

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И  
НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ РАН

На правах рукописи

**Купцова Светлана Вячеславовна**

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

03.03.01 – Физиология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Научный руководитель:  
доктор биологических наук,  
ведущий научный сотрудник  
Жаворонкова Людмила Алексеевна

Москва – 2017

## Оглавление

Введение .....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	14
1.1 Представление о функции переключения внимания и ее мозговой организации.....	14
1.1.1 Определение переключения внимания и модели управляющих функций и внимания .....	14
1.1.2 Мозговая организация функции переключения внимания .....	19
1.2 Возрастные и половые морфофункциональные особенности мозга при выполнении задач на произвольное переключение внимания .....	27
1.3 Особенности функционирования мозга в задачах на произвольное переключение внимания в клинике локальных поражений мозга.....	34
1.4. Обоснование выбора метода фМРТ для исследования переключения внимания.....	39
1.4.1 Метод фМРТ (достоинства и недостатки) .....	39
1.4.2 Задания для исследования функции произвольного переключения внимания с использованием метода фМРТ.....	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	45
2.1 Характеристика пилотной группы испытуемых.....	45
2.2 Характеристика группы добровольцев.....	45
2.3 Характеристика группы пациентов .....	46
2.4 Экспериментальная процедура исследований.....	47
2.5 Обработка полученных данных.....	53
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	58
3.1 Особенности морфофункционального обеспечения переключения зрительного внимания в группе здоровых испытуемых.....	58
3.1.1 Анализ поведенческих данных при выполнении фМРТ-задания в группе здоровых испытуемых .....	58
3.1.2 Анализ фМРТ-данных у здоровых испытуемых .....	61
3.1.3 Анализ связи морфологии мозга и BOLD-сигнала у здоровых испытуемых .....	78
3.1.4 Анализ результатов нейропсихологического тестирования у здоровых испытуемых .....	79

3.1.5 Анализ связи между BOLD-сигналом и результатами нейропсихологических тестов .....	84
3.1.6 Исследование эффекта повторного выполнения задания для фМРТ- исследования здоровыми испытуемыми.....	90
3.2 Особенности функциональной активности мозга при выполнении задания на произвольное переключение внимания у пациентов с речевыми нарушениями.	93
3.2.1 Анализ результатов выполнения задания на переключение внимания в группе пациентов в начале курса реабилитации .....	95
3.2.2 Анализ результатов повторного выполнения задания в группе пациентов в конце курса реабилитационных мероприятий.....	100
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	107
ВЫВОДЫ .....	126
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	130
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	150
Приложение .....	152

## Введение

Частым следствием поражений головного мозга являются различные нарушения двигательных и высших психических функций (ВПФ). Среди последних наиболее значимым и распространенным нарушением являются специфические речевые расстройства, которые в той или иной степени приводят человека к личной и социальной дезадаптации и часто являются одними из первых нарушений, отмечаемых самими пациентами и окружающими. Одну группу этих расстройств составляют афазии (Шкловский, Визель, 2000; Хомская, 2003; Кадыков и др., 2004; 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. По данным клинических исследований пациентов с локальными поражениями головного мозга, афазии являются следствием повреждения большого количества областей головного мозга: средней и верхней височных извилин, нижних теменных отделов и задней части нижней лобной извилины левого полушария (ЛП) (Лурия, 2000; Хомская, 2003). Другую группу составляют дизартрии – дефекты речи, проявляющиеся в расстройстве артикуляции, обусловленном параличом или парезом речевой мускулатуры. Согласно клиническим данным возникают при абсолютно разных очаговых поражениях мозга (коры ЛП и правого полушария (ПП), различных подкорковых структур головного мозга) (Визель, 2006).

Локальные поражения мозга, из-за которых возникают речевые нарушения, происходят часто вследствие различных заболеваний и травм мозга. Одной из наиболее частых причин являются инсульты головного мозга, возникающие вследствие сосудистых заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сердечно-сосудистые болезни занимают одно из первых мест среди заболеваний и смертности населения во всем мире (<http://www.who.int/ru/>). По данным национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ) (<http://nabiland.ru/>) только в нашей стране ежегодно фиксируется более 400 тысяч инсультов, из них большую долю составляют люди

трудоспособного возраста, из этого числа 60% лиц становятся тяжелыми инвалидами. С другой стороны, криминальная обстановка в стране, участие российских граждан в военных конфликтах значительно увеличивает количество больных с черепно-мозговой травмой (ЧМТ). А снижение иммунитета и большое количество осложнений после различных инфекционных заболеваний нередко приводит к менингоэнцефалитам.

Однако речевая функция редко нарушается изолированно и часто сочетается с нарушением других ВПФ, что сильно затрудняет восстановление данной категории больных и приводит к их еще большей инвалидизации (Шкловский, Визель, 2000; Купцова и др., 2014; Murray, 2002; Hula, McNeil, 2008; 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; Ivanova et al., 2014; Купцова и др., 2014). К УФ относятся 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). Это позволяет грамотно перераспределять ресурсы мозга для более качественного выполнения поставленной задачи. Таким образом, УФ играют одну из основных ролей в восстановлении различных утраченных и поврежденных ВПФ.

Наиболее частыми нарушениями УФ, которые отмечаются после локальных повреждений мозга, 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). Некоторые авторы считают, что

нарушения внимания вносят большой вклад в неспособность пациентов вернуться к работе, чем нарушения речи (Ramsing et al., 1991). Одной из 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 (task switching). То есть способность сознательно и быстро перемещать фокус внимания между разными задачами, операциями или умственными действиями (Miyake et al., 2000).

Однако, чтобы в дальнейшем можно было оценивать произвольное переключение внимания между задачами (ПВЗ) у пациентов, необходимо точно знать какие зоны мозга активируются при его осуществлении в норме. Для решения данной проблемы за последние годы были разработаны различные задания для исследования ПВЗ, которые используются в нейровизуализационных исследованиях, чтобы оценить функциональную активность мозга при реализации данной функции в норме (Kimberg et al, 2000; Sylvester et al, 2003; Morton et al, 2009; Yoshida et al, 2010; Nakun, Ravizza, 2012; Kim et al, 2012; Witt, Stevens, 2012; Gold et al, 2013). Но многие задания, используемые разными авторами, не всегда пригодны для исследования больных с локальными повреждениями мозга и с определенными когнитивными нарушениями такими как, например, нарушения речи. Большинство этих заданий содержат стимулы речевой модальности, и поэтому трудно будет сделать вывод, делает ли больной ошибки из-за нарушений речи или действительно из-за нарушений ПВЗ. Поэтому для больных с нарушениями речи, особенно важно, чтобы стимулы предъявлялись в сохранной у них зрительной модальности и не содержали речевого материала, так как данная функция нарушена у этой категории пациентов. Также большинство этих заданий длительны по времени, а у больных после локальных повреждений мозга уже через 15-20 минут монотонной нагрузки наступает истощение. Поэтому все это предполагает разработку дополнительных методических приемов.

Изучение особенностей нарушения УФ и ее влияние на восстановление речевой многогранна и не исчерпывается только пониманием того, какие зоны

мозга принимают участие в реализации одной и другой функций. В настоящее время также недостаточно изучены возрастные и половые аспекты, влияющие на функционирование мозга при выполнении заданий на УФ. Нейропсихологические исследования показали, что в задачах на УФ, в которых исследуется 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., 2015). В свою очередь, результаты исследований 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 (Raz et al., 1998). Однако наряду с существующими исследованиями, которые посвящены половым и возрастным различиям у людей группы нормы, недостаточно знаний о том, как происходят возрастные перестройки функциональной активности мозга при реализации функции ПВЗ у здоровых людей 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 об УФ 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.

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

Получены 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 лучше понять функциональные перестройки мозга, происходящие в зрелом возрасте, при реализации функции ПВЗ.

Полученные объективные данные помогают лучше понять механизмы 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.

### **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.

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, текущие заболевания, наличие проблем со зрением и т.д.).
2. Определение ведущей руки с помощью теста Аннет (Бизюк, 2005).
3. Нейropsychологическое тестирование на оценку памяти и управляющие функции (D-KEFS Trail Making Test (Delis et al., 2001); Wechsler Memory Scale (Kaplan et al., 1991)).

4. 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.

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

1. Комплексное нейропсихологическое обследование с использованием проб, предложенных А.Р.Лурия (Лурия, 2000), на определение нарушений ВПФ, "Методики 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.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Представление о функции переключения внимания и ее мозговой организации

#### 1.1.1 Определение переключения внимания и модели управляющих функций и внимания

Способность к осуществлению целенаправленных форм поведения, а также управлению собственной активностью, дает возможность человеку сознательно организовывать свою деятельность. В своей общей структурно-функциональной модели работы мозга А.Р.Лурия (Лурия, 2002) выделил эту способность в отдельный функциональный блок – блок программирования, регуляции и контроля сложных форм деятельности. Позднее в отечественной традиции стали использовать термин управляющие функции (Ахутина, Пылаева, 2008), в зарубежной – этому понятию соответствует термин executive functions (Lezak et al., 2012). Благодаря успешной работе УФ поведение человека становится целенаправленным, контролируемым, произвольным, саморегулируемым (Lezak et al., 2012). Lezak с соав. отделяют УФ от когнитивных следующим образом: когнитивные функции относятся к аспектам обработки информации (то есть к тому, как много человек знает, что он может делать и т.д.), УФ имеют отношение к тому, как реализуется поведения (например, будет ли человек делать что-то, и если будет, то, как и когда). Согласно этой модели Lezak с соав. выделяют четыре главных класса когнитивных функций: (1) рецептивные функции (*receptive functions*), которые включают способности выбирать, приобретать, классифицировать и интегрировать информацию; (2) память и научение (*memory and learning*), к которым относятся хранение и извлечение информации; (3) мышление (*thinking*), к которой относится умственная организация и реорганизация информации; (4) экспрессивные функции (*expressive functions*), а именно способы, с помощью которых передается информация. Таким образом, к когнитивным функциям относят праксис, гнозис, память, речь, мышление. К УФ

Lezak с соав. относят функции, которые имеют следующие четыре компонента: (1) воля (*volition*); (2) планирование и принятие решения (*planning and decision making*); (3) целенаправленное действие (*purposive action*); (4) эффективное выполнение (*effective performance*). Таким образом, к УФ относят планирование, постановку целей, составление последовательности действий и инициацию действий; контроль результатов; произвольное непрерывное внимание; произвольное переключение внимания; принятие решения; изменение стратегии поведения; разрешение противоречий между целями.

