

*В.Ф. Фокин, Н.В. Пономарева, Р.Н. Коновалов, М.В. Кротенкова,
Р.Б. Медведев, О.В. Лагода, М.М. Танащян*

ДИНАМИЧЕСКАЯ АСИММЕТРИЯ СЕТИ ПАССИВНОГО РЕЖИМА РАБОТЫ МОЗГА У БОЛЬНЫХ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

У 26 больных дисциркуляторной энцефалопатией исследовалось влияние некоторых видов динамической межполушарной асимметрии на состояние сети пассивного режима работы мозга (СПРМ). Были выбраны динамические асимметрии, связанные с билатеральным неравенством магистрального кровотока по внутренним сонным артериям, а также с асимметрией энергетического обмена в височных областях правого и левого полушарий головного мозга. Энергетический обмен определялся по показателям уровня постоянного потенциала головного мозга. Выбранные динамические характеристики функциональной асимметрии связаны с когнитивными функциями. С помощью однофакторного анализа были выделены кластеры, входящие в состав СПРМ и сопряженные с указанными динамическими характеристиками. Три из четырех таких кластеров были локализованы вблизи сагиттальной плоскости, разделяющей правое и левое полушария. Предполагается, что подобная локализация кластеров указывает на их возможность модулировать межполушарную передачу нервных импульсов и возможность оказывать влияние на когнитивные функции.

DYNAMIC ASYMMETRY OF THE DEFAULT MODE NETWORK OF THE BRAIN IN PATIENTS WITH DYSCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY

V. F. Fokin, N. In. Ponomarev, R. N. Konovalov, M. V. Krotenkova, R. B. Medvedev, O. V. Lagoda, M. M. Tanashyan

In 26 patients with dyscirculatory encephalopathy the influence of some kinds of dynamic interhemispheric asymmetry on the characteristics of the default mode network (DMN) was studied. Dynamic asymmetries associated with bilateral difference of the blood flow in the internal carotid arteries and the difference of the direct current potentials in temporal areas of the right and left hemispheres were selected. The direct current potentials were used to evaluate energy metabolism of the brain. Selected dynamic characteristics of functional asymmetry were associated with cognitive functions. The one-way analysis of variance (ANOVA) was used to determine clusters which localized in DMN and connected with these dynamic characteristics. Three of the four such clusters were localized near the sagittal plane separating the right and left hemispheres. It is assumed that such localization of clusters indicates their ability to modulate the interhemispheric transmission of nerve impulses and thereby influence cognitive functions.

Когнитивные возможности больных дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) закономерно снижаются (Суслина и др., 2007; 2009; Танащян, 2015). Это связывают, в первую очередь, с хроническими сосудистыми нарушениями головного мозга, приводящими к нарушению

нормальной нейродинамики. Исследование нейрофизиологических механизмов, обеспечивающих успешное выполнение высших психических функций, показало их тесную связь с нейросетями мозга, особенно с сетями пассивного режима. Изучение сетей пассивного режима работы мозга (СПРМ) выявило их

связь с мышлением, включая интеграцию когнитивных и эмоциональных функций, а также с неконтролируемыми мыслительными процессами (Селиверстова и др., 2015). В процессе когнитивного снижения у таких больных существенную роль играют также межполушарные коммуникации, которые с возрастом закономерно ухудшаются. Большую роль играет состояние билатерального кровотока, а также связанный с этим энергетический обмен в полушариях головного мозга. Ранее было показано, что на состояние когнитивных функций влияют динамические характеристики межполушарной асимметрии, особенно связанные с показателями энергетического обмена. К таким показателям относятся межполушарные характеристики энергетического обмена, определяемые по уровню постоянного потенциала (УПП) головного мозга, а также показатели билатерального кровотока по магистральным артериям головы. Возникло предположение, что распределенные в двух полушариях нейросети головного мозга, обеспечивающие когнитивные функции, также меняются под влиянием указанных выше динамических факторов асимметрии (Фокин и др., 2015; 2017; 2018 а, б). Речь идет в первую очередь про сеть пассивного режима работы мозга (default mode network). Исследование функциональной магнито-резонансной томографии (фМРТ) в состоянии покоя показало различную активность нейросетей

покоя в правом и левом полушариях (Tommasi, 2009; Saenger et al., 2012).

