

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии
Российской академии наук

На правах рукописи

Зигмантович Александра Сергеевна

**Анализ нейросетевой организации мозга при прослушивании
акустических стимулов разной сложности в норме и при
посттравматическом угнетении сознания (данные ЭЭГ и фМРТ)**

1.5.5 — физиология человека и животных

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Москва – 2024

Диссертация подготовлена в Лаборатории общей и клинической нейрофизиологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН».

Научный руководитель	Пронин Игорь Николаевич доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе, заведующий отделением рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России
Официальные оппоненты	Изнак Андрей Федорович доктор биологических наук, профессор, заведующий Лаборатории нейрофизиологии ФГБНУ Научный центр психического здоровья
	Синкин Михаил Владимирович доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной хирургии ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского
Ведущая организация	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук

Защита диссертации состоится 25 сентября 2024 г. в 14:00 часов на заседании Диссертационного совета 24.1.046.01 при Институте Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН по адресу: 117485, Москва, ул. Бутлерова 5А

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН», а также на сайте: <https://ihna.ru>

Автореферат разослан « _____ » _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

д. б. н. Иерусалимский В. Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Тяжелая черепно-мозговая травма (ТЧМТ) является одной из главных причин летальности и инвалидизации населения в мире (Потапов и др., 2009, 2020; Пурас и др., 2010; Жарова, 2019). Потеря сознания разной длительности – один из характерных признаков ТЧМТ. При этом многие пациенты, пережившие кому, могут на протяжении от нескольких дней до нескольких лет оставаться в состояниях с отсутствием или с крайне малыми проявлениями сознания и психической деятельности (Зайцев, 2014), называемых посткоматозными бессознательными состояниями (ПБС). К их числу относят следующие после комы, сменяющие друг друга синдромы, начинающиеся первым открыванием глаз больного и заканчивающиеся появлением контакта с ним. При наличии ряда особенностей в клиническом описании ПБС отечественными (Доброхотова и др., 1996; Зайцев, 2014) и зарубежными авторами (Giacino et al., 2004), основные поведенческие характеристики отдельных стадий и общая направленность динамики в значительной степени сходны.

Нейрореабилитация пациентов с ПБС сложна и экономически затратна, стандарты лечения отсутствуют. Поэтому актуальными задачами комплексных клинических исследований являются дифференциальная диагностика и прогнозирование динамики ПБС, выявление патофизиологических механизмов их формирования и регресса, определение функциональных возможностей восстановления (Александрова и др., 2015; Кондратьева и др., 2016; Потапов и др., 2020). Для их решения активно привлекаются методы ЭЭГ (Шарова и др., 2014; Chennu et al., 2017; Александров и др., 2017; Carrasco-Gómez et al., 2021) и нейровизуализации, включая функциональную магнитно-резонансную томографию (фМРТ) (Owen et al., 2006; Rizkallah et al., 2019; Шарова и др., 2020).

В контексте оценки функциональных возможностей пациентов с ПБС перспективным исследовательским направлением представляется выявление у них признаков «скрытого сознания»: способности выборочно воспринимать и анализировать стимулы, понимать инструкции, но невозможность выразить ее поведенчески из-за когнитивно-моторного разобщения (Owen et al., 2006; Белкин и др., 2019; Черкасова и др., 2023). Для выявления этого феномена, наряду с первоначально используемой фМРТ (Owen et al., 2006; Boly et al., 2007; Monti et al., 2009), привлекается и электроэнцефалография (Cruse et al., 2011; Schorr et al., 2015; Sebastiano et al., 2015).

ЭЭГ-исследования пациентов с ПБС проводятся в состоянии спокойного бодрствования (покоя) (Demertzi et al., 2015; Chennu et al., 2017; Aubinet et al., 2018; Шарова и др., 2014, 2020) и при разных функциональных нагрузках (Шарова, 2005; Martinez et al., 2015; Stefan et al. 2018; Naro et al., 2018; van den Brink et al., 2018), включая слуховые стимулы разной сложности (Coleman et al., 2007; Eickhoff et al., 2008; Perrin et al., 2015; Wu et al., 2018). Первоначальные исследования реакций мозга на простой звуковой тон (Lew, 1999) показали связь церебральных изменений с активизацией разных видов внимания (Boly et

al., 2004, 2008; Giacino et al. 2006; Окнина и др., 2011). Позднее стали использоваться более сложные звуковые стимулы: музыка, песни, речь и др. (Coleman et al., 2007; Heine et al., 2015; Wu et al., 2018). Выявлено, что прослушивание музыки активизирует различные корковые и подкорковые области мозга, связанные с процессами памяти, внимания, обработкой информации, двигательной активностью (Altenmüller, Schlaug, 2013) – при большей реактивности правого полушария (Брагина, Доброхотова, 1988). При этом восприятие музыки и песен улучшает когнитивные, двигательные функции и настроение здоровых испытуемых (Altenmüller, Schlaug, 2013). У пациентов с длительным ПБС показана способность реагировать на болезненные крики других людей (Yu et al., 2013; Портнова и др., 2013); кортикальные изменения в ответ на речевые стимулы (Coleman et al., 2007).

Таким образом, выявление особенностей восприятия слуховых стимулов разной сложности при патологическом угнетении сознания имеет важное прогностическое значение (Yu et al., 2013; Rollnik, Altenmuller, 2014; Perrin et al., 2015; Kempny et al., 2018); информативно при разработке индивидуальных нейрореабилитационных подходов пациентов с ПБС. Однако, подобные исследования нуждаются в дополнительной доказательной базе.

Изучению нейрофизиологических механизмов слухового восприятия в норме и при церебральной патологии на основе методов ЭЭГ и фМРТ может способствовать оценка функциональной коннективности сигналов. Согласно концепциям В.С. Русинова-О.М. Гриндель и М.Н. Ливанова (Русинов, 1969, 1987; Ливанов, 1972) ее показатели отражают особенности функциональных межструктурных связей, как основы формирования различных состояний покоя и активности, включая психическую. В последние годы анализ функциональной коннективности актуален во всех областях нейробиологии, включая нейросетевое направление (Wendelken et al., 2017). Привлечение данного подхода к исследованиям реактивности мозга при звуковой стимуляции представляется весьма перспективным для уточнения системной организации мозга при слуховом восприятии. При этом согласование активируемых нейронных сетей по данным ЭЭГ и фМРТ изучено недостаточно.

Отдельный интерес представляет анализ эффектов влияния различных терапевтических воздействий при ПБС. К ним относится ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС): метод неинвазивной нейромодуляции, способный изменять возбудимость коры и индуцировать нейронную активность с помощью быстро изменяющихся магнитных полей (Копачка и др., 2019).

Цель исследования: изучение особенностей пространственной организации функциональных связей ЭЭГ при предъявлении простых и сложных звуковых стимулов у здоровых людей и у пациентов с разной успешностью восстановления сознания после ТЧМТ.

Задачи:

1) Исследовать пространственную организацию функциональных связей ЭЭГ у здоровых людей в состоянии покоя при разных парадигмах

регистрации биопотенциалов и сравнить с топографией основных сетей покоя фМРТ.

2) Проанализировать изменения структуры корреляционных связей ЭЭГ здоровых людей при прослушивании звуковых стимулов разной сложности (тон, музыка, песни) в сравнении с топографией основных сетей покоя фМРТ.

3) Оценить особенности нейросетевой организации мозга в состоянии покоя у пациентов с разным уровнем посттравматического угнетения сознания в динамике его восстановления по данным коннективности ЭЭГ и фМРТ.

4) Определить изменения пространственной организации связей ЭЭГ в ответ на звуковые стимулы разной сложности у пациентов с обратимым бессознательным состоянием в динамике восстановления.

5) Выявить особенности пространственной организации связей ЭЭГ при предъявлении звуковых стимулов разной сложности у пациентов с хроническим угнетением сознания на разных этапах травматической болезни.

6) Сопоставить организацию ЭЭГ ответов здоровых испытуемых и пациентов с обратимым и хроническим угнетением сознания после ТЧМТ на слуховые стимулы разной сложности для определения вероятных маркеров «скрытого сознания».

7) Определить характерные изменения коннективности ЭЭГ и сетей фМРТ в состоянии покоя, обусловленные влиянием курсовой терапевтической рТМС.

Научная новизна работы

К числу методических новаций работы относятся: 1) оригинальность дизайна: сравнительный анализ реакций мозга не на один тип слухового стимула, а на их совокупность: простой звуковой тон, музыка, песни; 2) комплексность исследовательского подхода: сопоставление нейросетевой организации мозга в покое и при предъявлении слуховых стимулов по данным коннективности ЭЭГ и фМРТ покоя; 3) разработка оригинального методического подхода для оценки функциональной связности ЭЭГ, который комбинирует два вида анализа: корреляцию Пирсона и метода причинности Грейнджера.

