УСПЕХИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК, 2022, том 53, № 4, с. 91–104

УДК 612.84

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ ВОСПРИЯТИЯ МЕЛЬКАЮЩЕГО СВЕТА

© 2022 г. Н. С. Меркульева*

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, 199034 Россия

**e-mail: mer-natalia@yandex.ru*

Поступила в редакцию 03.04.2022 г.
После доработки 20.05.2022 г.
Принята к публикации 22.05.2022 г.

Зрительный анализатор – доминирующий орган чувств у многих млекопитающих, включая человека. Агрессивные виды зрительной стимуляции, такие как ритмическая световая стимуляция (мелькающий свет) могут провоцировать масштабные сбои в работе центральной нервной системы. Аномальной формой чувствительности к подобной зрительной стимуляции является фоточувствительность, детектируемая на электроэнцефалограмме в виде фотопароксизмального ответа. В представленной работе обозреваются обозначенные явления и предполагаемые механизмы, лежащие в их основе.

Ключевые слова: ритмическая световая стимуляция, фоточувствительность, зрительная система, проводящие каналы, зрительная кора

DOI: 10.31857/S030117982204004X

Зрительный анализатор является одним из доминирующих органов чувств у многих млекопитающих, включая человека. Знания о закономерностях и механизмах воздействия зрительного окружения на функционирование органа зрения человека необходимы для его эффективной деятельности во всех сферах производства и быта. Более того, значительная доля процессов развития зрительной системы происходит во время так называемых критических периодов, характеризующихся высоким уровнем нейрональной пластичности и определяющих высокую степень модификации нейронов под действием зрительного окружения. При этом до сих существует определенная пропасть между теоретико-экспериментальным и клиническим знаниями, что затрудняет перенос базовых основ воздействия зрительного окружения в область клинической и рекомендательной практики.

Одним из агрессивных видов антропогенного зрительного окружения является ритмическая световая стимуляция (мелькающий свет), способная модифицировать движения глаз, эффективность зрительного восприятия, и в целом – функционирование головного мозга. Источниками мелькающего света являются лампы освещения, разнообразные дисплеи, элементы светового декора и пр., окружающие нас, во-первых, почти повсеместно, а во-вторых, что более важно, начиная с самого рождения – во время критического периода развития. Отдельная сфера применения такой стимуляции – физиология и медицина, где она используется, например, для изучения явления “навязывание ритма” [100] и для диагностики глаукомы [9]. В представленной работе обозреваются предполагаемые механизмы, лежащие в основе данного воздействия.

1. ЯВЛЕНИЕ ФОТОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Говоря об агрессивном воздействии ритмической световой стимуляции на центральную нервную систему (ЦНС), нельзя не упомянуть о *фоточувствительности*[1] – аномальной чувствительности к зрительной стимуляции, детектируемой на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) в виде *фотопароксизмального ответа*. Этот ответ представляет собой паттерн в виде чередующихся спайков и медленных волн, так называемый потенциал “спайк–волна”. Его триггером являются, в первую очередь, источники мелькающего света: телевизор, дисплеи, бытовое и специальное освещение, блики света на поверхности воды, вращающиеся лопасти турбин и даже моргание, а также паттерны, состоящие из периодически расположенных элементов, например, шахматные решетки [23, 59, 63, 74, 82, 91, 187, 188, 190, 194][2]. За по-

[1] Наиболее полное представление о данном явлении можно получить в замечательной монографии под редакцией D.Kasteleijn-Nolst Trenité [88], вышедшей во время написания данного обзора.

[2] Я не буду останавливаться на таких деталях стимуляции, как использование теста на этанол, гипервентиляция, применение антиконвульсантов. Подробно данные детали провоцирующей стимуляции раскрыты в специальных обзорах (напр., [53, 90, 59]).

следние годы отмечено значительное расширение спектра провоцирующих стимулов [91].

Эти ответы могут локализоваться только в затылочной области мозга (в этом случае их именуют "*затылочные спайки*" [73]); однако зачастую они являются *генерализованными*, т.е. продвигаются по коре от затылочных областей к фронтальным, вызывая широко распространяющиеся волны патологической активности [59, 89, 179, 189]. В первом случае ответ также называют фотопароксизмальным ответом I типа, во втором – фотопароксизмальным ответом IV типа [189][3]. Существуют противоположные мнения относительно разных форм фотопароксизмального ответа: (1) все они являют собой единую форму реакции на ритмическую световую стимуляцию – некий континуум ответов между двумя крайними формами [53]; (2) ответы типов I и IV имеют различные генетическую основу и нейрофизиологические механизмы [73, 135, 155]; таким образом, фоточувствительность может быть гетерогенной по своей патофизиологической природе.

Отдельной дефиницией аномального ответа на световую стимуляцию является *фотомиоклонический ответ* – подергивание мышц лба в ответ на воздействие световых мельканий; его особенность – исчезновение при открывании глаз [59]. Этот тип ответа полагают в большей степени связанным с нарушением моргания, что доказывается исчезновением данного явления при укорочении интервала между вспышками света до величин, меньших, чем латентный период рефлекса моргания [59].

Фоточувствительность – частый спутник идиопатической генерализованной эпилепсии: детской абсансной, ювенильной абсансной, ювенильной миоклонической, идиопатической затылочной эпилепсии, эпилепсии с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами[4] [48, 75, 91, 104, 122, 135, 169, 179]; в этих случаях она отмечается у 40–90% пациентов [15, 80, 90].

Однако фоточувствительность – не только признак неврологической патологии; в масштабных исследованиях, охвативших сотни учащихся начальной школы Франции, Германии, Дании и Швеции, фотопароксизмальный ответ был выявлен у детей, составляющих от 7–9% [54, 56, 124] до 26% [27] от общей выборки, при этом лишь незначительный процент из них показал отклонения ответа ЭЭГ от нормы до действия провоцирующей зрительной стимуляции. Одним из самых массовых инцидентов, связанных с описываемым явлением, произошел в Японии 16 декабря 1997 г., когда у нескольких сотен детей и подростков, большинство (76%) из которых прежде не имели в анамнезе *status epilepticus*, были спровоцированы эпилептические приступы во время просмотра мультфильма *Pocket Monsters* (*Pokemon*), а именно – короткой сцены, содержащей ритмическую световую стимуляцию сине-красными вспышками с частотой 12.5 Гц [74, 84, 164, 165]. Данный инцидент стал своеобразным триггером интереса к явлению фоточувствительности. В здоровой взрослой популяции встречаемость фоточувствительности ниже, чем у детей: при исследовании 13500 добровольцев в Великобритании фотопароксизмальный ответ был выявлен лишь у 0.3% из них [88].

Фоточувствительность полагают генетически детерминированной [49, 91, 104, 162, 169], что доказывается, в том числе, близнецовым методом [49, 55]. И хотя конкретный ген, отвечающий за развитие данного состояния, не выявлен, существуют несколько кандидатных, в том числе – ген *CHD2*, расположенный в хромосомном участке 15q26 и кодирующий хромодоменный геликазный ДНК-связывающий белок 2, принимающий участие в регуляции транскрипции [62], а также хромосомные участки 7q32 ([135]; подтверждено в более позднем исследовании [50]), 16p13 ([135]; опровергнуто в более позднем исследовании [50]), 6p21 и 13q31 ([168]; опровергнуто в более позднем исследовании [50]) или 5q35, 8q21 [50].

Частота встречаемости фоточувствительности наиболее высока у детей в возрасте 10–16 лет, чаще – у девочек, что связывается с гормональным статусом [53, 75, 80, 141, 179]. Во взрослой популяции фотопароксизмальный ответ также чаще отмечен у женщин, чем у мужчин [47, 48, 75, 89, 141].

2. ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОВОЦИРУЮЩЕЙ ЗРИТЕЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ

В целом диапазон временных частот ритмической световой стимуляции, вызывающей фотопароксизмальный ответ, достаточно широк: от 1 до 100 Гц. Однако в данном диапазоне выделяют особый "*максимально активный*" поддиапазон: 12–20 Гц, а в нем – пиковую частоту, варьирующую от 15 Гц до 18 Гц [15, 22, 45, 59, 72, 73, 84, 130, 163–165, 170, 188, 197].

На степень выраженности фотопароксизмального ответа влияют и иные физические характеристики зрительного стимула: его контраст, пространственная частота, цветность. Так, число пациентов, иллюстрирующих фотопароксизмальный ответ, нарастает при увеличении контраста стимула

[3] Согласно S. Waltz, фотопароксизмальные ответы были подразделены на четыре типа: затылочные спайки (ответ I типа), затылочно-теменные спайки и бифазные медленные волны (ответ II типа), затылочно-теменные спайки и бифазные медленные волны, распространяющиеся к фронтальным отделам (ответ III типа), генерализованные спайки, полиспайки и волны (ответ IV типа).

[4] В обзоре использована оригинальная терминология цитируемых статей.

[73, 79]. Наибольшая выраженность ответа показана при использовании разнообразных пространственных частот: от средних[5] – в диапазоне 1–5 цикл/угл. град [74, 165], до более высоких: 4–16 цикл/угл. град [73]. Неоднократно показано усиление эффекта при использовании цветовой ритмической световой стимуляции [24, 73, 88, 195]; есть данные в пользу того, что наиболее провоцирующей является реверсивная стимуляция сине-красными вспышками [152] или красными вспышками [88, 164], хотя встречаются и противоположные данные [61, 79]. Что касается яркости стимула, то зависимость от нее частоты патологического ответа не является линейной [59]. При этом в ряде работ показана более высокая эффективность тусклых стимулов [82, 164].

Помимо физических характеристик стимула, важны и особенности его предъявления, в том числе локализация в пределах поля зрения. Единогласного мнения относительно наиболее "активной" области поля зрения нет: существуют данные в пользу центра поля зрения [165], а также те, что указывают на приращение риска развития фотопароксизмального ответа при увеличении площади поля зрения, занятого провоцирующим стимулом [79, 193]. Также отмечено, что бинокулярная стимуляция имеет значительно больший эффект, чем монокулярная [82, 192, 194], что также отражает зависимость эффекта от площади активированной зоны поля зрения.

