном таламокортикальной сети, однако при нормальных условиях веретенообразные вспышки контролируются внешними стимулами, приходящими по афферентным путям и запускающими данные осцилляции в соматотопически соответствующих областях коры.

Веретенообразные вспышки также являются доминирующим паттерном в зрительной коре крыс в раннем постнатальном периоде развития (рис. 1). Однако в зрительной коре они более длительные и встречаются с меньшей частотой, чем в соматосенсорной коре. Это отличие объясняется в основном влиянием сетчатки и не связано со специфическими особенностями, присущими определенной области коры. Активность зрительной коры после энуклеации глазного яблока сильно напоминает активность соматосенсорной коры после перерезки спинного мозга, поскольку представляет собой короткие сетевые разряды с длительными промежутками времени между ними [7, 32, 71]. Об участии сетчатки в генерации веретенообразных вспышек также можно судить по вызванным ответам. У новорожденных крыс и недоношенных новорожденных детей веретенообразные вспышки в зрительной коре вызываются зрительной стимуляцией с того момента в развитии, когда сетчатка начинает реагировать на световую активацию фоторецепторов (рис. 2, в, г) [32, 72, 73]. Кроме того, у крыс они запускаются с помощью электрической стимуляции оптического нерва во время первой недели после рождения, когда сетчатка еще нечувствительна к свету [71]. Не известно, насколько важна роль зрительной индукции *delta brushes* (гомолога веретенообразных вспышек) у плода человека в нормальных условиях. Вероятнее всего, она является минимальной, поскольку у человека плод *in utero* изолирован от зрительных стимулов, которые могли бы достичь сетчатки плода. Более того, у крыс сетчатка нечувствительна к свету в течение первой постнатальной недели, когда веретенообразные вспышки

являются превалирующим паттерном активности. Как было показано на крысах, основным стимулом для генерации веретенообразных вспышек является собственная спонтанная активность сетчатки, которая распространяется в виде волн и синхронизирует активность локальных доменов сетчатки [6]. Роль этих волн сетчатки в запуске веретенообразных вспышек в зрительной коре была продемонстрирована с помощью одновременной регистрации активности сетчатки и первичной (V1) зрительной коры [71], что показало четкую корреляцию между возникновением спонтанных волн в сетчатке и веретенообразными вспышками в зрительной коре. Более того, повышение частоты возникновения волн сетчатки посредством фармакологических манипуляций приводило к усилению активности в зрительной коре [32, 71]. Наиболее показательным является и то, что временная структура веретенообразных вспышек в зрительной коре не является постоянной на протяжении развития, претерпевая глубокие изменения в ходе второй постнатальной недели, когда веретенообразные вспышки начинают группироваться в длительные события (5–10 с), ассоциированные со сверхмедленными отклонениями полевого потенциала большой амплитуды, сильно напоминающие ТСА в коре недоношенных новорожденных детей. В этом возрасте ТСА в первичной зрительной коре возникают регулярно каждые 60 с. Эти изменения точно совпадают с изменениями временной структуры спонтанной активности сетчатки [4, 74, 75]. В этот же период развития схожий паттерн активности в виде макровспышек был идентифицирован с помощью внеклеточной регистрации ПД небольшой популяции нейронов в коре и таламусе хорьков. Указанный паттерн полностью исчезал при перерезке зрительного нерва [76, 77].

Таким образом, различия в инициации, продолжительности и электрографическом портрете ранних паттернов активности в зрительной и соматосенсорной коре, а также при сравнении активности зрительной коры в разные периоды развития являются следствием особенностей афферентного входа от сенсорного органа. В целом же механизм генерации активности в незрелой коре является двухуровневым: веретенообразные вспышки и *delta brushes* могут как запускаться кратковременной активацией сенсорных входов в результате подергиваний мышц, воздействий вспышек света, электрической стимуляции, так и возникать спонтанно как результат эндогенной кортикальной активности. В то же время продолжительная активность на периферии, такая как волны сетчатки, запускает такие же продолжительные веретенообразные вспышки или даже их агрегаты в виде ТСА.

Согласно недавним исследованиям, для несенсорных областей коры характерны сходные возрастные паттерны активности. Например, в префронтальной коре наблюдаются чередующиеся периоды молчания и быстрых веретенообразных осцилляций, которые запускаются гиппокампом [78].

Подводя итог вышесказанному, можно отметить, что согласно последним исследованиям, проведенным на грызунах и впоследствии частично подтвержденным в исследованиях на недоношенных новорожденных, главным пусковым механизмом спонтанных сетчатых событий (ТСА, веретенообразные вспышки, *delta brushes*), составляющих основную часть ранней кортикальной активности (> 90% в зрительной коре крысы), является афферентный вход от периферического сенсорного органа (рис. 3). У взрослых доля спонтанной

активности, обусловленная афферентным входом в первичную сенсорную кору, по-видимому, является небольшой, поскольку, к примеру, в зрительной коре текущая активность лишь незначительно модулируется сенсорным входом [79].

5. Развитие активности, генерируемой таламокортикальной сетью

Тот факт, что на ранних этапах развития в основе модуляции спонтанной активности сенсорной коры лежит спонтанная активация периферических отделов, говорит об участии в генерации этой активности иных функциональных сетей, чем у взрослых. Наиболее характерным паттерном спонтанной активности являются дельта-волны [39, 81], возникающие вследствие спонтанной активации таламокортикальных сетей во время сна или при низком уровне бодрствования [37]. Не удивительно, что развитие дельта-активности, индуцируемой медленноволновым сном, происходит параллельно с исчезновением ранних паттернов активности как у крыс, так и у человека [10, 57, 58]. Поэтому вопрос о том, когда формируется взрослый тип спонтанной активности, равносильно вопросу о том, когда кортикальные сети начинают генерировать спонтанную активность самостоятельно, не требуя активации извне (рис. 3). У взрослых эндогенно генерируемая активность таламокортикальных сетей характеризуется наличием активированных состояний коры (также называемых десинхронизированными состояниями, или UP-states) [82]. Данная эндогенная активность генерируется за счет локальных глутаматергических кортикальных связей, обеспечивающих баланс между возбуждающими и тормозными входами на нейроны, и регулируется нейромедиаторными системами мозга, в особенности холинергической и адренергической [37]. Активное состояние коры наблюдается во время пробуждения, БДГ-сна и даже во время медленноволнового сна, когда оно прерывается короткими периодами сетевого молчания, называемыми DOWN-states. Во всех этих случаях непрерывная кортикальная активность практически идентична, о чем свидетельствует внутриклеточная регистрация активности отдельных нейронов. Как описывалось в предыдущих разделах, существующие данные говорят о том, что у новорожденных крыс и недоношенных новорожденных детей не наблюдается активированного состояния коры, поскольку основная часть активности запускается сенсорным входом от периферии, а не за счет интракортикальных связей. Более того, ранние ТСА и *delta brushes*, запускаемые сенсорным входом, не превращаются в процессе развития в активность, характерную для UP-states. Оказывается, что вместо этого примитивные UP-states, напоминающие активность в препаратах изолированной коры, развиваются как независимая форма активности в течение второй постнатальной недели у крыс, в период, характеризующийся повышенной дельта-активностью во время тихого сна [58], кальциевыми всплесками в условиях анестезии [47, 83] и короткими (200–500 мс) всплесками кортикальной активности, не зависящей от активности сенсорного входа [84]. Эти изменения могут соответствовать повышению уровня дельта-активности, наблюдаемому во время тихого сна у недоношенных новорожденных третьего триместра, или усилению доминирования паттерна *tracé alternant* во время активного сна к концу периода гестации. Интересно, что в *in vitro* препаратах срезов коры мозга крысы спонтанная синаптическая активность



Рис. 3. Изменение механизма генерации спонтанной кортикальной активности в ходе развития сенсорных систем. Диаграммы иллюстрируют предположительные нейронные сети, оказывающие влияние на активность в первичных сенсорных областях коры у недоношенных новорожденных и у взрослых. В ходе раннего развития волны сетчатки, спонтанно генерируемые в отсутствие зрительного стимула, синхронизируют активность в сетчатке. Этой же цели служат спонтанные миоклонические подергивания в соматосенсорной системе. В течение этого периода спонтанная интракортальная активность (как локальная, так и обусловленная обратной связью) минимальна. Таким образом, кортикальная спонтанная активность возникает в основном вследствие активации сенсорного входа от сетчатки, генерирующей спонтанную активность. Напротив, у взрослых спонтанная активность не зависит от соматосенсорного или зрительного входов, а вместо этого генерируется благодаря возвратным связям между корой и таламусом, а также внутри данных структур