Впервые проведено систематичное сравнительное исследование в группах здоровых испытуемых и пациентов с обратимыми и хроническими бессознательными состояниями после ТЧМТ. Выявлены топографические особенности коннективности ЭЭГ, отличающие группы с разной успешностью восстановления уже на стадии акинетического мутизма. В содержательном плане следует отметить выявление так называемых локусов межсетевой интеграции ЭЭГ, обладающих дополнительной информативностью в сравнении с визуализируемыми в пространстве нейронных сетей покоя фМРТ.

Теоретическая и практическая значимость работы

У здоровых людей сопоставление пространственной организации коннективности ЭЭГ и сетей фМРТ в покое выявило, что независимо от парадигмы регистрации биопотенциалов (длинная непрерывная запись или режим псевдо-ВП в случае ЭЭГ) воспроизводимым результатом является идентификация информативного межсетевого показателя - зон межсетевой

коннективности. При слуховой стимуляции, наряду с этими зонами, выявляются и более локальные изменения связей ЭЭГ, приуроченные к областям обработки слуховой информации и специфичные по отношению к виду слухового стимула (простой тон, музыка, песни). Выявленные особенности реактивной коннективности ЭЭГ здоровых людей информативны для анализа слухового восприятия в норме и при разных формах церебральной патологии.

У пациентов с ПБС установлены особенности перестроек коннективности ЭЭГ при слуховой стимуляции, касающиеся зон межсетевой интеграции и локальных областей слухового восприятия, неидентичные в группах с обратимым и хроническим ПБС. Реактивность лобных зон межсетевой интеграции, наличие специфичных по отношению к стимулу региональных изменений могут служить индикаторами потенциала восстановления угнетенного сознания даже на стадии акинетического мутизма (АКМ). Стабильно повышенная активность связей в затылочно-теменной области, а также стереотипный характер региональных реакций на слуховые стимулы разной сложности свойственны пациентам с хроническим ПБС. Полученные данные значимы для диагностики, прогнозирования динамики восстановления и выявления признаков «скрытого сознания» у пациентов с ПБС.

Дополнительно рассматриваемые, совокупные изменения показателей фМРТ и ЭЭГ после курсовой рТМС относятся к числу объективных подтверждений положительного эффекта терапевтической рТМС при ПБС.

Представленные результаты имеют важное значение для фундаментальной нейробиологии (в плане дополнения объективных маркеров и уточнения нейросетевых механизмов слухового восприятия) и для клинической практики.

Методология и методы исследования

Основной методологией являлся комплексный исследовательский подход в изучении нейросетевой организации мозга человека в норме и при ПБС. Данные, полученные при регистрации биоэлектрической активности головного мозга (в покое и при предъявлении слуховых стимулов разной сложности) и последующего анализа пространственной организации функциональных связей биопотенциалов, сопоставлялись с организацией нейронных сетей покоя фМРТ.

Достоверность результатов исследования обеспечивается репрезентативностью и сопоставимостью групп наблюдений; корректными методическими подходами при получении первичных данных ЭЭГ и фМРТ с применением современных, надежных программ и приложений, соответствующих международным стандартам; применением адекватных методов вторичного статистического анализа с получением значимых результатов.

Основные положения, выносимые на защиту

1) Анализ коннективности ЭЭГ (диапазона 1-15 Гц) в покое и при предъявлении звуковых стимулов разной сложности, сопоставленный с функциональными сетями фМРТ покоя, позволяет оценить межсетевое

взаимодействие и активность отдельных функциональных сетей мозга в норме и при ТЧМТ.

2) Выявленные топографические особенности коннективности ЭЭГ при предъявлении звуков разной сложности в норме (с полушарной и региональной специфичностью ответов) могут служить основой для сравнительных исследований при церебральной патологии, включая угнетение сознания.

3) У пациентов с посттравматическим угнетением сознания фоновая и реактивная коннективность ЭЭГ отличается от нормы редукцией количества связей и нарушениями ее пространственной организации. Для обратимых бессознательных состояний, начиная с вегетативного состояния, в ответ на музыку и песни характерны региональная специфичность ее реакций, а также активация (увеличение числа связей) передних (лобных) отделов полушарий. Для хронических - неспецифические стереотипные (повторяющиеся) изменения в затылочно-теменно-височных областях, особенно в левой гемисфере.

4) Звуковые стимулы разной сложности могут быть использованы для выявления «скрытого сознания» в парадигме ЭЭГ и фМРТ исследований, особенно при сравнении реакций мозга на музыкальные и песенные стимулы, где различия коннективности ЭЭГ наиболее выражены.

Личный вклад автора: участие в проведении ЭЭГ-исследований; самостоятельная обработка, первичный анализ данных ЭЭГ и фМРТ, вторичный статистический анализ; обобщение результатов в форме диссертационной работы и публикаций.

Апробация результатов

Результаты настоящей работы были представлены на международных и отечественных конференциях: научная школа-конференция молодых ученых ИВНД и НФ РАН (2020, 2021, 2022); Международный молодежный форум «Неделя науки» (2020); Международная конференция «Фундаментальные и прикладные аспекты восстановления сознания после травмы мозга, междисциплинарный подход» (2021, 2023); Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием «Медицинская Диагностика» (2024).

По теме диссертационной работы опубликовано 14 напечатанных работ: 5 статей в рецензируемых журналах, индексируемых в базах Web of Science, Scopus и RSCI, рекомендованных для защиты в диссертационном совете ИВНД и НФ РАН по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных, а также 9 тезисов.

Структура и объем диссертационной работы

Настоящая работа изложена на 170 страницах, состоит из следующих разделов и глав: введение, обзор литературы, методика, результаты, обсуждение, заключение, выводы, список сокращений, словарь используемых терминов, список литературы, который включает 426 зарубежных источника, 82 отечественных источника. В работе продемонстрированы 28 рисунков, 5 таблиц.

Список сокращений

ТЧМТ – тяжелая черепно-мозговая травма
ПБС – посткоматозные бессознательные состояния
фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография
ЭЭГ – электроэнцефалография
рТМС – ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция
ВП – вызванные потенциал
CRS – coma recovery scale
ВС – вегетативное состояние
АКМ – акинетический мутизм
RSN – resting state networks
ICA – independent component analysis
МПП – мутизм с пониманием речи
ДР – дезорганизация речи
FDR – false discovery rate
ОБС – обратимое бессознательное состояние
ХБС – хроническое бессознательное состояние

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в Лаборатории общей и клинической нейрофизиологии ИВНД и НФ РАН на клинической базе ФГАУ «НМИЦ НХ им. ак. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ. Все исследования были проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными Хельсинской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях. Каждый участник предоставил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения целей предстоящего исследования. У пациентов с ТЧМТ информированное согласие подписывали законные представители (родственники).

Исследования выполнялись в двух выборках наблюдений. Первая (контрольная) состояла суммарно из 54 здоровых испытуемых (36 мужчин и 18 женщин в возрасте от 21 до 45 лет) с неотягощенным анамнезом. Она включала три группы наблюдений, различающиеся методиками проведения эксперимента. В первой (1К, 15 человек) проводили комплексный анализ коннективности ЭЭГ покоя (непрерывных длинных записей и в режиме псевдо-ВП), а также сетей покоя фМРТ. Во второй (2К, 10 человек) оценивали коннективности непрерывных длинных записей ЭЭГ в фоне и при прослушивании слуховых стимулов разной сложности по данным когерентного анализа. В третьей группе (3К, 29 человек) анализировали коннективности ЭЭГ усредненных коротких ЭЭГ-отрезков (600 мс) в фоне (режим псевдо-ВП) и при прослушивании слуховых стимулов разной сложности (простой тон, музыкальные и песенные отрывки, ВП).

Вторая выборка - клиническая группа, которую составили 32 пациента (26 мужчин и 6 женщин в возрасте от 17 до 72 лет), перенесшие ТЧМТ, сопровождавшуюся угнетением сознания разной степени и находившихся на лечении в НИИ Нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко. Период наблюдения

охватывал от одной недели до 5 лет после травмы. Текущее клиническое состояние и уровень сознания (табл. 1) оценивались врачом-неврологом по шкале CRS-R (Giacino et al., 2004) и по стадиям восстановления психической деятельности (Доброхотова и др., 1996).

Таблица 1. Количественное представление исследований для каждого ПБС.

	Обратимые состояния (ОБС)				Хронические состояния (ХБС)		
	ВС	АКМ	МПР	ДР	ВС	АКМ	МПР
N	3	11	8	5	4	10	2

Регистрация и анализ ЭЭГ

Исследования ЭЭГ проводились с использованием двух типов оборудования, в двух отдельных сериях.

В одной биопотенциалы группы нормы 3К (N=29) и всех пациентов с ТЧМТ регистрировали на оборудовании Нейроботикс (Россия). Запись проводили от 32 электродов по системе 10-10%, в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами (фон), а также при предъявлении слуховых стимулов в парадигме ВП.