Отдельно отмечу, что даже стационарное изображение может восприниматься в виде ритмически мелькающего: ярким примером тому служат зрительные иллюзии, по типу той, что была недавно описана R. Sokoliuk и R. VanRullen [156]. Авторы показали, что изображение в виде колеса воспринимается мерцающим при восприятии периферией поля зрения; при этом они отметили, что оптимальное число "спиц", создающее наибольшую иллюзию – 30–40, а контраст – на уровне 100%. В этом случае статичное изображение воспринимается мелькающим на частоте около 9 Гц. Интересно, что параметры используемого стимула соответствуют средним–высоким пространственным частотам (6.4 цикл/градус), что сходно с параметрами стимуляции, обозначенными выше. Возможно, что эффективность иллюзорного восприятия мелькающих стимулов и фоточувствительности могут иметь сходную природу.

[5] Понятие «низкая/средняя/высокая» пространственная частота не абсолютно, но относительно; речь идёт о соответствии той или иной пространственной частоты разной области на кривой пространственно-частотной настойки зрительной системы конкретного вида. Данное понятие подробно раскрыто в монографиях "Пространственное зрение" [1] и "Введение в нейроиконику" [10].

3. МОДЕЛИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ФОТОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

3.1. Природная модель фоточувствительности. Естественная фоточувствительность среди млекопитающих отмечена не только у человека; уникальной моделью является гвинейский павиан (*Papio hamadryas papio*), у 40–60% которых выявлена генетически детерминированная форма фоточувствительности [17, 95, 160, 162]. Первооткрыватели данного явления отметили отсутствие зависимости между фоточувствительностью и полом, возрастом животных [95]. Однако позже в исследовании E. Balzamo [17] было показано, что случаи фотопароксизмального ответа не выявляются у животных младше 5 мес, а у старших особей частота его встречаемости выше у самок, чем у самцов, и выше у незрелых, чем у зрелых самок (хотя есть указания на то, что частота встречаемости фоточувствительности больше не у самок, но у самцов [160]). В относительно недавнем метаисследовании, охватившем более 2000 особей, было также показано, что большинство павианов с фотопароксизмальным ответом были детенышами или подростками [41].

Оптимальными для запуска приступа у гвинейского павиана являются световые мелькания с частотой 20–30 Гц, в ответ на которые в коре выявляется генерализованная фотопароксизмальная активность, распространяющаяся к глубинным структурам мозга [58, 94]. Таким образом, характеристики фотопароксизмального ответа у павиана в целом сходны с теми, что показаны у человека.

Единичные случаи фоточувствительности иллюстрируют еще два вида павианов: желтый павиан (*Papio cynocephalus*) и догеровский павиан (*Papio anubis*) [93], а также боливийский саймири (*Saimiri boliviensis*) [57]. Исследование большой выборки (38 особей) более близкого к человеку вида – обыкновенного шимпанзе (подвиды *Pan troglodytes satyrus* и *Pan troglodytes verus*) не позволило выявить фотопароксизмального ответа [121].

Относительно недавно фоточувствительность была задокументирована у собак породы Родезийский риджбек; у данных животных выявлена мутация (делеция второго экзона) гена *DIRAS1*[6], расположенного на хромосомном участке 19p13, а фоточувствительность выявляется у 15–35% представителей популяции [191]. Диапазон провоцирующих частот для Родезийского риджбека сходен с таковым для павиана и человека: 1–25 Гц [88]. Но в данном случае фоточувствительность с трудом можно назвать природной, поскольку ее результатом полагают особенности разведения и селекции этих собак, направленные на получение

[6] Ген DIRAS1 отвечает за работу множества клеточных сигнальных каскадов, связанных с ростом, дифференциацией, пластичностью, а также обучением и памятью [70].

определенного экстерьера, в частности выведение линий из изолированных популяций [191]. Отмечу, однако, что в исследовании гена *DIRAS1* человека не выявлено взаимосвязи между полиморфизмом этого гена и развитием эпилепсии [87].

3.2. Искусственная модель фоточувствительности. Киндлинг. Актуальность изучения патофизиологических механизмов, лежащих в основе фоточувствительности, и редкая встречаемость фоточувствительности в природе диктуют необходимость создания экспериментальной модели на рутинном объекте. Однако универсальной искусственной модели до сих пор нет, и каждая из них адресована ответу на специфический вопрос/набор вопросов.

Одна из широко используемых – модель *киндлинга* (*от англ. kindling – воспламенение, разжигание*), была разработана G.V. Goddard в 1969 г. [66] для изучения механизмов фокальной эпилепсии на крысах, кошках и обезьянах; в ее основе лежит хроническая электрическая стимуляция. Впоследствии данный метод модифицировали, изменяя параметры электрической стимуляции и добавляя разнообразное химическое воздействие (введение кобальта, пенициллина, каиновой кислоты и пр.) [138, 153, 175].

Одним из самых успешных вариантов киндлинга стал метод J.A. Wada и коллег, основанный на сочетании введения конвульсантов, ритмической световой стимуляции и последующей за этим подпороговой электрической стимуляции, позволяющий развивать стабильную (до 4-х недель) фоточувствительность на различных животных моделях, в том числе кошках и крысах [183–186]. Очевидно, что истинная причина фотопароксизмального ответа в данном случае маскируется целым комплексом факторов. Однако данные, получаемые с использованием данной модели, сходны с теми, что демонстрируют *Papio h. papio*, и с тем, что показано в клинических исследованиях на человеке. В частности, результаты этих работ также указывают на более сильный эффект от стимуляции частотами 15–25 Гц [146, 184, 186].

4. МЕХАНИЗМЫ ФОТОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

4.1. Ритмики головного мозга. Одним из первых экспериментальных исследований воздействия ритмической световой стимуляции на работу головного мозга можно полагать проводимые в XIX веке работы P. Janet (см. перевод с фр. Paul, Paul, 1925 [131]); однако эра изучения *механизмов* этого воздействия берет начало в первой половине XX века, когда была выявлена синхронизация частоты “Бергеровского ритма” (по имени его открывателя H. Berger [20]; в будущем, альфа-ритма) с частотой фотостимуляции [12, 188]; тогда же было показано, что синхронизация происходит и у здоровых испытуемых [188].

Для полноценного функционирования нейронных популяций мозга необходимо объединение ответов единичных нейронов и их локальных популяций [67]. Особенную роль в этом взаимодействии отводят ритмической активности в различных диапазонах [67, 81, 167]. Известно множество ритмов головного мозга; из них основными являются пять: дельта-ритм (в диапазоне 0.5–3.5 Гц), тета-ритм (4–7 Гц), альфа-ритм (8–13 Гц), бета-ритм (15–28 Гц) и гамма-ритм (30–70 Гц) [18, 96, 181][7]. Одна из гипотез о функциональной роли ритмов – необходимость связи разбросанных нейрональных популяций; в частности, предположено, что гамма- и бета-ритмы служат для объединения локальных нейронных ансамблей, в то время как осцилляции на более низких частотах ответственны за установления взаимодействий большого радиуса действия [181].

Недавно было доказано, что в покое у пациентов с фоточувствительностью альфа-ритм отличается от контроля и пациентов с формами эпилепсии, не связанными с фоточувствительностью: показана более высокая мощность альфа-ритма, повышенный гемодинамический (BOLD: *blood oxygen level-dependent*) сигнал в сенсомоторной, зрительной и цингулярной коре, нарушенное взаимодействие между комплексом подушки зрительного бугра и корой [178]. Измененный альфа-ритм у пациентов с фоточувствительностью во время ритмической световой стимуляции был также показан в работе [180], при этом авторы не выявили отличий в мощности альфа-ритма: ни в покое, ни при стимуляции. Интересно, что еще в одном похожем исследовании показано отсутствие отличий по мощности альфа-ритма в покое, однако падение мощности во время стимуляции [38]. Данные различия могут быть связаны с вариативностью методов регистрации и анализа данных, или отражать гетерогенную природу фоточувствительности, тем более что генетическая неоднородность этого феномена предполагалась неоднократно [62, 108, 169].

Наибольшее число работ в области взаимосвязи между механизмами фотопароксизмального ответа и ритмикой мозга отведено гамма-ритму. В частности, показано усиление межкорковой и внутрикорковой синхронизации нейрональной активности в гамма-диапазоне во время ритмической световой стимуляции [126, 134, 177, 180]. Эта избыточно высокая синхронизация, охватывающая соседние области мозга (так называемая “эпилептическая каскадная реакция”, *ictal cas-*

[7] Поскольку данный обзор не посвящён ритмикам головного мозга *per se*, не буду подробно останавливаться на особенностях их классификации и функции.

cade), полагается одной из основных причин развития пароксизмального ответа [88]. Интересно, что зрительные стимулы *per se*, наиболее провоцирующие фотопароксизмальный ответ, также приводят к усилению гамма-осцилляций [79, 88].

В исследовании на животных (кошка) было показано, что ритмическая световая стимуляция в диапазоне средних–высоких частот (10–50 Гц), но не низких частот (менее 6 Гц), приводит к появлению в зрительной коре стойкой ритмической активности, длящейся и по окончания действия стимуляции; вызванные осцилляции охватывают главным образом диапазон от альфа- до гамма-ритма [142]. У *Papio h. papio* в покое в моторной коре выявлены спонтанные полиспайки с частотой 15–20 Гц, во время приступа – сходная ритмическая активность в диапазоне 10–12 Гц [162]. Очевидно, что ритмическая световая стимуляция в определенных диапазонах частот воздействует на ритмы головного мозга, модифицируя их амплитудно-частотные характеристики. Это явление может лежать в основе механизмов резонансного взаимодействия между осцилляторной активностью нейрональных популяций коры и ритмической световой стимуляции. Таким образом, мы можем ожидать разнообразные нарушения со стороны ЦНС при использовании ритмической световой стимуляции разных спектров: воздействие на внимание, межнейронную синхронизацию и пр.