появляется примерно в это же время [2, 85], отражая принципиальные возрастные изменения в коре. Частота, с которой эти ранние дельта-/медленные волны возникают в зрительной коре, резко возрастает в то время, когда у грызунов открываются глаза [32, 47, 80], совпадая с появлением четко дифференцируемых на ЭЭГ-фаз сна [57]. Такое резкое повышение интенсивности спонтанной активности не происходит одновременно во всех областях коры, а возникает сначала в соматосенсорной, а затем в зрительной коре как у крысы, так и у человека. У обоих видов при этом происходит одновременное исчезновение *delta brushes* и веретенообразных вспышек в данных областях коры [10]. Вероятно, что по крайней мере два возрастных фактора играют непосредственную роль в возникновении UP-state: развитие систем мозга, обеспечивающих состояние бодрствования, и развитие интракортальных связей. Изоляция переднего мозга от восходящих активирующих нейромодуляторных входов у крыс в возрасте P13–15 обращает вспять процесс усиления спонтанной активности и восстанавливает прерывистую активность, характерную для незрелого состояния коры [80]. В то же время взрослое состояние активности можно вернуть с помощью аппликации норадреналина, ключевого инициатора UP-state [86]. С этим согласуются данные, демонстрирующие ключевую роль адренергической системы в осуществлении переходов между состояниями сна и бодрствования [87], в созревании холинергических [88, 89] и норадренергических афферентов, а также в распределении рецепторов этих нейромедиаторных систем в коре в этом возрасте [90, 91]. Однако одной лишь активности систем мозга,

обеспечивающих состояние бодрствования, не достаточно для индукции непрерывных осцилляций в незрелой коре [92]. Поэтому для поддержания активированного состояния коры помимо восходящего активирующего влияния нижележащих структур мозга также требуется наличие развитых интракортикальных связей [37, 50, 93]. У новорожденных кошек и хорьков сеть горизонтальных связей между кортикальными колонками появляется незадолго до момента открытия глаз [94, 95] независимо от присутствия зрительных стимулов [94–96]. У мышей обратные связи в первичной зрительной коре наблюдаются непосредственно перед открытием глаз [97]. У человека плотность горизонтальных связей также становится хорошо детектируемой к 37-й неделе периода гестации [98]. Таким образом, кора начинает функционировать в режиме непрерывной активности в результате совпадения двух возрастных факторов: (1) созревания активирующего входа от ствола мозга в таламус и кору, что обеспечивает тонический уровень деполяризации нейронов, и (2) формирования возбуждающих синаптических связей между локальными и отдаленными друг от друга нейронами коры, необходимых для инициации и поддержания активированного состояния коры, а также для модуляции спонтанной активности.

Таким образом, можно заключить, что спонтанная активность, генерируемая в таламокортикальных сетях, задержана в развитии по сравнению с появлением в раннем периоде развития способности коры отвечать на спонтанную активацию периферии генерацией кратковременных волн возбуждения на сверхмедленной временной шкале. Только после установления основных кортикальных связей, таких как топографические таламокортикальные пути, начинается значительное развитие интракортикальных сетей и появляется чувствительность спонтанной активности коры к модулирующему влиянию уровня бодрствования.

6. Оценка функционирования развивающейся коры с помощью метода ЭЭГ

На эмбриональных этапах развития спонтанная активность представляет собой уникальное состояние нейронной сети, которое не встречается больше ни на одном из последующих этапов онтогенеза. Можно предположить, что данное состояние обеспечивает оптимальные условия для формирования синаптической пластичности в таламокортикальных сетях в ответ на спонтанную активность, генерируемую в органе чувств. Для поддержания данной функции спонтанная активность, несмотря на ее независимость от внешних стимулов в этом возрасте, в значительной степени является отражением активности, генерируемой на сенсорной периферии. Кроме того, на кортикальную активность в этом возрасте практически не влияют уровень бодрствования и стимулы из окружающей среды, то есть полностью отсутствует модуляция кортикальной активности, обусловленная такими процессами, как внимание или выполнение какой-либо задачи. Несмотря на наличие мощной кортикальной спонтанной активности в ходе раннего развития, данная активность еще не обеспечивает градуальность и высокую частоту к передаче информации, как у взрослых.

Два следующих примера поддерживают эту точку зрения. В 2009 г., используя метод визуализации кальциевых сигналов в поверхностных слоях зрительной коры мышей с помощью двухфотонного конфокального микроскопа

в отсутствие анестезии, Натали Рошфор и Пейман Гольшани с коллегами отслеживали развитие кортикальных медленных волн [47, 83]. Они обнаружили быстрое снижение синхронности разрядов нейронов во время отдельных медленных волн к концу второй постнатальной недели. В чем ценность этого наблюдения? Считается, что активированное состояние коры является основным режимом коммуникации интракортикальных нейронов, осуществляемой за счет активации строго определенных нейронных сетей во время бодрствования и при повторном воспроизведении отложившейся в памяти информации во время сна [35, 99]. При этом в обоих случаях необходимо, чтобы нейроны, ответственные за информацию о сенсорном или поведенческом опыте, разряжались неодновременно. Таким образом, синхронная активация всех нейронов не обеспечивает функцию обработки информации, хотя, несомненно, способствует стабилизации межнейронных связей, в обилии устанавливаемых в течение раннего развития.

Вторым примером являются ответы по принципу «все или ничего», наблюдаемые при обработке сенсорной информации в раннем онтогенезе. В 2010 г. в исследовании, проводимом на новорожденных крысах и недоношенных новорожденных детях, Мэтью Колоннезе с коллегами изучали свойства развивающихся таламокортикальных сетей, определяющие характер ответов зрительной коры [80]. Несмотря на то что в *in vitro* условиях ответы сетчатки на освещение были слабыми или отсутствовали, в *in vivo* условиях хорошо выраженные ответы, вызванные светом, наблюдались в зрительной коре у крыс начиная с P8. Как говорилось выше, кортикальные зрительные ответы представляют собой комплекс сетевых осцилляций, включающих *delta brushes* (рис. 2, в). Такие зрительные ответы возникали в виде всплесков активности по принципу «все или ничего», то есть эффективно запускались пороговым стимулом и были нечувствительны к интенсивности стимуляции. Измерение величины ответа в виде ПД, генерируемых ганглиозными клетками изолированной сетчатки во время фотостимуляции, позволило оценить количественные отношения между зрительным ответом сетчатки, посылаемым в кору, и величиной вызванного сенсорной афферентацией кортикального ответа. Оказалось, что активность, генерируемая сетчаткой, значительно усиливается кортикальными нейронными цепями во время зрительных ответов незрелой коры. Градуальные ответы на зрительную стимуляцию разной интенсивности наблюдались только с появлением непрерывной активности в коре. Таким образом, можно предположить, что основной ролью ранних паттернов активности, помимо строгой синхронизации нейронных сетей, является усиление слабых афферентных входов. Такое усиление несопоставимо с функцией обработки зрительной информации. Возможно, что данное явление, наблюдаемое в зрительной системе (позволяющей проводить количественные оценки), также встречается и в других несенсорных областях коры, где ранние паттерны активности, вероятно, также не выполняют функцию «кодирования информации», а играют более ограниченную роль стабилизации синаптических контактов на ранних этапах индивидуального развития организма.

Заключение

Электрофизиологические данные, полученные в исследованиях на недоношенных новорожденных детях и на моделях животных, которые здесь рассматривались, хорошо согласуются с гипотезой о том, что раннее развитие нейронных сетей характеризуется уникальными свойствами динамики кортикальных сетей, при которых таламокортикальная активность, подобная спонтанной активности у взрослых, минимальна. Это делает возможным усиление афферентных входов от периферии за счет кортикальных осцилляций (рис. 3). Данный период строго совпадает с периодом естественной сенсорной депривации, в условиях которой находится плод *in utero*. Интересно, что у новорожденных грызунов природа создает аналогичные условия сенсорной депривации за счет нечувствительности сетчатки и слухового органа. Заканчивается этот период с развитием активной обработки сенсорной информации в коре. Многие из общих характеристик спонтанной активности, свойственной взрослым, становятся различимы лишь по окончании раннего периода развития. К таким характеристикам относятся четкая зависимость кортикальной ЭЭГ от фазы сна и окончательное исчезновение ТСА с развитием непрерывной активности [57, 58, 100], а также элементы сложных кортико-кортикальных сетей [101–103]. Конечно, развитие кортикальной активности на этом этапе никоим образом нельзя считать завершившимся, по существу, оно только начинается; однако, это последующее развитие направлено главным образом на постижение внешнего мира и на создание его виртуальной модели в нейрональных сетях нашего мозга [104].

