

**Купцова Светлана Вячеславовна**

**Психофизиологический анализ произвольного переключения  
внимания в норме и у больных с речевыми расстройствами.**

Специальность 03.03.01 Физиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата  
биологических наук

Работа выполнена в лаборатории математической нейробиологии обучения (группа общей и клинической нейрофизиологии) Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (директор докт. биол. наук, профессор, член-корр. РАН Павел Милославович Балабан).

**Научный руководитель:**

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник

Жаворонкова Людмила Алексеевна

**Официальные оппоненты:**

Кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник  
Курчатовского комплекса НБИКС-технологий  
НИЦ «Курчатовский институт»

Ушаков Вадим Леонидович

Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник  
ФГАУ «НИИ Нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко» МЗ РФ

Буклина Светлана Борисовна

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научный центр неврологии»

**Защита состоится 22 ноября 2017 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д002.044.01 при Институте Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН по адресу: 117485, Москва, ул. Бутлерова 5А.**

**С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Института Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН.  
[http://www.ihna.ru/news/?ELEMENT\\_ID=6307](http://www.ihna.ru/news/?ELEMENT_ID=6307)**

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ 2017 года.

Ученый секретарь диссертационного совета, д.б.н. Иерусалимский В.Н.



## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность исследования**

Нарушения высших психических функций (ВПФ), в частности, речевые расстройства, являются частым следствием поражений головного мозга. Эти нарушения приводят человека к личной и социальной дезадаптации. Одну группу этих расстройств составляют афазии (Шкловский, Визель, 2000; Лурия, 2000; Хомская, 2003; Кадыков и др., 2014; Кадыков, Шахпаронова, 2014), к которым относят нарушения уже сформировавшихся форм речевой деятельности (продуцирования и понимания устной и письменной речи) при сохранности движений речевого аппарата, элементарных форм слуха и зрения. Другую группу составляют дизартрии – дефекты речи, проявляющиеся в расстройстве артикуляции, обусловленном параличом или парезом речевой мускулатуры (Визель, 2006).

Однако нарушение речевой функции часто сочетается с нарушением других ВПФ, что сильно затрудняет восстановление данной категории больных и приводит к их еще большей инвалидизации (Шкловский, Визель, 2000; Murray, 2002; Hula, McNeil, 2008; Купцова и др., 2014; Ivanova et al., 2014). Частыми сопутствующими нарушениями являются нарушения управляющих функций (УФ) (executive functions) (Murray, 2002; Hula, McNeil, 2008; Potagas et al., 2011; Mayer, Murray, 2012; Купцова и др., 2014; Ivanova et al., 2014), а именно, программирование, контроль, регуляция различных форм поведения и когнитивной деятельности человека (Lezak et al., 2012). Области мозга ответственные за осуществление этих функций в основном относят к префронтальным отделам мозга (Лурия, 2002; Lezak et al., 2012), которые являются третичными образованиями мозговой коры и обширно связаны с остальными отделами мозга, выполняя универсальную функцию общего контроля над поведением (Лурия, 2002; Бер, Фротшер, 2009). У взрослого человека с полностью нормально сформировавшимися ВПФ эти зоны управляют работой других областей, а при поражении последних оказывают компенсирующее влияние (Лурия, 2002). Таким образом, УФ играют одну из основных ролей в восстановлении различных утраченных и поврежденных ВПФ.

Наиболее частыми нарушениями УФ являются нарушения произвольного внимания и рабочей памяти (Murray, 2002; Hula, McNeil, 2008; Potagas et al., 2011; Mayer, Murray, 2012; Ivanova et al., 2014; Купцова и др., 2014), что, по мнению некоторых авторов, вносит большой вклад в неспособность пациентов вернуться к профессиональной деятельности, чем нарушения речи (Ramsing et al., 1991). Одной из важных УФ, которая влияет на способность пациентов быстро и качественно усваивать реабилитационные программы и нормально осуществлять свою деятельность в социуме, является произвольное переключение внимание между задачами (ПВЗ). То есть, способность сознательно и быстро перемещать фокус внимания между разными задачами, операциями или умственными действиями (task switching) (Miyake et al., 2000).

Для глубокого понимания механизмов нарушения ПВЗ у пациентов с речевыми расстройствами, а также особенностей его восстановления в результате реабилитационных

мероприятий, необходимо знание структурно-функционального обеспечения ПВЗ у здоровых людей. В последние годы были разработаны различные задания для исследования ПВЗ, которые используются в нейровизуализационных исследованиях на здоровых людях (Kimberg et al, 2000; Sylvester et al, 2003; Morton et al, 2009; Yoshida et al, 2010; Kim et al, 2012; Witt et al, 2012; Nakun et al, 2012; Gold et al, 2013). Но многие из них не подходят для исследования больных с нарушениями речи, так как содержат стимулы речевой модальности, а пациенты с синдромами афазии, имеют не только нарушения устной речи, но также и письменной, и слухового внимания. Поэтому для данной категории больных, особенно важно, чтобы стимулы предъявлялись в сохранной у них зрительной модальности без речевого материала. Также большинство этих заданий длительны по времени, а у больных после локальных повреждений мозга уже через 15-20 минут монотонной нагрузки наступает истощение. Таким образом, все это предполагает разработку дополнительных методических приемов.

Помимо изучения структурно-функционального обеспечения ПВЗ необходимо также понимание возрастных и половых аспектов, влияющих на функционирование мозга при выполнении заданий на ПВЗ. Данный аспект к настоящему времени изучен недостаточно. Нейропсихологические исследования показали, что в задачах на ПВЗ, с возрастом увеличивается количество персевераций, уменьшается процент правильных ответов, снижается время реакции, повышается влияние интерференции (Clarys et al., 2009). При изучении половых различий, было показано, что мужчины и женщины по-разному справляются с задачами, где нужно быстро воспринимать детали и часто переключать внимание (Обозов, 1984; Ильин, 2010), а также с задачами, где требуется гибкость мышления (Шарова и др., 2014). Результаты исследований, направленные на изучение связи когнитивных функций и нейроанатомического субстрата, посвященные возрастным изменениям, продемонстрировали связь между уменьшением объемов дорсолатеральных префронтальных областей и повышением количества ошибок при выполнении заданий на УФ, в частности ПВЗ (Raz et al., 1998). В исследованиях, посвященных половым и возрастным различиям у здоровых людей, представлено недостаточно данных о том, как происходят возрастные перестройки функциональной активности мозга на протяжении зрелого возраста и их особенности у мужчин и женщин. Стоит отметить, что использование комплексного подхода, включающего фМРТ, МРТ и нейропсихологического тестирования, помогло бы расширить знания о функции ПВЗ и их психофизиологических механизмах, так как данный подход является важным и наиболее полным при изучении механизмов работы ВПФ.

**Цель исследования:** изучение особенностей морфо-функционального обеспечения переключения внимания между задачами с использованием метода фМРТ, МРТ и нейропсихологического тестирования у здоровых людей разного возраста и пола и у пациентов с нарушениями речи.

**Задачи исследования:**

1. Разработать задание для исследования ПВЗ с использованием метода фМРТ, которое можно будет использовать для исследования пациентов с речевыми нарушениями, а также подобрать нейропсихологические тесты для исследования ПВЗ и разных видов

памяти для оценки эффективности фМРТ-задания и влияние на этот процесс разных когнитивных характеристик.

2. Изучить особенности активации структур мозга, принимающих участие в ПВЗ, на группе здоровых испытуемых зрелого возраста (от 20 до 70 лет) и провести анализ связи функциональной активности данных зон мозга с нейропсихологическими характеристиками и морфологическими изменениями объемов серого и белого вещества мозга.
3. Провести сравнительный анализ групп испытуемых различающихся по полу и возрасту, а также исследовать динамику функциональных изменений мозга на протяжении зрелого возраста у мужчин и женщин.
4. Исследовать особенности повторного выполнения фМРТ-задания на ПВЗ с интервалом в 1,5-2 месяца в группе нормы.
5. Изучить особенности активации структур мозга, принимающих участие в ПВЗ, у пациентов с речевыми нарушениями.
6. Изучить особенности функциональной реорганизации структур мозга при выполнении задачи на ПВЗ после курса реабилитационных мероприятий направленных на восстановление ВПФ у пациентов с речевыми расстройствами.

#### **Научная новизна работы:**

Разработано задание для фМРТ-исследования, направленное на изучение ПВЗ, которое подходит для исследования пациентов с локальными повреждениями головного мозга, сопровождающиеся нарушениями речи.

Создана база данных функционирования мозга при выполнении разработанного задания у здоровых людей разного пола и возраста.

Выявлены отличия функционирования мозга при выполнении данных видов задач между мужчинами и женщинами, которые согласуются с психологическими поведенческими данными и наглядно показывают разницу в функциональной активности мозга у людей разного пола при выполнении заданий на ПВЗ.