4.2. Зрительные проводящие каналы. Обработка зрительной информации осуществляется с помощью нескольких ретино-геникуло-корковых каналов (см. обзоры [2, 3, 103, 113, 147]). У приматов, включая человека, наиболее изученными являются так называемые Магноцеллюлярный и Парвоцеллюлярный[8] каналы [51, 99, 102, 113]; третий канал – так называемый Кониоцеллюлярный – значительно менее изучен (см. обзор [3]). Ганглиозные клетки сетчатки, дающие начало этим каналам, различаются по контрастной чувствительности, пространственному и временному разрешению и еще серии характеристик. При этом следует понимать, что по большинству из них они не образуют полностью непересекающиеся распределения [99, 113].

Ганглиозные клетки сетчатки, дающие начало *Магноцеллюлярной* системе, характеризуются широким дендритным деревом, что определяет их *низкое пространственное разрешение* (до 15–25 цикл/угл. град. в области фовеа и до 2.5–5.0 цикл/угл. град. – на периферии сетчатки [42, 101]). Аксоны этих нейронов сильно миелинизированы; это определяет высокую скорость проведения ими нервного импульса, порядка 22–30 м/с [51, 148] и, как следствие, *высокое временное разрешение*: до 50–100 Гц [101, 174]. Ганглиозные клетки сетчатки, дающие начало *Парвоцеллюлярной* системе, характеризуются малой площадью дендритного ветвления и высокой плотностью упаковки нейронов [99, 111, 112], что отражается в их высоком *пространственном разрешении*, до 40–60 цикл/угл. град. в области фовеа и до 7–20 цикл/угл. град. – на периферии сетчатки [42, 101]. Аксоны этих нейронов намного тоньше, чем у клеток Магноцеллюлярной системы, что определяет меньшую скорость проведения ими импульса: порядка 13–18 м/с [51, 148] и более низкое *временное разрешение*: до 30 Гц [101, 174]. Ганглиозные клетки третьего канала являют собой гетерогенную группу с широким спектром характеристик; однако в целом обладают широким дендритным древом и очень тонкими аксонами, определяющими очень низкую скорость проведения нервного импульса: 11.5 м/с [148].

Контрастная чувствительность клеток Магноцеллюлярной системы выше, чем у клеток Парвоцеллюлярной системы: для достижения уровня активности, равного половине от максимального, первым требуется предъявление стимулов с величиной контраста 9–15%, вторым – 25–35% [85, 86, 154]. В целом нейроны Парвоцеллюлярной системы не отвечают на стимулы, имеющие контраст ниже 10%, в то время как нейроны Магноцеллюлярной системы продолжают реагировать и при понижении контраста до 2% от максимального [137].

Клетки Парвоцеллюлярной системы, в отличие от элементов Магноцеллюлярной, являются *цветооппонентными*, получая комбинированные входы от красных (L, длинноволновых), зеленых (M, средневолновых) и синих (S, коротковолновых) колбочек [51, 52, 101, 174]. При этом ганглиозные нейроны сетчатки третьего типа тоже получают входы от коротковолновых колбочек, что определяет их роль в восприятии синего цвета [46, 65].

Таким образом, если давать лишь поверхностное описание функций зрительных проводящих каналов, то Магноцеллюлярная система отвечает за пространственное зрение (восприятие движущихся объектов, пространственное отношение между объектами), Парвоцеллюлярная система – за предметное зрение (описание деталей объекта, цветовосприятие) [103, 113, 123, 147, 171]. Функции третьего канала, как было сказано выше, далеки от полного понимания, однако являются в большей степени интегративными, охватывая не только сенсорный процессинг, но и контроль глазодвигательных функций и общей ритмики головного мозга [3, 32, 77, 107].

[8] Названия каналов происходят от наименования слоёв наружного коленчатого тела приматов (*magnocellular*, *parvocellular*, *koniocellular*), в которых переключаются аксоны ретинальных нейронов разных типов (см. обзоры [2, 3]).

Так какой из проводящих каналов наибольшим образом связан с механизмами фотопароксизмального ответа? В серии работ предположено, что большее участие принимает Парвоцеллюлярный канал [73, 166]. Однако сравнительный анализ характеристик провоцирующих стимулов и характеристик ганглиозных нейронов сетчатки, организующих разные проводящие каналы (сравните соответствующие разделы этого обзора), скорее указывают на участие Магноцеллюлярного канала. В работах A. Wilkins и коллег [192] была высказана точка зрения о раннем вовлечении в процесс развития фотопароксизмального ответа Магноцеллюлярного канала, и более позднем подключении к ней Парвоцеллюлярного канала. В работе [155] предположено равное вовлечение в процесс Магноцеллюлярного и Парвоцеллюлярного каналов; однако некоторые детали этих данных, например, отсутствие габитуации ответа при использовании низкочастотных стимулов (1 цикл/угл. град.), но не среднечастотных (4 цикл/угл. град.), скорее указывают на больший вклад Магноцеллюлярного канала. Интересно, что эти особенности авторы выявили не только у пациентов с фотопароксизмальным ответом, но и у контрольных испытуемых.

Роль Кониоцеллюлярного канала в механизмах фоточувствительности и фотопароксизмального ответа не изучена совсем. При этом длительная ритмическая световая стимуляция приводит к нарушению работы глазодвигательной системы [110, 149]; в частности – к появлению аномальных осцилляторных движений глаз [106, 110] и конвергентному смещению оптических осей глаз [44, 125, 149]. В работах A. Wilkins было неоднократно показано нарушение движений глаз и развитие астенопии[9] у людей в ответ на стимуляцию мелькающим светом (напр., [195]). Более того, выявлена связь между возникновением эпилептических приступов и циркадианными циклами [140, 198], в том числе – боле низкий уровень мелатонина у пациентов с фоточувствительностью [116], а также приуроченность индуцированных светом припадков у *Papio h. papio* к утрене-дневным часам [161]. Также предположено, что мелькающий свет более эффективен в активации циркадианной системы, чем постоянная засветка [119]. При этом третий проводящий канал организует проекции к структурам циркадианной системы [35, 97, 136] и вносит значительный вклад в ее функционирование [39]. Данные о нарушенном взаимодействии между комплексом подушки и зрительной корой (см. выше) также могут свидетельствовать об участии в механизмах фоточувствительности Кониоцеллюлярного канала, поскольку его ганглиозные клетки, как и ганглиозные клетки Магноцеллюлярного канала, организуют проекции к этой области (см. обзор [3]). Отдельного внимания заслуживает следующий факт: в качестве протектора фотопароксизмального ответа используют очки с темно-синими стеклами (так называемые *dark cobalt blue lens Z1*) [30]; при этом участие третьего проводящего канала в обработке зрительных стимулов синего цвета показано неоднократно (см. обзор [3]). Вместе взятые, эти факты позволяют предположить, что третий проводящий канал также задействован в механизмах фоточувствительности.

4.3. Недостаточность работы тормозной системы. На заре изучения механизмов фотопароксизмального ответа, доминирующую роль в его развитии отводили глубоким структурам мозга [22, 63]. В некоторых современных работах также указывают на активацию этих областей, в частности гипоталамуса [45], передних холмиков и таламуса [117] у фоточувствительных пациентов при ритмической световой стимуляции. Интересно, что световая стимуляция в диапазоне наиболее эпилептогенных частот приводит к повышению уровня кровотока в основании зрительного нерва (*optic nerve head blood flow*) [144, 145]), что, в свою очередь, коррелирует с повышением нейрональной активности [176].

Однако одна из основных гипотез фоточувствительности основана на предположении о повышенной возбудимости определенных областей церебральной коры, в первую очередь затылочных [16, 28, 36, 69, 75, 117, 120, 126, 138, 151, 155, 192]. Как было сказано выше, одну из лидирующих ролей в развитии пароксизмального ответа отводят гамма-ритму. При этом источником гамма-ритма полагаются корковые тормозные интернейроны, экспрессирующие гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) и парвальбумин – в первую очередь клетки-корзинки (*basket cells*) и клетки-канделябры (*chandelier cells*) (см. обзор [196]). В работах на *Papio h. papio* показано прекращение развития фотопароксизмального ответа при хроническом локальном введении в кору ГАМК [26], прогабида [33] или ингибиторов ГАМК-трансаминазы [109]. В ряде работ выявлена связь между мутацией гена α-субъединицы потенциал-зависимого натриевого канала *SCN1A* и синдромом Драве – тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества, в 49–90% случаев сопровождающейся фоточувствительностью [19, 159]. При этом мутации генов, кодирующих субъединицы ГАМК-рецепторов, а также соответствующие ионные каналы, показано лишь у малого процента фоточувствительных пациентов и членов их семей, не страдающих синдромом Драве [37, 88]. Это позволяет полагать, что нарушения, приводящие к фоточувствительности, могут уходить корнями также и в иные функциональные системы. И действительно, есть данные в пользу уча-

[9] *Астенопия* – зрительная утомляемость, дискомфорт при длительной зрительной нагрузке.

стия в механизмах фоточувствительности серотонинергической [14, 182] и дофаминергической [13, 115, 139] систем.

4.4. Нейропластические перестройки. В известной работе H. Gastaut и соавт. [64] был сформулирован тезис о развитии *сенсибилизации* (устойчивого увеличения чувствительности) в ответ на повторяющееся воздействие ритмической световой стимуляции[10]. Позже, сенсибилизация в ответ на ритмическую световую стимуляцию была показана в экспериментальных исследованиях на животных [173] и в клинических исследованиях на человеке [15, 75], что свидетельствовало об участии в развитии фоточувствительности нейропластических перестроек.