Литература

1. Blankenship A.G., Feller M.B. Mechanisms underlying spontaneous patterned activity in developing neural circuits // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2010. – V. 11, No 1. – P. 18–29. – doi: 10.1038/nrn2759.
2. Allène C., Cattani A., Ackman J.B., Bonifazi P., Aniksztejn L., Ben-Ari Y., Cossart R. Sequential generation of two distinct synapse-driven network patterns in developing neocortex // *J. Neurosci.* – 2008. – V. 28, No 48. – P. 12851–12863. – doi: 10.1523/JNEUROSCI.3733-08.2008.
3. Moody W.J., Bosma M.M. Ion channel development, spontaneous activity, and activity-dependent development in nerve and muscle cells // *Physiol. Rev.* – 2005. – V. 85, No 3. – P. 883–941. – doi: 10.1152/physrev.00017.2004.
4. Demas J., Eglén S.J., Wong R.O. Developmental loss of synchronous spontaneous activity in the mouse retina is independent of visual experience // *J. Neurosci.* – 2003. – V. 23. – P. 2851–2860.
5. Tritesch N.X., Eunyoung Yi., Gale J.E., Glowatzki E., Bergles D.E. The origin of spontaneous activity in the developing auditory system // *Nature.* – 2007. – V. 450. – P. 50–55. – doi: 10.1038/nature06233.
6. Wong R.O. Retinal waves and visual system development // *Annu. Rev. Neurosci.* – 1999. – V. 22. – P. 29–47. – doi: 10.1146/annurev.neuro.22.1.29.
7. Khazipov R., Sirota A., Leinekugel X., Holmes G.L., Ben Ari Y., Buzsáki G. Early motor activity drives spindle bursts in the developing somatosensory cortex // *Nature.* – 2004. – V. 432. – P. 758–761. – doi: 10.1038/nature03132.

8. *Kreider J.C., Blumberg M.S.* Mesopontine contribution to the expression of active “twitch” sleep in decerebrate week-old rats // *Brain Res.* – 2000. – V. 872, No 1–2. – P. 149–159. – doi: 10.1016/S0006-8993(00)02518-X.
9. *Huttenlocher P.R., Dabholkar A.S.* Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex // *J. Comp. Neurol.* – 1997. – V. 387, No 2. – P. 167–178. doi: 10.1002/(SICI)1096-9861(19971020).
10. *André M., Lamblin M.-D., d’Allest A.M., Curzi-Dascalova L., Moussalli-Salefranque F., Tich S.N., Vecchierini-Blineau M.-F., Wallois F., Walls-Esquivel E., Plouin P.* Electroencephalography in premature and full-term infants. Developmental features and glossary // *Neurophysiol. Clin.* – 2010. – V. 40, No 2. – P. 59–124. – doi: 10.1016/j.neucli.2010.02.002.
11. *Curzi-Dascalova L.* Waking and sleeping E.E.G. in normal babies before 6 months of age // *Rev. Electroencephalogr. Neurophysiol. Clin.* – 1977. – V. 7, No 3. – P. 316–326.
12. *Ellingson R.J., Peters J.F.* Development of EEG and daytime sleep patterns in low risk premature infants during the first year of life: longitudinal observations // *Clin. Neurophysiol.* – 1980. – V. 50, No 1–2. – P. 165–171. doi: 10.1016/0013-4694(80)90333-8.
13. *Eswaran H., Haddad N.I., Shihabuddin B.S., Preissl H., Siegel E.R., Murphy P., Lowery C.L.* Non-invasive detection and identification of brain activity patterns in the developing fetus // *Clin. Neurophysiol.* – 2007. – V. 118, No 9. – P. 1940–1946. doi: 10.1016/j.clinph.2007.05.072.
14. *Eswaran H., Lowery C.L., Wilson J.D., Murphy P., Preissl H.* Functional development of the visual system in human fetus using magnetoencephalography // *Exp. Neurol.* – 2004. – V. 190, Suppl. 1. – P. 52–58. – doi: 10.1016/j.expneurol.2004.04.007.
15. *Smyser C.D., Inder T.E., Shimony J.S., Hill J.E., Degnan A.J., Snyder A.Z., Neil J.J.* Longitudinal analysis of neural network development in preterm infants // *Cereb. Cortex.* – 2010. – V. 20, No 12. – P. 2852–2862. – doi: 10.1093/cercor/bhq035.
16. *Bergstrom R.M., Hellstrom P.E., Stenberg D.* On the development of electrical activity in the cerebrum of the intrauterine guinea pig fetus // *Ann. Chir. Gynaecol. Fenn.* – 1962. – V. 51. – P. 466–474.
17. *Bernhard C.G., Kaiser I.H., Kolmodin G.M.* On the development of cortical activity in fetal sheep // *Acta. Physiol. Scand.* – 1959. – V. 47. – P. 333–349.
18. *Charles M.S., Fuller J.L.* Developmental study of the electroencephalogram of the dog // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* – 1956. – V. 8, No 4 – P. 645–652.
19. *Crain S.M.* Development of electrical activity in the cerebral cortex of the albino rat // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1952. – V. 81, No 1. – P. 49–51.
20. *Deza L., Eidelberg E.* Development of cortical electrical activity in the rat // *Exp. Neurol.* – 1967. – V. 17, No 4. – P. 425–438.
21. *Fox M.W.* Postnatal development of the EEG in the dog. 3. Summary and discussion of development of canine EEG. *J. Small Anim. Pract.*, 1967, V. 8, No 2, P. 109–112. doi: 10.1111/j.1748-5827.1967.tb04530.x.
22. *Jouvet-Mounier D., Astic L., Lacote D.* Ontogenesis of the states of sleep in rat, cat, and guinea pig during the first postnatal month // *Dev. Psychobiol.* – 1970. – V. 2, No 4. – P. 216–239.
23. *Marty R., Thomas J.* Electro-cortical responses to stimulation of the cochlear nerve in the newborn cat // *J. Physiol.* – 1963. – V. 55. – P. 165–166.
24. *Pampiglione G.* Development of some rhythmic activity in the E.E.G. of young pigs, lambs and puppies // *Rev. Electroencephalogr. Neurophysiol. Clin.* – 1977. – V. 7, No 3. – P. 255–262.
25. *Rose G.H., Ellingson R.J.* The comparative ontogenesis of visually evoked responses in rat, cat and human infant // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* – 1968. – V. 24. – P. 284–285.

26. Scherrer J., Oeconomus D. Comparison of somesthetic cortical responses in newborn and adult animals // *Etud. Neonatales.* – 1954. – V. 3, No 4. – P. 199–216.
27. Tuge H., Kanayama Y., Chang H.Y. Comparative studies on the development of EEG // *Jpn. J. Physiol.* – 1960. – V. 10. – P. 211–220.
28. Yoshii N., Tsukiyama K. Normal EEG and its development in the white rat // *Jpn. J. Physiol.* – 1951. – V. 2. – P. 34–38.
29. Ellingson R.J. Ontogenesis of the electroencephalogram // *Dev. Neurobiol.* – 1970. – P. 441–474.
30. Khazipov R., Luhmann H.J. Early patterns of electrical activity in the developing cerebral cortex of humans and rodents // *Trends Neurosci.* – 2006. – V. 29. – P. 414–418.
31. Clancy B., Darlington R.B., Finlay B.L. Translating developmental time across mammalian species // *J. Neurosci.* – 2001. – V. 105, No 1. – P. 7–17. – doi: 10.1016/S0306-4522(01)00171-3.
32. Colonnese M.T., Khazipov R. “Slow activity transients” in infant rat visual cortex: a spreading synchronous oscillation patterned by retinal waves // *J. Neurosci.* – 2010. – V. 30, No 12. – P. 4325–4337. – doi: 10.1523/JNEUROSCI.4995-09.2010.
33. Clancy B., Darlington R.B., Finlay B.L. The course of human events: predicting the timing of primate neural development // *Dev. Sci.* – 2000. – V. 3, No 1. – P. 57–66. – doi: 10.1111/1467-7687.00100.
34. Avishai-Eliner S., Brunson K.L., Sandman C.A., Baram T.Z. Stressed-out, or in (utero)? // *Trends Neurosci.* – 2002. – V. 25, No 10. – P. 518–524.
35. Destexhe A., Rudolph M., Pare D. The high-conductance state of neocortical neurons in vivo // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2003. – V. 4, No 9. – P. 739–751. – doi: 10.1038/nrn1198.
36. Haider B., McCormick D.A. Rapid neocortical dynamics: cellular and network mechanisms // *Neuron.* – 2009. – V. 62, No 2. – P. 171–189. – doi: 10.1016/j.neuron.2009.04.008.
37. Steriade M., McCarley R.W. (Eds.) *Brain Control of Wakefulness and Sleep.* – N. Y: Kluwer Academic/Plenum Publ., 2005. – 728 p.
38. Baria A.T., Baliki M.N., Parrish T., Apkarian A.V. Anatomical and functional assemblies of brain BOLD oscillations // *J. Neurosci.* – 2011. – V. 31, No 21. – P. 7910–7919. – doi: 10.1523/JNEUROSCI.1296-11.2011.
39. Jann K., Kottlow M., Dierks T., Boesch C., Koenig T. Topographic electrophysiological signatures of fMRI resting state networks // *PLoS One.* – 2010. – V. 5, No 9. – Art. e12945, P. 1–10. – doi: 10.1371/journal.pone.0012945.
40. 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 // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2003. – V. 100, No 19. – P. 11053–11058. – doi: 10.1073/pnas.1831638100.
41. Sadaghiani S., Hesselmann G., Friston K.J., Kleinschmidt A. The relation of ongoing brain activity, evoked neural responses, and cognition // *Front. Syst. Neurosci.* – 2010. – V. 4. – Art. 20, P. 1–14. – doi: 10.3389/fnsys.2010.00020.
42. Vincent J.L., Patel G.H., Fox M.D., Snyder A.Z., Baker J.T., Van Essen D.C., Zempel J.M., Snyder L.H., Corbetta M., Raichle M.E. Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain // *Nature.* – 2007. – V. 447. – P. 83–86. – doi: 10.1038/nature05758.
43. Zuo X.N., Di Martino A., Kelly C., Shehzad Z.E., Gee D.G., Klein D.F., Castellanos F.X., Biswal B.B., Milham M.P. The oscillating brain: complex and reliable // *Neuroimage.* – 2010. – V. 49, No 2. – P. 1432–1445. – doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.09.037.
44. Dreyfus-Brisac C., Monod N. Sleep of premature and full-term neonates - a polygraphic study // *Proc. R. Soc. Med.* – 1965. – V. 58. – P. 6–7.