Задачей настоящего исследования была оценка взаимосвязи межполушарных характеристик энергетического обмена и магистрального кровотока с СПРРМ у больных ДЭ.

Методика

А. Испытуемые.

Исследования были выполнены на 26 больных ДЭ I–II стадии в возрасте от 50 до 80 лет, включая 5 мужчин и 21 женщину. Средний возраст испытуемых – $62,9 \pm 1,8$ лет. Пациенты с диабетом II типа и метаболическим синдромом исключались из выборки. Диагноз дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) устанавливался в соответствии с классификацией сосудистых поражений головного и спинного мозга, разработанной в НИИ неврологии РАМН в 1985 г при наличии основного сосудистого заболевания и рассеянных очаговых неврологических симптомов в сочетании с общемозговыми симптомами: головной болью, головокружением, шумом в ушах, снижением памяти, работоспособности и интеллекта. При этом заболевании наблюдается нарушение когнитивных функций. Обследованные больные ДЭ I и II стадии страдали от гипертонической болезни, и отличались друг от друга, в основном, по количественным характеристикам нарушения памяти, работоспособности,

раздражительности, проявлений стволовой симптоматики и т.д. Больные ДЭ II стадии, характеризующиеся повышенной раздражительностью и дизартриями, не включались в обследование (Суслина, Иллариошкин, Пирадов, 2007; Танащян и др. 2015). Все пациенты были правшами (Фокин, Пономарева, 2015).

Б. Регистрация медленной электрической активности головного мозга (*уровня постоянного потенциала - УПП*).

УПП у больных ДЭ измеряли на 5-канальном приборе «Нейроэнергокартограф» с помощью неполяризуемых хлорсеребряных электродов. Активные электроды размещали на голове по схеме 10x20, референтный электрод – на запястье правой руки.

Расположение электродов: вдоль сагиттальной линии – ниже-лобное (Fpz), центральное (Cz), затылочное (Oz) отведения; парасагиттально – височные отведения [T4(Td), T3(Ts)]. Определялась разность УПП между Td и Ts.

В. Дуплексное сканирование. Оценивалась линейная скорость систолического и диастолического кровотока в правой и левой внутренних сонных (ВСА. Цветовое дуплексное сканирование проводили на приборе Toshiba Viamo. Исследование характера, величины систолической линейной скорости кровотока (ЛСК) и индекса периферического сопротивления в

артериях проводилось по общепринятой методике с помощью линейного датчика с частотой 5,0-12,0 МГц.

Г. Исследование нейросетей покоя

Всем обследуемым проводилась функциональная МРТ-покоя головного мозга (фМРТ-П) в последовательности T2* для получения BOLD – сигнала на магнитно-резонансном томографе Magnetom Verio (Siemens, Germany) с величиной магнитной индукции 3,0 Тесла. Исследуемым предлагалась инструкция: максимально расслабиться, лежать спокойно с закрытыми глазами (для исключения стимулирования зрительного анализатора) и не думать ни о чем конкретном.

МРТ-данные обрабатывались при помощи анализа независимых компонент, в статистических программах GIFT 3,1 (Group ICA of fMRI Toolbox), а также в SPM12 на базе MATLAB. Для постпроцессорной обработки использовалось приложение Xjview.

В настоящем исследовании при анализе произвольно выбранных 20 независимых компонент была выделена сеть пассивного режима работы головного (СПРР, default mode network, DMN), состоящая из функционально связанных между собой отделов коры задних отделов поясной извилины/предклинья, медиальных отделов лобных долей и нижних отделов теменных долей, а также части височной области. СПРР отличается от других сетей тем, что ее активность значительно

повышается в состоянии покоя по сравнению с состоянием при выполнении когнитивных задач (деактивация), что наглядно характеризует наличие базовой активности нейронов головного мозга в состоянии покоя.

Д. Статистическая обработка

Связь латерализованных показателей, таких как асимметрия УПП в височных областях или преобладание систолической или диастолической скорости кровотока в правой или левой ВСА с отдельными областями СПРРМ оценивалась с помощью однофакторного дисперсионного

анализа (one-way ANOVA) с поправками на множественность сравнений. Использовался статистический пакет “Statistica-12”, а также приложение SPM-12 в среде MATLAB.