Вторая серия ЭЭГ-исследований (группы 1К и 2К) выполнена на базе специализированного программно-вычислительного комплекса Нейрокартограф (МБН, Россия), от 18 электродов по системе 10-20%. Биопотенциалы записывали в фоне и при предъявлении слуховых стимулов (при длительности каждого фрагмента не менее 1 минуты).

В каждой серии проводилась предобработка ЭЭГ с визуальным контролем и удалением артефактов. Последующий когерентный анализ непрерывных длинных записей ЭЭГ группы нормы 2 К был выполнен с использованием пакета статистических программ (Воронов и др., 2003), для остальных групп наблюдений - в программном обеспечении Brainstorm на базе MatLab (Tadel et al., 2011). В этом случае проводился корреляционный анализ усредненных фоновых и реактивных фрагментов ЭЭГ длительностью 600 мс по Пирсону, оценка причинности по Грейнджеру и локализации корковых источников максимальной амплитуды ответа ЭЭГ.

Анализировался частотный диапазон от 1 до 15 Гц, включающий основные ритмы, информативные в прогнозе восстановления сознания (Шарова и др., 2014; Schorr et al., 2016).

Слуховые стимулы подавались одновременно на оба уха через наушники. Для ВП парадигмы звуки предъявлялись в псевдослучайной последовательности.

В первой серии исследований все испытуемые прослушивали:

1) Простые слуховые стимулы: интенсивность 76 дБ выше порога слышимости, частота 800 и 600 Гц, длительность каждого 80 мс (парадигма oddball). Анализировали только ЭЭГ-реакции на тон с частотой 800 Гц.

2) Сложные слуховые стимулы: музыкальные и песенные отрывки. Общее количество стимулов составляло 5 и 6 соответственно. Каждый стимул

предъявлялся 11 раз, с длительностью в 4 секунды и с варьирующим от 5 до 7 секунд межстимульным интервалом.

Вычислялся усредненный ответ на простой тон, музыкальные и песенные отрывки в индивидуально сконструированной последовательности, эпоха усреднения составляла 100 мс до и 600 мс после предъявления стимула. Для фоновых записей в псевдослучайном порядке выбирались 30 точек, которые также усреднялись по вышеописанной схеме (режим псевдо-ВП) и в дальнейшем использовались в качестве контроля.

Во второй серии исследования все испытуемые прослушивали простые тоны с изменяющейся частотой (250, 500, 1000 Гц) и интенсивностью 60 Дб; фрагменты классической музыки и песен. Длительность регистрации каждого состояния составляла от 1,5 до 2 минут. Далее проводился математический анализ безартефактных длинных и непрерывных записей ЭЭГ.

Регистрация и анализ фМРТ покоя

Запись гемодинамических сигналов выполнялась на магнитно-резонансном томографе GE Healthcare (США) 3,0 Тл в состоянии спокойного бодрствования (resting state) с закрытыми глазами: в группе нормы 1К (N=15) у всех, в клинической группе пациентов у N=12. Продолжительность сессии составляла 10 минут 12 секунд. Анализ данных фМРТ покоя выполнялся с использованием программного обеспечения FMRIB Software Library (FSL) с использованием инструмента MELODIC-ICA, согласно алгоритму (Gavron et al., 2020). Для структурной верификации сетей покоя фМРТ (RSN) использовали программный пакт ALL (Anatomical Automatic Labeling).

При этом основное внимание было уделено анализу 6 сетей покоя фМРТ, наиболее значимых для восстановления сознания, согласно литературе (Caeyenberghs et al., 2013; Sharp et al., 2014; Aubinet et al., 2018; Зигмантович и др., 2021): DMN, сенсомоторная, управляющих функций, лобно-теменная, слуховая и речевая.

Курсовая рТМС проводилась у 22 пациентов из общей выборки в соответствии с предварительно разработанным протоколом (Korachka et al., 2019) на аппарате MagPro x 100 компании MagVenture. Целевыми областями стимуляции были левая и правая дорсолатеральная префронтальная кора (соответствующие локализации электродов F3 и F4 по международной системе 10-20% ЭЭГ). Продолжительность курса рТМС варьировала от 5 до 10 сеансов. Один сеанс рТМС включал от 1000 до 4000 импульсов с мощностью в 50% от индивидуально определенного порога двигательной реакции.

Статистический анализ

В зависимости от исследуемой задачи в работе были использованы непараметрический критерий Манна-Уитни ($p < 0,05$) (пакет статистических программ Воронова В.Г. и др., 2003); критерий Вилкоксона с поправкой множественных сравнений FDR (False Discovery Rate, когда $N \geq 10$, $p < 0,05$) и перестановочный тест для неравных дисперсий, с поправкой множественных сравнений FDR, с привлечением двустороннего теста Монте-Карло (количество реализаций 1000, $p < 0,05$) в программе Brainstorm; критерий Вилкоксона ($p < 0,05$) в программе Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Разработка и обоснование методологии исследования

Для уточнения информативности показателей коннективности ЭЭГ в оценке нейросетевой организации головного мозга было проведено пилотное качественное сопоставление топографии RSN фМРТ с пространственной организацией коннективности ЭЭГ у здоровых испытуемых.

На рис. 1 изображены корковые проекции шести исследуемых сетей фМРТ, выявленных в группе нормы 1К (рис. 1А), а также топограммы коннективностей их ЭЭГ в диапазоне 1-15 Гц для *состояния покоя*: при непрерывной записи биопотенциалов (рис. 1Б) и в режиме псевдо-ВП (рис. 1В).

При обоих методах расчета отмечено выраженное сходство топографии связей ЭЭГ – с наличием значительного числа двунаправленных связей и большим общим количеством в правом полушарии. Четкого топографического соответствия между пространственной организацией коннективности ЭЭГ и отдельных сетей фМРТ покоя не выявлено. Вместе с тем, установлены несколько корковых областей повышенной концентрации функциональных связей ЭЭГ (симметричные лобные, центральные, затылочно-теменные, височно-передневисочные), топография которых (рис. 1Г) совпадает с активными зонами сразу нескольких сетей фМРТ: DMN, сенсомоторной, управляющих функций, слуховой и речевой. Указанные области концентрации связей ЭЭГ были расценены нами в качестве зон межсетевой коннективности, наличие которой отмечено в ряде публикаций в качестве значимой для восстановления сознания (Schorr et al., 2016; Окнина и др., 2022).

Показана воспроизводимость организации коннективности ЭЭГ с зонами межсетевой интеграции, характерной для состояния покоя, в выборках с разным числом испытуемых и при разном оборудовании регистрации (Нейроботикс или МБН) (рис. 2А), отражая стабильность и информативность этой топографической ЭЭГ характеристики в качестве маркера нейросетевой активности.

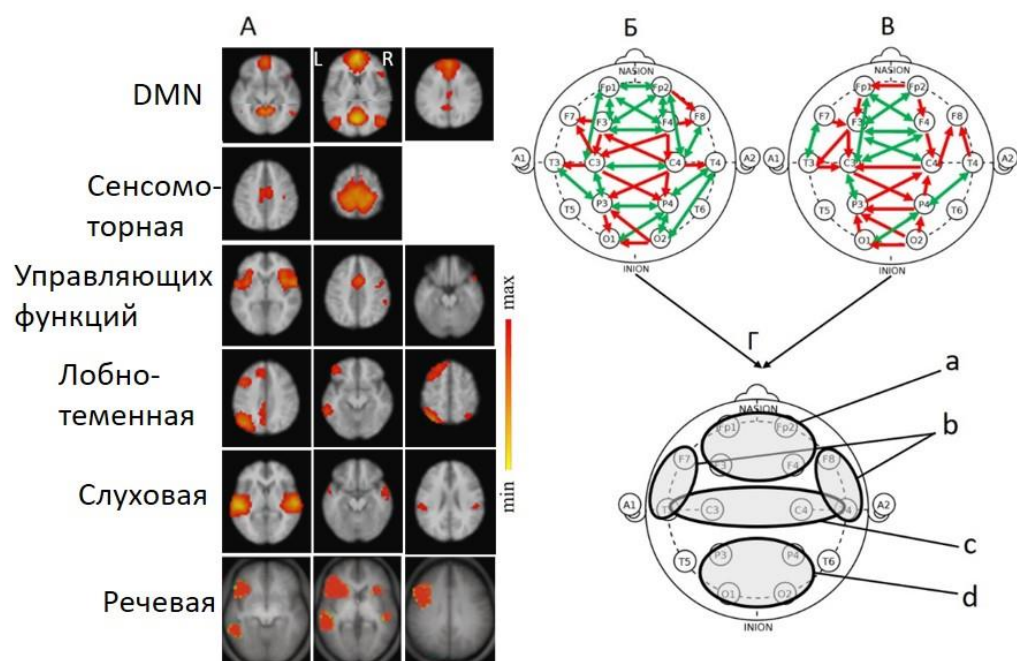


Рисунок 1. Функциональные сети фМРТ и коннективность ЭЭГ диапазона 1-15 Гц группы здоровых испытуемых 1К в состоянии покоя (N=15).

