

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

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
академик РАН  
Пронин Игорь Николаевич

Москва, 2024

## Оглавление

Оглавление.....	2
Введение.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	10
1.1. Проблема посттравматического угнетения сознания .....	10
1.1.1. Субстрат сознания.....	11
1.1.1.1. Клиническая оценка состояния сознания .....	12
1.1.1.2. Характеристика состояний посттравматического угнетения сознания .....	15
1.2. Электроэнцефалография (ЭЭГ) при ПБС .....	19
1.2.1. Вызванные потенциалы (ВП).....	21
1.2.2. Возможные подходы к анализу спонтанной и вызванной активности ЭЭГ .....	24
1.3. Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ).....	30
1.3.1. Методы анализа фМРТ .....	31
1.3.2. Коннективность мозга и функциональные нейронные сети.....	33
1.3.3. Клинические возможности оценки функциональной связанности при ПБС .....	44
1.4. Слуховые стимулы разной сложности в оценке деятельности мозга в норме и патологии ...	47
1.5. Ритмическая транскраниальная стимуляция как способ коррекции активности мозга .....	53
Глава 2. МЕТОДИКА.....	56
2.1. Объект исследования .....	56
2.2. Методы исследования.....	61
2.2.1. Регистрация ЭЭГ .....	61
2.2.2. Методика слуховой стимуляции.....	62
2.3. Анализ данных ЭЭГ .....	63
2.3.1. Анализ ЭЭГ-записей групп нормы 1 К, 3 К, клинической группы .....	63
2.3.2. Анализ ЭЭГ-записей группы нормы 2 К.....	64
2.3.3. Статистический анализ данных ЭЭГ .....	65
2.4. фМРТ покоя.....	65
2.4.1. Регистрация фМРТ покоя.....	65
2.4.2. Анализ данных фМРТ покоя.....	66
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ .....	68
3.1. Разработка и обоснование методологии исследования .....	68
3.2. Функциональная организация мозга при прослушивании слуховых стимулов у здоровых испытуемых .....	78
3.3. Функциональная организация мозга при предъявлении слуховых стимулов у пациентов с ТЧМТ.....	85
3.3.1. Обратимые бессознательные состояния .....	85
3.3.2. Хроническое бессознательное состояние .....	95

3.3.3. Сравнительный ЭЭГ анализ обратимого и хронического бессознательных состояний	102
3.4. Влияние терапевтической рТМС у пациентов с ТЧМТ	108
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ	111
Заключение	121
Выводы:	123
Список сокращений	124
Словарь используемых терминов	125
Список литературы:	126

## Введение

### 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 активирует 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 настроения 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, Altenmüller, 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 систематическое сравнительное исследование в группах здоровых испытуемых и пациентов ОБС и ХБС 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 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, выявил информативность этого биоэлектрического показателя для объективной оценки межсетевое взаимодействия, а также активности 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 13 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 источников. В работе продемонстрированы 28 рисунков, 5 таблиц.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Проблема посттравматического угнетения сознания

Современный технический прогресс и политическая ситуация в мире обуславливают высокий уровень травматизма. Тяжелая черепно-мозговая травма (ТЧМТ) является одной из основных причин летальности и инвалидизации населения (Потапов и др., 2009, 2020). В среднем в течение года в мире после ТЧМТ погибает до 1,5 млн человек. При этом 2,4 млн становятся инвалидами (Пурас и др., 2010; Жарова, 2019). Важно отметить, что в основном травматизм касается лиц трудоспособного возраста, преимущественно мужчин, а также детей. Возрастной диапазон от 20 до 39 лет является наиболее подверженным данной патологии.

Ключевым моментом в патогенезе черепно-мозговой травмы является действие механической энергии, запускающее целый комплекс разных по содержанию, глубине, продолжительности патологических, а также компенсаторных процессов (Алексеевко, Протас, 1995). На первом этапе он включает первичное (очаговое и диффузное) повреждение мозга: структурные изменения на субклеточном, клеточном и тканевом уровнях, которые возникают в момент удара и несут, в основном, необратимый характер. Спустя некоторое время после травмы развиваются вторичные повреждения мозга. К ним относят сдавление мозга эпи-, субдуральными, внутримозговыми гематомами; внутричерепную гипертензию; отек-набухание головного мозга; внутричерепную инфекцию; церебральный вазоспазм (Алексеевко, Протас, 1995). Еще в прошлом веке каскады патологических изменений, возникавших вследствие ЧМТ, были определены как травматическая болезнь головного мозга (Смирнов, 1947).

Следствием всех этих церебральных событий являются выраженные нарушения функций головного мозга. Симптомы и последствия тяжелой черепно-мозговой травмы варьируют в зависимости от конкретного случая, но зачастую могут включать потерю сознания, нарушение когнитивных и двигательных функций, изменения настроения и поведения, эпилептические припадки и другие неврологические проблемы.

Потеря сознания является одним из характерных симптомов ТЧМТ. Она может быть кратковременной (от нескольких секунд или минут) или длительной (от нескольких часов, дней и даже недель). Это определяется как состояние комы: патологическое состояние, при котором полностью теряется сознание. Сопровождается отсутствием целенаправленных реакций на любые внешние воздействия, включая боль, нарушением глубины, частоты дыхания, изменением сосудистого тонуса, угасанием глубоких, а также поверхностных рефлексов, нарушением температурной регуляции, учащением или замедлением пульса.

В настоящее время, благодаря прогрессу в области нейрохирургии, нейрореанимации, нейротравматологии, удается обеспечивать выживание и восстановление сознания у пациентов с тяжелыми повреждениями мозга, которые ранее считались несовместимыми с жизнью. Но зачастую эти достижения оказываются недостаточными для полного восстановления когнитивных функций у поврежденного мозга. Это приводит к появлению новой категории пациентов, которые, пережив длительные периоды комы, остаются в состояниях с минимальными проявлениями психической активности, такими как вегетативное состояние, а также различные формы мутизма (Зайцев, 2014).

Независимо от заметных успехов в лечении людей с посткоматозными бессознательными состояниями (ПБС), на текущий момент отсутствуют стандарты для их нейрореабилитации. Поэтому актуальными являются вопросы дифференциальной диагностики подобных состояний: уточнения нейрофизиологических механизмов их формирования, прогнозирования течения и исхода травматической болезни, а также выявления функциональных возможностей восстановления и элементов «скрытого сознания». Под этим термином понимается отсутствие у пациентов с ПБС внешних поведенческих признаков сознания при выявлении их только с помощью инструментальных методов.

### **1.1.1. Субстрат сознания**

В клинической практике ясное сознания характеризуется способностью человека идентифицировать себя в месте, времени и пространстве, адекватно взаимодействовать с окружающим миром (Доброхотова, Зайцев, 1998; Зайцев, 2014). Отличительными признаками наличия сознания от бессознательного состояния являются бодрствование и осознанность (Plum, Posner, 1982; Laureys, 2005). Бодрствование отражает состояние пробуждения, которое можно оценить по наличию открытых глаз и реакциям ствола головного мозга в то время как осознанность относится к содержанию сознания. При ПБС оба эти признаки могут отсутствовать или проявляться на низком уровне. Осознанность относится к способности индивида реагировать на внешние и внутренние стимулы (изменения настроения, наличие побуждения к действию), интегрируя их. Определению уровня сознания способствует оценка реакций на внешние стимулы и возможность выполнения инструкций (Zasler et al., 2012).

На нейроанатомическом уровне активация состояния бодрствования осуществляется через восходящую активирующую систему верхнего отдела ствола головного мозга – ретикулярную формацию. При прохождении сенсорной информации по ретикуло-таламо-кортикальным путям происходит активация коры больших полушарий. С

точки зрения нейробиологии, состояние бодрствования сопровождается высоким энергопотреблением и электрической активностью в кортикоталамической системе. Эти выводы подтверждаются данными, электроэнцефалограммы (ЭЭГ), которые показывают, что повышение уровня бодрствования сопровождается увеличением частоты электрической активности в коре головного мозга (Cavanna et al., 2011, Синкин и др., 2021). Снижение уровня бодрствования связано с уменьшением стимулирующего воздействия нейромодуляторов (Jones, 2003). Патологические изменения, такие как глобальная деафферентация или нарушение внутрикортикальных и кортико-таламических связей могут объяснить нарушения бодрствования, наблюдаемые при серьезных повреждениях головного мозга (Larson-Prior et al., 2009; Giacino et al., 2014).

В поддержании сознания важную роль, с точки зрения нейроанатомии, играет существующая связь между фронтопариетальными областями и таламусом (Laureys, 2005). У здоровых людей существует прямая зависимость между уровнем бодрствования и степенью осознанности при различных состояниях сознания (Cavanna, Ali, 2011). В патологических бессознательных состояниях наблюдается разделение этих двух компонентов сознания на уровне поведения.

По данным литературы, на ранних посткоматозных этапах в ЭЭГ наблюдается усиленное воздействие со стороны стволовых и подкорковых образований (вегетативное состояние) или подкорковых, диэнцефальных и базальных структур головного мозга (разные формы мутизма) при подавлении функциональной активности коры (Шарова и др., 2011)

#### **1.1.1.1. Клиническая оценка состояния сознания**

Настоятельная потребность объективной количественной характеристики состояний угнетенного сознания и его динамической оценки (Edlow et al., 2017; Demertzi et al., 2019) обусловила разработку клинических шкал в разных странах мира, включая нашу. Многие из них представлены в монографии (Александрова и др., 2015).

При этом одной из первых международно признанных стала *Шкала комы Глазго*, которая до сих пор широко используется для объективного определения тяжести клинического состояния пациентов с ТЧМТ (Teasdale, Jennett, 1974). Она базируется на трех поведенческих реакциях пациентов: открытие глаз, речевой и двигательный ответы. Шкала комы Глазго отличается простотой и универсальностью, и была создана в первую очередь с целью оценки состояния пациентов с тяжелыми повреждениями головного мозга в остром периоде: чем выше балльная оценка, тем более благоприятен прогноз (Avezaat et al., 1977; Jennett, 2002).

Наименьший балл 3 свидетельствует о глубокой коме, а максимальный - 15 означает ясное сознание. Для двигательных реакций оценка 3 указывает на поражение внутренней капсулы или коры больших полушарий (Greenberg, Arredondo, 2006); в 2 балла - повреждения от среднего мозга до верхней части моста (Heim et al., 2004). Однако, ограниченно оценивая состояния с длительным нарушением сознания, эта шкала не предоставляет возможности для проведения дифференциальной диагностики ПБС (Giacino et al., 1991).

В качестве более надежного инструмента для оценки состояния пациентов с ПБС в настоящее время рассматривается *Coma Recovery Scale* (CRS), или *Шкала восстановления после комы* (Giacino et al., 2004). Она основана на балльной оценке шести функциональных модальностей: слуховой, зрительной, двигательной, вербальной, коммуникативной и уровня бодрствования (табл. 1). Как следует из приведенной таблицы, шкала CRS предлагает более широкий набор вариантов ответов, что может улучшить точность определения состояния пациента.

Таблица 1. Шкала восстановления после комы (Giacino et al., 2004; Мочалова и др., 2018)

Слуховая функция	Зрительная функция	Двигательная функция	Вербальная функция	Коммуникация	Уровень бодрствования
Отсутствует - <b>0</b>	Отсутствует - <b>0</b>	Нет реакции - <b>0</b>	Отсутствует - <b>0</b>	Отсутствует - <b>0</b>	Отсутствует - <b>0</b>
Слуховой старт-рефлекс - <b>1</b>	Визуальный старт-рефлекс - <b>1</b>	Позотоническая реакция - <b>1</b>	Оральные рефлексорные движения - <b>1</b>	Нефункциональная: целенаправленная - <b>1</b>	Открывание глаз на стимуляцию - <b>1</b>
Локализация звука - <b>2</b>	Фиксация взора - <b>2</b>	Сгибание и отдергивание - <b>2</b>	Вокализация/ движения рта - <b>2</b>	Функциональная: точная - <b>2</b>	Открывание глаз без стимуляции - <b>2</b>
Воспроизводимое движение по команде - <b>3</b>	Слежение глазами - <b>3</b>	Локализация боли - <b>3</b>	Разборчивая вербализация - <b>3</b>		Внимание - <b>3</b>
Устойчивое движение по команде - <b>4</b>	Локализация предмета: доставание - <b>4</b>	Манипуляция предметом - <b>4</b>			
	Распознавание предмета - <b>5</b>	Автоматический двигательный ответ - <b>5</b>			
		Целенаправленные действия с предметом в соответствии с его			

		предназначением - <b>6</b>			
--	--	-------------------------------	--	--	--

На сегодняшний день зарубежная классификация бессознательных состояний, основанная на шкале CRS, включает в себя:

1. Вегетативное состояние или состояние ареактивного бодрствования (unresponsive wakefulness state);
2. Состояние минимального сознания (minimally conscious state), которое делится в зависимости от способности пациента понимания обращенной речи на «минус» и «плюс».

Следует отметить, что широкий набор количественных показателей, предоставляемых шкалой CRS, удобен для проведения количественного анализа и статистических сопоставлений, однако охарактеризовать качественно состояние пациента по баллам этой шкалы представляется затруднительным даже для грамотного невролога.

В этой связи значительный интерес представляет разработанное в России описание *Стадий восстановления сознания и психической деятельности после длительной комы* (Доброхотова и др., 1986, 1996; Зайцев, 2014) (рис.1).

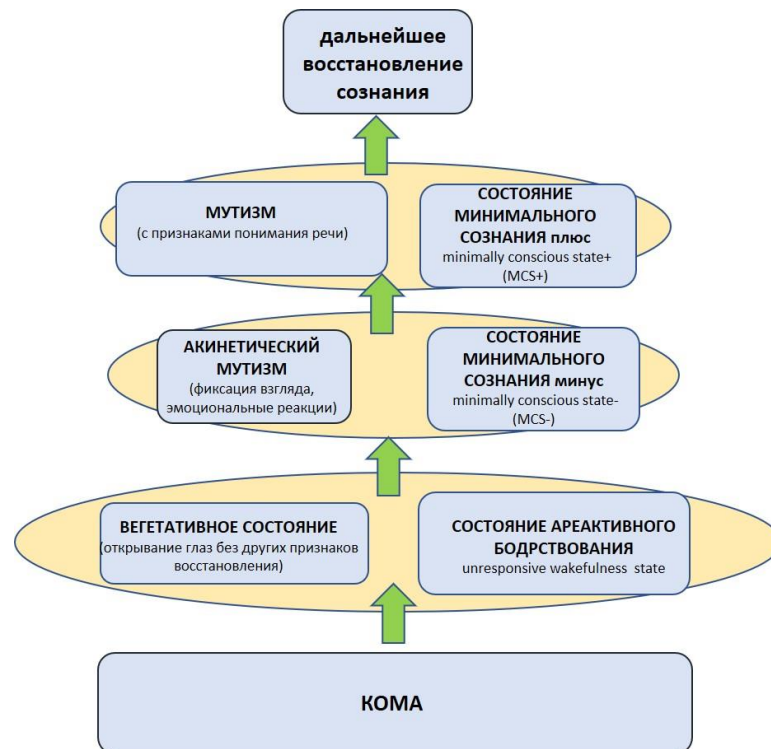


Рисунок 1. Этапы восстановления угнетенного сознания после ТЧМТ (слева согласно Доброхотовой Т. А., справа по шкале CRS-R).

В отличие от шкалы CRS-R, эта система является более дифференцированной и точной в качественном описании особенностей состояния пациентов на отдельных стадиях последовательного восстановления. К ПБС по этой градации относятся стадии от

вегетативного состояния до мутизма с пониманием речи (с очень ограниченным выполнением отдельных инструкций). Международного статуса описание стадий не имеет.

Следует отметить, что в международной классификации в последнее время термин «вегетативное состояние» заменяется на «состояние ареактивного бодрствования» (UWS). После него идет состояние минимального проявления сознания (MCS). При этом определение «минус» (MCS-) ассоциировано со способностью смотреть за движущимися объектами и ориентироваться на непрямую стимуляцию (Gosseries et al., 2014). Этому соответствуют несколько стадий по (Доброхотовой и др., 1996): акинетический мутизм, мутизм с эмоциональными реакциями и, отчасти, мутизм с выполнением лишь отдельных инструкций. Состояние «плюс» (MCS+) шкалы CRS-R характеризуется способностью понимать обращенную речь, следовать командам и проявлять хотя бы ограниченную вербализацию. Согласно (Доброхотова и др., 1996), это стадии мутизма с пониманием речи, а также дезинтеграции речи.

#### **1.1.1.2. Характеристика состояний посттравматического угнетения сознания**

**Кома или коматозное состояние**, как уже говорилось ранее, представляет собой диагноз, при котором пациенты находятся в бессознательном состоянии с закрытыми глазами и не реагируют на интенсивное стимулирование. Исследования показывают, что оно связано с повреждением ретикулярной формации ствола головного мозга в промежутке от верхней трети моста до верхней границы среднего мозга (Plum, Posner, 1982). Эта область, благодаря своим проекциям на кору больших полушарий, является активирующей системой. Кроме того, здесь же находятся норадренергические, дофаминергические, холинергические и серотонинергические пути, также относящиеся к активирующей системе головного мозга (Александрова и др., 2013, 2015).

Пациенты в коме характеризуются отсутствием циклов сна и бодрствования (показано на основе электроэнцефалографических данных), а также речевой продукции, однако они могут проявлять рефлекторные реакции на болевые стимулы (Teasdale, Jennett, 1974). Автономные функции, включая терморегуляцию, дыхание и пищеварение, снижаются, и пациенты требуют поддержки с помощью вспомогательных аппаратов. Глобальный метаболизм мозга, то есть его энергетическое потребление, также снижается на 50-70% от нормы (Laureys, 2005). В большинстве случаев пациенты, находящиеся в коматозном состоянии, либо восстанавливаются, либо прогрессируют в вегетативное состояние (UWS) в течение четырех недель. Длительная кома является крайне редким явлением.

**Вегетативное состояние (ВС)** согласно (Доброхотова и др., 1996). Синонимы: состояние ареактивного бодрствования по CRS-R; «бессознательное состояние

бодрствования» (Sazbon, Groswasser, 1991). ВС характеризуется восстановлением циклов сна и бодрствования, однако двигательные, слуховые, а также зрительные реакции ограничены рефлексом и не проявляются в адаптивных эмоциональных ответах. Пациенты с вегетативным состоянием сохраняют ограниченные функции головного мозга, но имеют повреждения в области коры (лобной и теменной долей) и таламуса (Gosseries et al., 2011). Метаболическая активность мозга при ВС снижается на 40-50% от нормы, причем наибольшее нарушение метаболизма наблюдается в области предклинья (Laureys et al., 1999). Пациенты в таком состоянии способны проявлять различные движения (моргание, скрежет зубов, движение глаз, жевание, глотание, зевание, стоны, плач, улыбка), однако они всегда рефлексорны. В основном их двигательное поведение сводится к нескольким стереотипным движениям, которые могут быть неадекватными по отношению к характеру и интенсивности стимуляции. Более того, функциональная фМРТ показала, что афферентные стимулы способны активировать первичные сенсорные области, но не высшие корковые отделы, которые считаются необходимыми для осознания (Cavanna, Ali, 2011). Кроме того, пациенты с ВС не способны отслеживать движущиеся объекты или их отражения в зеркале.

Для диагностики вегетативного состояния выделяют следующие критерии (Ashwal, Cranford, 1995): 1) отсутствие признаков осознания себя и/или окружающей среды, невозможность взаимодействия с кем-либо и/или чем-либо; 2) неосведомленность о произнесенной речи и непонимание ее значения и смысла при обращении; 3) периодическое пробуждение с наличием циклов сна и бодрствования; 4) наличие достаточного уровня гипоталамических и вегетативных функций для отказа от использования поддерживающего медицинского оборудования; 5) неспособность контролировать естественные процессы; 6) проявление спинальных и черепно-мозговых рефлексов.

При надлежащем медицинском уходе пациент в вегетативном состоянии может жить многие годы.

Изображение, представленное на рисунке 2, демонстрирует существенные отклонения от нормы в реальном состоянии мозга пациента в вегетативном состоянии. Поэтому в клинических исследованиях, помимо использования статистических методов, широко распространен анализ индивидуальных данных (Amrhein et al., 2019).



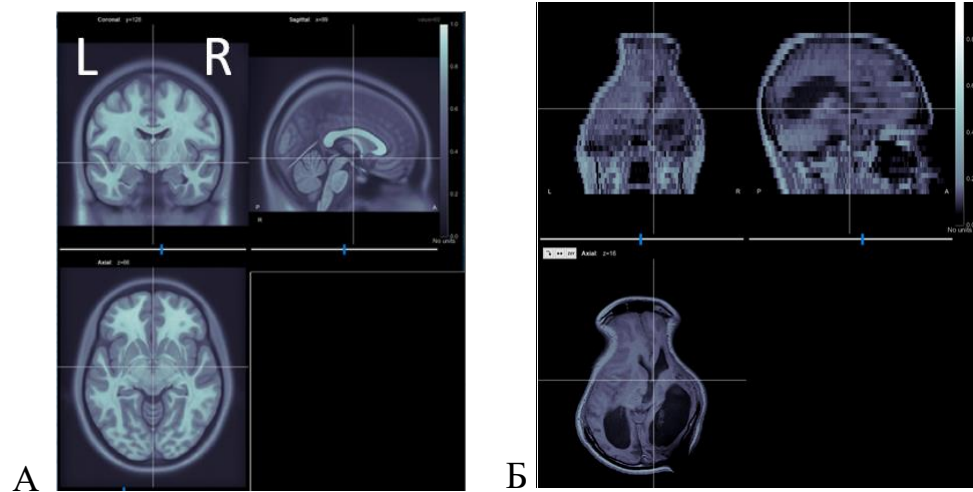


Рисунок 2. Структурная магнитно-резонансная топография: А – здоровые испытуемые (получена путем усреднения, N=10); Б - пациент в вегетативном состоянии после ТЧМТ.

**Акинетический мутизм (АКМ)**, известный также как стадия фиксации взора, представляет собой состояние, характеризующееся отсутствием движений (акинезией) и речи (мутизмом) без признаков понимания речи, но с возможностью фиксации взгляда и слежения за перемещающимися объектами. Обычно данное патологическое состояние является результатом двустороннего поражения ретикулярной формации среднего мозга, лимбической системы (передней поясной извилины и септума), медиальной лобной коры (Giacino, 1997). Термин «акинетический мутизм» был введен впервые Н. Cairns и его коллегами в 1941 году для описания периодического снижения сознания у пациента с опухолью мозга (Cairns et al., 1941). (Для него было характерным молчаливое неподвижное состояние с открытыми глазами, наличие способности следить за движением предметов и людей вблизи пациента и возможностью повторения односложных слов.) В большинстве случаев это состояние прогрессирует в мутизм с эмоциональными реакциями или в мутизм с пониманием речи. Зачастую у пациентов наблюдается восстановление сознания (до стадии дезинтеграции речи и амнестической спутанности). Однако иногда АКМ может стать хроническим.

Стоит также более подробно остановиться на *состоянии минимального проявления сознания* (MCS) по шкале CRS-R. Фактически оно включает в себя акинетический мутизм, мутизм с эмоциональными реакциями, мутизм с пониманием речи и дезорганизацию речи по стадиям восстановления (Доброхотова и др., 1996). MCS характеризуется нарушением сознания, наличием признаков бодрствования и частичным сохранением осознания (Bruno et al., 2011). В отличие от вегетативного состояния, в MCS наблюдаются различные целенаправленные поведенческие реакции, которые можно отличить от рефлекторного

поведения. Согласно руководству Aspen Neurobehavioral от 2002 г. (Giacino et al., 2002), основным признаком MCS является непостоянное, но воспроизводимое следование командам. Способность реализовать когнитивные процессы при MCS может объясняться сохранностью кортикоталамических связей. Пациенты могут демонстрировать визуальное прослеживание, эмоциональные реакции и жесты в ответ на соответствующие внешние стимулы, но не могут функционально передавать свои мысли и чувства. Недавно была предложена дополнительная подкатегоризация MCS (Bruno et al., 2011) на основе сложности наблюдаемых поведенческих реакций: MCS+ с пониманием обращенной речи и выполнением команд и инструкций; MCS- без понимания речи.

Как следует из вышеописанного, шкала CRS-R является недостаточно дифференцированной, так как пациенты проявляющие разные особенности, а также по-разному реагирующие на обращенную речь с высокой долей вероятности будут отнесены к одному состоянию, что не является корректным в постановке диагноза.

Отдельный интерес представляет *феномен «скрытого сознания»* при ПБС (Белкин и др., 2019; Черкасова и др., 2023). Это обнаруживаемая с помощью инструментальных методов способность пациента дифференцировано воспринимать и анализировать стимулы, понимать инструкции, но невозможность выразить ее поведенчески из-за повреждения моторной системы (феномен когнитивно-моторного разобщения). А. М. Owen с коллегами (Owen et al., 2006) первыми предложили выявлять «скрытое сознание» посредством анализа фМРТ при подаче пациенту сложных инструкций по выполнению тех или иных действий (активная парадигма). Хотя для этой цели могут использоваться также «пассивные парадигмы» (Черкасова и др., 2023).

Феномен «скрытого сознания» не следует отождествлять с синдромом «запертого человека» (locked-in syndrome) (другие определения: синдром Монте-Кристо, вентрально-понтинный, деафферентация). От иных состояний, характеризующихся блокадой двигательной активности, «запертый человек» (с тетраплегией и параличом бульбарной, жевательной и мимической мускулатуры) отличается сохранением сознания и речевого контакта, хотя связь с внешним миром у него ограничивается лишь вертикальными движениями глаз и век в ответ на речевые сигналы (Plum, Posner, 1982). Постоянным морфологическим компонентом при данном синдроме является поражение вентральных отделов моста (его ростральной части) и среднего мозга при большей или меньшей сохранности покрывки мозга (Русинов и др., 1990).

Наличие феномена «скрытого сознания» подчеркивает то обстоятельство, что наряду с клиническим обследованием, все более широкое распространение получают методы объективных оценки функциональной активности головного мозга пациентов в

ПБС. В первую очередь это касается методов электроэнцефалографии и нейровизуализации.

## **1.2. Электроэнцефалография (ЭЭГ) при ПБС**

ЭЭГ представляет собой широко используемый, неинвазивный и малозатратный метод изучения функциональной активности человеческого мозга. Он основан на регистрации, а также анализе биоэлектрических сигналов, отражающих взаимодействие множества функциональных единиц. (Steriade et al., 1990; Гриндель и др., 2001). Паттерн энцефалограммы представляет собой суперпозицию потенциалов, генерируемых множеством пространственно разделенных источников корковой, а также глубокой локализации (Пономарев, 2016). При этом основными источниками ЭЭГ являются все же постсинаптические потенциалы, возникающие на пирамидных нейронах коры головного мозга (Mitzdorf, 1985; da Silva, 1991). При съеме потенциалов от электродов, расположенных на поверхности головы, ЭЭГ имеет ограниченное пространственное разрешение (несколько сантиметров), но при этом высокое временное (в миллисекундах).

С момента исследований, проведенных Г. Бергером в 1924 году, метод энцефалографии продемонстрировал свою информативность, которую подтверждает многолетняя история его развития (Mulert, Lemieux, 2023). Применение методов математического анализа, таких как спектральный, частотный, топографическое картирование и другие, существенно повышают её эффективность (Русинов, 1987; Гнездицкий, 2004; Иванов, 2004; Pfurtscheller et al., 2017; Babiloni et al., 2020).

Подходы, используемые в данной работе, будут описаны в специальных разделах обзора. Среди них важное место занимает анализ функциональных межрегиональных связей (коннективностей) биопотенциалов на основе корреляционного и когерентного анализа, фазовой синхронизации и др. методов. Согласно представлениям, развиваемым в отечественных нейрофизиологических школах В. С. Русинова-О. М. Гриндель и М. Н. Ливанова (60-80-е годы прошлого века) (Русинов, 1969, 1987; Ливанов, 1972) и подтвержденных последующими исследованиями (Шеповальников и др., 1997; Свидерская, 2008; Fries, 2015; Wendelken et al., 2017; Изнак и др., 2018), получаемые при этом показатели отражают уровень и особенности функциональных межцентральных связей. Эти связи являются основой для формирования разнообразных состояний покоя и обеспечивают различные виды активности, включая психическую.

В современных исследованиях этот подход дополняется оценкой эффективных и функциональных связей между областями, а также топологическими характеристиками нейронных сетей мозга – в том числе по данным графового анализа ЭЭГ (Chennu et al., 2017; Александров и др., 2017; Cacciola et al., 2019; Carrasco-Gómez et al., 2021).

Анализ рисунка *фоновой ЭЭГ* при разных формах ПБС выявил выраженные отличия от нормы в виде дезорганизации активности, редукции доминирующего в норме альфа-ритма при усилении патологических медленных либо высокочастотных колебаний, отражая превалирование влияний срединных структур на формирование ЭЭГ в этих состояниях (Шарова, 2004; Шарова и др., 2008). Описанные при этом типы электрической активности могут быть связаны с характером травмы, вторичными повреждениями, метаболическими потребностями мозга, а также непосредственно клиническими исходами (Кондратьева и др., 2016; Chennu et al., 2017). Так, при динамических наблюдениях у пациентов с хроническим ПБС сохраняется доминирование полиморфной или пароксизмальной дельта-активности, а также тета-ритма частотой около 5 Гц, тогда как при обратимом ПБС проявления ЭЭГ более вариабельны. Высокая нестабильность паттерна ЭЭГ или, напротив, его монотонность имеют неблагоприятное прогностическое значение (Шарова и др., 2008).

Отмечаемые черты сходства паттерна ЭЭГ при ПБС с ЭЭГ-картиной сна обусловили появление отдельного направления исследований по сопоставлению этих состояний. Установлено, что наличие нейрофизиологических элементов нормального сна (будь то характерные паттерны или упорядоченное чередование фаз сна) имеют благоприятное прогностическое значение при затяжном угнетении сознания (Гриндель, 1988; Malinowska et al., 2013).

Весьма распространен анализ частотных показателей спектра мощности ЭЭГ при ПБС: динамики доминирующих ритмов (Гнездицкий и др., 1996) или отдельных видов активности, в частности, альфа или гамма (Данилова, 2006; Vagnato et al., 2014), а также интегральных частотных характеристик (Leon-Carrion et al., 2009; Шарова и др., 2014). Например, пациенты, находящиеся в продолжительном бессознательном состоянии, проявляют повышенную мощность в диапазоне дельта-волн (0,1–3 Гц) наряду со снижением данного показателя в диапазонах тета (4–7 Гц) и альфа (8–15 Гц) (Varotto et al., 2014; Naro et al., 2016). Это направление весьма результативно прежде всего в связи с прогнозированием обратимости бессознательного состояния.

Оценка функциональной коннективности биопотенциалов, в том числе по когерентности ЭЭГ (КогЭЭГ), выявило диффузное снижение этого показателя при ПБС в большинстве диапазонов физиологических ритмов, указывающее на общее угнетение функциональной активности коры (Гриндель, 1985; Шарова, 2004). Это касается, в частности коннективности потенциалов альфа-диапазона: при ПБС обнаруживается ее постоянное межрегиональное ослабление, снижение эффективности интегрированных и локальных сетей, а также уменьшение количества активных нервных центров в сравнении

со здоровыми людьми (Naro et al., 2016). Важное значение имеет мониторинг протяженных внутрислошарных (Leon-Carrion et al., 2012) и межполушарных когерентных связей. Определение региональных особенностей топографии межполушарной КогЭЭГ способствует дифференциальной диагностике стадий ПБС (Гриндель и др., 2006). В динамике межполушарных связей, прежде всего между симметричными лобными областями, в наибольшей степени отражена общая направленность восстановления сознания. Резкое (до 80%) и устойчивое во времени (недели, месяцы) ослабление межполушарного взаимодействия (феномен функционального «разобщения полушарий») сопровождается хроническим бессознательным состоянием. При обратимом течении ПБС происходит постепенное повышение межполушарной КогЭЭГ и восстановление характерного для нормы пространственного градиента (доминирование ее в передних отделах полушарий) (Шарова и др., 2008, 2014).

Важное значение имеет также *анализ изменений биопотенциалов на различные внешние стимулы*, позволяющий определить скрытые функциональные возможности мозга пациентов с ПБС. Наряду со информативностью оценки реактивности длительных непрерывных реализаций ЭЭГ (Шарова, 2005), возможности восстановления широко исследуются в парадигме вызванных потенциалов (ВП) разных модальностей.

### **1.2.1. Вызванные потенциалы (ВП)**

Вызванный потенциал (ВП) представляет собой электрическую активность структур нервной системы, возникающую в ответ на стимуляцию периферических отделов сенсорных систем или в связи с какими-либо эндогенными событиями в головном мозге. Вызванная электрическая активность головного мозга включает в себя простые и сложные (комплексные) колебания биопотенциалов, которые возникают в коре и других структурах головного мозга при прямом, однократном или ритмическом электрическом раздражении, а также в ответ на поступление импульсов по различным афферентным путям при адекватной или электрической стимуляции. Все эти явления объединены под общей категорией - вызванные потенциалы. (Гусельников, 1976).

Основной метод выделения ВП – это метод синхронного накопления и усреднения, который включает многократное предъявление стимулов и последующее суммирование каждого последующего ответа с предыдущими. Таким образом, теоретически, чем больше количество усреднений, тем успешнее сигнал будет выделяться из шума, поскольку он будет увеличиваться быстрее (из-за специфического момента подачи стимула и прямой связи сигнала ВП с ним) по сравнению с ЭЭГ спонтанной активности. Вместе с тем, при ПБС отмечается быстрая истощаемость пациентов, поэтому в некоторых случаях количество усреднений будет варьироваться.

Предполагается, что ранние компоненты ВП (до 100 мс) связаны с физическими свойствами стимула, в то время как поздние компоненты (от 100 мс) отражают его обработку в головном мозге.

Для характеристики сигнала используются следующие параметры: латентный период, межпиковые латентности, время задержки ответа (которое сложно определить из-за наличия остаточного шума), амплитуда основных пиков. Компоненты вызванного потенциала обозначаются английскими буквами N и P (что указывает на их полярность) и их латентность измеряется в миллисекундах, например, P300 и N100. Амплитуда компонентов рассчитывается относительно изолинии или «нулевой» линии.

Существует несколько вариантов классификаций ВП. (Гнездицкий, 2003). На основе модальности подаваемых стимулов является одной из самых распространенных. Остановимся на ней, так как она также чаще используется при ПБС.

1) *Соматосенсорные* вызванные потенциалы (ССВП) могут быть зарегистрированы при помощи электрической стимуляции различных нервов и классифицированы как длиннолатентные и коротколатентные. В клинической практике используются преимущественно последние. Чаще всего подвергается стимуляции большеберцовый (n. tibialis) или срединный нервы. ССВП помогают выявить повреждения в чувствительных трактах от спинного мозга до первичной соматосенсорной коры (поля 1, 2, 3 по Бродману) больших полушарий. При этом их отсутствие хотя бы в одном из полушарий на протяжении нескольких суток после ТЧМТ обладает высокой специфичностью при прогнозировании неблагоприятных исходов травмы и хронического течения ПБС (Cant et al., 1986; Коновалов и др., 1998; Robinson et al., 2003). Хорошо коррелирует с восстановлением психической деятельности появление компонента P40 хотя бы в одном из полушарий. Учитывая выраженную инертность динамика ССВП при ПБС, более информативным для оценки перспективы восстановления психической деятельности представляется анализ длиннолатентных компонентов вызванной активности (>50 мс).

2) *Зрительные* вызванные потенциалы (ЗВП) основаны на использовании светодиодной вспышки в качестве стимула, который предъявляется монокулярно при закрытых глазах. Для определения клинически значимых отклонений используются следующие критерии: отсутствие ответа, снижение амплитуды и выраженности ответа, удлинение латентности всех пиков, а также значительные различия в характеристиках компонентов при стимуляции правого и левого глаза.

Также применяется реверсивный шахматный паттерн, который основан на контрастности между ячейками. Этот метод обеспечивает более объективную оценку поступления сенсорной зрительной информации в кору головного мозга. Ответы на эту

стимуляцию характеризуются более стабильными показателями и меньшей вариабельностью.

По данным Е.М. Трошиной, у многих пациентов с ТЧМТ на момент первого обследования ЗВП отсутствовали, независимо от дальнейшей динамики клинического состояния. При хроническом течении ПБС появившиеся ЗВП существенно отличались от нормы и практически не изменялись во времени. Для обратимого ПБС характерны наличие основных компонентов ЗВП и вариабельность амплитуды ответа в динамике с отчетливой тенденцией к нормализации (Шарова и др., 2008).

3) *Слуховые* вызванные потенциалы могут быть классифицированы как коротколатентные (менее 10 мс), среднелатентные (от 10 и до 50 мс) и длиннлатентные (более 50 мс), соответствующие определенным уровням анализатора слуха, включая стволовые и корковые структуры. При этом первые 10 мс ВП генерируются на уровне улитки, кортиева органа и слухового нерва, кохлеарных ядер, ядер Олив, латеральной петли и нижнего четверохолмия последовательно. От 10 до 50 мс ВП генерируется от медиального коленчатого тела, слуховой радиации и извилины Гешля (первичная слуховая кора, поле 42 по Бродману). Для латентности больше 50 мс в генерации ВП участвуют, помимо вторичной и третичной слуховой коры, лобные и ассоциативные области (Гнездицкий, 1997).

Для стимуляции слуховых вызванных потенциалов используются различные раздражители, в том числе простые, такие как щелчки, тоны, так и сложные стимулы: фрагменты музыки, песен, речи и другие.

Когнитивные функции оценивают с применением длиннлатентных ВП, чьи компоненты связаны с произвольным восприятием (N1, латентность 70-120 мс), переходом к произвольному восприятию (N2, латентность 150-250 мс) и обработкой информации, также связанной с принятием решений (P300, латентность 250-500 мс). Наличие этих компонентов у пациентов в длительных бессознательных состояниях является положительным признаком в контексте будущего восстановления сознания, тогда как их отсутствие может указывать на неблагоприятный прогноз (Lew, 1999).

При регистрации P300 слухового ВП по методике «необычности стимула» (в случайном порядке предъявление целевых и фоновых звуков с разными характеристиками в соотношении 2:8 и анализ ответа на целевой тон) у пациентов с ПБС ответ отсутствовал менее чем в 25% наблюдений, отражая возможность наличия произвольного внимания и звуковой дифференцировки даже при выраженных нарушениях сознания. Важным прогностическим признаком было преобладание амплитуды P300 АВП в левом полушарии при обратимом течении ПБС, а в правом (лобно-полюсная область) – при хроническом. К

числу перспективных следует отнести наличие при ПБС «активной» модификации P300, т.е. лучшее выделение ответа с инструкцией «считать определенные стимулы» по сравнению с методикой пассивного прослушивания (Окнина и др., 2011).

Следует отметить, что в последние годы для выявления признаков «скрытого сознания» именно слуховая модальность стимулов разной сложности имеет широкое применение в клинической практике. Более подробно об особенностях данной парадигмы будет описано ниже.

В меньшей степени при ПБС используются ВП на тактильную, обонятельную, вкусовую, вестибулярную и кинестетическую модальности - из-за сложностей в выявлении и интерпретации получаемых данных (Гнездицкий, 2003).

Таким образом, ВП отражает сложный комплекс на временном промежутке (относительно начала предъявления стимула), которые явно отличаются от фоновой ЭЭГ или же фоновых псевдо-ВП (с ними подробнее можно ознакомиться в разделе «Методика»). Вызванные потенциалы могут дать понимание того, как головной мозг обрабатывает информацию, реагирует на внешние воздействия и управляет когнитивными функциями.

### **1.2.2. Возможные подходы к анализу спонтанной и вызванной активности ЭЭГ**

Учитывая информативность функциональных связей сигналов ЭЭГ (Русинов и др., 1987; Романов и др., 2011; Иваницкий, 2012; Vecchio et al., 2014; Demertzi et al. 2019;), обратимся к методам их оценки.

#### ***Фурье- и вейвлет-преобразования***

Три параметра сигнала ЭЭГ, а именно амплитуда пиков, частота и латентность, представляют его различные характеристики. Преобразование Фурье позволяет представить сигнал как сумму синусоид различных частот с определенными параметрами - амплитудой и фазой. Это дает возможность сравнивать и анализировать сигналы (например, от разных отведений ЭЭГ), а также измерять степень связи между ними с использованием коэффициента когерентности.

*Когерентность* (или нормированная взаимная мощность) является показателем согласованности амплитудных и фазовых соотношений на определенной частоте. Ее значения находятся в диапазоне от 0 до 1. Когерентность равная единице указывает на полную согласованность между сигналами, а при ее нулевом значении сигналы на данной частоте являются статистически независимыми друг от друга. Таким образом, коэффициент когерентности является важным инструментом для изучения связей и зависимостей между сигналами (Grass, Gibbs, 1938; Shaker, 2006).

Следует отметить, что исследования функциональной коннективности (речь о которой будет идти более подробно ниже) имеют давние истоки, начиная с 1980-х годов,



на базе метода ЭЭГ – основного в исследовании активности головного мозга того времени. Посредством оценки когерентности ЭЭГ были предприняты первые попытки анализа меж- и внутриполушарной функциональной связанности (Русинов и др., 1987; Locatelli et al., 1998).

Стандартный подход к расчету включает разбиение сигнала на более короткие отрезки (эпохи анализа) для оценки его частотных компонентов. Затем производится усреднение результатов по эпохам, что позволяет устранить влияние произвольного выбора начальной точки отсчета, которая может вызывать фазовый сдвиг. Потом вычисляется взаимная мощность для каждого сигнала и общая мощность. Путем усреднения взаимной мощности получается общая часть, которая представляет собой когерентность между сигналами.

Преобразование Фурье предполагает, что сигнал имеет бесконечную продолжительность, хотя на практике мы применяем его к конечным отрезкам. Это может вызывать трудности при анализе изменяющихся во времени (нестационарных) сигналов.

*Вейвлет-анализ*, напротив, предназначен для представления сигнала в амплитудно-временной области. Сначала выбирается так называемая «материнская» вейвлет-функция, которая служит ограничителем по времени. Для исследования физиологических сигналов часто используется вейвлет Морле, который состоит из гармонических функций (формула 1).

Формула 1

$$\Psi(x) = \frac{1}{\sqrt{\pi f_b}} e^{2i\pi f_c x} e^{-\frac{x^2}{f_b}} = \frac{1}{\sqrt{\pi f_b}} e^{-\frac{x^2}{f_b}} (\cos(2\pi f_c x) + i \sin(2\pi f_c x))$$

В данном контексте,  $f_b$  представляет собой параметр, который определяет ширину гауссовой функции материнского вейвлета, а  $f_c$  - базовую частоту материнской функции.  $e$  обозначает экспоненту, а  $i$  - мнимую единицу. (Quiroga et al., 2003).

Используя более короткое окно для анализа более высокочастотных компонент и более длинное - для низкочастотных компонент, можно достичь высокой статистической достоверности без потери разрешения во времени. Это происходит благодаря тому, что число периодов колебаний в окне для различных частот будет примерно одинаковым. На низких частотах мы жертвуем временным разрешением, но так как сигнал меняется медленно, это несущественно, а на высоких частотах достигается максимальное разрешение. Таким образом, вейвлет-преобразование позволяет определить наличие или отсутствие вспышки колебаний на определенной частоте в конкретный момент времени.

Вейвлет-анализ используется для исследования ЭЭГ-ответов на сложные слуховые стимулы с определенными временными характеристиками. В частности, возможно

использование вейвлет-преобразования в вычислении ВП, а затем в расчете вейвлет-синхронности, которая указывает на одновременное появление мощности на определенной частоте в разных отведениях. Этот показатель, подобно когерентности, варьирует от 0 до 1 и может быть интерпретирован аналогично. Максимальная степень синхронизации, равная единице, соответствует двум сигналам с одинаковыми фазовыми характеристиками, в то время как минимальная степень синхронизации - сигналам с произвольно изменяющимися во времени фазами (Nazarika et al., 1997; Романов и др., 2011).

Таким образом, преобразование Фурье выявляет частотные, фазовые и мощностные характеристики за определенный отрезок времени, в то время как вейвлет-анализ обнаруживает изменение мощности во времени на разных частотах («вызванная спектральная мощность»).

В последние годы Фурье- и вейвлет-преобразования нашли широкое практическое применение в обработке записей ЭЭГ и различных ВП.

**Корреляционный анализ по Пирсону** является одним из самых распространенных методов статистического анализа, позволяющий оценить степень линейной связи между двумя переменными. (Предложен британским статистиком Карлом Пирсоном). В качестве меры этой связи выступает коэффициент корреляции Пирсона (или  $r$ ), который характеризует существование линейной зависимости между двумя величинами (Hasan et al., 2020). Диапазон значений этого коэффициента варьирует от +1 до -1. Значение +1 указывает на наличие прямой линейной связи между переменными, -1 обозначает существование обратной линейной связи, а 0 свидетельствует об отсутствии линейной связи между ними (Taylor, 1990).

Для вычисления коэффициента корреляции Пирсона (формула 2) требуется наличие пар значений обеих переменных. Его расчет основан на сравнении отклонений каждого значения переменной от их средних значений. Затем вычисляется ковариация между переменными, которая измеряет степень их совместной изменчивости. Значение ковариации затем делится на произведение стандартных отклонений каждой переменной.

Формула 2:

$$r(x_1, x_2) = \frac{\sum_{n=1}^N (x_{1,n} - \bar{x}_1) (x_{2,n}^* - \bar{x}_2^*)}{\sqrt{\sum_{n=1}^N (x_{1,n} - \bar{x}_1)^2 \sum_{n=1}^N (x_{2,n}^* - \bar{x}_2^*)^2}}$$

Здесь  $N$  - количество выборок,  $x_1$  и  $x_2$  - анализируемые ряды,  $\{\bar{\cdot}\}$  обозначает средние значения наблюдаемых рядов, а  $\{\cdot\}^*$  - оператор комплексного сопряжения (если значения в рядах являются комплексными) (Šverko et al., 2022).

Коэффициент корреляции Пирсона позволяет определить, насколько тесно связаны две переменные. Если его значение близко к +1 или -1, то линейная связь сильная, при значениях, близких к 0 - слабая или отсутствует.

Важно подчеркнуть, что, измеряя только линейную связь, корреляция Пирсона не оценивает и не учитывает возможные нелинейные взаимосвязи между переменными. При этом наличие корреляция не обязательно указывает на причинно-следственную связь между переменными, а лишь отражает степень их совместной изменчивости.

### ***Нелинейная причинность по Грейнджеру***

Многоканальные записи ЭЭГ предполагают обработку большого объема данных. Анализ многомерных временных рядов дает основу для изучения моделей пространственных взаимодействий, которые могут иметь направленный характер. Одним из ключевых методов для оценки такого рода взаимодействий является *метод нелинейной причинности по Грейнджеру* (Kamiński et al., 2001), который применяется в контексте линейных регрессионных моделей (Granger, 1969). В данном методе рассматривается следующее: если включение предыдущих измерений временного ряда влияет на снижение ошибки прогнозирования первого временного ряда в авторегрессионной модели, то говорят, что второй временной ряд проявляет причинное влияние на первый. При необходимости можно поменять роли двух временных рядов, чтобы определить направление причинного влияния в обратном порядке. Важную роль в этом определении играет время, позволяющее делать выводы о направленных причинных взаимосвязях между временными рядами. Таким образом, обнаруженное взаимодействие может быть однонаправленным или двунаправленным, то есть взаимным.

Метод причинности по Грейнджеру позволяет определять причинно-следственные взаимоотношения между временными рядами путем построения авторегрессионных моделей и сравнения их прогнозов. Если у нас есть два сигнала  $X = \{x(n)\}$ ,  $Y = \{y(n)\}$ , то для установления связи между ними мы вычисляем одномерные модели (формула 3) и двумерные модели (формула 4) авторегрессии. При одномерном моделировании ошибка прогнозирования будет зависеть только от предыдущих значений собственного сигнала, в то время как при двумерном прогнозировании сигнала будет основано на предыдущих значениях собственного сигнала и дополнительно на предыдущих значениях второго сигнала (Ding et al., 2006).

Формула 3

$$x(n) = \sum_{k=1}^p a_{1k} x(n-k) + u_1(n),$$

$$y(n) = \sum_{k=1}^p b_{1k} y(n-k) + v_1(n),$$

Формула 4

$$x(n) = \sum_{k=1}^p a_{2k} x(n-k) + \sum_{k=1}^p c_{2k} y(n-k) + u_2(n),$$

$$y(n) = \sum_{k=1}^p b_{2k} y(n-k) + \sum_{k=1}^p d_{2k} x(n-k) + v_2(n),$$

После этого производится расчет дисперсии ошибок для каждой модели (формула 5 - одномерный случай, формула 6 - двумерный случай).

Формула 5

$$\Sigma_{X|X^-} = \text{var}(u_1),$$

$$\Sigma_{Y|Y^-} = \text{var}(v_1),$$

Формула 6

$$\Sigma_{X|X^-, Y^-} = \text{var}(u_2),$$

$$\Sigma_{Y|Y^-, X^-} = \text{var}(v_2).$$

Точность прогнозирования определяется путем оценки дисперсии ошибок в обеих моделях. Если сигнал  $Y$  оказывает причинное влияние на изменение сигнала  $X$ , то при двумерном моделировании, где прошлое значение сигнала  $Y$  учитывается при предсказании значений  $X$ , дисперсия ошибки предсказания снижается.

Мера линейной обратной связи между сигналами  $Y$  и  $X$  в виде причинности по Грейнджеру может быть определена с использованием формулы 7, которая учитывает рассчитанные дисперсии ошибок.

Формула 7

$$F_{Y \rightarrow X} = \ln \frac{\Sigma_{X|X^-}}{\Sigma_{X|X^-, Y^-}}.$$

Формула 8

$$F_{X \rightarrow Y} = \ln \frac{\Sigma_{Y|Y^-}}{\Sigma_{Y|Y^-, X^-}}.$$

Формула 8 позволяет определить причинную связь Грейнджера от сигнала  $X$  до сигнала  $Y$  (Hesse et al., 2003).

Такой подход в последнее время привлекается для анализа коннективности ЭЭГ и фМРТ при восприятии испытуемыми различных стимулов или при выполнении активных парадигм (Liao et al., 2010; Magee, O'Kelly, 2015; Seth et al., 2015; Wu et al., 2018; Zhu et al., 2019), в том числе и в клинических исследованиях.

**Метод локализации источников ЭЭГ**

В последнее время все большее внимание нейрофизиологов, особенно в клинических исследованиях, привлекает проблема поиска источников генерации потенциалов, регистрирующихся с поверхности черепа.

Принято считать, что основными источниками ЭЭГ являются постсинаптические потенциалы, возникающие на пирамидных нейронах коры головного мозга (Mitzdorf, 1985; da Silva, 1991). Согласованная активность этих потенциалов приводит к текущим токам в объеме головы, которая является проводящей средой. Поэтому эти токи распространяются до поверхности скальпа, где они вызывают различия в электрическом потенциале между электродами, размещенными на разных участках скальпа (Brazier, 1949). Записывая эти потенциалы от поверхностных электродов, можно создавать топографические карты, которые показывают распределение потенциала на скальпе, формируемого активной популяцией нейронов в определенный момент времени. Когда активна только одна область мозга, распределение потенциала на скальпе является простым и биполярным. Однако, когда одновременно активны несколько областей мозга, на скальпе возникают сложные ансамбли потенциалов, и определение скрытых источников становится нетривиальной задачей. В целом, требуются априорные предположения, включающие знания анатомии, физиологии и биофизики, для установления соответствующих выводов. Значимым прогрессом стало внедрение анатомических ограничений головы, с целью облегчить решение задачи локализации источников ЭЭГ (He et al., 1987; Hamalainen, Sarvas, 1989). Дальнейшее развитие включило физиологические ограничения кортикальных источников, способствующие решению задачи распределенного изображения источников (Dale, Sereno, 1993; Pascual-Marqui et al., 1994). Вместе с тем, такой априорный подход ограничивает поиск более глубоких (подкорковых и стволовых) источников, активность которых возникает или усиливается в условиях церебральной патологии.

Исторически первые попытки локализации источников ЭЭГ были основаны на предположении, что в определенный момент времени активен только один источник, и что форму головы можно приближенно представить в виде сферы, а проводимость однородна по всему мозгу. В таком случае использовались нелинейные оптимизационные методы расчета для определения положения, ориентации и силы эквивалентного диполя в мозге, наилучшим образом объясняющего измерения потенциала на скальпе. В этой связи нельзя не упомянуть программу BrainLoc, разработанную в России, в которой нахождение эквивалентных дипольных источников активности ЭЭГ основано на решении обратной задачи (Коптелов, Гнездицкий, 1989).

В дальнейшем в модели головы была учтена разница проводимости между различными тканями путем введения многослойных сферических моделей. Затем были

разработаны реалистичные модели головы на основе магнитно-резонансных изображений, использующие модели граничных (BEM) и конечных (FEM) элементов для реконструкции скальпа и различных тканей головы. Кроме того, обратная задача ЭЭГ, основанная на ограничении одного или нескольких диполей с изменяющимися дипольными моментами, перешла к методам реконструкции распределенных источников, которые оценивают трехмерное распределение плотности тока во всем объеме мозга (Van Mierlo et al., 2019).

Для проведения анализа сигналов ЭЭГ на уровне источников доступно несколько программных пакетов, не являющихся коммерческими, которые предлагают широкий набор инструментов и функций. Например, EEGLAB (Delorme, Makeig, 2004), CARTOOL (Brunet, 2011), Fieldtrip (Oostenveld et al., 2011), Brainstorm (Tadel et al., 2011), eConnectome (He et al., 2011), MNE (Gramfort et al., 2014) – все они позволяют рассчитать локализацию источников на основе ЭЭГ и с использованием разных математических подходов.