В одной из этих работ [173], было проведено детальное исследование развития сенсибилизации у взрослых крыс после воздействия ритмической световой стимуляции частотой 6–8 Гц: показано ее быстрое формирование в течение 3-х дней и длительное сохранение в течение не менее 2-х недель. Авторами было предположено, что основным механизмом развития сенситизации в ответ на стимуляцию мелькающим светом может быть долговременная потенциация (ДВП); тем более, что временная шкала развития и сохранения ответа по типу “спайк–волна” соответствовала таковой для ДВП [1, 105]. В исследовании G.-J. de Haan и соавт. [49] описан случай с однояйцевыми близнецами в возрасте 16 лет, оба из которых обладали фоточувствительностью, но один из них стал намного боле чувствительным после того, как подвергся длительному воздействию провоцирующей зрительной стимуляции. В свете этих данных, как нельзя важным становится замечание H. Brandt и соавт. [27], предположивших, что подросткам не следует подвергаться воздействию стимуляции мелькающим светом, поскольку незрелый мозг имеет слабую способность противостоять ее провоцирующему действию.

Таким образом, вышесказанное, а также факты о большей встречаемости фоточувствительности у подростков, указывают на взаимосвязь между описываемым явлением и процессами онтогенетического построения нейронных сетей мозга. Это диктует необходимость проведения онтогенетического исследования влияния длительного воздействия ритмической световой стимуляции на развитие ЦНС млекопитающих. Существует несколько типов исследований, так или иначе связанных с изучением данного вопроса. Основными являются: (1) изучение развития у экспериментальных животных, выросших в условиях стимуляции мелькающим светом, *депривации движения*; (2) изучение влияния длительной ритмической световой стимуляции в диапазоне провоцирующих временных частот на формирование зрительной системы.

Первый тип исследований наиболее обширен; ритмическая световая стимуляция была использована для создания эффекта “замораживания изображения”. Этот эффект основан на способности коротких (0.2–10 мкс) вспышек света, подаваемых с низкой частотой (0.5–8 Гц), препятствовать восприятию движущихся объектов, вследствие нарушения согласованной работы глазодвигательной системы у стимулированных животных [44, 110, 125]. С таким явлением легко столкнуться на увеселительном мероприятии с использованием стробоскопа: зрительное окружение начинает восприниматься как череда статичных изображений. Следует сразу оговориться, что данный тип работ не ставил своей задачей выяснение механизмов воздействия ритмической световой стимуляции *per se*; акцент в них был поставлен на изучении развития *дирекциональной селективности* нейронов (способности воспринимать направление движущегося стимула).

Основным следствием экспериментов по депривации движения, вне зависимости от использованной частоты стробоскопической стимуляции (0.5, 2 или 8 Гц), было выявление значительного снижения в зрительной коре кошки и кролика числа дирекционально-селективных нейронов и падение уровня индекса дирекциональности[11] у оставшихся клеток [40, 43, 44, 83, 92, 125, 127, 132, 157]. Снижение дирекциональной селективности было также выявлено у нейронов, расположенных в поверхностных слоях переднего четверохолмия у хомяка и кролика [34, 133]. В поведенческом эксперименте кошки демонстрировали нарушение различения объектов, движущихся в противоположных направлениях. Более того, несмотря на общее сохранение способности воспринимать низкоконтрастные стимулы, животным требовалось 10-кратное увеличение контраста стимула для возможности определения направления его движения [127, 129]. В лонгитюдном 10-летнем эксперименте была показана высокая стойкость обнаруженных нарушений [83]. Ритмическая световая стимуляция также приводила к нарушению *ориентационной селективности* (способности воспринимать ориентацию стимула) [43, 125], и к снижению числа *бинокулярных нейронов* (нейронов, получающих входы от обоих глаз) в зрительной коре [40, 92, 125, 128] и переднем четверохолмии [60]. Некоторыми авторами было также показано увеличение в зрительной коре и переднем четверохолмии числа

[10] “*...the flickerings on the television screen, without abruptly provoking an epileptic paroxysm ... nevertheless progressively increase brain excitability to such an extent that, after a few hours, stimuli which are otherwise without effect, become at last epileptogenic*”.

[11] *Индекс дирекциональности* рассчитывается как отношение между ответом нейрона на предпочитаемое направление стимула и ответа на направление, противоположное ему.

нейронов, чувствительных к вспышкам света в диапазоне частот стимуляции [129, 133], что отражает подстройку нейронных сетей к зрительному окружению.

Причиной значительной части выявленных изменений могла быть не только ритмическая световая стимуляция *per se*, но и слишком длительный период пребывания животных в полной темноте в промежутках между короткими редкими вспышками света (длительность "светового" окна зрительного окружения таких животных легко рассчитать, зная частоту стимуляции и длительность отдельной вспышки). При этом у животных, выросших в условиях полной темноты, показано сходное нарушение нормального развития зрительной системы, в том числе: снижение числа ориентационных нейронов [25], нарушение дирекциональности [25], аномальное развитие бинокулярного ответа [118], измененный паттерн движений глаз [21, 76] и в целом – повреждение проводящего зрительного канала, отвечающего за анализ движений [98]. Таким образом, парадигма депривации движения, несмотря на использование ритмической световой стимуляции, не может, на мой взгляд, быть адекватной для понимания механизмов действия ритмической световой стимуляции *per se*.

Отдельной ветвью подобных онтогенетических исследований являются работы нашей лаборатории, в которых мы изучали влияние длительной ритмической световой стимуляции в диапазоне временных частот, провоцирующих фотопароксизмальный ответ – 15 Гц, на развитие зрительной системы кошки. При этом использовали не короткие вспышки света, но синусоидальную модуляцию сигнала, что понижало длительность нахождения животных в полной темноте. Были выявлены нарушения в формировании проводящего зрительного канала, отвечающего за анализ движений: дефицит проекций из первичной зрительной коры в область анализа движений – поле PMLS [7], снижение уровня экспрессии тяжелых нейрофиламентов в соответствующих слоях наружного коленчатого тела [8]. Также показано нарушение нормального формирования модулей первичной зрительной коры: снижение оптического сигнала в ориентационных [4, 5] и дирекциональных колонках [114]. Таким образом, в целом эти изменения соответствовали тем, что были получены при использовании парадигмы депривации движения. В одном из исследований влияния стробоскопической стимуляции частотой 8 Гц на развитие модульной организации зрительной коры (к сожалению, на крайне малочисленной выборке – двое животных) было показано усиление сегрегации колонок глазодоминантности [149]. В одной из наших работ мы выявили сходное явление в иных корковых колонках – так называемых цитохромоксидазных "блобах" [5, 6]. Как итог, пластические перестройки при ритмической световой стимуляции *per se* до сих пор остаются черным ящиком и требуют пристального внимания исследователей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Действие ритмической световой стимуляции опосредуется не только через механизмы прямого зрительного восприятия, затрагивающих основные зрительные структуры, но и через неспецифическое воздействие на работу ЦНС, например, через общую засветку сетчатки, которая связана с работой циркадианной системы. Более того, зрительная информация оказывает влияние на работу иных сенсорных систем, в частности, калибрует вестибулярную систему [31, 150], а также модулирует работу определенных элементов эндокринной системы [143, 158, 172]. Механизмы фоточувствительности до сих пор остаются черным ящиком, что отражено в самых последних работах на эту тему [88]. Поэтому в поиске механизмов фоточувствительности необходимо не только проанализировать активность специфических проводящих зрительных каналов, но и активность всех прочих систем мозга. Очевидно, что до сих пор подобного масштабного исследования проведено не было, что связано не только с редкостью встречаемости естественной фоточувствительности в природе, но и со сложностью столь многостороннего анализа. Полагаю, что систематизация имеющихся данных поможет будущим исследованиям в изучении механизмов воздействия агрессивной зрительной среды на функционирование и развитие ЦНС.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке Госпрограммы 47 ГП "Научно-технологическое развитие Российской Федерации" (2019–2030), тема 0134-2019-0006. Благодарю сотрудников лаборатории нейроморфологии Института Физиологии им. И.П. Павлова (А.А. Михалкин, Н.И. Никитина), а также сотрудников лаборатории физиологии сенсорных систем Института Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии (И.В. Бондарь, Р.С. Иванов, В.С. Бугрова). за помощь в проведении исследований, описание которых вошло в последний раздел обзора.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бондарко В.М., Данилова М.В., Красильников Н.Н., Леушина Л.И., Невская А.А. и др.* Пространственное зрение. СПб.: Наука, 1999. 218 с. ISBN: 5-02-026120-X.
2. *Меркульева Н.С.* Проводящие каналы зрительной системы. Основы классификации // Журн. Высш. Нервн. Деят. 2019. Т. 69. № 5. С. 541.
3. *Меркульева Н.С.* Проводящие каналы зрительной системы. Третий проводящий канал // Журн. Высш. Нервн. Деят. 2021. Т. 71. № 6. С. 782.