А – корковые проекции сетей фМРТ. Справа – цветовая шкала уровня максимальной интенсивности сети. Б, В – топограммы коннективности ЭЭГ по корреляции Пирсона; Б – для длинных непрерывных записей ЭЭГ, В – в режиме псевдо-ВП. Красные линии – однонаправленные связи, зеленые – двунаправленные, (метод причинности по Грейнджеру). Г – локусы межсетевой концентрации функциональных связей ЭЭГ: а – лобный, б – височно-передневисочные, с – центральный, д – затылочно-теменной.

При предъявлении сложных слуховых стимулов, на фоне сохраняющейся и нерезко трансформируемой активности в зонах межсетевой интеграции, выявляются области усиленных связей ЭЭГ (рис. 2Б, отмечены сферами), согласующиеся с топографией компонентов акустической и речевой RSN фМРТ (рис. 1А, 5-6).

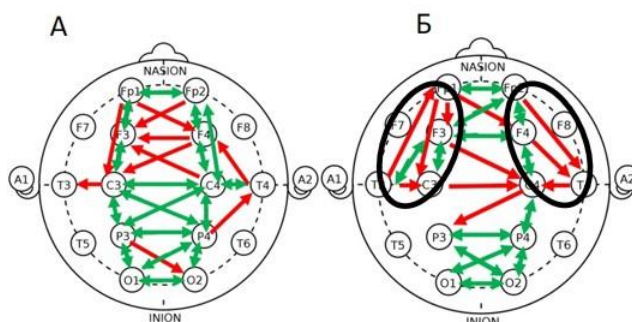


Рисунок 2. Топограммы коннективности ЭЭГ (диапазон 1-15 Гц) на усредненных коротких отрезках для группы нормы 3К (N=8) в покое и при слуховой стимуляции.

А – состояние покоя (режим псевдо-ВП); Б – прослушивание песенных отрывков (усредненные отрезки 600 мс). Линиями обозначены связи ЭЭГ по корреляции Пирсона, превышающие уровень 0,5: красные – однонаправленные, зеленые – двунаправленные (метод причинности по Грейнджеру).

2. Функциональная организация мозга при прослушивании слуховых стимулов у здоровых испытуемых

По данным исследований группы нормы ЗК (N=29) были построены топограммы коннективности ЭЭГ для усредненных отрезков записи (600 мс) при предъявлении простого тона, музыкальных и песенных отрывков (рис. 3, I). Выявлено, что наряду с сохраняющимися локусами межсетевой коннективности ЭЭГ, характерными для состояния покоя (рис. 1Г, 2А), определяются области коры со специфической концентрацией связей, зависящей от типа слухового стимула. Отмечено сходство последних с корковой конфигурацией определенных функциональных сетей фМРТ. Так, при предъявлении простого звука (рис. 3I, А) усилено число связей ЭЭГ (относительно фона) в височных областях обоих полушарий, больше слева, указывая на активацию слуховой нейронной сети. В ответ на музыку (рис. 3I, Б) в обоих гемисферах повышаются лобно-височные связи, преимущественно справа, что может быть связано с работой слуховой и правосторонней лобно-теменной нейронных сетей. При прослушивании песни (рис. 3I, В) нарастает коннективность симметричных лобных и передневисочных областей, больше в левой гемисфере, указывая на активацию сетей управляющего контроля и речевой.

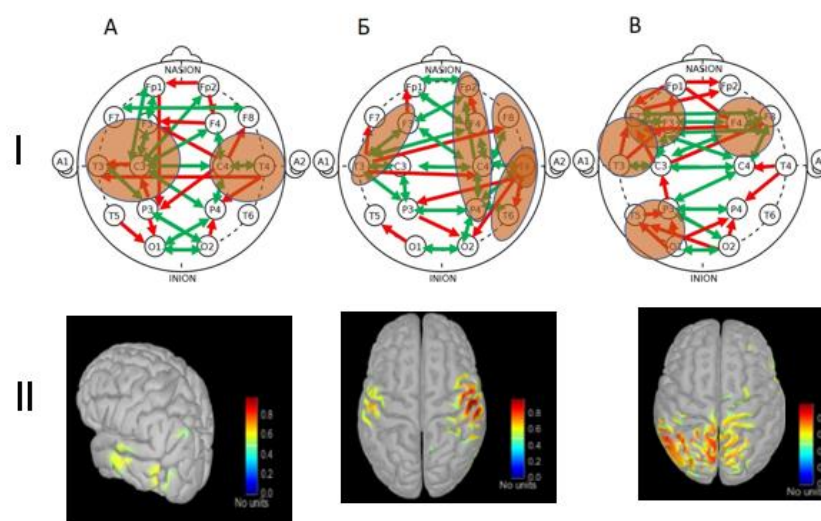


Рисунок 3. Топографические особенности активности ЭЭГ контроля (ЗК, N=29) при прослушивании слуховых стимулов разной сложности.

А – простой звуковой тон; Б – музыка; В – песни.

I – коннективность. ЭЭГ: линии - связи ЭЭГ по корреляции Пирсона на усредненных (по 600 мс) отрезках записи. Цвет как на рис. 1 и 2. Оранжевыми сферами отмечены области высокой концентрации специфичных по отношению к пробе функциональных связей. II - локализации корковых источников максимальной активности ответа.

Этот результат согласуется с данными метода локализации корковых источников максимальной активности ответа (рис. 3II), особенно при прослушивании сложных слуховых стимулов (рис. 3II, Б, В).

Описанные выше реактивные изменения топографии коннективности ЭЭГ были подтверждены статистически (рис. 4). По сравнению с фоном согласованность сигналов ЭЭГ значительно повышается в височных областях обоих

полушарий в ответ на простой звук (рис. 4А); между полушариями, включая височные области, а также лобно-теменных справа – в ответ на музыку (рис. 4Б); связей в левополушарных речевых областях, включая лобно-теменные и височные, при прослушивании песен (рис. 4В).

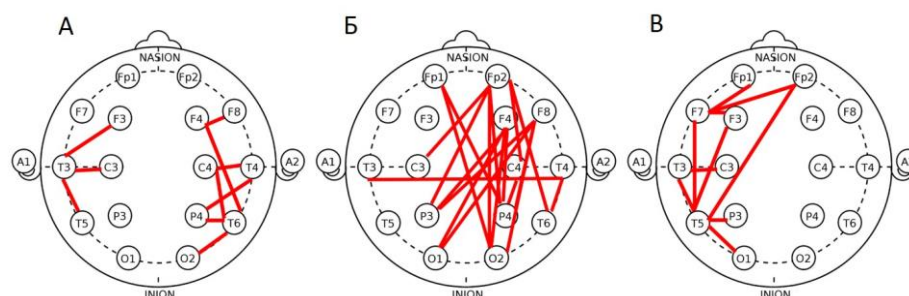


Рисунок 4. Значимые изменения коннективности ЭЭГ группы здоровых испытуемых 3К (N=29) при прослушивании слуховых стимулов разной сложности по данным корреляционного анализа по Пирсону усредненных коротких (600 мс) отрезков записи.

А - тон по сравнению с фоном, критерий Вилкоксона (FDR, $p < 0,05$); Б - музыка по сравнению с фоном, критерий Вилкоксона (FDR, $p < 0,05$); В - песни по сравнению с фоном, критерий Вилкоксона (FDR, $p < 0,05$). Красные линии – коннективности ЭЭГ, усиленные по сравнению с фоном, синие – ослабленные.

Дополнительный когерентный анализ длинных (от 1 минуты) записей ЭЭГ группы нормы 2К (N=10): 1) подтвердил топографическую специфичность перестроек коннективности по отношению к типу слухового стимула; 2) выявил признаки сопряженности изменений функциональных связей отдельных частотных диапазонов с корковой топографией определенных нейронных сетей фМРТ.

3. Особенности функциональной организации мозга в покое и при слуховой стимуляции у пациентов с посттравматическим угнетением сознания

У всех пациентов с ПБС выявлены существенные отличия от нормы фМРТ RSN: уменьшение числа, представленность лишь отдельных нейросетевых компонентов, асимметричность и несинхронность по времени в пределах одной сети (рис. 5I; 9I). Эти нарушения согласуются с изменениями структуры интегральной коннективности ЭЭГ, проявляющимися в покое и при предъявлении слуховых стимулов в наблюдениях с ОБС и ХБС. При этом установлены различия реактивных изменений коннективности ЭЭГ.

3.1. Обратимые бессознательные состояния

Индивидуальные динамические исследования при ОБС позволяют выявить определенные позитивные изменения функциональных показателей покоя и реактивности, сопутствующие положительным сдвигам в сферах сознания и движения. Так, переходу пац. №3 из вегетативного состояния в МПР сопутствовало увеличение числа фМРТ RSN (от 3 к 5) (рис. 5I, А-Б), а также нарастание интенсивности представленных компонентов (рис. 5I, В).