### **1.3. Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ)**

фМРТ является сегодня одним из самых распространенных методов нейровизуализации в изучении структурно-функциональной организации деятельности мозга. Она позволяет на основе анализа изменений оксигенации крови в активируемых при работе участках головного мозга (по сравнению с состоянием покоя) определять функциональную нейроанатомию сенсорных, моторных, а также когнитивных функций мозга человека в норме и при патологии (Smith et al., 2009). Поскольку изменения насыщенности крови кислородом и питательными веществами обусловлены активацией близлежащих нервных клеток (Poldrack, 2000), в литературе реактивное увеличение локального кровенаполнения мозговой ткани (+BOLD-эффект) рассматривают как маркер нейрональной активности, а метод фМРТ - как оптимальный инструмент пространственного картирования активируемых нейронных ансамблей (Штарк и др., 2012).

В последние годы, начиная с пионерской работы (Biswal et al., 1995), выявившей активность билатеральной сенсомоторной сети при состоянии спокойного бодрствования, фМРТ стали использовать для исследования нейродинамики состояния покоя (resting state, RS). В покое также происходят колебания уровня оксигенации крови (BOLD-сигнала) с частотой  $<0,1$  Гц, отражающие базовую нейрональную активность головного мозга, поддерживающую определенный уровень активации функциональных сетей головного мозга, отвечающих за интеграцию сигналов как от внутренних органов, так и от внешней среды (Van Dijk et al., 2010). С помощью данной методики можно выявлять различные сети состояния покоя (resting state networks, RSN) - пространственно разделенные области, которые проявляют синхронные во времени колебания BOLD-сигнала в состоянии покоя (Мартынова и др., 2016).

Наряду с научными исследованиями, широкое распространение метод фМРТ покоя получил в клинике: в диагностике и прогнозировании неврологических и психиатрических заболеваний (Wegrzyk et al. 2018; Matsubara et al., 2019; Yin et al., 2022), а также для оценки состояния нейронных сетей, связанных с состоянием сознания в норме и при патологии (Laatsch, 2007; Palacios et al., 2013; Sharova et al., 2018). Положительные результаты показывают использование этой техники в предоперационном планировании для пациентов с опухолями мозга и эпилепсией (Смирнов и др., 2018).

### **1.3.1. Методы анализа фМРТ**

Обработка сигнала BOLD обычно начинается с коррекции временных сдвигов и различий интенсивности, зависящих от срезов. Затем производится регрессия движения головы и других артефактов. К числу регрессоров относятся сигналы от зон интереса в желудочках мозга и в белом веществе, предположительно содержащих высокую долю шума, связанного с сердечно-сосудистыми и дыхательными сигналами (Dagli et al., 1999; Lund et al., 2006; de Munck et al., 2008; Van Dijk et al., 2010). Пространственное сглаживание и фильтрация нижних частот менее или равных 0,1 Гц помогают удалить сигналы, вызванные не нейрональными причинами, и улучшить отношение сигнал/шум (Uddin et al., 2008; Van Dijk et al., 2010) Затем изображения регистрируются в пространстве атласа для достижения пространственной согласованности с системами координат и между испытуемыми.

Имеются спорные вопросы по предобработке данных, такие как регрессия всего мозга и коррекция движения головы. Первая вычитает средний временной ход всего мозга и была предложена в качестве метода для улучшения точности корреляций и снижения шума (Fox et al., 2009). Было также обнаружено, что сигнал всего мозга коррелирует с эффектами изменения давления углекислого газа (Chang, Glover, 2009). Однако некоторые исследователи считают, что регрессия всего мозга может приводить к ложным отрицательным корреляциям (Murphy et al., 2009; Anderson et al., 2011). Следует отметить важность коррекции движения головы, так как неполное ее выполнение может приводить к ложным корреляциям в анализе RSN фМРТ (Power et al., 2012; Satterthwaite et al., 2012; Van Dijk et al., 2012). Хотя движение головы мало проблематично для здоровых испытуемых, оно представляет значительные сложности при анализе фМРТ маленьких детей, пожилых людей и пациентов с разными патологиями.

После выполнения указанных выше «шагов» предобработки фМРТ возможно применение нескольких методов анализа данных: на основе так называемых seed-based, анализа независимых компонент, графовых методов, кластерных алгоритмов,

компьютерных нейронных сетей и классификаторов шаблонов, каждый из которых обладает своими преимуществами и недостатками. Рассмотрим некоторые из них.

Исторически самым первым был использован *«seed-based» метод (ROI)*, актуальный и сегодня (Vincent et al., 2008; Smitha et al., 2017; Li et al., 2020). Этот метод включает 1) выбор регионов интереса (regions of interesting, ROI) и 2) вычисление корреляций между усредненными изменениями во времени пикселей BOLD-сигнала внутри этих ROI, а также с временными изменениями всех остальных пикселей головного мозга. Для выделения пикселей, значимо коррелирующие с регионом интереса, обычно устанавливается пороговое значение.

Другой распространенный метод - *анализ независимых компонент (ICA)*. Представляет собой математическую модель, стремящуюся максимизировать статистическую независимость между разными компонентами (Starck et al., 2010; Du et al., 2020; Wei et al., 2022). В случае RS фМРТ ICA может быть использован для пространственной идентификации различных функциональных сетей. По сравнению с методом «seed-based», ICA обладает преимуществом в том, что требует значительно меньшего числа предварительных расчетов. Однако, исследователю необходимо вручную выбрать значимые компоненты, а также отличать шумовые сети от физиологических. Некоторые исследования направлены на автоматизацию этого процесса и использование ICA для выявления также шума в сигнале BOLD (Tohka et al., 2008). Несмотря на различия между ROI и ICA подходами, есть работы, которые на группе здоровых испытуемых показали существенное сходство их результатов (Rosazza et al., 2012).

В последнее время начали активно использовать *методы графового анализа фМРТ (ГА)*. Они представляют альтернативный подход по сравнению с ROI и ICA (Eguiluz et al., 2005; Bullmore, Sporns, 2009; Fair et al., 2009; Behrens, Sporns, 2012; Li et al., 2021). При ГА функциональные нейронные сети рассматриваются как набор узлов, соединенных ребрами. В случае фМРТ покоя регионы интереса (ROI) могут быть представлены в виде узлов, а корреляция между ними - как ребра графов. Затем можно вычислить различные характеристики графа: среднюю длину пути (среднее расстояние между всеми парами узлов) как меру глобальной связности; коэффициент кластеризации, отражающий связность соседних узлов и др. Используя методы ГА, было показано, что мозг обладает топологией «малого мира», которая подразумевает, что каждый узел имеет небольшое число связей, но все же остается связанным со всеми остальными узлами на коротком расстоянии. Это достигается через наличие так называемых критических узлов, которые имеют много связей и обеспечивают высокий уровень локальной связности. Графы «малого мира» имеют высокие коэффициенты кластеризации, что указывает на высокий уровень



локальных связей и в целом короткое расстояние между любыми двумя узлами, то есть малую среднюю длину пути (Salvador et al., 2005; Eguiluz et al., 2005; van den Heuvel et al., 2008; Fair et al., 2009).

Для анализа данных фМРТ покоя используются также *алгоритмы кластеризации*. Они стремятся сгруппировать элементы на основе их сходства в соответствии с релевантными характеристиками зоны интереса. Это касается, например, группировки набора пикселей регионов интереса фМРТ покоя на основе сходства динамики их BOLD-сигналов во времени, используя коэффициент корреляции Пирсона. Примером алгоритма кластеризации является иерархическая кластеризация, которая строит дендрограмму или структурное дерево всех элементов (Cordes et al., 2002). Другие примеры включают алгоритмы k-средних (Golland et al., 2008) и с-средних (Lee et al., 2012). В них каждый пиксель присваивается одному из нескольких кластеров на основе расстояния от центров кластеров, которые, в свою очередь, вычисляются на основе средних значений всех элементов кластера (Lee et al., 2012). Вариациями кластеризации является спектральная (Bellec et al., 2010) и графовая (Van den Heuvel et al., 2008).

Метод *многомерной классификации паттернов* фМРТ покоя (Pereira et al., 2009; Drucaroff et al., 2020) использует ранее выявленные важные паттерны данных на обучающемся наборе для классификации нового набора данных. Например, можно определить специфические наборы паттернов или характеристики для каждой функциональной нейронной сети и использовать их для идентификации сетей уже в новом наборе данных (Nacker et al., 2013). В частности, в исследовании (Dosenbach et al., 2010) фМРТ покоя анализировали для прогнозирования индивидуальной зрелости мозга на основе предварительно полученных групповых данных.

### **1.3.2. Коннективность мозга и функциональные нейронные сети**

Идея о том, что нервная система представляет собой сеть взаимосвязанных нейронов, имеет богатую историю. Изучение анатомии мозга, его клеточных ансамблей и взаимосвязь со всем организмом дало подробную информацию о структурной организации мозга. Исследовательские направления последних лет (1.3.1) нацелены на более точное и подробное картографирование сложных функциональных нейронных сетей человеческого мозга. Технологические достижения в области неинвазивной нейровизуализации предоставляют новые возможности для изучения церебральной структуры и функции (Friston, 2009; Bandettini, 2012). Данные неинвазивной регистрации работы мозга все чаще сочетаются с мощными инструментами моделирования сетей, разработанными для изучения структуры и динамики сложных систем (Karrer, Newman, 2011; Estrada, 2012). Это слияние нейронауки и сетевого анализа открывает новые перспективы для изучения

функции мозга с учетом его сложной сетевой архитектуры (Sporns, 2011; Bassett, Gazzaniga, 2011).

В 2005 г. О. Спорнс и П. Хагман независимо и одновременно предложили термин «коннектом» для обозначения карты нейронных соединений в мозге. (Sporns et al., 2005). В настоящее время коннектом человека рассматривается исследователями как система *структурных и функциональных связей* между различными церебральными отделами, состояние которых оценивается при помощи мультимодальных методов функциональной нейровизуализации (Sporns, 2012; Deco et al., 2015; Анохин, 2021; Дамулин, Струценко, 2021).

*Структурная коннективность* описывает анатомические соединения между нейрональными элементами. В человеческом мозге они, как правило, представлены трактами белого вещества, связывающими кортикальные и субкортикальные области. Структурные связи могут быть как прямыми (моносинаптическими), так и косвенными (мультисинаптическими) (Greicius et al., 2009). У человека структурная коннективность мозга обычно измеряется в виде набора ненаправленных связей (Honey et al., 2009; Deco et al., 2014). Считается, что на более коротких временных шкалах (от секунд до минут) структурная связность относительно стабильна, но на более длительных (от часов до дней) она может подвергаться пластическим изменениям.

Эти структурные (анатомические) связи обуславливают крупномасштабную нейронную динамику, которая может быть представлена в виде паттернов функциональной и эффективной коннективности (Friston, 2011; Smith, 2012).

*Функциональная связность* описывает статистические паттерны динамических взаимодействий между различными областями, также известные как «функциональные» или «нейронные сети», выявляемые и оцениваемые методами нейровизуализации и ЭЭГ в покое и при деятельности. Эффективная связность стремится выявить причинную связность между и внутри сетей (Smith et al., 2009; Park, Friston, 2013; van Straaten, Stam, 2013; Liu et al., 2018).

Функциональная связность, как правило, определяется на основе временных рядов (по данным ЭЭГ, МЭГ, фМРТ) и описывает статистическую взаимосвязь между активностью нейрональных элементов, которая, что важно, не обязательно является причинно-следственной. Ее вычисление может осуществляться различными способами, включая кросс-корреляцию, взаимную информацию или спектральную согласованность. Функциональная коннективность существенно зависит от времени часто изменяется под воздействием сенсорных стимулов и контекста задачи (Stam et al., 2007; Smith et al., 2011; Chang et al., 2013). Важно отметить, что в здоровом мозге именно функциональная

коннективность может изменяться в зависимости от когнитивной задачи или состояния сознания, тогда как анатомическая (структурная) связь остается неизменной. Это свидетельствует о том, что функциональная коннективность является более гибкой и динамической, чем анатомическая связанность, и может быть модулирована в соответствии с требованиями задачи или контекстом окружающей среды.

*Эффективная коннективность* – это третий и все более важный метод анализа и представления функциональных нейронных сетей мозга (Friston, 2011). Она стремится охватить сеть направленных причинно-следственных взаимодействий между нейрональными элементами. Эффективная связность представляет собой генеративную и механистическую модель, объясняющую наблюдаемые данные, выбранную из множества возможных моделей с использованием объективных критериев. В последние годы разработаны графовые модели эффективной связности, наилучшим образом объясняющие эмпирические данные (Friston et al., 2011; Seghier, Friston, 2013).

Хотя наличие в ЭЭГ постоянной спонтанной активности изначально рассматривалось в качестве эндогенно управляемой нейронами, непрерывные гемодинамические флуктуации фМРТ долгое время расценивались как «фоновый шум», который следовало фильтровать и усреднять. Однако обнаружение структурированных корреляций в спонтанных BOLD-сигналах, согласованность их межрегиональных паттернов с образованием ряда нейронных сетей (Greicius et al., 2003; Yeo et al., 2011; Doucet et al., 2011; Power et al., 2011; Cole, Schneider, 2007; Dosenbach et al., 2007, 2008), коннективность (активность) которых ослабевает при деятельности, привели к фундаментальному изменению парадигмы в нейровизуализационных исследованиях человека: отказ от представления головного мозга как «рефлективного органа» и переход к рассмотрению внутренней динамики мозга как доминирующей особенности его функциональной активности (Raichle, 2009, 2010).

При оценке и анализе сетей фМРТ покоя важными аспектами являются воспроизводимость при повторных измерениях и вариабельность между субъектами (Shehzad et al., 2009; Biswal et al., 2010). Для основных из них (N от 7 до 15) показана высокая воспроизводимость в различных выборках здоровых испытуемых (Cordes et al., 2000; Gusnard, Raichle, 2001; Beckmann et al., 2005; Rosazza, Minati, 2011; Катаева и др., 2013). Это свидетельствует о сходстве внутренней функциональной архитектуры головного мозга человека в норме (Corbetta, Shulman, 2002), несмотря на существование определенных различий и исключений между людьми. При исследовании повторяемости воспроизведения сетей покоя фМРТ у одних и тех же испытуемых в течение 1 года (Chou

et al., 2012) было обнаружено, что для 70% исследуемых функциональных сетей коэффициент корреляции внутриклассовой связи составил 0,60.

Общая структура нейросетевых паттернов в основном не меняется при глобальных переходах состояний, таких как пробуждение и сон (Larson-Prior et al., 2009). Хотя некоторые функциональные коннективности могут изменяться в зависимости от опыта, например, в ответ на специфическую сенсорно-двигательную тренировку (Lewis et al., 2009; Tambini et al., 2010). Было показано, что качество функционирования ряда сетей покоя коррелирует с успешностью реализации определенных когнитивных функций в норме (Cordes et al., 2000), а также при патологии ЦНС, как например рассеянный склероз (Rocca et al., 2010), болезнь Альцгеймера (Beltrachini et al., 2015) или болезнь Паркинсона (Сильверстова Е.В., 2015).

Следует отметить, что сети покоя не являются уникальными для человека и обнаружены также у макак, грызунов и других животных (Vincent et al., 2007; White et al., 2011).

Высокая степень воспроизводимости топографии RSN указывает на анатомическую основу их паттернов. Эта концепция была подтверждена с помощью нейрокомпьютерных моделей, (Honey et al., 2007, 2010), в экспериментальных исследованиях на приматах (Vincent et al., 2007; Adachi et al., 2012; Shen et al., 2012), а также при сопоставлении данных МР-трактографии и фМРТ покоя у здоровых испытуемых (Hagmann et al., 2008; Skudlarski et al., 2008; Honey et al., 2009; Van den Heuvel et al., 2009; Greicius et al., 2009). Вместе с тем, соотношения между структурными и функциональными связями являются сложными и нетривиальными. Например, было обнаружено множество функциональных связанностей между парами областей, которые не имели прямой структурной связи. Сетевые модели однозначно указывают на то, что все функциональные коннективности являются результатом комбинации множества динамических влияний, распространяющихся по сети по различным путям, в основном косвенным и проходящим через несколько промежуточных этапов.

Организация динамических колебаний в головном мозге в рамках концепции функциональных нейронных сетей покоя соотносится с предположением о том, что RSN формируются путем усиления и ослабления межрегиональных связей, обусловленных предшествующей совместной активацией и общим набором мозговых зон при выполнении определенной задачи, повторяя их (Nelson et al., 2010; Wig et al., 2011). При этом сила связей между областями модифицируется с помощью механизма, аналогичного гекббовской пластичности (Hebb, 2005). Фактически, паттерны совместной активации, возникающие при выполнении определенной задачи, тесно связаны с функциональной коннективностью

состояния покоя таким образом, что мозг в покое циклически повторяет или «репетирует» паттерны связи, которые затем целенаправленно используются при деятельности (Smith et al., 2009; Laird et al., 2011). Эта идея «репетиции» предполагает, что спонтанная активность мозга проявляет детализированную временную структуру на гораздо более коротких временных шкалах, чем традиционно требуется для обнаружения RSN (несколько минут).

Исследования на компьютерных моделях активности головного мозга в состоянии покоя (resting state) (Honey et al., 2007), а также экспериментальных исследований на людях, макаках и крысах (Chang, Glover, 2010; Smith et al., 2012; Handwerker et al., 2012; Jones et al., 2012; Hutchison et al., 2013; Keilholz et al., 2013; Allen et al., 2014), выявили также критическую роль шума и значимость динамической нестабильности (нестационарности) в возникновении гемодинамических колебаний мозга в состоянии покоя (Ghosh et al., 2008; Deco et al., 2009, 2011; Cabral et al., 2011), подтверждая представления о «репетиционной» функции активности покоя (Deco, Corbetta, 2011; Deco, Jirsa, 2012).

За последние несколько лет нейросетевые исследования в состоянии покоя или при выполнении различных задач достигли существенного прогресса (Fair et al., 2009; Supekar et al., 2009; Hagmann et al., 2010; Power et al., 2010; Hwang et al., 2013; Baum et al., 2020). Они развиваются в рамках проекта «Человеческий коннектом» (Van Essen et al., 2012; Van Essen, Ugurbil, 2012; Elam et al., 2021), устанавливая связи между структурой и динамикой функциональной сети, наследственными, поведенческими и геномными паттернами; создавая общую картину вариабельности в организации нейронных сетей; выявляя особенности коннектома при неврологических и психических расстройствах: болезнь Альцгеймера, Паркинсона, шизофрения, длительные бессознательные состояния в следствие ТЧМТ и другие (Gifford et al., 2020; Ghasemi et al., 2021; Shou et al., 2021; Matsui, Yamashita, 2023).

Вместе с тем, механизмы, которые определяют эти спонтанные колебания активности мозга (ЭЭГ и фМРТ) и их связь с когнитивными процессами, до конца не изучены. Они представляются весьма перспективными в исследовании функционирования здорового мозга, а также в контексте возможной связи с церебральными патологиями.

Посредством специально разработанных методов (раздел 1.3.1) были выявлены от 7 до 15 RSN, которые являются наиболее характерными для здоровых людей и значимы для поддержания сознания человека (Smith et al., 2009; Rosazza, Minati, 2011). К ним относятся (рис. 3): сеть пассивной работы мозга (DMN), сенсомоторная сеть, сеть исполнительного контроля или управляющих функций, зрительные сети, латеральные лобно-теменные сети, слуховая сеть и речевая сеть (Rosazza et al., 2012; Aubinet et al., 2018). Каждая из сетей включает области мозга, разделенные анатомически, но связанные функционально на

основе высокой скоррелированности их гемодинамики. Однако, при церебральной патологии, такой как тяжелая черепно-мозговая травма, эти сети могут быть нарушены (Soddu et al., 2011; Sharp et al., 2014; Gilbert et al., 2018). Некоторые из них рассматриваются в литературе как особенно значимые для восстановления сознания у пациентов с ПБС (Demertzi et al., 2015).

При этом ряд характерных сетей покоя включает в основном области, которые, исходя из их реактивности, можно рассматривать как сенсорные или моторные. Другие RSN включают регионы, характеризующиеся широким спектром реакций на более сложные мультимодальные стимулы и задачи (Yeo et al., 2011; Doucet et al., 2011; Power et al., 2011). Остановимся на описании отдельных функционально значимых сетей покоя более подробно.

***Сеть пассивной работы мозга или режима по умолчанию (Default Mode Network или DMN)*** – является наиболее изученной и находится в фокусе значительного внимания в клиническом и научном исследовательском сообществе.

Исходно была обнаружена в ПЭТ-исследованиях здоровых испытуемых, (Медведев и др., 1996; Raichle et al., 2001; Gusnard, Raichle, 2001), проявляя более высокую активность в состоянии покоя и относительно снижая ее во время выполнения когнитивных или двигательных задач. Впоследствии существование сети DMN было подтверждено во многих фМРТ исследованиях (Greicius et al., 2003; Damoiseaux et al., 2006; van den Heuvel et al., 2008). Активизация областей DMN обычно отрицательно коррелирует с активностью других зон, которые возбуждаются при выполнении сложных задач (Fox et al., 2005).

Сеть DMN включает в себя области предклинья/задней поясной извилины, латеральной теменной коры и медиальной префронтальной коры (рис. 3, 1). Показано также, что области предклинья/задней поясной извилины (задний компонент сети) проявляют выраженную корреляцию в своем активационном паттерне с лобным компонентом DMN. Вместе эти три области образуют ядро сети (Fransson et al., 2008). При этом предполагается, что задний компонент DMN является связующим звеном между другими областями сети и играет роль посредника в их взаимодействии (Cavanna, Trimble, 2006).

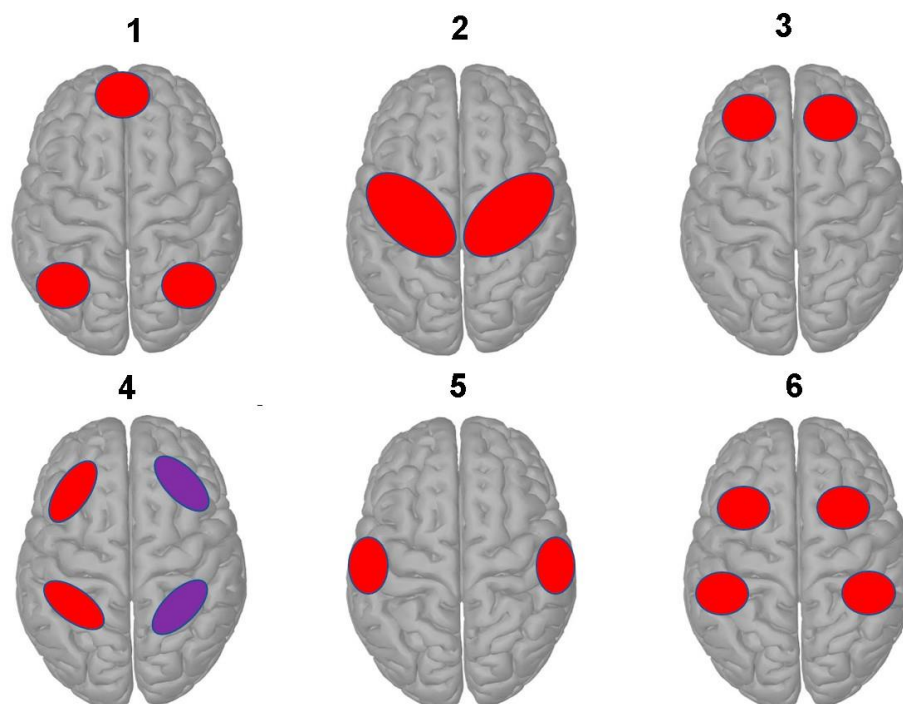


Рисунок 3. Кортиковые проекции функциональных нейронных сетей покоя фМРТ, относимых к числу значимых для восстановления угнетенного сознания.

1 – сеть DMN, 2 – сенсомоторная, 3 - управляющих функций (или исполнительного контроля); 4 – лобно-теменные (левая и правая); 5 – слуховая; 6 – речевая.

В литературе лобный компонент DMN связывается с самосознанием (self-consciousness) (Gusnard et al., 2001; Qin, Northoff, 2011), тогда как ее каудальный компонента (в частности, задняя цингулярная кора) менее функционально специфичен и причастен к обработке как индивидуальных, так и просто знакомых стимулов (Qin, Northoff, 2011). По данным (Li et al., 2007), сеть DMN (особенно в области предклинья) активируется, когда внимание сфокусировано на внутренние переживания и отвлечено от внешних раздражителей. В то же время согласно (Raichle, 2015), каудальная часть сети DMN причастна к формированию динамического баланс между фокусировкой внимания и эмоциональным статусом испытуемого. Это свидетельствует о роли DMN в регуляции внимания: включении в случаях, когда внешние задачи и раздражители не требуют его сильной концентрации.

Однако дополнительные исследования показали, что DMN (а именно предклинье и медиальная лобная извилина) может активироваться и во время выполнения задач (Hampson et al., 2006), в частности, с активацией рабочей памяти. Последнее может объясняться представлениями о связи основных компонентов DMN с гиппокампом (Greicius et al., 2004). Исследование (Hasson et al., 2009) выявило, что схема коннективности компонентов DMN изменяется в ответ на когнитивную задачу, которая выполнялась

непосредственно перед регистрацией фМРТ. Все эти данные указывают на возможную роль сети DMN в контроле выполнения активных задач (Esposito et al., 2006), отражая ее гибкость и многофункциональность.

Показано, что согласованные флуктуации BOLD-сигналов сети DMN сохраняются в условиях понижения уровня сознания здорового человека, таких как легкий сон (Horowitz et al., 2008, 2009). Во время глубокого сна общая когерентность этой сети также сохраняется, однако наблюдается заметное снижение связей между областями медиальной префронтальной коры и теменными зонами. Это свидетельствует о том, что сеть режима по умолчанию играет важную роль в поддержании базовых мозговых функций даже во время сна и других модифицированных состояний сознания.

Таким образом, особенности активности сети DMN проявляются в следующих аспектах: 1) важная роль не только при пассивном, но и активном функционировании мозга; 2) зависимость от уровня сознания; 3) влияние предшествующей покою задачи.

В этой связи, наряду с исследовательским интересом к пониманию роли DMN в контроле и регуляции различных типов познавательных функций, все представленные данные обосновывают клинический интерес к изучению этой сети, в том числе, в случаях патологического угнетения сознания. Если наличие коннективности между лобными (передними) и затылочными (задними) ее компонентами в состоянии покоя является показателем определенных когнитивных способностей, то сила данной связи может обладать диагностической ценностью при различной церебральной патологии.

#### ***Соматосенсорная (sensorimotor) сеть фМРТ покоя.***

Моторный и соматосенсорный гомункулус широко известны в области нейронауки благодаря пионерским исследованиям Шеррингтона, а затем Пенфилда (Sherrington, 1952; Penfield, Jasper, 1954). Специфическая цитоархитектоника этих областей более ста лет описана Бродманном в качестве полей 1-4. Первичная моторная (M1) и соматосенсорная (S1) кора, расположенные в пре- и постцентральных бороздах, соответственно, воспроизводимы у людей и учитываются при нейрохирургических вмешательствах во избежание двигательных нарушений. Сенсомоторная (или соматосенсорная) сеть фМРТ покоя (рис. 3, 2) включает в себя выше указанные области (прецентральную и постцентральную извилины), а также дополнительную моторную кору, которая при нарушениях может вызывать временные расстройства двигательной активности. Эта сеть была первой идентифицированной RSN (Biswal et al., 1995). Затем наличие синхронных спонтанных гемодинамических колебаний между первичными и высшими соматосенсорными областями было подтверждено другими исследователями (Beckmann et al., 2005; De Luca et al., 2006; Power et al., 2011; Smith et al., 2009; Yeo et al., 2011).



При этом связь между данной сетью фМРТ и сенсомоторными функциями основана как на анатомических, так и на функциональных данных. Исследования показали, что активность сенсомоторной коры в состоянии покоя коррелирует с латерализацией активности во время выполнения активной задачи, такой как постукивание пальцем (De Luca et al., 2005), либо самостоятельным или пассивным (с помощью другого человека) сжиманием-разжиманием пальцев одной руки в кулак (Болдырева и др., 2014). Это означает, что активность сенсомоторной сети фМРТ покоя отражает нейронную активность, потенциально сопряженную с выполнением двигательных задач в плане поддержания достаточного и стабильного активационного «тонуса» этих областей.

**Слуховая (auditory) сеть фМРТ покоя** (рис. 3, 5) представлена первичной слуховой корой (A1) обоих полушарий и некоторыми периферическими слуховыми областями, преимущественно расположенными в инсуле и верхней височной извилине (Sadaghiani et al., 2009). Эта сеть играет важную роль в восприятии и обработке звуковых сигналов. Первичная аудиторная кора является ключевой областью, ответственной за первичную обработку звуковой информации. Слуховая сеть имеет особое значение в контексте предоперационного планирования, связанного с языковыми функциями.

***Речевая (speech) сеть фМРТ покоя.***

Существует немало активных парадигм фМРТ исследований, в которых при восприятии речи или ее вокализации выявляется активизация, интеграция и координация между зонами мозга (и их соответствующими сетями), связанными с различными речевыми процессами: восприятием звука, кодированием памяти, семантической обработкой, подготовкой к двигательной реализации и произнесением слова (моторные зоны) и другие (Heim, 2005; Price, 2010, 2012; Simonyan, Horwitz, 2011). До недавнего времени именно использование довольно сложных экспериментальных дизайнов было основным подходом в исследованиях по определению нейрональных коррелятов речи и контроля языка (Sörös et al., 2006; Eickhoff et al., 2009), восприятия звука (Schön et al., 2010; Rogalsky et al., 2011; D'Ausilio et al., 2012), семантической и синтаксической обработки (David et al., 2011; Seghier, Price, 2012) у людей. Важно, что лишь недавно стало рассматриваться взаимодействие между различными функциональными компонентами в сетях, контролирующих речь вообще. Оказалось, что сети произношения и восприятия речи существенно перекрываются (Parathanassiou et al., 2000) и взаимосвязаны в верхней и средней височной, угловой, нижней лобной извилинах, височном полюсе, премоторной и медиальной передней коре головного мозга, прекунеусе, инсуле, таламусе, хвостатом ядре (Silbert et al., 2014). При этом контроль за произношением речи обеспечивается межсетевой координацией в таких областях как борозда Гешля, теменная кора, дополнительная

моторная кора (van de Ven et al., 2009). Наряду с этим значимым в контроле произношения речи является перекрытие сети левой задней верхней височной извилины и вентральной передней париетальной доли, которые контролируют произношение речи (Simmonds et al., 2014). Кроме того, выделена специфическая лево-латерализованная фронтально-париетальная сеть, которая представляет собой основные компоненты речевой сети – задний височно-теменные слева, и переднебоковые лобные (могут присутствовать в обоих полушариях), в рамках перекрывающихся сетей, отвечающих за когнитивный и лингвистический контроль. Речевая сеть активируется во время произношения речи, но не во время счета, невербального принятия решений (Geranmayeh et al., 2014). Тем не менее, несмотря на эти последние достижения, до сих пор неясно, как точно происходит интеграция между несколькими крупномасштабными сетями при обычной речи. Кортикальные проекции речевой сети фМРТ в состоянии покоя представлены на рисунке 3, б.

Задний височно-теменной компонент речевой сети включает в себя среднюю и верхнюю височные извилины, и угловую извилину, которые связаны с языковой обработкой. Это касается зон, вовлеченных в чтение, когда важную роль играет взаимодействие задней части средней височной извилины с лобным компонентом речевой сети (нижняя лобная извилина). Фактически, задняя часть средней височной извилины, которая, как было показано, обладает собственной значимостью для понимания языка (Dronkers et al., 2004), демонстрирует сходный паттерн функциональной коннективности в состоянии покоя с остальными структурными составляющими речевой сети (Turken, Dronkers, 2011).

**Сеть исполнительного контроля или управляющих функций (*executive control*) (УФ)** представлена на рисунке 3, 3. Она идентифицируется в медиальной лобной извилине, верхней передней извилине и передней поясной коре. В некоторых случаях к ним относят также боковые теменные области (Damoiseaux et al., 2006). В целом это регионы мозга, которые обычно участвуют в задачах, связанных с так называемыми исполнительными функциями: контрольные процессы двигательной активности и поведения в целом, а также рабочая память (Hampson et al, 2006; Wang et al, 2010). Было показано, что внутренняя коннективность во всей этой сети коррелирует с результатами когнитивного теста прокладывания пути («trail making test»), оценивающего исполнительные функции (Seeley et al., 2007). Полученные результаты указывают на связь между индивидуальными различиями основных характеристиках когнитивной функции с одной стороны и изменчивостью внутренней коннективности сети УФ – с другой.

**Лобно-теменные сети (*fronto-parietal*)**, иногда называемые также сетями фронтально-париетального контроля (рис. 3, 4), включают определенные области головного мозга,

расположенные симметрично в обоих полушариях в нижней лобной и медиальной лобной извилинах, области предклинья, нижней теменной угловой извилины. Считается, что каждая из этих сетей отвечает за контрольные процессы, направленные на достижение поставленных целей, а также связанные со вниманием. Такие процессы обычно называют исполнительным или когнитивным контролем. То есть сети УФ и лобно-теменные вместе составляют общий комплекс (Dosenbach et al., 2007). Кроме того, предполагается, что лобно-теменная сеть выступает в качестве посредника между всеми другими RSN, обеспечивая их гибкое взаимодействие и координацию (Dosenbach et al., 2007; Cole et al., 2013). Также предполагается, что лобно-теменная сеть связана с различными функциями, такими как память, внимание, речевые и зрительные процессы (Fox et al., 2005). Так, при исследовании функциональной коннективности фМРТ покоя была выявлена корреляционная карта с зоной Брока, включающая медиальную лобную и угловую извилины (Hampson et al., 2006). Или же было показано, что активность данной сети в покое зависит от предварительного сенсомоторного обучения до регистрации данных (Albert et al., 2009): лобно-теменная сеть модулируется предварительным двигательным обучением, которое, видимо может оставлять так называемый «след памяти». Стоит отметить, что с данной сетью может быть сопряжено функционирование фронто-париетального пространства, необходимого для сознательной деятельности (Thibaut et al., 2012).

Стоит отметить, что в настоящее время активно исследуются и другие сети, не имеющих корковые проекции, что не позволяет сопоставлять их с данными ЭЭГ. При этом сети внимания имеют часть корковых проекций, но их значимость связана с глубокой локализацией. Выделяют несколько *сетей внимания*:

1) **Задняя сеть внимания** (Dorsal Attention Network, DAN) включает область межпариетальной борозды и фронтальное поле зрения. Ответственна за исполнительный контроль, активируясь во время целенаправленных задач: вождение в незнакомом районе и активный поиск адреса или уличного знака. (Fox et al., 2006).

2) **Вентральная сеть внимания** (Ventral Attention Network, VAN) включает височно-теменную и вентральную лобную кору. Занимается обнаружением значимых сигналов, то есть тех, которые выделяются из окружающей среды (Fox et al., 2006; Seeley et al., 2007). Отвечает за направленное снизу-вверх внимание, основанное на стимулах: быстрая реакция на нажатие тормоза; бессознательное, автоматическое уклонение при приближении брошенного мяча. По мнению некоторых авторов, значительное перекрытие сети с речевыми областями (Брока и Вернике) обусловило ее дополнительное название - «языковой сети» (Power et al., 2011).

**Сеть определения значимости – salience network-** включает переднюю островковую долю и заднюю латеральную поясную кору (Sridharan et al., 2008; Vanover et al., 2021).

Данная сеть выполняет функцию динамического переключателя между сосредоточением на себе и внутреннем мире (сеть DMN) и направленным вниманием к внешним стимулам, поддерживаемым латеральными лобно-теменными сетями и сетью УФ. К этому имеют отношение многие подкорковые структуры, в том числе миндалина, входящие в состав сети определения значимости (Chong et al., 2017; Seeley, 2019). Играет важную роль в обработке вознаграждения, эмоций, мотивации, боли (Menon, 2015). Особую роль в сети определения значимости играет островковая доля (инсула), которая выступает в роли «стража» исполнительного контроля: интегрируя сигналы от организма с внешними стимулами; регулируя автономные реакции и селективно усиливая значимые стимулы; влияя как на сеть управляющего контроля, так и на DMN (Uddin, 2015).

В заключение можно привести также представления некоторых исследователей о том, что в головном мозге существуют две крупные противоположные системы. Одна включает сеть пассивной работы мозга. Другая состоит из систем внимания или задачно-ориентированных комплексов, которые включают такие нейронные сети как соматосенсорную, зрительную или лобно-теменные, ответственные за внимание. При этом используются дополнительные термины для обозначения данных систем: «задачно-позитивные» и «задачно-негативные» (Zhang et al., 2011; Chai et al., 2012), а также «внутренние» и «внешние» (Golland et al., 2008; Doucet et al., 2011).

### **1.3.3. Клинические возможности оценки функциональной связанности при ПБС**

В последние годы исследователей привлекает оценка уровня межсетевой коннективности. По данным ряда авторов, она важна в формировании интегративной деятельности мозга, включая восстановление угнетенного сознания (Труфанов и др., 2020; Киреев и др., 2021; Радутная, Майорова, 2023; Seguin et al., 2023). Главным образом эти работы касаются вычисления показателей гемодинамических сигналов между структурами заданных масок, включающих компоненты разных сетей фМРТ.

Изучение функциональной коннективности по данным разных методов исследования в состоянии покоя является важным по двум причинам.

Во-первых, спонтанная активность представляет собой наиболее энергоемкий компонент нервной деятельности: она потребляет более 80% от всех энергетических ресурсов головного мозга (Raichle, Mintun, 2006), тогда как при выполнении заданий, включая когнитивные - 5% (Raichle, 2010). Эта базовая активность нейронов поддерживает

сигнальные нейрональные процессы, обеспечивая тем самым интеграцию информации, поступающей как из внутренней, так и из внешней среды. Поэтому при всесторонней оценке мозговых функций анализ спонтанной активности является не менее важным, чем активность, вызванная выполнением конкретной задачи или стимулом.

Во-вторых, исследования состояния покоя предоставляют уникальную возможность изучения функциональной коннективности без активного участия пациентов с разными диагнозами, что особенно удобно в изучении тех областей головного мозга, которые не взаимодействуют явно между собой, и где могут быть ограничения в достижении адекватного уровня возбуждения или активации. При этом неподвижность пациента в данном случае также является важным аспектом при изучении состояния покоя, так как движения могут вызывать артефакты и искажения сигнала, что в свою очередь затрудняет обнаружение и анализ компонентов спонтанной активности.

Хотя изначально функциональная связанность использовалась как инструмент исследования функциональной архитектуры головного мозга здоровых испытуемых, уже после первых публикаций стали открываться многочисленные потенциальные возможности клинического применения. В настоящее время много исследовательских групп используют функциональную коннективность фМРТ в состоянии покоя (resting state) для исследования различных психиатрических и неврологических расстройств.

Применение концепции функциональной коннективности в состоянии покоя активно используется в клинике длительных посткоматозных бессознательных состояний. Как уже упоминалось ранее (раздел 1.1.1. - 1.1.2.), к ним относятся вегетативное состояние/UWS, а также акинетический мутизм/MCS-, которое определяется наличием нерелевантных поведенческих проявлений, хотя пациенты при этом остаются неспособными к коммуникации. Одной из основных клинических проблем пациентов с ПБС является трудность в постановке точного клинического диагноза, основанном преимущественно на оценке поведения. Ошибки при этом могут достигать 40% случаев (Schnakers et al., 2009). В последнее время методы функциональной нейровизуализации были применены для исследования возможности обнаружения остаточной когнитивной обработки у таких пациентов. Некоторые исследования показали, что эти методы могут выявлять остаточные когнитивные функции и признаки осознания у пациентов в ВС и АМ (Owen et al., 2006; Bodien et al., 2017; Rizkallah et al., 2019). Информация о функциональной коннективности головного мозга между различными областями мозга, основанная первоначально на данных метода ЭЭГ (раздел 2.), а затем и фМРТ (раздел 3.), используются для диагностики, а также прогнозирования развития ПБС и способна существенно дополнять клиническую оценку.

При этом анализ фМРТ покоя зачастую является оптимальным подходом для определения степени сохранности целостной внутренней работы головного мозга у пациентов с ПБС и изучения в этой связи мозгового субстрата функции сознания.

Так, в исследовании (Cauda et al., 2009) у трех пациентов, находящихся в вегетативном состоянии/UWS, с помощью метода ICA была выявлена сеть DMN, характеризующаяся, однако, более низкой интенсивностью по сравнению со здоровыми испытуемыми. Кроме того, у одного из пациентов были сохранены также зрительные и сенсомоторная сети. Интересно, что по предварительным результатам, пациенты характеризовались большей левосторонней функциональной активностью по сравнению с контрольной группой. Данное обстоятельство может рассматриваться в контексте гипотезы о том, что процессы самосознания (вероятно, редуцированные при ПБС) теснее связаны с интегральной функцией правого полушария (Decety et al., 2003; Velichkovsky et al., 2018). Это важное наблюдение значимо для понимания основных аспектов самосознания и его связи с мозговой активностью.

Boly et al., 2009 также демонстрировали у пациента в состоянии UWS наличие сети пассивной работы мозга, но с существенно сниженной интенсивностью по сравнению с контрольной группой. Было обнаружено, что отдаленные области, например, префронтальная кора, нижняя лобная извилина, демонстрируя наличие активности, находятся, однако, в обратной корреляции с областью предклинья. Важно отметить, что связи между таламусом и корой отсутствовали. Эти результаты подчеркивают изменения в региональных соотношениях функциональной связи между ключевыми мозговыми процессами при ВС. Подтвержденное в исследованиях (Tononi, 2004; Noirhomme et al., 2010) отсутствие таламо-кортикальной коннективности у пациентов в вегетативном состоянии поддерживает предположение о важности целостности этих функциональных связей для восстановления сознания (Lutkenhoff et al., 2015).

При ICA анализе фМРТ покоя у пациентов в коме, вегетативном состоянии и MCS (Vanhaudenhuyse et al., 2009) авторы идентифицировали сеть DMN, хотя и сниженной (по сравнению с нормой) интенсивности. Подчеркнуто, что интенсивность активности этой сети была пропорциональна степени нарушения сознания. Особую значимость при статистическом сравнении обнаружила область предклинья (Легостаева и др., 2022) также выявили значимую положительную статистическую связь между сигналом задней части поясной и правой ангулярной извилин сети DMN и баллом CRS-R при ПБС. Вместе с тем, в исследовании (Шарова и др., 2020) показано, что снижение уровня сознания пациентов с ТЧМТ (от ясного до хронического вегетативного состояния) сопровождается редукцией конвекситальных компонентов DMN, в первую очередь лобных (anterior DMN), не

выраженной при вегетативном состоянии. В то же время представленность каудального компонента DMN (в частности, задней цингулярной коры), у пострадавших с угнетенным сознанием сохраняется.

Таким образом, некоторая противоречивость литературных данных о проявлениях компонентов сети DMN при ПБС требует дальнейших исследований. Вместе с тем более адекватным и интересным представляется анализ не одной, а нескольких сетей покоя фМРТ, предположительно значимых для восстановления угнетенного сознания. По данным (Demertzi et al., 2015), это сети DMN, фронто-париетальные, аудиторная, оценки значимости, сенсомоторная и зрительные. Согласно (Aubinet et al., 2018), к их числу относится также речевая сеть. По данным (Радутная, Майорова, 2023) весьма перспективным является не только анализ отдельных сетей, но также и межсетевой функциональной коннективности.

Вместе с тем, важно отметить наличие существенных объективных и субъективных ограничений, имеющих у пациентов с ПБС для проведения фМРТ исследований: наличие металлических конструкций в теле, длительная вынужденная неподвижность, индивидуальная непереносимость и др. В этой связи наряду с оценкой коннективности фМРТ покоя перспективным представляется анализ связей ЭЭГ, информативность которой в контексте проблематики показана ранее (**раздел 2.**) (Шарова и др., 2008, 2014; Rapp et al., 2015; Demertzi et al., 2019). Сопоставление показателей коннективности фМРТ и ЭЭГ в состоянии покоя в норме и при посттравматическом угнетении сознания имеет при этом как теоретическое, так и практическое (клиническое) значение.

#### **1.4. Слуховые стимулы разной сложности в оценке деятельности мозга в норме и патологии**

Наряду с исследовательской парадигмой покоя (**раздел 3.2.**), во многих исследованиях состояния сознания используются подходы, основанные на сенсорной стимуляции разные модальности (Martinez et al., 2015; Stefan et al. 2018; Naro et al., 2018; van den Brink et al., 2018; Wang et al., 2019). Они могут включать звуковые, визуальные, обонятельные, тактильные стимулы, а также ментальные образы, и исследуют ожидаемые церебральные реакции на эти стимулы (Kotchoubey et al., 2005; Cruse et al., 2011; Guger et al., 2017; Schneider et al., 2018; Cacciola et al., 2019; Badia et al., 2018; Xu et al., 2019; Huang et al., 2019). Измерение и изучение функциональных нейронных сетей при различных когнитивных и моторных нагрузках также имеет важное значение, поскольку эти компоненты составляют основу сознания (Lee et al., 2018). Вместе с тем данный подход может быть информативным в плане изучения целостности сенсорных проводящих путей у пациентов в бессознательных состояниях.

В исследованиях, связанных с оценкой сознания при патологии, используют две методические парадигмы: активную (Boly et al., 2007; Cruse et al., 2011; Schorr et al., 2015; Xiao et al., 2018; Xu et al., 2019; Huang et al., 2019) и пассивную (Mantini et al., 2007; Sebastiano et al., 2015; Luauté et al., 2018; Li J. et al., 2018; Portnova, Atanov, 2019; Formisano et al., 2019). Активная парадигма основана на предъявлении сложных стимулов или заданий (включая воображаемые действия) и требует внимания и активного участия испытуемого, что может быть сложным для пациентов в бессознательных состояниях. Самым известным примером является представление игры в теннис и пространственных перемещений по своему дому (Owen et al., 2006). При сопоставлении «игры в теннис» с состоянием покоя и выполнением задачи «навигации по дому» у всех участников отмечалась активация как левой, так и правой дорсомедиальной области, а также нижней теменной доли. Также активно используются представление активных действий (Bekinschtein et al., 2011), подсчет количества раз целевого слова из озвученного списка (Monti et al., 2009, 2015), проговаривание про себя названий, демонстрирующихся на экране или специальных очках, объектов (Rodriguez Moreno et al., 2010) и др.

Примером слуховой пассивной парадигмы является прослушивание ряда имен, в котором обязательно присутствует имя пациента (Laureys et al., 2007). Здесь также возможны вариации, когда в данной парадигме участвуют близкие люди пациента, таким образом знакомый голос озвучивает весь список имен (Qin et al., 2010; Wang et al., 2015). Дополнительно анализ восприятия разных музыкальных стимулов (активация на фМРТ височных зон (предположительно слуховой нейронной сети), как и у группы нормы (Okumura et al. 2014; Heine et al. 2015).

Пассивные парадигмы не требуют от пациента выраженной поведенческой реакции, однако предполагается концентрация внимания, обнаружение и оценка значимости (или модальности) стимула, а также воспроизводимые реакции мозга на стандартные стимулы. Таким образом, реакция мозга на них включает многоуровневые изменения, начиная от сенсорного восприятия и до более высокоуровневых когнитивных процессов, таких как осознание стимулов. Разные нейрофизиологические исследования показали, что пациенты в длительных бессознательных состояниях могут сохранять некоторые критические когнитивные способности, к которым относится, в частности, обработка слуховой информации (Boly et al., 2004, 2005, 2008; Giacino et al. 2006). Особенности церебральных реакций и вовлеченность в них перечисленных механизмов зависят, вероятно, от уровня угнетения сознания и характера повреждения головного мозга.

При использовании методов фМРТ и более доступного - ЭЭГ для оценки реакций мозга на различные сенсорные стимулы можно получить дополнительную информацию о



состоянии и функционировании головного мозга, особенно у пациентов в различных бессознательных состояниях. В зависимости от используемого стимула, их можно классифицировать как слуховые, зрительные, тактильные, обонятельные. Отмечается, что эмоциональный контекст (знакомые стимулы до ТЧМТ) вызывает более сильные реакции, чем нейтральные стимулы (Ninomiya et al., 1998; Di et al., 2007; Sharon et al., 2013; Xiao et al., 2018; Luauté et al., 2018; Huang et al., 2019). В ряде исследований использовали значимые и эмоционально связанные стимулы, такие как собственное лицо испытуемого, знакомые лица, эмоциональные видеоролики, собственное имя пациента, повествование в знакомом голосе (близких родственников), а также любимая музыка или духи.

Реакции на внешние стимулы могут быть оценены с использованием различных методик, например, ЭЭГ, фМРТ, позитронно-эмиссионная томография, электромиография и другие. При значительном числе фМРТ исследований у пациентов с ПБС (Bekinschtein et al., 2004; Perrin et al., 2006; Boly et al., 2007; Schnakers et al., 2008; Monti et al., 2013; Okumura et al., 2014), следует учитывать наличие ограничений в применении этого метода. Показано, что для пациентов, находящихся в длительных бессознательных состояниях, использование ЭЭГ является наиболее подходящим методом, так как он неинвазивен, малозатратен, широко распространен, а также может быть легко применен непосредственно у постели пациентов (**раздел 2.**). При этом, вызванные потенциалы (**раздел 2.1.**) являются наиболее распространенными ЭЭГ-откликами на задачи, основанные на сенсорной стимуляции (Bekinschtein et al., 2004, 2009; Kotchoubey et al., 2005; Vanhaudenhuyse et al., 2010; Окнина и др., 2011; Chennu et al., 2013; Schorr et al., 2015; Castro et al., 2015; Beukema et al., 2016; Zhang et al., 2017; Guger et al., 2017; Xiao et al., 2018; Kempny et al., 2018; Badia et al., 2018; Formisano et al., 2019). Основной причиной широкого использования ВП является то, что при традиционной записи ЭЭГ бывает очень сложно обнаружить малые и тонкие изменения, вызванные сенсорной, двигательной или когнитивной активностью, так как эти активности затеряны в сигнале ЭЭГ (Vanhaudenhuyse et al., 2008). Для решения этой проблемы, обычно повторные ответы ЭЭГ на стимул усредняются, и это позволяет выявить событийно-зависимую активность мозга, известную как ВП, в то время как спонтанная активность мозга исключается. Вызванные потенциалы позволяют изучать временные характеристики обработки информации, начиная с ранних/коротколатентных и продолжая среднелатентными и длиннолатентными.

Слуховая модальность привлекает особое внимание среди различных методов сенсорной стимуляции, поскольку она более удобна для изучения реакций мозга у пациентов в бессознательных состояниях по сравнению с остальными. Причем в

исследованиях используют стимулы разной сложности – от простых тонов, до прослушивания музыкальных или песенных отрывков.

Исследования реакций мозга на слуховые стимулы разной сложности с применением нейровизуализации показали, что прослушивание музыки активирует различные области мозга, включая лобные, височные, теменные, лимбические и мозжечковые структуры, которые связаны с такими процессами, как память, внимание, обработка информации, двигательная система (Altenmüller, Schlaug, 2013). У здоровых испытуемых прослушивание сложных слуховых стимулов (музыкальные или песенные отрывки) приводит к улучшению когнитивных, а также двигательных функций и настроения. Недавние исследования у пациентов в длительных бессознательных состояниях показали, что они способны реагировать на болезненные крики других людей (Yu et al., 2013; Портнова и др., 2013). У этих пациентов наблюдалась активация «матрицы боли», которая включает сенсорную и эмоциональную подсистемы, отвечающие за болевые ощущения и неприятные эмоциональные реакции на боль. Показано также, что пациенты с ПБС могут проявлять кортикальные изменения в ответ на речевые стимулы (Coleman et al., 2007). Было обнаружено, что речь близких людей вызывает сильную активацию лимбической системы, особенно амигдалы, по сравнению с незнакомой или нейтральными фразами (Eickhoff et al., 2008). Это согласуется с данными исследования акустического вызванного потенциала, показавшего, что у пациентов в длительных бессознательных состояниях компонент P300 чаще появляется при прослушивании слова «мама», чем на простой тон (Signorino et al., 1997).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что прослушивание знакомых стимулов не только активирует когнитивную, но и эмоциональную обработку информации. Активация лимбических и кортикальных областей подтверждает предположение о возможном повышении осознания в таких случаях. Исследование реакций мозга на эмоциональные стимулы у пациентов в ВС и АКМ имеет важное значение, поскольку оценка осознания не может быть полной без учета влияния когнитивных процессов на субъективный эмоциональный опыт (Sharon et al., 2013). Эмоция является ключевым компонентом, который влияет на взаимодействие с окружающей средой.

В связи с многообразием методов оценки, выбор методологии имеет особую важность. Активные парадигмы могут использоваться для сравнения пациентов с нарушениями сознания и здоровыми испытуемыми. Некоторые пациенты с более высоким уровнем сознания могут даже отвечать на простые вопросы типа «да» или «нет», выполняя различные задания. Активные парадигмы также полезны для определения сознательных

пациентов, которые были неправильно диагностированы по различным шкалам, но показали положительные результаты в активных парадигмах фМРТ (Naci, Owen, 2013).