4. *Меркульева Н.С., Иванов Р.С., Бондарь И.В.* Развитие корковых колонок поля 18 в условиях ритмической световой стимуляции // Сенсорные Системы. 2013. Т. 27. № 4. С. 306.
5. *Меркульева Н.С., Иванов Р.С., Бондарь И.В.* Развитие систем функциональных модулей зрительной коры котят в условиях бинокулярной ритмической световой стимуляции разной длительности // Журн. Высш. Нервн. Деят. 2015. Т. 65. № 1. С. 14.
6. *Меркульева Н.С., Макарова Ф.Н.* Влияние кратковременной и длительной стимуляции мелькающим светом на систему цитохромоксидазных модулей слоя IV первичной зрительной коры котят // Росс. Физиол. Журн. Сеченова. 2008. Т. 94. № 5. С. 557.
7. *Меркульева Н.С., Михалкин А.А., Никитина Н.И., Макарова Ф.Н.* Развитие связей первичной зрительной коры с центром анализа движений: роль зрительного окружения // Морфология. 2011. Т. 140. № 6. С. 24.
8. *Меркульева Н.С., Михалкин А.А., Никитина Н.И., Нефедов Д.А., Макарова Ф.Н.* Изменение формирования Y нейронов зрительной системы кошки в раннем постнатальном онтогенезе под влиянием бинокулярной ритмической световой стимуляции // Морфология. 2014. Т. 145. № 1. С. 13.
9. *Симакова А.Р., Сулейманова И.Л.* Современный подход к диагностике глаукомы нормального давления с учетом особенностей ее патогенеза // Офтальмологические ведомости. 2020. Т. 13. № 1. С. 53–64.
10. *Шелепин Ю.Е.* Введение в нейроиконику. СПб.: Троицкий мост, 2017. 352 с. ISBN 978-5-6040327-1-8
11. *Abraham W.C.* How long will long-term potentiation last? // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 2003. V. 358. № 1432. P. 735.
12. *Adrian E.D., Matthews B.H.C.* The Berger rhythm: potential changes from the occipital lobes in man // Brain. 1934. V. 57. № 1. P. 355.
13. *Anlezark G.M., Blackwood D.H., Meldrum B.S., Ram V.J., Neumeyer J.L.* Comparative assessment of dopamine agonist aporphines as anticonvulsants in two models of reflex epilepsy // Psychopharmacology (Berl). 1983. V. 81. № 2. P. 135.
14. *Anyanwu E., Harding G.F., Edson A.* The involvement of serotonin (5-hydroxytryptamine) in photosensitive epilepsy // J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol. 1994. V. 5. № 3–4. P. 179.
15. *Appleton R., Beirne M., Acomb B.* Photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy // Seizure. 2000. V. 9. № 2. P. 108.
16. *Artieda J., Obeso J.A.* The pathophysiology and pharmacology of photic cortical reflex myoclonus // Ann. Neurol. 1993. V. 34. № 2. P. 175.
17. *Balzamo E., Bert J., Ménini C., Naquet R.* Excessive light sensitivity in Papio papio: its variation with age, sex, and geographic origin // Epilepsia. 1975. V. 16. № 2. P. 269.
18. *Başar E., Başar-Eroğlu C., Güntekin B., Yener G.G.* Brain's alpha, beta, gamma, delta, and theta oscillations in neuropsychiatric diseases: proposal for biomarker strategies // Suppl. Clin. Neurophysiol. 2013. V. 62. P. 9.
19. *Bender A.C., Morse R.P., Scott R.C., Holmes G.L., Lenck-Santini P.-P.* SCN1A mutations in Dravet syndrome: impact of interneuron dysfunction on neural networks and cognitive outcome. Epilepsy Behav. 2012. V. 23. № 3. P. 177.
20. *Berger H.* Ueber das Elektroenkephalogramm des Menschen // Archiv Psychiatr. Nervenkrankh. 1929. V. 87. № P. 527.
21. *Berthoz A., Jeannerod M., Vital-Durand F., Oliveras J.L.* Development of vestibulo-ocular responses in visually deprived kittens // Exp. Brain Res. 1975. V. 23. № 4. P. 425.
22. *Bickford R.G., Daily D., Keith H.M.* Convulsive effects of light stimulation in children // AMA Am. J. Dis. Child. 1953. V. 86. № 2. P. 170.
23. *Binnie C.D., Darby C.E., de Korte R.A. Wilkins A.J.* Self-induction of epileptic seizures by eye closure: incidence and recognition // J. Neurol. Neurosurg. Psych. 1980. V. 43. № 5. P. 386.
24. *Binnie C.D., Estevez O., Kasteleijn-Nolst Trenité D.G., Peters A.* Colour and photosensitive epilepsy // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1984. V. 58. № 5. P. 387.
25. *Blakemore C., Price D.J.* Effects of dark-rearing on the development of area 18 of the cat's visual cortex // J. Physiol. 1987. V. 384. P. 293.
26. *Brailowsky S., Silva-Barrat C., Ménini C., Riche D., Naquet R.* Effects of localized, chronic GABA infusions into different cortical areas of the photosensitive baboon, Papio papio // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1989. V. 72. № 2. P. 147.
27. *Brandt T.H, Brandt S., Vollmond K.* EEG response to photic stimulation in 120 normal children // Epilepsia. 1961. V. 2. P. 313.
28. *Brigo F., Bongiovanni L.G., Nardone R., Trinka E., Tezzon F. et al.* Visual cortex hyperexcitability in idiopathic generalized epilepsies with photosensitivity: a TMS pilot study // Epilepsy Behav. 2013. V. 27. № 2. P. 301.
29. *Buisseret P., Imbert M.* Visual cortical cells: their developmental properties in normal and dark reared kittens // J. Physiol. 1976. V. 255. № 2. P. 511.
30. *Capovilla G., Beccaria F., Romeo A., Veggiotti P., Canger R. et al.* Effectiveness of a particular blue lens on photoparoxysmal response in photosensitive epileptic patients // Ital. J. Neurol. Sci. 1999. V. 20. № 3. P. 161.
31. *Carlsen A.N., Kennedy P.M., Anderson K.G., Cressman E.K., Nagelkerke P. et al.* Identifying visual-vestibular contributions during target-directed locomotion // Neurosci. Lett. 2005. V. 384. № 3. P. 217.
32. *Casagrande V.A.* A third parallel visual pathway to primate area VI // Trends Neurosci. 1994. V. 17. № 7. P. 305.
33. *Cepeda C., Worms P., Lloyd K.G., Naquet R.* Action of progabide in the photosensitive baboon, *Papio papio* // Epilepsia. 1982. V. 23. № 5. P. 463.
34. *Chalupa L.M., Rhoades R.W.* Modification of visual response properties in the superior colliculus of the golden hamster following stroboscopic rearing // J. Physiol. 1978. V. 274. P. 571.
35. *Chen B., Hu X.J., Pourcho R.G.* Morphological diversity in terminals of W-type retinal ganglion cells at projection sites in cat brain // Vis. Neurosci. 1996. V. 13. № 3. P. 449.
36. *Chiappa K.H., Hill R.A., Huang-Hellinger F., Jenkins B.G.* Photosensitive epilepsy studied by functional magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy // Epilepsia. 1999. V. 40. № 4. P. 3.

37. *Claes L., Del-Favero J., Ceulemans B., Lagae L., Van Broeckhoven C. et al.* De Novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy // Am. J. Hum. Genet. 2001. V. 68. № 6. P. 1327.
38. *Coelli S., Visani E., Tacchino G., Panzica F., Franceschetti S. et al.* Central alpha bicoherence is reduced in photosensitive subjects. In: Henriques J., Neves N., de Carvalho P. (eds) XV Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing – Medicon 2019. IFMBE Proceedings, vol 76. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-31635-8_136.
39. *Costa M.S., Britto L.R.* Calbindin immunoreactivity delineates the circadian visual centers of the brain of the common marmoset (Callithrix jacchus) // Brain Res. Bull. 1997. V. 43. № 4. P. 369.
40. *Cremieux J., Orban G.A., Duysens J., Amblard B.* Response properties of area 17 neurons in cats reared in stroboscopic illumination // J. Neurophysiol. 1987. V. 57. № 5. P. 1511.
41. *Croll L., Szabo C.A., Abou-Madi N., Devinsky O.* Epilepsy in nonhuman primates // Epilepsia. 2019. V. 60. № 8. P. 1526.
42. *Crook J.M., Lange-Malecki B., Lee B.B., Valberg A.* Visual resolution of macaque retinal ganglion cells // J. Physiol. 1988. V. 396. P. 205.
43. *Cynader M., Berman N., Hein A.* Cats reared in stroboscopic illumination: effects on receptive fields in visual cortex // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1973. V. 70. № 5. P. 1353.
44. *Cynader M., Berman N., Hein A.* Recovery of function in cat visual cortex following prolonged deprivation // Exp. Brain Res. 1976. V. 25. № 2. P. 139.
45. *da Silva E.A., Müller R.A., Chugani D.C., Shah J., Shah A. et al.* Brain activation during intermittent photic stimulation: a [^{15}O]-water PET study on photosensitive epilepsy // Epilepsia. 1999. V. 40. № 4. P. 17.
46. *Dacey D.M., Lee B.B.* The 'blue-on' opponent pathway in primate retina originates from a distinct bistratified ganglion cell type // Nature. 1994. V. 367. № 6465. P. 731.
47. *Danesi M.A.* Photoparoxysmal discharges among patients investigated after a single seizure // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1987. V. 67. № 6. P. 588.
48. *de Bittencourt P.R.M.* Photosensitivity: the magnitude of the problem // Epilepsia. 2004. V. 45. № 1. P. 1.
49. *de Haan G.J., Trenité D.K., Stroink H., Parra J., Voskuyl R. et al.* Monozygous twin brothers discordant for photosensitive epilepsy: first report of possible visual priming in humans // Epilepsia. 2005. V. 46. № 9. P. 1545.
50. *de Kovel C.G.F., Pinto D., Tauer U., Lorenz S., Muhle H. et al.* Whole-genome linkage scan for epilepsy-related photosensitivity: a mega-analysis // Epilepsy Res. 2010. V. 89. № 2–3. P. 286.
51. *de Monasterio F.M., Gouras P.* Functional properties of ganglion cells of the rhesus monkey retina // J. Physiol. 1975. V. 251. № 1. P. 167.
52. *Derrington A.M., Krauskopf J., Lennie P.* Chromatic mechanisms in lateral geniculate nucleus of macaque // J. Physiol. 1984. V. 357. P. 241.
53. *Doose H.* Genetic EEG traits in the pathogenesis of the epilepsies // J. Epilepsy. 1997. V. 10. P. 97.
54. *Doose H., Giesler K., Volzke E.* Observations in photosensitive children with and without epilepsy // Z. Kinderheilk. 1969. V. 107. № 1. P. 26.
55. *Doose H., Waltz S.* Photosensitivity – genetics and clinical significance // Neuropediatrics. 1993. V. 24. № 5. P. 249.
56. *Eeg-Olofsson O.* The development of the electroencephalogram in normal adolescents from the age of 16 through 21 years // Neuropadiatrie. 1971. V. 3. № 1. P. 11.
57. *Feltrer Y., Strike T., Flach E., Routh A.* Epilepsy in Bolivian Black-capped squirrel monkeys *Saimiri boliviensis* at ZSL London Zoo: management and implications for captive-breeding program // Int. Zoo Yb. 2013. V. 47. P. 200.
58. *Fischer-Williams M., Poncet M., Riche D., Naquet R.* Light-induced epilepsy in the baboon, Papio Papio: cortical and depth recordings // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.1968. V. 25. № 6. P. 557.
59. *Fisher R.S., Harding G., Erba G., Barkley G.L., Wilkins A.* Photic- and pattern-induced seizures: a review for the Epilepsy Foundation of America Working Group // Epilepsia. 2005. V. 46. № 9. P. 1426.
60. *Flandrin J.M., Kennedy H., Ambland B.* Effects of stroboscopic rearing on the binocularity and directionality of cat superior colliculus neurons // Brain Res. 1976. V. 101. № 3. P. 576.
61. *Funatsuka M., Fujita M., Shirakawa S., Hirokazu Oguni H., Osawa M.* Analysis of photo-pattern sensitivity in patients with pokemon-related symptoms // Pediatric Neurol. 2003. V. 28. № 1. P. 28.
62. *Galizia E.C., Myers C.T., Leu C., de Kovel C.G.F., Afrikanova T. et al. S.M.* CHD2 variants are a risk factor for photosensitivity in epilepsy // Brain. 2015. V. 138. № 5. P. 1198.
63. *Gastaut H., Hunter J.* An experimental study of the mechanism of photic activation in idiopathic epilepsy // Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1950. V. 2. № 3. P. 263.
64. *Gastaut H., Regis H., Bostem F.* Attacks provoked by television, and their mechanism // Epilepsia. 1962. V. 3. P. 438.
65. *Ghosh K.K., Grünert U.* Synaptic input to small bistratified (blue-ON) ganglion cells in the retina of a new world monkey, the marmoset Callithrix jacchus // J. Comp. Neurol. 1999. V. 413. № 3. P. 417.
66. *Goddard G.V., McIntyre D.C., Leech C.K.* A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation // Exp. Neurol. 1969. V. 25. № 3. P. 295.
67. *Gray C.M., König P., Engel A.K., Singer W.* Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties // Nature. 1989. V. 338. № 6213. P. 334.
68. *Gray C.M., Singer W.* Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex // PNAS. 1989. V. 86. № 5. P. 1698.
69. *Guerrini R., Bonanni P., Parmeggiani L., Thomas P., Mattia D. et al.* Induction of partial seizures by visual stimulation. Clinical and electroencephalographic features and evoked potential studies // Adv. Neurol. 1998. V. 75. P. 159.
70. *Gyurkó M.D., Csermely P., Sőti C., Steták A.* Distinct roles of the RasGAP family proteins in *C. elegans* associative learning and memory // Sci. Rep. 2015. V. 5. P. 15084.