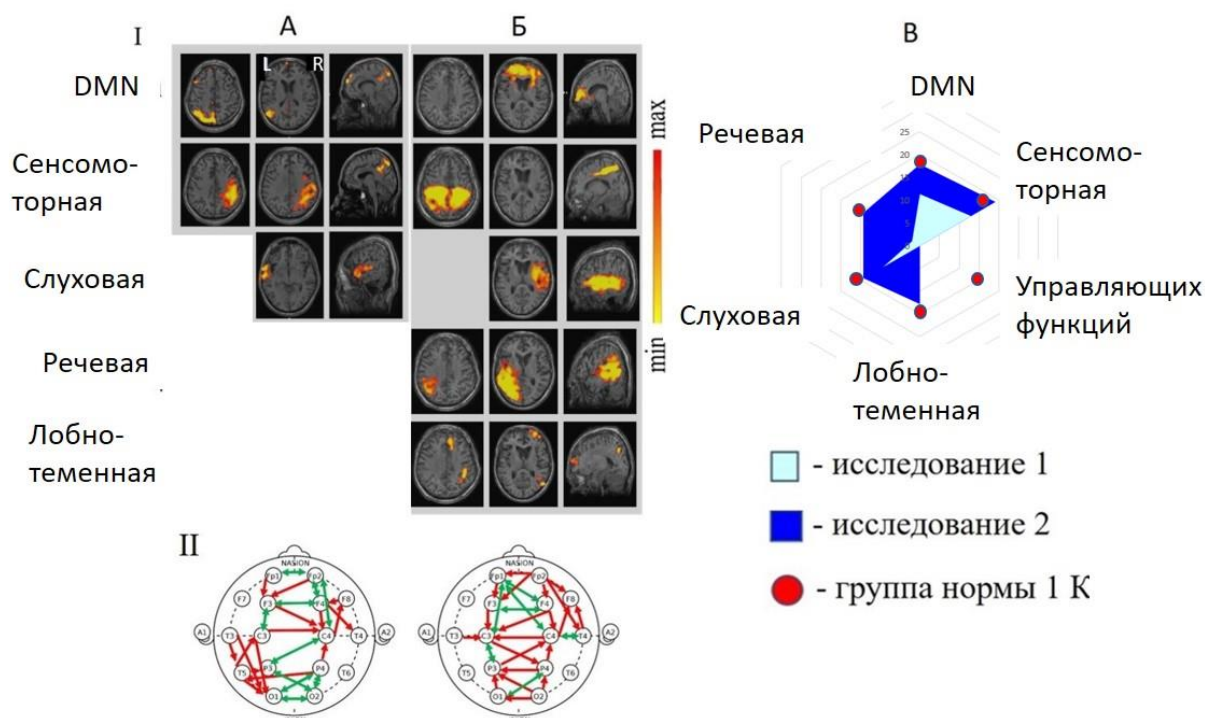


Рисунок 5. Динамика сетей покоя фМРТ и коннективности ЭЭГ усредненных отрезков (600 мс) ЭЭГ покоя у пациента №3.

А – 17 дней после ТЧМТ, вегетативное состояние; Б – 34 дня после ТЧМТ, переход к мутизму с пониманием речи. В - показатели максимальной интенсивности сетей покоя фМРТ

I - RSN фМРТ. Справа - цветовая шкала уровня максимальной интенсивности сети. II – коннективность ЭЭГ покоя в режиме псевдо-ВП по корреляции Пирсона. Цвет линий как на рис. 1 и 2.

Асимметричность и фрагментарность RSN сохранялись. При этом стоит отметить выявленную в работе инертность и индивидуальность процессов восстановления сетей фМРТ покоя пациентов с ОБС, что может быть обусловлено характером травмы. Ряд нарушений топографических и количественных показателей RSN сохраняется, даже когда у человека полностью восстанавливается речь.

Структура коннективности ЭЭГ покоя пациента №3 при ВС (рис. 5II, А) характеризовалась редукцией межполушарных связей в локусах межсетевой коннективности (исключая затылочный) и инверсией их асимметрии относительно нормы. В состоянии МПР (рис. 5II, Б) отмечено увеличение числа межполушарных связей с нормализацией межсетевых локусов и внутрислошарной асимметрии.

При слуховой стимуляции топография коннективности ЭЭГ этого пациента также динамична (рис. 6). Структура связей достаточно сложна уже на стадии ВС, обнаруживая черты сходства с нормой: ограниченное межлобное взаимодействие, элементы латеральной специфичности (рис. 6,1). При МПР топография коннективности ЭЭГ становится более стимулоспецифичной (рис. 6,2), приближаясь к норме (рис. 3,1), приобретает общие черты с топографией слуховой и речевой RSN фМРТ.

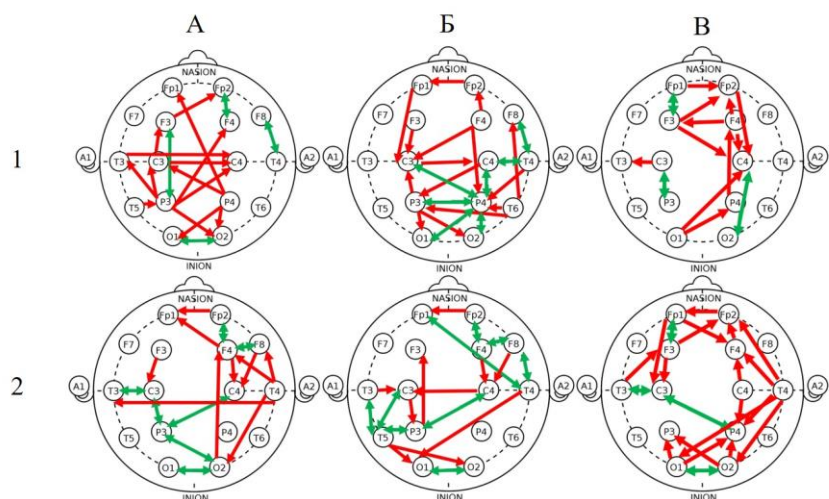


Рисунок 6. Динамика топографии коннективности ЭЭГ пациента №3 при предъявлении слуховых стимулов разной сложности.

Коннективность ЭЭГ оценена на усредненных (по 600 мс) отрезках по корреляции Пирсона при предъявлении: А – простого тона; Б – музыки; В – песен. Цвет линий как на рис. 1 и 2.

Групповой анализ реактивной коннективности ЭЭГ позволил выявить ряд ее особенностей для разных форм ОБС. На стадии ВС (рис. 7,1) предъявление слуховых стимулов разной сложности сопровождается увеличением числа преимущественно внутрислоушарных связей ЭЭГ – со специфическими латеральными и региональными особенностями изменений, сопряженными с типом предъявляемого стимула.

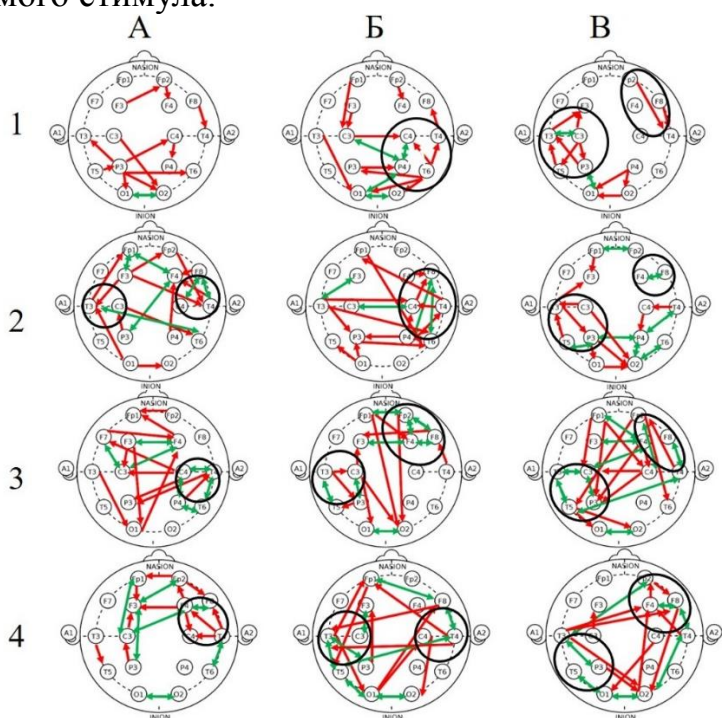


Рисунок 7. Топография коннективности ЭЭГ при слуховой стимуляции в выборках с разными формами обратимого угнетенного сознания.