Помимо выбора метода исследования, важно также выбрать надежный стимул. Из анализа литературы видно, что в сравнении с другими стимуляциями слуховые стимулы имеют потенциальную роль в улучшении состояния сознания. Следует отметить, что парадигмы прослушивания собственного имени и предпочитаемая музыка являются наиболее эффективным выбором (Heine et al., 2015; Wu et al., 2018). ЭЭГ-исследование, проведенное на 16 пациентах (5 с UWS, 11 с MCS), показало, что на групповом уровне не было значительной разницы в ответе пациентов с нарушением сознания на свое имя и на имя другого человека (Кемпу et al., 2018). Однако у 4 из 15 пациентов были значительно различающиеся реакции при прослушивании собственного имени и имени других людей на индивидуальном уровне, и у двух из этих пациентов наблюдались схожие реакции с контрольной группой.

Другое исследование с применением фМРТ, в котором использовались голос матери пациента и голос незнакомца, чтобы прочитать одну и ту же историю, показало, что в сравнении с незнакомым голосом активация мозга была более интенсивной при условии привычного звука. Голос матери пациента активирует комплекс миндалин (структуру, отвечающую за эмоции), а также прямо связанные с ней области, такие как инсула (Bekinschtein et al., 2004). Эти данные подтверждают значимость выбора стимула для более точной оценки состояния пациентов с ПБС.

В последнее время активно проводятся исследования, изучающие реакции головного мозга на сложные или реалистичные, социальные звуковые стимулы – музыка, речь, песни (Perrin et al., 2015; Huang et al., 2015). В отличие от оценки реакции на простые стимулы, которая помогает определить сохранность прежде всего внимания, реакции на сложные стимулы предполагает анализ сохранности взаимодействия мозговых центров, ответственных за осознанную обработку информации; провокацию также эмоциональных реакций, поскольку эти стимулы являются неотъемлемой частью социальной жизни человека. Среди реалистичных стимулов, широко применяемых в исследованиях, используют видеоряды, песни, музыку и речь (Yu et al., 2013). Особое внимание уделяется песням, которые объединяют музыку и речь.

Первым опубликованным исследованием в области влияния музыкальных стимулов как терапевтического воздействия была статья Boyle M. E. и Greer R. D. (1983), в которой были исследованы эффекты музыки у пациентов, находившихся в вегетативном состоянии. Эта парадигма была активной, поскольку пациентам давали определенные устные инструкции, чтобы они выполняли следующие действия:

1. Двигать головой в стороны или двигать пальцами.
2. Сжимать веки.
3. Двигать ртом.

После успешного выполнения команды в течение 15 секунд, пациентам предоставлялась возможность прослушать записанный музыкальный фрагмент, выбранный их родственниками. Результаты этого эксперимента показали, что музыка может служить мотивирующей наградой, однако они также поднимают вопрос о способности таких пациентов проявлять целенаправленные реакции.

Проведение этого исследования способствовало корректировке первоначального клинического диагноза пациентов. Впоследствии были разработаны различные методологические подходы и модели для выявления и интерпретации реакций пациентов именно на натуралистические стимулы. Их можно разделить на две основные категории:

1. *Музыкальная* модель предполагает, что важную роль в поддержании и стимулировании пения и терапевтического восстановления играет дыхание (Aldridge, 2001). Реакция пациента на музыку объясняется связью с его собственными физиологическими ритмами, такими как дыхание, с целью снижения десинхронизации между состоянием пациента и мелодией. В статьях, где подробно описываются воздействия музыки на сердечный ритм, дыхание, ЭЭГ, произвольные движения, а также их влияние на восстановление сознания, отсутствуют ссылки на методы контроля случайных изменений (O'Kelly, Magee, 2013).

2. В рамках *поведенческой или практической* модели реакция пациента направлена на достижение результата, то есть он выполняет действие, которое подкрепляется мотивационными, социальными и эмоциональными характеристиками стимулов (Magee, 2005). В последние годы эта модель получила большее внимание, и появилось все больше исследований, в которых использовалось прослушивание музыкальных отрывков в качестве «вознаграждения». Исследование (Gold et al., 2019), например, показало, что применение музыкальных стимулов в качестве награды стимулирует обучение у испытуемых и приводит к активации участков прилежащего ядра, отвечающих за вознаграждение и наслаждение прослушиванием музыки.

Прослушивание реалистичных стимулов приводит к активации как кортикальных, так и подкорковых структур мозга. Этот процесс начинается с воздействия на периферические отделы слуховой системы (волосковые клетки улитки внутреннего уха), продолжается через продолговатый мозг и заканчивается в слуховой коре, расположенной в височных областях головного мозга (поля 22, 41, 42 по Бродману). Активация указанных структур связана также с усилением внимания и вовлечением таких областей, как передняя

поясная извилина, таламус, дорсолатеральная часть префронтальной ассоциативной коры (поля 9 - 12 по Бродману). Кроме того, эмоциональный компонент также активируется, отвечающий за настроение. Эта эмоциональная сеть включает лимбические и паралимбические системы (нижние области лобных долей, поясную извилину, амигдалу, средний мозг, гиппокамп). Данная модель базируется на *гипотезе «эмоционального возбуждения»* (Husain et al., 2002).

Как упоминалось ранее, индивидуально подобранные стимулы повышают вероятность обнаружения церебральной реакции у пациентов (Perrin et al., 2015). Из-за сложности структуры самих реалистичных стимулов, их невозможно полностью стандартизировать по физическим параметрам, таким как высота, длительность, интенсивность, тембр, эмоциональная окраска (Романов и др., 2011). Это означает, что стандартные методы анализа ВП и ЭЭГ неприменимы для изучения таких стимулов, поскольку их длительность и влияние на мозг имеют недостаточную продолжительность.

Таким образом, прослушивание стимулов разной сложности, как форма сенсорной стимуляции, имеет потенциал эффективно создавать благоприятную когнитивную среду для пациентов в длительных бессознательных состояниях, способствуя их восстановлению. Подобная стимуляция может быть использована также в качестве диагностического инструмента или ориентира для оценки текущего состояния сознания пациентов. В последнее время научное сообщество все больше осознает его значимость в клинической практике (O'Kelly et al., 2013; Rollnik, Altenmuller, 2014).

### **1.5. Ритмическая транскраниальная стимуляция как способ коррекции активности мозга**

Интерес к поиску и разработке эффективных подходов для лечения и улучшения состояния пациентов с ТЧМТ продолжает расти. Существует разные методы нейромодуляции пациентов (Calderone et al., 2024). В качестве одного из таких подходов рассматривается использование ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС) как метода неинвазивной нейромодуляции (Hufnagel et al., 1990; Lefaucheur et al., 2014; Копачка и др., 2019). Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о значительном терапевтическом потенциале рТМС при посттравматических расстройствах разной формы и степени тяжести: депрессия, головокружение, болевые синдромы, проблемы с памятью (McMillan, Wood, 2013; Williams et al., 2019), а также нарушения (угнетение) сознания (Sharova et al., 2008).

Являясь нейромодуляционным инструментом, рТМС использует быстро меняющиеся магнитные поля для модификации нейрональной активности (Rossi et al, 2009; Dhaliwal et al., 2015). В основе терапевтического использования рТМС лежит свойство

изменять уровень корковой возбудимости, вызывая деполяризацию нейронов с последующим появлением и распространением потенциала действия. рТМС позволяет неинвазивно стимулировать нейрональные структуры головного мозга при помощи коротких магнитных импульсов (Dhaliwal et al., 2015; Копачка и др., 2019). рТМС представляет собой гибкий метод, который может ингибировать или индуцировать локальную и удаленную активность мозга в зависимости от местоположения стимулирующей катушки и частоты стимуляции. Стандартная форма рТМС включает повторяющиеся импульсы с одинаковым интервалом между ними (Sandrini et al., 2011). Изначально считалось, что высокочастотная стимуляция ( $\geq 5$  Гц) является возбуждающей для нейронов, а низкочастотная стимуляция ( $< 1$  Гц) имеет ингибирующий эффект (Reinemann et al., 2004; Mansur et al., 2005; Rossi et al., 2009). Стоит также отметить, что данные свойства в основном относятся к диагностике и лечению стимуляции моторной коры больших полушарий (Wassermann et al., 2008; Lefaucheur et al., 2014). Но дальнейшие исследования показали, что такой подход является сильно упрощенным, поэтому нужно обязательно переходить к персонифицированному подбору параметров стимуляции (López-Alonso et al., 2014).

В целом, парадигмы рТМС терапии относительно просты в применении, неинвазивны и обычно хорошо переносятся пациентами (Choi et al., 2018). Главным преимуществом данной терапии является его относительная безопасность и отсутствие серьезных побочных эффектов (Dhaliwal et al., 2015), хотя некоторые исследования указывают на повышенный риск возникновения судорожных состояний (Hufnagel et al., 1990; Wassermann et al., 1996). Однако, на сегодняшний день, все еще остается неясным, какие конкретные механизмы или их комбинации (такие как частота, длительность, интенсивность стимуляции или общее количество импульсов) соответствуют повышенному риску. Поэтому необходимо дальнейшее более тщательное изучение безопасности рТМС, включая возможное увеличение риска при использовании пачек стимулов с более высокой частотой стимуляции.

В настоящее время установлено, что рТМС является успешной терапией в лечении депрессии (стимуляция в области дорсомедиальной префронтальной коры или области F3-F4 по международной системе 10-20%) (Downar, Daskalakis, 2013). Данное направление относится к уровню доказательности А. С меньшей достоверностью (уровень доказательности В) показана эффективность рТМС при различных неврологических расстройствах и состояниях, включая болезнь Паркинсона (Boggio et al., 2005), инсульт (Nara et al., 2016), болезнь Альцгеймера (Haffen et al., 2012). Важно подчеркнуть при этом, что результатом стимуляции определенной корковой зоны может являться изменение

функциональной активности одной или нескольких нейронных сетей, в состав которых входит эта область. Полученные данные привели к множеству исследований об использовании одиночных и ритмических импульсов ТМС не только в прогностических и диагностических, но и терапевтических целях после ТЧМТ (Chistyakov et al., 1999; Bagnato et al., 2012; Rosanova et al., 2012; Копачка и др., 2019). При этом результаты стимуляции мозга с помощью рТМС зависят от интенсивности и продолжительности стимуляции, уровня возбудимости коры головного мозга, а также состояния целевой области мозга.

Благодаря своей высокой пластичности, рТМС играет важную роль в нейромодуляции и может быть использована у пациентов в длительных бессознательных состояниях для изменения клинического исхода (Piccione et al., 2011).

Таким образом, проблемы диагностики и прогнозирования ПБС, уточнение нейрофизиологических механизмов формирования регресса этих состояний, также выявление функциональных возможностей пациентов, пребывающих в них, весьма актуальны. Перспективным для этих целей является подход оценки коннективности, в том числе реакций головного мозга на внешние стимулы, включая слуховые.

## Глава 2. МЕТОДИКА

### 2.1. Объект исследования

Исследования были выполнены в двух выборках наблюдений.

Первая была контрольной. Состояла суммарно из 54 **здоровых испытуемых**, добровольцев (36 мужчин и 18 женщин в возрасте от 21 до 45 лет) с неотягощенным анамнезом. Она включала три группы наблюдений, различающиеся методиками проведения эксперимента. На рисунке 4 схематично представлено это деление.

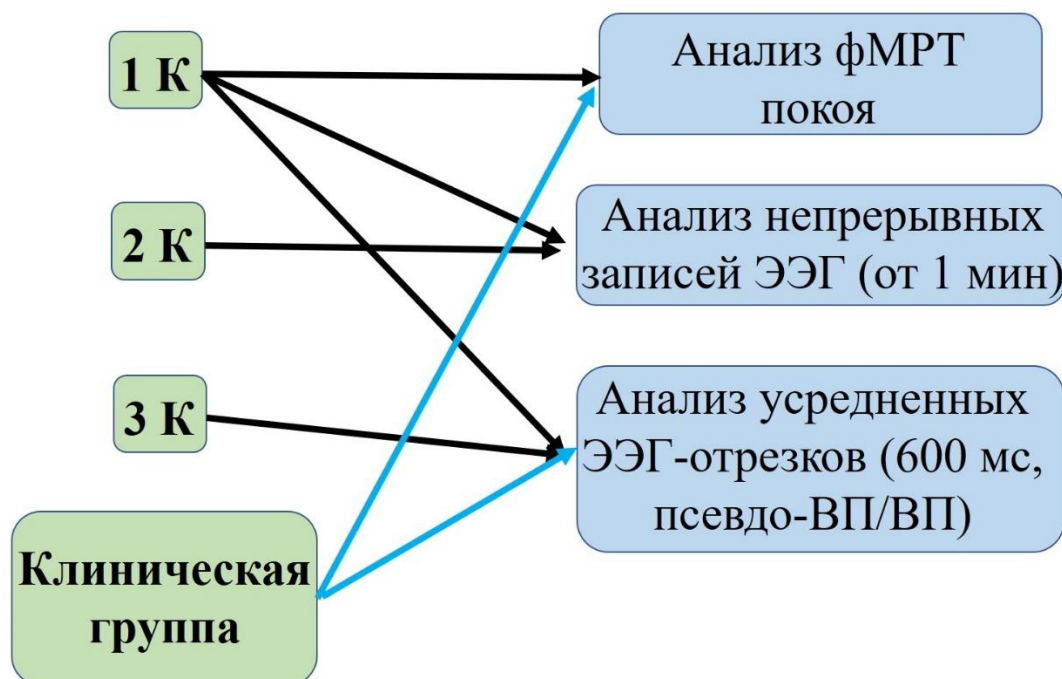


Рисунок 4. Схема распределения групп наблюдения и анализа данных.

В первую (далее 1 К) вошли 15 человек (11 мужчин и 4 женщины в возрасте от 24 до 29 лет), у которых проводился комплексный анализ коннективности ЭЭГ покоя (непрерывных длинных записей и в режиме псевдо-ВП), а также сетей покоя фМРТ.

Вторая (далее 2 К) включала 10 человек (8 мужчин и 2 женщины в возрасте от 20 до 29 лет), у которых анализировали коннективности непрерывных длинных записей ЭЭГ в фоне и при прослушивании слуховых стимулов разной сложности с использованием когерентного анализа.

В третью группу (далее 3 К) вошли 29 человек (17 мужчин и 12 женщин в возрасте от 21 до 45 лет), у которых проводился анализ коннективности ЭЭГ усредненных коротких ЭЭГ-отрезков (600 мс) в фоне (режим псевдо-ВП) и при прослушивании слуховых стимулов разной сложности (ВП).

**Клиническую группу** составили 32 пациента (26 мужчин и 6 женщин в возрасте от 17 до 72 лет), которые перенесли ТЧМТ, сопровождавшуюся угнетением сознания разной степени, и находились на лечении в НИИ Нейрохирургии им. академика Н. Н. Бурденко. Период наблюдения охватывал от одной недели до 5 лет после травмы. Анализ клинических



и нейрофизиологических данных проводился ретроспективно в рамках гранта «Влияние неинвазивной стимуляции центральной нервной системы на пластичность мозга в процессе восстановления после тяжелой черепно-мозговой травмы» № 16-29-08304 РФФИ под руководством к. м. н. Александровой Е. В. (2017-2019 гг.).

Характер травматического повреждения головного мозга и вторичных посттравматических нарушений у пациентов верифицировали по данным компьютерной томографии (КТ) и структурной МРТ. Согласно этой оценке у всех пациентов было выявлено многокомпонентное и множественное поражение мозга, которое включало различные формы ушибов с отеком, наличие внутричерепных гематом с дислокацией, а также сочетание этого с диффузно-аксональными поражениями мозга.

Текущее клиническое состояние и уровень сознания оценивались врачом-неврологом по шкале CRS-R (Giacino et al., 2004; Мочалова и др., 2018), применяемую в современных международных исследованиях. Наряду с этим привлекали количественную характеристику по стадиям восстановления психической деятельности (Доброхотова и др., 1996), разработанную ранее в НИИ нейрохирургии им. академика Н. Н. Бурденко. Согласно этой оценке состояние ареактивного бодрствования (*unresponsive wakefulness syndrome*, UWS) или вегетативное состояние характеризуется отсутствием заметных проявлений сознания, таких как активный контакт с окружающим миром, ориентированность во времени и пространстве, а также осознание своей собственной личности. Для состояния *minimally conscious state* минус (MCS-) свойственны только минимальные уровни поведенческого взаимодействия, характеризующиеся наличием рефлекторных движений (на болезненные стимулы, следящие движения глаз на перемещающиеся предметы, разные эмоциональные реакции) (Bruno et al., 2011). В свою очередь оно включает такие стадии восстановления по Доброхотой Т. А., как акинетический мутизм (произвольная фиксация взора без выполнения инструкций и речевой продукции) и акинетический мутизм с эмоциональными реакциями. Для состояния *minimally conscious state* плюс (MCS+) свойственно выполнение команд, понимание обращенной речи. Включает также несколько стадий восстановления по Доброхотовой Т. А., а именно мутизм с пониманием речи (МПР), дезинтеграция речи (ДР). Сравнительная оценка шкал описана в монографии (Зайцев, 2014) и представлена на рис. 1, 5. Состояния этих пациентов, согласно шкале МКБ-10, классифицировалось как бессознательное (S06).



Рисунок 5. Стадии восстановления сознания и психической деятельности после длительной комы (по Доброхотовой и др., 1996) в сопоставлении со Шкалой комы Глазго.

Успешность восстановления оценивалось через год, а в некоторых случаях через два года после травмы по шкале исходов Глазго (ШИГ) (Jennett, Bond, 1975). Индивидуальные данные о состоянии пациентов на момент исследования и исходе представлены в таблице 2. В ней особо выделены пациенты, получавшие в качестве дополнительного лечения ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию (pTMC), оценка эффектов которой составляла одно из побочных направлений нашего исследования.

Таблица 2. Индивидуальные данные о состоянии пациентов.

Пациент	Пол	Состояние на момент исследования		Период наблюдения	Тип нарушения	Возраст (года)
		В начале периода наблюдения	В конце периода наблюдения			
1*	М	МПР	МПР	5 лет	Хроническое	34
2*	Ж	ВС	ВС	5 лет	Хроническое	72
3*	М	АКМ	АКМ	5 лет	Хроническое	20
4*	Ж	АКМ	Восстановление сознания	4 года	Обратимое	63
5*	М	АКМ	Восстановление сознания	5 мес.	Обратимое	56
6*	Ж	АКМ	Восстановление сознания	5 мес.	Обратимое	36
7*	М	ВС	ВС/смерть	1 год 2 мес.	Хроническое	37
8*	М	АКМ	Восстановление сознания	3 года	Обратимое	23

9*	Ж	ВС	Восстановление сознания	5 лет	Обратимое	21
10*	М	ВС	Восстановление сознания	5 лет	Обратимое	18
1	М	ВС	АКМ	78 дней	Обратимое	31
2	М	ВС	ВС	25 дней	Хроническое	17
3	М	ВС	МПР	25 дней	Обратимое	34
4	М	МПР	ДР	14 дней	Обратимое	36
5	М	МПР	ДР	16 дней	Обратимое	23
6	М	МПР	ДР	12 дней	Обратимое	19
7	Ж	АКМ	МПР	13 дней	Обратимое	35
8	М	АКМ	АКМ	9 дней	Хроническое	24
9	М	АКМ	АКМ	8 мес.	Хроническое	42
10	М	ВС	ВС	25 дней	Хроническое	18
11	М	АКМ	ДР	53 дня	Обратимое	26
12	М	МПР	ДР	20 дней	Обратимое	49
13	М	АКМ	АКМ	16 дней	Хроническое	34
14	Ж	АКМ	МПР	24 дня	Обратимое	34
15	М	АКМ	АКМ	18 дней	Хроническое	31
16	М	АКМ	АКМ	16 дней	Хроническое	25
17	М	АКМ	ДР	21 день	Обратимое	56
18	М	АКМ	ДР	19 дней	Обратимое	27
19	М	АКМ	МПР	24 дня	Обратимое	36
20	М	АКМ	ДР	18 дней	Обратимое	62
21	М	АКМ	МПР	24 дня	Обратимое	30
22	М	АКМ	АКМ	16 дней	Хроническое	32

Где ВС – вегетативное состояние, АКМ – акинетический мутизм, МПР – мутизм с пониманием речи, ДР – дезорганизация речи, \* - пациенты без терапии рТМС.

**Курсовая рТМС** проводилась у пациентов (см. табл. 2) врачом НИИ нейрохирургии им. академика Н. Н. Бурденко 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 (обозначаемые как зоны F3 и F4 в соответствии с системой распределения электродов по международной системе 10-20% для ЭЭГ). Продолжительность курса рТМС варьировала в

пределах от 5 до 10 сеансов. Один сеанс рТМС включал в себя от 1000 до 4000 импульсов с мощностью, составляющей 50% от индивидуально определенного порога двигательной реакции. Порог определялся при помощи клинических методов диагностической рТМС до начала проведения всего курса. Частотный диапазон рТМС был индивидуально подобран для каждого пациента, колеблясь от 1 до 10 Гц. Процедура стимуляции выполнялась параллельно с назначенной терапией, включающей постоянную и неизменную схему препаратов (нейрометаболические медикаменты, антиагреганты/антикоагулянты, профилактические дозы противосудорожных препаратов, а также гастропротективные лекарства (Зигмантович и др., 2022).

В зависимости от динамики травматической болезни и исхода на период всего наблюдения, а также от одного года дополнительно к оценке по шкалам CRS-R, ШИГ и стадиям Доброхотовой Т. А., все пациенты были разделены на обратимые и хронические состояния (см. табл. 2, табл. 3). При этом хроническим считалось состояние, при котором у пациента не наблюдался переход на более высокий уровень сознания. При этом длительность пребывания в исходном была от 6 месяцев и выше. При обратимом бессознательном состоянии (ОБС) наблюдался переход на более высокий уровень сознания. Длительность пребывания в исходном была до 6 месяцев. Ниже представлена таблица 3, где приведена дополнительно количественная информация об исследованиях для обратимых и хронических бессознательных состояний (ХБС).

Таблица 3. Количественное представление исследований для каждого бессознательного состояния.

	Обратимые состояния				Хронические состояния		
	ВС	АКМ	МПР	ДР	ВС	АКМ	МПР
N	3	11	8	5	4	10	2

Клиническая оценка состояния пациентов проводилась неврологом, к.м.н. Александровой Е. В. и нейропсихиатром, д.м.н. Зайцевым О. С. Курс рТМС выполнялся врачом Копачкой М. М.

*Этические нормы.* Исследования проводились в Лаборатории общей и клинической нейрофизиологии ИВНД и НФ РАН на клинической базе ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. академика Н. Н. Бурденко Минздрава России. Протокол эксперимента был одобрен этическими комитетами обеих организаций: ИВНД и НФ РАН по норме, НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко – по патологии. У пациентов с ТЧМТ письменное информированное согласие подписывали родственники, которые получили полную информацию о методах и целях исследования.

## 2.2. Методы исследования

### 2.2.1. Регистрация ЭЭГ

Исследования ЭЭГ выполнялись в двух отдельных сессиях, с использованием двух типов оборудования.

*В первой* для регистрации биопотенциалов всех пациентов с ТЧМТ и группы нормы 3К (N=29) использовалось оборудование компании Нейроботикс (Россия). Биопотенциалы записывали от 32 электродов, размещенных согласно системе 10-10%: Fpz, Fz, F3, F4, F7, F8, C3, C4, Cz, P3, P4, Pz, T3, T4, T5, T6, O1, O2, Oz, два мастоидальных, FC3-FC4 - лобно-центральные, FT7-FT8 - лобно-височные, FCz, CPz - сагиттальные электроды, CP3-CP4 - центрально-теменные, TP7-TP8 - теменно-височные - относительно объединенных ушных электродов. Электроэнцефалограмма записывалась при импедансе менее 5 кОм и с частотной полосой пропускания от 0,1 до 100 Гц с использованием аналогово-цифрового преобразования с точностью 16 бит. Частота дискретизации составляла 1024 Гц. Для коррекции артефактов, связанных с движениями глаз, были записаны также вертикальная и горизонтальная окулограммы с супраорбитального гребня и наружного угла глазной щели правого глаза (Окнина и др., 2021).

В данной серии исследований запись биопотенциалов проводили в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами (фон), а также при прослушивании стимулов разной сложности в парадигме ВП.

*Вторая серия* ЭЭГ-исследований была выполнена в группах нормы К1 (N=15) и К2 (N=10). При этом ЭЭГ регистрировали на базе специализированного программно-вычислительного комплекса Нейрокартограф (МБН, Россия), от 18 электродов по системе 10-20% (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, T3, T4, T5, T6, C3, C4, Cz, P3, P4, Pz, O1, O2), монополярно, относительно индифферентных ушных электродов - с полосой пропускания от 0,1 до 35 Гц, режекторным фильтром 50 Гц и частотой дискретизации 200 Гц. Биопотенциалы записывали в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами (фон), а также во время прослушивания слуховых стимулов разной сложности (при длительности каждого фрагмента записи не менее 1 минуты).

Предварительная обработка ЭЭГ включала визуальный анализ и удаление артефактов. Последующая математическая обработка непрерывных длинных записей ЭЭГ группы нормы К2 проводилась с использованием пакета статистических программ (Воронов и др., 2003), для остальных групп наблюдений - в программном обеспечении Brainstorm на базе MatLab (Tadel et al., 2011). Анализировался частотный диапазон от 1 до 15 Гц, включающий основные ритмы, информативные в прогнозе восстановления сознания (Шарова и др., 2014; Schorr et al., 2016).

Запись биопотенциалов в парадигме ВП проводилась совместно с д.б.н. Окниной Л. Б., непрерывных записей ЭЭГ - д.б.н. Шаровой Е. В.

### **2.2.2. Методика слуховой стимуляции**

Как уже отмечалось, запись ЭЭГ проводилась в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами (фон), а также при предъявлении слуховых стимулов разной сложности. Стимулы подавались одновременно на оба уха через наушники. Для ВП парадигмы звуки предъявлялись в псевдослучайной последовательности. При этом у пациентов в некоторых случаях слуховая стимуляция прекращалась после достижения 30-35 стимулов. Критерием для ее прекращения было появление эпилептиформной активности на электроэнцефалограмме и повышение риска возникновения эпилептического приступа. Это решение принималось нейрофизиологом-клиницистом, присутствующим при проведении исследования.

*В первой сессии исследований все испытуемые прослушивали:*

1) Простые слуховые стимулы: последовательность простых тонов, которые были представлены в псевдослучайном порядке. Эти тоны имели интенсивность 76 дБ выше порога слышимости и частоту 800 и 600 Гц. Длительность каждого тона составляла 80 мс. Для дальнейшего анализа учитывались только реакции на простой тон с частотой 800 Гц.

2) Сложные слуховые стимулы: знакомые и незнакомые музыкальные и песенные отрывки (отрывки классической музыки, популярных исполнителей (Бритни Спирс, Уитни Хьюстон, хор Турецкого), детских песен (песня «Буратино» (кавер-версия)), бардовские песни, аутентичный фольклор, опера). 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.

В рамках данной работы не было поставлено целью анализировать ответы на каждый отдельный слуховой стимул. Вместо этого вычислялся усредненный ответ на простой тон, музыкальные и песенные отрывки в последовательности, которые и были в дальнейшем оценены. Для этого, эпоха усреднения составляла 100 мс предстимульного интервала и 600 мс после предъявления стимула. Для фоновых записей в псевдослучайном порядке выбирались 30 точек, которые также усреднялись по вышеописанной эпохе (режим псевдо-ВП) и в дальнейшем использовались в качестве контроля для усредненных ответов на слуховые стимулы разной сложности.

*Во второй сессии исследования все испытуемые прослушивали простые тоны с изменяющейся частотой (250, 500, 1000 Гц) и интенсивностью 60 Дб; фрагменты классической музыки, а также песен (Высоцкого В. и бардовских). Длительность*

регистрации каждого состояния составляла от 1,5 до 2 минут. Далее проводился математический анализ безартефактных длинных и непрерывных записей ЭЭГ.

Формирование слуховых последовательностей выполнено д.б.н. Окниной Л. Б.

### 2.3. Анализ данных ЭЭГ

#### 2.3.1. Анализ ЭЭГ-записей групп нормы 1 К, 3 К, клинической группы

В большинстве выборках наблюдений (группы нормы 1 К и 3 К, а также пациенты с ТЧМТ) анализ ЭЭГ-записей проводили в программе Brainstorm на базе MatLab (Tadel et al., 2011) в интегральном диапазоне частот 1-15 Гц. Фильтр высоких частот на уровне 1 Гц позволяет исключить медленные колебания, которые представляют собой артефакты, связанные с движением глаз, а также потенциалы кожно-гальванической реакции. Фильтр низких частот на уровне 15 Гц использовался для удаления высокочастотных мышечных колебаний.

1) Для оценки биоэлектрической активности *в состоянии покоя* была использована запись ЭЭГ фона, предварительно очищенная от артефактов. На этом участке отмечались 30 маркеров в псевдослучайном порядке. Далее проводилось усреднение отрезков ЭЭГ на основе этих маркеров (Романов, 2012). Аналогично усреднению ответов на слуховые стимулы, анализ полученных псевдо-ВП включал 100 мс интервала перед выбранной меткой и 600 мс после нее.

2) Для оценки биоэлектрической активности *при предъявлении слуховых стимулов разной сложности* каждую группу стимулов (тон, музыка и песни) усредняли и затем анализировали.

Далее, в программе Brainstorm рассчитывались и визуализировались индивидуальные и групповые функциональные связи биопотенциалов для всех возможных пар отведений с помощью двух методов: корреляция по Пирсону и причинности по Грейнджеру (соответствующие формулы были представлены выше – **глава 1., раздел 2.2.**). Корреляция является ненаправленной мерой связности, которая предоставляет возможность оценить степень сходства и зависимости между сигналами в диапазоне от -1 до +1. Метод причинности Грейнджера направлен на выявление взаимосвязей причинно-следственного характера между временными рядами. Он основывается на создании авторегрессионных моделей для двух сигналов и последующем сопоставлении их прогнозов.

Для наглядности отображения схем были визуализированы связи для 16 электродов: Fr1, Fr2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, T3, T4, T5, T6, P3, P4, O1, O2. Из-за отсутствия общепринятых значений порогов визуализации для метода причинности по Грейнджеру, мы сначала рассчитывали коннективности ЭЭГ, используя коэффициент корреляции

Пирсона с порогом  $\geq 0,5$ , чтобы выделить выраженные и сильные связи. Затем мы определяли направленность этих связей, используя метод Грейнджера с порядком модели, равным 10 (рис. 6).

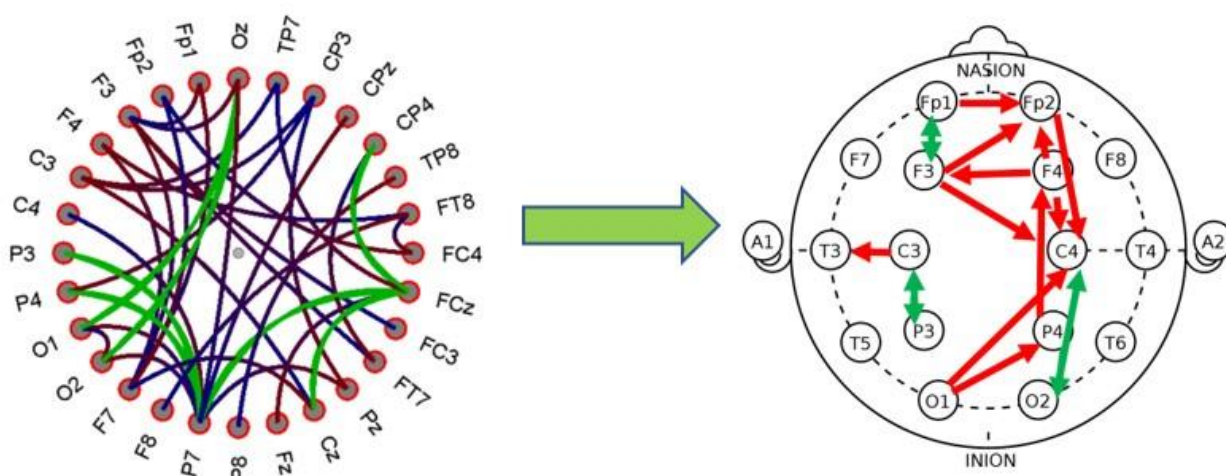


Рисунок 6. Пример визуализации.

Конечный результат представлен справа: коннективность ЭЭГ по корреляции Пирсона. Красные линии представляют однонаправленные связи, зеленые линии обозначают двунаправленные связи в соответствии с методом причинности Грейнджера.

3) Для дополнительной детализации топографии функциональных сетей, участвующих в восприятии слуховых стимулов разной сложности, мы использовали метод локализации корковых источников максимальной амплитуды ответа ЭЭГ (Stropahl et al., 2018). Для этого мы применили анатомический файл ICBM152 по умолчанию. Для моделирования шума был использован предстимульный участок (-100 мс - 0 мс), а для оценки источников ЭЭГ мы воспользовались алгоритмом OpenMEEG с привлечением метода динамического статистического параметрического отображения (dSPM), чтобы получить максимально достоверные физиологические оценки источников ЭЭГ (Stropahl et al., 2018).

### 2.3.2. Анализ ЭЭГ-записей группы нормы 2 К

Анализ ЭЭГ-записей группы нормы 2 К (N=10) сначала выполнялся с использованием пакета статистических программ (Воронов и др., 2003). При этом рассчитывались значения когерентности (КогЭЭГ) для всех возможных сочетаний пар электродных отведений, охватывающих диапазоны основных физиологических ритмов: дельта (0.4–3.9 Гц), тета1 (4.3–5.5 Гц), тета2 (5.6–7.3 Гц), альфа1 (7.8–8.6 Гц), альфа2 (9–10.2 Гц), альфа3 (10.5–12.5 Гц) и бета1 (12.9–20.7 Гц), а также для широкого диапазона интегральных частот - от 0.5 Гц до 20 Гц.

Затем, во второй сессии исследования в этой группе, помимо анализа длинных записей ЭЭГ, для правомерности сравнения полученных результатов, записанных на



разном оборудовании, при разных парадигмах подачи слуховых стимулов, в длинных записях фона, а также прослушивании слуховых стимулов, моделировали режим псевдо-ВП: расставлялись 30 случайных меток – с последующим усреднением отдельно фона и каждого вида стимулов и дальнейшей обработкой в программе Brainstorm. Для увеличения объема выборки данных при статистическом анализе коннективности непрерывные записи ЭЭГ были разделены на эпохи длительностью 4 секунды.

### **2.3.3. Статистический анализ данных ЭЭГ**

Для группы нормы 2 К использовали непараметрический критерий Манна-Уитни ( $p < 0,05$ ) для сравнения групповых показателей когерентности ЭЭГ в состоянии покоя и во время прослушивания слуховых стимулов разной сложности в пакете Воронова В. Г.

Для остальных групп испытуемых анализ статистических данных ЭЭГ проводился с использованием программы Brainstorm. Для определения различий в коннективности ЭЭГ группы нормы 3 К, обратимых и хронических бессознательных состояний клинической группы в фоне и при предъявлении слуховых стимулов разной сложности по значениям коэффициентов корреляции Пирсона, а также показателей максимальной интенсивности функциональных сетей фМРТ, мы применяли критерий Вилкоксона с поправкой множественных сравнений FDR (False Discovery Rate, когда  $N \geq 10$ ) при пороге значимости  $p < 0,05$ .

Для определения различий в коннективности ЭЭГ между группами акинетического мутизма обратимых и хронических бессознательных состояний, а также в сравнении с группой контроля (3 К) при спокойном бодрствовании и при предъявлении разных слуховых стимулов по значениям коэффициентов корреляции Пирсона, мы применяли перестановочный тест, в котором используется t-статистика Стьюдента (Toothaker, 1972): для неравных дисперсий, с поправкой множественных сравнений FDR (False Discovery Rate), с привлечением двустороннего теста Монте-Карло (количество реализаций 1000), порог значимости  $p < 0,05$ .

Для определения различий эффектов до и после рТМС в анализе представленности локусов межсетевой интеграции мы применяли критерий Вилкоксона при пороге значимости  $p < 0,05$  в программе Statistica 10.

Статистический анализ выполнялся при консультативной помощи к.т.н. Машерова Е. Л.

## **2.4. фМРТ покоя**

### **2.4.1. Регистрация фМРТ покоя**

В один день с ЭЭГ регистрацией проводилось исследование фМРТ в «Отделении рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ НМИЦН им. ак. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ (заведующий отделением – академик РАН, д.м.н. Пронин И. Н.). Запись

гемодинамических сигналов выполнялась на магнитно-резонансном томографе GE Healthcare (США) с магнитным полем интенсивностью 3,0 Тл в состоянии спокойного бодрствования (resting state) с закрытыми глазами: в группе нормы 1 К (N=15) у всех, в клинической группе пациентов у N=12. Продолжительность сессии составляла 10 минут 12 секунд. Во время регистрации фМРТ была осуществлена автоматическая коррекция уровня шума, первичный контроль качества гемодинамических сигналов, а также оценка качества блоковых записей с учетом наличия двигательных артефактов. Для пациентов фМРТ проводилась без использования анестезиологической поддержки.

#### **2.4.2. Анализ данных фМРТ покоя**

Анализ данных фМРТ покоя выполнялся с использованием программного обеспечения FMRIB Software Library (FSL) [<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>]. В процессе обработки проводились операции по удалению низкочастотного шума, коррекция движений, преобразование функциональных данных в стандартное пространство (анатомическая структура головного мозга) с использованием инструмента MELODIC-ICA, согласно алгоритму (Gavron et al., 2020).

После этого, полученные компоненты данных были наложены на эталонные (при групповом анализе здоровых испытуемых группы 1 К) или индивидуальные изображения мозга пациентов в аксиальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях. Анализировали следующие функциональные нейронные сети: сеть пассивной работы мозга (DMN), которая включает лобные и каудальные (затылочные) компоненты, сенсомоторную сеть, сеть управляющих функций (исполнительного контроля), латерально-лобно-теменные сети (состоящие из лобных и теменных компонентов), аудиторную (слуховую) и речевая сети, включающая задневисочные и лобные компоненты.

При индивидуальном анализе функциональных нейронных сетей в состоянии покоя у каждого пациента вначале выделяли группы вокселей (N=60), структурных единиц объемной модели мозга или крупномасштабные сети, которые демонстрировали статистически независимые динамические характеристики сигнала BOLD. Для определения значимых независимых компонентов использовали порог  $p \leq 0.01$ . При снижении значения  $p$  ниже уровня 0.05 автоматически выполнялась коррекция на множественные сравнения. Верификацию функциональных сетей фМРТ проводили три независимых эксперта (нейрофизиолог, невролог и рентгенолог), которые отличали «артефактные» компоненты от истинных нейрональных. В верификации функциональных сетей участвовали невролог, д.м.н. Штерн М. В., врач-рентгенолог Смирнов А. С.

В контексте группового анализа функциональных сетей в норме, использовали комбинацию методов. Первоначально, для анализа независимых компонентов (ICA) в

рамках программы FSL, применяли дополнительную программу SPM в среде MatLab. Затем, после применения поправки на множественные сравнения и проведения независимой экспертной оценки основных сетей, у группы нормы 1 К производили более точную идентификацию этих сетей с помощью пространственного кросскорреляционного анализа и использования соответствующих шаблонов (Smith et al., 2009).

Акцент был сделан на анализе 6 функциональных нейронных сетей покоя, наиболее значимых, по данным литературы, при восстановлении сознания у пациентов вследствие ТЧМТ. К ним относят: сеть пассивной работы мозга (DMN), сенсомоторную сеть, сеть управляющих функций (исполнительного контроля), латерально-лобно-теменные сети, слуховая и речевая сети (Caeyenberghs et al., 2013; Sharp et al., 2014; Aubinet et al., 2018; Зигмантович и др., 2021).

Для верификации структур мозга, вовлеченных в деятельность каждой сети, был использован программный пакет AAL (Anatomical Automatic Labeling). При количественной оценке RSN особое внимание уделялось показателю максимальной интенсивности, которая рассчитывалась через консоль программного обеспечения FSL. Данный параметр представляет собой статистическую величину, соответствующую значению F-критерия Фишера. Единица измерения интенсивности является безразмерной величиной, определяемой программным обеспечением. Значение F отображалось с использованием градиентной цветовой (или черно-белой) шкалы, где цвет соответствовал значению F-критерия: максимальная интенсивность соответствовала максимальному значению F, а минимальное значение использовалось для значения F-критерия при  $p = 0,01$ . Значения F для  $p >$  минимального уровня значимости при объединении анатомических и функциональных 3D данных не были отображены.

## Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

### 3.1. Разработка и обоснование методологии исследования

В большинстве публикаций фМРТ и коннективность ЭЭГ в состоянии покоя исследуются у здоровых людей и у пациентов с церебральной патологией независимо друг от друга. В разделах обзора литературы (глава 1., раздел 1.3.2., 1.3.3.) представлены результаты подобных исследований у пациентов с посттравматическим угнетением сознания. При этом важно отметить, что фМРТ, в отличие от более доступного метода ЭЭГ, имеет ряд объективных и субъективных ограничений: индивидуальная непереносимость, наличие металлических конструкций в теле, длительная вынужденная неподвижность и др.

В этой связи, для уточнения информативности показателей коннективности ЭЭГ в оценке нейросетевой организации головного мозга, нами было проведено пилотное исследование по сопоставлению топографии сетей покоя фМРТ и пространственной организацией коннективности ЭЭГ в состоянии покоя и при предъявлении слуховых стимулов у здоровых испытуемых.

Как было указано в методике, коннективность ЭЭГ покоя в нашей работе оценивалась не только по данным непрерывных фоновых записей (по аналогии с условиями регистрации фМРТ), но также в режиме псевдо-ВП (короткие усредненные фрагменты фона, выбранные в псевдослучайном порядке). Последнее важно для анализа топографии ЭЭГ-ответов на слуховые стимулы разной сложности в норме и при патологии. В этой связи в число задач данной части исследования входило сопоставление с сетями покоя фМРТ топографии функциональных связей ЭЭГ, оцененных в режимах длительной непрерывной записи, а также псевдо-ВП. Подобный подход был апробирован также на примере сопоставления сетей фМРТ и коннективности ЭЭГ покоя в динамике восстановления сознания пациента №3 (табл. 2).

На рисунке 7, А представлены изображения шести функциональных нейронных сетей покоя фМРТ группы нормы 1 К (N=15), которые согласно литературе (Caeyenberghs et al., 2013; Sharp et al., 2014; Aubinet et al., 2018; Зигмантович и др., 2021), считаются наиболее значимыми для восстановления сознания. К их числу относят DMN, сенсомоторная, управляющих функций, лобно-теменная, слуховая и речевая.

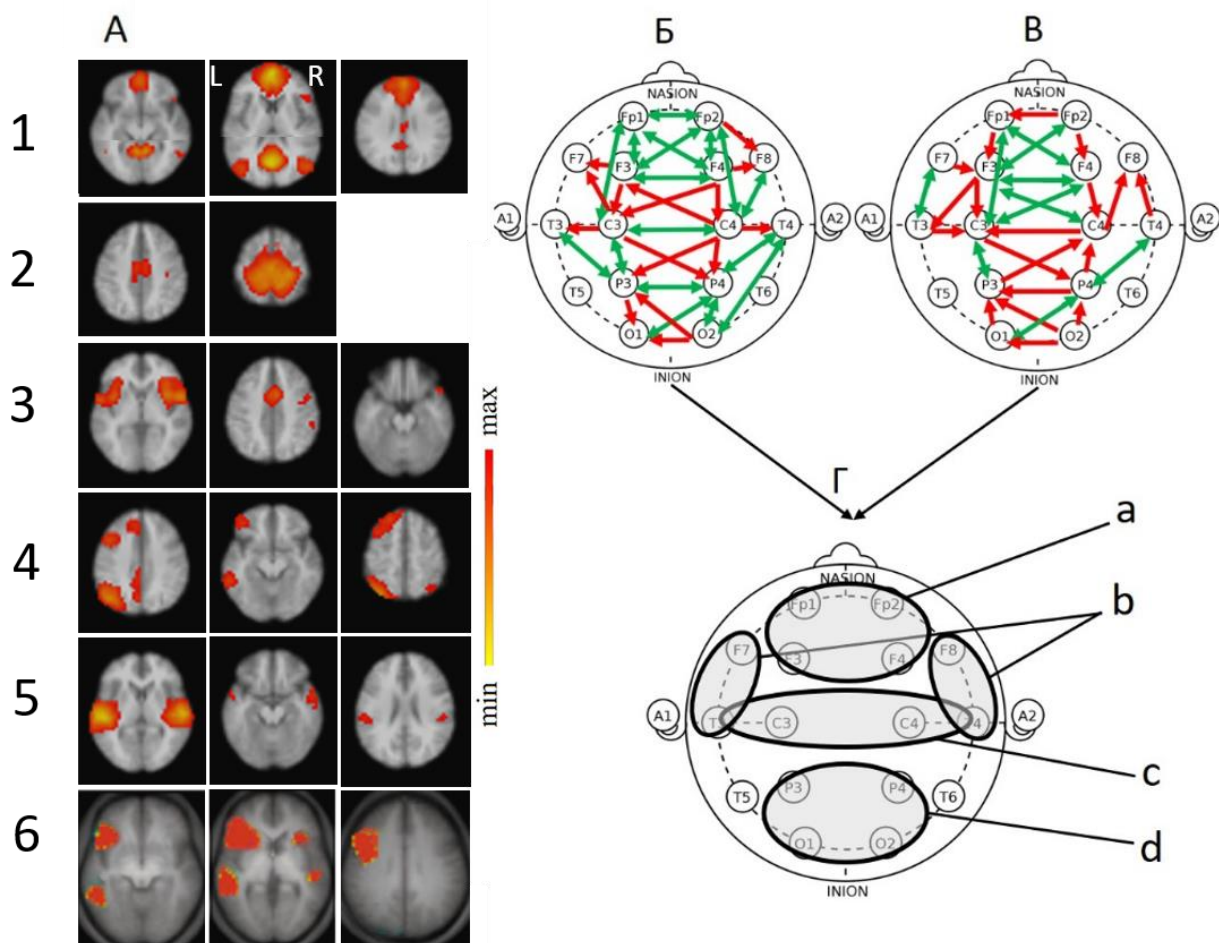


Рисунок 7. Функциональные сети фМРТ и коннективность ЭЭГ диапазона 1-15 Гц группы здоровых испытуемых 1К в состоянии покоя (N=15).

А – данные фМРТ; 1 – DMN, 2 - сенсомоторная, 3 - управляющего контроля, 4 - лобно-теменная, 5 – слуховая, 6 - речевая. Справа представлена цветовая шкала, которая отображает уровень максимальной интенсивности сети.

Б, В – коннективность ЭЭГ по корреляции Пирсона; Б – коннективность на длинных непрерывных записях ЭЭГ, В – коннективность в режиме псевдо-ВП. Красные линии представляют однонаправленные связи, в то время как зеленые линии обозначают двунаправленные связи, в соответствии с методом причинности Грейнджера.

Г – локусы межсетевой концентрации функциональных связей ЭЭГ: а – лобный, б – височно-передневисочные, с – центральный, d – затылочно-теменной.

При групповом анализе RSN фМРТ у здоровых испытуемых было подтверждено наличие всех 6 сетей, приведенных в предыдущем абзаце (рис. 7, А). Большинство из них, за исключением лобно-теменных, имеют симметричную билатеральную топографию, что свидетельствует о наличии стабильных межполушарных структурно-функциональных взаимодействий. В трех сетях (DMN, лобно-теменная, речевая) фокусы активности

присутствуют как в лобных, так и в теменных (задневисочных) областях в пределах одного полушария.

На рисунке 7 справа представлены также результаты оценки коннективности ЭЭГ в диапазоне 1-15 Гц группы нормы 1 К при непрерывной записи состояния покоя (рис. 7, Б) и в режиме псевдо-ВП (рис. 7, В). Обе парадигмы записи показывают значительное количество внутри- и межполушарных связей, превышающих порог корреляции Пирсона в 0,5. Многие из них являются разнонаправленными, согласно методу причинности Грейнджера. Важно отметить, что паттерны связей схожи между двумя способами их расчета, хотя общее их число незначительно отличается: 33 для непрерывной записи и 29 для режима псевдо-ВП. Кроме того, в непрерывных записях ЭЭГ чаще выявляется наличие двунаправленных связей.

Общим для обоих способов оценки коннективности ЭЭГ является преобладание количества функциональных связей в передних корковых областях. Характер внутриполушарных взаимодействий, особенно в непрерывных записях ЭЭГ, отличается преимущественной правосторонней направленностью по методу Грейнджера и большим их количеством в правом полушарии.

Важно отметить, что на полученных топограммах коннективности ЭЭГ покоя четкое выделение отдельных функциональных нейронных сетей, идентичных сетям фМРТ покоя, затруднительно. Однако можно отметить несколько активационных фокусов или локусов межсетевой коннективности, характеризующихся высоким количеством функциональных связей, вне зависимости от парадигмы анализа записей ЭЭГ: лобный, центральный, билатеральные височные-передневисочные и затылочно-теменной.

Важно отметить, что подобные локусы концентрации коннективности ЭЭГ были описаны ранее в исследовании (Schott et al., 2016), выполненном при многоканальной (256-канальной сети геодезических датчиков высокой плотности с усилителем Net Amps 300) регистрации ЭЭГ.

Топография выявленных нами зон концентрации связей ЭЭГ совпадает с корковыми проекциями (представительствами) сразу нескольких функциональных сетей покоя фМРТ: ДМН, сенсомоторной, управляющих функций, слуховой и речевой. Полагаем, что указанные области концентрации связей ЭЭГ можно рассматривать в качестве зон межсетевой коннективности, наличие которой отмечено в ряде публикаций в качестве значимой для восстановления сознания (Schott et al., 2016; Окнина и др., 2022).

Для подтверждения данной гипотезы мы представляем пример сопоставления в индивидуальном наблюдении пациентки №7 (табл. 2) с ТЧМТ.

Женщина, 35 лет, перенесла ТЧМТ с преимущественным поражением мозга справа. Это повлекло за собой образование внутримозговой гематомы в правой лобной доле с последующим удалением. Осложнения в виде воспалительного процесса (менингоэнцефалит и вентрикулит) привели к развитию гидроцефалии, которая была компенсирована путем установки вентрикуло-перитонеального шунта. Кроме того, в области переднего контура прецентральной извилины левой лобной доли обнаружен небольшой измененный участок мозговой ткани, возможно, геморрагического характера.

Первое фМРТ и ЭЭГ исследование выполнено через 17 месяцев после ТЧМТ. Состояние пациентки оценивалось как MCS- по шкале CRS-R, проявлявшемся в форме АКМ (наличие произвольной фиксации взора, но без выполнения инструкций и речевой продукции) (Доброхотова и др., 1996). Также были выявлены видимые нарушения двигательной активности (грубый тетрапарез с повышением мышечного тонуса, снижением рефлексов).

Магнитно-резонансные томограммы (рис. 8, А, I) демонстрируют преимущественные патологические изменения в правом полушарии головного мозга, включая расширение правого бокового желудочка и умеренную дислокацию боковых желудочков вправо. Эти изменения сопровождаются нарушением анатомических соотношений структур мозга.

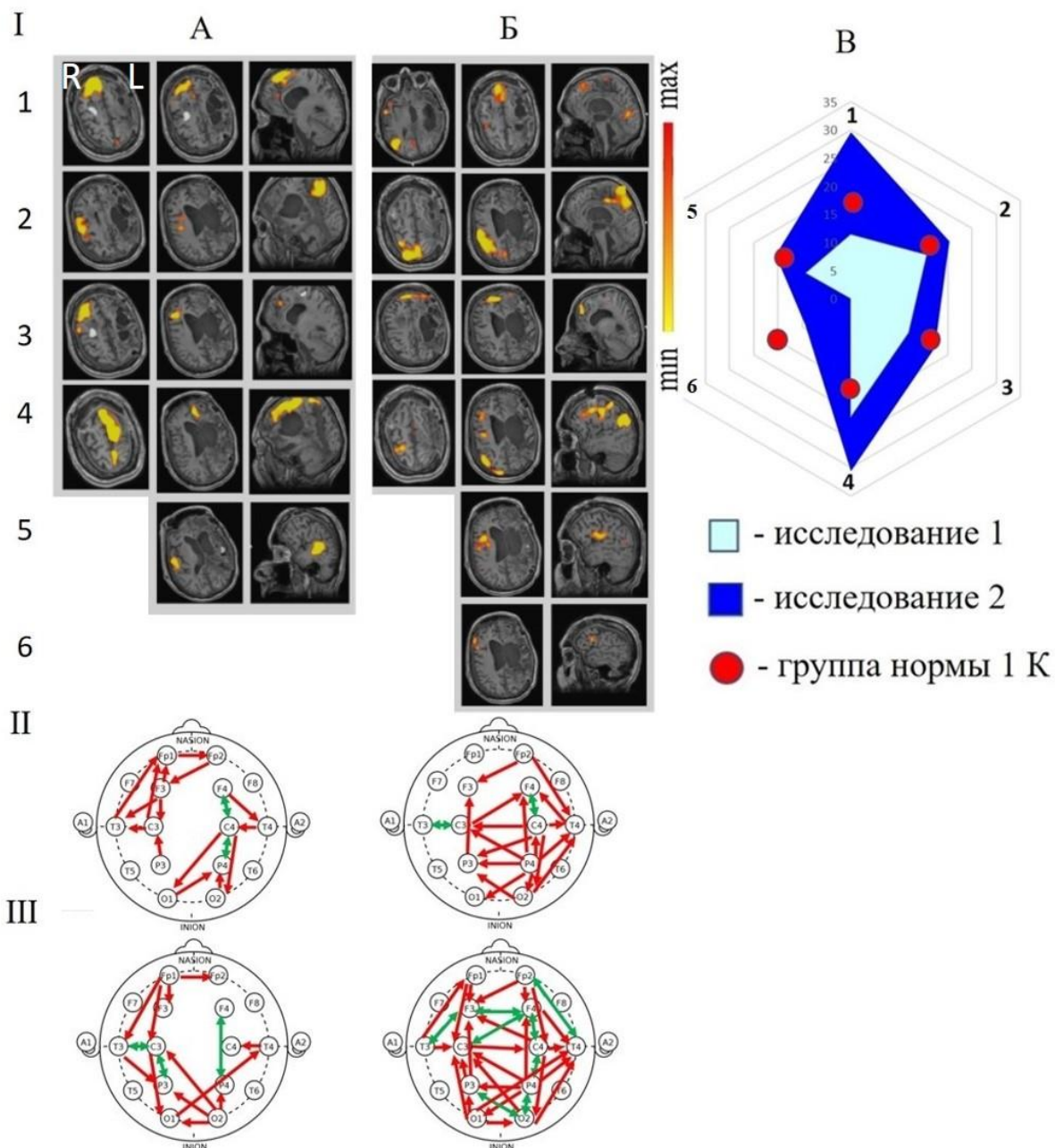


Рисунок 8. Динамика сетей покоя фМРТ и коннективности ЭЭГ диапазона 1-15 Гц в индивидуальном наблюдении пациентки №7.

