

Фазово-амплитудное тета-гамма сопряжение: физиологические основы, методы анализа и перспективы трансляции в клиническую практику

А.Г. Пойдашева, И.С. Бакулин, Д.О. Сеницын, А.Х. Забирова, Д.Ю. Лагода, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Аннотация

Исследование синхронизации ритмических осцилляций нейронов (кросс-частотное сопряжение в разных диапазонах) является интенсивно развивающимся направлением современной нейрофизиологии. Одним из наиболее изученных вариантов кросс-частотного сопряжения является фазово-амплитудное тета-гамма-сопряжение. Оно играет важную роль в реализации когнитивных функций и может изменяться при ряде патологических состояний, сопровождающихся развитием когнитивных нарушений.

В обзоре рассмотрены основные физиологические основы тета-гамма-сопряжения, методы его регистрации и расчёта, корреляция с показателями когнитивных тестов у здоровых добровольцев и изменения при патологии. Обсуждаются результаты предварительных исследований частотно-зависимой неинвазивной стимуляции головного мозга, основанной на тета-гамма-сопряжении.

Ключевые слова: нейронные осцилляции; тета-гамма-сопряжение; фазово-амплитудное сопряжение; кросс-частотное сопряжение; неинвазивная стимуляция головного мозга

Источник финансирования. Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 22-25-00078, <https://rscf.ru/project/22-25-00078>.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ «Научный центр неврологии». E-mail: alexandra.poydasheva@gmail.com. Пойдашева А.Г.

Для цитирования: Пойдашева А.Г., Бакулин И.С., Сеницын Д.О., Забирова А.Х., Лагода Д.Ю., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Фазово-амплитудное тета-гамма сопряжение: физиологические основы, методы анализа и перспективы трансляции в клиническую практику (обзор литературы). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2022; 16(3): 71–79.

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.4.9>

Поступила 27.07.2022 / Принята в печать 25.08.2022 / Опубликовано 25.12.2022

Theta-gamma phase-amplitude coupling: physiological basics, analysis methods, and perspectives of translation into clinical practice

Alexandra G. Poydasheva, Ilya S. Bakulin, Dmitry O. Sinityn, Alfiya H. Zabirowa, Dmitry Yu. Lagoda, Natalia A. Suponeva, Michael A. Piradov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Abstract

Studying rhythmic neural synchronization (cross-frequency coupling in various ranges) is an emerging topic in present-day neurophysiology. One of the best-studied cross-frequency couplings is theta-gamma phase-amplitude coupling that contributes to the cognitive function and may vary in patients with several conditions associated with cognitive impairment. Changes in theta-gamma coupling can be registered in a wide range of diseases associated with cognitive decline.

The review covers the physiological basics of theta-gamma coupling, its registration and calculation, correlation with cognitive test results in healthy volunteers, and changes in patients. We have discussed the results of the preliminary studies of frequency-dependent non-invasive brain stimulation based on theta-gamma coupling.

Keywords: neural oscillations; phase-amplitude coupling; theta-gamma coupling; cross-frequency coupling; non-invasive brain stimulation

Source of funding. The study was supported by the Russian Science Foundation (Grant No. 22-25-00078, <https://rscf.ru/project/22-25-00078>).

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: alexandra.poydasheva@gmail.com. Poydasheva A.G.

For citation: Poydasheva A.G., Bakulin I.S., Sinitsyn D.O., Zabirowa A.H., Lagoda D.Yu., Suponeva N.A., Piradov M.A. Literature review on theta-gamma phase-amplitude coupling: physiological basics, analysis methods, and perspectives of translation into clinical practice. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2022; 16(3): 71–79. (In Russ.)

DOI: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2022.4.9>

Received 27.07.2022 / Accepted 25.08.2022 / Published 25.12.2022

Введение

Исследование нейронных осцилляций, отражающих синхронизированные изменения постсинаптических потенциалов отдельных нейронных популяций, представляет значительный интерес как в контексте фундаментальной нейронауки, так и для потенциального применения в клинической практике [1, 2]. В последние годы особое внимание привлекает исследование не только характеристик осцилляций в отдельных частотных диапазонах, но и синхронизации колебательной активности в разных диапазонах, т.е. ее кросс-частотного сопряжения (КЧС), которое может отражать взаимодействие нейронных популяций [3, 4].

Согласно современным представлениям для КЧС в нейронной сети необходимо наличие субпопуляций интернейронов с разной по скорости синаптической динамики, обеспечивающих так называемые быстрые и медленные осцилляции. Различные варианты сопряжения были обнаружены в неокортексе и гиппокампе [5–9]. Регистрация КЧС возможна с помощью записи локальных потенциалов поля, инвазивной или неинвазивной электроэнцефалографии (ЭЭГ) и магнитоэнцефалографии (МЭГ) [10]. Кроме того, для изучения сопряжения возможно построение специальных компьютерных моделей нейронных сетей и контуров [11, 12].

Предложено несколько подходов к классификации КЧС [10]. По взаимной локализации нейронных популяций его можно разделить на смешанное, когда у нейронных контуров, участвующих в сопряжении, есть общая субпопуляция нейронов, и независимое. Последнее делится на дву- и однонаправленное, при этом однонаправленное сопряжение может генерироваться изнутри или индуцироваться внешними стимулами. По временным характеристикам КЧС делят на непрерывное, когда быстрые осцилляции регистрируются на протяжении всего медленного цикла, и интермиттирующее, которое, в свою очередь, можно разделить на альтернирующее с состоянием покоя и альтернирующее с асинхронным состоянием. По характеристикам взаимодействия осцилляций в двух диапазонах выделяют 6 возможных типов сопряжения, или когерентности: фазово-амплитудное (ФАС), амплитудно-амплитудное, фазово-фазовое, фазово-частотное, амплитудно-частотное и частотно-частотное [10, 13–15].

В данном обзоре рассматриваются физиологические основы одного из наиболее часто регистрируемых видов ФАС — тета-гамма сопряжения (ТГС), методы его регистрации и анализа. Кроме того, обсуждаются корреляция ТГС с показателями когнитивных функций у здоровых добровольцев, изменения при различных заболеваниях нервной системы, применение ТГС для разработки протоколов неинвазивной нейромодуляции. Для поиска литературы в рамках данного обзора были использованы база данных

PubMed/MEDLINE (запрос содержал фразу «theta-gamma coupling») и электронная библиотека eLIBRARY (запрос содержал фразу «тета-гамма сопряжение»).

Технология и методика расчета ФАС

Общая схема оценки ФАС, используемая в большинстве работ, состоит из двух этапов [16]. На первом этапе из 1 или 2 различных сигналов выделяются компоненты, соответствующие двум заданным частотным диапазонам, с расчётом фазы низкочастотной компоненты и амплитуды высокочастотной компоненты. На втором этапе по полученным временным рядам рассчитывается один из нескольких предложенных в литературе показателей, измеряющих силу сопряжения, а также определяется его статистическая значимость.

Выделение компонент с расчётом фазы и амплитуды может проводиться различными способами, наиболее широко используемыми из которых являются метод полосовой фильтрации с применением преобразования Гильберта и метод свёртки с вейвлетами Морле, дающие сопоставимые результаты [17]. Для исключения влияния краевых эффектов фильтрации из анализа сопряжения должны быть исключены начальный и конечный сегменты каждого анализируемого интервала времени. Минимальная длительность этих сегментов зависит от частоты для расчёта фазы и в типичном случае должна составлять не менее 2 или 3 периодов этой частоты [11, 16], что накладывает ограничение на минимальную длительность интервалов для анализа, в том числе межстимульных интервалов в экспериментах со стимуляцией. После исключения краевых сегментов должен оставаться интервал длительностью не менее периода наименьшей исследуемой частоты. Однако ввиду невысокого соотношения сигнал/шум для высокочастотной активности, особенно в неинвазивных исследованиях, для надежной оценки сопряжения необходим анализ сигналов значительной суммарной продолжительности, которые в экспериментах со стимулами могут быть получены объединением данных от набора испытаний [16].