Коннективность ЭЭГ оценена на усредненных (по 600 мс) отрезках по корреляции Пирсона при предъявлении: А – простого тона; Б – музыки; В – песен. Цвет линий как на

рис. 1 и 2. Черными эллипсами отмечены области высокой концентрации функциональных связей.

1 – вегетативное состояние (N=3); 2 – акинетический мутизм (N=11); 3 – мутизм с пониманием речи (N=8); 4 – дезинтеграция речи (N=5).

При обратимом АКМ (рис. 7,2) слуховая стимуляция сопровождается концентрацией функциональных связей в сходных с нормой корковых областях, отражая специализацию слухового восприятия. По мере дальнейшего восстановления сознания (рис. 7,3-4) реакции мозга усложняются за счет появления диагональных межполушарных и двунаправленных связей, прежде всего в зоне лобной межсетевой интеграции; более отчетливой становится внутрислошарная специфичность ответа на стимулы разной сложности, приближаясь по топографии к контрольной группе.

Наличие слуховой реактивности (с неидентичными региональными изменениями коннективности ЭЭГ на разные стимулы) даже в состояниях наиболее глубокого нарушения сознания пациентов с ОБС (стадии ВС и АКМ) находит статистическое подтверждение, в сравнении с фоном. При ВС реактивные изменения касаются в первую очередь межполушарных связей (рис. 8,1); при АКМ отличия от фона максимальны в ответ на музыку (рис. 8,2Б).

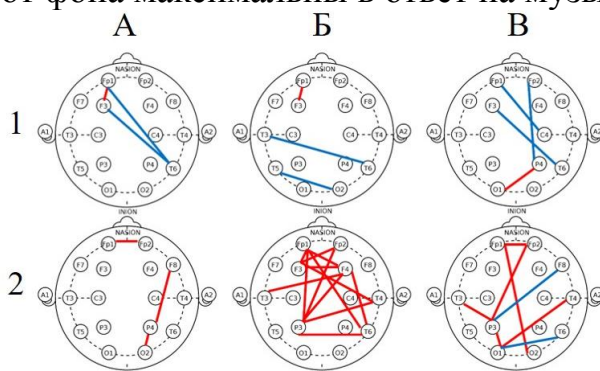


Рисунок 8. Значимые реактивные изменения коннективности усредненных коротких (600 мс) отрезков ЭЭГ при слуховой стимуляции по сравнению с фоном в группах с разными формами ОБС.

А – простой тон; Б - музыка; В – песни. Красные линии – коннективности ЭЭГ, усиленные по сравнению с фоном, синие линии – ослабленные. Критерий Вилкоксона (FDR (для $N > 9$), $p < 0,05$). 1 – вегетативное состояние (N=3); 2 – акинетический мутизм (N=11).

3.2. Хронические бессознательные состояния

Анализ индивидуальных наблюдений показал стойкость основных, описанных ранее, нарушений RSN фМРТ и коннективности ЭЭГ в состоянии покоя (рис. 9). С признаками клинического улучшения в рамках ХБС могут быть сопряжены позитивные изменения отдельных функциональных показателей: увеличения активности некоторых нейросетевых компонентов фМРТ покоя (рис. 9I, А-Б); пространственное перераспределение единичных локусов межсетевой коннективности ЭЭГ на фоне их общей редукции их количества (рис. 9II, А-Б).

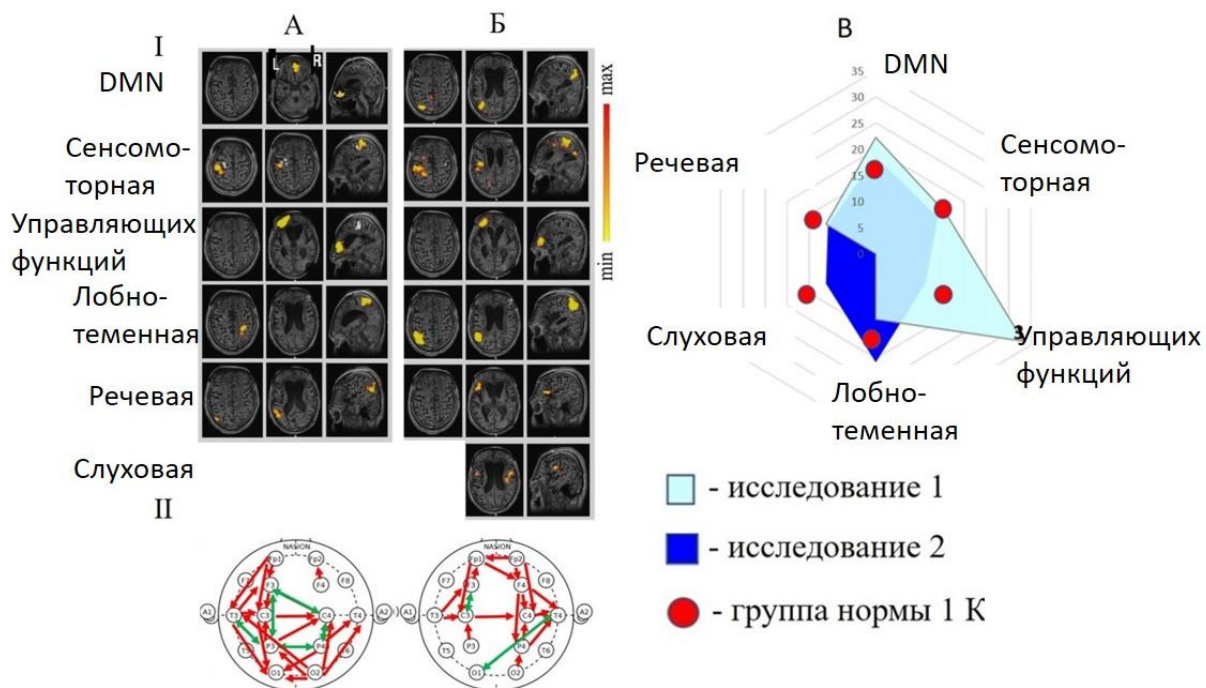


Рисунок 9. Динамика сетей покоя фМРТ и коннективности ЭЭГ диапазона 1-15 Гц в индивидуальном наблюдении пациента №15 (31 год).

А – исследование 1 (4,5 года после ТЧМТ), АКМ; Б – исследование 2 (4,5 года), АКМЭ. В - показатели максимальной интенсивности сетей покоя фМРТ.

I - RSN фМРТ. Справа - цветовая шкала уровня максимальной интенсивности сети. II – коннективность ЭЭГ покоя в режиме псевдо-ВП по корреляции Пирсона. Цвет линий как на рис. 1 и 2.

По данным *реактивной коннективности ЭЭГ*, предъявление слуховых стимулов сопровождается уменьшением количества межполушарных функциональных связей относительно фона в обоих исследованиях (рис. 10). При этом изменения в ответ на сложные стимулы (музыка, песня) проявляются билатерально, без выраженной региональной специфичности.

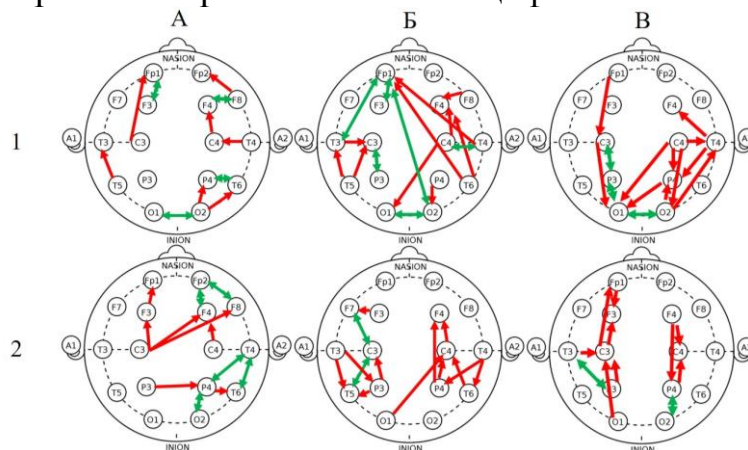


Рисунок 10. Динамика топографии коннективности ЭЭГ пациента №15 при предъявлении слуховых стимулов разной сложности.

Коннективность ЭЭГ оценена на усредненных (по 600 мс) отрезках по корреляции Пирсона при предъявлении: А – простого тона; Б – музыки; В – песен. Цвет линий как на рис. 1 и 2.

Групповой анализ реактивной коннективности ЭЭГ при ХБС (рис. 11) показал, что число связей в ЭЭГ ответах на слуховые стимулы, особенно

двунаправленных, существенно уменьшено по сравнению с нормой (рис. 3) и с группой ОБС (рис. 7). Паттерны топографии связей носят стереотипный характер в ответ на стимулы разной сложности. Отмечается ограниченность реактивности лобной зоны межсетевой интеграции, при преимущественной активности связей в затылочно-теменной.