А – исследование 1, до рТМС (17 месяцев после ТЧМТ), состояние АКМ;

Б – исследование 2, после рТМС (17 месяцев и 9 дней после ТЧМТ), состояние МПР.

В - показатели максимальной интенсивности сетей покоя фМРТ.

I - RSN фМРТ: 1 - DMN, 2 - сенсомоторная, 3 – сеть управляющих функций, 4 - лобно-теменная, 5 – слуховая, 6 - речевая. Справа представлена цветовая шкала, которая отображает уровень максимальной интенсивности сети.

II – коннективность ЭЭГ покоя в непрерывной записи по корреляции Пирсона.



III - коннективность ЭЭГ покоя в режиме псевдо-ВП по корреляции Пирсона. Красные линии представляют однонаправленные связи, в то время как зеленые линии обозначают двунаправленные связи, в соответствии с методом причинности Грейнджера.

Через 9 дней, после проведения курсовой терапевтической рТМС (6 сеансов: 5 в области F3, 1 - F4) были отмечены позитивные изменения: переход в состояние MCS+ по шкале CRS-R, или МПР, согласно (Доброхотова и др., 1996): появилась способность выполнять отдельные инструкции. В двигательной сфере сохранялся грубый тетрапарез, но уже с небольшим повышением мышечного тонуса и рефлексов. Впервые с момента полученной травмы пациентка №7 была способна поднимать и опускать правую руку по просьбе.

Важно подчеркнуть, что в данном и в последующих разделах 3.1.-3.3. при исследовании церебральной структурно-функциональной организации типа бессознательного состояния (в том числе обратимого или хронического), терапия рТМС несет вспомогательную нагрузку и рассматривается как способ достаточно быстрого изменения функционального состояния пациентов. Анализ влияния собственных эффектов рТМС будет представлен в специальном разделе работы.

На рисунке 8, I представлены изображения основных RSN фМРТ, перечисленных в методике, для пациентки №7. Они демонстрируют активные области сетей покоя в первом (рис. 8, I, А) и втором (рис. 8, I, Б) исследованиях фМРТ на одинаковых аксиальных срезах мозга.

В состоянии АКМ (первое исследование) (рис. 8, I, А) были выявлены 5 из 6 исследуемых RSN: DMN, сенсомоторная, управляющих функций, височная, лобно-теменная, которые, однако, резко отличались от нормы. Все они характеризовались асимметричностью и дезорганизацией с наличием отдельных сетевых компонентов главным образом в левом (более сохранном структурно) полушарии.

В состоянии МПР (второе исследование) (рис. 8, I, Б) положительной клинической динамике соответствуют определенные позитивные изменения RSN фМРТ. В сети управляющих функций наблюдается билатеральная активированность лобных компонентов. Остальные сети покоя по-прежнему асимметрично представлены в левом полушарии. Вместе с тем усиливается одновременная согласованность переднего и заднего компонентов сети DMN, а также левой лобно-теменной. Левосторонние компоненты сенсомоторной сети представлены на всех уровнях полушария, с нарастающей интенсивностью (рис. 8, В), приближаясь по топографии к норме. Важно отметить появление фрагментов речевой RSN, не обнаруживаемой до рТМС.

Коннективность ЭЭГ покоя при первом исследовании и в непрерывных записях биопотенциалов (рис. 8, II, А), и в режиме псевдо-ВП (рис. 8, III, А) характеризуется выраженной редукцией межполушарных связей, но формированием отличных от нормы патологических локусов усиленной внутрислошарной левополушарной лобно-височной активности. Билатеральные локусы межсетевой интеграции отсутствуют. Во втором исследовании отмечается частичное восстановление межполушарного взаимодействия, а также характерное для нормы доминирование связей в правой височной области (рис. 8, II, III, Б).

Таким образом, у пациентки № 7 в структуре RSN фМРТ и коннективности ЭЭГ покоя наблюдается тенденция к переходу от дезинтегрированной локальной активности отдельных нейронных сетей к более упорядоченной и объединенной организации при переходе от состояния АКМ к МПР. Наблюдаемое во втором исследовании увеличение числа межполушарных связей ЭЭГ лобно-центральных и затылочно-теменных областей как в непрерывных записях ЭЭГ (рис. 8, II, Б), так и в режиме псевдо-ВП (рис. 8, III, Б) согласуется с восстановлением билатеральной структуры полушарного представительства сетей DMN и сенсомоторной фМРТ покоя (рис. 8, I, Б, 1-2). Кроме того, выявляются внутри- и межполушарные взаимодействия, обладающие сходством с топографией контрольной группой 1К. Более того, перестройки внутрислошарных связей ЭЭГ согласуются с появлением компонента речевой сети фМРТ покоя.

Обобщенная информация о степени топографического соответствия коннективности ЭЭГ покоя в режиме непрерывной записи и псевдо-ВП представлена в таблице 4.

Таблица 4. Распределение локусов активации по данным коннективности ЭЭГ непрерывных отрезков ЭЭГ и в режиме псевдо-ВП.

Наблюдение		Локус коннективности	ЛОБНЫЙ	ЦЕНТРАЛЬНЫЙ	ЗАТЫЛОЧНО-ТЕМЕННОЙ	ВИСОЧНО-ПЕРЕДНЕ ВИСОЧНЫЕ	ОТР
Здоровые испытуемые группа 1 К	ДЗ		+	+	+	+	<b>d</b>
	ПВП		+	+	+	+	-
Набл. пациента №7	Иссл 1	ДЗ	-	-	-	+	-
		ПВП	+	-	-	+	-
	Иссл.2	ДЗ	+	+	+	<b>d</b>	-
		ПВП	-	+	+	<b>d</b>	-

ДЗ – длинные записи, ПВП – псевдо-ВП, d – справа, s – слева, ОТР – затылочно-височно-теменная область.

В ней в формализованном виде суммированы данные о наличии зон концентрации функциональных связей ЭЭГ в группе нормы 1 К и в динамическом наблюдении пациентки №7 с ТЧМТ. Общее число пар сравнения равно 15, количество совпадения – 12, т.е. 80%. Статистическая оценка этих данных показала, что гипотеза о том, что результаты методов не связаны, отвергается критерием хи-квадрат на уровне значимости 0.08%.

Затем нами было проведено сопоставление пространственной организации коннективности ЭЭГ здоровых испытуемых в состоянии покоя и при предъявлении акустических стимулов. На рисунке 9 представлены топограммы коннективности ЭЭГ для части группы нормы 3 К (N=8) в спокойном бодрствовании (рис. 9, А) и при прослушивании песенных отрывков (рис. 9, Б). Запись ЭЭГ велась согласно протоколу первой сессии исследования в методике (Нейроботикс). Коннективности ЭЭГ оценивались на коротких усредненных фрагментах (600 мс).

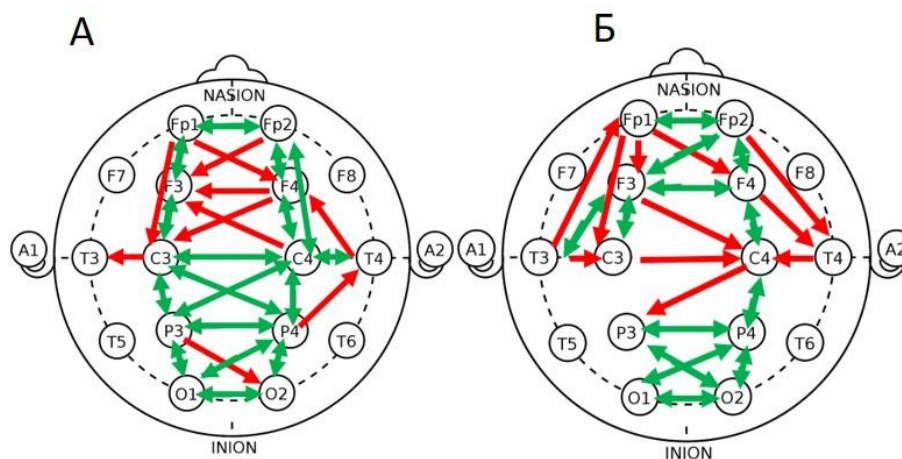


Рисунок 9. Особенности коннективности ЭЭГ диапазона 1-15 Гц на усредненных коротких отрезках группы здоровых испытуемых 3 К (N=8).

А – коннективность ЭЭГ по корреляции Пирсона в состоянии покоя (режим псевдо-ВП); Б – коннективность ЭЭГ по корреляции Пирсона при прослушивании песенных отрывков (усредненные отрезки 600 мс). Красные линии представляют однонаправленные связи, зеленые линии - двунаправленные связи по методу причинности Грейнджера.

Видно, что в состоянии покоя, как и в примере с более крупной выборкой на рисунке б, можно выделить соответствующие зоны межсетевой коннективности (лобный, височные, центральный и затылочно-теменной). При этом отмечается также преобладание внутрислоушарных связей в правой гемисфере. Таким образом, нами показано, что вне зависимости от парадигмы анализа ЭЭГ (усредненные отрезки по 600 мс, длинные непрерывные записи не менее 1 мин), оборудования регистрации (Нейроботикс или МБН), объема выборки (8 и 15 здоровых испытуемых), зоны межсетевой коннективности являются

воспроизводимым результатом, информативным показателем в контексте анализа активности функциональных нейронных сетей головного мозга.

Рисунок 9, Б демонстрирует, что прослушивание сложных слуховых стимулов (песен), наряду с перестройками в зонах межсетевой интеграции на топограмме коннективности ЭЭГ, сопровождается более локальным усилением связей височных и лобно-височных областей в обоих полушариях. Этот факт может быть интерпретирован как маркер активации слуховой и речевой функциональных нейронных сетей. В отличие от состояния покоя (рис. 9, А), предъявление слуховых стимулов способствует выявлению вовлечения в анализ высокоспециализированных областей, адекватных модальности нагрузки.

Аналогичные сопоставления были проведены для пациентки №7. Оценка реактивных связей ЭЭГ при предъявлении песенных отрывков в режиме ВП (рис. 10, А, 2) в состоянии АКМ выявляет незначительное увеличение количества функциональных связей по сравнению с фоном (рис. 10, А, 1), появление длинных диагональных между правой затылочно-теменной и левой височной областями, большая активация затылочно-теменного локуса межсетевой интеграции.

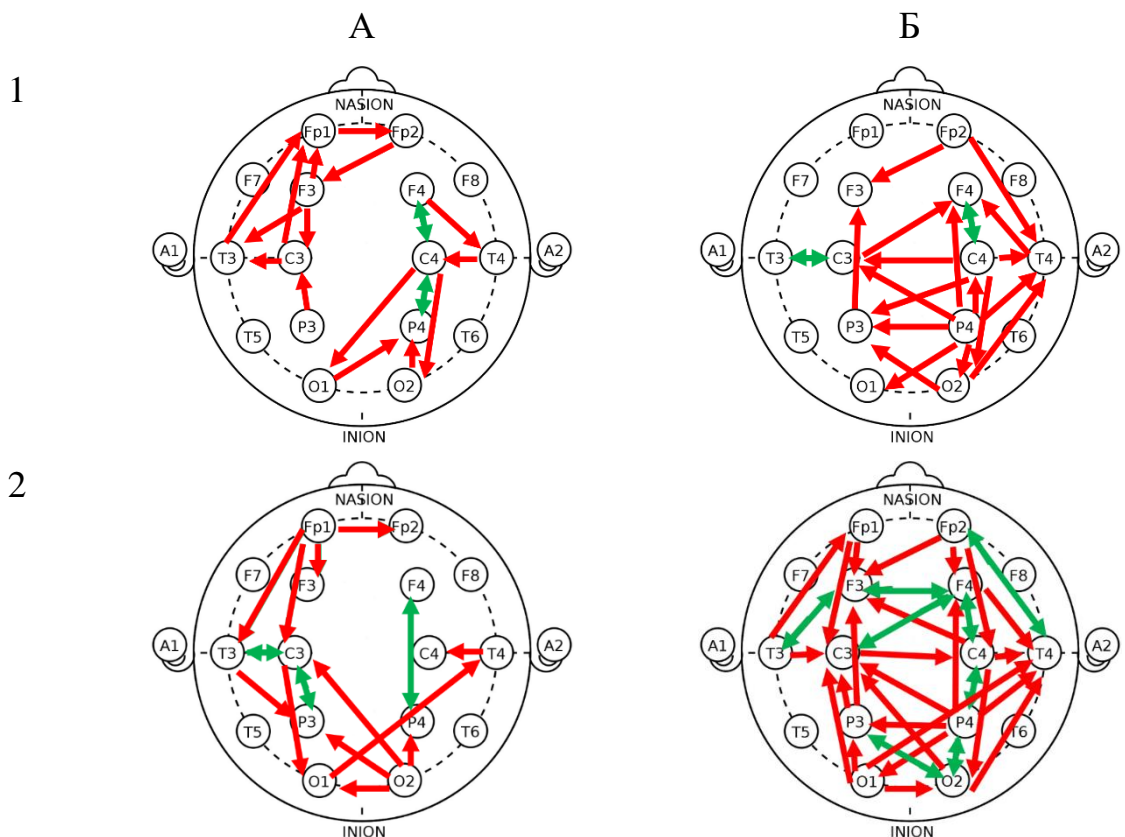


Рисунок 10. Динамика коннективности ЭЭГ диапазона 1-15 Гц в индивидуальном наблюдении пациентки №7 в фоне и при предъявлении песенных отрывков в режиме ВП по корреляции Пирсона.

А – исследование 1, до рТМС (17 месяцев после ТЧМТ), состояние АКМ; Б – исследование 2, после рТМС (17 месяцев и 9 дней после ТЧМТ), состояние МПР.

1 – состояние спокойного бодрствования; 2 – предъявление песенных отрывков.

Красные линии представляют однонаправленные связи, в то время как зеленые линии обозначают двунаправленные связи, в соответствии с методом причинности Грейнджера.

При повышении сознания до состояния МПР (рис. 10, Б) отмечается усиление межполушарных взаимодействий по сравнению с первым исследованием как в фоне, так и при предъявлении стимулов (рис. 10, А), а также височных связей обоих полушарий, данная особенность характерна и для контрольной группы нормы, но не выраженных в состоянии акинетического мутизма. Можно полагать, что реактивная активация (рис. 10, Б, 2) височных областей по данным ЭЭГ отражает положительную динамику состояния слуховой и речевой функциональных нейронных сетей, скрытую в состоянии спокойного бодрствования.

Таким образом, полученные результаты демонстрируют воспроизводимость результатов в различных группах сравнения, а также в индивидуальных наблюдениях. Выявленные особенности пространственной организации коннективности ЭЭГ в состоянии покоя, а также и при предъявлении сложных слуховых стимулов свидетельствуют о возможности дальнейшего анализа и поиска отличительных признаков, ответственных за слуховое восприятие в целом, а также поиска признаков «скрытого сознания» у пациентов в длительных бессознательных состояниях вследствие ТЧМТ.

### **3.2. Функциональная организация мозга при прослушивании слуховых стимулов у здоровых испытуемых**

В настоящее время анализ особенностей церебральной организации при прослушивании слуховых стимулов (как простых, так и сложных) приобретает высокую значимость в качестве актуального способа оценки функционального состояния здорового и больного мозга (Da Costa et al., 2011; Окнина и др., 2011, 2017; Friederici, 2012; Rebecca, Michael, 2020). При наличии патологических процессов данная методика может применяться также как дополнительный неинвазивный метод модуляции церебральной активности (Okumura et al., 2014; Sihvonen et al., 2017). Широкое распространение метод слуховых вызванных потенциалов получил в клинической практике также для обнаружения состояния «скрытого сознания» у пациентов с длительными бессознательными состояниями различного происхождения, включая ТЧМТ (Owen et al., 2006; Edlow et al., 2017; Окнина и др., 2011, 2017).

Анализ литературы выявил отсутствие единого консенсуса относительно особенностей нейрофизиологических механизмов, а также функциональных маркеров восприятия слуховых стимулов разной сложности (таких как простые тоны, музыка и песни) у здоровых людей. В ряде проведенных исследованиях, использующих методы ЭЭГ и фМРТ, авторы не отмечали существенных различий в топографии активации областей мозга при прослушивании различных слуховых стимулов у здоровых испытуемых (Samson et al., 2011; Osnes et al., 2011). Вместе с тем, другие исследователи представляли доказательства о наличии связи между типами слуховых стимулов и топографией активации определенных мозговых зон. Например, предъявление простых тонов приводило к преимущественной активации первичной слуховой коры обоих полушарий мозга (41 поле по Бродману), в то время как прослушивание музыки сопровождалось дополнительной активацией вторичных и третичных слуховых зон (42 и 43 поля по Бродману) вместе с дорсолатеральной префронтальной корой и задними теменными областями (Da Costa et al., 2011; Rajan et al., 2019). Значительная активация мозговых регионов, согласно данным (Доброхотова, Брагина, 1977; O'Kelly, 2016), обнаруживалась преимущественно в правом полушарии. При прослушивании песенных отрывков (содержащих музыкальную и речевую составляющие) наблюдалась двусторонняя активация верхней височной извилины, нижней теменной коры и нижней лобной извилины, особенно сильно выраженная в левом полушарии (Du et al., 2016).

Цель данного раздела исследования заключалась в выявлении специфических нейросетевых паттернов мозга во время прослушивания слуховых стимулов разной сложности у здоровых людей. Для этого были проанализированы данные ЭЭГ, полученные

в исследованиях двух групп нормы: 2 К (N=10) и 3 К (N=29), в парадигмах непрерывных длинных записей ЭЭГ и ВП, соответственно. Кроме того, было проведено сравнение обнаруженных топографических особенностей ЭЭГ-ответов с пространственной организацией сетей фМРТ в состоянии покоя (данные группы нормы 1К, N=15). Правомерность подобных сопоставлений обоснована в предыдущем разделе (**раздел 3.1.**).

На рисунке 11 представлены результаты групповой оценки функциональных сетей фМРТ 15 испытуемых (рис. 11, А) и коннективности усредненных ответов ЭЭГ в режиме псевдо-ВП у 29 человек из группы 3 К в состоянии покоя (рис. 11, Б). Как и в **разделе 3.1.**, анализ топограмм коннективности ЭЭГ в частотном диапазоне 1-15 Гц демонстрирует отсутствие в них четкого соответствия корковым проекциям определенных функциональных нейронных сетей фМРТ покоя. При этом в лобной, центральной, височных и затылочно-теменной областях выявляются зоны, характеризующиеся концентрацией функциональных связей ЭЭГ. Как упоминалось в предыдущей главе, эти области связанности считаются значимыми для поддержания сознания (Schorr et al., 2016; Окнина и др., 2022).

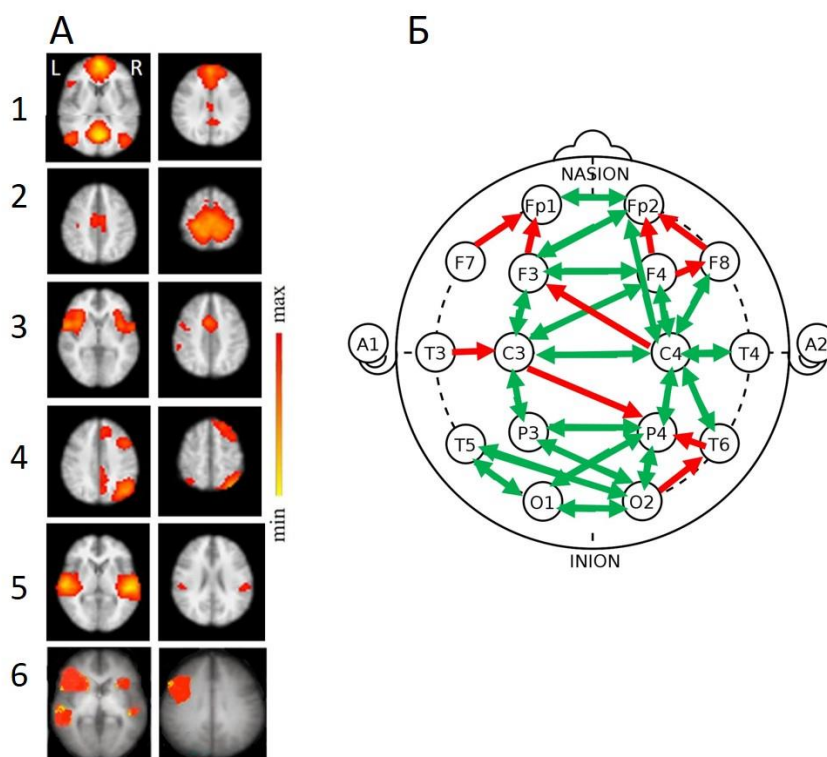


Рисунок 11. Функциональные сети фМРТ и особенности коннективности ЭЭГ (1-15 Гц) у здоровых испытуемых в состоянии спокойного бодрствования (resting state).

А – данные фМРТ (N=15), 1 – DMN, 2 - сенсомоторная, 3 - управляющего контроля, 4 - лобно-теменная, 5 – слуховая, 6 - речевая. Справа представлена цветовая шкала, которая отображает уровень максимальной интенсивности сети. Б – коннективность ЭЭГ (режим псевдо-ВП, N= 29) по корреляции Пирсона в состоянии спокойного бодрствования.



Красные линии представляют однонаправленные связи, в то время как зеленые линии обозначают двунаправленные связи, в соответствии с методом причинности Грейнджера.

Важно подчеркнуть, что представленные результаты совпадают с аналогичными данными, полученными на иной, меньшей по числу испытуемых, выборке (рис. 9, А). При этом топография областей концентрации связей ЭЭГ совпадает с корковыми проекциями нескольких функциональных нейронных сетей покоя фМРТ: DMN, лобно-теменных, сенсомоторной, управляющего контроля и речевой.

Таким образом, результаты, полученные на большей выборке здоровых испытуемых, подтверждают предположение о том, что выявленные в состоянии покоя локусы высокой концентрации связей ЭЭГ можно рассматривать как области межсетевой коннективности, значимой для поддержания и восстановления сознания. Полагаем, что оценка их выраженности и количественных показателей может быть информативной для определения общего уровня межсетевой активности.

Аналогичные топограммы коннективности ЭЭГ были построены нами для усредненных отрезков ЭЭГ (по 600 мс) при предъявлении слуховых стимулов разной сложности (рис. 12). В результате были выявлены области коры, топография коннективности которых специфична по отношению к типу предъявляемого слухового стимула. Кроме того, обнаруживается сходство реактивных изменений топографии коннективности ЭЭГ с корковой конфигурацией определенных функциональных сетей фМРТ.

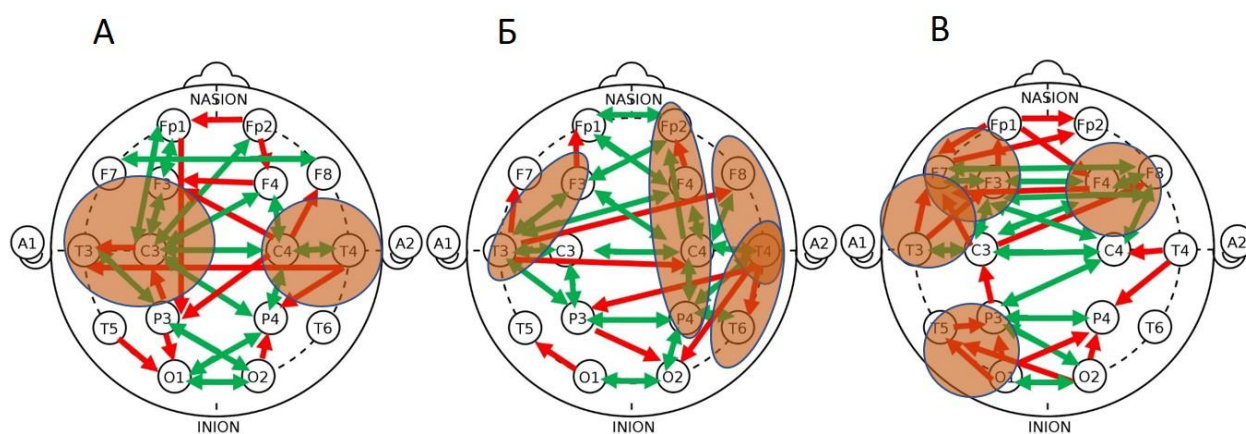


Рисунок 12. Особенности коннективности ЭЭГ у здоровых испытуемых группы 3 К (N=29) при прослушивании слуховых стимулов разной сложности.

Коннективность ЭЭГ (усредненные по 600 мс) по корреляции Пирсона при: А – прослушивании простого тона; Б – музыкальных отрывков; В – песенных отрывков. Красные линии представляют однонаправленные связи, в то время как зеленые линии обозначают двунаправленные связи, в соответствии с методом причинности Грейнджера. Оранжевыми сферами отмечены области высокой концентрации функциональных связей.



Так, прослушивание простых тонов (рис. 12, А) сопровождается усилением преимущественно височных связей ЭЭГ обоих полушарий с левосторонним превалированием. Эти изменения можно расценить как показатель активации слуховой функциональной нейронной сети. При предъявлении музыкальных отрывков (рис. 12, Б) выявляется повышение лобно-височных связей в обоих гемисферах, а также теменно-височных и задневисочных преимущественно правого полушария. Это можно связать с работой слуховой и правосторонней лобно-теменной нейронных сетей. При прослушивании песенных отрывков (рис. 12, В), помимо усиления лобных симметричных связей ЭЭГ, отмечается их нарастание в лобно-височных и заднетеменных регионах левой гемисферы. Эти перестройки связей можно расценить как показатель активации сетей управляющего контроля и речевой.

Более того, на основе критерия Вилкоксона удалось определить статистически достоверные особенности коннективности ЭЭГ при прослушивании стимулов разной сложности по сравнению с фоновыми записями (рис. 13).

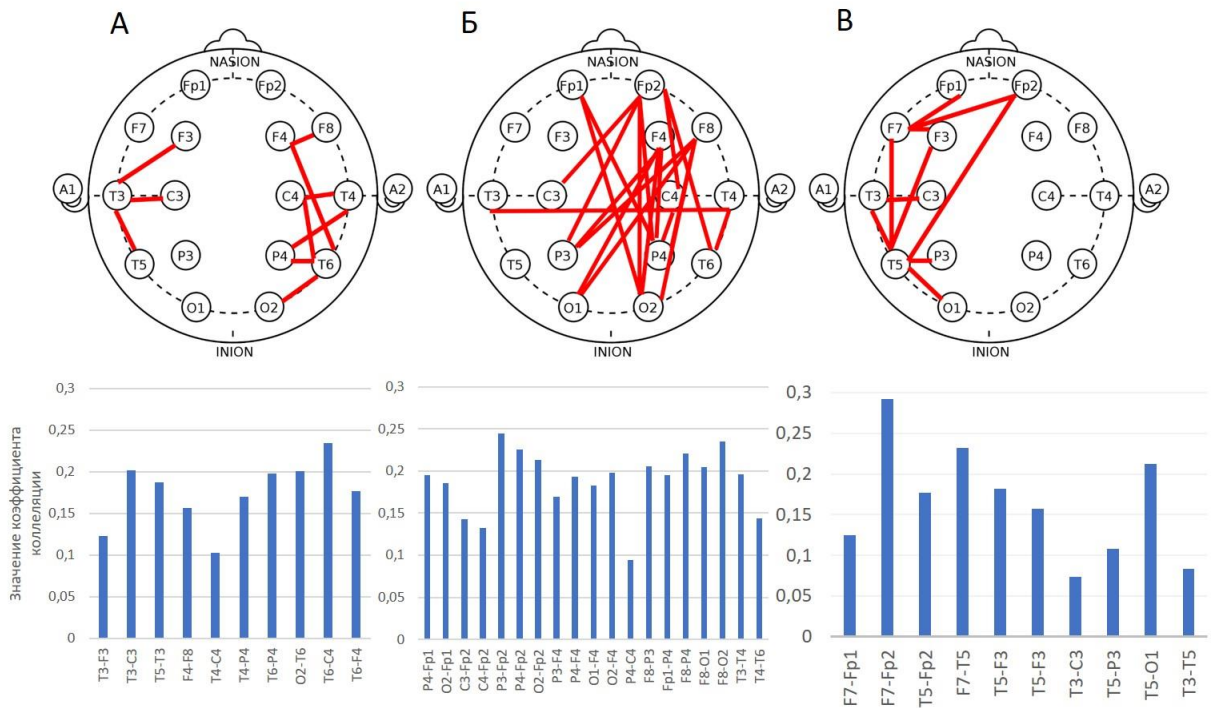


Рисунок 13. Значимые изменения коннективности усредненных коротких отрезков ЭЭГ (в графическом и количественном виде) по данным корреляционного анализа у здоровых испытуемых (N=29) при прослушивании сложных стимулов (600 мс) 1-15 Гц.

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 фоном, синие линии – ослабленные.

Это значимое усиление (относительно фона) согласованности сигналов ЭЭГ в височных областях обоих полушарий для простого тона (рис. 13, А); повышение коннективности височных областей обоих полушарий с преобладанием изменений в правой гемисфере, включая протяженные лобно-теменные взаимодействия - для музыки (рис. 13, Б); значимое усиление (по сравнению с фоном) левополушарных связей в тех областях, которые считаются речевыми (лобно-теменные и висок слева) – для песен (рис. 13, В).

Привлечение метода локализации корковых источников максимальной активности ответа (см. глава 2., раздел 2.3.1.) группы нормы 3 К при прослушивании слуховых стимулов разной сложности позволило получить сходный и весьма наглядный результат (рис. 14).

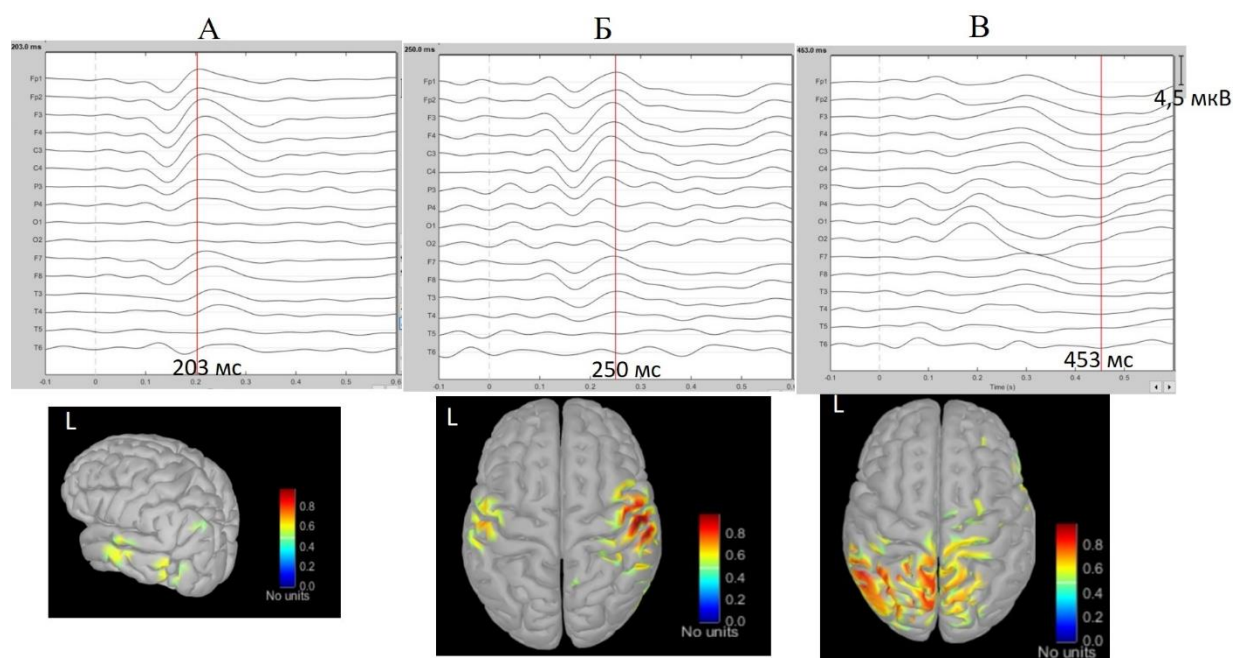


Рисунок 14. Особенности локализации корковых источников максимальной активности ответа здоровых испытуемых (N=29) при прослушивании слуховых стимулов.

А – прослушивание тона; Б – прослушивание музыкальных отрывков; В – прослушивание песенных отрывков.

Справа представлены цветové шкалы, отображающие уровень максимальной интенсивности источников.

Наибольшее топографическое сходство этих данных с поведением коннективности ЭЭГ было получено для прослушивания сложных стимулов. Так, для музыкальных отрывков (рис. 14, Б) наблюдается активация слуховой сети, преимущественно в правом полушарии. При предъявлении песенных отрывков (рис. 14, В) удалось зафиксировать

активацию заднетеменного компонента речевой сети слева. Для простого тона (рис. 14, А) характерна активация компонента слуховой сети только слева.

Наряду с усредненными ответами на слуховые стимулы, проводили оценку коннективности ЭЭГ по данным когерентного анализа длинных участков ЭЭГ (не менее 1 минуты) в группе нормы 2 К (N=10). Анализ изменения связей при слуховой стимуляции по сравнению с фоном в отдельных частотных диапазонах позволила выявить ряд дополнительных особенностей восприятия каждого вида слуховых стимулов (рис. 15).

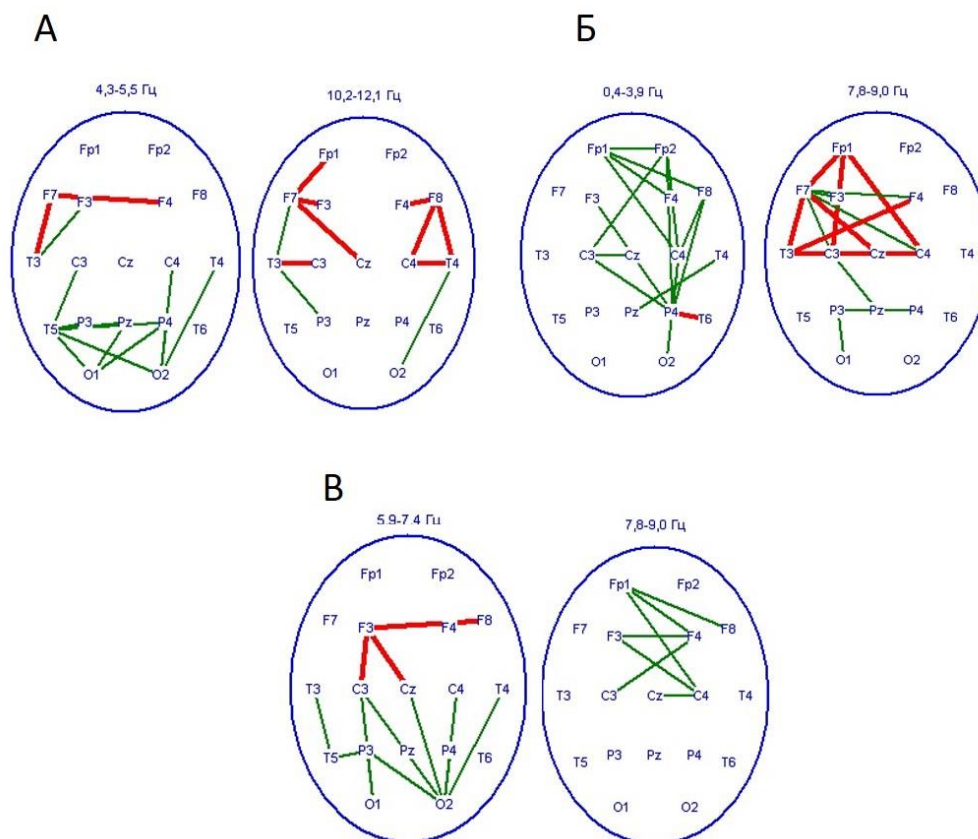


Рисунок 15. Изменения коннективности ЭЭГ по данным когерентного анализа у здоровых испытуемых (N=10) при прослушивании слуховых стимулов (1 мин).

А - тон по сравнению с фоном, критерий Манна-Уитни ( $p < 0,05$ ); Б - музыка по сравнению с фоном, критерий Манна-Уитни ( $p < 0,05$ ); В - песни по сравнению с фоном, критерий Манна-Уитни ( $p < 0,05$ ).

Красные линии – коннективности ЭЭГ, усиленные по сравнению фоном, зеленые линии – ослабленные.

Так, для прослушивания простого тона (рис. 15, А) характерно значимое усиление когерентных связей (КогЭЭГ) в диапазоне тета1 (4,3-5,5 Гц) и альфа3 (10,2-12,1 Гц), схожее с топографией таких функциональных сетей, как лобно-теменная слева и слуховая соответственно. При этом изменения КогЭЭГ тета1 скорее связаны с неспецифической (эмоциональной) составляющей восприятия, а альфа3 - с более осознанной кортикальной

обработкой стимулов. При прослушивании музыкальных отрывков (рис. 15, Б) характерно значимое ослабление КогЭЭГ в дельта-диапазоне (0,4-3,9 Гц), сходное по топографии с правой функциональной лобно-теменной нейронной сетью покоя, отражающее, вероятно, активацию процессов внимания (Shaw et al., 2015). Наряду с этим наблюдается отчетливое усиление КогЭЭГ диапазона альфа1 (7,9-9,0 Гц) в лобно-височных областях слева, что может быть связано с узнаванием стимулов. При прослушивании песен (рис. 15, В) самыми информативными стали диапазоны тета2 (5,9-7,4 Гц), а также альфа1 (7,8-9,0 Гц), где наблюдаются изменения связей, сходные с топологией функциональных сетей управляющего контроля и речевой.

Таким образом, дополнительный дифференцированный анализ коннективности ЭЭГ по диапазонам физиологических ритмов выявил признаки сопряженности изменений функциональных связей в отдельных, неидентичных частотных диапазонах с корковой топографией определенных нейронных сетей фМРТ покоя. Полученные данные согласуются с работами (Jann et al., 2009; Li et al., 2018; Coquelet et al., 2020), где демонстрируются соответствие коннективности ЭЭГ с определенными RSN фМРТ. При этом локализация выявленных нами изменений когерентности ЭЭГ также проявляется специфичным образом в зависимости от сложности слуховых стимулов.

В целом, результаты исследований, приведенные в настоящей главе, показывают, что анализ изменений коннективности ЭЭГ во время прослушивания слуховых стимулов разной сложности у здоровых испытуемых позволяет выявить скрытые возможности функционирования нейронных сетей (таких как слуховая, речевая, лобно-теменные сети управляющего контроля), которые не проявляются в состоянии покоя. Полученные данные имеют собственную значимость, поскольку уточняют особенности пространственно-временной организации мозга при прослушивании слуховых стимулов разной сложности в норме. Наряду с этим они могут быть использованы как основа для исследования пациентов с посттравматическим угнетением сознания, включая диагностику и прогнозирование динамики их сознания, что будет продемонстрировано в следующей главе.

### 3.3. Функциональная организация мозга при предъявлении слуховых стимулов у пациентов с ТЧМТ

Цель данного раздела заключалась в определении специфических нейросетевых паттернов головного мозга во время предъявления слуховых стимулов разной сложности у пациентов с обратимым и хроническим угнетением сознания после ТЧМТ. Для этого были проанализированы данные ЭЭГ в парадигме ВП (индивидуальные и групповые) в сопоставлении с индивидуальными особенностями сетей покоя фМРТ.

#### 3.3.1. Обратимые бессознательные состояния

Первоначально рассмотрим данные *индивидуального наблюдения* (№3, табл. 2), отнесенного по результатам динамического клинического исследования к группе с обратимым посттравматическим угнетением сознания. Результаты анализа его фМРТ покоя и коннективности ЭЭГ приводятся на рис. 16.

Мужчина, 34 года, перенесший ТЧМТ с ушибом головного мозга, сопровождающимся диффузным аксональным повреждением (ДАП) и множественными точечными геморрагическими очагами (согласно данным МРТ. Последовавшая за повреждением 8-ми дневная кома сменилась вегетативным состоянием. Через 17 дней после травмы, до рТМС, резко сниженный уровень сознания пациента был классифицирован как UWS согласно шкале CRS-R, или вегетативное состояние, в соответствии со стадиями (Доброхотова и др., 1996). В двигательной сфере выявлялся пирамидный тетрапарез с повышением мышечного тонуса в левой руке, а также ограничением движений в конечностях в пределах 2 баллов (McPeak, 1996), с более заметными проявлениями справа.

Второе исследование (после рТМС) было проведено через 34 дня после травмы. Состояние сознания оценивалось как MCS+ согласно шкале CRS-R, или переходное между акинетическим мутизмом и мутизмом с пониманием речи, согласно стадиям (Доброхотова и др., 1996). В этот период наблюдалось нестабильное выполнение инструкций и произвольная фиксация взора. Гемипарез в левой руке и обеих ногах снизился до 3 баллов.

Как уже упоминалось ранее, в данной главе терапия рТМС рассматривается как способ достаточно быстрого изменения функционального состояния пациентов. Анализ влияния собственно эффектов рТМС будет представлен в специальном разделе работы.

На рисунке 16, I демонстрируются изображения RSN фМРТ этого пациента №3, выявляемые в первом (рис. 16, I, А) и втором (рис. 16, I, Б) исследованиях на идентичных аксиальных срезах мозга.

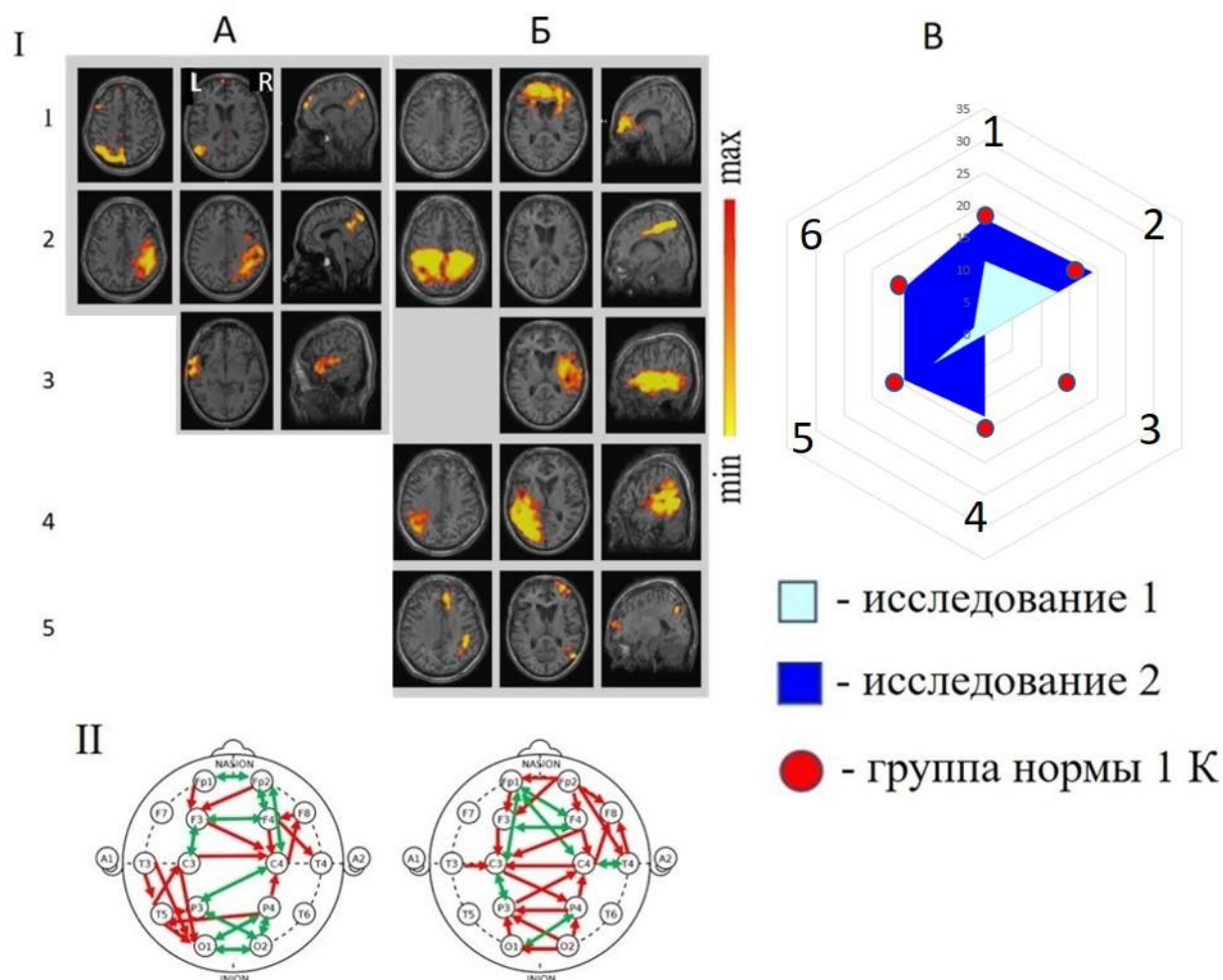


Рисунок 16. Динамика сетей покоя фМРТ и коннективности ЭЭГ диапазона 1-15 Гц в индивидуальном наблюдении пациента №3.

А – исследование 1 (17 дней после ТЧМТ), вегетативное состояние; Б – исследование 2 (34 дня после ТЧМТ), состояние, переходное к мутизму с пониманием речи. В – показатели максимальной интенсивности сетей покоя фМРТ: 1 - DMN, 2 - сенсомоторная, 3 – сеть управляющих функций, 4 - лобно-теменная, 5 – слуховая, 6 - речевая

I - RSN фМРТ: 1 – DMN, 2 - сенсомоторная, 3 – слуховая, 4 – речевая, 5 – лобно-теменная. Справа - цветовая шкала, отображающая уровень максимальной интенсивности сети.

II – коннективность ЭЭГ покоя в режиме псевдо-ВП по корреляции Пирсона. Красные линии представляют однонаправленные связи, в то время как зеленые линии обозначают двунаправленные связи, в соответствии с методом причинности Грейнджера.

В первом исследовании, на фоне вегетативного состояния, удалось верифицировать компоненты лишь 3-х из 6 исследуемых RSN (рис. 16, I, A): DMN, сенсомоторной и слуховой. Однако, эти сети резко отличны от нормы асимметричностью и фрагментарностью. В сети DMN доминирует левополушарный каудальный (затылочный) компонент при значительной редукции лобного. Сенсомоторная сеть представлена



компонентами в глубинных отделах правого полушария. Слуховая – левосторонней активностью в базальных отделах.

Во втором исследовании, при переходе к стадии МПР (рис. 16, I, Б), у пациента были выявлены уже 5 RSN фМРТ за счет составляющих лобно-теменной и речевой сетей. Наряду с этим обращает на себя внимание повышение интенсивности выраженных ранее RSN, подтвержденное количественно (рис. 16, В), и изменения их пространственной организации. Так, выросла билатеральная интенсивность лобного компонента сети DMN, а также моторной коры обоих полушарий в сенсомоторной сети. Выражена распространенная активность слуховой сети в правой гемисфере. Появились компоненты двух RSN, отсутствовавшие до стимуляции: речевой слева и правой лобно-теменной.

По данным коннективности ЭЭГ покоя по корреляции Пирсона, при первом исследовании (рис. 16, II, А) отмечается выраженная редукция межполушарных связей, в особенности диагональных. В первую очередь это касается лобной и моторной зон межсетевой интеграции. Кроме того, обеднены внутрислошарные взаимодействия, особенно в передних отделах обоих полушарий, а также затылочно-теменно-височные связи справа. Вместе с тем, представлены не характерные для нормы коннективности ЭЭГ в затылочно-теменно-центральной области левого полушария. Эти особенности ЭЭГ согласуются с асимметричностью компонентов всех выявленных сетей покоя фМРТ и их фрагментарной представленности в пределах полушария.

Во втором исследовании (рис. 16, II, Б) наблюдается увеличение числа межполушарных связей ЭЭГ лобно-центральных и затылочно-теменных областей. Эти изменения согласуются с восстановлением билатеральной структуры сетей управляющих функций и сенсомоторной фМРТ покоя (рис. 16, I, Б, 1-2). Кроме того, выявляются двухсторонние внутрислошарные лобно-центральные коннективности ЭЭГ. Выражено увеличение числа протяженных внутрислошарных взаимодействий: лобно-теменной слева, а также лобно-височных и затылочно-центральной справа. Перестройки внутрислошарных связей ЭЭГ согласуются с появлением компонентов правой лобно-теменной, а также речевой сетей фМРТ покоя.

Таким образом, в данном наблюдении пациента №3 прослеживается явная тенденция к нормализации пространственной организации связей ЭЭГ и восстановлению ряда локусов межсетевой коннективности – наряду с позитивными изменениями сетей покоя фМРТ по мере повышения уровня сознания.

Динамическая оценка связей ЭЭГ этого пациента при предъявлении стимулов разной сложности демонстрирует следующее. В первом исследовании *предъявление простого тона* (рис. 17, 1, А) сопровождается преобладанием связей в области

центрального и височного локусов межсетевой коннективности левой гемисферы. Во втором (рис. 17, 2, А) наблюдается увеличение количества двунаправленных коннективностей, а также установление связей между височными областями обоих полушарий, что может характеризовать работу обоих височных, а также передневисочного межсетевого локуса в правой гемисфере. Этот результат согласуется с данными фМРТ, где слуховая сеть наиболее выражена в правом полушарии (рис. 16, II, Б, 3).

При *предъявлении музыкальных стимулов* для первой записи ЭЭГ (рис. 17, 1, Б) характерна концентрация связей в правой теменной зоне. При этом стоит отметить весьма ограниченное межполушарное взаимодействие передних корковых областей. Во втором исследовании (рис. 17, 2, Б) наблюдается увеличение протяженных связей между полушариями. Характерна также их высокая концентрация в левой задневисочной и правой передневисочной областях, которые, как уже упоминалось ранее, могут быть связаны с распознаванием инструментальной мелодии, проявлением реакции на узнавание прослушиваемых отрывков.

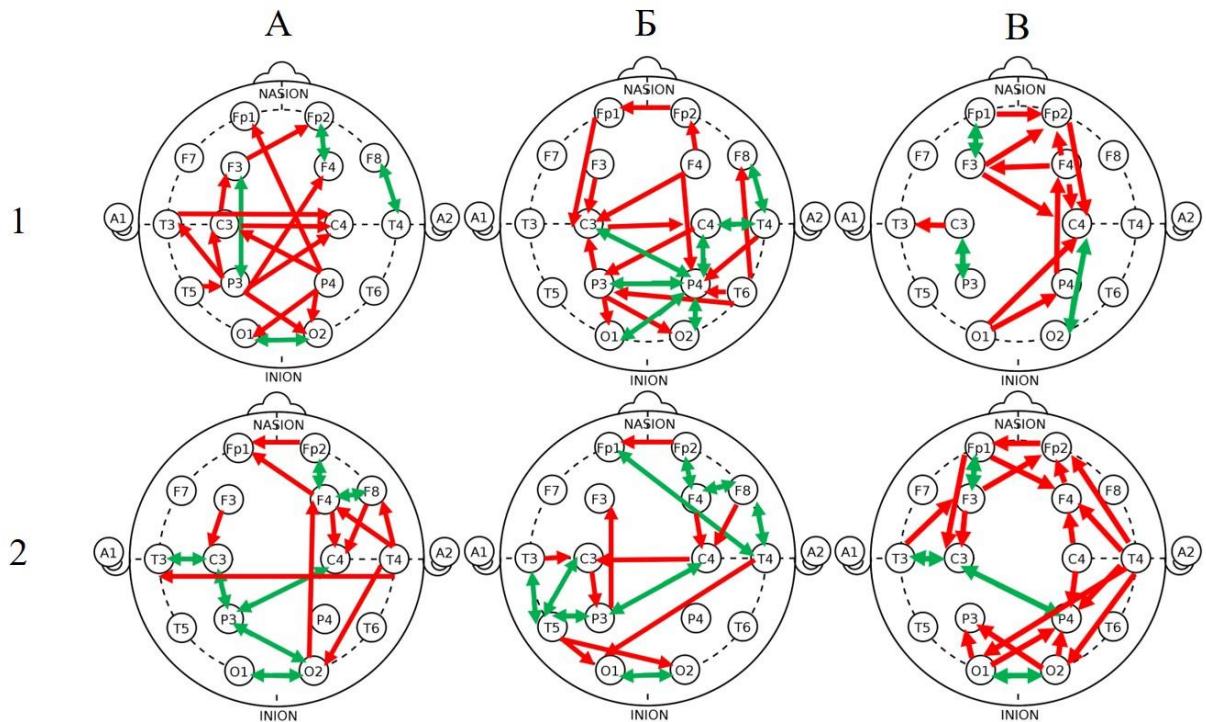


Рисунок 17. Особенности коннективности ЭЭГ у пациента №3 при предъявлении слуховых стимулов разной сложности.