Выбор параметров используемых фильтров или вейвлетов существенно влияет на получаемые результаты и должен подчиняться ряду требований [11, 18]. Рассчитываемая фаза низкочастотной компоненты может иметь физиологический смысл только при наличии в сигнале колебаний значительной интенсивности на этой частоте. Ввиду этого для расчёта фазы рекомендуется использовать частоты, на которых имеются явные пики в разрешённом по времени спектре сигнала [11]. Полоса пропускания фильтра, производящего фазовый сигнал, должна быть достаточно узкой для надёжной оценки фазы, но достаточно широкой для учёта возможной нестационарности сигнала [18]. Для выделения компоненты, из которой извлекается амплитуда, должен использоваться фильтр шириной не менее удвоенной частоты модулирующего ритма для включения боковых максимумов, возникающих при модуляции [18].

На втором этапе по полученным временным рядам фазы и амплитуды рассчитываются меры сопряжения, наиболее широко используемыми из которых являются длина среднего вектора (mean vector length, MVL) и индекс модуляции (modulation index, MI) [19]. M.J. Hülsemann и соавт. по результатам анализа синтезированных данных сделали вывод, что в ситуациях с длинными интервалами анализа, высокой частотой дискретизации и высоким соотношением сигнал/шум предпочтителен показатель MVL, т.к. он более чувствителен к силе модуляции, чем MI [19]. При этом показатель MI может измерять мультимодальные зависимости амплитуды от фазы, в то время как параметр MVL не чувствителен к модуляции, имеющей 2 максимума одинаковой формы и высоты при противоположных фазах.

Статистическая значимость для большинства индексов сопряжения определяется с помощью стандартизации, состоящей в вычитании среднего и делении на стандартное отклонение распределения индекса при верной нулевой гипотезе об отсутствии сопряжения [11]. Это распределение получается вычислением индекса после разбиения временного ряда амплитуды на 2 части и их перестановки местами (что нарушает возможную синхронизацию временных рядов фазы и амплитуды, но минимально влияет на свойства каждого из них в отдельности). Распределение полученной стандартизованной величины при верной нулевой гипотезе обычно предполагается нормальным. Следует учитывать, что полученная величина является мерой статистической значимости, а не силы сопряжения, и поэтому растет с увеличением длины временных интервалов анализа [19].

Данный анализ может проводиться как в «априорном» варианте, где исследуется сопряжение между заранее заданными частотными полосами (взятыми из предыдущих исследований либо из анализа спектра сигнала), так и в «исследовательском» варианте, при котором производится систематическое вычисление индексов сопряжения для всех комбинаций из 2 заданных наборов частот (построение комодулограммы). В последнем случае определение значимости полученных значений предполагает множественные тесты с необходимостью коррекции [16].

Интерпретация обнаруженного значимого параметра сопряжения как свидетельства наличия взаимодействующих нейронных групп, генерирующих колебания на разных частотах, связана с определенными трудностями. В частности, при расчёте сопряжения между компонентами одного сигнала значимый результат может возникать при наличии нелинейных (не синусных) колебаний, которые могут генерироваться одной популяцией [11]. Кроме того, в экспериментах со стимулами сопряжение может возникать в результате привязки обоих сигналов к времени стимула, независимо друг от друга [16]. В частности, любой ответ, в котором быстрые компоненты являются короткоживущими по сравнению с медленными, будет приводить к значимому сопряжению ввиду повышения мощности быстрого ритма только при определенных фазах медленного ритма. Развитие методов определения сопряжения, облегчающих его биофизическую интерпретацию, является нетривиальной и актуальной задачей [11].

Физиологические основы ТГС

В одном из ранних исследований A. Vagin и соавт. показали наличие ФАС в нейронах гиппокампа крысы, при этом

фаза колебаний в тета-диапазоне (5–10 Гц) модулировала амплитуду колебаний в гамма-диапазоне (30–100 Гц) [20]. В дальнейших исследованиях ФАС было обнаружено у мышей, крыс, овец и приматов [21–25]. У человека ТГС было зарегистрировано как с помощью ЭЭГ с использованием интракраниальных [26, 27] или скальповых электродов [28–31], так и с помощью МЭГ [32, 33].

Изначально в исследованиях ТГС у человека преимущественно регистрировали во время определённой когнитивной активности, однако в настоящее время изучается и ТГС в покое [34]. ТГС может регистрироваться как в одной области, так и между разными областями неокортекса или между неокортексом и гиппокампом [35], и, по всей видимости, играет важную роль во взаимодействии между разными участками коры, например, сенсорными областями и префронтальной корой [27]. Пространственное распределение КЧС, включая ТГС, может быть сопоставимо с нейронными сетями покоя, регистрируемыми с помощью функциональной магнитной резонансной томографии [36].

В соответствии с результатами экспериментов была сформулирована гипотеза нейронного «тета-гамма-кода», согласно которой при передаче сложных сигналов, содержащих несколько объектов, взаимодействие между отдельными популяциями нейронов обеспечивается сопряжением их тета-ритмов, в то время как гамма-осцилляции определяют отдельные объекты в структуре передаваемого сообщения [4]. Предполагается, что ТГС отражает процесс упорядочения воспринимаемой информации во времени: отдельные гамма-циклы соответствуют восприятию единиц информации, а тета/альфа-активность обеспечивает субстрат для кодирования временного интервала репрезентации этих единиц [37–43]. F. Roux и соавт. предположили, что ТГС между гиппокампом и префронтальными областями необходимо для удержания в рабочей памяти (РП) упорядоченной информации, а альфа-гамма-сопряжение — для удержания сенсорно-пространственной информации. При этом упорядочение необходимо для консолидации информации в долговременной памяти, а сенсорно-пространственная организация — для организации внимания [44].

Передача подобной упорядоченной информации может иметь сразу несколько физиологических значений: обмен упорядоченных сообщений между гиппокампом и стриатумом может лежать в основе выполнения действий в определённом порядке в соответствии с полученной информацией; упорядоченные сообщения могут содержать информацию о вознаграждении, т.е. обеспечивать мотивацию для определённых действий. Наконец, упорядочение единиц информации является важной предпосылкой для их объединения в более крупные кластеры, лежащего в основе успешного запоминания [4, 35].

По всей видимости, ТГС является универсальным механизмом для различных когнитивных функций. ТГС между гиппокампом и энторинальной корой или гиппокампом и областями неокортекса может лежать в основе механизмов памяти и обучения, что подтверждено на модельных животных [42, 43] и людях [28]. Некоторые авторы предполагают, что в основе участия ТГС в механизмах долговременной памяти и обучения лежит его влияние на силу синаптических связей и синаптическую пластичность. Это подтверждается тем фактом, что частоты тета- и гамма-диапазона совпадают с частотами электрической стимуляции,

использованной для индукции долговременной потенциации в исследованиях на модельных животных [35]. Функциональное значение ТГС может зависеть и от того, в какую фазу тета-цикла (максимум или минимум) регистрируются гамма-осцилляции, причём данная зависимость сохраняется как для обучения и памяти, опосредованных ТГС в гиппокампе, так и для независимых от него функций [45]. Кроме того, ТГС меняется в динамике в зависимости от поведенческой активности, и можно выделить разные состояния ТГС, характеризующиеся разной частотой гамма-колебаний и фазой тета-циклов [46].