45. *Dreyfus-Brisac C., Fischgold H., Samson-Dollfus D., Saint-Anne Dargassies S., Ziegler T., Monod N., Blanc C.* Veille sommeil et réactivité sensorielle chez le prématuré et le nouveau-né. Activité électrique cérébrale du nourrisson // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* – 1956. – V. 6. – P. 418–440. (In French)
46. *Dreyfus-Brisac C., Larroche J.C.* Discontinuous electroencephalograms in the premature newborn and at term. Electro-anatomo-clinical correlations // *Rev. Electroencephalogr. Neurophysiol. Clin.* – 1971. – V. 1, No 1. – P. 95–99.
47. *Rocheftort N.L., Garaschuk O., Milos R.I., Narushima M., Marandi N., Pichler B., Kovalchuk Y., Konnerth A.* Sparsification of neuronal activity in the visual cortex at eye-opening // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2009. – V. 106, No 35. – P. 15049–15054. – doi: 10.1073/pnas.0907660106.
48. *Steriade M., Nuñez A., Amzica F.* A novel slow (< 1 Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components // *J. Neurosci.* – 1993. – V. 13, No 8. – P. 3252–3265.
49. *Contreras D., Timofeev I., Steriade M.* Mechanisms of long-lasting hyperpolarizations underlying slow sleep oscillations in cat corticothalamic networks // *J. Physiol.* – 1996. – V. 494, Pt. 1. – P. 251–264.
50. *Sanchez-Vives M.V., McCormick D.A.* Cellular and network mechanisms of rhythmic recurrent activity in neocortex // *Nat. Neurosci.* – 2000. – V. 3. – P. 1027–1034. – doi: 10.1038/79848.
51. *Shu Y., Hasenstaub A., McCormick D.A.* Turning on and off recurrent balanced cortical activity // *Nature.* – 2003. – V. 423. – P. 288–293. – doi: 10.1038/nature01616.
52. *Buzsáki G.* *Rhythms of the Brain.* – Oxford: Oxford Univ. Press, 2006. – 448 p.
53. *Mizrahi E.M., Hrachovy R.A., Kellaway P.* *Atlas of Neonatal Electroencephalography.* – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. – 274 p.
54. *Vanhatalo S., Tallgren P., Andersson S., Sainio K., Voipio J., Kaila K.* DC-EEG discloses prominent, very slow activity patterns during sleep in preterm infants // *Clin. Neurophysiol.* – 2002. – V. 113, No 11. – P. 1822–1825. – doi: 10.1016/S1388-2457(02)00292-4.
55. *Vanhatalo S., Kaila K.* Development of neonatal EEG activity: from phenomenology to physiology // *Semin. Fetal Neonat. Med.* – 2006. – V. 11, No 6. – P. 471–478. – doi: 10.1016/j.siny.2006.07.008.
56. *Frank M.G., Heller H.C.* Development of diurnal organization of EEG slow-wave activity and slow-wave sleep in the rat // *Am. J. Physiol.* – 1997. – V. 273, No 2. – P. R472–R478.
57. *Gramsbergen A.* The development of the EEG in the rat // *Dev. Psychobiol.* – 1976. – V. 9, No 6. – P. 501–515.
58. *Seelke A.M., Blumberg M.S.* The microstructure of active and quiet sleep as cortical delta activity emerges in infant rats // *Sleep.* – 2008. – V. 31, No 5. – P. 691–699.
59. *Dreyfus-Brisac C.* The electroencephalogram of the premature infant // *World Neurol.* 1962. – V. 3. – P. 5–15.
60. *Ellingson R.J.* Electroencephalograms of normal, full-term newborns immediately after birth with observations on arousal and visual evoked responses // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.* – 1958. – V. 10, No 1. – P. 31–50.
61. *Watanabe K., Iwase K.* Spindle-like fast rhythms in the EEGs of low-birth weight infants // *Dev. Med. Child Neurol.* – 1972. – V. 14, No 3. – P. 373–381.
62. *Ellingson R.J.* Development of sleep spindle bursts during the first year of life // *Sleep.* – 1982. – V. 5, No 1. – P. 39–46.

63. *McCormick D.A., Trent F., Ramoa A.S.* Postnatal development of synchronized network oscillations in the ferret dorsal lateral geniculate and perigeniculate nuclei // *J. Neurosci.* – 1995. – V. 15, No 8. – P. 5739–5752.
64. *Warren R.A., Jones E.G.* Maturation of neuronal form and function in a mouse thalamo-cortical circuit // *J. Neurosci.* – 1997. – V. 17, No 1. – P. 277–295.
65. *Minlebaev M., Colonnese M., Tsintsadze T., Sirota A., Khazipov R.* Early gamma oscillations synchronize thalamus and cortex // *Science.* – 2011. – V. 334, No 6053. – P. 226–229. – doi: 10.1126/science.1210574.
66. *Tolonen M., Palva J.M., Andersson S., Vanhatalo S.* Development of the spontaneous activity transients and ongoing cortical activity in human preterm babies // *J. Neurosci.* – 2007. – V. 145, No 3. – P. 997–1006. – doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.12.070.
67. *Marcano-Reik A.J., Blumberg M.S.* The corpus callosum modulates spindle-burst activity within homotopic regions of somatosensory cortex in newborn rats // *Eur. J. Neurosci.* – 2008. – V. 28, No 8. – P. 1457–1466. – doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06461.x.
68. *Minlebaev M., Ben Ari Y., Khazipov R.* NMDA receptors pattern early activity in the developing barrel cortex in vivo // *Cereb. Cortex.* – 2009. – V. 19. – P. 688–696.
69. *Milh M., Kaminska A., Huon C., Lapillonne A., Ben Ari Y., Khazipov R.* Rapid cortical oscillations and early motor activity in premature human neonate // *Cereb. Cortex.* – 2007. – V. 17. – P. 1582–1594.
70. *Hrbek A., Karlberg P., Olsson T.* Development of visual and somatosensory evoked responses in pre-term newborn infants // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* – 1973. – V. 34, No 3-P. 225–232.
71. *Hanganu I.L., Ben Ari Y., Khazipov R.* Retinal waves trigger spindle bursts in the neonatal rat visual cortex // *J. Neurosci.* – 2006. – V. 26, No 25. – P. 6728–6736. – doi: 10.1523/JNEUROSCI.0752-06.2006.
72. *Ellingson R.J.* Cortical electrical responses to visual stimulation in the human infant // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* – 1960. – V. 12. – P. 663–677.
73. *Hrbek A., Mares P.* Cortical evoked responses to visual stimulation in full-term and premature newborns // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* – 1964. – V. 16. – P. 575–581.
74. *Blankenship A.G., Ford K.J., Johnson J., Seal R.P., Edwards R.H., Copenhagen D.R., Feller M.B.* Synaptic and extrasynaptic factors governing glutamatergic retinal waves // *Neuron.* – 2009. – V. 62, No 2. – P. 230–241. – doi: 10.1016/j.neuron.2009.03.015.
75. *Kerschensteiner D., Wong R.O.* A precisely timed asynchronous pattern of ON and OFF retinal ganglion cell activity during propagation of retinal waves // *Neuron.* – 2008. – V. 58, No 6. – P. 851–858. – doi: 10.1016/j.neuron.2008.04.025.
76. *Chiu C., Weliky M.* Spontaneous activity in developing ferret visual cortex in vivo // *J. Neurosci.* – 2001. – V. 21, No 22. – P. 8906–8914.
77. *Weliky M., Katz L.C.* Correlational structure of spontaneous neuronal activity in the developing lateral geniculate nucleus in vivo // *Science.* – 1999. – V. 285, No 5427. – P. 599–604. – doi: 10.1126/science.285.5427.599.
78. *Brockmann M.D., Pöschel B., Cichon N., Hanganu-Opatz I.L.* Coupled oscillations mediate directed interactions between prefrontal cortex and hippocampus of the neonatal rat // *Neuron.* – 2011. – V. 71, No 2. – P. 332–347. – doi: 10.1016/j.neuron.2011.05.041.
79. *Fiser J., Chiu C., Weliky M.* Small modulation of ongoing cortical dynamics by sensory input during natural vision // *Nature.* – 2004. – V. 431. – P. 573–578. – doi: 10.1038/nature02907.
80. *Colonnese M.T., Kaminska A., Minlebaev M., Milh M., Bloem B., Lescure S., Moriette G., Chiron C., Ben-Ari Y., Khazipov R.* A conserved switch in sensory processing prepares developing neocortex for vision // *Neuron.* – 2010. – V. 67. – P. 480–498.