Также в литературе УФ часто называют метакогнитивными, так как они обеспечивают организацию когнитивной деятельности в целом (Баарс, Гейдж, 2016). Lezak с соав. отмечают, что даже при различных нарушениях когнитивных функций, до тех пор, пока сохранны УФ, человек может быть независимым и продуктивным в своей деятельности. И наоборот, даже при незначительных нарушениях УФ, при этом неважно насколько сохранны когнитивные функции, человек может быть неспособен больше успешно управлять своим поведением и выполнять необходимую деятельность независимо, или поддерживать нормальные социальные взаимоотношения. Более того, УФ могут напрямую влиять на когнитивные функции, разрушая стратегии выполнения, планирования, отслеживания ошибок во время выполнения действий и нарушая выполнение текущей деятельности (Lezak et al., 2012).

В своей модели Miyake и Friedman (Miyake et al., 2000) выделили три наиболее часто упоминаемые в литературе УФ: переключение между задачами или умственными операциями (*shifting between tasks or mental sets*), коротко назвав это «переключение» (*shifting*), к которому авторы относят многочисленные исследования объединенные общим термином переключение внимания («*attention switching*»), и более узким термином переключение внимания между задачами («*task switching*»); обновление содержания рабочей памяти (*updating and monitoring of working memory representations*), или, коротко, «обновление» (*updating*) и торможение доминантного стимула (*inhibition of dominant or prepotent responses*), или «торможение» (*inhibition*). Особенно распространенными

методиками для исследования управляющих функций являются задания на ПВЗ или умственными операциями (task switching) (Dove et al., 2000), то есть способность сознательно и быстро перемещать внимание между ними (Miyake et al., 2000). Также функция ПВЗ часто нарушается у людей после различных локальных повреждений мозга (Lezak et al., 2012).

Posner и Petersen в 1990 году опубликовали одну из наиболее известных работ по изучению произвольного внимания (Posner, Petersen, 1990), расширив и дополнив свою модель в более поздней работе в 2012 году (Petersen, Posner, 2012). Они выделили три отдельные нейронные сети внимания: оповещающая (*alerting*), ориентирующая (*orienting*) и управляющая (*executive*). Оповещающая сеть внимания анатомически расположена в стволе мозга и ПП и необходима для поддержания состояния напряженности, бдительности и активности для выполнения текущей деятельности. Активность этой сети авторы связывают с нейромодулятором норепенифрином, указывая на то, что предупреждающий сигнал сопровождается активностью в голубом пятне (источнике норепенифрина) и блокируется гуанфацином и клонодином (которые снижают высвобождение норепенифрина). Ориентирующая сеть расположена в основном в теменной области (авторы ее относят к задней сети внимания или восходящей (*bottom-up*)) и необходима для восприятия новых неожиданных объектов. В более поздней работе авторы указывают на участие в этой сети так же и лобных областей, а именно фронтального глазодвигательного поля (*frontal eye field*) и нижней теменной борозды. Эта сеть связана с ориентацией на внешние стимулы и благодаря ей, при появлении нового или непонятного стимула, возможно переключение фокуса внимания на другой объект или характеристики объекта. Переключение происходит с участием височнотеменной связки и вентральной лобной коры. Активность этой сети авторы преимущественно связывают с нейромодулятором ацетилхолином. Управляющая сеть, в которую в основном входят лобные доли и передняя поясная кора, участвует в принятии решения (это передняя или нисходящая сеть внимания (*top-down*)). В более поздней работе авторы выделяют две разные управляющие сети: (1) латеральные лобные и

теменные области (лобнотеменная система контроля (frontoparietal system)); (2) медиальные лобные области, а именно передняя поясная кора (цингулярно-оперкулярная система контроля (cingulo-opercular control system)). Эти две управляющие системы действуют относительно независимо друг от друга и создают нисходящую систему контроля. Цингулярно-оперкулярная система контроля отвечает за поддержание внимания во время выполнения задачи и выступает в качестве стабильного фонового поддержания выполнения задачи в целом. Лобно-теменная система, напротив, участвует в ПВЗ, в инициации действия и корректировки выполнения задачи в режиме реального времени. Это подтверждается и данными полученными на пациентах с локальными повреждениями мозга. Повреждения медиальной лобной области часто приводят к акинетическому мутизму, при котором пациенты способны выполнять целенаправленные действия, но не делают этого. С другой стороны, пациенты с повреждением дорсолатеральных префронтальных областей мозга демонстрируют большое количество персевераций с неспособностью переключиться с выполнения одного действия на другое.

Corbetta с соавторами (Corbetta et al, 2008) в своей модели делят лобно-теменную сеть внимания на две разные корково-корковые нейрональные сети: дорсальную и вентральную. Дорсальная фронтопариетальная сеть (или дорсальное внимание) дает возможность выбора сенсорных стимулов основанных на внутренних целях или ожиданиях и связывает их с подходящими моторными ответами (также это внимание еще называют: целеуправляемое (goal-driven attention), эндогенное (endogenous) или нисходящее (top-down)). В эту сеть входит дорсальная теменная кора, преимущественно внутритеменная борозда, верхняя теменная область и дорсальная фронтальная кора вместе с предцентральной бороздой рядом с фронтальным глазодвигательным полем. Вентральная фронтопариетальная сеть (или вентральное внимание, которое также называют экзогенное (exogenous) или восходящее (bottom-up)) реагирует на необходимые, поведенчески значимые и неожиданные стимулы в окружающей среде при ненаправленном внимании (стимульно-ведомым (stimulus-driven attention)).

Области вентральной фронтопариетальной сети включают: височнотемennую связку, верхнюю височную борозду и извилину, нижнюю теменную область и вентральную лобную кору. Эти две системы динамически взаимодействуют друг с другом, чтобы определить, когда и на что обращать внимание.

Отечественные представления об управляющей системе опираются на модель трех блоков А.Р.Лурия (Лурия, 2002). В своей модели Лурия выделил три блока мозга, в которой третий функциональный блок он называл блок программирования, регуляции и контроля сложных форм деятельности. Purdy (Purdy, 2011) в своем обзоре моделей УФ проводит параллели между существующими современными моделями УФ и представлениями луриевской нейропсихологической школы. Она описывает главные компоненты УФ, выделенные Лурия, такие как, ожидание (установление реалистичных ожиданий, понимание последствий), планирование (организация), управление (гибкость, переключение, поддержание заданной цели) и контроль (мониторинг деятельности, контроль ошибок). А также указывает на то, что ряд западных моделей УФ очень схожи с третьим блоком мозга Лурия. Например, модель УФ Stuss and Benson (описание взято из работы Purdy) и модель Lezak (Lezak et al, 2012), хотя терминология в этих моделях различна. Stuss and Benson описывают УФ, как инициацию поведения, за которым следует планирование, упорядочивание и организация. Эти три субпроцесса очень похожи на планирование и управление, которые описал Лурия. Модель Lezak еще более схожа с третьим блоком мозга Лурия. В своей модели она предложила четыре необходимых компонента УФ, которые обсуждались выше, это воля; планирование и принятие решения; целенаправленное действие; эффективное выполнение. Тем не менее, несмотря на разные модели и терминологию, ПВЗ выделяют как необходимую УФ и в различных моделях относят к компоненту управления.

### 1.1.2 Мозговая организация функции переключения внимания

А.Р.Лурия (Лурия, 2002) отмечал, что наиболее существенной анатомической частью блока программирования, регуляции и контроля сложных форм деятельности являются префронтальные отделы мозга. На это же указывают и авторы западных моделей УФ (Miyake et al, 2000; Miller, Cohen, 2001; Lezak et al, 2012). Эта часть лобной коры достигает наибольших размеров у приматов и людей (Бер, Фротшер, 2009) и занимает у человека до трети всей поверхности больших полушарий, располагаясь впереди от премоторной коры и дополнительной моторной области (Fuster, 2001). Префронтальные отделы относятся к третичным полям коры (полифункциональные ассоциативные зоны (Бер, Фротшер, 2009)), в которых больше всего развит IV внутренний зернистый (или внутренний гранулярный) слой, состоящий из мелких короткоаксонных звездчатых нейронов, небольшого числа пирамидных нейронов и тонких межнейронных волокон (Поляков, 1973; Циркин, Трухина, 2001). Роль этих клеток практически полностью сводится к интеграции возбуждений, приходящих из разных отделов мозга (Лурия, 2002). Префронтальная область обширно связана с остальными отделами мозга, как с нижележащими образованиями, так и практически со всеми отделами переднего мозга. Благодаря такому взаимодействию префронтальные отделы могут обрабатывать как преходящую афферентацию из этих областей, так и оказывать организующее и регулирующее влияние на эти отделы с помощью соответствующих эфферентных импульсов (Циркин, Трухина, 2001; Лурия, 2002).