Впервые проанализирована динамика функциональных изменений мозга при выполнении данных видов задач на протяжении зрелого возраста.

Выявлены новые данные о связи между функциональной активностью мозга при выполнении данных видов заданий и структурными изменениями мозга с возрастом.

Представлены новые данные об особенностях изменения функционирования мозга при выполнении задания на ПВЗ у пациентов с органическими повреждениями мозга и нарушениями речи.

Получены новые данные об особенностях изменения функционирования мозга при выполнении задачи на ПВЗ у пациентов после направленной комплексной медико-психолого-педагогической реабилитации ВПФ.

#### **Теоретическое и практическое значение работы:**

Полученные данные позволяют глубже понять функциональные перестройки мозга, происходящие в зрелом возрасте, при реализации функции ПВЗ.

Полученные объективные результаты обеспечивают лучшее понимание механизмов ПВЗ у мужчин и женщин и роль различных областей мозга при реализации этой функции, основными из которых являются лобные и теменные области обоих полушарий головного мозга.

Использование метода фМРТ для исследования ПВЗ у пациентов с речевыми расстройствами, возникшими вследствие органических повреждений мозга, позволяет объективно оценить особенности функционирования мозга при реализации функции ПВЗ и реорганизацию мозга после направленной комплексной медико-психолого-педагогической реабилитации.

Использование разработанного фМРТ-задания позволит лучше понять, какой вклад вносят УФ в процесс восстановления речевой функции.

Полученные новые данные могут быть использованы для оптимизации и подбора более качественных психолого-педагогических реабилитационных программ и медикаментозного лечения, а также для оценки динамики восстановления пациентов после локальных повреждений мозга.

#### **Внедрение в практику.**

Полученные в ходе исследования данные используются в ГБУЗ Центре патологии речи и нейрореабилитации ДЗМ для исследования функциональной активности мозга пациентов с локальными повреждениями мозга, а также для оценки динамики восстановительного процесса после направленной медико-психолого-педагогической реабилитации.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Структурно-функциональные особенности организации произвольного переключения внимания между задачами в норме характеризуются рядом особенностей:
  - А) билатеральная активация в дорсолатеральных префронтальных областях, нижних теменных долях и боковых затылочных извилинах характерна для всех здоровых испытуемых независимо от пола и возраста;
  - Б) половые различия фМРТ-ответа проявляются только в младшем зрелом возрасте (от 20 до 30 лет) и связаны с большей активацией префронтальных областей мозга у мужчин, что сочетается с более низким качеством выполнения задания на произвольное переключение внимания между задачами при нейропсихологическом тестировании. Половые различия становятся незначимы в старшем зрелом возрасте (от 50 до 65 лет);
  - В) по мере увеличения возраста (от 20 до 65 лет) у здоровых испытуемых обоего пола в фМРТ-ответе наблюдается переход от локальной формы активации к диффузной, что может отражать включение компенсаторных механизмов мозга.
2. У пациентов с нарушениями произвольного внимания и речи после органических повреждений мозга отмечается вариативный характер фМРТ-активации при выполнении задания на переключение внимания между задачами; после курса реабилитации при положительной динамике восстановления высших психических функций наблюдается тенденция к нормализации фМРТ-реакций, что может отражать пластические перестройки мозга.

### **Апробация работы**

Материалы диссертации доложены на XVIII Школе-конференции молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии (Россия, Москва, 29-30 октября 2014г.), междисциплинарном семинаре "Когнитивный контроль, Коммуникация и Восприятие: Психологические и Нейробиологические Аспекты" (Россия, Москва 4-6 декабря 2014), научно-практической конференции фМРТ-исследования мозга человека в норме и патологии: возможности и проблемы корректности обработки данных (Россия, Москва, 26 января 2015 г.), «Когнитивная наука в Москве: новые исследования» (Россия, Москва, 16 июня 2015г.), Четырнадцатой международной конференции Высокие медицинские технологии XXI века (Испания, Бендорм, 24-31 октября 2015г.), предконгрессное мероприятие конференции "Диффузионно-взвешенные изображения и функциональная МРТ в клинической практике" (Россия, Москва, 6 ноября 2016г.).

### **Публикации:**

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

### **Личное участие автора**

Автором проводились: создание презентационного материала и задания для фМРТ-исследования, подбор нейропсихологических тестов, проведение пилотного и основного исследования группы нормы и пациентов с речевыми расстройствами, обработка фМРТ и нейропсихологических данных, анализ полученных результатов, подготовка публикаций по выполненной работе.

### **Объем и структура работы:**

Диссертация изложена на 156 страницах, включает 21 таблицу и 28 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов, обсуждения, заключения, списка цитируемой литературы и приложения. Список литературы включает 185 источников, в том числе 52 отечественных и 133 зарубежных.

## **Материалы и методы**

**Испытуемые.** В пилотном исследовании приняли участие 14 добровольцев и 5 пациентов с афазиями. В основном исследовании приняли участие 176 добровольцев, из которых в конечную выборку были включены 144 человека группы нормы. В исследовании эффекта повторного предъявления фМРТ-задания приняло участие 25 здоровых испытуемых, из них на повторный эксперимент через 1,5-2 месяца пришли 19 человек. В исследовании на пациентах приняли участие 20 человек с нарушениями произвольного внимания и речи вследствие органических повреждений мозга. Критерием включения в группу являлось наличие в нейропсихологическом статусе нарушений произвольного внимания, одним из которых было нарушение переключения внимания, а также различных форм речевых расстройств (афазии и/или дизартрии), разной степени грубости, после перенесенного нарушения мозгового кровообращения (НМК), черепно-мозговой травмы (ЧМТ), а также нейроинфекции. Критериями исключения были различные формы дементных расстройств,

последствия интоксикаций (алкогольной, наркотической), эпилепсии, клаустрофобии, леворукость.

Исследование проводилось на базе ГБУЗ Центра патологии речи и нейрореабилитации ДЗМ (в дальнейшем просто ЦПРИН). По условиям Хельсинской декларации по регулированию этических аспектов касающихся проведения экспериментов на людях, все испытуемые-добровольцы дали письменное информированное согласие на участие в исследовании, обработку и публикацию данных. фМРТ-исследование пациентам проводилось по назначению специалиста ЦПРИН, который курирует пациента, и с согласия самого пациента. Пациенты, принимавшие участие в исследовании, в момент обследования находились в ЦПРИН для проведения комплексной медико-психолого-педагогической реабилитации.

***Методы исследований в группе добровольцев:***

1. Заполнение предварительного опросника (возраст, пол, образование, наличие органических и психических патологий, наличие проблем со зрением и т.д.).
2. Определение ведущей руки с помощью теста Аннет (Бизюк, 2005).
3. фМРТ-исследование на томографе MAGNETOM Avanto 1,5T (Siemens) и обзорное МРТ-исследование на наличие органической патологии проводилось совместно с врачами рентгенологами ЦПРИН, заведующим отделением лучевой диагностики, врачом-рентгенологом Петрушевским А.Г. и врачом-рентгенологом Феединой О.Н.

***Параметры сканирования***

фМРТ-исследование: для получения анатомического изображения в сагиттальной плоскости использовалась последовательность T1 MP-RAGE (TR 1900 мс, TE 2,91 мс, толщина среза 1 мм, 176 срезов, FoV 250 мм, матрица реконструкции 256x256, размер воксела 1x1x1 мм). При проведении фМРТ для регистрации BOLD-ответа использовалась последовательность EPI (TR 3000 мс, TE 50 мс, 35 срезов, FoV 192 мм, матрица 64x64, размер воксела 3x3x3 мм). фМРТ-исследование включало сбор 241 измерения.

***Задание для исследования ПВЗ в зрительной модальности в фМРТ-исследовании***

Задание состояло из двух типов блоков: экспериментального и контрольного. В экспериментальном условии испытуемым нужно было переключать внимание с выполнения одного условия задачи на другое (сортировать фигуры по форме (квадрат или круг) или по количеству (одна или две фигуры), соответственно предъявленной до этого инструкцией). Фигуры сменяли друг друга в псевдослучайном порядке. Испытуемый должен был оценивать фигуры по форме или по количеству нажатием на соответствующую левую или правую кнопку. Каждый блок включал три переключения с одного условия задачи на другое. В контрольном условии испытуемому предъявлялись два треугольника в рандомизированном порядке, один указывал налево, другой направо. Испытуемый должен был нажимать на ту кнопку, в какую сторону показывает треугольник. Время предъявления каждой фигуры составляло 4000 мс, инструкции –

1000 мс. Каждый блок состоял из 6 фигур. Длина блока – 30 сек. До проведения эксперимента в томографе испытуемым предлагалось выполнить небольшое аналогичное задание в качестве тренировки на компьютере. После правильного выполнения испытуемый выполнял подобное задание в томографе.