81. Lu H., Zuo Y., Gu H., Waltz J.A., Zhan W., Scholl C.A., Rea W., Yang Y., Stein E.A. Synchronized delta oscillations correlate with the resting-state functional MRI signal // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2007. – V. 104, No 46. – P. 18265–18269. – doi: 10.1073/pnas.0705791104.
82. Destexhe A., Hughes S.W., Rudolph M., Crunelli V. Are corticothalamic “up” states fragments of wakefulness? // Trends Neurosci. – 2007. – V. 30, No. – 7. – P. 334–342. – doi:10.1016/j.tins.2007.04.006.
83. Golshani P., Gonçalves J.T., Khoshkhoo S., Mostany R., Smirnakis S., Portera-Cailliau C. Internally mediated developmental desynchronization of neocortical network activity // J. Neurosci. – 2009. – V. 29, No 35. – P. 10890–10899. – doi: 10.1523/JNEUROSCI.2012-09.2009.
84. Colonnese M.T., 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. – doi: 10.1523/JNEUROSCI.4995-09.2010.
85. Rheims S., Minlebaev M., Ivanov A., Represa A., Khazipov R., Holmes G.L., Ben Ari Y., Zilberter Y. Excitatory GABA in rodent developing neocortex in vitro // J. Neurophysiol. – 2008. – V. 100. – P. 609–619. – doi: 10.1152/jn.90402.2008.
86. Constantinople C.M., Bruno R.M. Effects and mechanisms of wakefulness on local cortical networks // Neuron. – 2011. – V. 69, No 6. – P. 1061–1068. – doi: 10.1016/j.neuron.2011.02.040.
87. Gall A.J., Joshi B., Best J., Florang V.R., Doorn J.A., Blumberg M.S. Developmental emergence of power-law wake behavior depends upon the functional integrity of the locus coeruleus // Sleep. – 2009. – V. 32, No 7. – P. 920–926.
88. Mechawar N., Descarries L. The cholinergic innervation develops early and rapidly in the rat cerebral cortex: a quantitative immunocytochemical study // J. Neurosci. – 2001. – V. 108, No 4. – P. 555–567. – doi: 10.1016/S0306-4522(01)00389-X.
89. Robertson R.T., Tijerina A.A., Gallivan M.E. Transient patterns of acetylcholinesterase activity in visual cortex of the rat: normal development and the effects of neonatal monocular enucleation // Brain Res. – 1985. – V. 353, No 2. – P. 203–214.
90. Latsari M., Dori I., Antonopoulos J., Chiotelli M., Dinopoulos A. Noradrenergic innervation of the developing and mature visual and motor cortex of the rat brain: a light and electron microscopic immunocytochemical analysis // J. Comp. Neurol. – 2002. – V. 445, No 2. – P. 145–158. – doi: 10.1002/cne.10156.
91. Venkatesan C., Song X.Z., Go C.G., Kurose H., Aoki C. Cellular and subcellular distribution of alpha 2A-adrenergic receptors in the visual cortex of neonatal and adult rats // J. Comp. Neurol. – 1996. – V. 365, No 1. – P. 79–95.
92. Hanganu I.L., Staiger J.F., Ben-Ari Y., Khazipov R. Cholinergic modulation of spindle bursts in the neonatal rat visual cortex in vivo // J. Neurosci. – 2007. – V. 27, No 21. – P. 5694–5705.
93. Timofeev I., Grenier F., Bazhenov M., Sejnowski T.J., Steriade M. Origin of slow cortical oscillations in deafferented cortical slabs // Cereb. Cortex. – 2000. – V. 10. – P. 1185–1199.
94. Durack J.C., Katz L.C. Development of horizontal projections in layer 2/3 of ferret visual cortex // Cereb. Cortex. – 1996. – V. 6, No. – 2. – P. 178–183.
95. Ruthazer E.S., Stryker M.P. The role of activity in the development of long-range horizontal connections in area 17 of the ferret // J. Neurosci. – 1996. – V. 16, No 15. – P. 7253–7269.
96. Callaway E.M., Katz L.C. Emergence and refinement of clustered horizontal connections in cat striate cortex // J. Neurosci. – 1990. – V. 10, No 4. – P. 134–1153.

97. *Berezovskii V.K., Nassi J.J., Born R.T.* Segregation of feedforward and feedback projections in mouse visual cortex // *J. Comp. Neurol.* – 2011. – V. 519, No 18. – P. 3672–3683. – doi: 10.1002/cne.22675.
98. *Burkhalter A., Bernardo K.L., Charles V.* Development of local circuits in human visual cortex // *J. Neurosci.* – 1993. – V. 13, No 5. – P. 1916–1931.
99. *Ji D., Wilson M.A.* Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep // *Nat. Neurosci.* – 2007. – V. 10, No 1. – P. 100–107. – doi: 10.1038/nn1825.
100. *Vanhatalo S., Palva J.M., Andersson S., Rivera C., Voipio J., Kaila K.* Slow endogenous activity transients and developmental expression of K^+Cl^- cotransporter 2 in the immature human cortex // *Eur. J. Neurosci.* – 2005. – V. 22, No 11. – P. 2799–2804. – doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.04459.x.
101. *Doria V., Beckmann C.F., Arichi T., Merchant N., Groppo M., Turkheimer F.E., Counsell S.J., Murgasova M., Aljabar P., Nunes R.G., Larkman D.J., Rees G., Edwards A.D.* Emergence of resting state networks in the preterm human brain // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2010. – V. 107, No 46. – P. 20015–20020. – doi: 10.1073/pnas.1007921107.
102. *Fransson P., Aden U., Blennow M., Lagercrantz H.* The functional architecture of the infant brain as revealed by resting-state fMRI // *Cereb. Cortex.* – 2011. – V. 21, No 1. – P. 145–154. – doi: 10.1093/cercor/bhq071.
103. *Gao W., Zhu H., Giovanello K.S., Smith J.K., Shen D., Gilmore J.H., Lin W.* Evidence on the emergence of the brain's default network from 2-week-old to 2-year-old healthy pediatric subjects // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2009. – V. 106, No 16. – P. 6790–6795. – doi: 10.1073/pnas.0811221106.
104. *Power J.D., Fair D.A., Schlaggar B.L., Petersen S.E.* The development of human functional brain networks // *Neuron.* – 2010. – V. 67, No 5. – P. 735–748. – doi: 10.1016/j.neuron.2010.08.017.

Поступила в редакцию
08.04.15

Ахметшина Динара Рустемовна – аспирант кафедры физиологии человека и животных; младший научный сотрудник лаборатории нейробиологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия.

E-mail: dinara_ah15@mail.ru

Валеева Гузель Равилевна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории нейробиологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия.

E-mail: valeyeva_g@mail.ru

Колоннезе Мэтью – доктор наук, профессор кафедры фармакологии и физиологии и Института неврологии, Медицинская школа Университета им. Джорджа Вашингтона, г. Вашингтон (округ Колумбия), США.

E-mail: colonnese@email.gwu.edu

Хазипов Рустем Нариманович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейробиологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия; руководитель исследований (DR1), INSERM U901, г. Марсель, Франция.

E-mail: roustem.khazipov@inserm.fr

* * *

BRAIN ACTIVITY AT THE EMBRYONIC STAGES OF DEVELOPMENT

D.R. Akhmetshina, G.R. Valeeva, M. Colonnese, R.N. Khazipov

Abstract

The main function of our brain is to run internal models of the external world. These models enable us to analyze complex sensory inputs from the outside and our bodies, as well as to generate a system of commands underlying our behavior. This is implemented by a complex network, which is built out of billions of interconnected neurons. The network is formed during the ontogeny with the most intense phase of synaptogenesis starting during second half of gestation in the utero. So, the neonate is born with a remarkably developed frame of the central nervous system capable of receiving, processing, and memorizing information from the external world. This review discusses how the brain operates during the fetal stages of development and how the early activities expressed in the fetal brain contribute to the prenatal assembly of the nervous system.