На сегодняшний день существует три способа анатомического выделения префронтальной коры, которые очерчивают примерно одинаковые зоны мозга (Баарс, Гейдж, 2016):

1 – на основе типов нейронов и их связей. Таким образом, в префронтальной коре выделяют следующие поля Бродмана: 8, 9, 10, 11, 12, 13, 44, 45, 46 и 47. Эти поля характеризуются преобладанием гранулярных клеток в IV слое;

2 – на основе подкорковых проекций. Области префронтальной коры получают проекции от дорсомедиального ядра таламуса. Их связь насколько тесна, что часто говорят о таламокортикальной системе. Дорсомедиальное ядро таламуса является точкой схождения информации внутри специфических таламических ядер.

3 – на основе биохимических проекций. Префронтальная кора получает проекции от мезокортикальной дофаминергической системы.

Внутри префронтальной коры выделяют несколько анатомических зон (Мачинская, 2015; Баарс, Гейдж, 2016; Ward, 2010):

1 – латеральная поверхность, которая лежит кпереди от премоторной области (поле 6 по Бродману) и фронтального глазодвигательного поля (поле 8), находится ближе всего к черепу и включает примерно следующие поля по Бродману: 9, 44–46, латеральная часть поля 47. Однако многие авторы фронтальное глазодвигательное поле (поле 8) также относят к латеральной поверхности префронтальной области (Мачинская, 2015; Баарс, Гейдж, 2016). Латеральную поверхность делят на вентролатеральную префронтальную кору (поля 44, 45, 47) и дорсолатеральную префронтальную кору (поля 9, 46). Эти две половины разделены между собой нижней лобной бороздой;

2 – медиальная поверхность, находится между двумя полушариями над мозолистым телом и передней частью поясной коры (anterior cingulate cortex), к ней относят 25 поле по Бродману, а также медиальную поверхность 8 и 9 поля и часть поля 12. Стоит отметить, что анатомически переднюю поясную кору не относят к префронтальной коре, хотя она и играет важную роль в УФ. Но, как справедливо заметила в своей статье Мачинская Р.И. (Мачинская, 2015), если в качестве анатомического критерия взять связь префронтальной коры с медиодорзальным ядром таламуса, то это позволяет включить в ее состав и переднюю поясную кору (поля 24 и 32) и кору задней части орбитальной поверхности (поля 11, 13 и 14). Такое включение позволило бы преодолеть неопределенность при сопоставлении данных разных экспериментальных

исследований и морфофункциональных свойств у обезьян и человека (Мачинская, 2015).

3 – орбитальная поверхность (также ее называют вентромедиальной и орбитофронтальной) лежит над орбитами глаз (*orbits of the eyes*) и носовой полостью, примерно включает орбитальную часть поля 47, а если учесть замечание Мачинской, то и поля 11, 13 и 14;

4 – лобный полюс, поле 10 по Бродману.

Латеральная поверхность префронтальной коры более сильно связана с обработкой сенсорной информации, чем орбитофронтальная поверхность. Она получает зрительную, соматосенсорную и слуховую информацию, так же как и информацию от мультимодальных областей, которые объединяют информацию от сенсорных систем. В свою очередь медиальная и орбитофронтальная поверхность более тесно связана с медиальной поверхностью височных областей, структур ответственных за долговременную память и обработку эмоций (Ward, 2010).

В большинстве работ исследующих ПВЗ отмечается вовлечение латеральной поверхности префронтальной коры (Dove et al, 2000; Sylvester et al, 2003; Kim et al, 2012; Witt, Stevens, 2012; Gold et al, 2013). При этом в большинстве литературных источников отмечается двухсторонняя активация дорсолатеральных префронтальных областей (Dove et al, 2000; Sylvester et al, 2003; Morton et al, 2009; Witt, Stevens, 2012; Gold et al, 2013). Согласно данным, представленным в специализированной литературе, дорсолатеральная префронтальная область отвечает за выбор подходящего поведения (*guide the selection of appropriate behaviors*) (Wager et al, 2004), координирует выполнение двойных задач (таких заданий, когда две разные задачи должны выполняться одновременно) (Koechlin et al, 1999), участвует в поддержании и контроле за отдельными компонентами задачи до того, как будет дан необходимый ответ, в программировании и выборе нужной операции, может подавлять доминантный стимул и регулировать выбор альтернативного ответа (Sylvester et al, 2003), активность в этой зоне усиливается при необходимости многократного

обновления информации и удержании определенной последовательности событий (Wager, Smith, 2003), участвует в произвольном, или как его еще называют управляющем, внимании (как в непрерывном внимании, так и в перемещении фокуса внимания между задачами и объектами) (Баарс, Гейдж, 2016).

В ряде работ указывается на то, что оба полушария вносят вклад в процесс произвольного переключения внимания, но по-разному. В обзоре Leh с соавт. отмечается, что дорсолатеральная префронтальная область ЛП активируется в основном при смене стратегии деятельности, а область ПП связана с отслеживанием результатов предыдущих действий (Leh et al., 2010). Также, Ward в своем обзоре указывает на то, что, вероятно, левая префронтальная кора участвует в подготовке к выполнению следующей задачи, в то время как правая в подавлении предыдущей (Ward, 2010).

Таким образом, префронтальные области относятся к третичным полям коры, которые надстроены над всеми остальными областями и выполняют универсальную функцию общей регуляции поведения. У взрослого человека с полностью нормально сформировавшимися высшими психическими функциями ведущую роль занимают третичные зоны коры. Эти зоны управляют работой вторичных, а при поражении последних оказывают компенсирующее влияние (Лурия, 2002), позволяя грамотно перераспределять ресурсы мозга для более качественного выполнения поставленной задачи. При этом к основным функциям дорсолатеральных префронтальных областей относятся планирование и выработка стратегий поведения, отслеживание результатов деятельности, подавление нерелевантных стимулов, переключение на другую задачу.

Наряду с префронтальными областями, согласно современным данным и моделям, в реализации УФ принимают участие и другие области мозга. Во многих исследованиях изучающих УФ, а именно функцию произвольного внимания, отмечается активация лобно-теменной сети (Diwadkar et al, 2000; Petrides, Pandya, 2002; Wager et al, 2004). Эту сеть в отечественной литературе еще называют фронтопариетальной системой внимания (Мачинская, 2015). В литературе подчеркивается, что данная сеть активируется при выполнении задач

на произвольное внимание (Corbetta, 1998; Ptak, 2011), а зоны расположенные вокруг внутритеменной борозды в ряде работ рассматриваются в качестве ключевых в этой системе, которые необходимы для обеспечения переключения внимания (Posner, Petersen, 1990; Posner, Fan, 2008). В большинстве исследований, посвященных изучению именно переключения внимания, отмечается преимущественно двухсторонняя активация нижней теменной области (Wager et al, 2004; Morton et al, 2009; Hakun, Ravizza, 2012; Kim et al, 2012; Witt, Stevens, 2012; Gold et al, 2013). Все авторы склоняются к единому мнению, что нижняя теменная область, в основном рядом с внутритеменной бороздой, принимает участие в обеспечении функции внимания, и в том числе переключения.

К теменным областям, входящим в эту сеть, относят заднюю часть теменной доли (примерно 7, 39 и 40 поля по Бродману) (Мачинская, 2015). Эти области относят к третичным корковым полям (полифункциональные ассоциативные зоны), которые отвечают за интеграцию афферентных потоков разных сенсорных систем для выполнения сложных действий (Бер, Фротшер, 2009). Большинство нейронов этой области реагируют на стимулы двух или трех сенсорных модальностей, а часть клеток возбуждаются лишь комплексом (ассоциацией) разносенсорных стимулов (Циркин, Трухина, 2001). В этой доле происходит восприятие целостного образа предмета, а также пространственно-временных отношений между предметами, что становится возможным благодаря нейронным группировкам в этой области, в которых происходит конвергенция афферентных импульсов разных модальностей (Циркин, Трухина, 2001). Считается, что задняя теменная область кодирует информацию об окружающем мире, содержит таксономическую классификацию всех существующих вещей и помогает относить различные объекты к определенным категориям (Баарс, Гейдж, 2016).

Теменные области связаны с лобными ассоциативными волокнами (ассоциативные волокна связывают различные корковые поля в пределах одного полушария), благодаря чему нервные импульсы могут быстро переходить из

одной области коры в другую (Бер, Фротшер, 2009). Задненижние отделы теменной доли и задненижние отделы лобной доли связаны между собой волокнами, идущими в составе верхнего продольного пучка (*fasciculus longitudinalis superior s. fasciculus arcuatus*), который является самым развитым из ассоциативных пучков, основная масса этого пучка проходит над островком (Пуцило и др., 2007). Этот пучок делится на три части: 1 – соединяет верхнюю теменную кору (поле 7) с дорсальной премоторной (поле 6) и дорсальной префронтальной областями (поля 8 и 9); 2 – соединяет нижнюю теменную кору (поля 39 и 40) с дорсолатеральной префронтальной корой (поля 8, 9 и 46) и средней частью премоторной коры (поле 6); 3 – соединяет надкраевую извилину (поле 40) с вентролатеральной (поле 44) и дорсолатеральной префронтальной корой (поле 46) (Ptak, 2011). Согласно Ptak нижняя теменная кора участвует в инициации переключения внимания, когда нужно прервать текущую деятельность и переориентировать внимания на другую, и, таким образом, благодаря взаимодействиям между лобными и теменными областями становится возможным произвольное избирательное внимание (Ptak, 2011).