Коннективность ЭЭГ (усредненные по 600 мс) по корреляции Пирсона при предъявлении: А – простого тона; Б – музыкальных отрывков; В – песенных отрывков. Красные линии представляют однонаправленные связи, в то время как зеленые линии обозначают двунаправленные связи, в соответствии с методом причинности Грейнджера.



*Предъявление песенных отрывков* в первом исследовании (рис. 17, 1, В) сопровождается преимущественной активацией лобного локуса межсетевой коннективности. При этом также наблюдается правостороннее преобладание топографии связей, при относительной редукции межполушарного и выраженной - левополушарного взаимодействия. Во втором исследовании (рис. 17, 2, В), на фоне сохраняющегося правостороннего превалирования коннективностей ЭЭГ, выявляется увеличение числа межполушарных связей в лобных и теменно-затылочных областях и формирование зон их повышенной концентрации в левой и правой височных зонах. Причем такая топология связей ЭЭГ максимально приближена к группе нормы (рис. 12, В).

Таким образом, реактивные изменения связей ЭЭГ при предъявлении стимулов разной сложности, нарушенные при вегетативном состоянии, на стадии акинетического мутизма по числу и топографии приближаются к нормативным, что в свою очередь имеет общие черты с топографией слуховой и речевой функциональных сетей покоя фМРТ.

Наряду с индивидуальным, проводился также *групповой анализ* коннективности ЭЭГ в фоне и при предъявлении слуховых стимулов разной сложности для разных форм обратимого бессознательного состояния. Пространственная организация функциональных связей ЭЭГ каждой из них, характеризующаяся рядом специфических особенностей, отображена на рис. 18.

Так, при *обратимом вегетативном состоянии* (N=3) фоновая активность ЭЭГ (рис. 18, 1, А) характеризуется общей редукцией функциональных связей, в том числе двунаправленных. Отмечается наличие активности в правом передневисочном и затылочно-теменном (преимущественно слева) локусах интегральной коннективности. При этом, предъявление стимулов разной сложности (рис. 18, 1, Б, В, Г) сопровождалось увеличением числа межрегиональных связей ЭЭГ, превышающих уровень 0,5 по Пирсону, по сравнению с фоновыми записями, что указывает на активацию многих корковых областей. В дополнении отмечалось увеличение двунаправленных связей по Грейнджеру при предъявлении музыкальных отрывков. Более отчетливо это проявляется в затылочно-теменных корковых областях, что сходно с изменениями когерентности ЭЭГ при активации разных форм внимания у здоровых людей (Шарова и др., 2009). При предъявлении звукового тона и музыки прослеживается увеличение отдельных симметричных, а также коротких диагональных межполушарных связей. Отмечается также ряд полушарных особенностей реагирования ЭЭГ: при предъявлении звукового тона увеличение числа связей в задневисочных регионах левого полушария (рис. 18, 1, Б); музыкальных отрывков – в затылочно-теменно-височных правого (рис. 17, 1, В); предъявление песенных отрывков – в левой височной и в правой передневисочной областях

(рис. 18, 1, Г). Эти изменения можно расценить как элементы специализации слухового восприятия. При этом затылочно-теменной локус межсетевой интеграции для вегетативного состояния является превалирующим.

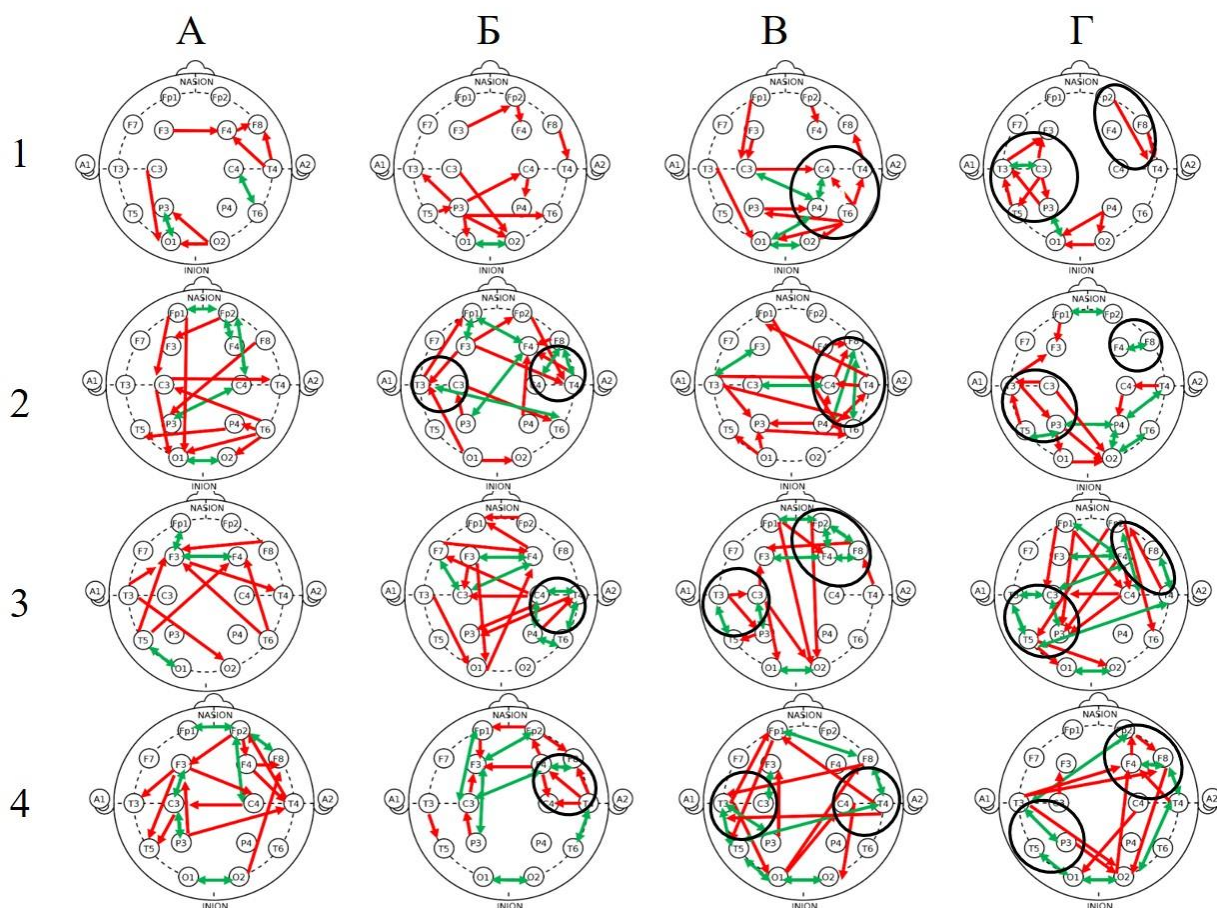


Рисунок 18. Групповая коннективность усредненных отрезков ЭЭГ (600 мс) диапазона 1-15 Гц при разных формах хронического угнетения сознания в фоне и при предъявлении слуховых стимулов разной сложности.

Коннективность по корреляции Пирсона при: А – спокойном бодрствовании; Б – предъявлении простого тона; В – предъявлении музыкальных отрывков; Г – предъявлении песенных отрывков. Красные линии - однонаправленные связи, зеленые – двунаправленные, в соответствии с методом причинности Грейнджера. 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).

Для *обратимого акинетического мутизма* (N=11) в состоянии спокойного бодрствования (фона) (рис. 18, 2, А) уже выявляется образование функциональных связей в тех областях, которые характерны для контрольной группы 3 К (рис. 9, Б). Также стоит отметить наличие протяженных внутри- и межполушарных (диагональных) коннективностей ЭЭГ. Более того, начиная с этого состояния, явно усиливается проявление

признаков специализации в характере изменений коннективности ЭЭГ на определенный слуховой стимул. При предъявлении простого тона (рис. 18, 2, Б) концентрация функциональных связей происходит в височных областях обоих полушарий, что может быть связано с работой слуховой нейронной сети. При предъявлении музыкальных отрывков (рис. 18, 2, В) отмечается преобладание функциональных связей в правом полушарии (лобно-височные и височно-теменные области), как вероятное отражение работы правосторонних слуховой и лобно-теменной нейронных сетей. При предъявлении песенных отрывков (рис. 18, 2, Г) наблюдается установление функциональных связей ЭЭГ в задневисочной области левого полушария и лобно-височной - правого, что может быть ассоциировано с активацией компонентов речевой сети. Важно отметить, что в состоянии спокойного бодрствования, а также при предъявлении простого тона и песенных отрывков отмечаются элементы активности лобного локуса межсетевой коннективности при редукции затылочно-теменного.

Для состояний *мутизма с пониманием речи* (N=8, рис. 18, 3, А) и *дезинтеграции речи* (N=5, рис. 18, 4, А) в состоянии спокойного бодрствования характерно установление функциональных связей повсеместно, с тенденцией к приближению структуры коннективности ЭЭГ к норме. При этом наблюдается определенная специфичность в локализации реактивных связей ЭЭГ. В ответ на звуковой тон увеличивается число меж- и протяженных внутриполушарных связей, которые сконцентрированы преимущественно в лобно-височной области правой гемисферы (рис. 18, 3, 4, Б). При предъявлении музыкальных отрывков отмечается преобладание функциональных связей в левой височной и правой переднелобной областях (рис. 18, 3, 4, В). При предъявлении песенных отрывков наблюдается установление функциональных связей в задневисочной области слева и переднелобной - справа (рис. 18, 3, 4, Г). Кроме того, важно отметить, что для этих реактивных состояний характерно стабильное появление функциональных связей в зоне межсетевой лобной интеграции.

На основе критерия Вилкоксона удалось определить статистически достоверные изменения коннективности ЭЭГ при предъявлении слуховых стимулов разной сложности по сравнению с фоном для разных форм обратимого посттравматического угнетения сознания (рис. 19). Из рисунка 19 следует, что для всех форм значимым является установление длинных диагональных межполушарных взаимодействий. Уже с состояния акинетического мутизма (рис. 19, 2) наблюдаются максимально выраженные достоверные изменения в ответ на сложные стимулы (в данном случае музыкальные отрывки, рис. 19, 2, Б). Можно отметить также, что в этом состоянии усиление межполушарных связей (протяженных диагональных, а также межлобных) наиболее отчетливо проявляется при

всех видах слуховой стимуляции. Для стадии дезинтеграции речи максимальные изменения характерны при предъявлении песенных отрывков (рис. 19, 4, В).

Таким образом, у пациентов с обратимым угнетением сознания, в контексте общего снижения реактивности корреляционных связей ЭЭГ по сравнению с контрольной группой, при предъявлении слуховых стимулов уже с вегетативного состояния выявляется реактивность межполушарных связей. Меняется характер диагональных и симметричных связей в зоне межсетевой лобной интеграции при постепенном уменьшении реактивности затылочно-теменной. Максимально статистически значимые изменения наблюдаются при воздействии сложных стимулов.

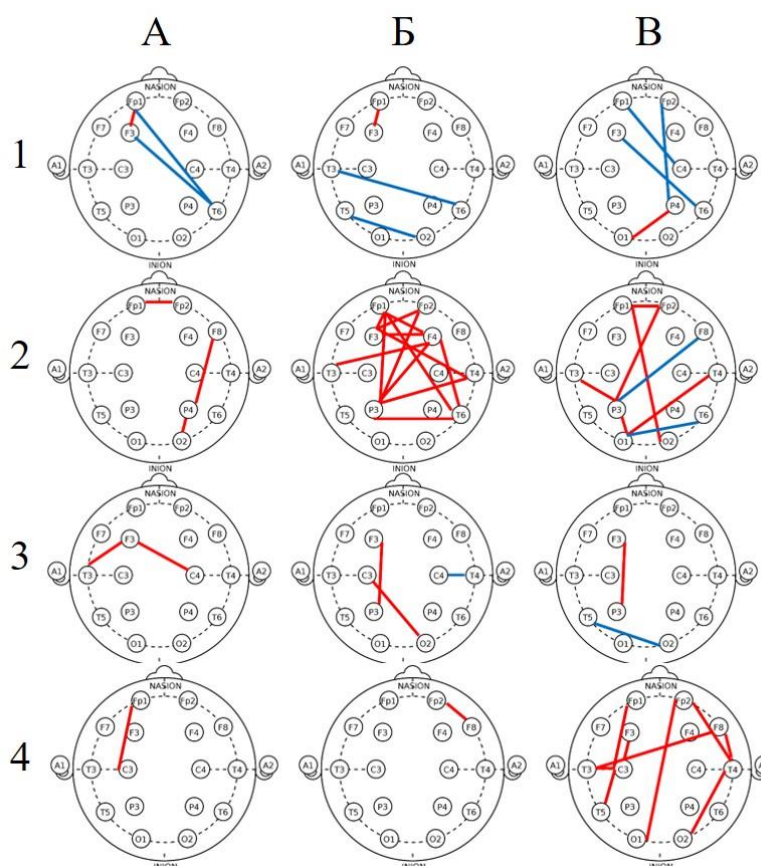


Рисунок 19. Изменения коннективности усредненных коротких отрезков ЭЭГ по данным корреляционного анализа при предъявлении сложных стимулов (600 мс) 1-15 Гц.

А - тон по сравнению с фоном, критерий Вилкоксона (FDR (для  $N > 9$ ),  $p < 0,05$ ); Б - музыка по сравнению с фоном, критерий Вилкоксона (FDR (для  $N > 9$ ),  $p < 0,05$ ); В - песни по сравнению с фоном, критерий Вилкоксона (FDR (для  $N > 9$ ),  $p < 0,05$ ).

Красные линии – коннективности ЭЭГ, усиленные по сравнению с фоном, синие линии – ослабленные.

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

На рисунке 20 демонстрируются индивидуальные примеры функциональных сетей фМРТ по мере повышения уровня обратимого посттравматического угнетения сознания. Согласно этому, можно выделить особенности, характерные для каждой из форм бессознательного состояния.

Так, для ВС (рис. 20, А) свойственно редуцированное количество выявляемых сетей, фрагментарность (т.е. наличие лишь отдельных сетевых компонентов), несинхронность во времени и асимметричность проявления. При АКМ (рис. 20, Б) выявляется уже большее число функциональных сетей, хотя по-прежнему в основном асимметричных. Данная особенность может быть обусловлена в том числе и характером травмы, в связи с которым компоненты сети определяются в более сохранном полушарии. На стадии мутизма с пониманием речи (рис. 20, В) выявляются в одних случаях 5, в других - 6 функциональных сетей. Важная особенность этой стадии - появление зачастую симметричных нейросетевых компонентов. Они могут обладать свойством несинхронности во времени, но иметь компонентную представленность в обоих полушариях. При этом в ряде наблюдений характер травмы головы также может быть основным фактором асимметричной представленности функциональных сетей в более сохранном полушарии. Для дезорганизации речи (рис. 20, Г) и корсаковского синдрома (рис. 20, Д) свойственно в большинстве случаев появления симметричных компонентов, которые имеют по сравнению с контрольной группой меньший объем активации.

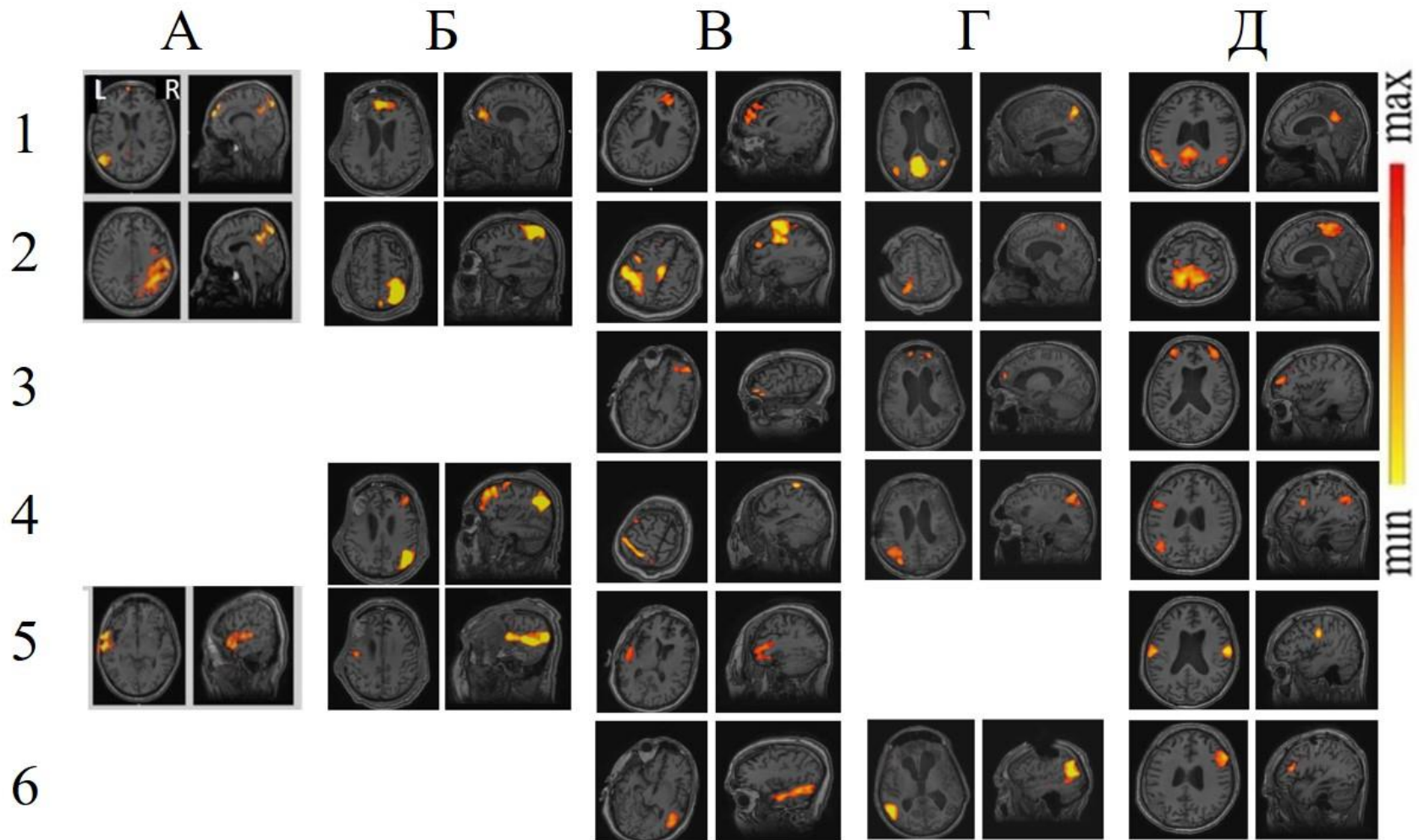


Рисунок 20. Индивидуальные функциональные нейронные сети покоя фМРТ обратимых бессознательных состояний.

А – вегетативное состояние; Б – акинетический мутизм; В – мутизм с пониманием речи; Г – состояние дезорганизации речи; Д – корсаковский синдром. 1 - DMN, 2 - сенсомоторная, 3 – сеть управляющих функций, 4 – лобно-теменная, 5 – слуховая, 6 - речевая. Справа представлена цветовая шкала, которая отображает уровень максимальной интенсивности сети.



### 3.3.2. Хроническое бессознательное состояние

В первую очередь также остановимся на результатах *индивидуального наблюдения*. Рисунки 21 и 22 демонстрирует данные пациента №15 (табл. 2), пребывающего в хроническом бессознательном состоянии.

Мужчина 31 года перенес закрытую ТЧМТ с ушибом левой лобной доли, диффузным аксональным повреждением, множественными мелкими корково-подкорковыми геморрагическими очагами, субарахноидальным и внутрижелудочковым кровоизлияниями, а также развившейся впоследствии гидроцефалией.

На момент первого исследования прошло 4,5 года после травмы. Состояние сознания пациента было оценено как MCS- согласно шкале CRS-R, или акинетический мутизм (Доброхотова и др., 1996). В двигательной сфере выявлялся преимущественно правосторонний тетрапарез с повышением мышечного тонуса в руках; стволовая симптоматика с уровня моста и среднего мозга; грубый псевдобульбарный синдром. На томограммах головного мозга (рис. 21, I, А) видны расширенные боковые желудочки и атрофические изменения, преобладающие в лобных областях мозга. Второе исследование проходило через 17 дней после первого (10 сеансов рТМС в зонах F3-F4, рис. 21, II, Б). Отмечена позитивная клиническая динамика, но в пределах текущего бессознательного состояния: появление эмоциональных реакций, снижение изначально повышенного мышечного тонуса.

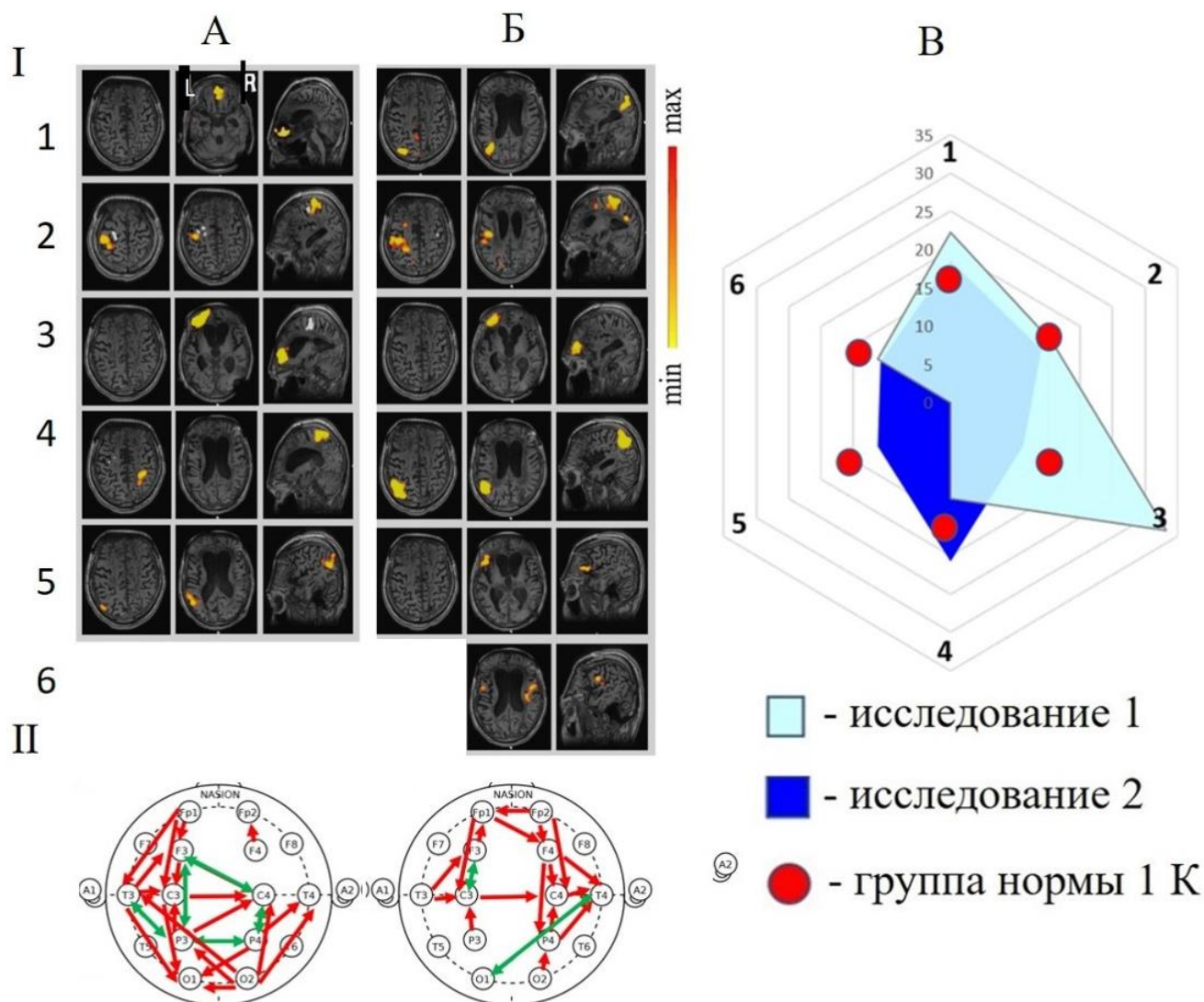


Рисунок 21. Динамика сетей покоя фМРТ и коннективности ЭЭГ диапазона 1-15 Гц в индивидуальном наблюдении пациента №15.

А – исследование 1 (4,5 года после ТЧМТ), АКМ; Б – исследование 2 (4,5 года), АКМ. В - показатели максимальной интенсивности сетей покоя фМРТ: 1 - DMN, 2 - сенсомоторная, 3 – сеть управляющих функций, 4 - лобно-теменная, 5 – слуховая, 6 - речевая.

I - RSN фМРТ: 1 - DMN, 2 - сенсомоторная, 3 – сеть управляющих функций, 4 – лобно-теменная, 5 – речевая, 6 - слуховая. Справа цветовая шкала, отображающая уровень максимальной интенсивности сети.

II – коннективность ЭЭГ покоя в режиме псевдо-ВП по корреляции Пирсона. Красными линиями обозначены однонаправленные связи, зеленые линии - двунаправленные связи по методу причинности Грейнджера.

По данным анализа фМРТ покоя, при первом исследовании были выявлены компоненты 5 из 6 анализируемых RSN (рис. 21, I, А): DMN, сенсомоторная, управляющих функций, лобно-теменная и речевая сети. Однако, их представленность носила



фрагментарный, а также преимущественно односторонний, асимметричный характер. Были обнаружены передний (лобно-медиальный) компонент сети DMN; левосторонний компонент моторной коры от сенсомоторной сети, а также левой лобной коры от сети управляющих функций; теменной компонент правой лобно-теменной сети; теменной компонент речевой сети в левом полушарии (рис. 21, I, А, 1-5).

Во втором исследовании активность функциональных сетей покоя фМРТ все также представлена отдельными компонентами, в основном в левой гемисфере (рис. 21, I, Б). Топография сети управляющего контроля и сенсомоторной осталась неизменной (рис. 21, I, Б, 2-3). Наблюдается повышение активности теменно-затылочного компонента сети DMN (рис. 21, I, Б, 1), теменного компонента лобно-теменной сети (рис. 21, I, Б, 4), а также лобного компонента речевой (рис. 21, I, Б, 5): все в левом полушарии. Вместе с тем, отмечается появление слуховой сети с приближенной к норме топографией, то есть наличием компонентов в обоих полушариях (рис. 21, Б, I, 6). По данным ряда исследований (Kraus, Canlon, 2012; Liégeois-Chauvel et al., 2014), активность этой сети сопряжена в том числе с деятельностью лимбической системы. Визуально большинство сетевых сигналов проявляются с отсутствием явных изменений. Однако имеется тенденция к нормализации показателей интенсивности некоторых RSN (рис. 21, В): снижение изначально повышенных значений во втором исследовании. Только для левой лобно-теменной сети данный показатель увеличился.

Коннективность ЭЭГ в состоянии покоя отличается от нормы в обоих исследованиях (рис. 21, II А, Б). Однако эти изменения более динамичны по сравнению с RSN фМРТ. В первом исследовании наблюдается снижение связей между полушариями, особенно в лобной зоне межсетевое взаимодействия, при сохранении коннективности в затылочно-теменной (рис. 21, I, А). Наряду с этим представлены и даже патологически повышены по количеству функциональные связи ЭЭГ в левой гемисфере.

Во втором исследовании коннективность ЭЭГ изменила свою латерализацию и топологию (рис. 21, I, Б). Следует подчеркнуть появление, хоть и ослабленного, локуса межполушарных связей в лобных областях при одновременном снижении активности в затылочно-теменной области. Произошло также обращение внутрислошарных связей: их количество значительно увеличилось в правой гемисфере при редукции в левом.

По данным *реактивной коннективности ЭЭГ* при предъявлении всех видов стимулов до и после рТМС (рис. 22, 1, 2) наблюдается редуцированное количество функциональных связей по сравнению с фоном. Т.е., слуховая стимуляция вызывает не обогащение, а дальнейшее уменьшение количества связей. Предъявление простого тона в первом исследовании (рис. 22, 1, А) характеризуется преобладанием коротких связей ЭЭГ

с большей концентрацией в правой гемисфере. Во втором исследовании (рис. 22, 2, А) преобладание активности в правом полушарии становится более выраженным.

Также стоит отметить увеличение количества двунаправленных коннективностей ЭЭГ. Более того появляются межполушарные взаимодействия. Важной особенностью в первом и во втором исследовании является невозможность выделения локусов межсетевой коннективности ЭЭГ даже в редуцированном формате.

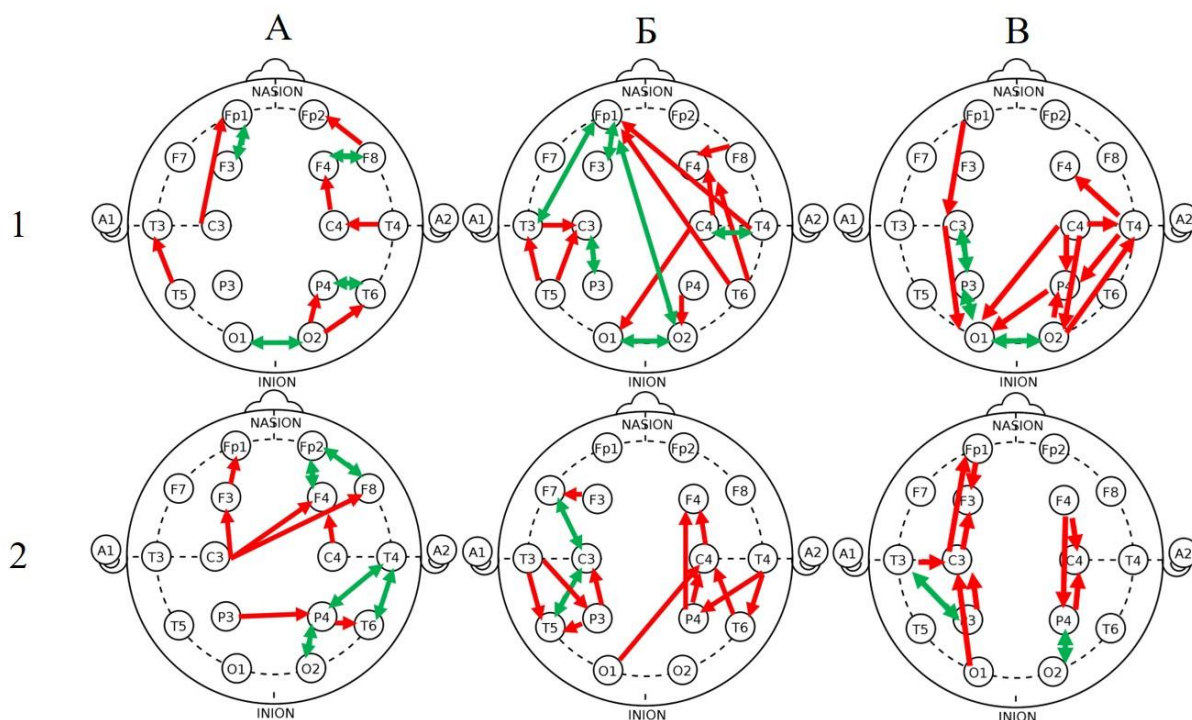


Рисунок 22. Особенности коннективности ЭЭГ у пациента №15 при предъявлении слуховых стимулов разной сложности.

Коннективность ЭЭГ (усредненные по 600 мс) по корреляции Пирсона при предъявлении: А – простого тона; Б – музыкальных отрывков; В – песенных отрывков. Красные линии - однонаправленные связи, зеленые линии - двунаправленные связи по методу причинности Грейнджера.

Предъявление музыкальных отрывков в первом исследовании у пациента №15 (рис. 22, 1, Б) сопровождается установлением длинных межполушарных диагональных связей между правой задневисочной-затылочной и левой передней лобной областями. Наблюдается также появление связей ЭЭГ в височных отделах обоих полушарий. Топология указанных коннективностей весьма неструктурирована и хаотична. Данные связи могут быть ассоциированы с ограниченным проявлением функционирования слуховой нейронной сети, которая по данным фМРТ в принципе не выявлялась (рис. 21, 1, А). Во втором исследовании (рис. 22, 2, Б), ответ на слуховые стимулы, особенно сложные, характеризуется значительной редукцией межполушарных коннективностей. Локализация

связей ЭЭГ представлена в основном в височных областях левого и правого полушарий, характеризуя тем самым работу слуховой сети, которая по данным фМРТ (рис. 21, I, Б), появилась при анализе независимых компонент.

При предъявлении песенных отрывков стоит отметить, что в первом исследовании (рис. 22, 1, В) концентрация связей смещена преимущественно в задние отделы правого полушария. Во втором исследовании (рис. 22, 2, В) произошло изменение височной активации с правого на левое полушарие – при полном отсутствии, однако, межполушарных взаимодействий и локусов межсетевой интеграции.

*При групповом анализе* коннективности ЭЭГ в фоне и при предъявлении слуховых стимулов разной сложности для форм хронического посттравматического бессознательного состояния был выявлен ряд специфических особенностей, представленных на рис. 23.

В наблюдениях с *хроническим вегетативным состоянием* (N=3) в состоянии покоя отмечено наличие отдельных протяженных коннективностей ЭЭГ – как меж-, так и левополушарных, (рис. 23, 1, А), даже большее, чем при обратимом ВС (рис. 18, 1, А). Наиболее отчетливые реактивные изменения (в виде общей редукции функциональных связей ЭЭГ) вызывает предъявление простого звукового тона (рис. 23, 1, Б). Тогда как при предъявлении сложных слуховых стимулов топография связей изменяется по сравнению с фоном неотчетливо (рис. 23, 1, В, Г).

Для *хронического акинетического мутизма* (N=10) в состоянии покоя характерно определенное сходство топографии связей ЭЭГ со здоровыми испытуемыми (рис. 11, Б), однако, при полном отсутствии двунаправленных связей, свойственных норме. Предъявление слуховых стимулов разной сложности (рис. 23, 2, Б, В, Г) сопровождается определенным сходством топографии кортикальных связей: преобладанием их в лобно-височных областях обоих полушарий, а также между симметричными затылочно-теменными областями. Максимальные отличия паттерна связей от фона, как и в предыдущей группе, наблюдаются при предъявлении простого тона (рис. 23, 2, Б).

Для *хронического мутизма с пониманием речи* (N=3) в состоянии спокойного бодрствования характерно отсутствие симметричных межполушарных взаимодействий в целом, а также симметричных и диагональных в лобных областях (рис. 23, 3, А); значительное уменьшение общего количества двунаправленных связей по сравнению с нормой; превалирование числа связей в правом полушарии. При предъявлении звуковых стимулов разной сложности максимальные изменения топографии связей (редукция большинства коннективностей, присущих фону, но усиление их в симметричных теменно-затылочных областях) отмечаются на звуковой тон (рис. 23, 3, Б). Топограммы связей в

ответ на музыкальные и песенные отрывки более сходны между собой (рис. 23, 3, В, Г): с концентрацией их, как и при хроническом АКМ, в лобно-височных областях обоих полушарий, а также между симметричными затылочно-теменными отведениями (помечено черными эллипсами). Выявленные особенности указывают на тенденцию к стереотипности реагирования мозга на сложные слуховые стимулы при необратимом угнетении сознания на стадиях АКМ и МПР. Причем активация затылочно-теменного локуса межсетевой интеграции является преобладающей.

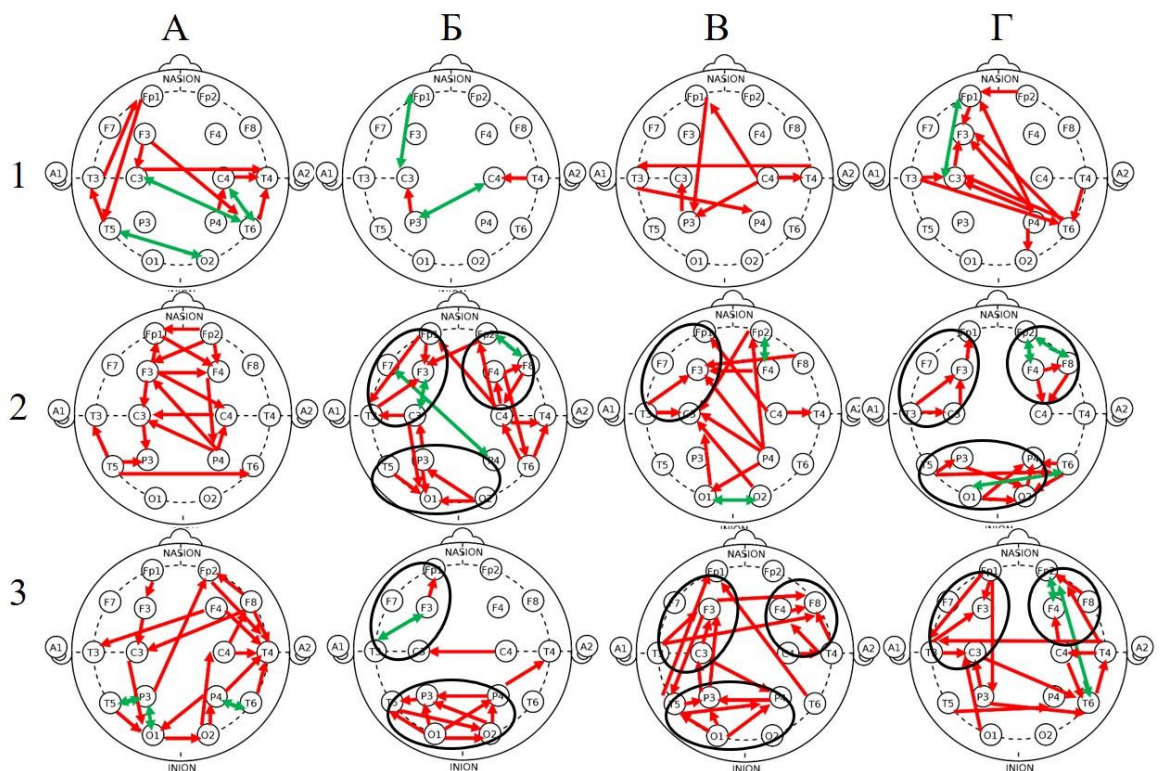


Рисунок 23. Групповая коннективность усредненных отрезков ЭЭГ (600 мс) диапазона 1-15 Гц при разных формах хронического угнетения сознания в фоне и при предъявлении слуховых стимулов разной сложности.

Коннективность по корреляции Пирсона при: А – спокойном бодрствовании; Б – предъявление простого тона; В – предъявление музыкальных отрывков; Г – песенных отрывков. Красные линии - однонаправленные связи, зеленые – двунаправленные, по методу причинности Грейнджера. 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 достоверные особенности коннективности ЭЭГ при предъявлении слуховых стимулов разной сложности по сравнению с фоновыми записями удалось выявить на основе критерия Вилкоксона только для состояния АКМ (что также может быть связано с наибольшим и сопоставимым количеством наблюдений в выборках пациентов) (рис. 24). Значимые статистические изменения характерны для предъявления простого тона и музыкальных отрывков (рис. 24, А, Б). Причем простые слуховые стимулы характеризуются их максимальным количеством: диагональных межполушарных функциональных связей, концентрацией коннективностей преимущественно в левой затылочно-теменной, а также правой лобно-височной областях. (рис. 24, А). При предъявлении музыкальных отрывков значимым является только установление связи между височной и затылочной областями левого полушария (рис. 24, Б).

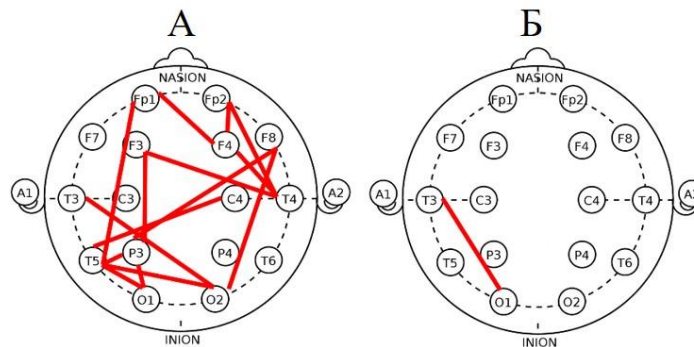


Рисунок 24. Изменения коннективности усредненных коротких отрезков ЭЭГ по данным корреляционного анализа при предъявлении сложных стимулов (600 мс) 1-15 Гц для группы АКМ.

А - тон по сравнению с фоном, критерий Вилкоксона (FDR,  $p < 0,05$ ); Б - музыка по сравнению с фоном, критерий Вилкоксона (FDR,  $p < 0,05$ ).

Красные линии – коннективности ЭЭГ, усиленные по сравнению с фоном, синие линии – ослабленные.

Таким образом, у пациентов с хроническим посттравматическим угнетением сознания связи ЭЭГ ответы на слуховые стимулы отличаются от контрольной группы и группы с ОБС резким уменьшением их количества, особенно в случае двунаправленных связей. Топография этих изменений неспецифична и имеет стереотипный характер в ответ на стимулы разной сложности. Также наблюдается ограниченность или недостаточная реактивность лобной зоны межсетевой интеграции наряду с преобладанием изменений в затылочно-теменной области.



### 3.3.3. Сравнительный ЭЭГ анализ обратимого и хронического бессознательных состояний

В данном разделе сравнению будут подлежать только пациенты, находящиеся в обратимом и хроническом акинетическом мутизме, так как их выборки являются наибольшими по числу наблюдений и сопоставимы для сравнения (N=11, N=10, соответственно).

Прежде всего остановимся на сопоставлении топографических особенностей коннективности ЭЭГ в фоне и при предъявлении слуховых стимулов каждого вида в группах пациентов с обратимым и хроническим АКМ (рис. 25).

Определенные различия можно отметить уже *в состоянии спокойного бодрствования* (рис. 25, А). Как уже упоминалось ранее, для обратимого АКМ, на фоне общей обедненности симметричных межполушарных взаимодействий (при наличии, однако, диагональных), характерно наличие функциональных связей ЭЭГ в лобной, центральной и затылочно-теменной зонах межсетевой интеграции (рис. 25, 1, А).

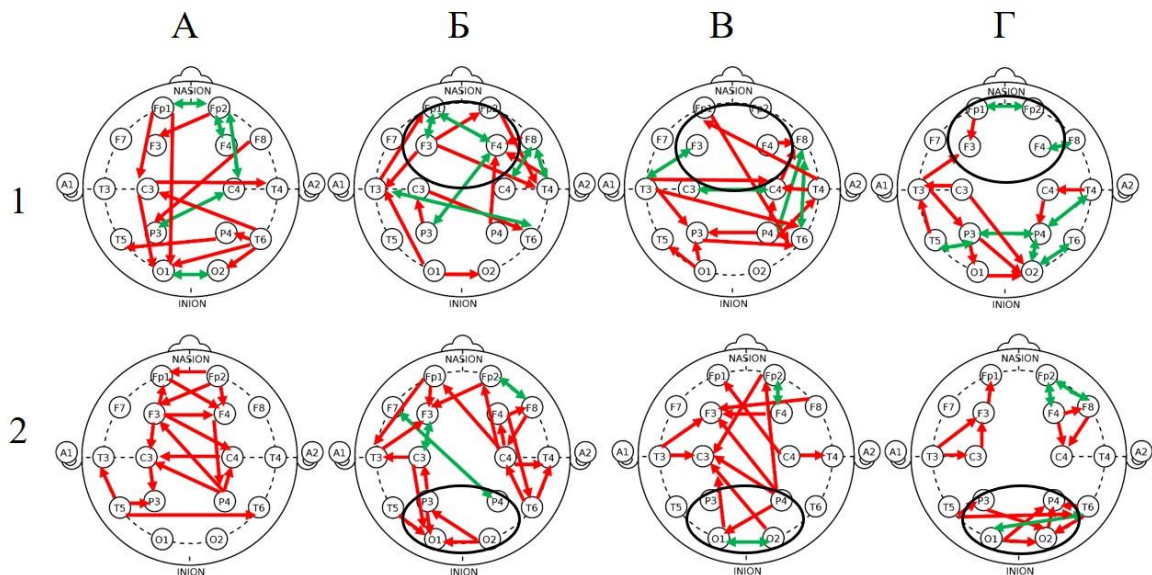


Рисунок 25. Групповая коннективность усредненных отрезков ЭЭГ (600 мс) диапазона 1-15 Гц при обратимом и хроническом АКМ в фоне и при предъявлении слуховых стимулов разной сложности.

1 – обратимый АКМ (N=11); 2 – хронический АКМ (N=10).

Коннективность по корреляции Пирсона: А – в состоянии спокойного бодрствования; Б – при предъявлении простого тона; В – при предъявлении музыкальных отрывков; Г – при предъявлении песенных отрывков. Красные линии - однонаправленные связи, зеленые - двунаправленные по методу причинности Грейнджера. Черными эллипсами отмечены области высокой концентрации функциональных связей.

Кроме того, выявляются внутрислошарные коннективности: протяженные в левой гемисфере и более короткие - в правой. Важно подчеркнуть наличие двунаправленных как меж-, так и внутрислошарных связей. В группе с *хроническим АКМ* в большей степени представлены короткие межполушарные связи, отсутствующие, однако, в затылочно-теменных корковых областях (рис. 25, 2, А). Почти не выражены внутрислошарные связи ЭЭГ, в первую очередь - протяженные. Не представлены также двунаправленные взаимодействия.

**Предъявление слуховых стимулов** разной сложности сопровождается перестройкой структуры коннективности ЭЭГ, неидентичной в группах наблюдений. В группе с *обратимым АКМ* (рис. 25, 1, Б, В, Г), помимо увеличения их числа, наблюдается отмечавшаяся ранее топографическая специфичность ответов: установление связей в височно-передневисочных областях обоих полушарий в ответ на простой тон; в височно-задневисочных регионах справа на музыку; в височно-лобно-центральной зоне слева – на песенные отрывки. Следует подчеркнуть при этом большую реактивность (изменчивость) связей передних отделов полушарий.

В группе с *хроническим АКМ* (рис. 25, 2, Б, В, Г) перестройки связей более стереотипны (с установлением двухсторонних или левосторонних связей в височно-передневисочных корковых областях) и сходны с их структурой в ответ на звуковой тон при обратимом АКМ. При этом устойчивой реактивностью характеризуются связи ЭЭГ затылочно-теменной зоны межсетевой интеграции. Стоит отметить также сниженное количество двунаправленных реактивных связей по сравнению с обратимым АКМ.

Полученный результат сравнительной оценки топографии связей ЭЭГ был подтвержден данными метода *локализации корковых источников максимальной активности ответа* при предъявлении слуховых стимулов разной сложности (рис. 26).

При обратимом АКМ этот метод выявил преимущественную активацию левого полушария, в том числе височных областей, при предъявлении простого тона (рис. 26, 1, А), а также повышение активности в лобном локусе межсетевой коннективности (рис. 26, 1, В) – при предъявлении песенных отрывков.

Для хронического АКМ удалось продемонстрировать стереотипность активации затылочно-теменной зоны интеграции вне зависимости от сложности предъявляемого стимула (рис. 26, 2, А, Б).

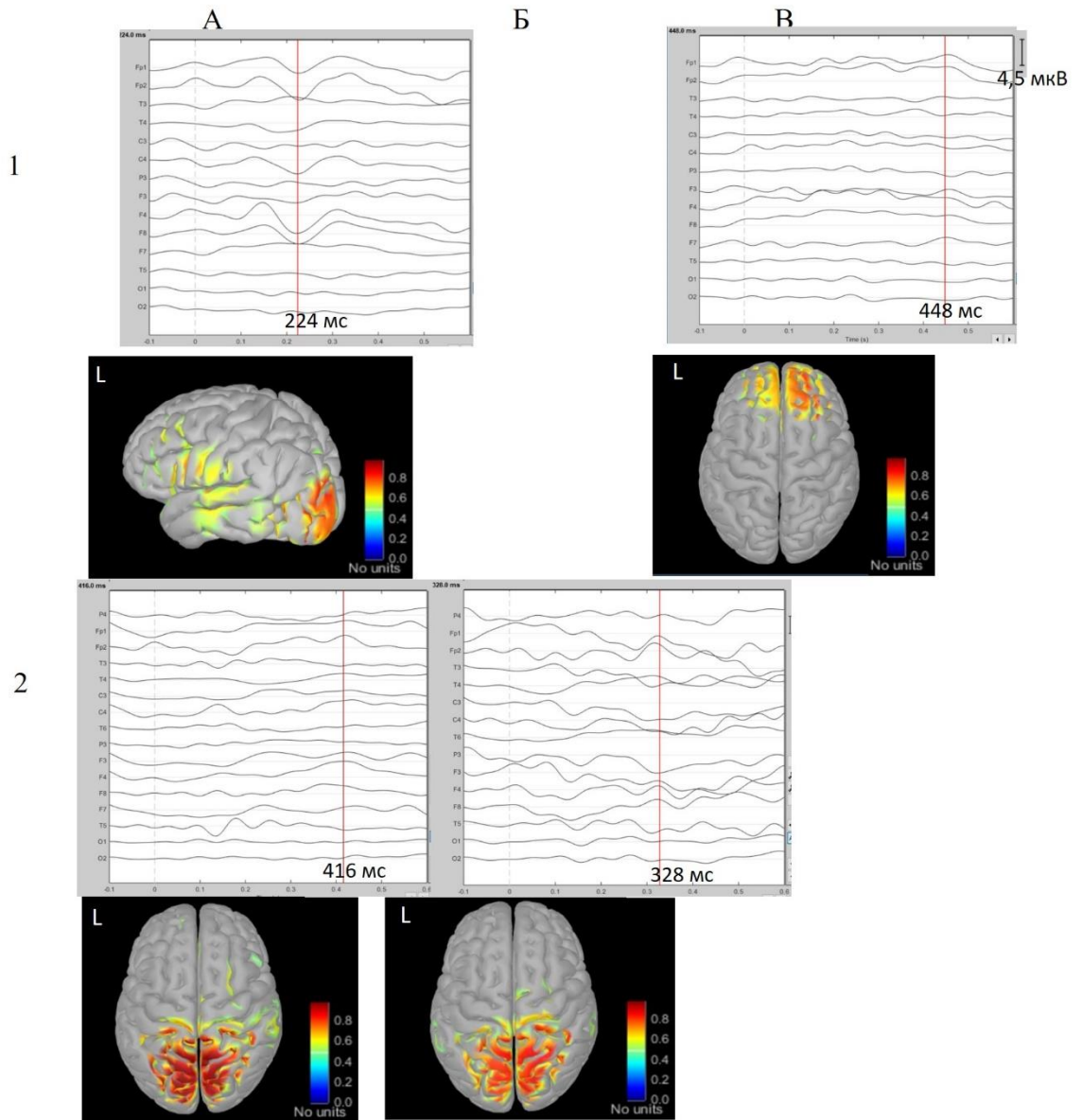


Рисунок 26. Особенности локализации корковых источников максимальной активности ответа пациентов с обратимым (N=11) и хроническим (N=10) АКМ при предъявлении слуховых стимулов.

1 – обратимый АКМ; 2 – хронический АКМ.

А – звуковой тон; Б – музыкальные отрывки; В – песенные отрывки.

Справа представлены цветные шкалы, отображающие уровень максимальной интенсивности источников.

На основе перестановочного теста удалось определить статистически достоверные особенности коннективности ЭЭГ при предъявлении слуховых стимулов разной сложности групп обратимого и хронического АКМ по сравнению с группой нормы 3 К (рис. 27).



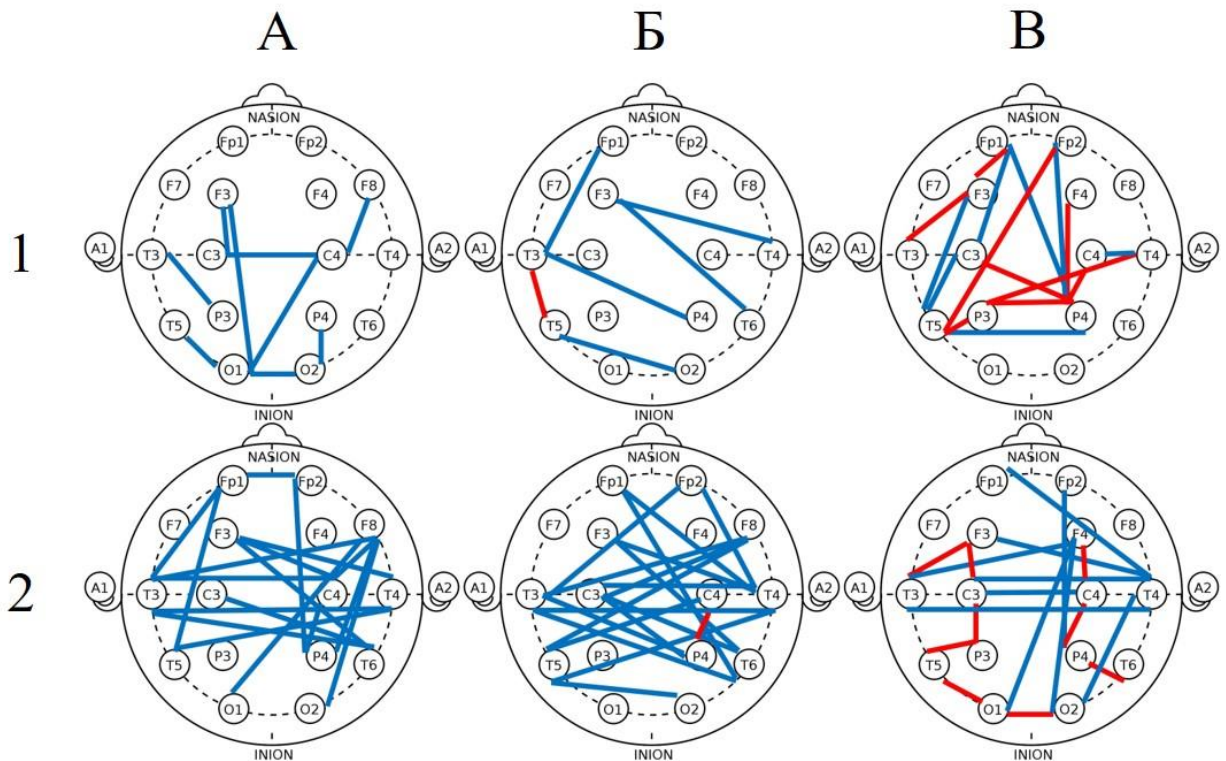


Рисунок 27. Изменения коннективности усредненных коротких отрезков ЭЭГ (600 мс) 1-15 Гц по данным корреляционного анализа по Пирсону при предъявлении стимулов разной сложности групп обратимого и хронического акинетического мутизма по сравнению с нормой.