Keywords: development, preterm, neonate, spindle burst, delta-brush, cortex.

References

1. Blankenship A.G., Feller M.B. Mechanisms underlying spontaneous patterned activity in developing neural circuits. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2010, vol. 11, no. 1, pp. 18–29. doi: 10.1038/nrn2759.
2. Allène C., Cattani A., Ackman J.B., Bonifazi P., Aniksztejn L., Ben-Ari Y., Cossart R. Sequential generation of two distinct synapse-driven network patterns in developing neocortex. *J. Neurosci.*, 2008, vol. 28, no. 48, pp. 12851–12863. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3733-08.2008.
3. Moody W.J., Bosma M.M. Ion channel development, spontaneous activity, and activity-dependent development in nerve and muscle cells. *Physiol. Rev.*, 2005, vol. 85, no. 3, pp. 883–941. doi: 10.1152/physrev.00017.2004.
4. Demas J., Eglén S.J., Wong R.O. Developmental loss of synchronous spontaneous activity in the mouse retina is independent of visual experience. *J. Neurosci.*, 2003, vol. 23, pp. 2851–2860.
5. Tritsch N.X., Eunyoung Yi., Gale J.E., Glowatzki E., Bergles D.E. The origin of spontaneous activity in the developing auditory system. *Nature*, 2007, vol. 450, pp. 50–55. doi: 10.1038/nature06233.
6. Wong R.O. Retinal waves and visual system development. *Annu. Rev. Neurosci.*, 1999, vol. 22, pp. 29–47. doi: 10.1146/annurev.neuro.22.1.29.
7. Khazipov R., Sirota A., Leinekugel X., Holmes G.L., Ben Ari Y., Buzsáki G. Early motor activity drives spindle bursts in the developing somatosensory cortex. *Nature*, 2004, vol. 432, pp. 758–761. doi: 10.1038/nature03132.
8. Kreider J.C., Blumberg M.S. Mesopontine contribution to the expression of active “twitch” sleep in decerebrate week-old rats. *Brain Res.*, 2000, vol. 872, nos. 1–2, pp. 149–159. doi: 10.1016/S0006-8993(00)02518-X.
9. Huttenlocher P.R., Dabholkar A.S. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J. Comp. Neurol.*, 1997, vol. 387, no. 2, pp. 167–178. doi: 10.1002/(SICI)1096-9861(19971020).
10. André M., Lamblin M.-D., d’Allest A.M., Curzi-Dascalova L., Moussalli-Salefranque F., The Tich S.N., Vecchierini-Blineau M.-F., Wallois F., Walls-Esquivel E., Plouin P. Electroencephalography in premature and full-term infants. Developmental features and glossary. *Neurophysiol. Clin.*, 2010, vol. 40, no. 2, pp. 59–124. doi: 10.1016/j.neucli.2010.02.002.
11. Curzi-Dascalova L. Waking and sleeping E.E.G. in normal babies before 6 months of age. *Rev. Electroencephalogr. Neurophysiol. Clin.*, 1977, vol. 7, no. 3, pp. 316–326.
12. Ellingson R.J., Peters J.F. Development of EEG and daytime sleep patterns in low risk premature infants during the first year of life: longitudinal observations. *Clin. Neurophysiol.*, 1980, vol. 50, nos. 1–2, pp. 165–171. doi: 10.1016/0013-4694(80)90333-8.
13. Eswaran H., Haddad N.I., Shihabuddin B.S., Preissl H., Siegel E.R., Murphy P., Lowery C.L. Non-invasive detection and identification of brain activity patterns in the developing fetus. *Clin. Neurophysiol.*, 2007, vol. 118, no. 9, pp. 1940–1946. doi: 10.1016/j.clinph.2007.05.072.

14. Eswaran H., Lowery C.L., Wilson J.D., Murphy P., Preissl H. Functional development of the visual system in human fetus using magnetoencephalography. *Exp. Neurol.*, 2004, vol. 190, suppl. 1, pp. 52–58. doi: 10.1016/j.expneurol.2004.04.007.
15. Smyser C.D., Inder T.E., Shimony J.S., Hill J.E., Degnan A.J., Snyder A.Z., Neil J.J. Longitudinal analysis of neural network development in preterm infants. *Cereb. Cortex*, 2010, vol. 20, no. 12, pp. 2852–2862. doi: 10.1093/cercor/bhq035.
16. Bergstrom R.M., Hellstrom P.E., Stenberg D. On the development of electrical activity in the cerebrum of the intrauterine guinea pig fetus. *Ann. Chir. Gynaecol. Fenn.*, 1962, vol. 51, pp. 466–474.
17. Bernhard C.G., Kaiser I.H., Kolmodin G.M. On the development of cortical activity in fetal sheep. *Acta. Physiol. Scand.*, 1959, vol. 47, pp. 333–349.
18. Charles M.S., Fuller J.L. Developmental study of the electroencephalogram of the dog. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1956, vol. 8, no. 4, pp. 645–652.
19. Crain S.M. Development of electrical activity in the cerebral cortex of the albino rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1952, vol. 81, no. 1, pp. 49–51.
20. Deza L., Eidelberg E. Development of cortical electrical activity in the rat. *Exp. Neurol.*, 1967, vol. 17, no. 4, pp. 425–438.
21. Fox M.W. Postnatal development of the EEG in the dog. 3. Summary and discussion of development of canine EEG. *J. Small Anim. Pract.*, 1967, vol. 8, no. 2, pp. 109–112. doi: 10.1111/j.1748-5827.1967.tb04530.x.
22. Jouvet-Mounier D., Astic L., Lacote D. Ontogenesis of the states of sleep in rat, cat, and guinea pig during the first postnatal month. *Dev. Psychobiol.*, 1970, vol. 2, no. 4, pp. 216–239.
23. Marty R., Thomas J. Electro-cortical responses to stimulation of the cochlear nerve in the newborn cat. *J. Physiol.*, 1963, vol. 55, pp. 165–166.
24. Pampiglione G. Development of some rhythmic activity in the E.E.G. of young pigs, lambs and puppies. *Rev. Electroencephalogr. Neurophysiol. Clin.*, 1977, vol. 7, no. 3, pp. 255–262.
25. Rose G.H., Ellingson R.J. The comparative ontogenesis of visually evoked responses in rat, cat and human infant. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1968, vol. 24, pp. 284–285.
26. Scherrer J., Oeconomos D. Comparison of somesthetic cortical responses in newborn and adult animals. *Etud. Neonatales*, 1954, vol. 3, no. 4, pp. 199–216.
27. Tuge H., Kanayama Y., Chang H.Y. Comparative studies on the development of EEG. *Jpn. J. Physiol.*, 1960, vol. 10, pp. 211–220.
28. Yoshii N., Tsukiyama K. Normal EEG and its development in the white rat. *Jpn. J. Physiol.*, 1951, vol. 2, pp. 34–38.
29. Ellingson R.J. Ontogenesis of the electroencephalogram. *Dev. Neurobiol.*, 1970, pp. 441–474.
30. Khazipov R., Luhmann H.J. Early patterns of electrical activity in the developing cerebral cortex of humans and rodents. *Trends Neurosci.*, 2006, vol. 29, pp. 414–418.
31. Clancy B., Darlington R.B., Finlay B.L. Translating developmental time across mammalian species. *J. Neurosci.*, 2001, vol. 105, no. 1, pp. 7–17. doi: 10.1016/S0306-4522(01)00171-3.
32. Colonnese M.T., Khazipov R. “Slow activity transients” in infant rat visual cortex: a spreading synchronous oscillation patterned by retinal waves. *J. Neurosci.*, 2010, vol. 30, no. 12, pp. 4325–4337. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4995-09.2010.
33. Clancy B., Darlington R.B., Finlay B.L. The course of human events: predicting the timing of primate neural development. *Dev. Sci.*, 2000, vol. 3, no. 1, pp. 57–66. doi: 10.1111/1467-7687.00100.
34. Avishai-Eliner S., Brunson K.L., Sandman C.A., Baram T.Z. Stressed-out, or in (utero)? *Trends Neurosci.*, 2002, vol. 25, no. 10, pp. 518–524.
35. Destexhe A., Rudolph M., Pare D. The high-conductance state of neocortical neurons in vivo. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2003, vol. 4, no. 9, pp. 739–751. doi: 10.1038/nrn1198.
36. Haider B., McCormick D.A. Rapid neocortical dynamics: cellular and network mechanisms. *Neuron*, 2009, vol. 62, no. 2, pp. 171–189. doi: 10.1016/j.neuron.2009.04.008.