В литературе выделяют два механизма внимания (были описаны выше в обсуждении моделей УФ и внимания), которые задействуют разные зоны теменной коры (Shomstein, 2012): нисходящий и восходящий. Нисходящий механизм возникает при направленной деятельности и регулируется целенаправленным поведением, а восходящий возникает при неожиданном стимуле, который привлекает внимание и, таким образом, является стимульно-ведомым. Области наиболее часто активирующиеся при нисходящем механизме расположены в дорсальной части теменной коры. К этим областям относят нижнюю теменную дольку, дорсомедиальную область верхней теменной доли и медиальную область предклинья. Дорсальные области теменной коры активируются в задачах на произвольное переключение внимания. В область, активирующуюся при восходящем механизме, входит вентральная теменная кора, к ней относится височно-теменная связка. Эта область активируется на неожиданные, новые, редкие события независимо от модальности стимула,

участвует в переключении внимания обусловленном стимулом (Shomstein, 2012). Предполагается, что роль вентральной теменной коры состоит в прерывании текущей деятельности и в создании возможности переключения внимания на другой объект, а само переключение внимания происходит при участии дорсальной теменной коры (Shomstein, 2012).

Таким образом, наряду с префронтальными областями, одна из ведущих ролей в функции переключения внимания отводится задней части теменной коры. Эта область также относится к третичным полям коры, и отвечает за интеграцию афферентных потоков разных сенсорных систем. Разные зоны этой области участвуют в обеспечении двух разных механизмов переключения внимания: целенаправленное произвольное переключение внимания и непроизвольное переключение внимания, обусловленное стимулом. Префронтальные и теменные зоны взаимодействуют между собой и формируют лобно-теменную сеть внимания.

В различных работах выделяются и другие области мозга, активирующиеся при выполнении задач на произвольное переключение внимания. T.D.Wager и соавт. провели мета-анализ нейровизуализационных исследований на переключение внимания при использовании зрительного материала и, наряду с префронтальными и теменными областями, выявили активацию в затылочных областях головного мозга (Wager et al, 2004). Подобные результаты были получены и в ряде других исследований при изучении переключения внимания с использованием зрительного материала (Kimberg et al, 2000; Sylvester et al, 2003; Nakun, Ravizza, 2012; Kim et al, 2012). Привлечение затылочных зон зрительной коры при произвольном переключении внимания при использовании зрительного материала, скорее всего, обусловлено тем, что в функцию этой области входит восприятие форм и характеристик объектов, а так же обработка зрительно-пространственной информации (Kamitani et al, 2006). Помимо этого в некоторых работах была выявлена активация дополнительной моторной области (Dove et al, 2000; Morton et al, 2009; Witt, Stevens, 2012). Предполагается, что эта зона участвует в процессах, когда требуется изменить реакцию и затормозить ответ на

предыдущий стимул (Crone et al, 2006), а не только при планировании выполнения двигательного задания (Болдырева и др., 2013). Наряду с этим, в одном из исследований, было обнаружено, что в задачах на переключение внимания, в которых использовались подсказки о сохранении или изменении ответа, BOLD-сигнал в этой области повышался, в то время как в отсутствие переключения, такого не происходило (Monsell, 2003).

Рядом исследователей была сделана попытка выяснить вклад различных областей мозга, которые активируются при произвольном переключении внимания и не относятся к классической лобно-теменной сети внимания. Например, часть авторов высказывает предположение, что медиальные лобные области (дополнительная моторная кора) ответственны за перераспределение связки стимул-реакция (то есть, какую кнопку нажимать), в то время как латеральные лобные области вовлечены в выбор текущего правила (то есть, выполнять первую задачу или вторую) (Rushworth et al, 2002). Другая группа исследователей пыталась разграничить роль передней поясной коры и латеральной префронтальной области. Они сравнили выполнение двух типов задач: двойных задач (dual-tasking) и задач на переключение внимания между задачами (task switching). Передняя поясная кора была более активна в двойных задачах, а левая дорсолатеральная префронтальная область в задачах на переключение внимания между задачами (Dreher, Grafman, 2003).

Таким образом, переключение внимания осуществляется сложной разветвленной нейрональной сетью, состоящей из разных областей мозга, в которых ключевую роль играют третичные зоны задних префронтальных и задних нижнетеменных отделов, как левого, так и правого полушария. Помимо этого, в процессах переключения внимания могут принимать участие затылочные области, дополнительная моторная кора обоих полушарий.

## **1.2 Возрастные и половые морфофункциональные особенности мозга при выполнении задач на произвольное переключение внимания**

За последние несколько десятков лет значительно возросла продолжительность жизни людей и в разных странах она сейчас составляет от 60 лет и выше (<http://www.who.int/ru/>). Таким образом, насчитывается большое количество людей старшего зрелого и пенсионного возраста, что вызывает значительный интерес к исследованию возрастных особенностей ВПФ. На данный момент показано, что большое количество факторов коррелируют с изменением ВПФ с возрастом. Среди них отмечают, например, высшее образование, которое уменьшает риск возникновения деменции (Wilson et al, 2009), активный образ жизни и регулярная физическая активность, которые поддерживают и сохраняют ВПФ, а в некоторых случаях, как было показано, даже способны их улучшить (Angevaren et al, 2008; Sofi et al, 2011), эмоциональный комфорт, хобби и различные интересы, которые также положительно коррелируют с различными психическими функциями (Arbuckle et al, 1998). В отличие от этого, к отрицательным влияниям относят инфекционные, хронические заболевания, побочный эффект лекарственной терапии (Tranel et al, 1997). Также стоит учесть, что возрастные особенности работы психических функций могут быть различны у мужчин и женщин (Lezak et al, 2012).

К настоящему времени достаточно хорошо исследованы возрастные изменения, происходящие в мозге на анатомическом уровне. Большинство исследований отмечают небольшие или совсем не отмечают каких-либо изменений от ранней зрелости до 40-50 лет (Lezak et al, 2012), указывая на то, что объем мозга достигает пика примерно в двадцатилетнем возрасте и затем может отмечаться постепенное его снижение на протяжении следующих десятилетий (Mueller et al, 1998; Lezak et al, 2012). Ряд авторов указывает на то, что корковая атрофия может отмечаться уже в сорокалетнем возрасте, что сопровождается расширением борозд, сужением извилин и утончением коркового вещества (Lezak et al, 2012). Размеры желудочков также претерпевает похожие изменения – расширяясь в сорокалетнем возрасте у мужчин и в пятидесятилетнем у женщин

(Kaye et al, 1992). Исследования показали умеренные изменения в ряде областей мозга, особенно лобных и височных областях, гиппокампе и подкорковых структурах (Mueller et al, 1998, Raz, Rodrigue, 2006). Например, размер гиппокампа увеличивается на протяжении всей жизни, где-то до 60 лет, после чего начинается снижение его объема (Jernigan, Gamst, 2005). В части работ были показаны значимые уменьшения объемов серого вещества, поверхности и толщины коры при увеличении возраста (Ge et al, 2002; Giorgio et al, 2010; Lemaitre et al, 2012). Однако стоит отметить, что есть работы, в которых эти различия приближаются, но не достигают уровня значимости (Schulze et al, 2011). По данным Савельева динамика возрастных изменений массы мозга здоровых людей зависит как от пола, так и от национальной принадлежности человека (Савельев, 2005), что, видимо, может объяснять разницу в получаемых данных. Возможно, так же это может быть связано с различными критериями включения испытуемых в группу нормы (одни авторы могут допускать незначительные цереброваскулярные изменения и рассматривать их в качестве нормативных возрастных изменений, другие нет).

Различные возрастные изменения, происходящие на клеточном уровне, могут объяснять уменьшения объемов мозга. К ним относят уменьшение длины дендритов и снижение образования новых дендритных ответвлений, уменьшение неокорковых синапсов (Dickstein et al, 2007). К другим клеточным изменениям можно отнести апоптоз (запрограммированная генетическая смерть клетки), накапливаемые биологические ошибки в репликации ДНК, аномальный белковый синтез или поломка в белковой структуре и производство свободных радикалов (Drachman, 1997). В исследованиях было показано, что окислительный стресс, вызванный этими свободными радикалами, играет существенную роль во многих нейродегенеративных расстройствах и возрастных нарушениях, особенно к окислительному стрессу восприимчива ДНК митохондрий (Uttara et al, 2009). Метаболизм мозга также претерпевает изменения – потребление глюкозы и кислорода снижается (Kalpouzos et al, 2009; Anderson et al, 2010). Во время выполнения когнитивных задач характер регионального мозгового кровотока

становится более обширным в некоторых областях, таких как лобные и теменные доли, у людей старшего возраста по сравнению с молодыми и в этих же областях отмечается уменьшение объема вещества мозга (Grady et al, 1994, Greenwood, 2007). Повышение активности в этих областях некоторые авторы рассматривают как эффект компенсации (Grady et al, 1994; Greenwood, 2007). Имеются исследования, в которых показано, что мозговой кровоток выше в правой лобной доле у мужчин, в то время как в целом по мозгу мозговой кровоток выше у женщин (Rodriguez et al., 1988). Наряду с этим имеются исследования, в которых отмечается, что мозговой кровоток с возрастом снижается у женщин, но не у мужчин (Pagani et al., 2002).