Помимо участия ТГС в механизмах памяти, показана его значимость для других когнитивных функций. Например, выявлена связь ТГС между префронтальной и моторной корой с выполнением задачи на когнитивный контроль [47, 48]. ТГС может играть важную роль в восприятии речи, т.е. акустическом анализе: с помощью МЭГ показано изменение фазы тета-цикла и ТГС в зависимости от скорости воспринимаемой речи [33]. Важная роль ТГС предполагается и для организации РП [1, 49]. Разные фазы тета-цикла могут быть ассоциированы с разными компонентами РП: так, в исследованиях с регистрацией ТГС интракраниальными электродами показано, что пики тета-циклов приходятся на извлечение, в то время как минимумы — на запоминание [50]. С другой стороны, ТГС также регистрируется в фазе удержания задач в РП [26].

В соответствии с результатами экспериментальных исследований, предложены две модели РП, основанных на ТГС [1]. Согласно одной из них, каждый кодируемый объект транслируется в виде короткой волны гамма-диапазона, а совокупность нескольких гамма-волн составляет один тета-цикл [51]. В этом случае ограниченная способность к одновременному удержанию в РП нескольких объектов может быть обусловлена максимальным количеством гамма-волн в одном таком тета-цикле, т.е. ТГС, что согласуется с данными исследований, показавших, что ёмкость РП может составлять $4 [52]$ или 7 ± 2 объектов [51]. Теоретически, увеличить ёмкость РП можно либо путем увеличения длительности тета-циклов, либо с помощью увеличения количества гамма-волн на 1 цикл. Связь ёмкости РП с ТГС у здоровых добровольцев была подтверждена в исследовании J. Kaminski и соавт. [53], однако эти результаты не были воспроизведены на большей выборке добровольцев [54]. С другой стороны, в исследовании на пациентах с эпилепсией с помощью инвазивной ЭЭГ показано, что более высокие частоты гамма-колебаний во время КЧС для дельта-гамма-диапазона коррелируют с увеличением ёмкости РП [55], что косвенно подтверждает вышеописанную гипотезу. Кроме того, с ней согласуются результаты исследований с использованием транскраниальной стимуляции переменным током (transcranial alternating current stimulation, tACS), в которых было показано, что уменьшение частоты тета-ритма с помощью стимуляции увеличивает ёмкость РП [27], в то время как увеличение частоты тета-колебаний приводит к ухудшению показателей [56].

Согласно другой модели РП, каждый объект кодируется не отдельной гамма-волной, а всей вспышкой гамма-волн [57, 58]. Однако удержание объектов ограничено во времени, и для их успешного запоминания необходимо повторение данных гамма-вспышек через некоторый промежуток времени. В таком случае ограниченная ёмкость РП обусловлена необходимостью реактивации подобных

гамма-вспышек через несколько тета-циклов. В соответствии с данной моделью можно предположить, что замедление тета-осцилляций может потенциально привести к уменьшению ёмкости РП за счёт уменьшения количества активируемых воспоминаний в единицу времени [1, 49]. С другой стороны, уменьшение частоты тета-осцилляций сопряжено с увеличением длительности гамма-вспышек, что может способствовать более выраженной реактивации воспоминания и, как следствие, улучшению РП. Подобная гипотеза согласуется с результатами описанных выше исследований с использованием tACS [56, 59].

Корреляция с когнитивными тестами у здоровых

Участие ТГС в когнитивных функциях у человека наиболее изучено в отношении РП. Косвенно его важная роль для РП подтверждается тем фактом, что ТГС регистрируется во время задач, оценивающих данную когнитивную функцию. Кроме того, показатели ТГС коррелируют с результатами тестов на РП (подробное описание роли различных вариантов КЧС для данной когнитивной функции приведено в обзоре М. Abubaker и соавт. [1]).

В одной из ранних работ, проведённых на пациентах с имплантированными субдуральными электродами для электрокортикографии, ТГС было зарегистрировано во время разных когнитивных задач, включая задачу n-back ($n = 2$), в РП. По результатам данного исследования продемонстрировано, что схожие задачи индуцируют схожие пространственные паттерны распределения ТГС под набором электродов. Подтверждением этого факта является выявление статистически значимой корреляции индекса модуляции под отдельными электродами при выполнении тестов, оценивающих сходные функции, и отсутствие этой корреляции при выполнении тестов, оценивающих различные когнитивные домены [60]. В другом исследовании с применением электрокортикографии показано, что индекс модуляции для ТГС в гиппокампе в периоде удержания задачи Стернберга в РП был статистически значимо выше по сравнению с базовым состоянием [61]. Кроме того, в том же исследовании показано, что с увеличением сложности задачи уменьшается частота тета-циклов и дисперсия модулируемой фазы, а уменьшение ширины модуляции, интерпретируемое авторами как усиление точности сопряжения, коррелирует с временем реакции, т.е. может обуславливать более быструю реализацию данной когнитивной функции.

В исследованиях на здоровых добровольцах с помощью ЭЭГ во время выполнения задачи с отсроченным воспроизведением на визуальную РП зарегистрированы наиболее высокие показатели ТГС в теменной и затылочной коре, причём синхронизация была более выраженной в правом полушарии при совпадающих стимулах и в левом — при несовпадающих [62]. Похожие результаты получены и для сопряжения между префронтальной и теменной корой, при этом индекс синхронизации был статистически значимо выше при выполнении задачи на РП по сравнению с контрольным заданием [31]. В более позднем исследовании показано как усиление тета-активности в лобной и теменной области во время запоминания и извлечения, так и корреляция результатов выполнения данной задачи на РП с индексом синхронизации тета- и гамма-активности в теменной коре [63]. Выявлено, что ТГС может модулироваться сложностью задачи: распределение амплитуд

быстрого волновой активности (бета- и гамма-диапазона) в задних отделах коры меняется в течение фаз тета-цикла в префронтальной коре в зависимости от сложности выполняемой задачи на РП [64]. Однако в проведенном недавно исследовании, напротив, не обнаружено статистически значимых различий ТГС в покое и при выполнении задачи на РП (запоминание пространственной последовательности), хотя авторы отметили локальные изменения топографии ТГС и интерпретировали их в рамках возможной деактивации сетей покоя во время выполнения когнитивной задачи. В отличие от остальных исследований, авторы не нашли статистически значимой корреляции ТГС с показателями выполнения когнитивной задачи [34]. С другой стороны, в более ранних исследованиях показано усиление ТГС в лобных долях и гамма-активности в задних отделах коры для успешно запомненных объектов по сравнению с теми объектами, которые не удалось запомнить, как на этапе запоминания [28], так и на этапе извлечения задач в РП [29].

ТГС связано с показателями и других видов памяти. Продемонстрированы статистически значимые различия индекса модуляции в гиппокампе между высокими и низкими показателями теста на пространственную долговременную память у пациентов с эпилепсией, которым проводилось предхирургическое обследование ($n = 13$) [27]. В. J. Griffiths и соавт. показали статистически значимое увеличение индекса модуляции гиппокампального ТГС, зарегистрированного с помощью МЭГ, во время мнемонического закрепления запоминаемых объектов с увеличением количества запомненных объектов в задании на эпизодическую память [32]. По мнению авторов, ТГС в этой фазе может отражать повышение способности к долговременной потенциации, необходимой для эффективного запоминания.