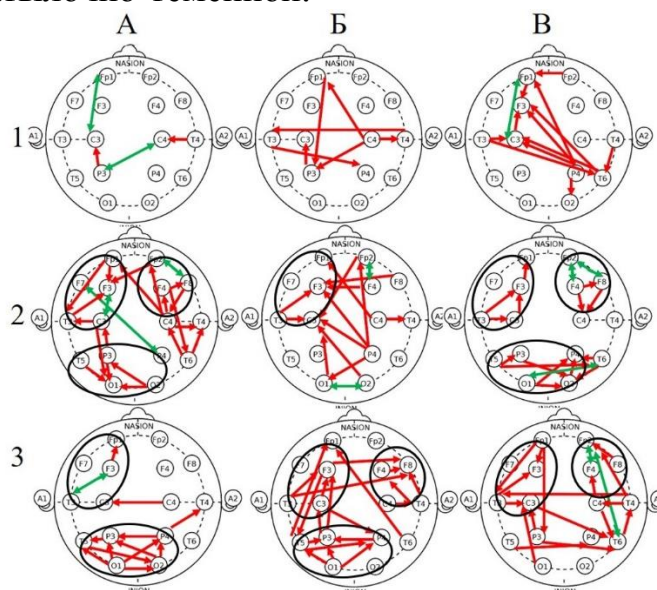


Рисунок 11. Топография коннективности ЭЭГ при слуховой стимуляции в выборках с разными формами обратимого угнетенного сознания.

Коннективность ЭЭГ оценена на усредненных (по 600 мс) отрезках по корреляции Пирсона при предъявлении: А – простого тона; Б – музыки; В – песен. Цвет линий как на рис. 1 и 2. Черными эллипсами отмечены области высокой концентрации функциональных связей.

1 – вегетативное состояние (N=3); 2 – акинетический мутизм (N=10); 3 – мутизм с пониманием речи (N=3).

Статистически значимые особенности коннективности ЭЭГ при предъявлении слуховых стимулов разной сложности по сравнению с фоном выявлены только для состояния АКМ (рис. 12), и наблюдаются при предъявлении простого тона и музыкальных отрывков.

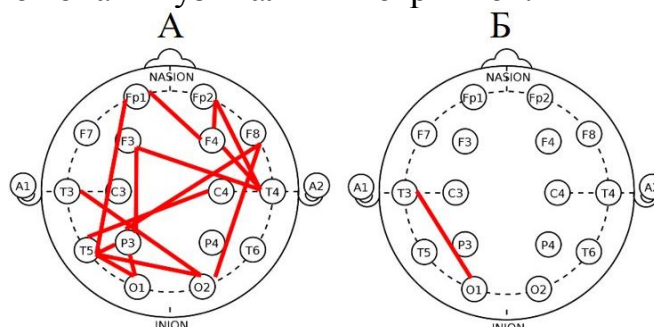


Рисунок 12. Значимые реактивные изменения коннективности усредненных коротких (600 мс) отрезков ЭЭГ при слуховой стимуляции по сравнению с фоном в группе хронического АКМ (n=10).

А – простой тон; Б - музыка. Красные линии –коннективности ЭЭГ, усиленные по сравнению с фоном. Критерий Вилкоксона (FDR (для $N > 9$), $p < 0,05$).

3.3. Сравнительный ЭЭГ анализ обратимого и хронического бессознательных состояний.

Сравнение данных пациентов с группой контроля ЗК (перестановочный тест, (Toothaker, 1972)) выявило статистически значимые различия реактивных изменений ЭЭГ при слуховой стимуляции для состояния АКМ. При обратимом АКМ (рис. 13,1) отмечено меньшее число отличающихся от нормы связей в ответ на все виды стимулов, в особенности на простой тон.

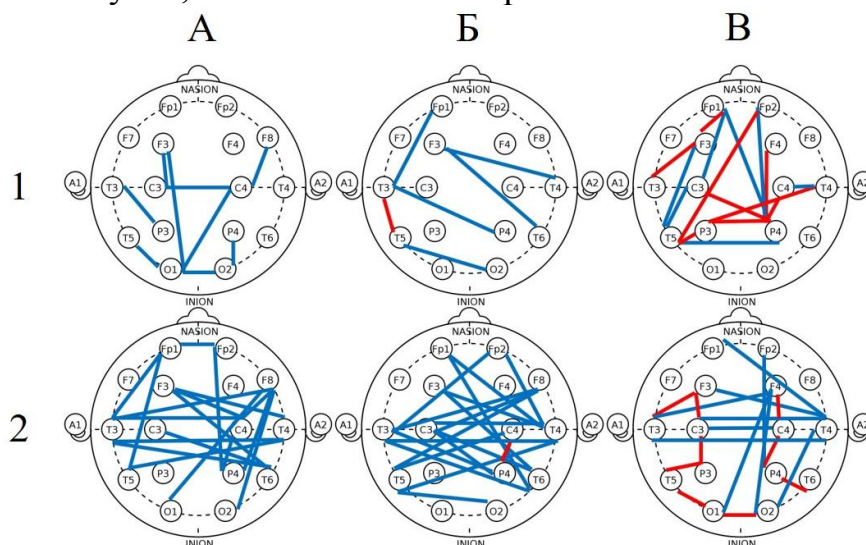


Рисунок 13. Значимые различия реактивных изменений коннективности ЭЭГ при слуховой стимуляции пациентов в состоянии акинетического мутизма по сравнению с нормой.

Коннективность оценивалась на усредненных отрезках ЭЭГ длительностью 600 мс по корреляции Пирсона при предъявлении слуховых стимулов: А) простой тон; Б) музыка; В) песни. 1 – обратимый АКМ (N=11), 2 – хронический АКМ (N=10) по сравнению с контролем (N=29). Результат перестановочного теста (FDR, $p < 0,05$). Красные линии – связи ЭЭГ, усиленные при АКМ по сравнению с нормой, синие – ослабленные.

При хроническом АКМ (рис. 13,2) все пробы характеризуются значительным числом отличных от нормы реактивных связей, особенно в правом полушарии. Преобладание синих линий указывает на ослабление активных в норме корковых зон.

Выявлены также статистически значимые различия коннективности ЭЭГ между группами обратимого и хронического АКМ (в покое и при предъявлении разных слуховых стимулов (рис. 14)).

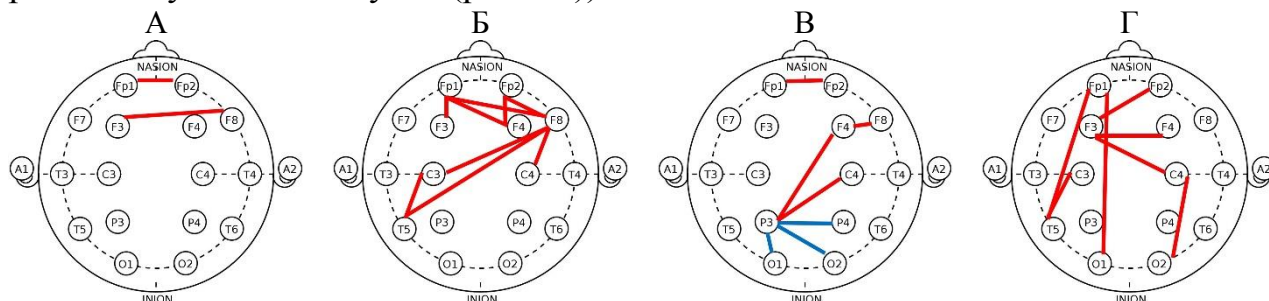


Рисунок 14. Значимые различия коннективности ЭЭГ между группами с обратимым и хроническим АКМ в фоне и при слуховой стимуляции.

Коннективность оценивалась на усредненных отрезках ЭЭГ длительностью 600 мс по корреляции Пирсона в покое (А), предъявлении простого тона (Б), музыки (В), песен (Г).

Перестановочный тест (FDR, $p < 0,05$). Красные линии – связи ЭЭГ, усиленные при обратимом АКМ по сравнению с хроническим, синие – ослабленные.

При обратимом АКМ отмечено преобладание активности в лобном локусе межсетевой коннективности в покое, а также при предъявлении простого тона и музыки (рис. 13,А-В). Усилены (по сравнению с ХБС) межполушарные диагональные связи задневисочных и лобных регионов, а при предъявлении песен – протяженные левополушарные коннективности между лобнополюсной и задневисочной областями (рис. 14,Г). Эти различия могут отражать потенциал восстановления угнетенного сознания при обратимом АКМ. При хроническом АКМ более сильные (по сравнению с ОБС) связи проявляются в затылочно-теменном локусе межсетевой коннективности в ответ на музыку (рис. 14,В), что может быть отнесено к числу маркеров более неблагоприятного прогноза.