В исследованиях, в которых изучалось изменение серого и белого вещества с возрастом, было показано, что объем белого вещества остается интактным практически до пожилого возраста, при этом объем серого вещества постепенно уменьшается (Giorgio et al, 2010; Ge et al, 2002). В своем исследовании Giorgio с соавт. (Giorgio et al, 2010) не обнаружили различий в объемах белого вещества между группой молодого зрелого возраста (от 23 до 40 лет) и группой старшего зрелого возраста (от 41 до 59,6 лет), в то время как пожилая группа испытуемых (от 60 до 81,6 лет) продемонстрировала значимые снижения объемов белого вещества по сравнению с группой старшего зрелого возраста. Есть исследования, в которых было показано, что возникающая с возрастом патология белого вещества коррелирует с выполнением задач на разные психические функции. Согласно одному исследованию, возрастная патология белого вещества, наблюдающаяся при МРТ-исследовании, коррелирует со скоростью выполнения задач, памятью и УФ, но не с другими когнитивными способностями или мелкой моторикой (Gunning-Dixon, Raz, 2000). В одном из лонгитюдных МРТ-исследований пожилых людей нарастание очагов гиперинтенсивности сигнала в белом веществе ассоциировалось с когнитивными снижениями (Silbert et al, 2008). Однако в других исследованиях не было получено зависимости изменений происходящем в белом веществе и психическими функциями (Wahlund et al, 1996).

Во многих исследованиях выявлены значительные морфологические различия между мозгом мужчин и женщин. В своем обзоре Ковязина отмечает, что у женщин по сравнению с мужчинами больше размеры задних отделов мозолистого тела (Ковязина, 2012), хотя некоторые исследования не подтверждают подобных отличий (Luders et al, 2014). Также есть исследования показывающие, что женщины имеют больший объем передней вентральной части поясной извилины (Sarah et al, 2011). В ряде исследований было обнаружено, что у женщин по сравнению с мужчинами больший объем серого вещества головного мозга, а у мужчин белого, при этом пропорции серого вещества по отношению к белому также больше у женщин (Cosgrove et al, 2007). Наряду с этим было показано, что на процесс формирования асимметрии мозга влияет выделение мужского полового гормона тестостерона во время внутриутробного развития плода (Larry, 2006). Некоторые исследования продемонстрировали, что возрастные изменения мозга больше выражены у мужчин, чем у женщин (Coffey et al., 1998). Например, было показано, что анатомическая связь между корковыми структурами мозга с возрастом больше уменьшается у мужчин (Gong et al., 2009), атрофические процессы в префронтальной, височной коре и на медиальной поверхности больших полушарий мозга быстрее происходят у мужчин по сравнению с женщинами (Curiati et al., 2009).

Нейропсихологические исследования, касающиеся возрастных изменений различных психических функций, говорят об их постепенном снижении (Lezak et al, 2012). Существуют исследования, свидетельствующие о том, что некоторые когнитивные способности начинают снижаться у здоровых людей уже после двадцати, тридцати лет, например, слухо-речевая память, зрительно-пространственные способности (Salthouse, 2009). Однако эти же исследователи отмечают, что тесты, ориентированные на исследование приобретенных знаний, такие как – словарный запас, общая осведомленность, продолжают постепенно улучшаться практически до 60 лет (Salthouse, 2009). Хорошо выученные умения и навыки и натренированные функции продолжают находиться на достаточно высоком уровне и иногда даже возрастают до 60 лет, затем остаются на

стабильном уровне практически до 74 лет (Sinnett, Holen, 1999). В то время как функции, которые требуют гибкости мышления, включающего разрешение проблем и умозаключения, для решения которых отработанные, знакомые навыки не подходят, начинают постепенно снижаться со среднего возраста и до начала 60 лет, после которого начинается их резкое снижение (Kaufman, Horn, 1996). Когда решение касается незнакомых или структурно сложных проблем или требуют от испытуемого отделить релевантные элементы от нерелевантных (лишних), эти функции ухудшаются с возрастом (Hartman, Stratton-Salib, 2007).

В тоже время, в задачах на УФ было показано повышение персевераций, уменьшение количества правильных ответов, снижение времени реакции, увеличение влияния интерференции с возрастом (Clarys et al, 2009). Люди старшего зрелого возраста выполняют задания более медленно и делают больше ошибок, когда требуется распределять внимание, отвечать быстро или в формате двойных задач (Hartley, 2001), так же у них замедляется переключение внимания в условиях невалидных подсказок (*invalid cue*) (Greenwood, Parasuraman, 1994). Увеличение возраста ассоциируется со снижением выполнения тестов, требующих формирования стратегий и гибкости мышления, в таких как, тест на категоризацию (Heaton et al, 1991), Висконсинский тест сортировки карточек (Rhodes, 2004), Trail Making Test (тест на переключение внимания между задачами) (Oosterman et al, 2010), решение матриц Векслера (Wechsler, 1997). Результаты исследований, посвященные возрастным изменениям когнитивных функций и нейроанатомического субстрата, продемонстрировали связь между уменьшением объемов дорсолатеральных префронтальных областей и повышением количества ошибок при выполнении заданий на УФ (Raz et al, 1998). Также психологические исследования показали половые различия при решении визуально-пространственных задач, задач на скорость восприятия, разные свойства внимания (Ильин, 2010).

На данный момент, различные направления исследований на людях старшего возраста предполагают, что когнитивное старение сопровождается увеличением структурной и функциональной пластичности мозга (Lezak et al,

2012). Привлечение дополнительных мозговых зон для поддержания когнитивных функций у людей старшего возраста может свидетельствовать скорее об адаптивных изменениях в стратегии обработки, которая использует функциональную реорганизацию нейрональных сетей (Greenwood, 2007).

Несмотря на то, что структурно-функциональные и психологические особенности возрастных и половых различий рассматриваются в большом числе исследований, в то же время работы по изучению ПВЗ в нейровизуализационных исследованиях у мужчин и женщин изучены недостаточно, хотя психологические исследования показывают разницу при выполнении задач на произвольное переключение внимания у мужчин и женщин. В ряде исследований было показано, что женщины успешнее мужчин справляются с заданиями, где нужно часто переключать внимание (Обозов, 1984; Ильин, 2010; Lezak et al, 2012), демонстрируют более высокие показатели регуляторной гибкости (Шарова и др, 2015), в то время как мужчины лучше справляются с задачами связанными со зрительно-пространственными процессами, особенно с задачами, связанными с умственным вращением фигур (Ильин, 2010). В одном фМРТ-исследовании, в котором изучалась разница между полами при выполнении задачи на переключение пространственного зрительного внимания (Christakou et al., 2009), было показано повышение активации у женщин в нижней префронтальной коре, передней поясной извилине, хвостом ядре и нижней теменной области. У мужчин по сравнению с женщинами не было отмечено повышение активации в каких-либо областях мозга. Другие нейровизуализационные исследования, изучающие УФ показали, что при выполнении задач на рабочую память и умственное вращение фигур, отмечается повышение активации в префронтальных отделах у женщин и теменных отделах у мужчин (Weiss et al., 2006), в задачах связанных с моторным торможением было показано повышение активации у женщин в лобных, теменных, височных и таламических областях (Garavan et al., 2006), что может отражать разную стратегию выполнения одних и тех же задач мужчинами и женщинами.

Стоит отметить, что в большом количестве исследований, посвященных возрастным особенностям ВПФ, много внимания уделяется детскому, молодому и пожилому возрасту из-за бросающихся в глаза быстрых и стремительных изменений и лишь немногие из них посвящены изменениям и перестройкам высших психических функций у людей на протяжении зрелого возраста. Одно из психологических исследований, которое было сделано, что бы исследовать, как происходит изменение когнитивных функций в зрелом возрасте, было проведено под руководством Б.Г.Ананьева. При исследовании функции внимания было выявлено, что объем, переключение и избирательность внимания нарастают постепенно от 18 до 33 лет, а после 34 лет начинают постепенно снижаться (Крылов, 2005). В ходе исследования интеллектуального развития взрослых, были выделены макропериоды, которые отличаются разными темпами развития памяти, мышления и произвольного внимания: 1) от 18 до 25 лет; 2) от 26 до 35 лет; 3) от 36 до 46 лет (Степанова, 2000). В эти периоды происходит неравномерная смена подъемов и спадов от возраста к возрасту в развитии каждой функции относительно другой. Для функции внимания по отношению к уровню развития мышления наблюдались следующие этапы: от 18 до 25 лет уровень развития мышления выше уровня развития внимания и в конце первого периода 22-24 года происходит спад уровня мышления. Во втором периоде в возрасте 26 до 29 лет тенденция меняется, и внимание начинает опережать мышление, которое становится выше к концу второго периода (Степанова, 2000). В третьем периоде с 36 лет внимание опять снижается по сравнению с уровнем мышлением. Однако подобного рода исследования единичны. Чаще всего проводят сравнение людей младшего и старшего возраста. Это, скорее всего, связано с тем, что в зрелом возрасте изменения не столь очевидны и часто этот возраст считается достаточно стабильным периодом. Возрастные изменения функции произвольного переключения зрительного внимания, происходящие у людей на протяжении зрелого возраста и их особенности у мужчин и женщин, изучены недостаточно. Хотя такие знания дали бы наиболее полное представление о данном процессе и помогли бы помочь понять, как происходит

изменение данной функции с возрастом, как и в какой момент наступают те или иные возрастные перестройки в мозге при выполнении подобных видов задач.

Таким образом, с одной стороны, морфологические исследования и данные нейровизуализационных исследований, направленных на изучение УФ, в том числе произвольного переключения внимания, выявили основные различия между людьми молодого и пожилого возраста, а также между мужчинами и женщинами в особенностях активации и структурных изменений префронтальных и теменных областей мозга. С другой стороны, психологические исследования показали возрастные и половые различия в выполнении задач на произвольное переключение внимания. Но во всех этих исследованиях особенности произвольного переключения внимания, на протяжении зрелого возраста, а также между мужчинами и женщинами освещены недостаточно. Сопоставление результатов психологических и нейровизуализационных исследований позволит более глубоко изучить и понять механизмы ПВЗ у людей на протяжении зрелого возраста, а также разницу у мужчин и женщин и выявить роль префронтальных и теменных, а также возможного участия других областей мозга в этих процессах.