В последние годы интенсивно изучается корреляция ТГС в покое с показателями когнитивных тестов. Интересные результаты получены А. Raio и соавт. в отношении корреляции ТГС и показателей общего интеллекта [65]. Проанализировав 100 записей ЭЭГ покоя здоровых добровольцев молодого возраста, авторы обнаружили слабую отрицательную корреляцию между ТГС в лобных и теменно-затылочных отделах с показателями шкалы интеллекта Векслера. Затем были отобраны по 10 добровольцев с наиболее высокими и наиболее низкими показателями ТГС, у которых проведена регистрация ТГС во время выполнения прогрессивных матриц Равена. Авторы обнаружили статистически значимо более высокие результаты выполнения теста и показатели ТГС в лобных отделах во время выполнения задачи у добровольцев с изначально низким показателем ТГС покоя. На основании этих данных сделан вывод, что ТГС покоя может иметь интерферирующий или даже подавляющий эффект на возникновение ТГС в функционально значимых областях, необходимое для успешного выполнения когнитивных задач. Напротив, F. Siebenhüner и соавт. не удалось выявить статистически значимой корреляции ФАС, зарегистрированного с помощью МЭГ в покое, с показателями тестов на РП, скорость обработки информации и исполнительные когнитивные функции [66].

Изменения ТГС при патологии

Учитывая вероятную ассоциацию феномена ТГС с процессом упорядочения информации, который, в свою очередь, является составной частью многих когнитивных функций,

наиболее часто изменение ТГС исследовалось при патологиях, сопровождающихся развитием когнитивных нарушений.

Интерес представляют экспериментальные работы на модельных животных. Например, X. Zhang и соавт. продемонстрировали у мышей с дефицитом белка-предшественника амилоида снижение ТГС между теменной корой и гиппокампом, что позволило авторам рассматривать возможность использования ТГС в качестве доклинического маркера болезни Альцгеймера [67]. В исследовании М. Tamura и соавт., напротив, показано, что сопряжение тета- и медленного гамма-ритма между гиппокампом и медиальной префронтальной корой у мышей — носителей гетерозиготной делеции *Zhhc8* (генетическая модель когнитивной дисфункции) усилено по сравнению с мышами дикого типа, причём это усиление ассоциировано с успешным выполнением заданий на пространственную РП [68]. У мышей дикого типа с усилением сопряжения ассоциировано усложнение задания, что в комбинации с описанными выше результатами у генетических моделей позволяет авторам предполагать, что усиление сопряжения служит основной компенсаторной механизмом поддержания РП.

В нескольких исследованиях феномен ТГС изучался у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами и болезнью Альцгеймера. M. S. Goodman и соавт. обнаружили, что выраженность ТГС значимо отличается у пациентов с болезнью Альцгеймера, умеренными когнитивными нарушениями и здоровых добровольцев (в указанной последовательности увеличивается), более того, у пациентов точность выполнения теста n-back ассоциирована с выраженностью ТГС, что соотносится с закономерности, выявляемой и у здоровых обследованных [69]. Н. Brooks и соавт. в лонгитюдном исследовании продемонстрирована стабильность выявляемой ассоциации между РП и ТГС у здоровых пожилого возраста и пациентов с рекуррентной депрессией без когнитивного дефицита [70]. Примечательно, что по данным более раннего исследования этой группы ТГС ассоциировано только с выполнением когнитивных тестов, требующих упорядочения информации, и не зависит от диагноза (исследовались пациенты с рекуррентной депрессией, умеренными когнитивными расстройствами и здоровые добровольцы) [39]. Таким образом, взаимосвязь между ТГС и упорядочением информации не зависит не только от конкретной задачи, но и от клинического состояния и, вероятно, отражает специфическую нейрофизиологическую основу указанных процессов [1]. Потенциально возможно применение оценки ТГС как прогностического маркера развития болезни Альцгеймера. Так, C. S. Musaeus и соавт. продемонстрировали, что у пациентов с прогрессирующими умеренными когнитивными нарушениями индекс модуляции ТГС ниже, чем у пациентов со стабильными умеренными когнитивными нарушениями [30].

Помимо болезни Альцгеймера, ТГС исследовали у пациентов с психическими заболеваниями: шизофренией [71, 72], расстройствами аутистического спектра [73, 74], рекуррентной депрессией [75, 76], синдромом дефицита внимания с гиперактивностью [77, 78]. Наибольшее количество работ по изучению ТГС включали пациентов с шизофренией, хотя ограничением является гетерогенность их методологии. В совокупности полученные данные свидетельствуют о вероятном нарушении сопряжения у пациентов по сравнению со здоровыми с общей тенденцией к

снижению ТГС по мере усложнения задания. Предполагается, что общий когнитивный дефицит, наблюдаемый у этих пациентов, может быть обусловлен нарушением ТГС [79]. При рекуррентной депрессии оценка ТГС может служить многообещающим маркером, отражающим динамику клинической симптоматики на фоне терапии [75, 80]. При синдроме дефицита внимания с гиперактивностью описано уменьшение ТГС, вероятно, отражающее дефицит контроля внимания [77, 78]. Нарушение ТГС также рассматривается в качестве возможной причины нарушений памяти при височной эпилепсии [81, 82].

Возможности применения в нейромодуляции

Модуляция осцилляторной активности является одним из интенсивно развивающихся направлений неинвазивной стимуляции мозга [83, 84]. К частотно-зависимым методам неинвазивной стимуляции мозга относятся tACS и ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС). Применение данных методов позволяет эффективно неинвазивно модулировать осцилляторную активность мозга. Оценка эффекта модуляции нейрональных осцилляций на поведенческом или нейрофизиологическом уровне позволяет определять причинно-следственные связи между осцилляторной активностью и изучаемым феноменом [85–88]. С другой стороны, собственно эффект методов неинвазивной стимуляции мозга может во многом определяться их влиянием на осцилляторную активность мозга, например, усилением осцилляций, синхронных с частотой стимуляции [84, 89, 90]. Логичным выводом из данного положения является разработка протоколов таргетной стимуляции мозга, учитывающей осцилляторную активность и основанной, например, на использовании персонализированной частоты стимуляции или синхронизации стимуляции с определёнными фазами осцилляторной активности [1, 91, 92].

В рамках данного обзора особый интерес представляют немногочисленные работы, в которых неинвазивная стимуляция мозга проводилась с учётом ТГС. В проведенных исследованиях использовалось несколько подходов к модуляции ТГС с помощью неинвазивной стимуляции мозга. Например, протокол стимуляции может, по сути, имитировать тета- и/или гамма-активность или же направленно изменять частоту тета- и/или гамма-активности [1].

В нескольких работах для стимуляции ТГС использовался протокол тета-гамма-tACS, в рамках которого непрерывная синусоидальная стимуляция с тета-частотой сочетается со вспышками гамма-стимуляции во время положительной или отрицательной фазы тета-колебаний. Обоснованием для использования такого протокола являются данные исследований, показавшие, что вспышки гамма-колебаний при некоторых состояниях ассоциированы преимущественно с определёнными фазами тета-колебаний [60, 93]. Используя такой подход, Н. Akkad и соавт. показали, что тета-гамма tACS оказывает положительный эффект на моторное обучение только в том случае, если вспышки гамма-колебаний при стимуляции синхронизированы с положительной фазой тета-колебаний [45]. В отношении влияния на когнитивный контроль в другой работе, напротив, показано, что поведенческий эффект наблюдается только при гамма-стимуляции, не привязанной к определённым фазам тета-колебаний [94]. Ещё в одном исследовании показано статистически значимое ухудшение выполнения те-

ста на вербальную РП при синхронизации гамма-вспышек с негативной фазой тета-колебаний [95]. В целом, результаты этих исследований свидетельствуют о важности фазовой специфичности при применении тета-гамма-tACS.