Результаты

Найдены достоверные различия в СПРРМ, полученные при сравнении групп больных ДЭ, различающихся по преобладанию латеральных характеристик в правом или левом полушарии. Так больные ДЭ с преобладанием УПП в правой или левой височной области отличаются по характеристикам bold-сигнала (Рис.1.).



Рис 1. Локализация взаимодействия СПРРМ с межполушарной разностью УПП в височных областях.

Справа внизу – цветовая шкала Т-критерия. Светлой окраской выделен кластер, активность вокселей в котором в данном участке сети зависит от характеристик межполушарных отношений УПП. Размер кластера, в вокселях, и структуры, входящие в кластер, представлены слева от ортогональных проекций мозга.

Если УПП выше в левой височной области, по сравнению с

правой, то bold-сигнал в области кластера (область Cuneus левого полушария) выше по сравнению с тем случаем, когда УПП выше в правом полушарии.

Билатеральное преобладание систолической скорости кровотока в правой или левой ВСА также оказывает влияние на некоторые участки СПРРМ (Рис.2)

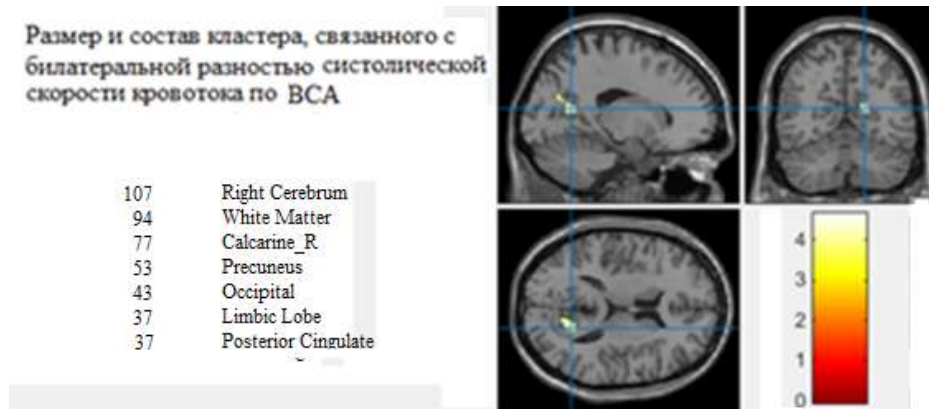
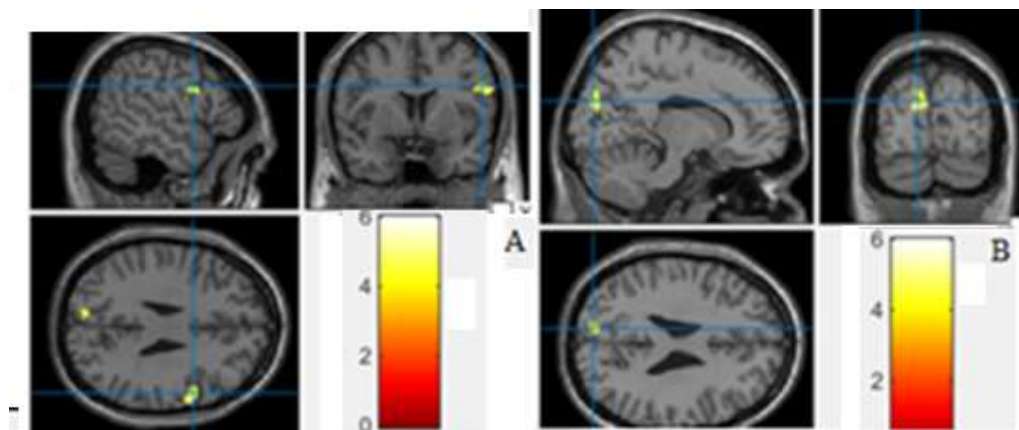


Рис.2. Локализация взаимодействия СПРРМ с билатеральной разностью систолической скорости кровотока по ВСА. Обозначения те же, что на Рис.1.

Если систолическая скорость кровотока выше в левой ВСА, то активность bold-сигнала в области кластера с остальными областями СПРРМ выше в области шпорной борозды правого полушария.