### **1.3 Особенности функционирования мозга в задачах на произвольное переключение внимания в клинике локальных поражений мозга**

Известно, что между лобными областями и остальными структурами мозга существуют обширные связи. С одной стороны, повреждения лобных областей оказывают значительный эффект на остальные структуры мозга, а с другой, повреждения других областей оказывают сильное воздействие на функционирование самих лобных долей. Поэтому дисфункции лобных областей не всегда являются результатом их прямого повреждения и их причинами могут быть как рассеянные повреждения, так и поражения других областей мозга. Этим и объясняется часто то, что дисфункции лобных областей встречаются настолько часто в клинике локальных поражений мозга и являются менее специфичными среди других нарушений (Голдберг, 2003). Поэтому у пациентов с локальными повреждениями головного мозга, нарушения УФ могут быть признаком

различных мозговых повреждений или дисфункций, вследствие которых у пациентов возникают проблемы с социумом и межличностным общением. Среди очевидных проблем можно отметить: нарушение самоконтроля или саморегуляции, которые могут проявляться в эмоциональной лабильности или уплощении эмоциональной сферы, повышенной раздражимости и тревожности, импульсивности, неаккуратности, ригидности, нарушении переключения в сфере внимания и текущей деятельности, снижение или отсутствие инициативы и мотивации, дефекты планирования и поддержания собственной активности и целенаправленного поведения (Lezak et al, 2012).

Нейропсихологические исследования пациентов с локальными повреждениями латеральной поверхности лобной доли выявили нарушение планирования действий и контроля над собственными действиями и ошибками, нарушение переключения с одного задания или действия на другое, которое часто проявляется в виде инертности и персевераций, стереотипность, полезависимое поведение (эхолалии, эхопраксии) (Лурия, 2000; Malloy et al, 2006; Lezak et al, 2012).

Исследования функции произвольного переключения внимания традиционно проводятся с использованием разных нейропсихологических тестов и на разных категориях пациентов. Например, Naues с соавторами исследовали пациентов с болезнью Паркинсона и предъявляли стимулы, в которых нужно было переключать внимание между разными характеристиками стимула (например, формой и цветом). Пациенты выполняли задание медленнее по сравнению с группой контроля, особенно при выполнении задания на ПВЗ, по сравнению с теми условиями, где не требовалось переключать внимание (Naues et al, 1998). Owen с коллегами исследовали пациентов с повреждением лобных долей и группу больных с болезнью Паркинсона. Для исследования они взяли два компонента: персеверации и «приобретенная незначимость стимула» (learned irrelevance) (неспособность вновь привлекать внимание к стимулу, который до этого в задаче был нерелевантный). Owen с коллегами обнаружили, что пациенты с повреждением лобных долей больше страдали от персевераций, чем группа

контроля, а пациенты с болезнью Паркинсона, которые в момент исследования проходили медикаментозное лечение, от «приобретенной незначимости стимула». При этом у тех пациентов, которые не проходили медикаментозного лечения на момент исследования, наблюдалось нарушение обоих этих компонентов (Owen et al., 1993). Данное исследование больше свидетельствует в пользу того, что скорее лобные области принимают основное участие в процессах ПВЗ.

Наиболее часто используемыми в различных исследованиях тестами являются Висконсинский тест сортировки карточек (ВТСК) (который в основном предназначен для исследования способности удерживать выбранную стратегию решения и способности быстро и эффективно переключать внимание при смене условий задачи), а также Trail Making Test (D-KEFS) (широко используемый тест для исследования ПВЗ) (Lezak et al., 2012). По результатам этих тестов было обнаружено, что пациенты с лобными повреждениями мозга делают большое количество персевераторных ошибок и собирают очень мало категорий (Grafman et al., 1986; Grafman et al., 1990), при этом больше персевераций и ошибок при удержании категорий совершают пациенты с лобными повреждениями по сравнению с пациентами с повреждениями других областей мозга (Stuss et al., 2000). Выявленные нарушения обнаруживаются как у больных с левополушарными, так и правополушарными лобными очагами, а особенно в дорсолатеральной префронтальной коре (Stuss et al., 2000; Demakis, 2003; Lezak et al., 2012). И, наоборот, в некоторых исследованиях было показано, что хорошее выполнение данных заданий коррелирует со структурной сохранностью префронтальных и задних теменных областей (Pa et al., 2010). Однако другие исследования показали, что больные не только с лобными повреждениями, но также и нарушением других областей мозга совершают большое количество персевераций (Axelrod et al., 1996; Lombardi et al., 1999). При этом большое количество персевераций и низкое время выполнения заданий на ПВЗ характерно для больных с разной этиологией повреждений мозга: черепно-мозговая травма (ЧМТ) (Leininger et al., 1990; Segalowitz et al., 1992; Lombardi et al., 1999; Lange et

al., 2005), рассеянный склероз (Rao et al., 1987; Beatty, Monson, 1996), болезнь Паркинсона (Alevriadou et al., 1999).

Так же на данный момент существуют различные нейропсихологические исследования, которые показывают, что у больных с речевыми нарушениями, такими как афазии, выявляются нарушения функции ПВЗ. При этом синдромы афазии наблюдаются у пациентов, как с лобными, так и височными, и теменными левополушарными повреждениями мозга. При исследовании двойных задач, которые часто используются для исследования разных свойств внимания (в первую очередь, эффективности переключения и распределения внимания), были показаны значимые различия между группой нормы и больными с афазиями (LaPointe, Erickson, 1991; Caplan, Waters, 1994; Slansky, McNeil, 1997; Murray et al., 1998; Hula, McNeil, 2008). В этих задачах испытуемые должны были одновременно выполнять вербальную задачу (чтение/семантическую оценку/вычленение определенного вербального стимула) и невербальную (распознавание тоновых стимулов/ сортировку карточек/ счет). Было показано, что испытуемые с афазиями выполняют данные типы задач (как вербальные, так и невербальные) намного хуже (при оценке их скорости ответа и количества ошибок), чем группа контроля, при этом, когда испытуемые с афазией выполняли каждую задачу отдельно, они совершали намного меньше ошибок или их показатели приближались к показателям группы нормы, что указывает на специфические нарушения переключения и распределения внимания у данной категории пациентов. По результатам представленных в специализированной литературе исследований выполнения двойных задач, объяснить наблюдаемые нарушения внимания имеющимся у больных дефектом речи довольно проблематично, так как второе предъявляемое задание в подавляющем большинстве было невербальным и значительно нарушалось у данной категории пациентов во время выполнения двойных задач. Также в пользу этого предположения свидетельствует и работа Purdy (Purdy, 2002). В своем исследовании УФ у пациентов с афазиями, она использовала тест ВТСК и получила, что пациенты с афазиями выполняли это задание намного хуже, чем

группа здоровых испытуемых. Автор считает, что данные результаты в основном связаны именно с нарушением переключения внимания у данной категории пациентов, а не вербальными нарушениями. Все это может указывать на то, что у пациентов с нарушениями речи вследствие локальных поражений мозга также часто нарушается функция ПВЗ.

Так же стоит отметить, что у больных с речевыми нарушениями часто нарушена не только речевая функция, но и слуховое внимание. Поэтому использовать задания, которые содержат речевой материал или предъявляются на слух для исследования ПВЗ, часто не является оптимальным, поскольку по результатам такого задания не всегда однозначно можно сказать, с чем связаны наблюдаемые нарушения у пациента, действительно ли с нарушением ПВЗ или с нарушением других функций. Наиболее оптимальными заданиями для изучения ПВЗ у такой специфической группы пациентов, как больные с нарушениями речи, были бы задания, предъявляющиеся в зрительной модальности, и без использования речевых стимулов, однако такие исследования в литературе практически не представлены.

Таким образом, проведено большое количество нейропсихологических исследований функции ПВЗ у больных с разной патологией головного мозга и есть исследования этой функции у больных с речевыми нарушениями, однако, данные функциональных нейровизуализационных исследований этого вопроса практически не представлены в литературе. Поэтому остается малоизученным вопрос о нейрофизиологических механизмах ПВЗ у больных с локальными поражениями мозга, о том, как перераспределяется активность тех или иных структур поврежденного мозга для выполнения функции ПВЗ, какие сохраненные зоны мозга, как и насколько успешно берут на себя реализацию функции ПВЗ при ее нарушении у больных с речевой патологией после локальных повреждений мозга. Одним из методов, который помог бы разрешить эти вопросы, является метод функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ). А комплексный подход, с использованием нескольких методов (фМРТ, МРТ и нейропсихологического тестирования) помог бы расширить знания о работе УФ, а

также более полно понять и изучить работу отдельных областей головного мозга и как они реорганизуются после повреждений и при восстановлении ВПФ.

#### **1.4. Обоснование выбора метода фМРТ для исследования переключения внимания**

##### **1.4.1 Метод фМРТ (достоинства и недостатки)**

Метод функциональной МРТ на данный момент является одним из основных и наиболее распространенных методов прижизненного исследования функционирования мозга при выполнении различных задач. Этот метод позволяет с точностью в несколько миллиметров локализовать структуры мозга, которые активируются при протекании исследуемых психических процессов. Данный метод обладает такими достоинствами как неинвазивность, отсутствие лучевой нагрузки на испытуемого и хорошее пространственное разрешение (Huettel et al., 2008; Rutten, Ramsey, 2010). Под неинвазивностью подразумевается возможность исследовать структуры и функциональную активность центральной нервной системы без нарушения целостности организма человека.