Интересный подход предложен J. Vosskuhl и соавт., суть которого — в проведении tACS (локализация электродов — FCz, Pz) с частотой, меньшей индивидуальной частоты тета-ритма при ТГС во время выполнения задачи на РП [59]. Согласно предложенной концепции, уменьшение отношения частот тета- и гамма осцилляций в таком случае будет приводить к увеличению ёмкости РП. Например, у индивидуума с частотами тета- и гамма-осцилляций при ТГС 7 и 42 Гц соответственно и ёмкостью РП, равной 6 (42/7), требуемая частота стимуляции для увеличения ёмкости РП на одну единицу составляет 6 Гц (42/требуемая частота тета-осцилляций = 7). В соответствии с данной гипотезой во время проведения tACS с персонализированной частотой в тета-диапазоне, но не имитации стимуляции выявлено увеличение ёмкости РП. Кроме того, после проведения реальной tACS амплитуда осцилляций в тета-диапазоне возросла.

Другой оригинальный подход был предложен R.M.G. Reinhart и соавт. [96]. В данной работе был использован мультифокальный синфазный лобно-височный монтаж для проведения tACS, который является модификацией HD-tACS: над областями-мишенями (левая префронтальная и височная кора) располагали 3 электрода небольших размеров, один из которых является центральным. Стимуляция левой префронтальной и височной коры с индивидуальной частотой тета-ритма (при ТГС) проводится синфазно с целью увеличения синхронизации активности указанных областей. Использование такого протокола стимуляции в течение 25 мин приводит к статистически значимому улучшению РП на протяжении 50 мин. Подобный эффект не был выявлен при стимуляции только лобной или только височной области, а также при лобно-височной стимуляции без синхронизации. Противофазная стимуляция лобной и височной областей приводила к статистически значимому ухудшению показателей РП, что подтверждает предложенную концепцию.

Крайне перспективным, но пока недостаточно реализованным направлением является персонализация протоколов ТМС на основании частоты осцилляций как в тета-, так и в гамма-диапазоне. Данный подход может быть реализован, например, при проведении ТМС тета-вспышками, когда для стимуляции используются вспышки, предъявляемые с частотой, например, 5 Гц в тета-диапазоне и включающие по 3 стимула с частотой 50 Гц в гамма-диапазоне. Персонализация протокола возможна за счёт подбора индивидуальных частот вспышек и стимулов внутри вспышек на основании частот, соответственно, тета и гамма-осцилляций при ТГС. Используя подобный подход, S.W. Chung и соавт. подтвердили нейрофизиологический эффект индивидуализированного протокола стимуляции тета-вспышками, показав статистически значимое изменение ТМС-индуцированных ЭЭГ-потенциалов после стимуляции по сравнению со стандартным протоколом, хотя и не выявили различия в выполнении теста n-back [97]. Ограничением данного исследования является использование только одного типа нейропсихологического теста на РП, что не позволяет оценить влияние протоколов на разные модальности и компоненты РП.

Заключение

Фазово-амплитудное ТГС является важным механизмом для упорядочения информации, необходимого для реализации различных когнитивных функций, хотя необходимо учитывать ограничения существующих методик анализа ФАС. Результаты исследований на здоровых добровольцах

подтверждают его важность для РП, когнитивного контроля и др. Изменения ТГС регистрируются при ряде неврологических и психиатрических заболеваний. Использование характеристик ТГС для подбора персонализированных протоколов неинвазивной стимуляции головного мозга является перспективным направлением для увеличения эффективности неинвазивной стимуляции мозга.