71. *Harding G.* Photosensitivity: A vestigial echo? The first Grey Walter lecture // Int. J. Psychophysiol. 1994. V. 16. № 2–3. P. 273.
72. *Harding G., Harding P., Wilkins A.* Wind turbines, flicker, and photosensitive epilepsy: Characterizing the flashing that may precipitate seizures and optimizing guidelines to prevent them // Epilepsia. 2008. V. 49. № 6. P. 1095.
73. *Harding G.F., Fylan F.* Two visual mechanisms of photosensitivity // Epilepsia. 1999. V. 40. № 10. P. 1446.
74. *Harding G.F., Harding P.F.* Televised material and photosensitive epilepsy // Epilepsia. 1999. V. 40. № 4. P. 65.
75. *Harding G.F.A., Jeavons P.M.* Photosensitive epilepsy. MacKeith Press. London. 1994.
76. *Harris L.R., Cynader M.* The eye movements of the dark-reared cat // Exp. Brain Res. 1981. V. 44. № 1. P. 41.
77. *Hendry S.H.C., Reid R.C.* The koniocellular pathway in primate vision // Annu. Rev. Neurosci. 2000. V. 23. P. 127.
78. *Hendry S.H.C., Yoshioka T.* A neurochemically distinct third channel in the macaque dorsal lateral geniculate nucleus // Science. 1994. V. 264. № 5158. P. 575.
79. *Hermes D., Kasteleijn-Nolst Trenité D.G.A., Winawer J.* Gamma oscillations and photosensitive epilepsy // Curr. Biol. 2017. V. 27. № 9. P. R336.
80. *Herrlin K.M.* EEG with photic stimulation: a study of children with manifest or suspected epilepsy // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1954. V. 6. № 4. P. 573.
81. *Herrmann C.S.* Human EEG responses to 1–100 Hz flicker: resonance phenomena in visual cortex and their potential correlation to cognitive phenomena // Exp. Brain Res. 2001. V. 137. № 3–4. P. 346.
82. *Hishikawa Y., Yamamoto J., Furuya E., Yamada Y., Miyazaki K.* Photosensitive epilepsy: relationships between the visual evoked responses and the epileptiform discharges induced by intermittent photic stimulation // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1967. V. 23. № 4. P. 320.
83. *Humphrey A.L., Saul A.B.* Strobe rearing reduces direction selectivity in area 17 by altering spatiotemporal receptive-field structure // J. Neurophysiol. 1998. V. 80. № 6. P. 2991.
84. *Ishida S., Yamashita Y., Matsuishi T., Ohshima M., Ohshima H. et al.* Photosensitive seizures provoked while viewing "pocket monsters," a made-for-television animation program in Japan // Epilepsia. 1998. V. 39. № 12. P. 1340.
85. *Kaplan E., Purpura K., Shapley R.M.* Contrast affects the transmission of visual information through the mammalian lateral geniculate nucleus // J. Physiol. 1987. V. 391. P. 267.
86. *Kaplan E., Shapley R.M.* The primate retina contains two types of ganglion cells, with high and low contrast sensitivity // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1986. V. 83. № 8. P. 2755.
87. *Kaplan O., Pekmez M., Akıncı Y., Ataklı H.D., Eren F. et al.* The relationship between DIRAS1 gene and idiopathic generalized epilepsy in the Turkish population // Gene Reports. 2021. V. 23. P. 101177.
88. *Kasteleijn-Nolst Trenité D.G. eds.* The Importance of Photosensitivity for Epilepsy. Springer. 2021. ISBN 978-3-319-05079-9.
89. *Kasteleijn-Nolst Trenité D.G.* Photosensitivity and Epilepsy. In: Clinical Electroencephalography. *Mecarelli, Oriano* (Ed.), ISBN 978-3-030-04573-9, 1st ed. 2019, 822 P.
90. *Kasteleijn-Nolst Trenité D.G., da Silva A.M., Ricci S., Binnie C.D., Rubboli G. et al.* Video-game epilepsy: a European study // Epilepsia. 1999. V. 40. № 4. P. 70.
91. *Kasteleijn-Nolst Trenité D.G., Guerrini R., Binnie C.D., Genton P.* Visual sensitivity and epilepsy: a proposed terminology and classification for clinical and EEG phenomenology // Epilepsia. 2001. V. 42. № 5. P. 692.
92. *Kennedy H., Orban G.A.* Response properties of visual cortical neurons in cats reared in stroboscopic illumination // J. Neurophysiol. 1983. V. 49. № 3. P. 686.
93. *Killam E.K., Stark L.G., Killam K.F.* Photic stimulation in three species of baboons // Life Sci. 1967. V. 6. № 15. P. 1569.
94. *Killam K.F., Killam E.K., Naquet R.* An animal model of light sensitive epilepsy // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1967. V. 22. № 6. P. 497.
95. *Killam K.F., Naquet R., Bert J.* Paroxysmal Responses to Intermittent Light Stimulation in a Population of Baboons (Papio papio) // Epilepsia. 1966. V. 7. № 3. P. 215.
96. *Klimesch W., Sauseng P., Hanslmayr S.* EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. Brain Res. Rev. 2007. V. 53. № 1. P. 63.
97. *Koontz M.A., Rodieck R.W., Farmer S.G.* The retinal projection to the cat pretectum // J. Comp. Neurol. 1985. V. 236. № 1. P. 42.
98. *Kratz K.E., Sherman S.M., Kalil R.* Lateral geniculate nucleus in dark-reared cats: loss of Y cells without changes in cell size // Science. 1979. V. 2. № 4387. P. 1353.
99. *Kremers J.* Spatial and temporal response properties of the major retino-geniculate pathways of Old and New World monkeys // Doc. Ophthalmol. 1998-1999. V. 95. № 3–4. P. 229.
100. *Lakatos P., Gross J., Thut G.* A new unifying account of the roles of neuronal entrainment // Curr. Biol. 2019. V. 29. № 18. P. 890-R905.
101. *Lee B.B., Sun H., Valberg A.* Segregation of chromatic and luminance signals using a novel grating stimulus // J. Physiol. 2011. V. 589. № 1. P. 59.
102. *Lennie P.* Parallel visual pathways: a review // Vision Res. 1980. V. 20. № 7. P. 561.
103. *Livingstone M., Hubel D.* Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception // Science. 1988. V. 240. № 4853. P. 740.
104. *Lo C., Shorvona S., Davis M., Houlden H., Gibbons V. et al.* Genetic linkage analysis of a large family with photoparoxysmal response // Epilepsy Res. 2012. V. 99. № 1–2. P. 38.
105. *Malenka R.C., Bear M.F.* LTP and LTD: an embarrassment of riches // Neuron. 2004. V. 44. № 1. P. 5.
106. *Mandl G., Melvill Jones G., Cynader M.* Adaptability of the vestibulo-ocular reflex to vision reversal in strobe reared cats // Brain Res. 1981. V. 209. № 1. P. 35.
107. *Martin P.R., Solomon S.G.* The koniocellular whiteboard // J. Comp. Neurol. 2018. V. 527. № 3. P. 505.
108. *Martins da Silva A., Leal B.* Photosensitivity and epilepsy: Current concepts and perspectives-A narrative review // Seizure. 2017. V. 50. P. 209.