Однако сигнал фМРТ является непрямым, он регистрирует косвенные признаки активности нервных клеток: изменение отношения дезокси- и оксигемоглобина в областях, активно вовлеченных в выполнение поставленной задачи. Исследования, проведенные на людях и животных, показали, что во время активности нервной ткани увеличивается приток крови в рядом расположенных сосудах. Наиболее изучаемым при фМРТ-исследовании является сигнал, регистрирующий изменения уровня оксигенации крови (blood oxygenation level dependent или BOLD-сигнал). Активность нейронов, вовлеченных в выполнение поставленной задачи, приводит к увеличению потребления кислорода, из-за чего повышается количество дезоксигемоглобина, который является парамагнетиком (BOLD-сигнал кратковременно падает). Однако через некоторое время увеличивается ток крови в рядом расположенных капиллярах, что приводит к увеличению притока крови насыщенной кислородом и, следовательно, к увеличению оксигемоглобина. При этом приток крови насыщенной кислородом

начинает превышать потребности нейронов, из-за этого увеличивается отношение оксигемоглобина к дезоксигемоглобину, что сопровождается снижением относительной концентрации дезоксигемоглобина и увеличению BOLD-сигнала. Дезоксигемоглобин приводит к снижению сигнала на серии T2\*-изображений, при этом относительный прирост оксигемоглобина приводит к увеличению сигнала на серии T2\*-изображений, таким образом – формируется основа для BOLD-сигнала. Данное изменение регистрируется с помощью высокопольного магнитно-резонансного томографа (Buxton et al., 2004; Huettel et al., 2008). Стоит отметить, что прирост сигнала при выполнении задачи очень небольшой и составляет примерно от 0,5 до 5%. Таким образом, наряду с получаемым сигналом отмечается много шума. Поэтому, для того, чтобы выделить сигнал из шума, данные усредняются после многократного повторения стимула/ов, после чего подвергаются статистической обработке (Matthews, 2001).

Стоит отметить, недостатки данного метода. При изучении активности мозга через показатели метаболизма теряется много существенной информации, такой как разные виды нейронной активности (поскольку все сводится к одному измерению – оксиген-зависимого сигнала) и временные показатели (так как между началом подачи стимула и временем, когда сигнал достигает максимума, проходит от 5 до 8 секунд) (Matthews, 2001).

Однако так как данный метод обладает большим количеством преимуществ (доступность (широкое наличие МР-томографов в клиниках), неинвазивность, отсутствие лучевой нагрузки, быстрота получения данных, хорошее пространственное разрешение), он приобретает все большую популярность при исследовании психических процессов в норме и у больных с различными патологиями головного мозга. В клинике локальных повреждений мозга метод фМРТ представляет интерес, как для нейрохирургической практики, так и для неврологической клиники, занимающейся восстановлением поврежденных или утраченных психических функций у больных после различных повреждений мозга. В нашей стране в последние годы метод фМРТ стал широко использоваться, как для исследования больных с различными патологиями

(опухолевые процессы (Власова и др., 2010; Болдырева и др., 2012; Буклина и др., 2015), инсульты (Бушенёва и др., 2007; Белопасова и др., 2010; Майорова и др., 2013; Кремнева и др., 2013), шизофрении (Ублинский и др., 2012)), так и здорового мозга (Ушаков и др., 2011; Киреев и др., 2012; Кремнева и др., 2012; Шарова и др., 2012; Розовская и др., 2014; Мартынова и др., 2015).

#### **1.4.2 Задания для исследования функции произвольного переключения внимания с использованием метода фМРТ**

Задания для исследования функции произвольного переключения внимания в группе нормы с помощью метода фМРТ достаточно разнообразны и по условиям задач, и по характеристикам стимульного материала. В основной массе работ по этой теме предлагаемое задание включало в себя стимулы из разных категорий (Kimberg et al, 2000; Sylvester et al, 2003; Morton et al, 2009; Yoshida et al, 2010; Nakun, Ravizza, 2012; Kim et al, 2012; Witt, Stevens, 2012; Gold et al, 2013; Piguet et al, 2013). Например, в заданиях, которые использовали Kimberg с соавт. (Kimberg et al, 2000), испытуемым предъявляли четные/нечетные цифры вместе с гласными/согласными буквами; Morton с соавт. (Morton et al, 2009) показывали цветные изображения двух предметов, а в качестве подсказки, указывающей на какое свойство (цвет или форма) необходимо обращать внимание, использовали буквы. Есть исследования, в которых и экспериментальное и контрольное условия состояли из набора стимулов разных категорий. Например, Sylvester с соавт. (Sylvester et al, 2003) в экспериментальном условии использовали цифры и стрелки, а в контрольном – фигуру. В ряде заданий стимульный материал был представлен разными цветами (Dove et al, 2000; Morton et al, 2009; Yoshida et al, 2010; Witt, Stevens, 2012; Gold et al, 2013; Piguet et al, 2013). Например, в задании Dove с соавт. (Dove et al, 2000) испытуемым требовалось переключаться между зелеными и красными знаками плюс и минус. Так же в некоторых заданиях авторы использовали блочный дизайн (Kimberg et al, 2000; Sylvester et al, 2003; Morton et al, 2009; Nakun, Ravizza, 2012; Gold et al, 2013), а в других дизайн, связанный с событиями (Dove et al, 2000; Yoshida et al, 2010; Kim et al, 2012; Witt, Stevens, 2012; Piguet et al, 2013). Продолжительность самих заданий, как правило,

составляла от 25 минут и более. В большинстве из этих работ исследование проводилось на людях молодого возраста и определенной интеллектуальной среды (студентах вузов). Для контроля за выполнением заданий практически во всех исследованиях испытуемые давали ответы нажатием на соответствующую кнопку. В этих исследованиях авторами было выявлено большое количество областей головного мозга, активировавшихся при выполнении задач на переключение зрительного внимания: постцентральная, предцентральная, веретенообразная, поясная извилины, префронтальные отделы, теменные дольки, средняя и нижняя височная извилины, дополнительная моторная область, затылочные извилины, парагиппокампальная область, хвостатое ядро, скорлупа, таламус, мозжечок. Однако наиболее часто встречающимися были дорсолатеральная префронтальная область, нижняя теменная долька и затылочные области.

Стоит также отметить, что проанализировав большое количество исследований последних десятилетий, не было обнаружено заданий, в которых бы применялись сложные геометрические фигуры для изучения переключения внимания в зрительной модальности. Хотя их использование было бы оптимальным для исследования пациентов с нарушениями речи, так как указанные стимулы не привязаны к определенному реальному предмету и не задействуют напрямую речевую функцию, то есть дополнительную модальность (вербальную), что также дает возможность в дальнейшем применять задание при тестировании больных со специфическими нарушениями речи.

Для более точного определения мозговых основ переключения зрительного внимания при фМРТ-исследовании было бы предпочтительно, чтобы используемое задание отвечало следующим параметрам: включало стимулы одной категории (только цифры, или только знаки и т.д.); содержало стимулы одной модальности (зрительной, слуховой или тактильной), как в экспериментальном, так и в контрольном условии, а также при использовании подсказок. Так как в противном случае стимулы из разных категорий и модальностей могут активировать разные мозговые области, а это может

затруднить выделение тех зон мозга, которые обеспечивают непосредственно ПВЗ, а не принимают участие в восприятии и обработке данных стимулов. В дополнении ко всему, желательно, чтобы задание было черно-белым. Это дает возможность использовать его на большей категории испытуемых, в частности, на людях с нарушением цветового восприятия и больных, у которых после повреждения мозга возникают нарушения в различении цветов (цветовая агнозия) или знание их названий (афазия), при сохранном восприятии. Также задание должно не просто задействовать произвольное перемещение внимания, например, предлагается следить за изменением размера объекта или его местоположением, а должно включать более сложный когнитивный процесс, чтобы действительно требовать произвольного переключения зрительного внимания между двумя задачами. Поскольку в данном случае исследуется способность к произвольному переключению внимания как один из компонентов управляющих функций (Тонконогий, Пуанте, 2007; Miyake et al, 2000).

Для того чтобы в дальнейшем задание можно было применять для исследования больных после локальных поражений головного мозга, задача должна длиться не более 15-20 минут, так как после этого у испытуемых часто наблюдается истощение. Чтобы уложиться в это время самым оптимальным является использование блочного дизайна, так как для дизайна, связанного с событиями (event-related) требуется намного больше стимулов и он занимает, как минимум, в два раза больше времени (Huettel et al, 2008). Еще одним преимуществом блочного дизайна является то, что он позволяет увеличить статистическую силу эксперимента и найти больше достоверных эффектов за небольшой интервал времени (Huettel et al, 2008). В своей работе по исследованию переключения внимания Sylvester с соавт. не нашли различий в зонах активации, сравнивая два вида дизайна (Sylvester et al, 2003), поэтому, с учетом особенности клинической группы, лучшим вариантом для исследования данной функции будет использование именно блочного дизайна.