Список источников / References

1. Abubaker M., Al Qasem W., Kvašňák E. Working memory and cross-frequency coupling of neuronal oscillations. *Front. Psychol.* 2021; 12: 756661. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.756661
2. Grover S., Nguyen J.A., Reinhart R.M.G. Synchronizing brain rhythms to improve cognition. *Annu. Rev. Med.* 2021; 72: 29–43. DOI: 10.1146/annurev-med-060619-022857
3. Colgin L.L. Theta-gamma coupling in the entorhinal-hippocampal system. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2015; 31: 45–50. DOI: 10.1016/j.conb.2014.08.001
4. Lisman J.E., Jensen O. The theta-gamma neural code. *Neuron.* 2013; 77(16): 1002–1016. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.03.007
5. Colgin L.L., Denninger T., Fyhn M. et al. Frequency of gamma oscillations routes flow of information in the hippocampus. *Nature.* 2009; 462(7271): 353–357. DOI: 10.1038/nature08573
6. López-Madróna V.J., Pérez-Montoyo E., Álvarez-Salvado E. et al. Different theta frameworks coexist in the rat hippocampus and are coordinated during memory-guided and novelty tasks. *Elife.* 2020; 9: e57313. DOI: 10.7554/eLife.57313
7. Siapas A.G., Lubenov E.V., Wilson M.A. Prefrontal phase locking to hippocampal theta oscillations. *Neuron.* 2005; 46(1): 141–151. DOI: 10.1016/j.neuron.2005.02.028
8. Tort A.B., Scheffer-Teixeira R., Souza B.C. et al. Theta-associated high-frequency oscillations (110–160 Hz) in the hippocampus and neocortex. *Prog. Neurobiol.* 2013; 100: 1–14. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2012.09.002
9. Zielinski M.C., Shin J.D., Jadhav S.P. Coherent coding of spatial position mediated by theta oscillations in the hippocampus and prefrontal cortex. *J. Neurosci.* 2019; 39(23): 4550–4565. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0106-19.2019
10. Hyafil A., Giraud A.L., Fontolan L., Gutkin B. Neural cross-frequency coupling: connecting architectures, mechanisms, and functions. *Trends Neurosci.* 2015; 38(11): 725–740. DOI: 10.1016/j.tins.2015.09.001
11. Aru J., Aru J., Priesemann V. et al. Untangling cross-frequency coupling in neuroscience. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2015; 31: 51–61. DOI: 10.1016/j.conb.2014.08.002
12. Sotero R.C. Modeling the generation of phase-amplitude coupling in cortical circuits: from detailed networks to neural mass models. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 915606. DOI: 10.1155/2015/915606
13. Кичигина В.Ф. Изменения сетевых тета- и гамма-осцилляций при развитии нейродегенеративных заболеваний. *Современные технологии в медицине.* 2019; 11(1): 16–30.
14. Kichigina V.F. Changes in theta and gamma network oscillations during the development of neurodegenerative disorders. *Current technologies in medicine.* 2019; 11(1): 16–30. (In Russ.) DOI: 10.17691/stm2019.11.1.02
15. Jensen O., Colgin L.L. Cross-frequency coupling between neuronal oscillations. *Trends Cogn. Sci.* 2007; 11(7): 267–269. DOI: 10.1016/j.tics.2007.05.003
16. Jirsa V., Müller V. Cross-frequency coupling in real and virtual brain networks. *Front. Comput. Neurosci.* 2013; 7: 78. DOI: 10.3389/fncom.2013.00078
17. Cohen M.X. Analyzing neural time series data: theory and practice. MIT Press; 2014. DOI: 10.7551/mitpress/9609.001.0001
18. le Van Quyen M., Foucher J., Lachaux J.P. et al. Comparison of Hilbert transform and wavelet methods for the analysis of neuronal synchrony. *J. Neurosci. Methods.* 2011; 111(2): 83–98. DOI: 10.1016/S0165-0270(01)00372-7
19. Dvorak D., Fenton A.A. Toward a proper estimation of phase-amplitude coupling in neural oscillations. *J. Neurosci. Methods.* 2014; 225: 42–56. DOI: 10.1016/J.JNEUMETH.2014.01.002
20. Hülsemann M.J., Naumann E., Rasch B. Quantification of phase-amplitude coupling in neuronal oscillations: comparison of Phase-Locking Value, Mean Vector Length, Modulation Index, and Generalized-Linear-Modeling-Cross-Frequency-Coupling. *Front. Neurosci.* 2019; 13: 573. DOI: 10.3389/fnins.2019.00573
21. Bragin A., Jandó G., Nádasdy Z. et al. Gamma (40–100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *J. Neurosci.* 1995; 15 (1 Pt 1): 47–60. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.15-01-00047.1995
22. Lakatos P., Shah A.S., Knuth K.H. et al. An oscillatory hierarchy controlling neuronal excitability and stimulus processing in the auditory cortex. *J. Neurophysiol.* 2005; 94(3): 1904–1911. DOI: 10.1152/jn.00263.2005
23. Nakazono T., Takahashi S., Sakurai Y. Enhanced theta and high-gamma coupling during late stage of rule switching task in rat hippocampus. *Neuroscience.* 2019; 412: 216–232. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2019.05.053
24. Scheffer-Teixeira R., Tort A.B. On cross-frequency phase-phase coupling between theta and gamma oscillations in the hippocampus. *Elife.* 2016; 5: e20515. DOI: 10.7554/eLife.20515
25. Tort A.B., Komorowski R., Eichenbaum H., Kopell N. Measuring phase-amplitude coupling between neuronal oscillations of different frequencies. *J. Neurophysiol.* 2010; 104(2): 1195–1210. DOI: 10.1152/jn.00106.2010
26. Wulff P., Ponomarenko A.A., Bartos M. et al. Hippocampal theta rhythm and its coupling with gamma oscillations require fast inhibition onto parvalbumin-positive interneurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106(9): 3561–3566. DOI: 10.1073/pnas.0813176106
27. Chaieb L., Leszczynski M., Axmacher N. et al. Theta-gamma phase-phase coupling during working memory maintenance in the human hippocampus. *Cogn. Neurosci.* 2015; 6(4): 149–157. DOI: 10.1080/17588928.2015.1058254
28. Vivekananda U., Bush D., Bisby J.A. et al. Theta power and theta-gamma coupling support long-term spatial memory retrieval. *Hippocampus.* 2021; 31(2): 213–220. DOI: 10.1002/hipo.23284
29. Fries U., Köster M., Hassler U. et al. Successful memory encoding is associated with increased cross-frequency coupling between frontal theta and posterior gamma oscillations in human scalp-recorded EEG. *Neuroimage.* 2013; 66: 642–647. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.11.002
30. Köster M., Fries U., Schöne B. et al. Theta-gamma coupling during episodic retrieval in the human EEG. *Brain Res.* 2014. 1577: 57–68. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.06.028
31. Musaeus C.S., Nielsen M.S., Musaeus J.S., Høgh P. Electroencephalographic cross-frequency coupling as a sign of disease progression in patients with mild cognitive impairment: a pilot study. *Front. Neurosci.* 2020; 14: 790. DOI: 10.3389/fnins.2020.00790
32. Park J.Y., Jung K., Lee J., An S.K. Theta-gamma coupling during a working memory task as compared to a simple vigilance task. *Neurosci. Lett.* 2013; 532: 39–43. DOI: 10.1016/j.neulet.2012.10.061
33. Griffiths B.J., Martin-Buro M.C., Staresina B.P., Hanslmayr S. Disentangling neocortical alpha/beta and hippocampal theta/gamma oscillations in human episodic memory formation. *Neuroimage.* 2021; 242: 118454. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2021.118454
34. Lizarazu M., Lallier M., Molinaro N. Phase-amplitude coupling between theta and gamma oscillations adapts to speech rate. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2019; 1453(1): 140–152. DOI: 10.1111/nyas.14099
35. Ahn J.S., Heo J., Oh J. et al. The functional interactions between cortical regions through theta-gamma coupling during resting-state and a visual working memory task. *Brain Sci.* 2022; 12(2): 274. DOI: 10.3390/brainsci12020274
36. Canolty R.T., Knight R.T. The functional role of cross-frequency coupling. *Trends Cogn. Sci.* 2010; 14(11): 506–515. DOI: 10.1016/j.tics.2010.09.001
37. Weaver K.E., Wander J.D., Ko A.L. et al. Directional patterns of cross frequency phase and amplitude coupling within the resting state mimic patterns of fMRI functional connectivity. *Neuroimage.* 2016. 128: 238–251. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.12.043
38. Bonnefond M., Kastner S., Jensen O. Communication between brain areas based on nested oscillations. *eNeuro.* 2017; 4(2): ENEURO.0153-16.2017. DOI: 10.1523/ENEURO.0153-16.2017