37. Steriade M., McCarley R.W. (Eds.) Brain Control of Wakefulness and Sleep. N. Y., Kluwer Academic/Plenum Publ., 2005. 728 p.
38. Baria A.T., Baliki M.N., Parrish T., Apkarian A.V. Anatomical and functional assemblies of brain BOLD oscillations. *J. Neurosci.*, 2011, vol. 31, no. 21, pp. 7910–7919. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1296-11.2011.
39. Jann K., Kottlow M., Dierks T., Boesch C., Koenig T. Topographic electrophysiological signatures of fMRI resting state networks. *PLoS One*, 2010, vol. 5, no. 9, art. e12945, pp. 1–10. doi: 10.1371/journal.pone.0012945.
40. 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. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2003, vol. 100, no. 19, pp. 11053–11058. doi: 10.1073/pnas.1831638100.
41. Sadaghiani S., Hesselmann G., Friston K.J., Kleinschmidt A. The relation of ongoing brain activity, evoked neural responses, and cognition. *Front. Syst. Neurosci.*, 2010, vol. 4, art. 20, pp. 1–14. doi: 10.3389/fnsys.2010.00020.
42. Vincent J.L., Patel G.H., Fox M.D., Snyder A.Z., Baker J.T., Van Essen D.C., Zempel J.M., Snyder L.H., Corbetta M., Raichle M.E. Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. *Nature*, 2007, vol. 447, pp. 83–86. doi: 10.1038/nature05758.
43. Zuo X.N., Di Martino A., Kelly C., Shehzad Z.E., Gee D.G., Klein D.F., Castellanos F.X., Biswal B.B., Milham M.P. The oscillating brain: complex and reliable. *Neuroimage*, 2010, vol. 49, no. 2, pp. 1432–1445. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.09.037.
44. Dreyfus-Brisac C., Monod N. Sleep of premature and full-term neonates - a polygraphic study. *Proc. R. Soc. Med.*, 1965, vol. 58, pp. 6–7.
45. Dreyfus-Brisac C., Fischgold H., Samson-Dollfus D., Saint-Anne Dargassies S., Ziegler T., Monod N., Blanc C. Veille sommeil et réactivité sensorielle chez le prématuré et le nouveauné. Activité électrique cérébrale du nourrisson. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1956, vol. 6, pp. 418–440. (In French)
46. Dreyfus-Brisac C., Larroche J.C. Discontinuous electroencephalograms in the premature newborn and at term. Electro-anatomo-clinical correlations. *Rev. Electroencephalogr. Neurophysiol. Clin.*, 1971, vol. 1, no. 1, pp. 95–99.
47. Rochefort N.L., Garaschuk O., Milos R.I., Narushima M., Marandi N., Pichler B., Kovalchuk Y., Konnerth A. Sparsification of neuronal activity in the visual cortex at eye-opening. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, vol. 106, no. 35, pp. 15049–15054. doi: 10.1073/pnas.0907660106.
48. Steriade M., Nuñez A., Amzica F. A novel slow (< 1 Hz) oscillation of neocortical neurons in vivo: depolarizing and hyperpolarizing components. *J. Neurosci.*, 1993, vol. 13, no. 8, pp. 3252–3265.
49. Contreras D., Timofeev I., Steriade M. Mechanisms of long-lasting hyperpolarizations underlying slow sleep oscillations in cat corticothalamic networks. *J. Physiol.*, 1996, vol. 494, pt. 1, pp. 251–264.
50. Sanchez-Vives M.V., McCormick D.A. Cellular and network mechanisms of rhythmic recurrent activity in neocortex. *Nat. Neurosci.*, 2000, vol. 3, pp. 1027–1034. doi: 10.1038/79848.
51. Shu Y., Hasenstaub A., McCormick D.A. Turning on and off recurrent balanced cortical activity. *Nature*, 2003, vol. 423, pp. 288–293. doi: 10.1038/nature01616.
52. Buzsáki G. Rhythms of the Brain. Oxford, Oxford Univ. Press, 2006. 448 p.
53. Mizrahi E.M., Hrachovy R.A., Kellaway P. Atlas of Neonatal Electroencephalography. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003. 274 p.
54. Vanhatalo S., Tallgren P., Andersson S., Sainio K., Voipio J., Kaila K. DC-EEG discloses prominent, very slow activity patterns during sleep in preterm infants. *Clin. Neurophysiol.*, 2002, vol. 113, no. 11, pp. 1822–1825. doi: 10.1016/S1388-2457(02)00292-4.
55. Vanhatalo S., Kaila K. Development of neonatal EEG activity: from phenomenology to physiology. *Semin. Fetal Neonat. Med.*, 2006, vol. 11, no. 6, pp. 471–478. doi: 10.1016/j.siny.2006.07.008.
56. Frank M.G., Heller H.C. Development of diurnal organization of EEG slow-wave activity and slow-wave sleep in the rat. *Am. J. Physiol.*, 1997, vol. 273, no. 2, pp. R472–R478.

57. Gramsbergen A. The development of the EEG in the rat. *Dev. Psychobiol.*, 1976, vol. 9, no. 6, pp. 501–515.
58. Seelke A.M., Blumberg M.S. The microstructure of active and quiet sleep as cortical delta activity emerges in infant rats. *Sleep*, 2008, vol. 31, no. 5, pp. 691–699.
59. Dreyfus-Brisac C. The electroencephalogram of the premature infant. *World Neurol.*, 1962, vol. 3, pp. 5–15.
60. Ellingson R.J. Electroencephalograms of normal, full-term newborns immediately after birth with observations on arousal and visual evoked responses. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.*, 1958, vol. 10, no. 1, pp. 31–50.
61. Watanabe K., Iwase K. Spindle-like fast rhythms in the EEGs of low-birth weight infants. *Dev. Med. Child Neurol.*, 1972, vol. 14, no. 3, pp. 373–381.
62. Ellingson R.J. Development of sleep spindle bursts during the first year of life. *Sleep*, 1982, vol. 5, no. 1, pp. 39–46.
63. McCormick D.A., Trent F., Ramoa A.S. Postnatal development of synchronized network oscillations in the ferret dorsal lateral geniculate and perigeniculate nuclei. *J. Neurosci.*, 1995, vol. 15, no. 8, pp. 5739–5752.
64. Warren R.A., Jones E.G. Maturation of neuronal form and function in a mouse thalamo-cortical circuit. *J. Neurosci.*, 1997, vol. 17, no. 1, pp. 277–295.
65. Minlebaev M., Colonnese M., Tsintsadze T., Sirota A., Khazipov R. Early gamma oscillations synchronize developing thalamus and cortex. *Science*, 2011, vol. 334, no. 6053, pp. 226–229. doi: 10.1126/science.1210574.
66. Tolonen M., Palva J.M., Andersson S., Vanhatalo S. Development of the spontaneous activity transients and ongoing cortical activity in human preterm babies. *J. Neurosci.*, 2007, vol. 145, no. 3, pp. 997–1006. doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.12.070.
67. Marcano-Reik A.J., Blumberg M.S. The corpus callosum modulates spindle-burst activity within homotopic regions of somatosensory cortex in newborn rats. *Eur. J. Neurosci.*, 2008, vol. 28, no. 8, pp. 1457–1466. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06461.x.
68. Minlebaev M., Ben Ari Y., Khazipov R. NMDA receptors pattern early activity in the developing barrel cortex in vivo. *Cereb. Cortex*, 2009, vol. 19, pp. 688–696.
69. Milh M., Kaminska A., Huon C., Lapillonne A., Ben Ari Y., Khazipov R. Rapid cortical oscillations and early motor activity in premature human neonate. *Cereb. Cortex*, 2007, vol. 17, pp. 1582–1594.
70. Hrbek A., Karlberg P., Olsson T. Development of visual and somatosensory evoked responses in pre-term newborn infants. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1973, vol. 34, no. 3, pp. 225–232.
71. Hanganu I.L., Ben Ari Y., Khazipov R. Retinal waves trigger spindle bursts in the neonatal rat visual cortex. *J. Neurosci.*, 2006, vol. 26, no. 25, pp. 6728–6736. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0752-06.2006.
72. Ellingson R.J. Cortical electrical responses to visual stimulation in the human infant. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1960, vol. 12, pp. 663–677.
73. Hrbek A., Mares P. Cortical evoked responses to visual stimulation in full-term and premature newborns. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1964, vol. 16, pp. 575–581.
74. Blankenship A.G., Ford K.J., Johnson J., Seal R.P., Edwards R.H., Copenhagen D.R., Feller M.B. Synaptic and extrasynaptic factors governing glutamatergic retinal waves. *Neuron*, 2009, vol. 62, no. 2, pp. 230–241. doi: 10.1016/j.neuron.2009.03.015.
75. Kerschensteiner D., Wong R.O. A precisely timed asynchronous pattern of ON and OFF retinal ganglion cell activity during propagation of retinal waves. *Neuron*, 2008, vol. 58, no. 6, pp. 851–858. doi: 10.1016/j.neuron.2008.04.025.
76. Chiu C., Weliky M. Spontaneous activity in developing ferret visual cortex in vivo. *J. Neurosci.*, 2001, vol. 21, no. 22, pp. 8906–8914.
77. Weliky M., Katz L.C. Correlational structure of spontaneous neuronal activity in the developing lateral geniculate nucleus in vivo. *Science*, 1999, vol. 285, no. 5427, pp. 599–604. doi: 10.1126/science.285.5427.599.