109. *Meldrum B., Horton R.* Blockade of epileptic responses in the photosensitive baboon, Papio papio, by two irreversible inhibitors of GABA-transaminase, gamma-acetylenic GABA (4-amino-hex-5-ynoic acid) and gamma-vinyl GABA (4-amino-hex-5-enoic acid) // Psychopharmacology (Berl). 1978. V. 59. № 1. P. 47–50.
110. *Melvill Jones G., Mandl G., Cynader M., Outerbridge J.S.* Eye oscillations in strobe reared cats // Brain Res. 1981. V. 209. № 1. P. 47.
111. *Merigan W.H.* Chromatic and achromatic vision of macaques: role of the P pathway // J. Neurosci. 1989. V. 9. № 3. P. 776.
112. *Merigan W.H., Katz L.M.* Spatial resolution across the macaque retina // Vision Res. 1990. V. 30. NB. 7. P. 985.
113. *Merigan W.H., Maunsell J.H.* How parallel are the primate visual pathways? // Annu. Rev. Neurosci. 1993. V. 16. P. 369.
114. *Merkulyeva N., Mikhalkin A., Bondar I.* Influence of rhythmic light stimulation on orientation signal within visual cortex columns in the cat // Acta Neurob. Exp. 2019. V. 79. № 3. P. 225.
115. *Mervaala E., Andermann F., Quesney L.F., Krelina M.* Common dopaminergic mechanism for epileptic photosensitivity in progressive myoclonus epilepsies // Neurology. 1990. V. 40. № 1. P. 53.
116. *Miyamoto A., Itoh M., Hayashi K., Hara M., Fukuyama Y.* Diurnal secretion profile of melatonin in epileptic children with or without photosensitivity and an observation of altered circadian rhythm in a case of completely under dark living condition // No To Hattatsu. 1993. V. 25. № 5. P. 405.
117. *Moeller F., Siebner H.R., Wolff S., Muhle H., Granert O. et al.* Mapping brain activity on the verge of a photically induced generalized tonic-clonic seizure // Epilepsia. 2009. V. 50. № 6. P. 1632.
118. *Mower G.D., Burchfiel J.L., Duffy F.H.* The effects of dark-rearing on the development and plasticity of the lateral geniculate nucleus // Brain Res. 1981. V. 227. № 3. P. 418.
119. *Najjar R.P., Zeitzer J.M.* Temporal integration of light flashes by the human circadian system // J. Clin. Invest. 2016. V. 126. № 3. P. 938.
120. *Naquet R., Fegersten L., Bert J.* Seizure discharges localized to the posterior cerebral regions in man provoked by intermittent photic stimulation // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1960. V. 12. P. 305.
121. *Naquet R., Killam K.F., Rhodes J.M.* Flicker stimulation with chimpanzees // Life Sci. 1967. V. 6. № 15. P. 1575.
122. *Naquet R., Menini C., Riche D., Silva-Barrat C., Valin A.* Photic epilepsy problems raised in man and animals // Ital. J. Neurol. Sci. 1987. V. 8. № 5. P. 437.
123. *Nassi J.J, Callaway E.M.* Parallel processing strategies of the primate visual system // Nat. Rev. Neurosci. 2009. V. 10. № 5. P. 360.
124. *Nekhorocheff M.I.* La stimulation lumineuse inttermitente chez l'énfant normal // Rev. Neurol. (Paris). 1950. V. 83. № 6. P. 601.
125. *Olson C.R., Pettigrew J.D.* Single units in visual cortex of kittens reared in stroboscopic illumination // Brain Res. 1974. V. 70. № 2. P. 189.
126. *Parra J., Kalitzin S.N., Iriarte J., Blanes W., Velis D.N. et al.* Gamma-band phase clustering and photosensitivity: is there an underlying mechanism common to photosensitive epilepsy and visual perception? // Brain. 2003. V. 126. № 5. P. 1164.
127. *Pasternak T., Leinen L.J.* Pattern and motion vision in cats with selective loss of cortical directional selectivity // J. Neurosci. 1986. V. 6. № 4. P. 938.
128. *Pasternak T., Movshon J., Merigan W.H.* Creation of direction selectivity in adult strobe-reared cats // Nature. 1981. V. 292. № 5826. P. 834.
129. *Pasternak T., Schumer R.A., Gizzi M.S., Movshon J.* Abolition of visual cortical direction selectivity affects visual behavior in cats // Exp. Brain Res. 1985. V. 61. № 1. P. 214.
130. *Pastor M.A., Artieda J., Arbizu J., Valencia M., Masdeu J.C.* Human cerebral activation during steady-state visual-evoked responses // J. Neurosci. 2003. V. 23. № 37. P. 11621.
131. *Paul E., Paul C.* Psychological Healing: A Historical and Clinical Study. By Pierre Janet. Translated from the French by Paul E, Paul C. London: George Allen & Unwin, Ltd. New York: The Macmillan Company, 1925. P. 1265.
132. *Pearson H.E.* Frequency specific effects of stroboscopic rearing in the visual cortex of the rabbit // Brain Res. 1983. V. 283. № 2–3. P. 187.
133. *Pearson H.E., Murphy E.H.* Effects of stroboscopic rearing on the response properties and laminar distribution of single units in the rabbit superior colliculus // Brain Res. 1983. V. 285. № 3. P. 241.
134. *Perry G., Brindley L.M., Muthukumaraswamy S.D., Singh K.D., Hamandi K.* Evidence for increased visual gamma responses in photosensitive epilepsy // Epilepsy Res. 2014. V. 108. № 6. P. 1076.
135. *Pinto D., Westland B., de Haan G.-J., Rudolf G., da Silva B.M. et al.* Genome-wide linkage scan of epilepsy-related photoparoxysmal electroencephalographic response: evidence for linkage on chromosomes 7q32 and 16p13 // Hum. Mol. Genet. 2005. V. 14. № 1. P. 171.
136. *Pu M.* Dendritic morphology of cat retinal ganglion cells projecting to suprachiasmatic nucleus // J. Comp. Neurol. 1999. V. 414. № 2. P. 267.
137. *Purpura K., Kaplan E., Shapley R.M.* Background light and the contrast gain of primate P and M retinal ganglion cells // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1988. V. 85. № 12. P. 4534.
138. *Quesney L.F.* Pathophysiology of generalized photosensitive epilepsy in the cat // Epilepsia. 1984. V. 25. № 1. P. 61.
139. *Quesney L.F., Andermann F., Gloor P.* Dopaminergic mechanism in generalized photosensitive epilepsy // Neurology. 1981. V. 31. № 12. P. 1542.
140. *Quigg M.* Circadian rhythms: interactions with seizures and epilepsy // Epilepsy Res. 2000. V. 42. № 1. P. 43.
141. *Quirk J.A., Fish D.R., Smith S.J., Sander J.W., Shorvon S.D. et al.* Incidence of photosensitive epilepsy: a prospective national study // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1995. V. 95. № 4. P. 260.
142. *Rager G., Singer W.* The response of cat visual cortex to flicker stimuli of variable frequency // Eur. J. Neurosci. 1998. V. 10. № 5. P. 1856.
143. *Reiter R.J.* The melatonin rhythm: both a clock and a calendar // Experientia. 1993. V. 49. № 8. P. 654.
144. *Riva C.E., Falsini B., Logean E.* Flicker-evoked responses of human optic nerve head blood flow: lumi-

nance versus chromatic modulation // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2001. V. 42. № 3. P. 756.