4. Влияние терапевтической рТМС у пациентов с ТЧМТ

В данном исследовании 22 из 32 пациентов прошли курс рТМС, что привело к положительной клинической динамике. У большинства из них (64%) отмечены качественные изменения в сфере сознания, а в 36% - улучшение в пределах текущего состояния. При этом интенсивность 6 основных сетей покоя фМРТ значительно повысилась после рТМС (рис. 16), отражая тенденцию к восстановлению нормальной активности мозга.

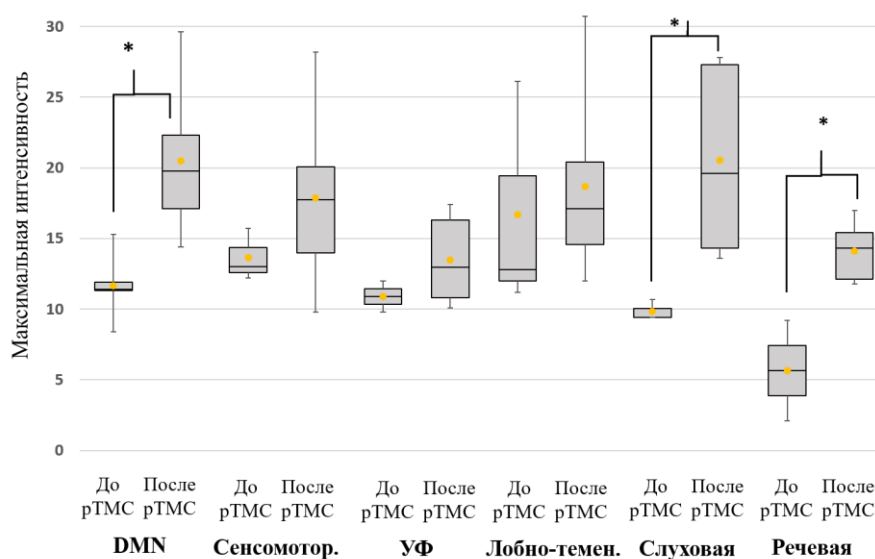


Рисунок 16. Значимые изменения группового показателя максимальной интенсивности фМРТ RSN после курсовой рТМС-терапии (N=7, * - критерий Вилкоксона ($p < 0,05$)).

По данным фМРТ покоя, наблюдались нейросетевые изменения, выражающиеся в синхронизации отдельных компонентов или появлении новых сетей, отсутствующих до стимуляции. Это включало активацию симметричных лобных или моторных областей, а также лобных и теменных регионов левой гемисферы.

Сравнительный анализ динамики локусов межсетевой интеграции ЭЭГ показал повышение их выраженности после рТМС терапии. В первую очередь это относится к лобным и височным/передневисочным областям, близким к зонам стимуляции, что подтверждено статистически (табл. 2).

Таблица 2. Представленность локусов межсетевой интеграции ЭЭГ до и после курсовой рТМС-терапии у пациентов с ПБС.

Локус Нагрузка	Лобный	Височный/ Передневисочный	Центральный	Затылочно- теменной
Фон (спокойное бодрствование)				
До рТМС	61%	39%	60%	50%
После рТМС	80%	50%	68%	68%
Предъявление простого тона				
До рТМС	30%	39%	50%	50%
После рТМС	50%	59%	70%	70%
Предъявление музыки				
До рТМС	60%	50%	60%	50%
После рТМС	80%	68%	68%	59%
Предъявление песен				
До рТМС	60%	50%	60%	50%
После рТМС	80%	80%	68%	60%

Примечание: желтым – значимые различия по критерию Вилкоксона, $p < 0,05$

В целом, изменения локусов коннективности ЭЭГ соответствуют позитивной динамике нейросетей в фМРТ покоя, подтверждая положительное воздействие терапии рТМС на посттравматическое угнетение сознания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании показана информативность сопоставления нейросетей фМРТ и коннективности ЭЭГ у здоровых людей и пациентов с ПБС. Выявлено, что анализ реакции на звуковые стимулы позволяет обнаружить потенциал функционирования различных нейронных сетей, что недоступно в состоянии покоя. Полученные данные могут быть полезны для диагностики и прогнозирования восстановления сознания. Кроме того, выявлены особенности коннективности в группах обратимого и хронического бессознательных состояний: увеличение активности в затылочно-теменной зоне может быть неблагоприятным индикатором, в то время как интеграция межлобной области и региональная специфичность реакций на стимулы разной сложности - благоприятным признаком. Показано, что у пациентов с нарушением сознания терапевтическая рТМС может способствовать активации и нормализации функциональной связности исходно ослабленных или отсутствующих функциональных нейронных сетей покоя.

Перспективы исследования включают анализ длинных записей ЭЭГ по физиологическим ритмам, изучение фМРТ при слуховой стимуляции разной сложности, а также эффекты рТМС у пациентов с посттравматическими бессознательными состояниями.

Таким образом, полученные результаты имеют важное значение для фундаментальной нейробиологии и клинических исследований, раскрывая

особенности функциональных нейронных сетей у различных групп испытуемых в разных состояниях.

Выводы:

1. У здоровых людей в состоянии покоя выявлены локусы межсетевой коннективности ЭЭГ (1-15 Гц), воспроизводимые при разных парадигмах регистрации биопотенциалов (непрерывная запись или режим псевдо-ВП) и совпадающие с активными зонами корковых проекций сразу нескольких сетей фМРТ (области межсетевой интеграции).
2. Топография изменений ЭЭГ в ответ на слуховые стимулы разной сложности (звуковой тон, музыка, песня) в норме сходна с активацией корковых проекций определенных функциональных сетей фМРТ (слуховая, слуховая и лобно-теменная справа, речевая и управляющих функций, соответственно) и специфична по латерализации к типу стимула.
3. Для пациентов в бессознательных состояниях в покое при глубоком угнетении сознания характерно отсутствие некоторых сетей фМРТ, а оставшиеся характеризуются фрагментарностью, асимметричностью, несинхронностью по времени проявления. По мере восстановления сознания в первую очередь наблюдается появление ранее отсутствующих компонентов, а затем и самих нейронных сетей фМРТ с тенденцией симметричного их проявления, что также согласуется с коннективностью ЭЭГ (увеличение количества функциональных связей, изменение их локализации, приближенной к контрольной группе).
4. У пациентов с обратимым угнетением сознания при слуховых нагрузках выявляется реактивность зон межсетевой интеграции, особенно межлобной и латерализационные изменения ЭЭГ, связанные с типом стимула. Эти особенности максимально выражены при предъявлении сложных стимулов.
5. У пациентов с хроническим угнетением сознания связи ЭЭГ характеризуются обедненностью по сравнению с нормой, стереотипностью изменений при предъявлении слуховых стимулов разной сложности, ослаблением реактивности лобной зоны межсетевой интеграции и превалированием изменений в затылочно-теменной.
6. Топографическая специфичность изменений коннективности ЭЭГ, связанная с типом слухового стимула, а также реактивность лобных отделов полушарий могут отражать потенциал восстановления угнетенного сознания.
7. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция лобных отделов полушарий сопровождается повышением интенсивности большинства сетей покоя фМРТ, а также усилением активности локусов межсетевой интеграции ЭЭГ, в особенности близких по топографии к зонам

стимуляции, что объективизирует значительные возможности метода в улучшении функциональной активности головного мозга.

СПИСОК СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1) Zigmantovich A., Oknina L., Zaitsev O., Masherov E., Kopachka M., Sharova E. (2019). P04-T Wavelet-synchrony research of event-related potentials to naturalistic stimuli in patients in vegetative state and mutism. *Clinical Neurophysiology*, 130(7), e39.
- 2) Зигмантович А.С., Окнина Л.Б., Копачка М.М., Машеров Е.Л., Александрова Е.В. (2021). Функциональные вейвлет-связи в состоянии покоя, отражающие восстановление сознания у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. *Физиология человека*, 47(2), 22-31.
- 3) Окнина Л.Б., Зайцев О.С., Машеров Е.Л., Погосбемян Э.Л., Зигмантович А.С., Копачка М.М., Александрова Е.В. (2021). Стойкое снижение числа функциональных связей мозга предопределяет длительное нарушение сознания у пациентов с черепно-мозговой травмой. *Биофизика*, 66(4), 791-801.
- 4) Зигмантович А.С., Шарова Е.В., Копачка М.М., Смирнов А.С., Александрова Е.В., Котович Ю.В., Деза-Эрайя Я.И., Штерн М.В., Трошина Е.М., Пронин И.Н. (2022). Изменения сетей покоя фМРТ у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой при терапевтической ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология*, 18(2), 53-64.
- 5) Зигмантович А.С., Шарова Е.В., Копачка М.М., Смирнов А.С., Александрова Е.В., Машеров Е.Л., Трошина Е.М., Пронин И.Н., Окнина Л. Б. (2024). Коннективность ЭЭГ и сети фМРТ в состоянии покоя у здоровых людей и пациентов с посттравматическим угнетением сознания (пилотное исследование). *Физиология человека*, 50(1), 6-22.