4. Нейропсихологическое тестирование на оценку памяти и УФ (D-KEFS Trail Making Test (Delis et al., 2001); Wechsler Memory Scale (Kaplan et al., 1991)). Из теста Делис-Каплан использовалась батарея D-KEFS Trail Making Test. Данный тест включает 5 субтестов. Основной субтест направлен на исследование ПВЗ. Субтест состоит в том, что испытуемый должен последовательно, как можно быстрее, переключаться между цифрами и буквами, соединяя стимулы линией 1-А-2-Б-3-В и т.д. Другие четыре условия позволяют оценить ключевые компоненты необходимые для выполнения этой задачи (зрительное сканирование, упорядочивание цифр, упорядочивание букв и субтест на определение скорости движения руки при проведении линий). Для оценки выполнения теста Делис-Каплан для каждого субтеста использовались следующие показатели: время выполнения в секундах и количество ошибок. Тест Векслера также состоит из 5 субтестов. Первый и второй субтесты направлены на исследование слуховой памяти и слухового внимания (нужно запоминать и повторять увеличивающиеся ряды чисел в прямом и обратном порядке). Третий субтест на оценку слуховой рабочей памяти, в котором попеременно предъявляются числа и буквы (нужно сначала называть числа в прямом порядке, а затем буквы в алфавитном). Четвертый и пятый исследуют зрительную память и зрительное внимание (нужно запоминать и показывать в прямом и обратном порядке постепенно увеличивающиеся последовательности случайно расположенных на доске кубиков). Для оценки выполнения теста Векслера для каждого субтеста использовались следующие показатели: максимальное количество элементов полностью запомненного ряда и процент правильных ответов.
- фМРТ-задание и нейропсихологические тесты испытуемые группы нормы выполняли в один и тот же день. Перерывы между фМРТ и психологическими заданиями составляли 5-10 минут.

***Методы исследований в группе пациентов:***

1. Комплексное нейропсихологическое обследование с использованием проб, предложенных А.Р.Лурия (Лурия, 2000), на определение нарушений ВПФ, "Методика оценки речи при афазии" (Цветкова и др., 1981) для определения степени грубости афазии и определение ведущей руки с помощью теста Аннет (Бизюк, 2005).
2. фМРТ-исследование на томографе MAGNETOM Avanto 1,5T (Siemens) и МРТ-исследование для определения зоны повреждения проводилось совместно с врачами рентгенологами ЦПРИН, заведующим отделением лучевой диагностики, врачом-рентгенологом Петрушевским А.Г. и врачом-рентгенологом Феединой О.Н. Задание для фМРТ-исследования, а также параметры сканирования описаны выше.

### **Обработка данных**

Полученные фМРТ-данные обрабатывались в программе SPM8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) на базе Matlab R2012b (MathWorks Inc., Natick, MA) на индивидуальном и групповом уровнях. Срезы были ориентированы параллельно плоскости, проходящей через переднюю и заднюю комиссуры головного мозга. Для исключения артефактов движения проводилась предварительная коррекция изображений, которые соотносились со структурными изображениями, затем выполнялась сегментация и пространственная нормализация изображений, для приведения их к координатам MNI и пространственное сглаживание с помощью фильтра Гаусса (8 мм). Время реакции на стимулы было включено в модель в качестве дополнительного регрессора. Все статистические пороги были скорректированы с поправкой на множественные сравнения. Объемы серого и белого вещества считались с использованием анализа VBM (Ashburner, 2010) в программе SPM8 с помощью скрипта `get_totals` (<http://www0.cs.ucl.ac.uk/staff/g.ridgway/vbm/>) на базе Matlab R2012b. Значения в контрасте считались с использованием программы Marsbar (Brett et al., 2002). Зоны интереса были выделены с помощью программы WFU\_PickAtlas\_3.0.4. Маска зоны повреждения для каждого пациента конструировалась с помощью программы MriCron (<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/MRcron/>) с использованием режимов T1 и T2. Нормализация анатомического изображения и маски повреждения к пространству MNI проводилось в программе SPM с помощью приложения Clinical Toolbox ([www.mricro.com/clinical-toolbox/](http://www.mricro.com/clinical-toolbox/)). Для сравнения индивидуальных данных пациентов с группой нормы в картах активации проводился подсчет значений контраста и количества активных вокселей в зонах интереса (лобные и теменные области левого (ЛП) и правого полушария (ПП)) для каждого испытуемого. Индивидуальные значения пациентов сравнивались со значениями половой и возрастной группы нормы, к которой он относился в программе Singlims\_ES.exe. Для определения разницы в зонах активации также проводилось качественное сравнение карт активации каждого пациента с его половой и возрастной группой нормы, а также сравнение карт активации до и после реабилитации. Статистическая обработка поведенческих данных проводилось с помощью компьютерной программы SPSS 22.0. Использовались дисперсионный анализ (для переменных соответствующих нормальному распределению), критерий Крускала-Уоллиса (для оценки различий между более чем двумя независимыми выборками, не соответствующих нормальному распределению), критерий Манна-Уитни (для оценки различий между двумя независимыми выборками, не соответствующих нормальному распределению), тест Вилкоксона (для зависимых выборок не соответствующих нормальному распределению), коэффициент корреляции Пирсона (для переменных соответствующих нормальному распределению) и Спирмена (для переменных не соответствующих нормальному распределению).

### **Результаты и Обсуждение**

В пилотном исследовании было разработано задание для исследования ПВЗ, в котором использовались стимулы одной модальности, принадлежащие одной категории, а именно

сложные геометрические фигуры, что дало возможность минимизировать активацию зон мозга, не участвующих непосредственно в ПВЗ. К экспериментальному условию было подобрано подходящее контрольное, также состоящее из сложных геометрических фигур. Количество нажатий на клавиши, и другие характеристики двигательного ответа, были одинаковыми в обоих условиях, что, во-первых, исключает активацию ряда областей головного мозга, основными из которых являются моторные зоны, а во-вторых, дает возможность контролировать ход выполнения задания и помогает испытуемым не отвлекаться на постороннюю деятельность. В задании использовались черно-белые фигуры, поэтому его можно применять на людях с цветовой агнозией, афазиями и цветовой слепотой. Использование блочного дизайна помогло сократить время проведения задания до 12 минут, что важно для больных с локальными повреждениями мозга, которые не в состоянии длительно выполнять монотонную деятельность. Таким образом, на этапе пилотного эксперимента был подобран наиболее оптимальный стимульный материал и время предъявления стимулов.

Для выявления различий между двумя крайними возрастными группами в функциональной активности мозга и качестве выполнения фМРТ-задания на первом этапе было проведено сравнение испытуемых молодого (от 20 до 30 лет) и старшего зрелого возраста (от 51 до 65 лет) одного пола, чтобы посмотреть, как проявляется разница с возрастом, а затем было проведено сравнение между мужчинами и женщинами одного возраста, чтобы посмотреть как проявляется разница между полами. Далее, чтобы проследить постепенную динамику возрастных изменений от младшего до старшего зрелого возраста, было проведено сравнение разных возрастных групп одного пола с пересекающимися возрастными интервалами (для этого формировались группы испытуемых на возрастных промежутках: от 20 до 30 лет (мужчины (м) – 20 человек; женщины (ж) – 20 человек); 25 – 35 лет (м – 20; ж – 20); 30 – 40 лет (м – 17; ж – 17); 35 – 45 лет (м – 20; ж – 18); 40 – 50 лет (м – 17; ж – 19); 45 – 55 лет (м – 20; ж – 17); 50 – 65 (м – 20; ж – 23)).

#### *Анализ поведенческих данных при выполнении фМРТ-задания в группе здоровых испытуемых*

Все включенные в группу испытуемые успешно справились с заданием (в среднем по всей выборке 97% правильных ответов в задаче на ПВЗ и 99% в контрольном условии). Таким образом, полученные данные говорят о том, что испытуемые правильно выполняли предложенную задачу на протяжении всего исследования и полученная в результате активация мозговых зон соответствует исследуемой функции.

При сравнении количества ошибок в задаче на ПВЗ были обнаружены значимые отличия только между группами молодого и старшего зрелого возраста: испытуемые старшего зрелого возраста делают значимо больше ошибок по сравнению с людьми младшего зрелого возраста ( $U=555.5$ ,  $p=0.01$ ). Это говорит о том, что в целом с возрастом ухудшается выполнение задания на ПВЗ. Между другими половыми и возрастными группами испытуемых не было обнаружено значимых отличий ни во времени выполнения задания, ни в количестве ошибок.