Аналогичная связь с СПРРМ имеет место с билатеральной разностью диастолической скорости кровотока по ВСА. Здесь выделяются два кластера, в правом и левом полушариях, Рис.3.



Размер и состав кластеров, связанных с билатеральной разностью диастолической скорости кровотока по ВСА

127	Frontal Lobe	103	Left Cerebrum
127	Right Cerebrum	100	Cuneus
91	Inferior Frontal Girus	100	Occipital Lobe
85	Precentral_R	56	White Matter
67	White Matter	53	Occipital_Sup_L
48	Grey Matter	47	Cuneus_L
35	Precentral Gyrus	42	Grey Matter

Рис.3. Локализация взаимодействия СПРРМ с билатеральной разностью диастолической скорости кровотока по ВСА в правом (А) и левом (В) полушариях.

Если диастолическая скорость кровотока выше в правой ВСА по сравнению с левой ВСА, то это сопровождается ростом bold-сигнала в области кластеров, расположенных в прецентральной извилине правого полушария и в затылочной области левого полушария.

Параметры кластеров, их статистические характеристики приведены в таблице.

Межполушарные показатели, влияющие на СПРРМ у больных ДЭ	Объем кластера k_E	$p_{FWECorr} < 0,05$	T	$p_{uncorrected}$	MNI координаты зон головного мозга, входящих в состав сети [x;y;z] mm mm mm
Межполушарная разность УПП	124	0,019	5,27	0,001	[-14;-84;20]
Билатеральная разность систолической скорости кровотока	107	0,032	4,63	0,001	[12;-68;18]
Билатеральная разность диастолической скорости кровотока	127	0,014	5,68	0,001	[54;-48; 26] A
	103	0,037	4,74	0,001	[-14;-84;20] B

Объем кластера (k_E) и семейная ошибка ($p_{FWECorr}$) относятся к анализу активности выделенного кластера, T-критерий и $p_{uncorrected}$ – показатели воксельного анализа. Вероятность ошибки для кластера зависит от его объема, чем больше кластер, тем меньше величина ошибки. Эту зависимость можно увидеть в таблице.

Обращает на себя внимание близость трех из четырех выделенных кластеров к сагиттальной линии. Вероятно, что выделенные кластеры находятся в областях, влияющих на транскаллозальную функцию благодаря тому, что нейроны в области кластеров могут быть источником транскаллозальных волокон или влиять на транскаллозальную передачу, благодаря чему осуществляется регуляция межполушарных отношений и, соответственно, когнитивных функций.

Обсуждение

Исследование взаимосвязи биомаркеров когнитивных функций и СПРРМ открывает новые перспективы в исследовании

нейрофизиологических механизмов когнитивных функций в норме и патологии. Это связано с тем, что, по мнению многих исследователей, СПРРМ и другие сети покоя, с одной стороны, влияют на когнитивные функции, с другой – являются довольно протяженными структурно-функциональным образованием, потенциально взаимодействующим с большим количеством афферентной информации, а также с вегетативными, васкулярными, метаболическими, гормональными и другими факторами. Интегративные возможности СПРРМ достаточно велики, особенно по сравнению с различными локальными образованиями мозга. Билатеральные и межполушарные характеристики динамической

асимметрии, будучи связаны с СПРРМ, оказывают влияние на когнитивные процессы. Многочисленные данные о связи биомаркеров динамической асимметрии, включая межполушарную разность УПП и билатеральную разность кровотока по магистральным артериям головы, были ранее опубликованы (Фокин и др., 2015; 2017; 2018 а, б.).

Долгое время полагали, что структурной основой функциональной асимметрии является асимметрия речевых областей коры и связанных с ней функций, затем появились данные о влиянии асимметрии вегетативных процессов на когнитивные функции (Craig, 2005). Несмотря на безусловную актуальность этой информации, вероятно, все или большинство динамических асимметрий могут являться частным случаем асимметрии нейросетей покоя. Как предполагает (Saenger et al., 2012) функциональная связность и объем серого вещества неравномерно распределены между полушариями внутри СПРРМ и других нейросетей, и что функциональные асимметрии у правой и левой не всегда определяется влиянием структурных асимметрий, но также и функциональными динамическими характеристиками. Подобной точки зрения придерживаются и другие авторы (Tomasi et al., 2010). Кроме того, патологическое строение СПРРМ ее асимметрий может быть причиной более выраженной клинической симптоматики при некоторых

неврологических заболеваниях (Hale et al., 2014).