78. Brockmann M.D., Pöschel B., Cichon N., Hanganu-Opatz I.L. Coupled oscillations mediate directed interactions between prefrontal cortex and hippocampus of the neonatal rat. *Neuron*, 2011, vol. 71, no. 2, pp. 332–347. doi: 10.1016/j.neuron.2011.05.041.
79. Fiser J., Chiu C., Weliky M. Small modulation of ongoing cortical dynamics by sensory input during natural vision. *Nature*, 2004, vol. 431, pp. 573–578. doi: 10.1038/nature02907.
80. Colonnese M.T., Kaminska A., Minlebaev M., Milh M., Bloem B., Lescure S., Moriette G., Chiron C., Ben-Ari Y., Khazipov R. A conserved switch in sensory processing prepares developing neocortex for vision. *Neuron*, 2010, vol. 67, pp. 480–498.
81. Lu H., Zuo Y., Gu H., Waltz J.A., Zhan W., Scholl C.A., Rea W., Yang Y., Stein E.A. Synchronized delta oscillations correlate with the resting-state functional MRI signal. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, vol. 104, no. 46, pp. 18265–18269. doi: 10.1073/pnas.0705791104.
82. Destexhe A., Hughes S.W., Rudolph M., Crunelli V. Are corticothalamic “up” states fragments of wakefulness? *Trends Neurosci.*, 2007, vol. 30, no. 7, pp. 334–342. doi:10.1016/j.tins.2007.04.006.
83. Golshani P., Gonçalves J.T., Khoshkhoo S., Mostany R., Smirnakis S., Portera-Cailliau C. Internally mediated developmental desynchronization of neocortical network activity. *J. Neurosci.*, 2009, vol. 29, no. 35, pp. 10890–10899. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2012-09.2009.
84. Colonnese M.T., Khazipov R. "Slow activity transients" in infant rat visual cortex: a spreading synchronous oscillation patterned by retinal waves. *J. Neurosci.*, 2010, vol. 30, pp. 4325–4337. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4995-09.2010.
85. Rheims S., Minlebaev M., Ivanov A., Represa A., Khazipov R., Holmes G.L., Ben Ari Y., Zilberter Y. Excitatory GABA in rodent developing neocortex in vitro. *J. Neurophysiol.*, 2008, vol. 100, pp. 609–619. doi: 10.1152/jn.90402.2008.
86. Constantinople C.M., Bruno R.M. Effects and mechanisms of wakefulness on local cortical networks. *Neuron*, 2011, vol. 69, no. 6, pp. 1061–1068. doi: 10.1016/j.neuron.2011.02.040.
87. Gall A.J., Joshi B., Best J., Florang V.R., Doorn J.A., Blumberg M.S. Developmental emergence of power-law wake behavior depends upon the functional integrity of the locus coeruleus. *Sleep*, 2009, vol. 32, no. 7, pp. 920–926.
88. Mechawar N., Descarries L. The cholinergic innervation develops early and rapidly in the rat cerebral cortex: a quantitative immunocytochemical study. *J. Neurosci.*, 2001, vol. 108, no. 4, pp. 555–567. doi: 10.1016/S0306-4522(01)00389-X.
89. Robertson R.T., Tijerina A.A., Gallivan M.E. Transient patterns of acetylcholinesterase activity in visual cortex of the rat: normal development and the effects of neonatal monocular enucleation. *Brain Res.*, 1985, vol. 353, no. 2, pp. 203–214.
90. Latsari M., Dori I., Antonopoulos J., Chiotelli M., Dinopoulos A. Noradrenergic innervation of the developing and mature visual and motor cortex of the rat brain: a light and electron microscopic immunocytochemical analysis. *J. Comp. Neurol.*, 2002, vol. 445, no. 2, pp. 145–158. doi: 10.1002/cne.10156.
91. Venkatesan C., Song X.Z., Go C.G., Kurose H., Aoki C. Cellular and subcellular distribution of alpha 2A-adrenergic receptors in the visual cortex of neonatal and adult rats. *J. Comp. Neurol.*, 1996, vol. 365, no. 1, pp. 79–95.
92. Hanganu I.L., Staiger J.F., Ben-Ari Y., Khazipov R. Cholinergic modulation of spindle bursts in the neonatal rat visual cortex in vivo. *J. Neurosci.*, 2007, vol. 27, no. 21, pp. 5694–5705.
93. Timofeev I., Grenier F., Bazhenov M., Sejnowski T.J., Steriade M. Origin of slow cortical oscillations in deafferented cortical slabs. *Cereb. Cortex*, 2000, vol. 10, pp. 1185–1199.
94. Durack J.C., Katz L.C. Development of horizontal projections in layer 2/3 of ferret visual cortex. *Cereb. Cortex*, 1996, vol. 6, no. 2, pp. 178–183.
95. Ruthazer E.S., Stryker M.P. The role of activity in the development of long-range horizontal connections in area 17 of the ferret. *J. Neurosci.*, 1996, vol. 16, no. 15, pp. 7253–7269.
96. Callaway E.M., Katz L.C. Emergence and refinement of clustered horizontal connections in cat striate cortex. *J. Neurosci.*, 1990, vol. 10, no. 4, pp. 134–1153.

97. Berezovskii V.K., Nassi J.J., Born R.T. Segregation of feedforward and feedback projections in mouse visual cortex. *J. Comp. Neurol.*, 2011, vol. 519, no. 18, pp. 3672–3683. doi: 10.1002/cne.22675.
98. Burkhalter A., Bernardo K.L., Charles V. Development of local circuits in human visual cortex. *J. Neurosci.*, 1993, vol. 13, no. 5, pp. 1916–1931.
99. Ji D., Wilson M.A. Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nat. Neurosci.*, 2007, vol. 10, no. 1, pp. 100–107. doi: 10.1038/nn1825.
100. Vanhatalo S., Palva J.M., Andersson S., Rivera C., Voipio J., Kaila K. Slow endogenous activity transients and developmental expression of K⁺-Cl⁻ cotransporter 2 in the immature human cortex. *Eur. J. Neurosci.*, 2005, vol. 22, no. 11, pp. 2799–2804. doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.04459.x.
101. Doria V., Beckmann C.F., Arichi T., Merchant N., Groppo M., Turkheimer F.E., Counsell S.J., Murgasova M., Aljabar P., Nunes R.G., Larkman D.J., Rees G., Edwards A.D. Emergence of resting state networks in the preterm human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, vol. 107, no. 46, pp. 20015–20020. doi: 10.1073/pnas.1007921107.
102. Fransson P., Aden U., Blennow M., Lagercrantz H. The functional architecture of the infant brain as revealed by resting-state fMRI. *Cereb. Cortex*, 2011, vol. 21, no. 1, pp. 145–154. doi: 10.1093/cercor/bhq071.
103. Gao W., Zhu H., Giovanello K.S., Smith J.K., Shen D., Gilmore J.H., Lin W. Evidence on the emergence of the brain's default network from 2-week-old to 2-year-old healthy pediatric subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, vol. 106, no. 16, pp. 6790–6795. doi: 10.1073/pnas.0811221106.
104. Power J.D., Fair D.A., Schlaggar B.L., Petersen S.E. The development of human functional brain networks. *Neuron*, 2010, vol. 67, no. 5, pp. 735–748. doi: 10.1016/j.neuron.2010.08.017.

Received
April 8, 2015

Akhmetshina Dinara Rustemovna – PhD Student, Department of Human and Animal Physiology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan, Russia; Junior Research Fellow, Laboratory of Neurobiology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan, Russia.

E-mail: dinara_ah15@mail.ru

Valeeva Guzel Ravilevna – PhD in Biology, Postdoctoral Research Fellow, Laboratory of Neurobiology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan, Russia.

E-mail: valeyeva_g@mail.ru

Matthew Colonnese – PhD, Assistant Professor, Department of Pharmacology and Physiology, Institute for Neuroscience, George Washington University School of Medicine, Washington DC, USA.

E-mail: colonnese@email.gwu.edu

Khazipov Roustem Narimanovich – Doctor of Medicine, Leading Research Fellow, Laboratory of Neurobiology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, Kazan, Russia; Director of Research (DR1), INSERM U901, Marseille, France.

E-mail: roustem.khazipov@inserm.fr