Возможно, данный результат связан с тем, что для уменьшения количества ошибок перед испытуемыми не ставилась задача отвечать как можно быстрее, а нужно было отвечать как можно правильнее. Это предположение сделано на основании того, что в психологической методике на ПВЗ, в которой перед этими испытуемыми ставили задачу отвечать как можно быстрее, были обнаружены значимые отличия во времени выполнения задания между группами мужчин и женщин молодого возраста ( $U=106.5$ ,  $p=0.01$ ), между группами молодого и старшего зрелого возраста ( $U=360.0$ ,  $p<0.001$ ), между группами мужчин младшего и старшего возраста ( $U=93.0$ ,  $p=0.03$ ), между группами женщин младшего и старшего возраста ( $U=49.0$ ,  $p<0.001$ ). При этом мужчины молодого возраста по сравнению с женщинами эквивалентного возраста, так же как люди старшего зрелого возраста по сравнению с испытуемыми младшего возраста нейропсихологическое задание на ПВЗ выполняли значимо медленнее. Для того, чтобы проверить это предположение был проведен корреляционный анализ для определения связи между временем реакции и количеством ошибок в задаче на ПВЗ между этими двумя переменными по всей группе испытуемых. Были выявлены высокие значимые положительные корреляции между чистым временем реакции (время реакции экспериментального условия минус контрольное условие) и количеством ошибок в задаче на ПВЗ ( $r=0.48$ ,  $p<0.001$ ) – большему времени реакции соответствует большее количество ошибок. Это может отражать стратегию выполнения задания (скорее всего, во время выполнения задания испытуемые, которые делали много ошибок, замедляли темп, чтобы лучше контролировать выполнение, в то время как испытуемые, которые практически не совершали ошибок, выполняли задание в привычном темпе). Так как в задаче, которая предъявлялась в томографе, испытуемым предоставлялось достаточно времени, чтобы принять решение и дать ответ, вероятно поэтому, ни во времени реакции, ни в количестве ошибок в задаче на ПВЗ не было получено различий между разными группами.

#### *Анализ фМРТ-данных в группе здоровых испытуемых*

При выполнении задания на ПВЗ были выявлены общие зоны активации для мужчин и женщин разного возраста: билатеральная активация в дорсолатеральных префронтальных областях, нижних теменных долях и боковых затылочных извилинах. Во многих исследованиях изучающих функцию произвольного переключения внимания, отмечается активация лобно-теменной сети (Petrides, Pandya, 2002; Wager et al, 2004; Witt, Stevens, 2012; Kim et al, 2012; Gold et al., 2013), которую еще называют фронтопариетальной системой внимания (Мачинская, 2015). При этом оба полушария и каждая из областей мозга по-разному вносят вклад в этот процесс. По данным литературы префронтальная область ЛП активируется в основном при смене стратегии деятельности (Leh et al., 2010), участвует в подготовке к выполнению следующей задачи (Ward, 2010), в то время как область ПП связана с отслеживанием результатов предыдущих действий (Leh et al., 2010), в подавлении предыдущей задачи (Ward, 2010). Согласно Ptak нижняя теменная кора участвует в инициации переключения внимания, когда нужно прервать текущую деятельность и переориентировать внимание на другую (Ptak, 2011). Также в ряде нейровизуализационных исследований при

выполнении подобных задач была выявлена активация в затылочных областях головного мозга (Sylvester et al, 2003; Wager et al, 2004; Nakun, Ravizza, 2012; Kim et al, 2012), что может быть связано с тем, что в функцию этой области входит восприятие форм и характеристик объектов, а так же обработка зрительно-пространственной информации (Kamitani et al, 2006).

Также было обнаружено, что у мужчин младшего зрелого возраста по сравнению с женщинами эквивалентного возраста отмечался значимо больший прирост сигнала в префронтальных областях билатерально, теменной доле ПП, и помимо этого у мужчин наблюдалась активация в дополнительной моторной области билатерально и островке ПП, которая не наблюдалась у женщин. При этом между мужчинами и женщинами старшего зрелого возраста не было выявлено значимых отличий. Tregellas с соавт, исследуя влияние увеличения сложности задачи на активность мозга, обнаружили повышение и появление дополнительной активации в таких областях, как дополнительные моторные, островок, дорсолатеральные префронтальные области, таламус и полосатое тело. Активности в этих областях не отмечалось, если задача для испытуемых была легкой (Tregellas et al., 2006). Таким образом, результаты нейровизуализационных исследований демонстрируют, как правило, большую активацию и привлечение дополнительных областей мозга при решении более сложных задач. Все это может свидетельствовать в пользу того, что для мужчин молодого зрелого возраста данная задача более сложная, чем для женщин того же возраста. Результаты фМРТ-данных представлены на рисунке 1.

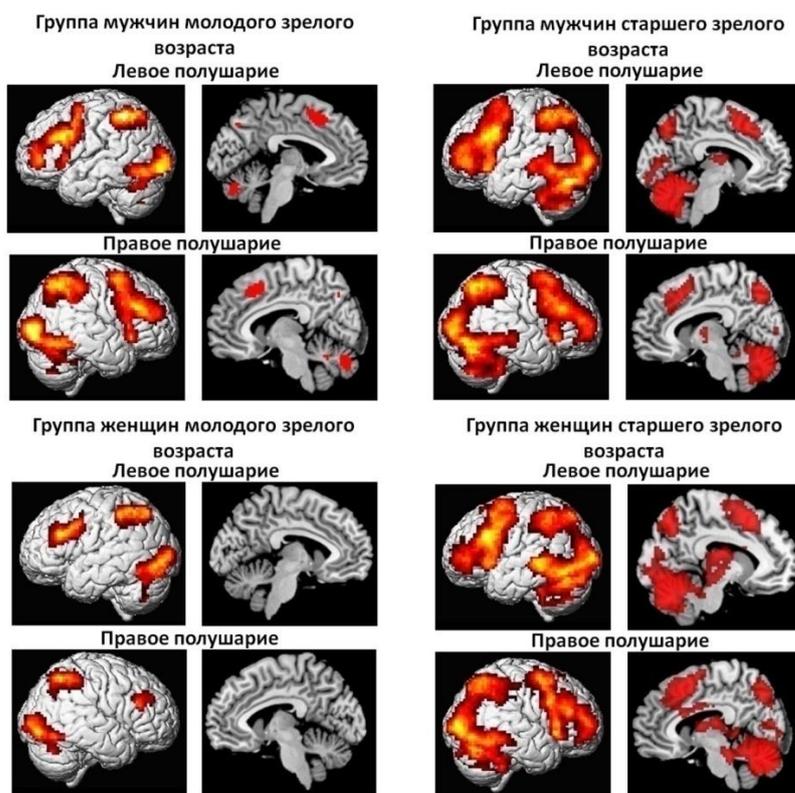


Рисунок 1 – Результаты фМРТ-исследования при выполнении задания на переключение внимания по сравнению с контрольным условием в группах младшего и старшего зрелого возраста ( $p(\text{unc}) < 0,001$ , с кластерной поправкой на множественные сравнения  $p(\text{FWE-corr}) < 0,001$ ).

Для того, чтобы оценить, какие изменения и в каком возрасте происходят, проводилось сравнение разных возрастных групп одного пола с пересекающимися возрастными интервалами. У женщин в интервале 20 – 40 лет, а у мужчин 20 – 50 лет достоверных изменений функциональной активности мозга установлено не было. Однако при дальнейшем увеличении возраста отмечаются значимые изменения, при этом, чем старше возраст, тем в большем количестве зон мозга увеличивается BOLD-сигнал (рисунок 2). При этом не было обнаружено значимых изменений при снижении возраста, как у мужчин, так и у женщин. Таким образом, было выявлено, что с возрастом у здоровых испытуемых обоего пола при выполнении задания на ПВЗ происходит изменение функционирования мозга от локальной формы активации к диффузной. Различия между мужчинами и женщинами в изменении BOLD-сигнала с возрастом, в виде нарастания диффузной активации у женщин к 45 годам и у мужчин к 55, может быть связано, например, с изменением гормонального статуса. Известно, что половые гормоны могут оказывать влияние на ВПФ человека (Sherwin, 2003). У мужчин, в отличие от женщин, по данным медицинской литературы, изменение гормонального статуса наблюдается на 10-15 лет позже (Покровский, 2001). В пользу влияния гормонов может свидетельствовать и тот факт, что обнаруживается достоверная разница в BOLD-сигнале при выполнении задания на ПВЗ между молодой группой мужчин и женщин, когда гормональные различия сильно выражены, и не обнаруживается между старшей возрастной группой. Однако нарастание диффузной активации с возрастом может быть связано также с различными специфическими возрастными перестройками, которые могут быть вызваны разными причинами, а не только гормональными, не стоит исключать генетические и даже социокультурные факторы.