38. Heusser A.C., Poeppel D., Ezzyat Y., Davachi L. Episodic sequence memory is supported by a theta-gamma phase code. *Nat. Neurosci.* 2016; 19(10): 1374–1380.
DOI: 10.1038/nn.4374
39. Brooks H., Goodman M.S., Bowie C.R. et al. Theta-gamma coupling and ordering information: a stable brain-behavior relationship across cognitive tasks and clinical conditions. *Neuropsychopharmacology.* 2020; 45(12): 2038–2047.
DOI: 10.1038/s41386-020-0759-z
40. De Almeida L., Idiart M., Villavicencio A., Lisman J. Alternating predictive and short-term memory modes of entorhinal grid cells. *Hippocampus.* 2012; 22(8): 1647–1651.
DOI: 10.1002/hipo.22030
41. Rajji T.K., Zomorodi R., Barr M.S. et al. Ordering Information in working memory and modulation of gamma by theta oscillations in humans. *Cereb. Cortex.* 2017; 27(2): 1482–1490.
DOI: 10.1093/cercor/bhv326
42. Shirvalkar P.R., Rapp P.R., Shapiro M.L. Bidirectional changes to hippocampal theta-gamma comodulation predict memory for recent spatial episodes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107(15): 7054–7059.
DOI: 10.1073/pnas.0911184107
43. Tort A.B., Komorowski R.W., Manns J.R. et al. Theta-gamma coupling increases during the learning of item-context associations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106(49): 20942–20947.
DOI: 10.1073/pnas.0911331106
44. Roux F., Uhlhaas P.J. Working memory and neural oscillations: α - γ versus θ - γ codes for distinct WM information? *Trends Cogn. Sci.* 2014; 18(1): 16–25.
DOI: 10.1016/j.tics.2013.10.010
45. Akkad H., Dupont-Hadwen J., Kane E. et al. Increasing human motor skill acquisition by driving theta-gamma coupling. *Elife.* 2021; 10: e67355.
DOI: 10.7554/eLife.67355
46. Zhang L., Lee J., Rozell C., Singer A.C. Sub-second dynamics of theta-gamma coupling in hippocampal CA1. *Elife.* 2019; 8: e44320.
DOI: 10.7554/eLife.44320
47. Riddle J., Vogelsang D.A., Hwang K. et al. Distinct oscillatory dynamics underlie different components of hierarchical cognitive control. *J. Neurosci.* 2020; 40(25): 4945–4953.
DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0617-20.2020
48. Voytek B., Kayser A.S., Badre D. et al. Oscillatory dynamics coordinating human frontal networks in support of goal maintenance. *Nat. Neurosci.* 2015; 18(9): 1318–1324.
DOI: 10.1038/nn.4071
49. Sauseng P., Peylo C., Biel A.L. et al. Does cross-frequency phase coupling of oscillatory brain activity contribute to a better understanding of visual working memory? *Br. J. Psychol.* 2019; 110(2): 245–255.
DOI: 10.1111/bjop.12340
50. Rizzuto D.S., Madsen J.R., Bromfield E.B. et al. Human neocortical oscillations exhibit theta phase differences between encoding and retrieval. *Neuroimage.* 2006; 31(3): 1352–358.
DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.009
51. Jensen O., Lisman J.E. Novel lists of 7 ± 2 known items can be reliably stored in an oscillatory short-term memory network: interaction with long-term memory. *Learn Mem.* 1996; 3: 257–263.
DOI: 10.1101/lm.3.2-3.257
52. Cowan N. The magical number 4 in short-term memory: a reconsideration of mental storage capacity. *Behav. Brain Sci.* 2001; 24(1): 87–114.
DOI: 10.1017/S0140525X01003922
53. Kamiński J., Brzezicka A., Wróbel A. Short-term memory capacity (7 ± 2) predicted by theta to gamma cycle length ratio. *Neurobiol. Learn Mem.* 2011; 95(1): 19–23.
DOI: 10.1016/j.nlm.2010.10.001
54. Maleníková K., Rudolfová V., Šulcová K. et al. Is short-term memory capacity (7 ± 2) really predicted by theta to gamma cycle length ratio? *Behav. Brain Res.* 2021; 414: 113465.
DOI: 10.1016/j.bbr.2021.113465
55. Leszczyński M., Fell J., Axmacher N. Rhythmic Working memory activation in the human hippocampus. *Cell Rep.* 2015; 13(6): 1272–1282.
DOI: 10.1016/j.celrep.2015.09.081
56. Wolinski N., Cooper N.R., Sauseng P., Romei V. The speed of parietal theta frequency drives visuospatial working memory capacity. *PLoS Biol.* 2018; 16(3): e2005348.
DOI: 10.1371/journal.pbio.2005348
57. Herman P.A., Lundqvist M., Lansner A. Nested theta to gamma oscillations and precise spatiotemporal firing during memory retrieval in a simulated attractor network. *Brain Res.* 2013; 1536: 68–87.
DOI: 10.1016/j.brainres.2013.08.002
58. Van Vugt M.K., Chakravarthi R., Lachaux J.P. For whom the bell tolls: periodic reactivation of sensory cortex in the gamma band as a substrate of visual working memory maintenance. *Front. Hum. Neurosci.* 2014; 8: 696.
DOI: 10.3389/fnhum.2014.00696
59. Vosskuhl J., Huster R.J., Herrmann C.S. Increase in short-term memory capacity induced by down-regulating individual theta frequency via transcranial alternating current stimulation. *Front. Hum. Neurosci.* 2015; 9: 257.
DOI: 10.3389/fnhum.2015.00257
60. Canolty R.T., Edwards E., Dalal S.S. et al. High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science.* 2006; 313 (5793): 1626–1628.
DOI: 10.1126/science.1128115
61. Axmacher N., Henseler M.M., Jensen O. et al. Cross-frequency coupling supports multi-item working memory in the human hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107: 3228–3233.
DOI: 10.1073/pnas.0911531107
62. Holz E.M., Glennon M., Prendergast K., Sauseng P. Theta-gamma phase synchronization during memory matching in visual working memory. *Neuroimage.* 2010; 52(1): 326–335.
DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.04.003
63. Lee Y.Y., Yang C.Y. Utilizing the extent of theta-gamma synchronization to estimate visuospatial memory ability. *Austral. Phys. Eng. Sci. Med.* 2014; 37(4): 665–672.
DOI: 10.1007/s13246-014-0299-0
64. Fernández A., Pinal D., Diaz F., Zurrón M. Working memory load modulates oscillatory activity and the distribution of fast frequencies across frontal theta phase during working memory maintenance. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2021. 183: 107476. DOI: 10.1016/j.nlm.2021.107476
65. Pahor A., Jausovec N. Theta-gamma cross-frequency coupling relates to the level of human intelligence. *Intelligence.* 2014; 46: 283.
DOI: 10.1016/j.intell.2014.06.007
66. Siebenhühner F., Wang S.H., Arnulfo G. et al. Genuine cross-frequency coupling networks in human resting-state electrophysiological recordings. *PLoS Biol.* 2020; 18(5): e3000685.
DOI: 10.1371/journal.pbio.3000685
67. Zhang X., Zhong W., Brankač J. et al. Impaired theta-gamma coupling in APP-deficient mice. *Sci. Rep.* 2016; 6: 21948.
DOI: 10.1038/srep21948
68. Tamura M., Spellman T.J., Rosen A.M. et al. Hippocampal-prefrontal theta-gamma coupling during performance of a spatial working memory task. *Nat. Commun.* 2017; 8(1): 2182.
DOI: 10.1038/s41467-017-02108-9
69. Goodman M.S., Kumar S., Zomorodi R. et al. Theta-gamma coupling and working memory in Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Front. Aging Neurosci.* 2018; 10: 101.
DOI: 10.3389/fnagi.2018.00101
70. Brooks H., Mirjalili M., Wang W. et al. Assessing the longitudinal relationship between theta-gamma coupling and working memory performance in older adults. *Cereb Cortex.* 2022; 32(8): 1653–1667.
DOI: 10.1093/cercor/bhab295
71. Hirano S., Nakhnikian A., Hirano Y. et al. Phase-amplitude coupling of the electroencephalogram in the auditory cortex in schizophrenia. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging.* 2018; 3(1): 69–76.
DOI: 10.1016/j.bpsc.2017.09.001
72. Popov T., Wienbruch C., Meissner S. et al. A mechanism of deficient inter-regional neural communication in schizophrenia. *Psychophysiology.* 2015; 52(5): 648–656.
DOI: 10.1111/psyp.12393
73. An K.M., Ikeda T., Hasegawa C. et al. Aberrant brain oscillatory coupling from the primary motor cortex in children with autism spectrum disorders. *Neuroimage Clin.* 2021; 29: 102560.
DOI: 10.1016/j.nicl.2021.102560
74. Mamashli F., Kozhemiako N., Khan S. et al. Children with autism spectrum disorder show altered functional connectivity and abnormal maturation trajectories in response to inverted faces. *Autism Res.* 2021; 14 (6): 1101–1114.
DOI: 10.1002/aur.2497
75. Noda Y., Zomorodi R., Daskalakis Z.J. et al. Enhanced theta-gamma coupling associated with hippocampal volume increase following high-frequency left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression. *Int. J. Psychophysiol.* 2018; 133: 169–174.
DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2018.07.004
76. Sun Y., Giacobbe P., Tang C.W. et al. Deep brain stimulation modulates theta oscillations and theta-gamma coupling in treatment resistant depression. *Brain Stimul.* 2015; 8(6): 1033–1042.
DOI: 10.1016/j.brs.2015.06.010
77. Kim J.W., Kim B.N., Lee J. et al. Desynchronization of theta-phase gamma-amplitude coupling during a mental arithmetic task in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *PLoS One.* 2016; 11(3): e0145288.
DOI: 10.1371/journal.pone.0145288
78. Kim J.W., Lee J., Kim H.J. et al. Relationship between theta-phase gamma-amplitude coupling and attention-deficit/hyperactivity behavior in children. *Neurosci. Lett.* 2015; 590: 12–17.
DOI: 10.1016/j.neulet.2015.01.068
79. Yakubov B., Das S., Zomorodi R. et al. Cross-frequency coupling in psychiatric disorders: a systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2022; 138: 104690.
DOI: 10.1016/j.neubiorev.2022.104690
80. Noda Y., Zomorodi R., Saeki T. et al. Resting-state EEG gamma power and theta-gamma coupling enhancement following high-frequency left dorsolateral prefrontal rTMS in patients with depression. *Clin. Neurophysiol.* 2017; 128(3): 424–432.
DOI: 10.1016/j.clinph.2016.12.023