А) простой тон, перестановочный тест (FDR,  $p < 0,05$ ); Б) музыкальные отрывки, перестановочный тест (FDR,  $p < 0,05$ ); В) песенные отрывки, перестановочный тест (FDR,  $p < 0,05$ ).

1 – группа обратимого АКМ (N=11) по сравнению с контрольной группой (N=29);

2 – группа хронического АКМ (N=10) по сравнению с контрольной группой (N=29).

Красные линии – коннективности ЭЭГ, усиленные в группах АКМ по сравнению с нормой, синие линии – ослабленные.

Для обратимого АКМ (рис. 27, 1) число отличных связей от контрольной группы 3 К меньше, чем при хроническом АКМ (рис. 27, 2), при предъявлении всех стимулов разной сложности. При этом реакции на простой тон у группы ОБС (рис. 27, 1, А) максимально приближены к норме. При предъявлении музыкальных отрывков (рис. 27, 1, Б) отмечается небольшое ослабление межполушарных связанностей, в том числе преобладающее в левом полушарии, где также отмечается небольшое усиление задневисочных связей. Правополушарные ответы на музыку также приближены к норме. Предъявление песен (рис. 27, 1, В) характеризуется повышением возможно ранее ослабленных диагональных межполушарных связей. Изменения также преобладают в левом полушарии.

Для хронического АКМ при всех видах нагрузки (рис. 27, 2, А-В) отмечается значимо большее количество отличных связей от группы контроля 3 К. При этом отчетливо видно, что различия относятся к межполушарным длинным и коротким, а также внутрислошарным коннективностям. Также стоит отметить, что при предъявлении всех видов стимулов преобладает наибольшая разница в правом полушарии. При предъявлении песен (рис. 27, 2, В) наблюдается патологическое усиление ответов в задних областях мозга (затылочно-теменной зоне интеграции).

На основе перестановочного теста удалось определить статистически достоверные особенности коннективности ЭЭГ при спокойном бодрствовании и при предъявлении слуховых стимулов разной сложности группы обратимого АКМ по сравнению с группой хронического АКМ (рис. 28).

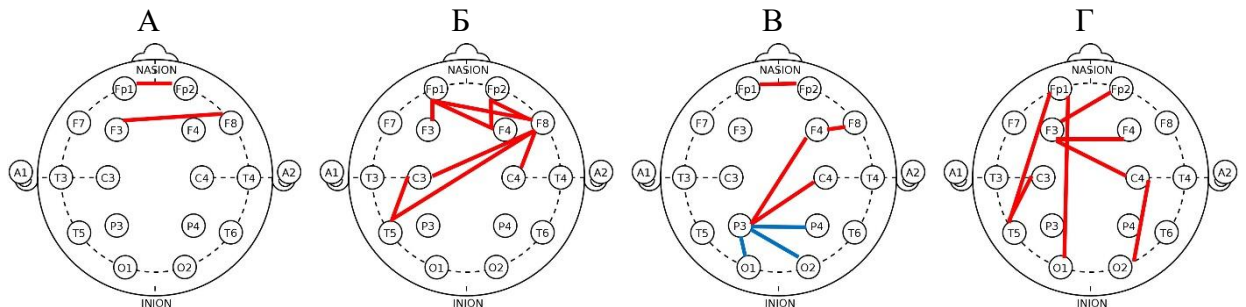


Рисунок 28. Изменения коннективности усредненных коротких отрезков ЭЭГ по данным корреляционного анализа по Пирсону в фоне и при предъявлении сложных стимулов (600 мс) 1-15 Гц группы обратимого АКМ по сравнению с группой хронического АКМ.

Сравнение значений коннективности: А – при спокойном бодрствовании, перестановочный тест (FDR,  $p < 0,05$ ); Б – при предъявлении простого тона, перестановочный тест (FDR,  $p < 0,05$ ); В – при предъявлении музыкальных отрывков, перестановочный тест (FDR,  $p < 0,05$ ); Г – при предъявлении песенных отрывков, перестановочный тест (FDR,  $p < 0,05$ ).

Красные линии – коннективности ЭЭГ, усиленные в группе обратимого АКМ по сравнению с группой хронического АКМ, синие линии – ослабленные.

В состоянии спокойного бодрствования (рис. 28, А) для обратимого АКМ свойственна значимое преобладание активности в лобных областях обеих полушарий, что может быть доказательством функционирования лобного локуса межсетевой коннективности. Более того, при предъявлении простого тона (рис. 28, Б) активация данного локуса остается превалирующей. Кроме того, стоит отметить значимость усиленных межполушарных диагональных коннективностей ЭЭГ между задневисочными и лобными областями правой и левой гемисферы, соответственно. Предъявление

музыкальных стимулов (рис. 28, В) аналогично сопровождается значимыми преобладанием межполушарных диагональных связей ЭЭГ теменных и лобных регионов при обратимом АКМ, что может быть отражением функционирования и взаимодействия между лобным и теменным локусом межсетевой коннективности. При этом следует отметить, что для группы хронического АКМ значимым является наличие более сильных связей ЭЭГ в затылочно-теменной области, характеризуя повышенную активность затылочно-теменной зоны интеграции. Сходный результат был продемонстрирован ранее на топограммах коннективности ЭЭГ (рис. 25, 2, рис. 26, 2). При предъявлении песенных отрывков (рис. 28, Г) значимым отличием группы обратимого АКМ является установление длинных коннективностей в левом полушарии между затылочной, а также задневисочной и фронтальной областями. Лобная зона межсетевой интеграции также демонстрирует более выраженную активность по сравнению с группой хронического АКМ.

Таким образом, анализ топограмм коннективности ЭЭГ в состоянии покоя и особенно при предъявлении слуховых стимулов существенно дополняет данные фМРТ покоя. При этом реактивность лобных зон межсетевой интеграции, а также появление двунаправленных связей при слуховой нагрузке могут являться паттернами, отражающими потенциал для восстановления угнетенного сознания уже на стадии акинетического мутизма. В то время как устойчиво повышенная активность в затылочно-теменной зоне коннективности можно отнести к числу неблагоприятных признаков в прогнозе дальнейшей динамики состояния.

### 3.4. Влияние терапевтической рТМС у пациентов с ТЧМТ

Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) относится к числу методов нейромодуляции, обеспечивая индукцию нейронной активности с использованием быстро изменяющихся магнитных полей. В основе ее терапевтического воздействия лежит свойство изменять уровень возбудимости коры: способна вызывать деполяризацию нейронов, а также генерацию и распространение потенциалов действия. рТМС позволяет при помощи коротких магнитных импульсов неинвазивно стимулировать нейрональные структуры головного мозга (Копачка и др., 2019). Данный метод является перспективным для использования в различных клинических направлениях, в том числе в качестве дополнительного лечебного воздействия.

В настоящей работе 22 из 32 обследованных пациентов (табл. 2) проходили курс терапевтической рТМС. У всех 22-х отмечена положительная клиническая динамика, выраженная, однако, в разной степени. У большинства пациентов (64%) произошли качественные позитивные изменения в сфере сознания: переход на более высокую стадию восстановления (согласно Доброхотовой и др., 1996г.) после воздействия рТМС, причем у 57% из них - на несколько стадий сразу. В 36% наблюдалось улучшение в пределах текущего состояния сознания.

На рисунке 29 демонстрируются изменения интенсивности 6-ти основных сетей покоя фМРТ после рТМС по сравнению с исходным уровнем. Видно, что групповые значения максимальной интенсивности значимо (по критерию Вилкоксона) повышаются для таких сетей как DMN, слуховая, речевая, причем в ряде индивидуальных наблюдений они достигают показателей контрольной группы (рис. 16, В). Это касается, в частности, наименее выраженных до стимуляции сетей управляющих функций и речевой.

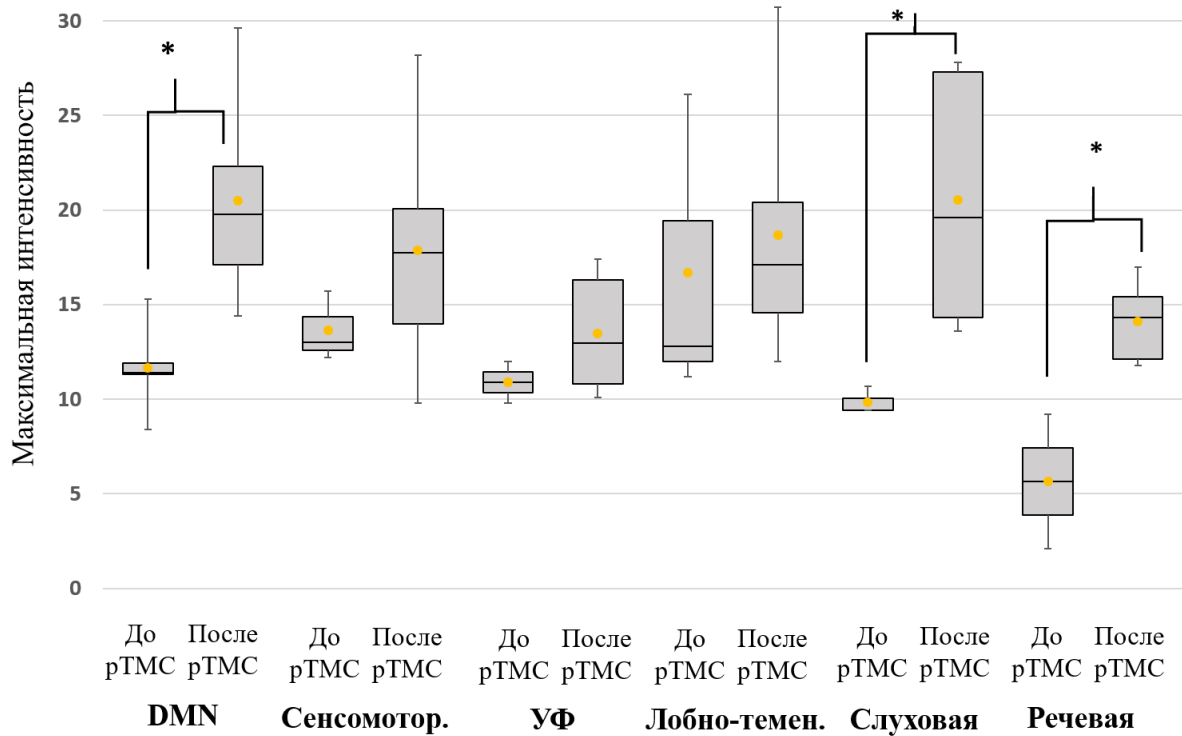


Рисунок 29. Значимые изменения группового показателя максимальной интенсивности функциональных сетей покоя фМРТ под воздействием рТМС-терапии (N=7, \* - критерий Вилкоксона ( $p < 0,05$ )).

На качественном уровне нейросетевые изменения фМРТ проявлялись в одновременной синхронизации всех компонентов одной сети или же в появлении сетей, не верифицируемых до стимуляции (возможно «спящих» на более низких уровнях сознания) (рис. 8, 13). Главным образом это касается двухсторонней активации симметричных лобных или моторных областей, а также лобных и теменных регионов левой гемисферы.

Нами проанализирована также динамика выраженности локусов межсетевой интеграции ЭЭГ (по данным индивидуальных топограмм коннективности до и после курсовой рТМС) в состоянии покоя и при предъявлении стимулов разной сложности, представленная в табл. 5. Из нее следует, что выраженность ранее описанных локусов явно повышается после проведения рТМС-терапии. При этом наиболее отчетливо функциональные изменения проявляются в отношении локусов, близких к зонам стимуляции: лобного (как в фоне, так и при предъявлении слуховых стимулов разной сложности), а также в височных/передневисочных (больше при афферентации). Более того, этот результат был подтвержден статистически (критерий Вилкоксона,  $p < 0,05$ ).

Таблица 5. Представленность локусов межсетевой интеграции ЭЭГ до и после курсовой рТМС-терапии у пациентов с посттравматическим угнетением сознания. (желтым - критерий Вилкоксона,  $p < 0,05$ )

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%

Выявленные изменения локусов коннективности ЭЭГ согласуются с нейросетевой динамикой фМРТ покоя. Более того, можно полагать, что позитивные изменения сетей покоя фМРТ могут быть обусловлены восстановлением ряда межполушарных и протяженных внутриполушарных (лобно-теменных и др.) функциональных взаимодействий, наглядно выраженным при формальном анализе локусов коннективности ЭЭГ. В совокупности, представленные фМРТ и ЭЭГ изменения могут служить объективным доказательством благоприятного влияния терапевтической рТМС при посттравматическом угнетении сознания.

#### Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Увеличение числа пациентов с посттравматическим угнетением сознания во всем мире, значительные сложности диагностики их состояния и нейрореабилитации обосновывают актуальность поиска объективных маркеров уровня угнетенного сознания, его мониторинга на фоне лечебных воздействий, а также оценки скрытых функциональных возможностей больного мозга. Анализ литературы показал, что оценка реакций головного мозга на слуховые стимулы в различных состояниях угнетенного сознания является весьма информативным подходом для диагностики и прогнозирования динамики этих состояний (O’Kelly et al., 2013; Rollnik, Altenmuller, 2014).

В ходе исследования нами был разработан подход к оценке функциональной коннективности ЭЭГ на основе сочетания двух методов: корреляции Пирсона и определение направленности связей по методу причинности Грейнджера. Это позволило в схематическом виде отображать топографию выраженных и сильных (коэффициент корреляции выше уровня 0,5) функциональных связей по конвекситальной поверхности коры в состоянии спокойного бодрствования и при реакциях на предъявление слуховых стимулов разной сложности как индивидуальных, так и групповых данных здоровых людей и пациентов с посттравматическим угнетением сознания. Более того, в группе нормы, а также в ряде индивидуальных наблюдений при ТЧМТ сопоставлялась топография коннективности ЭЭГ и 6-ти сетей фМРТ покоя, наиболее значимых для восстановления угнетенного сознания (Demertzi et al., 2015).

Важно подчеркнуть, что показанное нами принципиальное сходство топограмм коннективности, полученных разными способами: в непрерывных длинных записях ЭЭГ либо в режиме псевдо-ВП (для состояния спокойного бодрствования) и ВП (при слуховой стимуляции) - подтверждает надежность используемого подхода.

При ЭЭГ-фМРТ сопоставлениях нами было обнаружено определенное соответствие между топографией RSN фМРТ и интегральной коннективностью ЭЭГ (1-15 Гц). На групповых топограммах ЭЭГ здоровых испытуемых в состоянии покоя выявляются не отдельные сети, а зоны высокой концентрации связей, которые по своему расположению соответствуют по локализации корковым проекциям сразу нескольких сетей покоя фМРТ, расцениваемые нами как зоны межсетевой коннективности. Такие зоны были выделены ранее (Schorr et al., 2016), но именно сопоставление с фМРТ данными позволяет нам рассуждать о межсетевой коннективности. Более того, согласно литературе, наличие межсетевой интеграции считается важным аспектом для процесса восстановления сознания (Schorr et al., 2016; Окнина и др., 2022). При сенсорной стимуляции выявляются

дополнительно еще и локусы концентрации связей в корковом представительстве подаваемого слухового стимула.

Вместе с тем, следует отметить и методологические особенности каждого подхода. В то время как анализ фМРТ покоя по алгоритму независимых компонентов (ICA) более точно верифицирует состояние отдельных нейронных сетей, параметры функциональной интегральной коннективности ЭЭГ в диапазоне 1-15 Гц в покое более информативен для оценки общесистемных нейросетевых характеристик и их изменений в динамике развития травматической болезни. Вместе с тем анализ реактивных изменений коннективности ЭЭГ при предъявлении слуховых стимулов различной сложности предоставляет дополнительную информацию также о дифференцированной активности тех или иных функциональных нейронных сетей.

Полученные нами данные показывают, что сопоставляемые методы в информационном плане дополняют друг друга: фМРТ позволяет оценить пространственную целостность головного мозга, а также выявить специфичные свойства состояния отдельных функциональных нейронных сетей. ЭЭГ является более подходящим методом для получения интегральной нейросетевой характеристики, касающейся, в частности, межсетевого взаимодействия в фоне и при реакциях, что важно, например, в оценке динамики лечения.

В отношении топограмм коннективности ЭЭГ покоя нами была продемонстрирована воспроизводимость результатов, сходных для разных выборок здоровых испытуемых: стабильность выделения лобного, височно-передневисочных, центрального и затылочно-теменного локусов межсетевого взаимодействия функциональных связей. При этом указанные области неспецифического усиления функционального взаимодействия биопотенциалов связаны с формированием нескольких RSN фМРТ покоя, таких как ДМН, лобно-теменные, сенсомоторная, слуховая и речевая сети.

Согласно данным группового анализа RSN фМРТ группы контроля, наличие в трех сетях (ДМН, лобно-теменная и речевая) активности в лобных и теменных (а также задневисочных) областях в пределах одной гемисферы указывает на сохранность функций так называемого лобно-теменного пространства, которое в ряде публикаций акцентируется как необходимое в поддержании осознанной деятельности (Bor, Seth, 2012; Thibaut A. et al. 2012; Laureys et al., 2015).

Для здоровых испытуемых в передних корковых областях наблюдается доминирование общего количества связей ЭЭГ в состоянии покоя. Что касается внутрислобных взаимодействий, особенно в случае длинных непрерывных ЭЭГ записей, то можно выделить выраженную тенденцию к преобладанию числа связей и их



направленности (по методу Грейнджера) в правой гемисфере. Согласно доступным литературным данным, это явление может быть связано с более тесной взаимосвязью правого полушария с ощущением собственного тела (Lopez et al., 2008) и процессами самосознания (Velichkovsky et al., 2018).

Описанное выше соответствие между топографией RSN фМРТ и интегральной ЭЭГ-коннективностью в состоянии покоя подтверждается в наблюдениях с посттравматическим угнетением сознания. У всех исследованных пациентов в бессознательных состояниях функциональные нейронные сети фМРТ существенно отличались от группы контроля по числу обнаруженных RSN (уменьшением числа) и деградацией, такой как фрагментарность (представленность лишь отдельных нейросетевых компонентов), асимметричность и нарушение характерной для нормы временной синхронизации активности внутри выявляемых сетей. Эти результаты согласуются с имеющимися литературными данными о том, что наличие синхронизованной активности между группами нейронов в функциональных сетях у здоровых людей является основой реализации когнитивных функций (Cantou et al., 2018; Arshavsky, 2017). У пациентов в бессознательных состояниях наблюдается нарушение этих взаимодействий (по данным фМРТ и ЭЭГ) (Cao, Slobounov, 2009; Sharp et al., 2014; Wolf, Koch, 2016), что также характеризуется выраженной фрагментарностью функциональных сетей (Demertzi et al., 2019). Кроме того, отмеченная в наших исследованиях редукция некоторых компонентов нейронных сетей, особенно корковых, при сохранении стволовых и базальных, также соотносится с данными других авторов (Thibaut et al., 2012; Bruno et al., 2012).

Важно подчеркнуть, что нарушения в топологии и интенсивности сетей покоя фМРТ коррелируют с уровнем угнетения сознания. Например, пациент №3, находившийся в вегетативном состоянии на момент первого исследования, имел наименьшее количество обнаруженных RSN. Для пациентов, находившихся в акинетическом мутизме, нейросетевые «повреждения» касались в основном изменений пространственной организации выраженных кортикальных компонентов, что было отмечено ранее в литературе (Bruno et al., 2012). По мере восстановления сознания увеличивается число исследуемых нейронных сетей (6 функциональных нейронных сетей покоя, наиболее значимых, по данным литературы, при восстановлении сознания у пациентов вследствие ТЧМТ: сеть пассивной работы мозга (DMN), сенсомоторную сеть, сеть управляющих функций (исполнительного контроля), латерально-лобно-теменные сети, слуховая и речевая сети (Caeyenberghs et al., 2013; Sharp et al., 2014; Aubinet et al., 2018; Зигмантович и др., 2021)). Наиболее демонстративно особенности проявления RSN фМРТ на разных стадиях восстановления сознания представлены на рисунке 22.

Нарушениям RSN фМРТ у пациентов в бессознательных состояниях определенным образом соответствуют изменения в структуре интегральной коннективности ЭЭГ в состоянии покоя по сравнению с группой контроля. Это касается, в первую очередь, степени выраженности лобной, центральной и заднетеменной зон межсетевой интеграции. Наблюдается определенное сходство в топографии активных участков мозга, сохраняющих функциональную активность по данным RSN фМРТ, и паттернам коннективности ЭЭГ в состоянии покоя.

Анализ реактивной коннективности ЭЭГ, согласно полученным результатам, также показал свою информативность. Обнаружено, что у здоровых испытуемых при предъявлении слуховых стимулов разной сложности изменения структуры коннективности ЭЭГ демонстрируют топографическое сходство с активацией различных функциональных нейронных сетей в зависимости от стимула. Например, при предъявлении простых тонов наблюдается активация слуховой сети, а музыкальных фрагментов – активация правой лобно-теменной и слуховой сетей, а при предъявлении песен – активация сети управляющего контроля и левой речевой сети. Это коррелирует с топографией источников максимальной активности слуховых ЭЭГ-ответов по методу локализации корковых источников коннективности ЭЭГ. В этой связи, полученные нами результаты согласуются с представлениями и данными других авторов (Брагина, Доброхотова, 1988; Da Costa et al., 2011; Merrill et al., 2012; Wu et al., 2012; Du et al., 2016; Rajan et al., 2019).

Проведенное дополнительное дифференцированное исследование изменений когерентности ЭЭГ в различных физиологических частотных диапазонах при слуховой стимуляции по сравнению с фоном в норме выявило сходство топографии этих реактивных изменений с определенными сетями фМРТ покоя (см. главу 3, раздел 3.2.). Эти результаты также подтверждают специфичность локализации изменений функциональной коннективности ЭЭГ относительно слуховых стимулов разной сложности (Makeig, 1993; Sturm et al., 2015; Zoefel, VanRullen, 2016; Balasubramanian et al., 2018).

Представленные данные показывают, что оценка коннективности ЭЭГ во время предъявления слуховых стимулов разной сложности раскрывает функциональные нейросетевые возможности, которые остаются скрытыми в состоянии покоя. Предъявление стимулов предоставляет более полную и ясную картину о функционировании функциональных сетей головного мозга. При этом перспективным может стать сопоставление активности отдельных RSN с коннективностью определенных частотных компонентов ЭЭГ, поскольку такой подход представляет дополнительное потенциальное поле для исследований (Chennu et al., 2014).

У пациентов в посттравматических бессознательных состояниях пространственное распределение функциональных связей ЭЭГ во время предъявлении слуховых стимулов разной сложности может совпадать с топографией компонентов слуховой, речевой и других RSN фМРТ, активность которых, однако, в состоянии покоя не выражена. Полученные результаты подтверждают, что оценка интегральной коннективности ЭЭГ в покое и при слуховой стимуляции является информативным методом для диагностики и прогнозирования состояния сознания (Jain, Ramakrishnan, 2020).

Для пациентов с обратимым угнетением сознания уже со стадии вегетативного состояния характерны перестройки функциональных связей ЭЭГ, специфичные по отношению к слуховым стимулам разной сложности: региональная специализация в зависимости от подаваемого стимула, увеличение количества двунаправленных, а также длинных диагональных и межполушарных функциональных связей, особенно в области лобной межсетевой коннективности. Полученные данные могут служить доказательством того, что во время предъявления стимулов происходит активация соответствующих проводящих путей (Owen et al., 2006). Кроме того, данная область коры является одной из ассоциативных, которая связана в том числе с обработкой эмоциональной составляющей анализируемой информации (Juslin P.N. et al. 2008). Аналогично появление межполушарных диагональных связей у пациентов с обратимыми бессознательными состояниями (ОБС) может отражать разные этапы переработки слуховой и, в частности для предъявления песенных отрывков - речевой информации. Это, в свою очередь, может говорить нам о взаимосвязи длинных диагональных коннективностей с процессами осознанной переработки информации (Boldyreva et al., 2007). При этом предъявление слуховых стимулов зачастую способно изменять церебральное возбуждения таким образом, что происходит его циркуляция по большей поверхности коры больших полушарий и тем самым запускать анализ, а также может быть связано с частичным осознание информации (Иваницкий А.М. 1997).

Более того для пациентов с ОБС состояниями наличие диагональных функциональных связей между полушариями и протяженных в пределах одной гемисферы может являться благоприятным признаком в прогнозе восстановления сознания или перехода на другое состояние, который в свою очередь может быть связан с возможностью обработки слуховой информации у таких пациентов. При этом особенно важна тенденция к установлению межполушарных связей во фронтальных областях, которые играют важную роль в активации функциональных нейронных сетей, а также передаче информации. Кроме того, для лобной зоны межсетевой коннективности мозга характерна

локализация многих функциональных нейронных сетей, например, DMN, лобно-теменные, управляющих функций и др. (Seeley et al., 2007; Rosazza et al. 2012).

Ранее в исследованиях коннективности на основе когерентности ЭЭГ пациентов с ТЧМТ показана важность формирования симметричных и диагональных межлобных связей в состоянии покоя для успешности восстановления сознания (Sharova et al., 1997, 2014; Гриндель и др., 2006). При активизации зрительного внимания наличие реактивности функциональных связей ЭЭГ именно лобных областей было отмечено в качестве характерного для пациентов с обратимым его развитием, тогда как преимущественные изменения в затылочно-теменных корковых областях – с хроническим (Шарова и др., 2016; Sharova et al., 2018).

Групповой анализ показал, что для пациентов с ОБС свойственна специализация ответа в зависимости от типа стимула, отчасти сходная со здоровыми людьми. При предъявлении музыкальных фрагментов, начиная со стадии акинетического мутизма, наблюдается формирование локусов функциональных связей, в том числе в лобно-височной области правой гемисферы, что также согласуется с литературными данными (Gardner et al., 1977; Павлыгина и др., 2004), где указанные регионы мозга связаны с распознаванием инструментальной мелодии. При предъявлении песенных отрывков, начиная уже с обратимого ВС, характерно установление локусов функциональных связей в левой височной и правой задней лобной областях, которые отвечают за узнавание мелодий песен и распознавание речи в них (Corballis, 1999; Hellige, 2001; Juslin et al., 2008). Полученные результаты согласуются с исследованиями, использующими методы нейровизуализации, и указывают на активацию левых лобно-височных и верхне-височных областей при предъявлении речи, а также активацию правой лобной и левой теменно-височной областей при прослушивании инструментальной музыки и речевой продукции (Cavinato et al., 2011; Huang et al., 2015). Кроме того, согласно данным ряда исследований (Kraus, Canlon, 2012; Liégeois-Chauvel et al., 2014), активность височных областей (связанной с ними слуховой функциональной сети в большей степени, а также речевой – в меньшей) сопряжена в том числе с деятельностью лимбической системы, тем самым имея влияние на эмоциональный компонент.

Для *хронических бессознательных состояний* (ХБС) топограммам коннективности ЭЭГ свойственна редукция двунаправленных функциональных связей (как в состоянии спокойного бодрствования, так и при предъявлении разных слуховых стимулов), установление межполушарных связей преимущественно в затылочных и теменных областях. Можно сделать предположение, что по сравнению с ОБС, здесь активной остается преимущественно затылочно-теменная зона межсетевой коннективности. Полученные

результаты при хроническом статусе согласуются с работами (Chennu et al. 2017; Шарова и др., 2016; Sharova et al., 2018), в которых также было показано, что данная особенность является неблагоприятной для пациентов.

Важно подчеркнуть, что у пациентов с ХБС в ответ на слуховые стимулы, вне зависимости от их сложности, начиная со стадии АКМ наблюдается тенденция к стереотипности ответов: активация лобно-передне-височных областей обоих полушарий с отсутствием межполушарного взаимодействия между ними, а также затылочно-теменного региона, преимущественно слева. Можно сделать предположение, что такой ограниченно локальный уровень межсетевой синхронизации в лобных областях обоих или одного из полушарий может препятствовать установлению устойчивого межполушарного взаимодействия и, таким образом, эффективной обработке поступающей извне информации.

Ранее наличие локусов патологической активности с доминантными свойствами было выявлено у пациентов с ХБС при предъявлении простых звуковых тонов в парадигме Р300 в лобно-полюсной области правого полушария (Шарова и др. 1998; Окнина и др., 2006, 2011). Этот феномен, отражающий, вероятно, приход информации в лобную область при отсутствии сохранных кортикофугальных связей, а также при нарушении функционирования межполушарных трактов, в частности, трактов мозолистого тела, был расценен авторами как крайне неблагоприятный прогностический признак. Формирование подобных функциональных патологических доминант, приводящее к гиперактивации определенных областей мозга, может препятствовать установлению как межполушарного, так и иного альтернативного взаимодействия, осложняя анализ информации. В этих случаях возникает необходимость поиска терапевтических нейрореабилитационных методик, направленных на их подавление и перенаправление нейронного возбуждения в другие области мозга.

При сравнении обратимого и хронического АКМ нам удалось выявить, что активация лобной зоны межсетевой коннективности, а также наличие межполушарных, в том числе диагональных связей ЭЭГ между лобной и затылочно-теменной зонами интеграции (по данным перестановочного теста, рис. 28) является благоприятным прогностическим признаком. В то время как патологически повышенная активность лишь заднетеменных областей служит ярким маркером хронического бессознательного состояния.

Следует отметить, что многие исследования выявляют важность межполушарной взаимосвязи между лобными и затылочно-теменными зонами межсетевой коннективности в обоих полушариях и уровнем сознания у пациентов, степенью его расстройства. Согласно

современным данным, уровень сознания пациентов с посттравматическим его угнетением зависит от интенсивности крупномасштабной связанности между лобными и заднетеменными областями мозга, а также сопряжен с нейрональной активностью в этих регионах. Ухудшение состояния сознания часто сопровождается деградацией и изменчивостью скоррелированности между этими локусами межсетевой интеграции в определенных частотных диапазонах ЭЭГ, таких как тета и альфа (Chennu et al., 2017; Naro et al., 2018; Vai et al., 2018). Это объясняется моделью мезо-цепи (meso-circuit model), согласно которой фронтальные и париетальные области коры выполняют роль ключевых центров, а коннективность между ними интегрирует обработку информации, связанной с сознанием, на корковом уровне, составляя часть сознательной цепи (Schiff, 2010; Giacino et al., 2014). Лобный локус при этом координирует направленное поведение (Schiff, 2010), регулирует уровни активации организма в различных состояниях бодрствования, а также имеет взаимосвязи с центральным таламусом, адаптируясь к условиям, требующим повышения когнитивной нагрузки (Nagai et al., 2004). Межполушарное взаимодействие между лобным и затылочно-теменным локусами функциональной коннективности позволяет этим двум областям не только регулировать мезо-цепную сеть с обратной связью напрямую, но также и косвенно, через другие структуры головного мозга: стриатум, паллидум, таламус (Münkle et al., 2000; Van der Werf et al., 2002), для поддержания определенного уровня сознания.

Таким образом, важно еще раз подчеркнуть выявленную в нашем исследовании согласованность в направлении изменений нейросетевых характеристик у пациентов с посттравматическим угнетением сознания между фМРТ покоя (по собственным и литературным данным) и коннективности ЭЭГ (полученные результаты в состоянии покоя и при слуховой афферентации).

Уместно добавить, что способность мозга к адаптивным изменениям, обусловленная врожденными свойствами, а также опытом, позволяет ему взаимодействовать с окружающей средой и приспосабливаться к ним. У взрослых это свойство также поддерживается процессом нейрогенеза, формирования новых нейронов в зрелом возрасте. Открытие этого процесса опровергло прежние представления, не учитывающие наличие стволовых клеток во взрослом мозге (Nottebohm, 1989; Colucci-D'Amato, di Porzio, 2008). Прослушивание различных музыкальных стимулов также способствуют нейрогенезу и пластичности мозга (Ajagbe et al., 2021), что особенно важно для пациентов с ТЧМТ. Важным аспектом в данном контексте является эмоциональный. Эмоции, возникающие под воздействием прослушивания музыки, в том числе и песен, могут быть положительными и отрицательными. Все они связаны с активацией дофаминергической лимбической системы,

включающей базальные ганглии, область черной субстанции, вентральную тегментальную область, амигдалу (Eneix, 2021; Speranza et al., 2021). Таким образом, слуховая (в данном случае музыкальная) стимуляция может выступить в качестве модулятора эмоциональной сферы, благоприятно влияющего на состояние. Наряду с этим, музыкальные стимулы, вероятно, способствуют улучшению работы головного мозга в целом, укреплению функциональных связей, а также повышению спонтанной активности различных субкортикальных и кортикальных областей мозга в зависимости от уровня сознания пациентов (Carriere et al., 2020). Данные наших исследований демонстрируют более интенсивную обработку различных музыкальных стимулов, к примеру, при более высоких уровнях сознания. А результаты по группе ОБС показывают, что предъявление музыкальных и песенных отрывков выявляет способность сложных слуховых стимулов временно стимулировать мозговую активность у пациентов.

Кроме всего прочего, полученные нами данные фМРТ и ЭЭГ о функциональной коннективности в состоянии покоя, а также реактивные изменения связей ЭЭГ при слуховой стимуляции представляют собой информативные показатели нейропластичности в случае посттравматического угнетения сознания.

Таким образом, оценка изменений коннективности ЭЭГ в ответ на слуховую стимуляцию у пациентов в бессознательных состояниях позволяет выявить потенциальные функциональные возможности нейронных сетей, таких как слуховая, речевая, управляющего контроля и лобно-теменные, которые остаются скрытыми в состоянии покоя. Помимо самостоятельной значимости, полученные данные могут служить основой для исследования пациентов с посттравматическим угнетением сознания, обеспечивая дополнительные сведения для диагностики (в форме выявления «скрытого сознания») и прогнозирования динамики восстановления.

В ходе нашего исследования было также показано, что терапевтическая рТМС префронтальной коры обладает способностью активировать или стимулировать функциональные сети покоя либо их индивидуальные компоненты. В результате наблюдается тенденция к нормализации топологии и увеличению показателя максимальной интенсивности функциональных нейронных сетей в состоянии спокойного бодрствования, а также к частичному восстановлению локусов межсетевой интеграции по данным ЭЭГ покоя и предъявлении стимулов разной сложности.

Среди общих эффектов рТМС, отмеченных у всех участников, можно выделить выраженные функциональные изменения преимущественно в областях, близких к зонам стимуляции (левые лобные, а также передневисочные области). Эти изменения оказывают существенное влияние на формирование практически всех изученных RSN. Главным

образом это связано с активацией как левых, так и правых лобных и моторных зон, а также левосторонних лобных и теменных областей. В структуре интегральной коннективности ЭЭГ в состоянии покоя происходит восстановление длинных протяженных внутри- и межполушарных функциональных связей между лобно-центрными и лобно-теменными областями, присутствующих у здоровой группы, но отсутствующих у пациентов до проведения стимуляции. Важность этих коннективностей для формирования и регрессии бессознательных состояний была подтверждена в нескольких мультидисциплинарных исследованиях (Leon-Carrion et al., 2012; Malagurski, 2018; Захарова и др., 2019). Более того, реактивные изменения ЭЭГ после курсовой рТМС демонстрируют отчетливое появление всех локусов интегральной коннективности, что также может служить доказательством благоприятных перестроек функциональных сетей под воздействием стимуляции. При анализе причин этой эффективности можно отметить, что после травматического повреждения головного мозга, помимо патологического воздействия в первичном участке поражения, окончательные функциональные изменения значительно зависят от модификаций, происходящих в отдаленных, но структурно и функционально связанных с местом повреждения областях. Применение рТМС в этом случае может способствовать восстановительной или компенсаторной нейропластичности (Villamar et al., 2012).



### Заключение

В рамках настоящего исследования нами было наглядно продемонстрирована высокая информативность сопоставления нейросетей фМРТ (по данным ICA анализа) и пространственной организации коннективности ЭЭГ диапазона 1-15 Гц (по данным корреляционного анализа и причинности по Грейнджеру) в состоянии покоя у здоровых людей и у пациентов с ПБС. Результаты демонстрируют, что оценка межсетевого взаимодействия является важным и воспроизводимым показателем в анализе активности функциональных нейронных сетей головного мозга. Более того, получилось показать, что анализ изменений коннективности ЭЭГ в ответ на звуковую стимуляцию у пациентов в бессознательных состояниях раскрывает потенциальные функциональные возможности различных нейронных сетей (например, слуховая, речевая, управляющих функций, лобно-теменные), недоступных в покое. Полученные данные, помимо своей самостоятельной значимости, могут служить основой для исследований пациентов с посттравматическим угнетением сознания, предоставляя дополнительные сведения для диагностики (особенно в контексте «скрытого сознания»), а также для прогнозирования динамики восстановления.

В ходе настоящего исследования также были выявлены особенности для групп пациентов ОБС и ХБС. Удалось продемонстрировать, что стабильное увеличение активности в затылочно-теменной зоне межсетевой интеграции может служить неблагоприятным индикатором в контексте дальнейшего прогноза состояния, в то время как межсетевая интеграция межлобной области, в дополнении с латерализационными реактивными изменениями коннективности ЭЭГ на слуховые стимулы разной сложности являются благоприятным прогностическим признаком.

Более того, у пациентов с нарушениями сознания (DOC) наблюдаются изменения в топологии и снижение интенсивности нейронных сетей покоя, выраженные как в результатах фМРТ, так и в функциональных связях ЭЭГ, особенно в центральных и лобных зонах межсетевого взаимодействия. При этом использование терапевтической рТМС способствует активации ранее отсутствовавших сетей или их отдельных компонент, что имеет тенденцию к нормализации топологии (по данным фМРТ) и восстановлению межсетевой функциональной коннективности (по данным ЭЭГ), сопровождаясь положительной динамикой в сфере сознания.

Перспективными направлениями исследования являются:

- 1) анализ коннективности длинных записей ЭЭГ с делением на физиологические ритмы (привлечение ГА, когерентного анализа);
- 2) анализ фМРТ при предъявлении слуховых стимулов разной сложности;
- 2) дальнейшее изучение влияния терапевтической рТМС на пациентов с ПБС.

Таким образом, полученные результаты имеют важное значение для фундаментальной нейробиологии и клинических исследований, раскрывая особенности функциональных нейронных сетей у различных групп испытуемых в различных 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 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.
- ЧМТ – черепно-мозговая травма.
- CRS – coma recovery scale.
- UWS – unresponsive wakefulness state.
- MCS – minimally conscious state.
- ВС – вегетативное состояние.
- АКМ – акинетический мутизм.
- когЭЭГ – когерентность ЭЭГ.
- ССВП – соматосенсорные вызванные потенциалы.
- ЗВП – зрительные вызванные потенциалы.
- RS – resting state.
- RSN – resting state networks.
- BOLD – blood-oxygen-level-dependent.
- ROI – region of interest.
- ICA – independent component analysis.
- ГА – графовый анализ.
- МЭГ – магнитоэнцефалография.
- ЦНС – центральная нервная система.
- ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография.
- УФ – функциональная нейронная сеть управляющего контроля.
- МПР – мутизм с пониманием речи.
- ДР – дезорганизация речи.
- ШИГ – шкала исходов Глазго.
- FDR – false discovery rate.
- dSPM – dynamical Statistical Parametric Mapping.
- ОТР – затылочно-височно-теменная область.
- ОБС – обратимое бессознательное состояние.
- ХБС – хроническое бессознательное состояние.

### Словарь используемых терминов

**Коннективность** (*синонимы*: связность, сопряженность, сочетанность, связанность): термин, который характеризует степень взаимосвязи и взаимодействия между различными областями мозга. Коннективность может быть оценена в состоянии покоя или при различных внешних воздействиях. Выделяют структурную, функциональную и эффективную.

**Коннективность ЭЭГ**: термин, который характеризует связанность биопотенциалов в пространстве сенсоров или отведений ЭЭГ. Оценивается показателями корреляции, когерентности, вейвлет-синхронности и др.

**Корковые проекции нейронных сетей**: области коры, сходные по топографии с полушарными «масками» нейронных сетей, биопотенциалы которых демонстрируют умеренную или высокую согласованность в пространстве сенсоров или отведений ЭЭГ.

**Межсетевое взаимодействие** (*синонимы*: межсетевая интеграция, межсетевая коннективность): термин, который характеризует взаимосвязь (наличие, отсутствие, степень проявления) между различными функциональными нейронными сетями или их корковыми проекциями (по данным ЭЭГ) в покое или при выполнении различных задач или действиях внешних стимулов.

**Сеть пассивной работы мозга** (*синонимы*: DMN, ДМН, сеть режима по умолчанию, дефолтная сеть): функциональная нейронная сеть.

**Сложные слуховые стимулы** (*синонимы*: реалистичные, натуралистичные): стимулы, которые являются естественным для социальной жизни человека (музыка, песни, речь).

**Травматическая болезнь головного мозга**: совокупность единств этиологии, патологической анатомии, патофизиологических механизмов, развития, осложнений и исходов черепно-мозговой травмы (Смирнов, 1947; Лихтерман и др., 2019).

**Уровень восстановления сознания** (*синоним*: успешность восстановления сознания): параметр, используемый для оценки того, насколько активно и эффективно восстанавливается сознание у пациента после состояний, таких как травма головного мозга, кома или другие нарушения мозговой деятельности. Уровень восстановления сознания обычно измеряется с использованием шкалы или классификационной системы, которая оценивает разные аспекты функционирования сознания у пациента (Шкала комы Глазго, шкала восстановления психической деятельности Доброхотовой, CRS-R).

**Список литературы:**

- 1) Александров М. В. ЭЭГ при фармакологическом воздействии у пациентов с бессознательным состоянием / Александров М. В., Васильев С. А., Арутюнян А. В., Лытаев С. А. //Russian Biomedical Research. – 2017. – Т. 2. – №. 1. – С. 8-12.
- 2) Александрова Е. В. Выход из затяжного бессознательного состояния вследствие тяжелого диффузного аксонального поражения головного мозга: клиническое наблюдение и обзор литературы / Александрова Е. В., Зайцев О. С., Челябинна М. В., Шарова Е. В. и др. //Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – №. 2.
- 3) Александрова Е. В. Клинические синдромы дисфункции нейромедиаторных систем при тяжелой травме мозга / Александрова Е. В., Зайцев О. С., Потапов А. А. //Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2015. – Т. 115. – №. 7. – С. 40.
- 4) Александрова Е. В. Синдромы дисфункции нейромедиаторных систем в процессе восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы : дис. / Александрова Е. В. – Научно-исследовательский институт нейрохирургии имени НН Бурденко, 2013.
- 5) Алексеенко Ю. В. Диагностика и лечение черепно-мозговой травмы / Алексеенко Ю. В., Протас Р. Н. – 1995.
- 6) Анохин К. В. Когнитом: в поисках фундаментальной нейронаучной теории сознания / Анохин К. В. //Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова. – 2021. – Т. 71. – №. 1. – С. 39-71.
- 7) Белкин В. А. Диагностика феномена когнитивно-моторного разобщения у пациентов с хроническими нарушениями сознания / Белкин В. А., Поздняков Д. Г., Белкин А. А. //Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т. 11. – №. S3. – С. 46-51.
- 8) Болдырева Г. Н. ФМРТ и ЭЭГ реакции мозга здорового человека при активных и пассивных движениях ведущей рукой / Болдырева Г. Н., Шарова Е. В., Жаворонкова Л. А., Челябинна М. В. и др. //Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова. – 2014. – Т. 64. – №. 5. – С. 488-488.
- 9) Брагина Н. Н. Функциональные асимметрии человека / Брагина Н. Н., Доброхотова Т. А. – Открытое акционерное общество Издательство Медицина, 1988.
- 10) Воронов В. Г. Пакет программ для статистического сравнения записей ЭЭГ / Воронов В. Г., Щекутьев Г. А., Гриндель О. М. //Материалы международной конференции «Клинические нейронауки: нейрофизиология неврология, нейрохирургия», Украина, Крым, Гурзуф. – 2003. – С. 22-24.

- 11) Гнездитский В. В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике / Гнездитский В. В. – Изд-во Таганрогского гос. радиотехнического университета, 1997.
- 12) Гнездицкий В. В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике / Гнездитский В. В. //М.: МЕДпресс-информ. – 2003. – Т. 264. – С. 5.
- 13) Гнездицкий В. В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография / Гнездитский В. В. //М.: МЕДпресс-информ. – 2004. – Т. 624. – №. 4.
- 14) Гнездицкий В. В. Прогностическое значение нейрофизиологических показателей при нетравматическом апаллическом синдроме / Гнездицкий В. В., Попова Л. М., Федин П. А. //Анестезиология и реаниматология. – 1996. – №. 2. – С. 16-21.
- 15) Гриндель О. М. Введение в клиническую ЭЭГ / Гриндель О. М., Сазонова О. Б., Щекутьев Г. А. //Нейрофизиологические исследования в клинике.– М.: Антидор. – 2001. – С. 13-16.
- 16) Гриндель О. М. Математический анализ электроэнцефалограмм в процессе восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы / Гриндель О. М., Романова Н. В., Зайцев О. С., Воронов В. Г. и др. //Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2006. – Т. 106. – №. 12. – С. 47-51.
- 17) Гриндель О. М. Межцентральные отношения в коре большого мозга по показателям когерентности ЭЭГ при восстановлении сознания и речи после длительной комы / Гриндель О. М. //Журнал высшей нервной деятельности. – 1985. – Т. 35. – №. 1. – С. 60.
- 18) Гриндель О. М. Электроэнцефалограмма человека при черепно-мозговой травме / Гриндель О. М. – наука, 1988.
- 19) Гусельников В. И. Электрофизиология головного мозга / Гусельников В. И. //М.: Высшая школа. – 1976. – Т. 8.
- 20) Дамулин И. В. Современные представления об организации центральной нервной системы: коннектом человека и нейронные сети / Дамулин И. В., Струценко А. А. //Медицинский алфавит. – 2021. – №. 22. – С. 42-47.
- 21) Данилова Н. Н. Роль высокочастотных ритмов электрической активности мозга в обеспечении психических процессов / Данилова Н. Н. //Психология. Журнал высшей школы экономики. – 2006. – Т. 3. – №. 2. – С. 62-72.
- 22) Доброхотова Т. А. Психиатрический аспект изучения коматозных состояний при ЧМТ (обзор) / Доброхотова Т. А. //Журн. невропатол. и психиатр. им. СС Корсакова. – 1986. – №. 5. – С. 761-765.

- 23) Доброхотова Т. А. Психопатология черепно-мозговой травмы / Доброхотова Т. А., Зайцев О. С. Под ред //АН Коновалова, ЛБ Лихтермана, АА Потапова. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. М. – 1998. – С. 269-313.
- 24) Доброхотова Т. А. Функциональная асимметрия и психопатология очаговых поражений мозга / Доброхотова Т. А., Брагина Н. Н. – Медицина, 1977. – С. 360.
- 25) Доброхотова Т.А. Обратимые посткоматозные бессознательные состояния / Доброхотова Т.А., Потапов А.А., Зайцев О.С., Лихтерман Л.Б. //Социальная и клиническая психиатрия. – 1996. – Т. 2. – С. 26-36.
- 26) Жарова Е. Н. Оптимизация сочетанного лечения физическими факторами пациентов с черепно-мозговой травмой в ранний период : дис. / Жарова Е. Н. – Российский национальный исследовательский медицинский университет им. НИ Пирогова, 2019.
- 27) Зайцев О. С. Психопатология тяжелой черепно-мозговой травмы: второе, дополненное издание / Зайцев О. С. – 2014.
- 28) Захарова Н. Е. Прогностическое значение МРТ-классификации уровней и локализации травматического повреждения мозга в зависимости от сроков обследования пациентов/ Захарова Н. Е., Данилов Г. В., Потапов А. А., Пронин И. Н. и др. //Вопросы нейрохирургии им. НН Бурденко. – 2019. – Т. 83. – №. 4. – С. 46-55.
- 29) Зигмантович А. С. Изменения сетей покоя фМРТ у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой при терапевтической ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (клиническое наблюдение) / Зигмантович А. С., Шарова Е. В., Копачка М. М., Смирнов А. С. и др. //Общая реаниматология. – 2022. – Т. 18. – №. 2. – С. 53-64.
- 30) Зигмантович А. С. Функциональные вейвлет-связи в состоянии покоя, отражающие восстановление сознания у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой / Зигмантович А. С., Окнина Л. Б., Копачка М. М., Машеров Е. Л. и др. //Физиология человека. – 2021. – Т. 47. – №. 2. – С. 22-31.
- 31) Иваницкий А. М. " Чтение мозга": достижения, перспективы и этические проблемы / Иваницкий А. М. //Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова. – 2012. – Т. 62. – №. 2. – С. 133-133.
- 32) Иваницкий А. М. Синтез информации в ключевых отделах коры как основа субъективных переживаний / Иваницкий А. М. //Журнал высшей нервной деятельности. – 1997. – Т. 47. – №. 2. – С. 209-225.
- 33) Иванов Л. Б. Прикладная компьютерная электроэнцефалография / Иванов Л. Б. – 2004.



- 34) Изнак А. Ф. Параметры когерентности ЭЭГ как отражение нейропластичности мозга при психической патологии (обзор литературы) / Изнак А. Ф., Изнак Е. В., Мельникова Т. С. // Психиатрия. – 2018. – Т. 78. – №. 2. – С. 127-137.
- 35) Катаева Г. В. Факторная структура значений регионарного мозгового кровотока и скорости метаболизма глюкозы как инструмент исследования режима спонтанной активности мозга в состоянии оперативного покоя / Катаева Г. В., Коротков А. Д., Киреев М. В., Медведев С. В. // Физиология человека. – 2013. – Т. 39. – №. 1. – С. 60-60.
- 36) Киреев М. В. Роль скрытых звеньев в работе мозговых систем обеспечения идентификации и категоризации зрительных стимулов / Киреев М. В., Машарипов Р. С., Коротков А. Д., Медведев С. В. // Физиология человека. – 2021. – Т. 47. – №. 6. – С. 5-17.
- 37) Кондратьева Е. А. Определение признаков сознания и прогнозирование исхода у пациентов в вегетативном состоянии / Кондратьева Е. А., Авдюнина И. А., Кондратьев А. Н., Улитин А. Ю. и др. // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т. 71. – №. 4. – С. 273-280.
- 38) Коновалов А. Н. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме / Коновалов А. Н., Лихтерман Л. Б., Потапов А. А. // М.: Антидор. – 1998. – Т. 1. – С. 550.
- 39) Копачка М. М. В поисках эффективного алгоритма ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в нейрореабилитации после тяжелой черепно-мозговой травмы / Копачка М. М., Шарова Е. В., Александрова Е. В., Трошина Е. М. и др. // Вопросы нейрохирургии им. НН Бурденко. – 2019. – Т. 83. – №. 6. – С. 111-119.
- 40) Коптелов Ю. М. Анализ скальповых потенциальных полей и трехмерная локализация источников эпилептической активности мозга человека / Коптелов Ю. М., Гнездицкий В. В. // Журн. невропатологии и психиатрии. – 1989. – Т. 89. – №. 6. – С. 11.
- 41) Легостаева Л. А. Особенности резидуальной нейрональной активности у пациентов с хроническими нарушениями сознания по данным функциональной МРТ покоя / Легостаева Л. А., Кремнева Е. И., Сеницын Д. О., Язева Е. Г. и др. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2022. – Т. 16. – №. 2. – С. 15-24.
- 42) Ливанов М. Н. Пространственная организация процессов головного мозга / Ливанов М. Н. – 1972.
- 43) Лихтерман Л. Б. Периодизация клинического течения черепно-мозговой травмы / Лихтерман Л. Б., Кравчук А. Д., Охлопков В. А., Могила В. В. и др. // Неврология и Ревматология. (при. к Журн. Consilium Medicum. – 2019. – Т. 1. – С. 56-60.