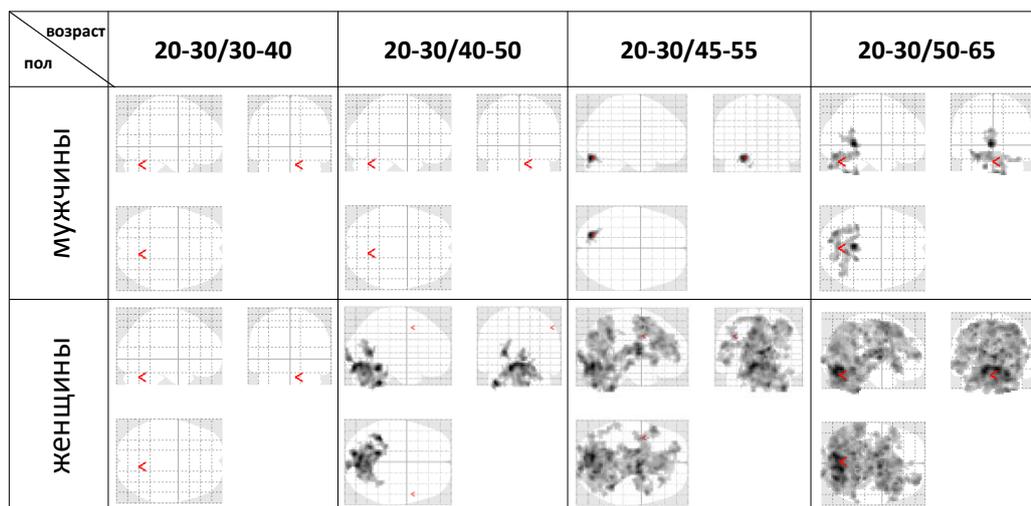


Рисунок 2 – Динамика возрастных изменений функциональной активности мозга при выполнении ПВЗ у мужчин и женщин при увеличении возраста (на возрастных интервалах в 10 лет) ( $p(\text{unc}) < 0,001$ , с кластерной поправкой на множественные сравнения  $p(\text{FWE-corr}) < 0,01$ ).

Дополнительно были посчитаны значения контраста (contrast value) для каждого испытуемого отдельно, а также проведено сравнение между группами. При этом было выявлено, что значения контраста в группе мужчин младшего зрелого возраста значимо больше, чем у женщин такого же возраста. Также в группе мужчин и женщин старшего

зрелого возраста значения контраста значимо больше, чем в группе мужчин и женщин младшего возраста, что в основном выражено в лобных областях. При этом между старшей группой мужчин и женщин не наблюдается значимых отличий (таблица 1).

Таблица 1 – Результаты сравнения между группами мужчин и женщин младшего и старшего зрелого возраста.

	Нижняя лобная извилина				Средняя лобная извилина				Нижняя теменная доля			
	ЛП		ПП		ЛП		ПП		ЛП		ПП	
	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p
гр. 1х гр. 2	5.18	0.029	2.89	0.097	6.35	0.016	1.42	0.241	0.167	0.686	0.42	0.520
гр. 3х гр. 4	29.47	0.000	23.23	0.000	21.84	0.000	30.31	0.000	13.19	0.001	4.96	0.032
гр. 1х гр. 3	13.78	0.001	14.84	0.000	7.49	0.009	25.14	0.000	13.84	0.001	11.25	0.002
гр. 2х гр. 4	0.528	0.472	0.764	0.388	1.28	0.265	2.57	0.117	0.19	0.659	2.83	0.101

Примечание – 1х гр. 2 – сравнение групп мужчин младшего и старшего возраста; гр. 3х гр. 4 – сравнение групп женщин младшего и старшего возраста; гр. 1х гр. 3 – сравнение групп мужчин и женщин младшего возраста; гр. 2х гр. 4 – сравнение групп мужчин и женщин старшего возраста; ЛП - левое полушарие; ПП - правое полушарие; F – критерий Фишера; p – уровень значимости.

Также было посчитано количество активных вокселей в контрасте (размер вокселя 3x3x3мм) при выполнении данного задания для каждого испытуемого отдельно и проведено сравнение между группами в лобных и теменных областях ЛП и ПП (таблица 2). В группе старшего зрелого возраста по сравнению с младшей группой, в группе мужчин младшего зрелого по сравнению с группой женщин того же возраста, а также в старшей группе женщин по сравнению с младшей отмечается значимо большее количество активных вокселей. Между старшими группами мужчин и женщин, а также группой мужчин младшего и старшего зрелого возраста нет значимых отличий, кроме левой лобной области, где в группе мужчин старшего зрелого возраста отмечается значимо большее количество активных вокселей.

Таблица 2 – Результаты сравнения между группами мужчин и женщин младшего и старшего зрелого возраста.

	Лобная область				Теменная область			
	ЛП		ПП		ЛП		ПП	
	U	p	U	p	U	p	U	p
гр. 1х гр. 2	111.00	0.02	126.00	0.07	146.00	0.32	147.00	0.34
гр. 3х гр. 4	22.50	0.00	29.00	0.00	36.00	0.00	39.00	0.00
гр. 1х гр. 3	64.00	0.00	58.00	0.00	77.00	0.00	70.00	0.00
гр. 2х гр. 4	148.50	0.49	149.50	0.52	120.00	0.12	154.00	0.62

Примечание – U – тестовая величина по тесту Манна–Уитни; p – уровень значимости; гр. 1х гр. 2 – сравнение групп мужчин младшего и старшего возраста; гр. 3х гр. 4 – сравнение групп женщин младшего и старшего возраста; гр. 1х гр. 3 – сравнение групп мужчин и женщин младшего возраста; гр. 2х гр. 4 – сравнение групп мужчин и женщин старшего возраста; ЛП - левое полушарие; ПП - правое полушарие.

Для выявления разницы в количестве активных вокселей между ЛП и ПП, было проведено сравнение в лобных и теменных областях по всей группе испытуемых и между группами. В целом по всей группе испытуемых достоверно большее количество вокселей активируется в ЛП (лобная область:  $z = -3.41$ ,  $p = 0.001$ ; теменная область:  $F = 5.08$ ,  $p = 0.027$ ).

#### *Анализ связи морфологии мозга и BOLD-сигнала в группе здоровых испытуемых*

Были получены значимые корреляции изменений объема серого вещества с возрастом как у мужчин, так и у женщин: чем старше возраст, тем меньше объемы серого вещества (мужчины:  $r = -0.276$ ,  $p = 0.022$ ; женщины:  $r = -0.325$ ,  $p = 0.006$ ). Достоверных корреляций изменений объемов белого вещества с возрастом получено не было (мужчины:  $r = 0.073$ ,

$p=0.552$ ; женщины:  $r=0.031$ ,  $p=0.796$ ). При проведении корреляций между BOLD-сигналом и объемами серого вещества мозга в целом и разных отделов головного мозга для разных половых и возрастных групп, а также для всей группы испытуемых не было обнаружено значимых связей. Также не было обнаружено достоверной связи между изменениями объемов серого вещества с возрастом у мужчин, у женщин, по всей выборке, а также у людей младшего и старшего зрелого возраста по всему головному мозгу, в лобных, теменных, затылочных, височных отделах и BOLD-сигналом.

*Анализ результатов нейропсихологического тестирования в группе здоровых испытуемых*

В субтестах Делис-Каплан, в которых требовалась скорость ответа, была обнаружена значимая разница между двумя возрастными группами (группа молодого возраста выполняет данные субтесты быстрее), при этом в количестве ошибок ни в одном из субтестов не было обнаружено значимых различий (таблица 3). Это говорит о том, что результат выполнения задач одинаковый, но скорость выполнения падает с возрастом. В четвертом субтесте, который непосредственно предназначен для исследования ПВЗ, группа женщин младшего возраста делает его значимо быстрее, чем группа мужчин того же возраста (УР (усредненный ранг) гр.мужчин=24.81, УР гр.женщин=15.61,  $U=106.5$ ,  $p=0.01$ ). При этом между группами мужчин и женщин старшего зрелого возраста не было обнаружено таких различий (УР гр.мужчин=19.00, УР гр.женщин=19.00,  $U=171.0$ ,  $p=1.00$ ). В субтестах Векслера не было получено значимых отличий в объеме памяти между мужчинами и женщинами младшего и старшего возраста, однако, были получены значимые различия между двумя крайними возрастными группами только в показателе процента правильных ответов (таблица 4). Этот показатель тесно связан с функцией внимания, так как учитывает его колебания (чем больше выражены флуктуации, тем меньше процент правильных ответов). Таким образом, различий в объеме памяти у групп младшего и старшего возраста выявлено не было, однако с возрастом увеличивалась флуктуация внимания, из-за чего, видимо, и снижается качество выполнения.