Заключение

У больных дисциркуляторной энцефалопатией динамические характеристики межполушарной асимметрии оказывают влияние на когнитивные функции. К ним относится межполушарная разность УПП в височных областях, а также билатеральные разности систолической и диастолической скорости кровотока по ВСА. Эти динамические характеристики функциональной асимметрии связаны с СПРРМ. С помощью однофакторного анализа были выделены кластеры, входящие в состав СПРРМ и связанные с указанными динамическими характеристиками. Три из четырех таких кластеров были локализованы вблизи сагиттальной плоскости, разделяющей правое и левое полушария. Предполагается, что подобная локализация кластеров указывает на их возможность модулировать транскаллозальную передачу нервных импульсов, изменять межполушарные отношения и тем самым оказывать влияние на когнитивные функции.

Литература

1. Селиверстова Е.В., Селиверстов Ю.А., Коновалов, Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н. Реорганизация сети пассивного режима работы головного Р.Н. мозга у пациентов с болезнью Паркинсона: анализ индивидуальных компонент по данным фМРТ покоя. *Анналы клинической и экспериментальной*

- неврологии.- 2015.-Том 9. № 2, с. 4-9.
2. Суслина З.А., Иллариошкин С.Н., Пирадов М.А. Неврология и нейронауки – прогноз развития. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2007; 1(1): 5–9.
3. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 352 с.
4. Танащян М.М., Максимова М.Ю., Домашенко М.А. Дисциркуляторная энцефалопатия. Путеводитель врачебных назначений. Терапевтический справочник. 2015; 2: 1–25.
5. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Технология исследования церебральной асимметрии. В кн.: М.А. Пирадов, С.Н. Иллариошкин, М.М. Танащян (ред.) *Неврология XXI века. Диагностические лечебные и исследовательские технологии. Руководство для врачей.* М.: АТМО, 2015. Т.3: 350–375.
6. В.Ф. Фокин, Р.Б. Медведев, Н.В. Пономарева, О.В. Лагода, М.М. Танащян. Регуляция линейной скорости кровотока в парных магистральных артериях при когнитивной нагрузке у больных дисциркуляторной энцефалопатией// *Асимметрия.* 2017, Том 11, №3, с. 36-45.
7. Фокин В.Ф., Медведев Р.Б., Пономарева Н.В., Шабалина А.А., Лагода О.В., Танащян М.М. Латерализация билатерального кровотока по центральным и периферическим артериям при когнитивной нагрузке у больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Асимметрия.*-2018.-12, №2.- с. 74-84.
8. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Медведев Р.Б., Шабалина А.А., Танащян М.М., Лагода О.В. Вегетативное обеспечение когнитивных функций и функциональная асимметрия при нормальном старении и хронической сосудистой недостаточности -*Анналы клинической и экспериментальной неврологии.*- 2018- 12, Специальный выпуск. – с. 38-45.
9. Craig A.D. Forebrain emotional asymmetry: a neuroanatomical basis? *Trends Cog Sci* 2005; 9(12): 566–571. DOI: 10.1016/j.tics.2005.10.005. PMID: 16275155.
10. Hale T.S., Kane A.M., Kaminsky O., Kelly L., Tung K.L., Wiley J.F., McGough J.J., Sandra K., Loo S.K., Kaplan J.T. Visual network asymmetry and default mode network function in ADHD: an fMRI study// *Frontiers in Psychiatry.* 2018; 5, Article 81. doi: 10.3389/fpsy.2014.00081.
11. Saenger V.M., Barrios F.A., Martínez-Gudiño M.L., Alcauter S. Hemispheric asymmetries of functional connectivity and grey matter volume in the default mode network. *Neuropsychologia.* Volume 50, Issue 7, June 2012, Pages 1308-1315.
12. Tomasi, D., Volkow, N. D. (2010). Functional connectivity density mapping. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,* 107(21), 9885–9890.