- 44) Мартынова О. В. Корреляция функциональной связанности областей мозга, активных в состоянии покоя, с поведенческими и психологическими показателями / Мартынова О. В., Сушинская-Тетерева А. О., Балаев В. В., Иваницкий А. М. //Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова. – 2016. – Т. 66. – №. 5. – С. 541-555.
- 45) Медведев С. В. О выборе состояния спокойного бодрствования как референтного при психологических пробах / Медведев С. В., Пахомов С. В., Рудас М. С., Алхо К. и др. //Физиология человека. – 1996. – Т. 22. – №. 1. – С. 5-10.
- 46) Мочалова Е. Г. Русскоязычная версия пересмотренной шкалы восстановления после комы—стандартизированный метод оценки пациентов с хроническими нарушениями сознания / Мочалова Е. Г., Легостаева Л. А., Зимин А. А., Юсупова Д. Г. и др. //Журнал неврологии и психиатрии. – 2018. – Т. 3. – №. 2. – С. 25.
- 47) Окнина Л. Б. Динамика компонента Р300 акустического вызванного потенциала при посттравматическом бессознательном состоянии / Окнина Л. Б., Шарова Е. В., Георгиевская Н. А., Куликов М. А. и др. //Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова. – 2006. – Т. 56. – №. 6. – С. 757-757.
- 48) Окнина Л. Б. Длиннолатентные компоненты акустического вызванного потенциала (N100, N200 и Р300) в прогнозе восстановления сознания у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / Окнина Л. Б., Шарова Е. В., Зайцев О. С., Захарова Н. Е. и др. //Вопросы нейрохирургии им. НН Бурденко. – 2011. – №. 3. – С. 19-30.
- 49) Окнина Л. Б. Переключение между нейронными сетями необходимо для восстановления сознания после тяжелой травмы мозга / Окнина Л. Б., Машеров Е. Л., Зайцев О. С., Александрова Е. В. //Физиология человека. – 2022. – Т. 48. – №. 1. – С. 57-68.
- 50) Окнина Л. Б., Зайцев О. С., Машеров Е. Л., Погосбекян Э. Л. Стойкое снижение числа функциональных связей мозга предопределяет длительное нарушение сознания у пациентов с черепно-мозговой травмой / Окнина Л. Б., Зайцев О. С., Машеров Е. Л., Погосбекян Э. Л. и др. //Биофизика. – 2021. – Т. 66. – №. 4. – С. 791-801.
- 51) Окнина Л.Б. Вейвлет-синхронность вызванных ответов мозга при прослушивании реалистичных стимулов в прогнозе восстановления сознания. Сообщение 1. Вейвлет-синхронность при прослушивании инструментальной музыки / Окнина Л.Б., Шарова Е.В., Зайцев О.С. //Физиология человека. – 2017. – Т. 43. – №. 6. – С. 15-23.
- 52) Павлыгина Р. А. Спектральный анализ ЭЭГ человека при прослушивании музыкальных произведений / Павлыгина Р. А., Сахаров Д. С., Давыдов В. И. //Физиология человека. – 2004. – Т. 30. – №. 1. – С. 62-69.

53) Пономарев В.А. Скрытые источники электроэнцефалограммы и связанных с событиями потенциалов и их значение: дис. / Пономарев В.А. - ИФ им. И.П. Павлова РАН. 2016.

54) Портнова Г. В. Реакция мозга на действие эмоционально значимых стимулов у больных с черепно-мозговой травмой при угнетении и восстановлении сознания / Портнова Г. В., Гладун К. В., Шарова Е. В., Иваницкий А. М. //Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова. – 2013. – Т. 63. – №. 6. – С. 753.

55) Потапов А. А. Клинические и магнитно-резонансные томографические предикторы длительности комы, объема интенсивной терапии и исходов при черепно-мозговой травме / Потапов А. А., Данилов Г. В., Сычев А. А., Захарова Н. Е. и др. //Вопросы нейрохирургии им. НН Бурденко. – 2020. – №. 4. – С. 5-16.

56) Потапов А. А. Черепно-мозговая травма: проблемы и перспективы / Потапов А. А., Рошаль Л. М., Лихтерман Л. Б., Кравчук А. Д. //Вопросы нейрохирургии им. НН Бурденко. – 2009. – №. 2. – С. 3-8.

57) Пурас Ю. В. Летальность у пострадавших с тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмой / Пурас Ю. В., Талыпов А. Э., Крылов В. В. //Нейрохирургия. – 2010. – №. 1. – С. 31-39.

58) Радутная М. Л. Функциональные сети мозга при хронических нарушениях сознания: данные фМРТ-исследования / Радутная М. Л., Майорова Л. А. // Сборник материалов одиннадцатой всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Клиническая Нейрофизиология и Нейрореабилитация», Санкт-Петербург. – 2023 – С. 49-50.

59) Романов А. С. Возможности метода вейвлет-синхронизации в оценке длиннолатентных компонентов акустического вызванного потенциала здорового человека / Романов А. С., Шарова Е. В., Кузнецова О. А., Окнина Л. Б. и др. //Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова. – 2011. – Т. 61. – №. 1. – С. 112-118.

60) Романов А. С. Исследование пространственной синхронности вызванной биоэлектрической активности мозга человека на акустические стимулы методом вейвлет-анализа : дис. / Романов А. С. – Московский государственный университет им. МВ Ломоносова (МГУ), 2012.

61) Романов А. С. Оценка синхронности вызванной активности мозга человека в норме и при посттравматическом угнетении сознания на основе вейвлет-анализа / Романов А. С., Шарова Е. В., Окнина Л. Б. //Функциональная диагностика. – 2011. – №. 1. – С. 47.

- 62) Русинов В. С. «Запертый человек» и особенности электрической активности его головного мозга / Русинов В. С., Гриндель О. М., Брагина Н. Н., Шарова Е. В. и др. //Журн. высш. нервн. деят. – 1990. – Т. 40. – №. 2. – С. 218-230.
- 63) Русинов В. С. Биопотенциалы мозга человека. Математический анализ / Русинов В. С., Гриндель О. М., Болдырева Г. Н., Вакар Е. М. //Медицина. – 1987. – Т. 256.
- 64) Русинов В. С. Доминанта / Русинов В. С. //Электрофизиологическое исследование. М. – 1969.
- 65) Свидерская Н. Е. Пространственная организация электроэнцефалограммы / Свидерская Н. Е. – 2008.
- 66) Селиверстова Е. В. Реорганизация сети пассивного режима работы головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона: анализ индивидуальных компонент по данным фМРТ покоя / Селиверстова Е. В., Селиверстов Ю. А., Коновалов Р. Н., Кротенкова М. В. и др. //Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015. – Т. 9. – №. 2. – С. 4-9.
- 67) Синкин М. В. Длительное мониторирование электроэнцефалограммы у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / Синкин М. В., Талыпов А. Э., Яковлев А. А., Кордонская О. О. и др. //Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2021. – Т. 121. – №. 5. – С. 62-67.
- 68) Смирнов А. С. Функциональная МРТ покоя головного мозга в предоперационном планировании. Обзор литературы / Смирнов А. С., Шараев М. Г., Мельникова-Пицхелаури Т. В., Жуков В. Ю. и др. //Медицинская визуализация. – 2018. – №. 5. – С. 6-13.
- 69) Смирнов Л. И. Патологическая анатомия и патогенез травматических заболеваний нервной системы: Атлас. Приложение к книге. / Смирнов Л. И. – Изд-во Академии медицинских наук СССР, 1947.
- 70) Труфанов А. Г. Изменение межсетевой функциональной коннективности основных нейрональных сетей у пациентов с хронической мигренью / Труфанов А. Г., Фрунза Д. Н., Маркин К. В., Литвиненко И. В. и др. //Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2020. – №. 1. – С. 46-56.
- 71) Черкасова А. Н. Выявление феномена «Скрытого сознания» у пациентов с хроническими нарушениями сознания: обзор данных фМРТ с парадигмами / Черкасова А. Н., Яцко К. А., Ковязина М. С., Варако Н. А. и др. //Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова. – 2023. – Т. 73. – №. 3. – С. 291-310.
- 72) Шарова Е. В. Анализ поведенческих и электроэнцефалографических коррелятов внимания в динамике восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой

травмы / Шарова Е. В., Зайцев О. С., Коробкова Е. В., Захарова Н. Е. и др. //Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8. – №. 3. – С. 17-25.

73) Шарова Е. В. Асимметрия когерентности ЭЭГ при посткоматозных бессознательных состояниях после тяжелой черепно-мозговой травмы / Шарова Е. В. //М.: Научный мир. – 2004. – С. 558-578.

74) Шарова Е. В. Визуализация сетей покоя (resting state) фМРТ у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой / Шарова Е. В., Котович Ю. В., Deza-Araujo Ya., Смирнов А. С. и др. //Медицинская визуализация. – 2020. – Т. 24. – №. 1. – С. 68-84.

75) Шарова Е. В. Компонент P300 акустического вызванного потенциала в посттравматическом вегетативном состоянии / Шарова Е. В., Окнина Л. Б., Потапов А. А., Зайцев О. С. и др. //Журн. высш. нервн. деят. – 1998. – Т. 48. – №. 4. – С. 719.

76) Шарова Е. В. Прогностическая значимость электрической активности головного мозга при посткоматозных бессознательных состояниях травматического генеза / Шарова Е. В., Щекутьев Г. А., Окнина Л. Б., Зайцев О. С. и др. //ДОКТОР. – 2008. – №. 4.

77) Шарова Е. В. Функциональные и структурные предпосылки угнетения сознания при тяжелой черепно-мозговой травме / Шарова Е. В., Зайцев О. С., Куликов М. А., Щепетков А. Н. и др. //Нейронауки: теоретические и клинические аспекты (Украина, Донецк). – 2011. – №. 1-2. – С. 68.

78) Шарова Е. В. Электрографические корреляты реакций мозга на афферентные стимулы при посткоматозных бессознательных состояниях у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / Шарова Е. В. //Физиология человека. – 2005. – Т. 31. – №. 3. – С. 5-15.

79) Шарова Е. В. ЭЭГ-корреляты восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы / Шарова Е. В., Челяпина М. В., Коробкова Е. В., Куликов М. А. и др. //Вопросы нейрохирургии им. НН Бурденко. – 2014. – Т. 78. – №. 1. – С. 14-25.

80) Шарова Е. В. ЭЭГ-корреляты состояний зрительного и слухового внимания у здоровых испытуемых / Шарова Е. В., Болдырева Г. Н., Куликов М. А., Волынский П. Е. и др. //Физиология человека. – 2009. – Т. 35. – №. 1. – С. 5-14.

81) Шеповальников А. Н. О роли различных зон коры и их связей в формировании пространственной упорядоченности поля биопотенциалов мозга в постнатальном онтогенезе / Шеповальников А. Н., Цицерошин М. Н., Погосян А. А. //Физиология человека. – 1997. – Т. 23. – №. 2. – С. 12-24.

82) Штарк М. Б. Функциональная магнитно-резонансная томография и нейронауки / Штарк М. Б., Коростышевская А. М., Резакова М. В., Савелов А. А. //Успехи физиологических наук. – 2012. – Т. 43. – №. 1. – С. 3-29.

- 83) Adachi Y. Functional connectivity between anatomically unconnected areas is shaped by collective network-level effects in the macaque cortex / Adachi Y., Osada T., Sporns O., Watanabe T. et al. //Cerebral cortex. – 2012. – T. 22. – №. 7. – C. 1586-1592.
- 84) Ajagbe A. An Overview of the Therapeutic Effects of Environmental Enrichment on Traumatic Brain Injury / Ajagbe A., Ajenikoko M. K., Ajiboye E. O. //Journal of Clinical and Basic Research. – 2021. – T. 5. – №. 4. – C. 9-15.
- 85) Albert N. B. The resting human brain and motor learning / Albert N. B., Robertson E. M., Miall R. C. //Current Biology. – 2009. – T. 19. – №. 12. – C. 1023-1027.
- 86) Aldridge D. Music therapy and neurological rehabilitation: Recognition and the performed body in an ecological niche / Aldridge D. //Music Therapy Today. – 2001.
- 87) Allen E. A. Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state / Allen E. A., Damaraju E., Plis S. M., Erhardt E. B. et al. //Cerebral cortex. – 2014. – T. 24. – №. 3. – C. 663-676.
- 88) Altenmüller E. Neurobiological aspects of neurologic music therapy / Altenmüller E., Schlaug G. //Music and Medicine. – 2013. – T. 5. – №. 4. – C. 210-216.
- 89) Amrhein V. Scientists rise up against statistical significance / Amrhein V., Greenland S., McShane B. – 2019.
- 90) Anderson J. S. Network anticorrelations, global regression, and phase-shifted soft tissue correction / Anderson J. S., Druzgal T. J., Lopez-Larson M., Jeong E. K. et al. //Human brain mapping. – 2011. – T. 32. – №. 6. – C. 919-934.
- 91) Arshavsky Y. I. Neurons versus networks: The interplay between individual neurons and neural networks in cognitive functions / Arshavsky Y. I. //The Neuroscientist. – 2017. – T. 23. – №. 4. – C. 341-355.
- 92) Ashwal S. for the Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state—a correction / Ashwal S., Cranford R. //N Engl J Med. – 1995. – T. 333. – C. 130.
- 93) Aubinet C. Clinical subcategorization of minimally conscious state according to resting functional connectivity / Aubinet C., Larroque S. K., Heine L., Martial C. et al. //Human brain mapping. – 2018. – T. 39. – №. 11. – C. 4519-4532.
- 94) Avezaat C. J. A scoring device for the level of consciousness: the Glasgow" coma" scale / Avezaat C. J., Braakman R., Maas A. I. //Nederlands tijdschrift voor geneeskunde. – 1977. – T. 121. – №. 53. – C. 2117-2121.

- 95) Babiloni C. What electrophysiology tells us about Alzheimer's disease: a window into the synchronization and connectivity of brain neurons / Babiloni C., Blinowska K., Bonanni L., Cichocki A. et al. //Neurobiology of aging. – 2020. – T. 85. – C. 58-73.
- 96) Badia D. A. Improving auditory paradigms for consciousness detection by brain-computer interfaces technique / Badia D. A., Dinars-Ferran J., Swift J., Xu R. et al. //2018 IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics (SMC). – IEEE, 2018. – C. 63-66.
- 97) Bagnato S. EEG predictors of outcome in patients with disorders of consciousness admitted for intensive rehabilitation / Bagnato S., Boccagni C., Sant'Angelo A., Prestandrea C. et al. //Clinical Neurophysiology. – 2015. – T. 126. – №. 5. – C. 959-966.
- 98) Bagnato S. Patients in a vegetative state following traumatic brain injury display a reduced intracortical modulation / Bagnato S., Boccagni C., Sant'Angelo A., Prestandrea C. et al. //Clinical neurophysiology. – 2012. – T. 123. – №. 10. – C. 1937-1941.
- 99) Bai Y. Fronto-parietal coherence response to tDCS modulation in patients with disorders of consciousness / Bai Y., Xia X., Wang Y., Guo Y. et al. //International journal of neuroscience. – 2018. – T. 128. – №. 7. – C. 587-594.
- 100) Balasubramanian G. Music induced emotion using wavelet packet decomposition—An EEG study / Balasubramanian G., Kanagasabai A., Mohan J., Seshadri N. G //Biomedical Signal Processing and Control. – 2018. – T. 42. – C. 115-128.
- 101) Bandettini P. A. Functional MRI: A confluence of fortunate circumstances / Bandettini P. A. //Neuroimage. – 2012. – T. 61. – №. 2. – C. A3-A11.
- 102) Banovac I. Von Economo neurons—primate-specific or commonplace in the mammalian brain? / Banovac I., Sedmak D., Judaš M., Petanjek Z. //Frontiers in Neural Circuits. – 2021. – T. 15. – C. 714611.
- 103) Bassett D. S. Understanding complexity in the human brain / Bassett D. S., Gazzaniga M. S. //Trends in cognitive sciences. – 2011. – T. 15. – №. 5. – C. 200-209.
- 104) Baum G. L. Development of structure–function coupling in human brain networks during youth / Baum G. L., Cui Z., Roalf D. R., Ciric R. et al. //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2020. – T. 117. – №. 1. – C. 771-778.
- 105) Beckmann C. F. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis / Beckmann C. F., DeLuca M., Devlin J. T., Smith S. M. //Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. – 2005. – T. 360. – №. 1457. – C. 1001-1013.
- 106) Behrens T. E. J. Human connectomics / Behrens T. E. J., Sporns O. //Current opinion in neurobiology. – 2012. – T. 22. – №. 1. – C. 144-153.

107) Bekinschtein T. A. Functional imaging reveals movement preparatory activity in the vegetative state / Bekinschtein T. A., Manes F. F., Villarreal M., Owen A. M. et al. //Frontiers in human neuroscience. – 2011. – T. 5. – C. 5.

108) Bekinschtein T. A. Neural signature of the conscious processing of auditory regularities / Bekinschtein T. A., Dehaene S., Rohaut B., Tadel F. et al. //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2009. – T. 106. – №. 5. – C. 1672-1677.

109) Bekinschtein T. Emotion processing in the minimally conscious state / Bekinschtein T., Niklison J., Sigman L., Manes F. et al. //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2004. – T. 75. – №. 5. – C. 788-788.

110) Bellec P. Multi-level bootstrap analysis of stable clusters in resting-state fMRI / Bellec P., Rosa-Neto P., Lyttelton O. C., Benali H. et al. //Neuroimage. – 2010. – T. 51. – №. 3. – C. 1126-1139.

111) Beltrachini L. Integration of cognitive tests and resting state fMRI for the individual identification of mild cognitive impairment / Beltrachini L., Marco M. D., A Taylor Z., Lotjonen J. et al. //Current Alzheimer Research. – 2015. – T. 12. – №. 6. – C. 592-603.

112) Beukema S. A hierarchy of event-related potential markers of auditory processing in disorders of consciousness / Beukema S., Gonzalez-Lara L. E., Finoia P., Kamau E. et al. //NeuroImage: Clinical. – 2016. – T. 12. – C. 359-371.

113) Biswal B. B. Toward discovery science of human brain function / Biswal B. B., Mennes M., Zuo X. N., Gohel S. et al. //Proceedings of the national academy of sciences. – 2010. – T. 107. – №. 10. – C. 4734-4739.

114) Biswal B. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI / Biswal B., Zerrin Yetkin F., Haughton V. M., Hyde J. S. //Magnetic resonance in medicine. – 1995. – T. 34. – №. 4. – C. 537-541.

115) Bodien Y. G. Functional networks in disorders of consciousness / Bodien Y. G., Chatelle C., Edlow B. L. //Seminars in neurology. – Thieme Medical Publishers, 2017. – T. 37. – №. 05. – C. 485-502.

116) Boggio P. S. Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression / Boggio P. S., Fregni F., Berman F., Mansur C. G. et al. //Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society. – 2005. – T. 20. – №. 9. – C. 1178-1184.

117) Boldyreva G. N. Electroencephalographic intercentral interaction as a reflection of normal and pathological human brain activity / Boldyreva G. N., Zhavoronkova L. A., Sharova E.



V., Dobronravova I. S. //The Spanish journal of psychology. – 2007. – T. 10. – №. 1. – C. 167-177.

118) Boly M. Auditory processing in severely brain injured patients: differences between the minimally conscious state and the persistent vegetative state / Boly M., Faymonville M. E., Peigneux P., Lambermont B. et al. //Archives of neurology. – 2004. – T. 61. – №. 2. – C. 233-238.

119) Boly M. Cerebral processing of auditory and noxious stimuli in severely brain injured patients: differences between VS and MCS / Boly M., Faymonville M. E., Peigneux P., Lambermont B. et al. //Neuropsychological rehabilitation. – 2005. – T. 15. – №. 3-4. – C. 283-289.

120) Boly M. Functional connectivity in the default network during resting state is preserved in a vegetative but not in a brain dead patient / Boly M., Tshibanda L., Vanhauzenhuyse A., Noirhomme Q. et al. //Human brain mapping. – 2009. – T. 30. – №. 8. – C. 2393-2400.

121) Boly M. Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study / Boly M., Faymonville M. E., Schnakers C., Peigneux P. et al. //The Lancet Neurology. – 2008. – T. 7. – №. 11. – C. 1013-1020.

122) Boly M. When thoughts become action: an fMRI paradigm to study volitional brain activity in non-communicative brain injured patients / Boly M., Coleman M. R., Davis M. H., Hampshire A. et al. //Neuroimage. – 2007. – T. 36. – №. 3. – C. 979-992.

123) Bor D. Consciousness and the prefrontal parietal network: insights from attention, working memory, and chunking / Bor D., Seth A. K. //Frontiers in psychology. – 2012. – T. 3. – C. 63.

124) Boyle M. E. Operant procedures and the comatose patient / Boyle M. E., Greer R. D. //Journal of applied behavior analysis. – 1983. – T. 16. – №. 1. – C. 3-12.

125) Brazier M. A. B. The electrical fields at the surface of the head during sleep / Brazier M. A. B. //Electroencephalography & Clinical Neurophysiology. – 1949.

126) Brunet D. Spatiotemporal analysis of multichannel EEG: CARTOOL / Brunet D., Murray M. M., Michel C. M. //Computational intelligence and neuroscience. – 2011. – T. 2011. – C. 1-15.

127) Bruno M. A. From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: recent advances in our understanding of disorders of consciousness / Bruno M. A., Vanhauzenhuyse A., Thibaut A., Moonen G. et al. //Journal of neurology. – 2011. – T. 258. – C. 1373-1384.

- 128) Bruno M. A. Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients / Bruno M. A., Majerus S., Boly M., Vanhaudenhuyse A. et al. //Journal of neurology. – 2012. – T. 259. – C. 1087-1098.
- 129) Bullmore E. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems / Bullmore E., Sporns O. //Nature reviews neuroscience. – 2009. – T. 10. – №. 3. – C. 186-198.
- 130) Cabral J. Role of local network oscillations in resting-state functional connectivity / Cabral J., Hugues E., Sporns O., Deco G. //Neuroimage. – 2011. – T. 57. – №. 1. – C. 130-139.
- 131) Cacciola A. Functional brain network topology discriminates between patients with minimally conscious state and unresponsive wakefulness syndrome / Cacciola A., Naro A., Milardi D., Bramanti A. et al. //Journal of clinical medicine. – 2019. – T. 8. – №. 3. – C. 306.
- 132) Caeyenberghs K. Topological correlations of structural and functional networks in patients with traumatic brain injury / Caeyenberghs K., Leemans A., Leunissen I., Michiels K. et al. //Frontiers in Human Neuroscience. – 2013. – T. 7. – C. 726.
- 133) Cairns H. Akinetic mutism with an epidermoid cyst of the 3rd ventricle / Cairns H., Oldfield R. C., Pennybacker J. B., Whitteridge D. //Brain. – 1941. – T. 64. – №. 4. – C. 273-290.
- 134) Calderone A. Traumatic brain injury and neuromodulation techniques in rehabilitation: a scoping review / Calderone A., Cardile D., Gangemi A., De Luca R. et al. //Biomedicines. – 2024. – T.12. – №. 2. – C. 438.
- 135) Cant B. R. The assessment of severe head injury by short-latency somatosensory and brain-stem auditory evoked potentials / Cant B. R., Hume A. L., Judson J. A., Shaw N. A. //Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section. – 1986. – T. 65. – №. 3. – C. 188-195.
- 136) Cantou P. How motor, cognitive and musical expertise shapes the brain: Focus on fMRI and EEG resting-state functional connectivity / Cantou P., Platel H., Desgranges B., Grousard M. //Journal of Chemical Neuroanatomy. – 2018. – T. 89. – C. 60-68.
- 137) Cao C. Alteration of cortical functional connectivity as a result of traumatic brain injury revealed by graph theory, ICA, and sLORETA analyses of EEG signals / Cao C., Slobounov S. //IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering. – 2009. – T. 18. – №. 1. – C. 11-19.
- 138) Carrasco-Gómez M. EEG functional connectivity contributes to outcome prediction of postanoxic coma / Carrasco-Gómez M., Keijzer H. M., Ruijter B. J., Bruña R. et al. //Clinical neurophysiology. – 2021. – T. 132. – №. 6. – C. 1312-1320.

- 139) Carriere M. An echo of consciousness: Brain function during preferred music / Carriere M., Larroque S. K., Martial C., Bahri M. A. et al. //Brain Connectivity. – 2020. – T. 10. – №. 7. – C. 385-395.
- 140) Castro M. Boosting cognition with music in patients with disorders of consciousness / Castro M., Tillmann B., Luauté J., Corneyllie A. et al. //Neurorehabilitation and neural repair. – 2015. – T. 29. – №. 8. – C. 734-742.
- 141) Cauda F. Disrupted intrinsic functional connectivity in the vegetative state / Cauda F., Micon B. M., Sacco K., Duca S. et al. //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2009. – T. 80. – №. 4. – C. 429-431.
- 142) Cavanna A. E. Consciousness: a neurological perspective / Cavanna A. E., Shah S., Eddy C. M., Williams A. et al. //Behavioural neurology. – 2011. – T. 24. – №. 1. – C. 107-116.
- 143) Cavanna A. E. Epilepsy: the quintessential pathology of consciousness / Cavanna A. E., Ali F. //Behavioural Neurology. – 2011. – T. 24. – №. 1. – C. 3-10.
- 144) Cavanna A. E. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates / Cavanna A. E., Trimble M. R. //Brain. – 2006. – T. 129. – №. 3. – C. 564-583.
- 145) Cavinato M. Event-related brain potential modulation in patients with severe brain damage / Cavinato M., Volpato C., Silvoni S., Sacchetto M. et al. //Clinical Neurophysiology. – 2011. – T. 122. – №. 4. – C. 719-724.
- 146) Chai X. J. Anticorrelations in resting state networks without global signal regression / Chai X. J., Castañón A. N., Öngür D., Whitfield-Gabrieli S. //Neuroimage. – 2012. – T. 59. – №. 2. – C. 1420-1428.
- 147) Chang C. EEG correlates of time-varying BOLD functional connectivity / Chang C., Liu Z., Chen M. C., Liu X. et al. //Neuroimage. – 2013. – T. 72. – C. 227-236.
- 148) Chang C. Effects of model-based physiological noise correction on default mode network anti-correlations and correlations / Chang C., Glover G. H. //Neuroimage. – 2009. – T. 47. – №. 4. – C. 1448-1459.
- 149) Chang C. Time–frequency dynamics of resting-state brain connectivity measured with fMRI / Chang C., Glover G. H. //Neuroimage. – 2010. – T. 50. – №. 1. – C. 81-98.
- 150) Chennu S. Brain networks predict metabolism, diagnosis and prognosis at the bedside in disorders of consciousness / Chennu S., Annen J., Wannez S., Thibaut A. et al. //Brain. – 2017. – T. 140. – №. 8. – C. 2120-2132.
- 151) Chennu S. Dissociable endogenous and exogenous attention in disorders of consciousness / Chennu S., Finoia P., Kamau E., Monti M. M. et al. //NeuroImage: Clinical. – 2013. – T. 3. – C. 450-461.

152) Chennu S. Spectral signatures of reorganised brain networks in disorders of consciousness / Chennu S., Finoia P., Kamau E., Allanson J. et al. //PLoS computational biology. – 2014. – T. 10. – №. 10. – C. e1003887.

153) Chistyakov A. V. Dissociation of somatosensory and motor evoked potentials in non-comatose patients after head injury / Chistyakov A. V., Hafner H., Soustiel J. F., Trubnik M. et al. //Clinical neurophysiology. – 1999. – T. 110. – №. 6. – C. 1080-1089.

154) Choi G. Effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on chronic central pain after mild traumatic brain injury: a pilot study / Choi G., Kwak S. G., Do Lee H., Chang M. C. //Journal of Rehabilitation Medicine. – 2018. – T. 50. – №. 3. – C. 246-252.

155) Chong J. S. X. Salience network connectivity in the insula is associated with individual differences in interoceptive accuracy / Chong J. S. X., Ng G. J. P., Lee S. C., Zhou J. //Brain Structure and Function. – 2017. – T. 222. – C. 1635-1644.

156) Chou Y. H. Investigation of long-term reproducibility of intrinsic connectivity network mapping: a resting-state fMRI study / Chou Y. H., Panych L. P., Dickey C. C., Petrella J. R. et al. //American Journal of Neuroradiology. – 2012. – T. 33. – №. 5. – C. 833-838.

157) Cole M. W. Multi-task connectivity reveals flexible hubs for adaptive task control / Cole M. W., Reynolds J. R., Power J. D., Repovs G. et al. //Nature neuroscience. – 2013. – T. 16. – №. 9. – C. 1348-1355.

158) Cole M. W. The cognitive control network: Integrated cortical regions with dissociable functions / Cole M. W., Schneider W. //Neuroimage. – 2007. – T. 37. – №. 1. – C. 343-360.

159) Coleman M.R. Do vegetative patients retain aspects of language comprehension? Evidence from fMRI / Coleman M.R., Rodd J.M., Davis M.H., Johnsrude I.S. et al. //Brain. – 2007. – T. 130. – №. 10. – C. 2494-2507.

160) Colucci-D'Amato L. Neurogenesis in adult CNS: from denial to opportunities and challenges for therapy / Colucci-D'Amato L., di Porzio U. //Bioessays. – 2008. – T. 30. – №. 2. – C. 135-145.

161) Coquelet N. Comparing MEG and high-density EEG for intrinsic functional connectivity mapping / Coquelet N., De Tiège X., Destoky F., Roshchupkina L. et al. //NeuroImage. – 2020. – T. 210. – C. 116556.

162) Corballis M. C. The Gestural Origins of Language: Human language may have evolved from manual gestures, which survive today as a "behavioral fossil" coupled to speech / Corballis M. C. //American Scientist. – 1999. – T. 87. – №. 2. – C. 138-145.

163) Corbetta M. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain / Corbetta M., Shulman G. L. //Nature reviews neuroscience. – 2002. – T. 3. – №. 3. – C. 201-215.

164) Cordes D. Hierarchical clustering to measure connectivity in fMRI resting-state data / Cordes D., Haughton V., Carew J. D., Arfanakis K. et al. //Magnetic resonance imaging. – 2002. – T. 20. – №. 4. – C. 305-317.

165) Cordes D. Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging / Cordes D., Haughton V. M., Arfanakis K., Wendt G. J. et al. //American journal of neuroradiology. – 2000. – T. 21. – №. 9. – C. 1636-1644.

166) Cruse D. Bedside detection of awareness in the vegetative state: a cohort study / Cruse D., Chennu S., Chatelle C., Bekinschtein T. A. et al. //The Lancet. – 2011. – T. 378. – №. 9809. – C. 2088-2094.

167) D'Ausilio A. The role of the motor system in discriminating normal and degraded speech sounds / D'Ausilio A., Bufalari I., Salmas P., Fadiga L. //Cortex. – 2012. – T. 48. – №. 7. – C. 882-887.

168) Da Costa S. Human primary auditory cortex follows the shape of Heschl's gyrus / Da Costa S., van der Zwaag W., Marques J. P., Frackowiak R. S. et al. //Journal of Neuroscience. – 2011. – T. 31. – №. 40. – C. 14067-14075.

169) da Silva F. L. Neural mechanisms underlying brain waves: from neural membranes to networks / da Silva F. L. //Electroencephalography and clinical neurophysiology. – 1991. – T. 79. – №. 2. – C. 81-93.

170) Dagli M. S. Localization of cardiac-induced signal change in fMRI / Dagli M. S., Ingeholm J. E., Haxby J. V. //Neuroimage. – 1999. – T. 9. – №. 4. – C. 407-415.

171) Dale A. M. Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI cortical surface reconstruction: a linear approach / Dale A. M., Sereno M. I. //Journal of cognitive neuroscience. – 1993. – T. 5. – №. 2. – C. 162-176.

172) Damoiseaux J. S. Consistent resting-state networks across healthy subjects / Damoiseaux J. S., Rombouts S. A. R. B., Barkhof F., Scheltens P. et al. //Proceedings of the national academy of sciences. – 2006. – T. 103. – №. 37. – C. 13848-13853.

173) David O. Dynamic causal modeling of subcortical connectivity of language / David O., Maess B., Eckstein K., Friederici A. D. //Journal of Neuroscience. – 2011. – T. 31. – №. 7. – C. 2712-2717.

174) De Luca M. Blood oxygenation level dependent contrast resting state networks are relevant to functional activity in the neocortical sensorimotor system / De Luca M., Smith S., De Stefano N., Federico A. et al. //Experimental brain research. – 2005. – T. 167. – №. 4. – C. 587-594.

175) De Luca M. fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain / De Luca M., Beckmann C. F., De Stefano N., Matthews P. M. et al. //Neuroimage. – 2006. – T. 29. – №. 4. – C. 1359-1367.

176) de Munck J. C. A study of the brain's resting state based on alpha band power, heart rate and fMRI / de Munck J. C., Gonçalves S. I., Faes T. J., Kuijter J. P. et al. //Neuroimage. – 2008. – T. 42. – №. 1. – C. 112-121.

177) Decety J. Shared representations between self and other: a social cognitive neuroscience view / Decety J., Sommerville J. A. //Trends in cognitive sciences. – 2003. – T. 7. – №. 12. – C. 527-533.

178) Deco G. Emerging concepts for the dynamical organization of resting-state activity in the brain / Deco G., Jirsa V. K., McIntosh A. R. //Nature reviews neuroscience. – 2011. – T. 12. – №. 1. – C. 43-56.

179) Deco G. Identification of optimal structural connectivity using functional connectivity and neural modeling / Deco G., McIntosh A. R., Shen K., Hutchison R. M. et al. //Journal of Neuroscience. – 2014. – T. 34. – №. 23. – C. 7910-7916.

180) Deco G. Key role of coupling, delay, and noise in resting brain fluctuations / Deco G., Jirsa V., McIntosh A. R., Sporns O. et al. //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2009. – T. 106. – №. 25. – C. 10302-10307.

181) Deco G. Ongoing cortical activity at rest: criticality, multistability, and ghost attractors / Deco G., Jirsa V. K. //Journal of Neuroscience. – 2012. – T. 32. – №. 10. – C. 3366-3375.

182) Deco G. Rethinking segregation and integration: contributions of whole-brain modelling / Deco G., Tononi G., Boly M., Kringelbach M. L. //Nature Reviews Neuroscience. – 2015. – T. 16. – №. 7. – C. 430-439.

183) Deco G. The dynamical balance of the brain at rest / Deco G., Corbetta M. //The Neuroscientist. – 2011. – T. 17. – №. 1. – C. 107-123.

184) Delorme A. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis / Delorme A., Makeig S. //Journal of neuroscience methods. – 2004. – T. 134. – №. 1. – C. 9-21.

185) Demertzi A. Human consciousness is supported by dynamic complex patterns of brain signal coordination / Demertzi A., Tagliazucchi E., Dehaene S., Deco G. et al. //Science advances. – 2019. – T. 5. – №. 2. – C. eaat7603.

186) Demertzi A. Intrinsic functional connectivity differentiates minimally conscious from unresponsive patients / Demertzi A., Antonopoulos G., Heine L., Voss H. U. et al. //Brain. – 2015. – T. 138. – №. 9. – C. 2619-2631.

- 187) Dhaliwal S. K. Non-invasive brain stimulation for the treatment of symptoms following traumatic brain injury / Dhaliwal S. K., Meek B. P., Modirrousta M. M. //Frontiers in psychiatry. – 2015. – T. 6. – C. 119.
- 188) Di H. B. Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally conscious states / Di H. B., Yu S. M., Weng X. C., Laureys S. et al. //Neurology. – 2007. – T. 68. – №. 12. – C. 895-899.
- 189) Ding M. Granger causality: basic theory and application to neuroscience / Ding M., Chen Y., Bressler S. L. //Handbook of time series analysis: recent theoretical developments and applications. – 2006. – C. 437-460.
- 190) Dosenbach N. U. F. A dual-networks architecture of top-down control / Dosenbach N. U. F., Fair D. A., Cohen A. L., Schlaggar B. L. et al. //Trends in cognitive sciences. – 2008. – T. 12. – №. 3. – C. 99-105.
- 191) Dosenbach N. U. F. Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans / Dosenbach N. U. F., Fair D. A., Miezin F. M., Cohen A. L. et al. //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2007. – T. 104. – №. 26. – C. 11073-11078.
- 192) Dosenbach N. U. F. Prediction of individual brain maturity using fMRI / Dosenbach N. U. F., Nardos B., Cohen A. L., Fair D. A. et al. //Science. – 2010. – T. 329. – №. 5997. – C. 1358-1361.
- 193) Doucet G. Brain activity at rest: a multiscale hierarchical functional organization / Doucet G., Naveau M., Petit L., Delcroix N. et al. //Journal of neurophysiology. – 2011. – T. 105. – №. 6. – C. 2753-2763.
- 194) Downar J. New targets for rTMS in depression: a review of convergent evidence / Downar J., Daskalakis Z. J. //Brain stimulation. – 2013. – T. 6. – №. 3. – C. 231-240.
- 195) Dronkers N. F. Lesion analysis of the brain areas involved in language comprehension / Dronkers N. F., Wilkins D. P., Van Valin Jr R. D., Redfern B. B. et al. //Cognition. – 2004. – T. 92. – №. 1-2. – C. 145-177.
- 196) Drucaroff L. J. Insular functional alterations in emotional processing of schizophrenia patients revealed by Multivariate Pattern Analysis fMRI / Drucaroff L. J., Fazzito M. L., Castro M. N., Nemeroff C. B. et al. //Journal of psychiatric research. – 2020. – T. 130. – C. 128-136.
- 197) Du Y. Increased activity in frontal motor cortex compensates impaired speech perception in older adults / Du Y., Buchsbaum B. R., Grady C. L., Alain C. //Nature communications. – 2016. – T. 7. – №. 1. – C. 12241.

- 198) Du Y. NeuroMark: An automated and adaptive ICA based pipeline to identify reproducible fMRI markers of brain disorders / Du Y., Fu Z., Sui J., Gao S. et al. //NeuroImage: Clinical. – 2020. – T. 28. – C. 102375.
- 199) Edlow B. L. Early detection of consciousness in patients with acute severe traumatic brain injury / Edlow B. L., Chatelle, C. Spencer C. A., Chu C. J. et al. //Brain. – 2017. – T. 140. – №. 9. – C. 2399-2414.
- 200) Eguiluz V. M. Scale-free brain functional networks / Eguiluz V. M., Chialvo D. R., Cecchi G. A., Baliki M. et al. //Physical review letters. – 2005. – T. 94. – №. 1. – C. 018102.
- 201) Eickhoff S. B. A systems perspective on the effective connectivity of overt speech production / Eickhoff S. B., Heim S., Zilles K., Amunts K. //Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences. – 2009. – T. 367. – №. 1896. – C. 2399-2421.
- 202) Eickhoff S. B. fMRI reveals cognitive and emotional processing in a long-term comatose patient / Eickhoff S. B., Dafotakis M., Grefkes C., Stöcker T. et al. //Experimental neurology. – 2008. – T. 214. – №. 2. – C. 240-246.
- 203) Elam J. S. The human connectome project: a retrospective / Elam J. S., Glasser M. F., Harms M. P., Sotiropoulos S. T. et al. //NeuroImage. – 2021. – T. 244. – C. 118543.
- 204) Eneix L. Megaliths, Music & the Mind-The Latest in Archaeoacoustics / Eneix L. Megaliths //Academia Letters. – 2021. – C. 2.
- 205) Esposito F. Independent component model of the default-mode brain function: Assessing the impact of active thinking / Esposito F., Bertolino A., Scarabino T., Latorre V. et al. //Brain research bulletin. – 2006. – T. 70. – №. 4-6. – C. 263-269.
- 206) Estrada E. The structure of complex networks: theory and applications. / Estrada E. – Oxford University Press, USA, 2012.
- 207) Fair D. A. Functional brain networks develop from a “local to distributed” organization / Fair D. A., Cohen A. L., Power J. D., Dosenbach N. U. F. et al. //PLoS computational biology. – 2009. – T. 5. – №. 5. – C. e1000381.
- 208) Formisano R. Language-related brain potentials in patients with disorders of consciousness: a follow-up study to detect “covert” language disorders / Formisano R., Toppi J., Risetti M., Aloisi M. et al. //Neurorehabilitation and Neural Repair. – 2019. – T. 33. – №. 7. – C. 513-522.
- 209) Fox M. D. Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems / Fox M. D., Corbetta M., Snyder A. Z., Vincent J. L. et al. //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2006. – T. 103. – №. 26. – C. 10046-10051.



- 210) Fox M. D. The global signal and observed anticorrelated resting state brain networks / Fox M. D., Zhang D., Snyder A. Z., Raichle M. E. //Journal of neurophysiology. – 2009. – T. 101. – №. 6. – C. 3270-3283.
- 211) Fox M. D. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks / Fox M. D., Snyder A. Z., Vincent J. L., Corbetta M. et al. //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2005. – T. 102. – №. 27. – C. 9673-9678.
- 212) Fransson P. The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis / Fransson P., Marrelec G. //Neuroimage. – 2008. – T. 42. – №. 3. – C. 1178-1184.
- 213) Friederici A. D. The cortical language circuit: from auditory perception to sentence comprehension / Friederici A. D. //Trends in cognitive sciences. – 2012. – T. 16. – №. 5. – C. 262-268.
- 214) Fries P. Rhythms for cognition: communication through coherence / Fries P. //Neuron. – 2015. – T. 88. – №. 1. – C. 220-235.
- 215) Friston K. J. Functional and effective connectivity: a review / Friston K. J. //Brain connectivity. – 2011. – T. 1. – №. 1. – C. 13-36.
- 216) Friston K. J. Modalities, modes, and models in functional neuroimaging / Friston K. J. //Science. – 2009. – T. 326. – №. 5951. – C. 399-403.
- 217) Friston K. J. Network discovery with DCM / Friston K. J., Li B., Daunizeau J., Stephan K. E. //Neuroimage. – 2011. – T. 56. – №. 3. – C. 1202-1221.
- 218) Gardner H. Sensitivity to musical denotation and connotation in organic patients / Gardner H., Siverman J., Denes F., Semenza C. et al. //Cortex. – 1977. – T. 13. – №. 3. – C. 242-256.
- 219) Gavron A. A. Group and individual fMRI analysis of the main resting state networks in healthy subjects / Gavron A. A., Deza-Araujo Y. I., Sharova E. V., Smirnov A. S. et al. //Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2020. – T. 50. – C. 288-297.
- 220) Geranmayeh F. Overlapping networks engaged during spoken language production and its cognitive control / Geranmayeh F., Wise R. J., Mehta A., Leech R. //Journal of Neuroscience. – 2014. – T. 34. – №. 26. – C. 8728-8740.
- 221) Ghasemi M. Characterizing resting-state networks in Parkinson's disease: A multi-aspect functional connectivity study / Ghasemi M., Foroutannia A., Babajani-Feremi A. //Brain and behavior. – 2021. – T. 11. – №. 5. – C. e02101.

- 222) Ghosh A. Noise during rest enables the exploration of the brain's dynamic repertoire / Ghosh A., Rho Y., McIntosh A. R., Kötter R. et al. // *PLoS computational biology*. – 2008. – T. 4. – №. 10. – C. e1000196.
- 223) Giacino J. T. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science / Giacino J. T., Fins J. J., Laureys S., Schiff N. D. // *Nature Reviews Neurology*. – 2014. – T. 10. – №. 2. – C. 99-114.
- 224) Giacino J. T. Disorders of consciousness: differential diagnosis and neuropathologic features / Giacino J. T. // *Seminars in neurology*. – 1997 by Thieme Medical Publishers, Inc., 1997. – T. 17. – №. 02. – C. 105-111.
- 225) Giacino J. T. Functional neuroimaging applications for assessment and rehabilitation planning in patients with disorders of consciousness / Giacino J. T., Hirsch J., Schiff N., Laureys S. // *Archives of physical medicine and rehabilitation*. – 2006. – T. 87. – №. 12. – C. 67-76.
- 226) Giacino J. T. Monitoring rate of recovery to predict outcome in minimally responsive patients / Giacino J. T., Kezmarsky M. A., DeLuca J., Cicerone K. D. // *Archives of physical medicine and rehabilitation*. – 1991. – T. 72. – №. 11. – C. 897-901.
- 227) Giacino J. T. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility / Giacino J. T., Kalmar K., Whyte J. // *Archives of physical medicine and rehabilitation*. – 2004. – T. 85. – №. 12. – C. 2020-2029.
- 228) Giacino J. T. The minimally conscious state definition and diagnostic criteria / Giacino J. T., Ashwal S., Childs N., Cranford R. et al. // *Neurology*. – 2002. – T. 58. – №. 3. – C. 349-353.
- 229) Gifford G. Resting state fMRI based multilayer network configuration in patients with schizophrenia / Gifford G., Crossley N., Kempton M. J., Morgan S. et al. // *NeuroImage: Clinical*. – 2020. – T. 25. – C. 102169.
- 230) Gilbert N. Diminished neural network dynamics after moderate and severe traumatic brain injury / Gilbert N., Bernier R. A., Calhoun V. D., Brenner E. et al. // *PloS one*. – 2018. – T. 13. – №. 6. – C. e0197419.
- 231) Gold B. P. Musical reward prediction errors engage the nucleus accumbens and motivate learning / Gold B. P., Mas-Herrero E., Zeighami Y., Benovoy M. et al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2019. – T. 116. – №. 8. – C. 3310-3315.
- 232) Golland Y. Data-driven clustering reveals a fundamental subdivision of the human cortex into two global systems / Golland Y., Golland P., Bentin S., Malach R. // *Neuropsychologia*. – 2008. – T. 46. – №. 2. – C. 540-553.

- 233) Gosseries O. Disorders of consciousness: coma, vegetative and minimally conscious states / Gosseries O., Vanhaudenhuyse A., Bruno M. A., Demertzi A. et al. //States of consciousness. – Springer Berlin Heidelberg, 2011. – C. 29-55.
- 234) Gosseries O. Measuring consciousness in severely damaged brains / Gosseries O., Di H., Laureys S., Boly M. //Annual Review of Neuroscience. – 2014. – T. 37. – C. 457-478.
- 235) Gramfort A. MNE software for processing MEG and EEG data / Gramfort A., Luessi M., Larson E., Engemann D. A. et al. //neuroimage. – 2014. – T. 86. – C. 446-460.
- 236) Granger C. W. J. Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods / Granger C. W. J. //Econometrica: Journal of the Econometric Society. – 1969. – C. 424-438.
- 237) Grass A. M. Fourier transform of the electroencephalogram / Grass A. M., Gibbs F. A. A. //Journal of neurophysiology. – 1938. – T. 1. – №. 6. – C. 521-526.
- 238) Greenberg M. S. Handbook of neurosurgery. / Greenberg M. S., Arredondo N. – 2006.
- 239) Greicius M. D. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI / Greicius M. D., Srivastava G., Reiss A. L., Menon V. //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2004. – T. 101. – №. 13. – C. 4637-4642.
- 240) Greicius M. D. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis / Greicius M. D., Krasnow B., Reiss A. L., Menon V. //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2003. – T. 100. – №. 1. – C. 253-258.
- 241) Greicius M. D. Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network / Greicius M. D., Supekar K., Menon V., Dougherty R. F. //Cerebral cortex. – 2009. – T. 19. – №. 1. – C. 72-78.
- 242) Guger C. MindBEAGLE—A new system for the assessment and communication with patients with disorders of consciousness and complete locked-in syndrom / Guger C., Allison B., Spataro R., La Bella V. et al. //2017 IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics (SMC). – IEEE, 2017. – C. 3008-3013.
- 243) Gusnard D. A. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function / Gusnard D. A., Akbudak E., Shulman G. L., Raichle M. E. //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2001. – T. 98. – №. 7. – C. 4259-4264.

- 244) Gusnard D. A. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain / Gusnard D. A., Raichle M. E. //Nature reviews neuroscience. – 2001. – T. 2. – №. 10. – С. 685-694.
- 245) Hacker C. D. Resting state network estimation in individual subjects / Hacker C. D., Laumann T. O., Szrama N. P., Baldassarre A. et al. //Neuroimage. – 2013. – T. 82. – С. 616-633.
- 246) Haffen E. A case report of daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as an adjunctive treatment for Alzheimer disease / Haffen E., Chopard G., Pretalli J. B., Magnin E. et al. //Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuro-modulation. – 2012. – T. 5. – №. 3. – С. 264-266.
- 247) Hagmann P. Mapping the structural core of human cerebral cortex / Hagmann P., Cammoun L., Gigandet X., Meuli R. et al. //PLoS biology. – 2008. – T. 6. – №. 7. – С. e159.
- 248) Hagmann P. White matter maturation reshapes structural connectivity in the late developing human brain / Hagmann P., Sporns O., Madan N., Cammoun L. et al. //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2010. – T. 107. – №. 44. – С. 19067-19072.
- 249) Hamalainen M. S. Realistic conductivity geometry model of the human head for interpretation of neuromagnetic data / Hamalainen M. S., Sarvas J. //IEEE transactions on biomedical engineering. – 1989. – T. 36. – №. 2. – С. 165-171.
- 250) Hampson M. Brain connectivity related to working memory performance / Hampson M., Driesen N. R., Skudlarski P., Gore J. C. et al. //Journal of Neuroscience. – 2006. – T. 26. – №. 51. – С. 13338-13343.
- 251) Hampson M. Connectivity–behavior analysis reveals that functional connectivity between left BA39 and Broca's area varies with reading ability / Hampson M., Tokoglu F., Sun Z., Schafer R. J. et al. //Neuroimage. – 2006. – T. 31. – №. 2. – С. 513-519.
- 252) Handwerker D. A. Periodic changes in fMRI connectivity / Handwerker D. A., Roopchansingh V., Gonzalez-Castillo J., Bandettini P. A. //Neuroimage. – 2012. – T. 63. – №. 3. – С. 1712-1719.
- 253) Hara T. Does a combined intervention program of repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive occupational therapy affect cognitive function in patients with post-stroke upper limb hemiparesis? / Hara T., Abo M., Kakita K., Masuda T. et al. //Neural Regeneration Research. – 2016. – T. 11. – №. 12. – С. 1932.
- 254) Hasan M. A. H. A computationally efficient method for hybrid EEG-fNIRS BCI based on the Pearson correlation / Hasan M. A. H., Khan M. U., Mishra D. //BioMed Research International. – 2020. – T. 2020. – С. 1-13.

- 255) Hasson U. Task-dependent organization of brain regions active during rest / Hasson U., Nusbaum H. C., Small S. L. //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2009. – T. 106. – №. 26. – C. 10841-10846.
- 256) Hazarika N. Classification of EEG signals using the wavelet transform / Hazarika N., Chen J. Z., Tsoi A. C., Sergejew A. //Signal processing. – 1997. – T. 59. – №. 1. – C. 61-72.
- 257) He B. eConnectome: A MATLAB toolbox for mapping and imaging of brain functional connectivity / He B., Dai Y., Astolfi L., Babiloni F. et al. //Journal of neuroscience methods. – 2011. – T. 195. – №. 2. – C. 261-269.
- 258) He B. Electric dipole tracing in the brain by means of the boundary element method and its accuracy / He B., Musha T., Okamoto Y., Homma S. et al. //IEEE Transactions on Bio-medical Engineering. – 1987. – №. 6. – C. 406-414.
- 259) Hebb D. O. The organization of behavior: A neuropsychological theory. / Hebb D. O. – Psychology press, 2005.
- 260) Heim C. Glasgow Coma Score für den Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma / Heim C., Schoettker P., Spahn D. R. //Der Anaesthesist. – 2004. – T. 53. – №. 12. – C. 1245-1256.
- 261) Heim S. The structure and dynamics of normal language processing: Insights from neuroimaging / Heim S. //Acta Neurobiol Exp (Wars). – 2005. – T. 65. – №. 1. – C. 95-116.
- 262) Heine L. Exploration of functional connectivity during preferred music stimulation in patients with disorders of consciousness / Heine L., Castro M., Martial C., Tillmann B. et al. //Frontiers in psychology. – 2015. – T. 6. – C. 1704.
- 263) Hellige J. B. Hemispheric asymmetry: What's right and what's left. / Hellige J. B. – Harvard University Press, 2001. – T. 6.
- 264) Hesse W. The use of time-variant EEG Granger causality for inspecting directed interdependencies of neural assemblies / Hesse W., Möller E., Arnold M., Schack B. //Journal of neuroscience methods. – 2003. – T. 124. – №. 1. – C. 27-44.
- 265) Honey C. J. Can structure predict function in the human brain? / Honey C. J., Thivierge J. P., Sporns O. //Neuroimage. – 2010. – T. 52. – №. 3. – C. 766-776.
- 266) Honey C. J. Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales / Honey C. J., Kötter R., Breakspear M., Sporns O. //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2007. – T. 104. – №. 24. – C. 10240-10245.
- 267) Honey C. J. Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity / Honey C. J., Sporns O., Cammoun L., Gigandet X. et al. //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2009. – T. 106. – №. 6. – C. 2035-2040.

268) Horovitz S. G. Decoupling of the brain's default mode network during deep sleep / Horovitz S. G., Braun A. R., Carr W. S., Picchioni D. et al. //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2009. – T. 106. – №. 27. – C. 11376-11381.

269) Horovitz S. G. Low frequency BOLD fluctuations during resting wakefulness and light sleep: A simultaneous EEG-fMRI study / Horovitz S. G., Fukunaga M., de Zwart J. A., van Gelderen P. et al. //Human brain mapping. – 2008. – T. 29. – №. 6. – C. 671-682.

270) Huang H. An EEG-based brain computer interface for emotion recognition and its application in patients with disorder of consciousness / Huang H., Xie Q., Pan J., He Y. et al. //IEEE Transactions on Affective Computing. – 2019. – T. 12. – №. 4. – C. 832-842.

271) Huang W. J. The neurophysiology of P 300—an integrated review / Huang W. J., Chen W. W., Zhang X. //Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2015. – T. 19. – №. 8. – C. 1480-1488.

272) Hufnagel A. Activation of the epileptic focus by transcranial magnetic stimulation of the human brain / Hufnagel A., Elger C. E., Durwen H. F., Böker D. K. et al. //Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. – 1990. – T. 27. – №. 1. – C. 49-60.

273) Husain G. Effects of musical tempo and mode on arousal, mood, and spatial abilities / Husain G., Thompson W. F., Schellenberg E. G. //Music Perception: An Interdisciplinary Journal. – 2002. – T. 20. – №. 2. – C. 151-171.