Таблица 3 – Результаты сравнения между группами мужчин и женщин младшего и старшего зрелого возраста в тесте Делис-Каплан.

	1		1a		2		2a		3	
	F	p	U	p	F	p	U	p	U	p
пол	1.50	0.224	701.0	0.517	2.73	0.102	741.0	1.000	627.5	0.248
возраст	18.88	0.00	730.0	0.878	31.64	0.000	740.0	1.000	317.0	0.000
полХвозраст	7.37	0.00			11.22	0.000				
			Chi2	p			Chi2	p	Chi2	p
1x2x3x4			0.84	0.840			0.00	1.000	23.71	0.000
	3a		4		4a		5			
	U	p	U	p	U	p	U	p		
пол	640.0	0.136	601.5	0.211	693.5	0.559	577.5	0.096		
возраст	732.0	0.906	360.0	0.000	707.5	0.689	416.5	0.001		
	Chi2	p	Chi2	p	Chi2	p	Chi2	p		
1x2x3x4	2.71	0.437	21.56	0.000	1.67	0.642	13.54	0.004		

Примечание – пол – взаимодействие между группами мужчин и женщин; возраст – между группами молодого и старшего возраста; полХвозраст – между полом и возрастом; Переменные: 1 – время выполнения (ВВ) в субтесте на зрительное сканирование; 1a – количество ошибок (КО) в задаче на зрительное сканирование; 2 – ВВ в субтесте на упорядочивание цифр; 2a – КО в задаче на упорядочивание чисел; 3 – ВВ в субтесте на упорядочивание букв; 3a – КО в задаче на упорядочивание букв; 4 – ВВ в задаче на ПВЗ; 4a – КО в задаче на ПВЗ; 5 – ВВ на скорость движения руки; U – тестовая величина по тесту Манна-Уитни; F – критерий Фишера; p – уровень значимости.

Таблица 4 – Результаты сравнения между группами мужчин и женщин младшего и старшего зрелого возраста в тесте Векслера.

	6		6а		7		7а		8	
	U	p	U	p	U	p	U	p	U	p
пол	671.0	0.885	674.5	0.917	630.5	0.551	674.5	0.917	615.0	0.548
возраст	646.0	0.685	462.5	0.016	631.0	0.565	511.0	0.060	620.5	0.616
	Chi2	p								
1x2x3x4	2.65	0.447	8.00	0.046	1.82	0.610	4.85	0.183	0.81	0.047
	8а		9		9а		10		10а	
	U	p	U	p	U	p	U	p	U	p
пол	617.0	0.584	570.0	0.361	509.5	0.113	585.0	0.595	599.5	0.722
возраст	399.5	0.003	504.0	0.096	280.0	0.000	535.5	0.269	396.5	0.007
	Chi2	p								
1x2x3x4	12.36	0.006	0.84	0.84	21.49	0.000	1.76	0.622	7.68	0.053

Примечание – пол – взаимодействие между группами мужчин и женщин; возраст – между группами молодого и старшего зрелого возраста; полХвозраст – взаимодействие между полом и возрастом; Переменные: 6 – максимальное количество запомненных элементов (МК) в первом субтесте; 6а – процент правильных ответов (ППО) в первом субтесте; 7 – МК во втором субтесте; 7а – ППО во втором субтесте; 8 – МК в третьем субтесте; 8а – ППО в третьем субтесте; 9 – МК в четвертом субтесте; 9а – ППО в четвертом субтесте; 10 – МК в пятом субтесте; 10а – ППО в пятом субтесте; U – тестовая величина по тесту Манна–Уитни; F – критерий Фишера; p – уровень значимости.

Результаты нейропсихологического тестирования согласуются с данными фМРТ-исследования, которое продемонстрировало значимо более высокую активацию и привлечение дополнительных зон мозга мужчинами по сравнению с женщинами. Таким образом, у мужчин молодого возраста по сравнению с женщинами эквивалентного возраста, с одной стороны, по данным нейропсихологического исследования наблюдалось более медленное выполнение задания, в котором нужно было быстро переключать внимание. А с другой стороны, по результатам фМРТ-исследования, у них обнаружилась большая активация префронтальных областей ЛП и ПП, теменной доли ПП и привлечение дополнительных зон мозга, таких как дополнительная моторная кора и островок ПП, что, вероятно, является отражением использования мужчинами больших мозговых ресурсов для выполнения данного типа задания. Выявленные половые различия могут быть связаны с разной структурной организацией мозга мужчин и женщин. Ingallhalikar с соавт. обнаружили, что в большом мозге у мужчин преобладают внутрислоушарные связи, а у женщин межполушарные и эта разница формируется и усиливается во время пубертатного возраста (Ingallhalikar et al. 2014). Также в одном из исследований у женщин были выявлены пропорционально большие объемы серого вещества по отношению к белому в теменной области и эта морфологическая особенность отрицательно коррелировала с выполнением теста на мысленное вращение фигур, в то время как мужчины имели большие объемы площади теменной области и эта морфологическая разница положительно коррелировала с тестом на вращение фигур (Koscik et al., 2009).

#### *Анализ связи между BOLD-сигналом и результатами нейропсихологических тестов*

В данном исследовании была выявлена связь между BOLD-сигналом при выполнении фМРТ-задания на ПВЗ и независимым психологическим тестом (Делис-Каплан), предназначенным для исследования ПВЗ, а именно 4-м субтестом. При более медленном выполнении данного субтеста отмечается увеличение активации в средней, нижней и верхней лобной извилинах ЛП, средней и верхней лобных извилинах ПП, дополнительной моторной

области билатерально, нижней теменной долилки и боковых затылочных извилинах ПП, а также корковых отделах мозжечка билатерально. При увеличении количества ошибок в данном субтесте наблюдается увеличение активации в верхней, средней и нижней лобной извилинах, дополнительных моторных областях, теменных долях, затылочных извилинах и мозжечке билатерально. Между другими нейропсихологическими заданиями и BOLD-сигналом не было обнаружено значимых корреляций. Таким образом, данная корреляция свидетельствует о том, что BOLD-сигнал в контрасте при выполнении разработанного фМРТ-задания на ПВЗ связан с переключением внимания между задачами и не является результатом других психологических характеристик. При этом повышение BOLD-сигнала в дорсолатеральных префронтальных областях и дополнительной моторной коре коррелировало с более медленным выполнением и увеличением количества ошибок в психологическом тесте на ПВЗ. Данные результаты могут говорить о том, что большая активация в данных областях мозга свидетельствует о больших трудностях и использовании больших мозговых ресурсов при выполнении фМРТ-задания на ПВЗ.

#### *Исследование эффекта повторного предъявления задания для фМРТ-исследования*

При анализе фМРТ-данных не было обнаружено никаких значимых различий в функциональной активности мозга между первым выполнением задания и вторым выполнением задания через 1,5-2 месяца (рисунок 3). При этом при выполнении задания на ПВЗ в группе здоровых испытуемых были выявлены те же зоны активации, которые обнаружены в основной группе добровольцев: в нижней и средней лобных извилинах, нижней теменной области, боковых затылочных извилинах, дополнительной моторной коре ЛП и ПП, а также корковых отделах левой и правой гемисферы мозжечка. Таким образом, результаты настоящего исследования поддерживают точку зрения о надежности повторного фМРТ-исследования и позволяют использовать данный подход для оценки воздействия реабилитационных программ у пациентов с церебральной патологией.

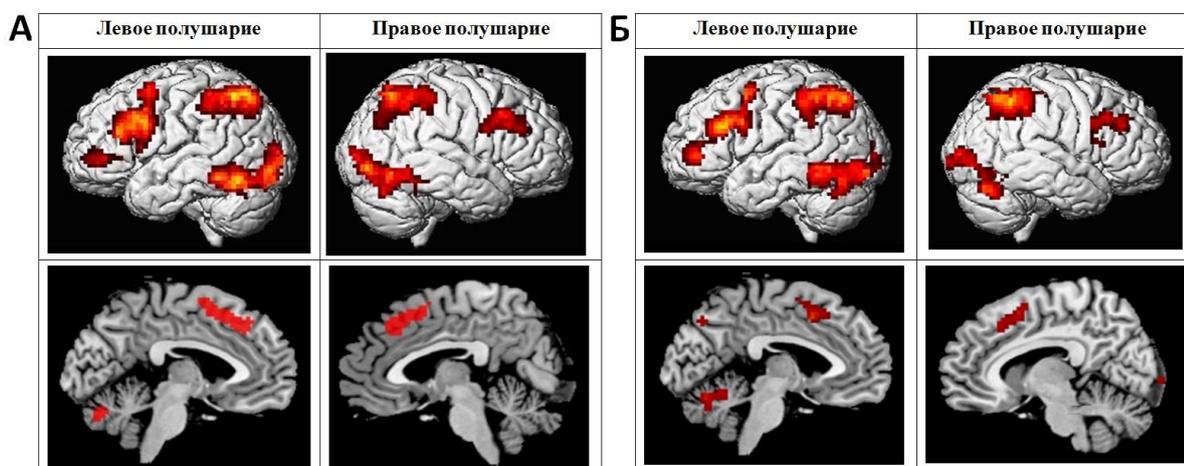


Рисунок 3 – Результаты фМРТ-исследования при выполнении задания на переключение внимания по сравнению с контрольным условием в группе здоровых испытуемых зрелого возраста (А – первое сканирование, Б – второе сканирование) ( $p(\text{unc}) < 0,001$ , с кластерной поправкой на множественные сравнения  $p(\text{FWE-corr}) < 0,001$ ).