81. Lopez-Pigozzi D., Laurent F., Brotons-Mas J.R. et al. Altered oscillatory dynamics of CA1 parvalbumin basket cells during theta-gamma rhythmopathies of temporal lobe epilepsy. *eNeuro*. 2016; 3(6): ENEURO.0284-16.2016. DOI: 10.1523/ENEURO.0284-16.2016
82. Shuman T., Amendolara B., Golshani P. Theta rhythmopathy as a cause of cognitive disability in TLE. *Epilepsy Curr*. 2017; 17(2): 107–111. DOI: 10.5698/1535-7511.17.2.107
83. Rossi S., Santarnecchi E., Feurra M. Noninvasive brain stimulation and brain oscillations. *Handb. Clin. Neurol*. 2022; 184: 239–247. DOI: 10.1016/B978-0-12-819410-2.00013-8
84. Thut G., Bergmann T.O., Fröhlich F. et al. Guiding transcranial brain stimulation by EEG/MEG to interact with ongoing brain activity and associated functions: a position paper. *Clin. Neurophysiol*. 2017; 128(5): 843–857. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.01.003
85. Hanslmayr S., Axmacher N., Inman C.S. Modulating human memory via entrainment of brain oscillations. *Trends Neurosci*. 2019; 42(7): 485–499. DOI: 10.1016/j.tins.2019.04.004
86. Herrmann C.S., Strüber D., Helfrich R.F., Engel A.K. EEG oscillations: from correlation to causality. *Int. J. Psychophysiol*. 2016; 103: 12–21. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2015.02.003
87. Lobo T., Brookes M.J., Bauer M. Can the causal role of brain oscillations be studied through rhythmic brain stimulation. *J. Vis*. 2021; 21(12): 2. DOI: 10.1167/jov.21.12.2
88. Vosskuhl J., Strüber D., Herrmann C.S. Non-invasive brain stimulation: a paradigm shift in understanding brain oscillations. *Front. Hum. Neurosci*. 2018; 12: 211. DOI: 10.3389/fnhum.2018.00211
89. Riddle J., Frohlich F. Targeting neural oscillations with transcranial alternating current stimulation. *Brain Res*. 2021; 1765: 147491. DOI: 10.1016/j.brainres.2021.147491
90. Glim S., Okazaki Y.O., Nakagawa Y. et al. Phase-amplitude coupling of neural oscillations can be effectively probed with concurrent TMS-EEG. *Neural Plast*. 2019; 2019: 6263907. DOI: 10.1155/2019/6263907
91. Albouy P., Baillet S., Zatorre R.J. Driving working memory with frequency-tuned noninvasive brain stimulation. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2018. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/nyas.13664
92. Hussain S.J., Vollmer M.K., Stimely J. et al. Phase-dependent offline enhancement of human motor memory. *Brain Stimul*. 2021; 14(4): 873–883. DOI: 10.1016/j.brs.2021.05.009
93. Lopes-Dos-Santos V., van de Ven G.M., Morley A. et al. Parsing hippocampal theta oscillations by nested spectral components during spatial exploration and memory-guided behavior. *Neuron*. 2018; 100(4): 940–952.e7. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.09.031
94. Turi Z., Mittner M., Lehr A. et al. θ - γ cross-frequency transcranial alternating current stimulation over the trough impairs cognitive control. *eNeuro*. 2020; 7(5): ENEURO.0126-20.2020. DOI: 10.1523/ENEURO.0126-20.2020
95. Lara G.A., Alekseichuk I., Turi Z. et al. Perturbation of theta-gamma coupling at the temporal lobe hinders verbal declarative memory. *Brain Stimul*. 2018; 11(3): 509–517. DOI: 10.1016/j.brs.2017.12.007
96. Reinhart R.M.G., Nguyen J. A. Working memory revived in older adults by synchronizing rhythmic brain circuits. *Nat. Neurosci*. 2019; 22(5): 820–827. DOI: 10.1038/s41593-019-0371-x
97. Chung S.W., Sullivan C.M., Rogasch N.C. et al. The effects of individualised intermittent theta burst stimulation in the prefrontal cortex: a TMS-EEG study. *Hum. Brain Mapp*. 2019; 40(2): 608–627. DOI: 10.1002/hbm.24398

Информация об авторах

Пойдашева Александра Георгиевна — м.н.с., врач-невролог группы неинвазивной нейромодуляции Института нейрореабилитации и восстановительной медицины ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>

Бакулин Илья Сергеевич — к.м.н., н.с., рук. группы неинвазивной нейромодуляции Института нейрореабилитации и восстановительной медицины ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>

Синицын Дмитрий Олегович — к.ф.-м.н., с.н.с., инженер-исследователь группы исследований сознания и памяти Института нейрореабилитации и восстановительной медицины ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9951-9803>

Забирова Альфия Ходжаевна — аспирант группы неинвазивной нейромодуляции Института нейрореабилитации и восстановительной медицины, врач-невролог ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8544-3107>

Лагода Дмитрий Юрьевич — к.м.н., м.н.с. группы неинвазивной нейромодуляции Института нейрореабилитации и восстановительной медицины ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9267-8315>

Супонева Наталья Александровна — д.м.н., член-корреспондент РАН, директор Института нейрореабилитации и восстановительной медицины ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Пирадов Михаил Александрович — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

Вклад авторов. *Пойдашева А.Г., Бакулин И.С.* — разработка концепции исследования, подготовка и редактирование рукописи, поиск источников финансирования; *Синицын Д.О., Забирова А.Х.* — разработка концепции исследования, подготовка и редактирование рукописи; *Лагода Д.Ю.* — разработка концепции исследования, редактирование рукописи; *Супонева Н.А., Пирадов М.А.* — разработка концепции исследования, редактирование рукописи, поиск источников финансирования. Все авторы участвовали в утверждении финального варианта рукописи.

Information about the authors

Alexandra G. Poydasheva — junior researcher, neurologist of Non-invasive neuromodulation group, Institute of Neurorehabilitation, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>

Ilya S. Bakulin — Cand. Sci. (Med.), researcher, Head, Non-invasive neuromodulation group, Institute of Neurorehabilitation, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>

Dmitry O. Sinityn — Cand. Sci. (Phys.-Math.), senior researcher, research engineer, Group of consciousness and memory studies, Institute of Neurorehabilitation, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9951-9803>

Alfiya Kh. Zabitrova — postgraduate student, Non-invasive neuromodulation group, Institute of Neurorehabilitation, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

Dmitry Yu. Lagoda — Cand. Sci. (Med.), junior researcher, Non-invasive neuromodulation group, Institute of Neurorehabilitation, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9267-8315>

Natalia A. Suponeva — D. Sci. (Med.), Corresponding Member of RAS, Director. Institute of Neurorehabilitation, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Mikhail A. Piradov — D. Sci. (Med.), Prof., Academician of RAS, Director, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

Author contribution. *Poydasheva A.G., Bakulin I.S.* — development of the research concept, preparation and editing of the manuscript, search for funding sources; *Sinityn D.O., Zabitrova A.Kh.* — development of the research concept, preparation and editing of the manuscript; *Lagoda D.Yu.* — development of the concept of the study, editing the manuscript; *Suponeva N.A., Piradov M.A.* — development of the research concept, editing of the manuscript, search for funding sources. All authors participated in the approval of the final version of the manuscript.