274) Hutchison R. M. Resting-state networks show dynamic functional connectivity in awake humans and anesthetized macaques / Hutchison R. M., Womelsdorf T., Gati J. S., Everling S. et al. //Human brain mapping. – 2013. – T. 34. – №. 9. – C. 2154-2177.

275) Hwang K. The development of hub architecture in the human functional brain network / Hwang K., Hallquist M. N., Luna B. //Cerebral Cortex. – 2013. – T. 23. – №. 10. – C. 2380-2393.

276) Jain R. Electrophysiological and neuroimaging studies—during resting state and sensory stimulation in disorders of consciousness: a review / Jain R., Ramakrishnan A. G. //Frontiers in neuroscience. – 2020. – T. 14. – C. 555093.

277) Jann K. BOLD correlates of EEG alpha phase-locking and the fMRI default mode network / Jann K., Dierks T., Boesch C., Kottlow M. et al. //Neuroimage. – 2009. – T. 45. – №. 3. – C. 903-916.

278) Jennett B. Assessment of outcome after severe brain damage: a practical scale / Jennett B., Bond M. //The Lancet. – 1975. – T. 305. – №. 7905. – C. 480-484.

279) Jennett B. The Glasgow Coma Scale: history and current practice / Jennett B. //Trauma. – 2002. – T. 4. – №. 2. – C. 91-103.

280) Jones B. E. Arousal systems / Jones B. E. //Frontiers in Bioscience-Landmark. – 2003. – T. 8. – №. 6. – C. 438-451.

281) Jones D. T. Non-stationarity in the “resting brain’s” modular architecture / Jones D. T., Vemuri P., Murphy M. C., Gunter J. L. et al. //PloS one. – 2012. – T. 7. – №. 6. – C. e39731.

282) Juslin P. N. Emotional responses to music: The need to consider underlying mechanisms / Juslin P. N., Västfjäll D. //Behavioral and brain sciences. – 2008. – T. 31. – №. 5. – C. 559-575.

283) Kamiński M. Evaluating causal relations in neural systems: Granger causality, directed transfer function and statistical assessment of significance / Kamiński M., Ding M., Trucolo W. A., Bressler S. L. //Biological cybernetics. – 2001. – T. 85. – №. 2. – C. 145-157.

284) Karrer B. Stochastic blockmodels and community structure in networks / Karrer B., Newman M. E. J //Physical review E. – 2011. – T. 83. – №. 1. – C. 016107.

285) Keilholz S. D. Dynamic properties of functional connectivity in the rodent / Keilholz S. D., Magnuson M. E., Pan W. J., Willis M. et al. //Brain connectivity. – 2013. – T. 3. – №. 1. – C. 31-40.

286) Kempny A. M. Patients with a severe prolonged Disorder of Consciousness can show classical EEG responses to their own name compared with others' names / Kempny A. M., James L., Yelden K., Dupont S. et al. //NeuroImage: Clinical. – 2018. – T. 19. – C. 311-319.

287) Kopachka M. P76-S Therapeutic possibilities of transcranial magnetic stimulation in patients after traumatic brain injury (updated report) / Kopachka M., Sharova E., Alexandrova E., Troshina E. et al. //Clinical Neurophysiology. – 2019. – T. 130. – №. 7. – C. e115.

288) Kotchoubey B. Information processing in severe disorders of consciousness: vegetative state and minimally conscious state / Kotchoubey B., Lang S., Mezger G., Schmalohr D. et al. //Clinical neurophysiology. – 2005. – T. 116. – №. 10. – C. 2441-2453.

289) Kraus K. S. Neuronal connectivity and interactions between the auditory and limbic systems. Effects of noise and tinnitus / Kraus K. S., Canlon B. //Hearing research. – 2012. – T. 288. – №. 1-2. – C. 34-46.

290) Laatsch L. The use of functional MRI in traumatic brain injury diagnosis and treatment / Laatsch L. //Physical medicine and rehabilitation clinics of North America. – 2007. – T. 18. – №. 1. – C. 69-85.

291) Laird A. R. Behavioral interpretations of intrinsic connectivity networks / Laird A. R., Fox P. M., Eickhoff S. B., Turner J. A. et al. //Journal of cognitive neuroscience. – 2011. – T. 23. – №. 12. – C. 4022-4037.

- 292) Larson-Prior L. J. Cortical network functional connectivity in the descent to sleep / Larson-Prior L. J., Zempel J. M., Nolan T. S., Prior F. W. et al. //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2009. – T. 106. – №. 11. – C. 4489-4494.
- 293) Laureys S. Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness / Laureys S., Lemaire C., Maquet P. //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 1999. – T. 67. – №. 1. – C. 121-122
- 294) Laureys S. Death, unconsciousness and the brain / Laureys S. //Nature Reviews Neuroscience. – 2005. – T. 6. – №. 11. – C. 899-909.
- 295) Laureys S. Self-consciousness in non-communicative patients / Laureys S., Perrin F., Brédart S. //Consciousness and cognition. – 2007. – T. 16. – №. 3. – C. 722-741.
- 296) Laureys S. The neurology of consciousness: cognitive neuroscience and neuropathology. / Laureys S., Gosseries O., Tononi G. – Academic Press, 2015.
- 297) Lee M. H. Clustering of resting state networks / Lee M. H., Hacker C. D., Snyder A. Z., Corbetta M. et al. //PloS one. – 2012. – T. 7. – №. 7. – C. e40370.
- 298) Lee M. Spatio-temporal analysis of EEG signal during consciousness using convolutional neural network / Lee M., Yeom S. K., Baird B., Gosseries O. et al. //2018 6th International Conference on Brain-Computer Interface (BCI). – IEEE, 2018. – C. 1-3.
- 299) Lefaucheur J. P. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) / Lefaucheur J. P., André-Obadia N., Antal A., Ayache S. S. et al. //Clinical Neurophysiology. – 2014. – T. 125. – №. 11. – C. 2150-2206.
- 300) Leon-Carrion J. Delta–alpha ratio correlates with level of recovery after neurorehabilitation in patients with acquired brain injury / Leon-Carrion J., Martin-Rodriguez J. F., Damas-Lopez J., Martin J. M. et al. //Clinical Neurophysiology. – 2009. – T. 120. – №. 6. – C. 1039-1045.
- 301) Leon-Carrion J. Synchronization between the anterior and posterior cortex determines consciousness level in patients with traumatic brain injury (TBI) / Leon-Carrion J., Leon-Dominguez U., Pollonini L., Wu M. H. et al. //Brain research. – 2012. – T. 1476. – C. 22-30.
- 302) Lew H. L. COMPARISON OF SPEECH-EVOKED V TONE-EVOKED P300 RESPONSE: Implications for Predicting Outcomes in Patients with Traumatic Brain Injury / Lew H. L., Slimp J., Price R., Massagli T. L. et al. //American journal of physical medicine & rehabilitation. – 1999. – T. 78. – №. 4. – C. 367-371.
- 303) Lewis C. M. Learning sculpts the spontaneous activity of the resting human brain / Lewis C. M., Baldassarre A., Committeri G., Romani G. L. et al. //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2009. – T. 106. – №. 41. – C. 17558-17563.



- 304) Li C. Cortical statistical correlation tomography of EEG resting state networks / Li C., Yuan H., Shou G., Cha Y. H. et al. //Frontiers in neuroscience. – 2018. – T. 12. – C. 365.
- 305) Li C. S. R. Greater activation of the “default” brain regions predicts stop signal errors / Li C. S. R., Yan P., Bergquist K. L., Sinha R. //Neuroimage. – 2007. – T. 38. – №. 3. – C. 640-648.
- 306) Li J. Responses of patients with disorders of consciousness to habit stimulation: a quantitative EEG study / Li J., Shen J., Liu S., Chauvel M. et al. //Neuroscience Bulletin. – 2018. – T. 34. – C. 691-699.
- 307) Li X. Braingnn: Interpretable brain graph neural network for fmri analysis / Li X., Zhou Y., Dvornek N., Zhang M. et al. //Medical Image Analysis. – 2021. – T. 74. – C. 102233.
- 308) Li X. Pooling regularized graph neural network for fmri biomarker analysis / Li X., Zhou Y., Dvornek N. C., Zhang M. et al. //Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention–MICCAI 2020: 23rd International Conference, Lima, Peru, October 4–8, 2020, Proceedings, Part VII 23. – Springer International Publishing, 2020. – C. 625-635.
- 309) Liao W. Evaluating the effective connectivity of resting state networks using conditional Granger causality / Liao W., Mantini D., Zhang Z., Pan Z. et al. //Biological cybernetics. – 2010. – T. 102. – №. 1. – C. 57-69.
- 310) Liégeois-Chauvel C. How functional coupling between the auditory cortex and the amygdala induces musical emotion: a single case study / Liégeois-Chauvel C., Bénar C., Krieg J., Delbé C. et al. //Cortex. – 2014. – T. 60. – C. 82-93.
- 311) Liu Q. Detecting large-scale brain networks using EEG: Impact of electrode density, head modeling and source localization / Liu Q., Ganzetti M., Wenderoth N., Mantini D. //Frontiers in neuroinformatics. – 2018. – T. 12. – C. 4.
- 312) Locatelli T. EEG coherence in Alzheimer's disease / Locatelli T., Cursi M., Liberati D., Franceschi M. et al. //Electroencephalography and clinical neurophysiology. – 1998. – T. 106. – №. 3. – C. 229-237.
- 313) Lopez C. Body ownership and embodiment: vestibular and multisensory mechanisms / Lopez C., Halje P., Blanke O. //Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology. – 2008. – T. 38. – №. 3. – C. 149-161.
- 314) López-Alonso V. Inter-individual variability in response to non-invasive brain stimulation paradigms / López-Alonso V., Cheeran B., Río-Rodríguez D., Fernández-del-Olmo M. //Brain stimulation. – 2014. – T. 7. – №. 3. – C. 372-380.

- 315) Luauté J. Electrodermal reactivity to emotional stimuli in healthy subjects and patients with disorders of consciousness / Luauté J., Dubois A., Heine L., Guironnet C. et al. //Annals of Physical and Rehabilitation Medicine. – 2018. – T. 61. – №. 6. – C. 401-406.
- 316) Lund T. E. Non-white noise in fMRI: does modelling have an impact? / Lund T. E., Madsen K. H., Sidaros K., Luo W. L. et al. //Neuroimage. – 2006. – T. 29. – №. 1. – C. 54-66.
- 317) Lutkenhoff E. S. Thalamic and extrathalamic mechanisms of consciousness after severe brain injury / Lutkenhoff E. S., Chiang J., Tshibanda L., Kamau E. et al. //Annals of neurology. – 2015. – T. 78. – №. 1. – C. 68-76.
- 318) Magee W. L. Music therapy with disorders of consciousness: current evidence and emergent evidence-based practice / Magee W. L., O'Kelly J. //Annals of the New York Academy of Sciences. – 2015. – T. 1337. – №. 1. – C. 256-262.
- 319) Magee W. L. Music therapy with patients in low awareness states: approaches to assessment and treatment in multidisciplinary care / Magee W. L. //Neuropsychological Rehabilitation. – 2005. – T. 15. – №. 3-4. – C. 522-536.
- 320) Makeig S. Auditory event-related dynamics of the EEG spectrum and effects of exposure to tones / Makeig S. //Electroencephalography and clinical neurophysiology. – 1993. – T. 86. – №. 4. – C. 283-293.
- 321) Malagurski B. Neural signatures of consciousness abolition and recovery from coma : дис. / Malagurski B. – Université Paul Sabatier-Toulouse III, 2018.
- 322) Malinowska U. Electroencephalographic profiles for differentiation of disorders of consciousness / Malinowska U., Chatelle C., Bruno M. A., Noirhomme Q. et al. //Biomedical engineering online. – 2013. – T. 12. – №. 1. – C. 1-18.
- 323) Mansur C. G. A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients / Mansur C. G., Fregni F., Boggio P. S., Riberto M. et al. //Neurology. – 2005. – T. 64. – №. 10. – C. 1802-1804.
- 324) Mantini D. Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain / Mantini D., Perrucci M. G., Del Gratta C., Romani G. L. et al. //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2007. – T. 104. – №. 32. – C. 13170-13175.
- 325) Martinez D. E. Functional resting state networks characterization through global network measurements for patients with disorders of consciousness / Martinez D. E., Martínez J. H., Rudas J., Demertzi A. et al. //2015 10th Computing Colombian Conference (10CCC). – IEEE, 2015. – C. 286-293.

- 326) Matsubara T. Deep neural generative model of functional MRI images for psychiatric disorder diagnosis / Matsubara T., Tashiro T., Uehara K. //IEEE Transactions on Biomedical Engineering. – 2019. – T. 66. – №. 10. – C. 2768-2779.
- 327) Matsui T. Static and dynamic functional connectivity alterations in Alzheimer's disease and neuropsychiatric diseases / Matsui T., Yamashita K. //Brain Connectivity. – 2023. – T. 13. – №. 5. – C. 307-314.
- 328) McMillan T. M. Neurobehavioural disability and social handicap following traumatic brain injury. / McMillan T. M., Wood R. L. – Psychology Press, 2013.
- 329) McPeak L. A. Physiatric history and examination / McPeak L. A. //Physical medicine and rehabilitation. WB Saunders Company. – 1996. – C. 3-42.
- 330) Menon V. Large-scale functional brain organization / Menon V. //Brain mapping: An encyclopedic reference. – 2015. – T. 2. – C. 449-459.
- 331) Merrill J. Perception of words and pitch patterns in song and speech / Merrill J., Sammler D., Bangert M., Goldhahn D. et al. //Frontiers in psychology. – 2012. – T. 3. – C. 76.
- 332) Mitzdorf U. Current source-density method and application in cat cerebral cortex: investigation of evoked potentials and EEG phenomena / Mitzdorf U. //Physiological reviews. – 1985. – T. 65. – №. 1. – C. 37-100.
- 333) Monti M. M. Neuroimaging and the vegetative state: resolving the behavioral assessment dilemma? / Monti M. M., Coleman M. R., Owen A. M. //Annals of the New York Academy of Sciences. – 2009. – T. 1157. – №. 1. – C. 81-89.
- 334) Monti M. M. Thalamo-frontal connectivity mediates top-down cognitive functions in disorders of consciousness / Monti M. M., Rosenberg M., Finoia P., Kamau E. et al. //Neurology. – 2015. – T. 84. – №. 2. – C. 167-173.
- 335) Monti M. M. Visual cognition in disorders of consciousness: From V1 to top-down attention / Monti M. M., Pickard J. D., Owen A. M. //Human brain mapping. – 2013. – T. 34. – №. 6. – C. 1245-1253.
- 336) Mulert C. EEG-fMRI: physiological basis, technique, and applications. / Mulert C., Lemieux L. – Springer Nature, 2023.
- 337) Mönkle M. C. The distribution of calbindin, calretinin and parvalbumin immunoreactivity in the human thalamus / Mönkle M. C., Waldvogel H. J., Faull R. L. M. //Journal of chemical neuroanatomy. – 2000. – T. 19. – №. 3. – C. 155-173.
- 338) Murphy K. The impact of global signal regression on resting state correlations: are anti-correlated networks introduced? / Murphy K., Birn R. M., Handwerker D. A., Jones T. B. et al. //Neuroimage. – 2009. – T. 44. – №. 3. – C. 893-905.

- 339) Naci L. Making every word count for nonresponsive patients / Naci L., Owen A. M. //JAMA neurology. – 2013. – T. 70. – №. 10. – C. 1235-1241.
- 340) Nagai Y. Brain activity relating to the contingent negative variation: an fMRI investigation / Nagai Y., Critchley H. D., Featherstone E., Fenwick P. B. et al. //Neuroimage. – 2004. – T. 21. – №. 4. – C. 1232-1241.
- 341) Naro A. Shedding new light on disorders of consciousness diagnosis: the dynamic functional connectivity / Naro A., Bramanti A., Leo A., Cacciola A. et al. //Cortex. – 2018. – T. 103. – C. 316-328.
- 342) Naro A. Transcranial alternating current stimulation in patients with chronic disorder of consciousness: a possible way to cut the diagnostic Gordian knot? / Naro A., Bramanti P., Leo A., Russo M. et al. //Brain topography. – 2016. – T. 29. – №. 4. – C. 623-644.
- 343) Nelson S. M. A parcellation scheme for human left lateral parietal cortex / Nelson S. M., Cohen A. L., Power J. D., Wig G. S. et al. //Neuron. – 2010. – T. 67. – №. 1. – C. 156-170.
- 344) Ninomiya H. P300 in response to the subject's own face / Ninomiya H., Onitsuka T., Chen C. H., Sato E. et al. //Psychiatry and clinical neurosciences. – 1998. – T. 52. – №. 5. – C. 519-522.
- 345) Noirhomme Q. Brain connectivity in pathological and pharmacological coma / Noirhomme Q., Soddu A., Lehembre R., Vanhaudenhuyse A. et al. //Frontiers in Systems Neuroscience. – 2010. – T. 4. – C. 160.
- 346) Nottebohm F. From bird song to neurogenesis / Nottebohm F. //Scientific American. – 1989. – T. 260. – №. 2. – C. 74-79.
- 347) O'Kelly J. Music therapy with disorders of consciousness and neuroscience: the need for dialogue / O'Kelly J., Magee W. L. //Nordic Journal of Music Therapy. – 2013. – T. 22. – №. 2. – C. 93-106.
- 348) O'Kelly J. Neurophysiological and behavioral responses to music therapy in vegetative and minimally conscious states / O'Kelly J., James L., Palaniappan R., Fachner J. et al. //Frontiers in Human Neuroscience. – 2013. – T. 7. – C. 884.
- 349) O'Kelly J. W. Music therapy and neuroscience: Opportunities and challenges / O'Kelly J. W. //Voices: A World Forum for Music Therapy. – 2016. – T. 16. – №. 2.
- 350) Okumura Y. Brain activation by music in patients in a vegetative or minimally conscious state following diffuse brain injury / Okumura Y., Asano Y., Takenaka S., Fukuyama S. et al. //Brain Injury. – 2014. – T. 28. – №. 7. – C. 944-950.

- 351) Oostenveld R. FieldTrip: open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data / Oostenveld R., Fries P., Maris E., Schoffelen J. M. //Computational intelligence and neuroscience. – 2011. – T. 2011. – C. 1-9.
- 352) Osnes B. Effective connectivity analysis demonstrates involvement of premotor cortex during speech perception / Osnes B., Hugdahl K., Specht K. //Neuroimage. – 2011. – T. 54. – №. 3. – C. 2437-2445.
- 353) Owen A. M. Detecting awareness in the vegetative state / Owen A. M., Coleman M. R., Boly M., Davis M. H. et al. //science. – 2006. – T. 313. – №. 5792. – C. 1402-1402.
- 354) Palacios E. M. Resting-state functional magnetic resonance imaging activity and connectivity and cognitive outcome in traumatic brain injury / Palacios E. M., Sala-Llonch R., Junque C., Roig T. et al. //JAMA neurology. – 2013. – T. 70. – №. 7. – C. 845-851.
- 355) Papathanassiou D. A common language network for comprehension and production: a contribution to the definition of language epicenters with PET / Papathanassiou D., Etard O., Mellet E., Zago L. et al. //Neuroimage. – 2000. – T. 11. – №. 4. – C. 347-357.
- 356) Park H. J. Structural and functional brain networks: from connections to cognition / Park H. J., Friston K. //Science. – 2013. – T. 342. – №. 6158. – C. 1238411.
- 357) Pascual-Marqui R. D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain / Pascual-Marqui R. D., Michel C. M., Lehmann D. //International Journal of psychophysiology. – 1994. – T. 18. – №. 1. – C. 49-65.
- 358) Peinemann A. Long-lasting increase in corticospinal excitability after 1800 pulses of subthreshold 5 Hz repetitive TMS to the primary motor cortex / Peinemann A., Reimer B., Lörer C., Quartarone A. et al. //Clinical neurophysiology. – 2004. – T. 115. – №. 7. – C. 1519-1526.
- 359) Penfield W. Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. / Penfield W., Jasper H. – 1954.
- 360) Pereira F. Machine learning classifiers and fMRI: a tutorial overview / Pereira F., Mitchell T., Botvinick M. //Neuroimage. – 2009. – T. 45. – №. 1. – C. S199-S209.
- 361) Perrin F. Brain response to one's own name in vegetative state, minimally conscious state, and locked-in syndrome / Perrin F., Schnakers C., Schabus M., Degueldre C. et al. //Archives of neurology. – 2006. – T. 63. – №. 4. – C. 562-569.
- 362) Perrin F. Promoting the use of personally relevant stimuli for investigating patients with disorders of consciousness / Perrin F., Castro M., Tillmann B., Luaute J. //Frontiers in psychology. – 2015. – T. 6. – C. 1102.
- 363) Pfurtscheller G. Brain–heart communication: Evidence for “central pacemaker” oscillations with a dominant frequency at 0.1 Hz in the cingulum / Pfurtscheller G., Schwerdtfeger

A. R., Seither-Preisler A., Brunner C. et al. //Clinical Neurophysiology. – 2017. – T. 128. – №. 1. – C. 183-193.

364) Piccione F. Behavioral and neurophysiological effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on the minimally conscious state: a case study / Piccione F., Cavinato M., Manganotti P., Formaggio E. et al. //Neurorehabilitation and neural repair. – 2011. – T. 25. – №. 1. – C. 98-102.

365) Plum F. The diagnosis of stupor and coma. / Plum F., Posner J. B. – Oxford University Press, USA, 1982. – T. 19.

366) Poldrack R. A. Imaging brain plasticity: conceptual and methodological issues—a theoretical review / Poldrack R. A. //Neuroimage. – 2000. – T. 12. – №. 1. – C. 1-13.

367) Portnova G. V. EEG of patients in coma after traumatic brain injury reflects physical parameters of auditory stimulation but not its emotional content / Portnova G. V., Atanov M. S. //Brain injury. – 2019. – T. 33. – №. 3. – C. 370-376.

368) Power J. D. Functional network organization of the human brain / Power J. D., Cohen A. L., Nelson S. M., Wig G. S. et al. //Neuron. – 2011. – T. 72. – №. 4. – C. 665-678.

369) Power J. D. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion / Power J. D., Barnes K. A., Snyder A. Z., Schlaggar B. L. et al. //Neuroimage. – 2012. – T. 59. – №. 3. – C. 2142-2154.

370) Power J. D. The development of human functional brain networks / Power J. D., Fair D. A., Schlaggar B. L., Petersen S. E. //Neuron. – 2010. – T. 67. – №. 5. – C. 735-748.

371) Price C. J. A review and synthesis of the first 20 years of PET and fMRI studies of heard speech, spoken language and reading / Price C. J. //Neuroimage. – 2012. – T. 62. – №. 2. – C. 816-847.

372) Price C. J. The anatomy of language: a review of 100 fMRI studies published in 2009 / Price C. J. //Annals of the New York Academy of Sciences. – 2010. – T. 1191. – №. 1. – C. 62-88.

373) Qin P. Anterior cingulate activity and the self in disorders of consciousness / Qin P., Di H., Liu Y., Yu S. et al. //Human brain mapping. – 2010. – T. 31. – №. 12. – C. 1993-2002.

374) Qin P. How is our self related to midline regions and the default-mode network? / Qin P., Northoff G. //Neuroimage. – 2011. – T. 57. – №. 3. – C. 1221-1233.

375) Quiroga R. Q. Single-trial event-related potentials with wavelet denoising / Quiroga R. Q., Garcia H. //Clinical Neurophysiology. – 2003. – T. 114. – №. 2. – C. 376-390.

- 376) Raichle M. E. A default mode of brain function / Raichle M. E., MacLeod A. M., Snyder A. Z., Powers W. J. et al. //Proceedings of the national academy of sciences. – 2001. – T. 98. – №. 2. – C. 676-682.
- 377) Raichle M. E. A paradigm shift in functional brain imaging / Raichle M. E. //Journal of Neuroscience. – 2009. – T. 29. – №. 41. – C. 12729-12734.
- 378) Raichle M. E. Brain work and brain imaging / Raichle M. E., Mintun M. A. //Annu. Rev. Neurosci. – 2006. – T. 29. – C. 449-476.
- 379) Raichle M. E. The brain's default mode network / Raichle M. E. //Annual review of neuroscience. – 2015. – T. 38. – C. 433-447.
- 380) Raichle M. E. Two views of brain function / Raichle M. E. //Trends in cognitive sciences. – 2010. – T. 14. – №. 4. – C. 180-190.
- 381) Rajan A. Wired for musical rhythm? A diffusion MRI-based study of individual differences in music perception / Rajan A., Valla J. M., Alappatt J. A., Sharda M. et al. //Brain Structure and Function. – 2019. – T. 224. – C. 1711-1722.
- 382) Rapp P. E. Traumatic brain injury detection using electrophysiological methods / Rapp P. E., Keyser D. O., Albano A., Hernandez R. et al. //Frontiers in human neuroscience. – 2015. – T. 9. – C. 11.
- 383) Rebecca W. A music therapy feasibility study with adults on a hospital neuroscience unit: Investigating service user technique choices and immediate effects on mood and pain / Rebecca W., Michael J. S. //The Arts in Psychotherapy. – 2020. – T. 67. – C. 101585.
- 384) Rizkallah J. Decreased integration of EEG source-space networks in disorders of consciousness / Rizkallah J., Annen J., Modolo J., Gosseries O. et al. //NeuroImage: Clinical. – 2019. – T. 23. – C. 101841.
- 385) Robinson L. R. Predictive value of somatosensory evoked potentials for awakening from coma / Robinson L. R., Micklesen P. J., Tirschwell D. L., Lew H. L. //Critical care medicine. – 2003. – T. 31. – №. 3. – C. 960-967.
- 386) Rocca M. A. Default-mode network dysfunction and cognitive impairment in progressive MS / Rocca M. A., Valsasina P., Absinta M., Riccitelli G. et al. //Neurology. – 2010. – T. 74. – №. 16. – C. 1252-1259.
- 387) Rodriguez Moreno D. A network approach to assessing cognition in disorders of consciousness / Rodriguez Moreno D., Schiff N. D., Giacino J., Kalmar K. et al. //Neurology. – 2010. – T. 75. – №. 21. – C. 1871-1878.

- 388) Rogalsky C. Functional anatomy of language and music perception: temporal and structural factors investigated using functional magnetic resonance imaging / Rogalsky C., Rong F., Saberi K., Hickok G. //Journal of Neuroscience. – 2011. – T. 31. – №. 10. – C. 3843-3852.
- 389) Rollnik J. D. Music in disorders of consciousness / Rollnik J. D., Altenmüller E. //Frontiers in Neuroscience. – 2014. – T. 8. – C. 190.
- 390) Rosanova M. Recovery of cortical effective connectivity and recovery of consciousness in vegetative patients / Rosanova M., Gosseries O., Casarotto S., Boly M. et al. //Brain. – 2012. – T. 135. – №. 4. – C. 1308-1320.
- 391) Rosazza C. Functional connectivity during resting-state functional MR imaging: study of the correspondence between independent component analysis and region-of-interest-based methods / Rosazza C., Minati L., Ghielmetti F., Mandelli M. L. et al. //American Journal of Neuroradiology. – 2012. – T. 33. – №. 1. – C. 180-187.
- 392) Rosazza C., Minati L. Resting-state brain networks: literature review and clinical applications / Rosazza C., Minati L. //Neurological sciences. – 2011. – T. 32. – №. 5. – C. 773-785.
- 393) Rossi S. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research / Rossi S., Hallett M., Rossini P. M., Pascual-Leone A. //Clinical neurophysiology. – 2009. – T. 120. – №. 12. – C. 2008-2039.
- 394) Sadaghiani S. Distributed and antagonistic contributions of ongoing activity fluctuations to auditory stimulus detection / Sadaghiani S., Hesselmann G., Kleinschmidt A. //Journal of Neuroscience. – 2009. – T. 29. – №. 42. – C. 13410-13417.
- 395) Salvador R. Undirected graphs of frequency-dependent functional connectivity in whole brain networks / Salvador R., Suckling J., Schwarzbauer C., Bullmore E. //Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. – 2005. – T. 360. – №. 1457. – C. 937-946.
- 396) Samson F. Stimulus complexity and categorical effects in human auditory cortex: an activation likelihood estimation meta-analysis / Samson F., Zeffiro T. A., Toussaint A., Belin P. //Frontiers in Psychology. – 2011. – T. 1. – C. 241.
- 397) Sandrini M. The use of transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience: a new synthesis of methodological issues / Sandrini M., Umiltà C., Rusconi E. //Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2011. – T. 35. – №. 3. – C. 516-536.
- 398) Satterthwaite T. D. Impact of in-scanner head motion on multiple measures of functional connectivity: relevance for studies of neurodevelopment in youth / Satterthwaite T. D., Wolf D. H., Loughhead J., Ruparel K. et al. //Neuroimage. – 2012. – T. 60. – №. 1. – C. 623-632.



- 399) Sazbon L. Prolonged coma, vegetative state, post-comatose unawareness: semantics or better understanding? / Sazbon L., Groswasser Z. //Brain Injury. – 1991. – T. 5. – №. 1. – C. 1-2.
- 400) Schiff N. D. Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis / Schiff N. D. //Trends in neurosciences. – 2010. – T. 33. – №. 1. – C. 1-9.
- 401) Schnakers C. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment / Schnakers C., Vanhaudenhuyse A, Giacino J, Ventura M. et al. //BMC neurology. – 2009. – T. 9. – №. 1. – C. 35.
- 402) Schnakers C. Voluntary brain processing in disorders of consciousness / Schnakers C., Perrin F., Schabus M., Majerus S. et al. //Neurology. – 2008. – T. 71. – №. 20. – C. 1614-1620.
- 403) Schneider C. Motor attempt EEG paradigm as a diagnostic tool for disorders of consciousness / Schneider C., Perdakis S., Silva M., Jöhr J. et al. //2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). – IEEE, 2018. – C. 4681-4684.
- 404) Schön D. Similar cerebral networks in language, music and song perception / Schön D., Gordon R., Campagne A., Magne C. et al. //Neuroimage. – 2010. – T. 51. – №. 1. – C. 450-461.
- 405) Schorr B. Coherence in resting-state EEG as a predictor for the recovery from unresponsive wakefulness syndrome / Schorr B., Schlee W., Arndt M., Bender A. //Journal of neurology. – 2016. – T. 263. – C. 937-953.
- 406) Schorr B. Stability of auditory event-related potentials in coma research / Schorr B., Schlee W., Arndt M., Lulé D. et al. //Journal of neurology. – 2015. – T. 262. – C. 307-315.
- 407) Sebastiano D. R. Significance of multiple neurophysiological measures in patients with chronic disorders of consciousness / Sebastiano D. R., Panzica F., Visani E., Rotondi F. et al. //Clinical Neurophysiology. – 2015. – T. 126. – №. 3. – C. 558-564.
- 408) Seeley W. W. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control / Seeley W. W., Menon V., Schatzberg A. F., Keller J. et al. //Journal of Neuroscience. – 2007. – T. 27. – №. 9. – C. 2349-2356.
- 409) Seeley W. W. The salience network: a neural system for perceiving and responding to homeostatic demands / Seeley W. W. //Journal of Neuroscience. – 2019. – T. 39. – №. 50. – C. 9878-9882.
- 410) Seghier M. L. Functional heterogeneity within the default network during semantic processing and speech production / Seghier M. L., Price C. J. //Frontiers in psychology. – 2012. – T. 3. – C. 281.

- 411) Seghier M. L. Network discovery with large DCMs / Seghier M. L., Friston K. J. //Neuroimage. – 2013. – T. 68. – C. 181-191.
- 412) Seguin C. Brain network communication: concepts, models and applications / Seguin C., Sporns O., Zalesky A. //Nature reviews neuroscience. – 2023. – T. 24. – №. 9. – C. 557-574.
- 413) Seth A. K. Granger causality analysis in neuroscience and neuroimaging / Seth A. K., Barrett A. B., Barnett L. //Journal of Neuroscience. – 2015. – T. 35. – №. 8. – C. 3293-3297.
- 414) Shaker M. M. EEG waves classifier using wavelet transform and Fourier transform / Shaker M. M. //brain. – 2006. – T. 2. – №. 3. – C. 169-174.
- 415) Sharon H. Emotional processing of personally familiar faces in the vegetative state / Sharon H., Pasternak Y., Ben Simon E., Gruberger M. et al. //PLoS One. – 2013. – T. 8. – №. 9. – C. e74711.
- 416) Sharova E. V. EEG-correlates of consciousness recovery after traumatic brain injury / Sharova E. V., Chelyapina M. V., Korobkova E. V., Kulikov M. A. et al. //NN Burdenko Journal of Neurosurgery. – 2014. – T. 1. – C. 13-23.
- 417) Sharova E. V. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of premotor cortex on normal subjects and on patients after severe head injury / Sharova E. V., Gavrilov V. M., Shcherkut'ev G. A., Zaitsev O. S. et al. //Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation. – 2008. – T. 1. – №. 3. – C. 293.
- 418) Sharova E. V. FMRI analysis of the motor network functional connections at rest and with motor load in healthy people and patients with STBI / Sharova E. V., Mukhina T. S., Boldyreva G. N., Zhavoronkova L. A. et al. //J Neurol Stroke. – 2018. – T. 8. – №. 2. – C. 91-92.
- 419) Sharova E. V. Inter hemispheric connectivity and attention in patients with disorders of consciousness after severe traumatic brain injury / Sharova E. V., Pogosbekyan E.L., Korobkova E.V., Zaitsev O.S. et al. //J Neurol Stroke. – 2018. – T. 8. – №. 4. – C. 245-253.
- 420) Sharova E. V. The peculiarities of EEG dynamics during mental recovery after long-term posttraumatic coma / Sharova E. V., Kulikov M. A., Zaitsev O. S. //Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. – 1997. – T. 1. – №. 103. – C. 207.
- 421) Sharp D. J. Network dysfunction after traumatic brain injury / Sharp D. J., Scott G., Leech R. //Nature Reviews Neurology. – 2014. – T. 10. – №. 3. – C. 156-166.
- 422) Shaw E. E. Functional connectivity in multiple cortical networks is associated with performance across cognitive domains in older adults / Shaw E. E., Schultz A. P., Sperling R. A., Hedden T. //Brain Connectivity. – 2015. – T. 5. – №. 8. – C. 505-516.

- 423) Shehzad Z. The resting brain: unconstrained yet reliable / Shehzad Z., Kelly A. M. C., Reiss P. T., Gee D. G. et al. //Cerebral cortex. – 2009. – T. 19. – №. 10. – C. 2209-2229.
- 424) Shen K. Information processing architecture of functionally defined clusters in the macaque cortex / Shen K., Bezgin G., Hutchison R. M., Gati J. S. et al. //Journal of Neuroscience. – 2012. – T. 32. – №. 48. – C. 17465-17476.
- 425) Sherrington C. The integrative action of the nervous system. / Sherrington C. – CUP Archive, 1952.
- 426) Shou Z. Non-invasive brain intervention techniques used in patients with disorders of consciousness / Shou Z., Li Z., Wang X., Chen M. et al. //International Journal of Neuroscience. – 2021. – T. 131. – №. 4. – C. 390-404.
- 427) Signorino M. P300 in comatose patients / Signorino M. //Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. – 1997. – T. 1. – №. 103. – C. 39.
- 428) Sihvonen A. J. Music-based interventions in neurological rehabilitation / Sihvonen A. J., Särkämö T., Leo V., Tervaniemi M. et al. //The Lancet Neurology. – 2017. – T. 16. – №. 8. – C. 648-660.
- 429) Silbert L. J. Coupled neural systems underlie the production and comprehension of naturalistic narrative speech / Silbert L. J., Honey C. J., Simony E., Poeppel D. et al. //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2014. – T. 111. – №. 43. – C. E4687-E4696.
- 430) Simmonds A. J. Parallel systems in the control of speech / Simmonds A. J., Wise R. J., Collins C., Redjep O. et al. //Human brain mapping. – 2014. – T. 35. – №. 5. – C. 1930-1943.
- 431) Simonyan K. Laryngeal motor cortex and control of speech in humans / Simonyan K., Horwitz B. //The Neuroscientist. – 2011. – T. 17. – №. 2. – C. 197-208.
- 432) Skudlarski P. Measuring brain connectivity: diffusion tensor imaging validates resting state temporal correlations / Skudlarski P., Jagannathan K., Calhoun V. D., Hampson M. et al. //Neuroimage. – 2008. – T. 43. – №. 3. – C. 554-561.
- 433) Smith S. M. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest / Smith S. M., Fox P. T., Miller K. L., Glahn D. C. et al. //Proceedings of the national academy of sciences. – 2009. – T. 106. – №. 31. – C. 13040-13045.
- 434) Smith S. M. Network modelling methods for FMRI / Smith S. M., Miller K. L., Salimi-Khorshidi G., Webster M. et al. //Neuroimage. – 2011. – T. 54. – №. 2. – C. 875-891.
- 435) Smith S. M. Temporally-independent functional modes of spontaneous brain activity / Smith S. M., Miller K. L., Moeller S., Xu J. et al. //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2012. – T. 109. – №. 8. – C. 3131-3136.

- 436) Smith S. M. The future of fMRI connectivity / Smith S. M. //Neuroimage. – 2012. – T. 62. – №. 2. – C. 1257-1266.
- 437) Smitha K. A. Resting-state seed-based analysis: an alternative to task-based language fMRI and its laterality index / Smitha K. A., Arun K. M., Rajesh P. G., Thomas B. et al. //American Journal of Neuroradiology. – 2017. – T. 38. – №. 6. – C. 1187-1192.
- 438) Soddu A. Resting state activity in patients with disorders of consciousness / Soddu A., Vanhaudenhuyse A., Demertzi A., Bruno M. A. et al. //Functional neurology. – 2011. – T. 26. – №. 1. – C. 37.
- 439) Sörös P. Clustered functional MRI of overt speech production / Sörös P., Sokoloff L. G., Bose A., McIntosh A. R. et al. //Neuroimage. – 2006. – T. 32. – №. 1. – C. 376-387.
- 440) Speranza L. Dopamine: The neuromodulator of long-term synaptic plasticity, reward and movement control / Speranza L., Di Porzio U., Viggiano D., de Donato A. et al. //Cells. – 2021. – T. 10. – №. 4. – C. 735.
- 441) Sporns O. Discovering the human connectome. / Sporns O. – MIT press, 2012.
- 442) Sporns O. Networks of the Brain. Cambridge. / Sporns O. – 2011.
- 443) Sporns O. The human connectome: a structural description of the human brain / Sporns O., Tononi G., Kötter R. //PLoS computational biology. – 2005. – T. 1. – №. 4. – C. e42.
- 444) Sridharan D. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks / Sridharan D., Levitin D. J., Menon V. //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2008. – T. 105. – №. 34. – C. 12569-12574.
- 445) Stam C. J. Phase lag index: assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources / Stam C. J., Nolte G., Daffertshofer A. //Human brain mapping. – 2007. – T. 28. – №. 11. – C. 1178-1193.
- 446) Starck T. Correction of low-frequency physiological noise from the resting state BOLD fMRI—effect on ICA default mode analysis at 1.5 T / Starck T., Remes J., Nikkinen J., Tervonen O. et al. //Journal of neuroscience methods. – 2010. – T. 186. – №. 2. – C. 179-185.
- 447) Stefan S. Consciousness indexing and outcome prediction with resting-state EEG in severe disorders of consciousness / Stefan S., Schorr B., Lopez-Rolon A., Kolassa I. T. et al. //Brain Topography. – 2018. – T. 31. – C. 848-862.
- 448) Steriade M. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities / Steriade M., Gloor P. L. R. R., Llinas R. R., Da Silva F. L. et al. //Electroencephalography and clinical neurophysiology. – 1990. – T. 76. – №. 6. – C. 481-508.

- 449) Stropahl M. Source-modeling auditory processes of EEG data using EEGLAB and brainstorm / Stropahl M., Bauer A. K. R., Debener S., Bleichner M. G. //Frontiers in neuroscience. – 2018. – T. 12. – C. 309.
- 450) Sturm I. Multi-variate EEG analysis as a novel tool to examine brain responses to naturalistic music stimuli / Sturm I., Dähne S., Blankertz B., Curio G. //PloS one. – 2015. – T. 10. – №. 10. – C. e0141281.
- 451) Supekar K. Development of large-scale functional brain networks in children / Supekar K., Musen M., Menon V. //PLoS biology. – 2009. – T. 7. – №. 7. – C. e1000157.
- 452) Šverko Z. Complex Pearson correlation coefficient for EEG connectivity analysis / Šverko Z., Vrankić M., Vlahinić S., Rogelj P. //Sensors. – 2022. – T. 22. – №. 4. – C. 1477.
- 453) Tadel F. Brainstorm: a user-friendly application for MEG/EEG analysis / Tadel F., Baillet S., Mosher J. C., Pantazis D. et al. //Computational intelligence and neuroscience. – 2011. – T. 2011. – C. 1-13.
- 454) Tambini A. Enhanced brain correlations during rest are related to memory for recent experiences / Tambini A., Ketz N., Davachi L. //Neuron. – 2010. – T. 65. – №. 2. – C. 280-290.
- 455) Taylor R. Interpretation of the correlation coefficient: a basic review / Taylor R. //Journal of diagnostic medical sonography. – 1990. – T. 6. – №. 1. – C. 35-39.
- 456) Teasdale G. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale / Teasdale G., Jennett B. //The Lancet. – 1974. – T. 304. – №. 7872. – C. 81-84.
- 457) Thibaut A. Metabolic activity in external and internal awareness networks in severely brain-damaged patients / Thibaut A., Bruno M. A., Chatelle C., Gosseries O. et al. //Journal of rehabilitation medicine. – 2012. – T. 44. – №. 6. – C. 487-494.
- 458) Tohka J. Automatic independent component labeling for artifact removal in fMRI / Tohka J., Foerde K., Aron A. R., Tom S. M. et al. //Neuroimage. – 2008. – T. 39. – №. 3. – C. 1227-1245.
- 459) Tononi G. An information integration theory of consciousness / Tononi G. //BMC neuroscience. – 2004. – T. 5. – №. 1. – C. 42.
- 460) Toothaker L. E. An empirical investigation of the permutation t-test / Toothaker L. E. //British Journal of Mathematical and Statistical Psychology. – 1972. – T. 25. – №. 1. – C. 83-94.
- 461) Turken A.U. The neural architecture of the language comprehension network: converging evidence from lesion and connectivity analyses / Turken A.U., Dronkers N. F. //Frontiers in systems neuroscience. – 2011. – T. 5. – C. 1.

- 462) Uddin L. Q. Residual functional connectivity in the split-brain revealed with resting-state fMRI / Uddin L. Q., Mooshagian E., Zaidel E., Scheres A. et al. //Neuroreport. – 2008. – T. 19. – №. 7. – C. 703.
- 463) Uddin L. Q. Salience processing and insular cortical function and dysfunction / Uddin L. Q. //Nature reviews neuroscience. – 2015. – T. 16. – №. 1. – C. 55-61.
- 464) van de Ven V. Neural network of speech monitoring overlaps with overt speech production and comprehension networks: a sequential spatial and temporal ICA study / van de Ven V., Esposito F., Christoffels I. K. //Neuroimage. – 2009. – T. 47. – №. 4. – C. 1982-1991.
- 465) van den Brink R. L. Task-free spectral EEG dynamics track and predict patient recovery from severe acquired brain injury / van den Brink R. L., Nieuwenhuis S., Van Boxtel G. J. M., van Luijtelaaar G. et al. //NeuroImage: Clinical. – 2018. – T. 17. – C. 43-52.
- 466) Van Den Heuvel M. Normalized cut group clustering of resting-state FMRI data / Van Den Heuvel M., Mandl R., Hulshoff Pol H. //PloS one. – 2008. – T. 3. – №. 4. – C. e2001.
- 467) Van Den Heuvel M. P. Functionally linked resting-state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain / Van Den Heuvel M. P., Mandl R. C., Kahn R. S., Hulshoff Pol H. E. //Human brain mapping. – 2009. – T. 30. – №. 10. – C. 3127-3141.
- 468) van den Heuvel M. P. Small-world and scale-free organization of voxel-based resting-state functional connectivity in the human brain / van den Heuvel M. P., Stam C. J., Boersma M., Pol H. H. //Neuroimage. – 2008. – T. 43. – №. 3. – C. 528-539.
- 469) Van der Werf Y. D. The intralaminar and midline nuclei of the thalamus. Anatomical and functional evidence for participation in processes of arousal and awareness / Van der Werf Y. D., Witter M. P., Groenewegen H. J. //Brain research reviews. – 2002. – T. 39. – №. 2-3. – C. 107-140.
- 470) Van Dijk K. R. A. Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: theory, properties, and optimization / Van Dijk K. R. A., Hedden T., Venkataraman A., Evans K. C. et al. //Journal of neurophysiology. – 2010. – T. 103. – №. 1. – C. 297-321.
- 471) Van Dijk K. R. A. The influence of head motion on intrinsic functional connectivity MRI / Van Dijk K. R. A., Sabuncu M. R., Buckner R. L. //Neuroimage. – 2012. – T. 59. – №. 1. – C. 431-438.
- 472) Van Essen D. C. The future of the human connectome / Van Essen D. C., Ugurbil K. //Neuroimage. – 2012. – T. 62. – №. 2. – C. 1299-1310.

- 473) Van Essen D. C. The Human Connectome Project: a data acquisition perspective / Van Essen D. C., Ugurbil K., Auerbach E., Barch D. et al. //Neuroimage. – 2012. – T. 62. – №. 4. – C. 2222-2231.
- 474) Van Mierlo P. Network perspectives on epilepsy using EEG/MEG source connectivity / Van Mierlo P., Höller Y., Focke N. K., Vulliemoz S. //Frontiers in neurology. – 2019. – T. 10. – C. 721.
- 475) van Straaten E. C. W. Structure out of chaos: functional brain network analysis with EEG, MEG, and functional MRI / van Straaten E. C. W., Stam C. J. //European Neuropsychopharmacology. – 2013. – T. 23. – №. 1. – C. 7-18.
- 476) Vanhaudenhuyse A. Cognitive event-related potentials in comatose and post-comatose states / Vanhaudenhuyse A., Laureys S., Perrin F. //Neurocritical Care. – 2008. – T. 8. – C. 262-270.
- 477) Vanhaudenhuyse A. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients / Vanhaudenhuyse A., Noirhomme Q., Tshibanda L.J., Bruno M.A. et al. //Brain. – 2009. – T. 133. – №. 1. – C. 161-171.
- 478) Vanhaudenhuyse A. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients / Vanhaudenhuyse A., Noirhomme Q., Tshibanda L. J. F., Bruno M. A. et al. //Brain. – 2010. – T. 133. – №. 1. – C. 161-171.
- 479) Varotto G. Altered resting state effective connectivity in long-standing vegetative state patients: an EEG study / Varotto G., Fazio P., Sebastiano D. R., Duran D. et al. //Clinical Neurophysiology. – 2014. – T. 125. – №. 1. – C. 63-68.
- 480) Vecchio F. Human brain networks in physiological aging: a graph theoretical analysis of cortical connectivity from EEG data / Vecchio F., Miraglia F., Bramanti P., Rossini P. M. //Journal of Alzheimer's Disease. – 2014. – T. 41. – №. 4. – C. 1239-1249.
- 481) Velichkovsky B. M. Consciousness in a multilevel architecture: Evidence from the right side of the brain / Velichkovsky B. M., Krotkova O. A., Kotov A. A., Orlov V. A. et al. //Consciousness and cognition. – 2018. – T. 64. – C. 227-239.
- 482) Villamar M. F. Noninvasive brain stimulation to modulate neuroplasticity in traumatic brain injury / Villamar M. F., Portilla A. S., Fregni F., Zafonte R. //Neuromodulation: Technology at the Neural Interface. – 2012. – T. 15. – №. 4. – C. 326-338.
- 483) Vincent J. L. Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity / Vincent J. L., Kahn I., Snyder A. Z., Raichle M. E. et al. //Journal of neurophysiology. – 2008. – T. 100. – №. 6. – C. 3328-3342.

- 484) Vincent J. L. Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain / Vincent J. L., Patel G. H., Fox M. D., Snyder A. Z. et al. //Nature. – 2007. – T. 447. – №. 7140. – C. 83-86.
- 485) Wang F. Cerebral response to subject's own name showed high prognostic value in traumatic vegetative state / Wang F., Di H., Hu X., Jing S. et al. //BMC medicine. – 2015. – T. 13. – №. 1. – C. 1-13.
- 486) Wang F. Quantitative electroencephalography analysis for improved assessment of consciousness in cerebral hemorrhage and ischemic stroke patients / Wang F., Zhang X., Hu F., Li F. et al. //IEEE Access. – 2019. – T. 7. – C. 63674-63685.
- 487) Wang L. Intrinsic interhemispheric hippocampal functional connectivity predicts individual differences in memory performance ability / Wang L., Negreira A., LaViolette P., Bakour A. et al. //Hippocampus. – 2010. – T. 20. – №. 3. – C. 345-351.
- 488) Wassermann E. M. Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator / Wassermann E. M., Grafman J., Berry C., Hollnagel C. et al. //Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control. – 1996. – T. 101. – №. 5. – C. 412-417.
- 489) Wassermann E. Oxford handbook of transcranial stimulation. / Wassermann E., Epstein C., Ziemann U., Walsh V. et al. – OUP Oxford, 2008.
- 490) Wegrzyk J. Identifying motor functional neurological disorder using resting-state functional connectivity / Wegrzyk J., Kebets V., Richiardi J., Galli S. et al. //NeuroImage: Clinical. – 2018. – T. 17. – C. 163-168.
- 491) Wei P. Comparing the reliability of different ICA algorithms for fMRI analysis / Wei P., Bao R., Fan Y. //PLoS One. – 2022. – T. 17. – №. 6. – C. e0270556.
- 492) Wendelken C. Frontoparietal structural connectivity in childhood predicts development of functional connectivity and reasoning ability: A large-scale longitudinal investigation / Wendelken C., Ferrer E., Ghetti S., Bailey S. K. et al. //Journal of Neuroscience. – 2017. – T. 37. – №. 35. – C. 8549-8558.
- 493) White B. R. Imaging of functional connectivity in the mouse brain / White B. R., Bauer A. Q., Snyder A. Z., Schlaggar B. L. et al. //PloS one. – 2011. – T. 6. – №. 1. – C. e16322.
- 494) Wig G. S. Concepts and principles in the analysis of brain networks / Wig G. S., Schlaggar B. L., Petersen S. E. //Annals of the New York Academy of Sciences. – 2011. – T. 1224. – №. 1. – C. 126-146.



- 495) Williams C. Alexithymia is associated with aggressive tendencies following traumatic brain injury / Williams C., Wood R. L., Howe H. //Brain injury. – 2019. – T. 33. – №. 1. – C. 69-77.
- 496) Wolf J. A. Disruption of network synchrony and cognitive dysfunction after traumatic brain injury / Wolf J. A., Koch P. F. //Frontiers in systems neuroscience. – 2016. – T. 10. – C. 43.
- 497) Wu J. Graph theoretical analysis of EEG functional connectivity during music perception / Wu J., Zhang J., Liu C., Liu D. et al. //Brain research. – 2012. – T. 1483. – C. 71-81.
- 498) Wu M. Effect of acoustic stimuli in patients with disorders of consciousness: a quantitative electroencephalography study / Wu M., Bao W. X., Zhang J., Hu Y. F. et al. //Neural Regeneration Research. – 2018. – T. 13. – №. 11. – C. 1900.
- 499) Xiao J. Assessment of visual pursuit in patients with disorders of consciousness based on a brain-computer interface / Xiao J., Lin Q., Yu T., Yu R. et al. //IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering. – 2018. – T. 26. – №. 6. – C. 1141-1151.
- 500) Xu R. Effects of repeating a tactile brain-computer interface on patients with disorder of consciousness: a hint of recovery? / Xu R., Heilinger A., Murovec N., Spataro R. et al. //2019 9th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER). – IEEE, 2019. – C. 29-32.
- 501) Yeo B. T. T. et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity / Yeo B. T. T., Krienen F. M., Sepulcre J., Sabuncu M. R. et al. //Journal of neurophysiology. – 2011.
- 502) Yin W. Deep learning for brain disorder diagnosis based on fMRI images / Yin W., Li L., Wu F. X. //Neurocomputing. – 2022. – T. 469. – C. 332-345.
- 503) Yu T. Patients with unresponsive wakefulness syndrome respond to the pain cries of other people / Yu T., Lang S., Vogel D., Markl A. et al. //Neurology. – 2013. – T. 80. – №. 4. – C. 345-352.
- 504) Zasler N. D. Brain injury medicine: principles and practice. / Zasler N. D., Katz D. I., Zafonte R. D. – Demos Medical Publishing, 2012.
- 505) Zhang Y. Coherence in P300 as a predictor for the recovery from disorders of consciousness / Zhang Y., Li R., Du J., Huo S. et al. //Neuroscience Letters. – 2017. – T. 653. – C. 332-336.
- 506) Zhang Z. Resting-state brain organization revealed by functional covariance networks / Zhang Z., Liao W., Zuo X. N., Wang Z. et al. //PLoS One. – 2011. – T. 6. – №. 12. – C. e28817.

507) Zhu J. Clinical research: auditory stimulation in the disorders of consciousness / Zhu J., Yan Y., Zhou W., Lin Y. et al. //Frontiers in Human Neuroscience. – 2019. – T. 13. – C. 324.

508) Zoefel B. EEG oscillations entrain their phase to high-level features of speech sound / Zoefel B., VanRullen R. //Neuroimage. – 2016. – T. 124. – C. 16-23.