*Особенности функциональной активности мозга при выполнении задания на произвольное переключение внимания у пациентов с локальными повреждениями мозга*

Из-за большого разнообразия зон повреждений мозга, вследствие патологических анатомических и физиологических изменений, а также разнообразий типов и степеней грубости нейропсихологических синдромов у пациентов, усредненные карты активации по группам пациентов не строились. Особенность клинической выборки такова, что не позволяет собрать однородные группы пациентов, к тому же принимая во внимание, что в клинической практике пациенты анализируются индивидуально, а не группой, и реабилитационная программа подбирается для каждого пациента отдельно, именно такой подход при анализе фМРТ-исследований у пациентов представляется наиболее оптимальным. Использование фМРТ-данных в сравнительном анализе индивидуальных случаев используется как в русскоязычных (Болдырева и др., 2010), так и в англоязычных публикациях (Martin et al., 2009; Hodgson et al., 2014; Heath et al., 2015). Таким образом, индивидуальные данные каждого пациента сравнивались с данными половой и возрастной группы нормы, к которой он относился.

На основе анализа паттернов активации пациенты были разделены на три группы.

В первую группу вошли пациенты с ярко выраженной асимметричной активацией (сильная активация в одном из полушарий по сравнению с другим) в лобных и теменных областях. Эту группу составили 4 пациента (из них 3 мужчин, возраст: 48, 49, 51 год и 1 женщина: 44 года), все перенесли ишемический инсульт. Продуктивность выполнения задания колебалась от низкой – 75-79% правильных ответов в задании на ПВЗ до высокой – 94% правильных ответов. Объем повреждения мозга варьировал от 20 до 128 см<sup>3</sup>. При этом у всех пациентов этой группы также наблюдалась дополнительная активация и в других областях головного мозга нехарактерная для их половой и возрастной группы нормы. Пример активации мозга пациента (мужчина, 48 лет) при выполнении задания представлен на рисунке 4А.

Вторую группу составили пациенты с очень низкой активацией головного мозга, преимущественно в лобных отделах, по сравнению со средними данными их половой и возрастной группы нормы. Эту группу составили 8 пациентов (из них 3 мужчин, возраст: 29, 54, 58 лет и 5 женщин, возраст: 39, 43, 54, 55, 64), из них два пациента перенесли геморрагический инсульт, остальные – ишемический инсульт. Продуктивность выполнения задания колебалась от низкой – 73-77% правильных ответов в задании на ПВЗ до высокой – 90 и выше % правильных ответов. Объем повреждения мозга варьировал от 21 до 117 см<sup>3</sup>. Также, характерным для этой группы являлось то, что у всех пациентов наблюдалась дополнительная активация и в других областях головного мозга, которые не являлись классическими при выполнении данного вида задания для их половой и возрастной группы нормы. Пример активации мозга пациента (женщина, 55 лет) при выполнении фМРТ-задания представлен на рисунке 4Б.

В третью группу вошли пациенты с очень высокой, по большей части диффузной активацией, затрагивающей большое количество дополнительных областей, которые не

наблюдались при выполнении этого задания в норме. Эту группу составили 8 пациентов (из них 2 мужчин, возраст: 32 и 63 года и 6 женщин, возраст: 40, 40, 42, 42, 43, 54). Два пациента из этой группы перенесли ишемический инсульт, один геморрагический, три пациента закрытая ЧМТ и два пациента нейроинфекцию. Продуктивность выполнения задания колебалась от низкой – 75% правильных ответов в задании на ПВЗ до высокой – 92 и выше % правильных ответов. Объем повреждения мозга варьировал от 16 до 117 см<sup>3</sup>. Также у всех пациентов этой группы наблюдалась дополнительная активация и в других областях головного мозга, которые не являлись классическими при выполнении данного вида задания в группе нормы. Пример активации мозга пациента (женщина, 42 года) при выполнении фМРТ-задания представлен на рисунке 4В.

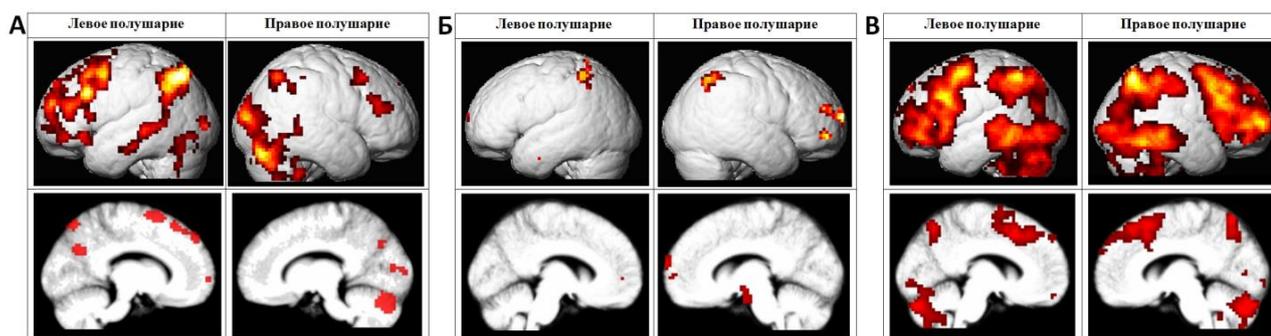


Рисунок 4 – Пример активации мозга пациентов при выполнении фМРТ-задания наложенное на объемный усредненный мозг 20 здоровых испытуемых принявших участие в основном исследовании; ( $p(\text{unc}) < 0,001$ , с кластерной поправкой на множественные сравнения  $p(\text{FWE-corr}) < 0,01$ ).

По результатам анализа было выявлено, что паттерны активации не зависели от качества выполнения задания, расположения очага повреждения, нейропсихологического статуса, возраста, количества времени прошедшего с момента возникновения повреждения мозга. Отличия между пациентами в распределении этих паттернов наблюдалось лишь в этиологии самого заболевания: пациенты с НМК вошли во все три группы, а пациенты с перенесенной нейроинфекцией и ЧМТ только в группу с диффузной активацией. Вариабельность паттернов активации у пациентов с перенесенным НМК может быть связана с различной локализацией очага и совокупности преморбидных факторов, в частности выраженности хронической ишемии головного мозга. Пациенты, перенесшие ЧМТ и нейроинфекцию, вошли только в последнюю группу с очень высокой, часто диффузной активацией головного мозга. Возможно, диффузность сигнала связана с характерными для данной патологии механизмами и патологическими реакциями мозга в ответ на ЧМТ и нейроинфекцию (Скоромец и др., 2014) и данный паттерн фМРТ-ответа может быть связан с эффектом компенсации.

У всех пациентов из трех групп при проведении первого фМРТ-исследования вначале курса реабилитации наблюдалась активация дополнительных зон мозга, которые не наблюдались при выполнении данного задания у здоровых испытуемых. Это может быть связано с несколькими причинами. Одной из причин может быть то, что задание на произвольное ПВЗ очень сложное для пациентов после локальных поражений мозга и для его выполнения привлекаются дополнительные мозговые ресурсы (появление дополнительной

активации при увеличении сложности задачи у группы нормы было показано в некоторых исследованиях (Tregellas et al, 2006)). С другой стороны это может отражать непродуктивную работу мозга при выполнении данной задачи (так как активация этих дополнительных областей не обнаруживается в группе нормы), и, таким образом, эта дополнительная активация может приводить к нарушениям в работе данной функции и влиять на протекание других ВПФ.