145. *Riva C.E., Harino S., Shonat R.D., Petrig B.L.* Flicker evoked increase in optic nerve head blood flow in anesthetized cats // Neurosci. Lett. 1991. V. 128. № 2. P. 291.
146. *Sakai S., Baba H., Sato M., Wada J.A.* Effect of DN-1417 on photosensitivity and cortically kindled seizure in Senegalese baboons, Papio papio // Epilepsia. 1991. V. 32. № 1. P. 16.
147. *Schiller P.H., Logothetis N.K.* The color-opponent and broad-band channels of the primate visual system // Trends Neurosci. 1990. V. 13. № 10. P. 392.
148. *Schiller P.H., Malpeli J.G.* Properties and tectal projections of monkey retinal ganglion cells // J. Neurophysiol. 1977. V. 40. № 2. P. 428.
149. *Schmidt K.E., Singer W., Lowel S.* Binocular phasic coactivation does not prevent ocular dominance segregation // Front. Biosci. 2008. V. 13. P. 3381.
150. *Sherman K.R., Keller E.L.* Vestibulo-ocular reflexes of adventitiously and congenitally blind adults // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1986. V. 27. № 7. P. 1154.
151. *Shibasaki H., Neshige R.* Photic cortical reflex myoclonus // Ann. Neurol. 1987. V. 22. № 2. P. 252.
152. *Shirakawa S., Funatsuka M., Osawa M., Fujita M., Oguni H.* Study of the effect of color photostimulation from a cathode-ray tube (CRT) display on photosensitive patients: The effect of alternating red–cyan flicker stimulation // Epilepsia. 2001. V. 42. № 7. P. 922.
153. *Shouse M.N., Ryan W.* Thalamic kindling: electrical stimulation of the lateral geniculate nucleus produces photosensitive grand mal seizures // Exp. Neurol. 1984. V. 86. № 1. P. 18.
154. *Silveira L.C., Saito C.A., Lee B.B., Kremers J., da Silva Filho M. et al.* Morphology and physiology of primate M- and P-cells // Prog. Brain Res. 2004. V. 144. P. 21.
155. *Siniatchkin M., Moeller F., Shepherd A., Siebner H., Stephani U.* Altered cortical visual processing in individuals with a spreading photoparoxysmal EEG response // Eur. J. Neurosci. 2007. V. 26. № 2. P. 529.
156. *Sokoliuk R., VanRullen R.* The flickering wheel illusion: when α rhythms make a static wheel flicker // J. Neurosci. 2013. V. 33. № 33. P. 13498.
157. *Spear P.D., Tong L., McCall M.A., Pasternak T.* Developmentally induced loss of direction-selective neurons in the cat's lateral suprasylvian visual cortex // Brain Res. 1985. V. 352. № 2. P. 281.
158. *Stevens R.G., Rea M.S.* Light in the built environment: potential role of circadian disruption in endocrine disruption and breast cancer // Cancer Causes Control. 2001. V. 12. № 3. P. 279.
159. *Sun H., Zhang Y., Liu X., Ma X., Yang Z. et al.* Analysis of SCN1A mutation and parental origin in patients with Dravet syndrome // J. Hum. Genet. 2010. V. 55. № 7. P. 421.
160. *Szabó A.C., Knapea K.D., Lelandb M.M., Williams J.T.* Electroclinical phenotypes in a pedigreed baboon colony // Epilepsy Res. 2013. V. 105. № 1–2. P. 77.
161. *Szabó C.A., Salinas F.S.* The baboon in epilepsy research: Revelations and challenges // Epilepsy Behav. 2021. V. 121. № A. P. 108012.
162. *Szabó C.Á., Salinas F.S., Leland M.M., Caron J.L., Hanes M.A. et al.* Baboon model of generalized epilepsy: continuous intracranial video-EEG monitoring with subdural electrodes // Epilepsy Res. 2012. V. 101. № 1–2. P. 46.
163. *Takahashi T., Kamijo K., Takaki Y., Yamazaki T.* Suppressive efficacies by adaptive temporal filtering system on photoparoxysmal response elicited by flickering pattern stimulation // Epilepsia. 2002. V. 43. № 5. P. 530.
164. *Takahashi T., Nakasato N., Yokoyama H., Tsukahara Y.* Low-luminance visual stimuli compared with stroboscopic IPS in eliciting PPR in photosensitive patients // Epilepsia. 1999. V. 40. № 4. P. 44.
165. *Takahashi T., Tsukahara Y.* Pocket Monster incident and low luminance visual stimuli: special reference to deep red flicker stimulation // Acta Paediatr. Jpn. 1998. V. 40. № 6. P. 631.
166. *Takahashi Y., Sato T., Goto K., Fujino M., Fujiwara T. et al.* Optical filters inhibiting television induced photosensitive seizures // Neurology. 2001. V. 57. № 10. P. 1767.
167. *Tallon-Baudry C., Bertrand O., Delpuech C., Permier J.* Oscillatory gamma-band (30–70 Hz) activity induced by a visual search task in humans // J. Neurosci. 1997. V. 17. № 2. P. 722.
168. *Tauer U., Lorenz S., Lenzen K.P., Heils A., Muhle H. et al.* Genetic dissection of photosensitivity and its relation to idiopathic generalized epilepsy // Ann. Neurol. 2005. V. 57. № 6. P. 866.
169. *Taylor I., Berkovic S.F., Scheffer I.E.* Genetics of epilepsy syndromes in families with photosensitivity // Neurology. 2013. V. 80. № 14. P. 1322.
170. *Topalkara K., Alarcon G., Binnie C.D.* Effects of flash frequency and repetition of intermittent photic stimulation on photoparoxysmal responses // Seizure. 1998. V. 7. № 3. P. 249.
171. *Troy J.B., Shou T.* The receptive fields of cat retinal ganglion cells in physiological and pathological states: where we are after half a century of research // Prog. Retin. Eye Res. 2002. V. 21. № 3. P. 263.
172. *Tsang A.H., Astiz M., Friedrichs M., Oster H.* Endocrine regulation of circadian physiology // J. Endocrinol. 2016. V. 230. № 1. P. R1.
173. *Uhlrich D.J., Manning K.A., O'Laughlin L.O., Lytton W.W.* Photic-induced sensitization: acquisition of an augmenting spike-wave response in the adult rat through repeated strobe exposure // J. Neurophysiol. 2005. V. 94. № 6. P. 3925.
174. *Usrey W.M., Reid R.C.* Visual physiology of the lateral geniculate nucleus in two species of new world monkey: Saimiri sciureus and Aotus trivirgatis // J. Physiol. 2000. V. 523. № 3. P. 755.
175. *van Gelder N.M.* Antagonism by taurine of cobalt-induced epilepsy in cat and mouse // Brain Res. 1972. V. 47. № 1. P. 157.
176. *Van Toi V., Riva C.E.* Variations of blood flow at optic nerve head induced by sinusoidal flicker stimulation in cats // J. Physiol. 1995. V. 482. № 1. P. 189.
177. *Varotto G., Visani E., Canafoglia L., Franceschetti S., Avanzini G. et al.* Enhanced frontocentral EEG connectivity in photosensitive generalized epilepsies: a partial directed coherence study // Epilepsia. 2012. V. 53. № 2. P. 359.
178. *Vaudano A.E., Ruggieri A., Avanzini P., Gessaroli G., Cantalupo G. et al.* Photosensitive epilepsy is associated with reduced inhibition of alpha rhythm generating networks // Brain. 2017. V. 140. № 4. P. 981.

179. *Verrotti A., Beccaria F., Fiori F., Montagnini A., Capovilla G.* Photosensitivity: epidemiology, genetics, clinical manifestations, assessment, and management // Epileptic Disord. 2012. V. 14. № 4. P. 349.

180. *Visani E., Varotto G., Binelli S., Fratello L., Franceschetti S. et al.* Photosensitive epilepsy: spectral and coherence analyses of EEG using 14 Hz intermittent photic stimulation // Clin. Neurophysiol. 2010. V. 121. № 3. P. 318.

181. *von Stein A., Sarnthein J.* Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization // Int. J. Psychophysiol. 2000. V. 38. № 34. P. 301.

182. *Wada J.A., Balzamo E., Meldrum B.S., Naquet R.* Behavioural and electrographic effects of L-5-hydroxytryptophan and D,L-parachlorophenyl-alanine on epileptic senegalese baboon (Papio papio) // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1972. V. 33. № 5. P. 520.

183. *Wada J.A., Osawa T., Wake A., Corcoran M.E.* Effects of taurine on kindled amygdaloid seizures in rats, cats, and photosensitive baboons // Epilepsia. 1975. V. 16. № 2. P. 229.

184. *Wada Y., Hasegawa H., Nakamura M., Yamaguchi N.* Behavioral and electroencephalographic effects of a serotonin receptor agonist (5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine) in a feline model of photosensitive epilepsy // Neurosci. Lett. 1992. V. 138. № 1. P. 115.

185. *Wada Y., Hasegawa H., Nakamura M., Yamaguchi N.* Suppressive effects of L-5-hydroxytryptophan in a feline model of photosensitive epilepsy // Brain Res. 1991. V. 552. № 1. P. 8.

186. *Wada Y., Minabe Y., Okuda H., Jibiki I., Yoshida K. et al.* Lateral geniculate kindling and long-lasting photosensitivity in cats // Exp. Neurol. 1986. V. 91. № 2. P. 343.

187. *Walter V.J., Walter W.G.* The central effects of rhythmic sensory stimulation // Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1949. V. 1. № 1. P. 57.

188. *Walter W.G., Dowey V.J., Shipton H.* Analysis of the electrical response of the human cortex to photic stimulation // Nature (Lond). 1946. V. 158. N.№ 4016. P. 540.

189. *Waltz S., Christen H.J., Doose H.* The different patterns of the photoparoxysmal response – a genetic study // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1992. V. 83. № 2. P. 138.

190. *Wastell D.G., Wilkins A.J., Darby C.E.* Self-induction of epileptic seizures by eye closure: spectral analysis of concomitant EEG // J. Neurol. Neurosurg. Psych. 1982. V. 45. N.№ 12. P. 1151.

191. *Wielaender F., Sarviaho R., James F., Hytönen M.K., Cortez M.A. et al.* Generalized myoclonic epilepsy with photosensitivity in juvenile dogs caused by a defective DIRAS family GTPase 1 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2017. V. 114. № 10. P. 2669.

192. *Wilkins A., Bonanni P., Porciatti V., Guerrini R.* Physiology of human photosensitivity // Epilepsia. 2004. V. 45. №1. P. 7.

193. *Wilkins A., Emmett J., Harding G.* Characterizing the patterned images that precipitate seizures and optimizing guidelines to prevent them // Epilepsia. 2005. V. 46. № 8. P. 1212.

194. *Wilkins A.J., Darby C.E., Binnie C.D.* Neurophysiological aspects of pattern-sensitive epilepsy // Brain. 1979. V. 102. № 1. P. 1.

195. *Wilkins A.J., Wilkinson P.* A tint to reduce eye-strain from fluorescent lighting? Preliminary observations // Ophthalmic Physiol. Opt. 1991. V. 11. № 2. P. 172.

196. *Wingert J.C., Sorg B.A.* Impact of perineuronal nets on electrophysiology of parvalbumin interneurons, principal neurons, and brain oscillations: a review // Front. Synaptic Neurosci. 2021. V. 13. P. 673210.

197. *Xue J., Gong P., Yang H., Liu X., Jiang Y. et al.* Genetic (idiopathic) epilepsy with photosensitive seizures includes features of both focal and generalized seizures // Sci. Rep. 2018. V. 8. № 1. P. 6254.

198. *Yalýn O., Arman F., Erdoğan F., Kula M.* A comparison of the circadian rhythms and the levels of melatonin in patients with diurnal and nocturnal complex partial seizures // Epilepsy Behav. 2006. V. 8. № 3. P. 542.

Neurophysiology of Flicker Sensitivity

N. S. Merkulyeva*

Pavlov Institute of Physiology RAS, Saint-Petersburg, 199034 Russia

**e-mail: mer-natalia@yandex.ru*

Abstract—Visual system is a dominated sensory system in many mammals including human. Aggressive types of visual stimulation like rhythmical light stimulation (flickering light) can elicit a large-scale disruption in the central nervous system. An example for anomalous response of the nervous system to the rhythmical light stimulation is photosensitivity that appeared at EEG by the photoparoxismal response. I review several mechanisms proposed for the photosensitivity.

Keywords: rhythmical light stimulation, photosensitivity, visual system, parallel channels, ontogenesis