*Анализ результатов повторного выполнения задания в группе пациентов в конце курса реабилитационных мероприятий*

У всех пациентов отмечалась хорошая или значительная динамика восстановления ВПФ (в том числе произвольного внимания и речи) после курса направленной комплексной медико-психолого-педагогической реабилитации (кроме одной пациентки, состояние которой практически не изменилось). По данным фМРТ в первой группе после курса реабилитации отмечалось снижение активации в целом, при этом в ЛП активация больше стала соответствовать среднему нормативу половой и возрастной группы пациента, а также исчезла активация в дополнительных областях мозга. Во второй группе у пациентов после курса реабилитации снизилась или исчезла активация в дополнительных областях головного мозга, которые не являлись классическими при выполнении данного вида задания в группе нормы, увеличилась активация в зонах мозга, которые характерны для группы нормы. В целом, активация мозга при выполнении данного вида задания, особенно в лобных областях, в данной группе пациентов больше стала соответствовать среднему нормативу половой и возрастной группы, к которой относился пациент. Также в эту группу попала пациентка, у которой после курса реабилитационных мероприятий не отмечались улучшения ВПФ. После курса реабилитации активация мозга при выполнении данного задания у этой пациентки практически не изменилась. В третьей группе пациентов после курса реабилитации снизилась или исчезла активация в дополнительных областях головного мозга, которые не являлись классическими при выполнении данного вида задания в группе нормы, также снизилась активация в классических областях мозга в целом, особенно в лобных областях, и активация стала приближаться к среднему нормативу половой и возрастной группы, к которой относился пациент. Таким образом, у всех пациентов при успешной реабилитации активация мозга стала больше похожа на средние нормативы половой и возрастной группы, к которой относились пациенты. И, наоборот, в случае не успешной реабилитации не было получено оптимальных изменений фМРТ-паттернов активации. Все это свидетельствует в пользу того, что в мозге существуют оптимальные и наиболее функционально успешные паттерны активации определенных структур мозга, которые вовлекаются для выполнения поставленной задачи. При повреждении мозга эти функциональные связи разрушаются, что приводит к появлению разнообразной активации в зонах мозга, которые ранее активировались при выполнении данной функции и как следствие наблюдается нарушение в ее работе. В процессе реабилитации, когда поврежденная функция начинает восстанавливаться, активность мозга демонстрирует тенденцию к своему наиболее оптимальному функционированию (усиливается

или снижается активация в ключевых или рядом расположенных зонах и снижается активация в зонах мозга, которые классически не принимают участие при выполнении данной функции).

## **Выводы**

1. У здоровых испытуемых при выполнении задания на переключение внимания между задачами выявлены общие закономерности функционирования мозга для разных половых и возрастных групп – билатеральная активация в дорсолатеральных префронтальных областях, нижних теменных долях и боковых затылочных извилинах. По мере увеличения возраста у здоровых испытуемых обоего пола происходит изменение функционирования мозга от локальной формы активации к диффузной. При этом у женщин в промежутке между 20 и 40 и у мужчин между 20 и 50 годами в функциональной активности мозга при выполнении задания на переключение внимания между задачами не выявляется значимых изменений. При дальнейшем повышении возраста в обеих группах увеличивается активация данных областей мозга и наблюдается увеличение количества активированных зон мозга.

2. С увеличением возраста при выполнении задания на переключение внимания между задачами (по данным фМРТ) наблюдается увеличение объема активации, максимально проявляющееся в лобных областях, а также снижение объемов серого вещества (по данным VBM анализа), а при нейропсихологическом тестировании – увеличение времени выполнения задания.

3. При выполнении нейропсихологического теста на переключение внимания между задачами у женщин в промежутке от 20 до 50 лет, а у мужчин от 20 до 55 лет не выявляется значимых изменений, а при дальнейшем повышении возраста в обеих группах наблюдается увеличение времени выполнения данного задания.

4. У мужчин молодого зрелого возраста по сравнению с женщинами эквивалентного возраста при выполнении фМРТ-задания на переключение внимания между задачами выявлен больший прирост BOLD-сигнала в префронтальных областях билатерально, теменной доле правого полушария, а также активация в дополнительной моторной области и островке правого полушария, чего не наблюдалось у женщин. В отличие от этого в старшем зрелом возрасте между мужчинами и женщинами не выявлено значимых отличий. При этом женщины молодого возраста нейропсихологическое задание на переключение внимания между задачами выполняют быстрее, чем мужчины эквивалентного возраста.

5. VBM анализ в группе нормы (от 20 до 65 лет) выявил значимое снижение общего объема только серого вещества мозга при отсутствии снижений в белом с возрастом, однако достоверной корреляции между возрастным уменьшением объема серого вещества и нарастанием BOLD-сигнала с возрастом выявлено не было.

6. У пациентов с нарушениями произвольного внимания и речи при выполнении задания на переключение внимания между задачами было выявлено три паттерна активации, существенно отличающиеся от средних показателей группы нормы: выраженная асимметричная активация в лобных и теменных областях в одном из полушарий по

сравнению с другим; низкая активация головного мозга, преимущественно в лобных отделах; высокая, часто диффузная активация головного мозга.

7. У всех пациентов при фМРТ-обследовании в начале курса медико-психолого-педагогической реабилитации отмечались значительные отличия функциональной активности мозга от средних данных половой и возрастной группы нормы, к которой относился пациент, а также дополнительная активация в зонах мозга, которая не наблюдалась в группе нормы.

8. При повторном фМРТ-обследовании у пациентов с положительной динамикой восстановления высших психических функций, наблюдалась тенденция к нормализации функциональной активности мозга преимущественно в лобных областях, а также снижение или исчезновение активации в дополнительных областях головного мозга, не наблюдаемой у здоровых людей при выполнении задания на переключение внимания между задачами.

### **Заключение**

Данная работа была проведена вследствие практических запросов нейрореабилитационной клиники для эффективного восстановления больных перенесших различные локальные поражения мозга для дальнейшей работы по подбору и разработке более качественных направленных реабилитационных программ с учетом индивидуальных особенностей пациентов. В рамках данного исследования было разработано задание на исследование переключения внимания между задачами, которое позволяет в дальнейшем применять его на большей категории испытуемых, включая пациентов с органическими поражениями мозга, в том числе нарушениями речи, а также на людях с нарушением цветового восприятия и цветовой агнозией.

Результаты данного исследования позволили получить дополнительные сведения о функционировании мозга при переключении внимания между задачами у здоровых людей и выявили различия и сходства в организации процессов ПВЗ у людей разного пола и возраста, как на поведенческом, так и на физиологическом уровне. Также были выявлены специфические особенности активации мозга у пациентов с локальными поражениями мозга при выполнении задания на ПВЗ до проведения комплексной медико-психолого-педагогической реабилитации и их изменения после курса реабилитации.

### **ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Купцова С.В.** Половые различия в переключении внимания (фМРТ-исследование) // XVIII школа-конференция молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии, Москва, 29-30 октября 2014г. С.22.
2. **Купцова С.В.,** Иванова М.В., Петрушевский А.Г., Федина О.Н., Жаворонкова Л.А. Изменение индекса латерализации мозга с возрастом при выполнении задачи на переключение внимания // Когнитивный контроль, Коммуникация и Восприятие: Психологические и Нейробиологические Аспекты. Высшая Школа Экономики, Москва 4-6 декабря 2014. С.38-39.

3. **Купцова С.В.**, Иванова М.В., Петрушевский А.Г., Федина О.Н., Жаворонкова Л.А. ФМРТ-исследование переключения зрительного внимания у здоровых людей // Журнал высшей нервной деятельности. 2015. Т.65, №1. С.61-71.
4. **Купцова С.В.**, Иванова М.В., Петрушевский А.Г., Федина О.Н., Жаворонкова Л.А. Половые различия в способности к переключению зрительного внимания (фМРТ-исследование) // Физиология человека. 2015. Т.41, №6. С. 49-64.
5. **Купцова С.В.**, Иванова М.В., Петрушевский А.Г., Федина О.Н., Жаворонкова Л.А. Связь между возрастными морфологическими и функциональными изменениями мозга при выполнении задачи на произвольное переключение зрительного внимания // Четырнадцатая международная конференция Высокие медицинские технологии XXI века Материалы конференции 24-31 октября 2015г. Испания, Бендорм, С. 5-6. ISSN 2411-877X.
6. **Купцова С.В.**, Иванова М.В., Петрушевский А.Г., Федина О.Н., Жаворонкова Л.А. Возрастные изменения функционирования мозга у женщин зрелого возраста при выполнении задачи на произвольное переключение внимания // Когнитивная наука в Москве: новые исследования. Материалы конференции 16 июня 2015г. М.: ООО «Буки Веди». С. 232-237.
7. **Купцова С.В.**, Иванова М.В., Петрушевский А.Г., Федина О.Н., Жаворонкова Л.А. Половые и возрастные особенности функционирования мозга при выполнении задачи на произвольное переключение зрительного внимания (фМРТ-исследование) // Физиология человека. 2016. Т.42, №4. С. 15-26.
8. **Купцова С.В.**, Петрушевский А.Г., Федина О.Н., Жаворонкова Л.А. ФМРТ-исследование особенностей функциональной активности мозга при произвольном переключении внимания у пациентов с речевыми расстройствами // Медицинская визуализация. 2016. №4. С. 5-18.