Для преодоления ограничений предшествующих исследований, а также, чтобы удовлетворить все обозначенные выше условия, ставилась задача

разработать задание для исследования переключения внимания с использованием метода фМРТ, в которой бы максимально учитывались перечисленные выше параметры, а также приблизить данные к популяционным (исследовать испытуемых различного возраста, образования и в достаточном для экстраполяции количестве). Так как на данный момент существует большое количество возрастных периодизаций учитывающих зрелый возраст и эти периодизации опираются на разные принципы, по которым выделяются возрастные периоды, и поэтому сильно отличаются друг от друга и нет общей признанной возрастной периодизации (например, периодизация В.Бунака основана на морфологических и антропологических признаках и связанных с этим структурно-функциональных изменениях; Э.Эриксон опирался на стадии психосоциального развития личности; Б.Г.Ананьев на принцип гетерохронности психофизиологического развития; в основе периодизация Д.Б.Бромлей лежат разные принципы и жизнь человека рассматривается как совокупность нескольких циклов и др. возрастные периодизации (Гамезо и др, 2003; Хьелл, Зиглер, 1998)), то наиболее оптимальным вариантом будет рассмотреть весь континуум возрастных изменений от младшего зрелого до пожилого возраста без деления на группы по разным принципам. Задание для исследования ПВЗ с использованием метода фМРТ разрабатывалось на базе Центра патологии речи и нейрореабилитации, в котором основную массу больных составляют пациенты с нарушениями речи (афазия, дизартрия) с относительно сохранными зрительно-пространственными функциями.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1 Характеристика пилотной группы испытуемых**

В пилотном исследовании с целью создания задания для фМРТ-исследования приняли участие 14 человек группы нормы (7 женщин) и 4 пациента (мужчины) после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения, в синдроме которых после развернутого нейропсихологического обследования были выявлены различные формы афазий от средней до легкой степени выраженности. На этапе создания задания все эти испытуемые делали задание вне томографа (на ноутбуке). По отчетам испытуемых корректировалось время предъявления и стимульный материал. После создания задания 3 человека выполнили его в томографе (2 из группы нормы и еще один пациент, у которого в нейропсихологическом статусе была комплексная моторная афазия средне-легкой степени выраженности). Таким образом, в пилотном исследовании приняли участие 14 человек группы нормы и 5 пациентов с локальными повреждениями мозга, у которых после нейропсихологического обследования были выявлены разные формы афазий.

### **2.2 Характеристика группы добровольцев**

В основном исследовании группы нормы приняли участие 176 человек в возрасте от 20 до 70 лет. Все испытуемые до исследования заполняли анкеты на наличие неврологических и психических заболеваний. Наличие (или отсутствие) органических повреждений мозга определялось с помощью МРТ-исследования в T1- и T2-взвешенных изображениях. Для увеличения валидности данных, был установлен порог правильных ответов на уровне 75% в фМРТ-задании. Ведущая рука определялась с помощью теста Аннет (Бизюк, 2005). Испытуемые также прошли нейропсихологическое тестирование (D-KEFS Trail Making Test (тест Делис-Каплан на оценку управляющих функций) (Delis, 2001), субтесты шкалы памяти Д.Векслера для оценки слуховой и зрительной памяти (Wechsler Memory Scale) (Kaplan, 1991). Из результатов анализа были исключены данные

испытуемых, у которых в обзорном МРТ-исследовании в режимах T1 и T2 были обнаружены органические поражения мозга, в том числе нейровизуализируемая хроническая ишемия головного мозга (23 человека), которые дали меньше 75% правильных ответов (6 человек), у которых ведущая рука оказалась левая (2 человека) и на момент исследования принимали психотропные препараты (1 человек). В конечную выборку были включены 144 праворуких человек в возрасте от 20 до 65 лет из них мужчин – 71 (средний возраст  $41.84 \pm 12.19$  лет), женщин – 73 (средний возраст  $40.67 \pm 12.72$  лет), из которых со средним специальным образованием 11% испытуемых, с неполным высшим – 11.5%, высшим – 66%, ученой степенью – 11.5%. Обе выборки значимо не отличались по возрастному и образовательному уровню. Количество испытуемых в возрастных промежутках по 5 лет в зависимости от пола представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Количество испытуемых по группам с интервалом в 5 лет в зависимости от возраста и пола.

возраст \ пол	20-25	26-30	31-35	36-40	41-45	46-50	51-55	56-60	61-65
Мужчины	9	11	6	8	10	7	11	6	3
Женщины	10	10	9	8	9	7	8	9	3

### 2.3 Характеристика группы пациентов

В основном исследовании пациентов приняли участие 20 человек (12 женщин, 8 мужчин), в возрасте от 29 до 64 лет, с локальными поражениями мозга (подробные данные о группе представлены в Приложении 1). 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 ОНМК, ЧМТ, а также нейроинфекции. Критериями исключения были различные формы дементных расстройств, последствия интоксикаций (алкогольной, наркотической), эпилепсии, клаустрофобии, леворукость. Все пациенты прошли

комплексное нейропсихологическое обследование с использованием проб, предложенных А.Р.Лурия (Лурия, 2000), на определение нарушений ВПФ и "Методику оценки речи при афазии" (Цветкова и др., 1981) для определения степени грубости афазии. У всех испытуемых ведущая рука была правая.

Во время проведения исследования, все пациенты, принимавшие участие в эксперименте, находились в ЦПРИН для проведения комплексной медико-психолого-педагогической реабилитации. С каждым из обследованных пациентов ежедневно проводились по два занятия с логопедами, направленных на восстановление речи, и одно занятие с нейропсихологом, для восстановления и улучшения УФ. Программа по восстановлению и улучшению УФ включала в себя разнообразный набор заданий по улучшению переключения внимания, концентрации внимания, рабочей памяти. Задания опирались как на зрительную, так и на слуховую модальность, а также на их сочетание. Программы по восстановлению речи подбирались для каждого пациента с учетом его речевой патологии и степени грубости дефекта, согласно методическим руководствам Шкловский В.М., Визель Т.Г. (Шкловский, Визель, 2000), Цветкова Л.С. (Цветкова, 2004), Архипова Е.Ф. (Архипова, 2008). Продолжительность одного занятия, как с логопедом, так и с нейропсихологом составляла от 30 до 40 минут. Также пациенты принимали медикаментозное лечение назначаемое неврологами, терапевтами и психиатрами ЦПРИН. Через полтора месяца все пациенты, кроме пациентки №1124, были выписаны с хорошими или значительными улучшениями в состоянии ВПФ.

## **2.4 Экспериментальная процедура исследований**

### **1. Задание на ПВЗ в зрительной модальности для фМРТ-исследования.**

Тестовое задание состоит из двух типов блоков: экспериментального (где испытуемым нужно переключать внимание с выполнения одной задачи на другое) и контрольного (в котором не нужно переключать внимание, а нужно просто следовать инструкции на экране). Пример задания представлен на рисунке 1.

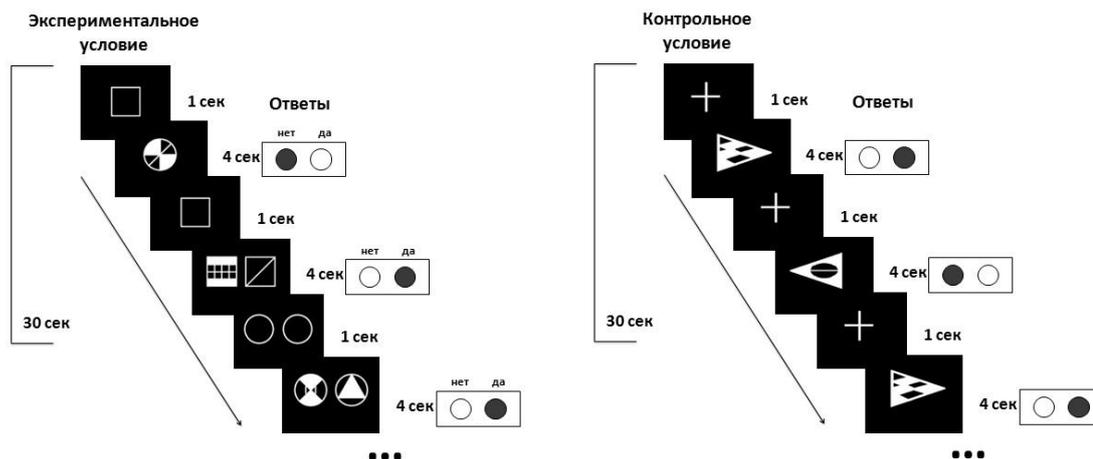
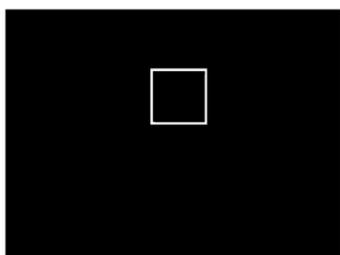


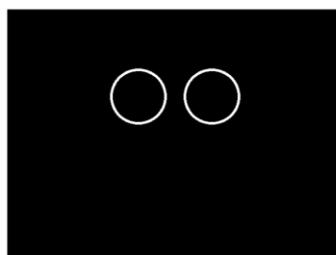
Рисунок 1 – Пример экспериментального и контрольного условия предъявлявшиеся при фМРТ-исследовании.

В экспериментальном блоке испытуемый должен оценивать предъявляемые геометрические фигуры по форме или по количеству. На черном фоне последовательно предъявляются белые геометрические фигуры (одна или одновременно две фигуры), перед каждой из которых появляется изображение-инструкция, определяющая способ оценки фигуры. Задание состоит из двух типов изображений-инструкций: пустой квадрат и два пустых круга (пример изображений-инструкций представлен на рисунке 2).

Изображения-инструкции:



Сортировать следующую фигуру по форме квадрат



Сортировать следующую фигуру по количеству два

Рисунок 2 – Пример изображений-инструкций предъявлявшихся при фМРТ-исследовании.

Если испытуемый видит «пустой квадрат», то следующую фигуру он должен оценивать на соответствие форме квадрат, ориентируясь на внешнюю

форму фигуры. Если фигура квадратная, то нажимать нужно на правую кнопку, если фигура не квадратная, то на левую кнопку, вне зависимости от количества объектов на экране (пример на рисунке 3).

**Экспериментальный блок:**  
Инструкция «пустой квадрат»

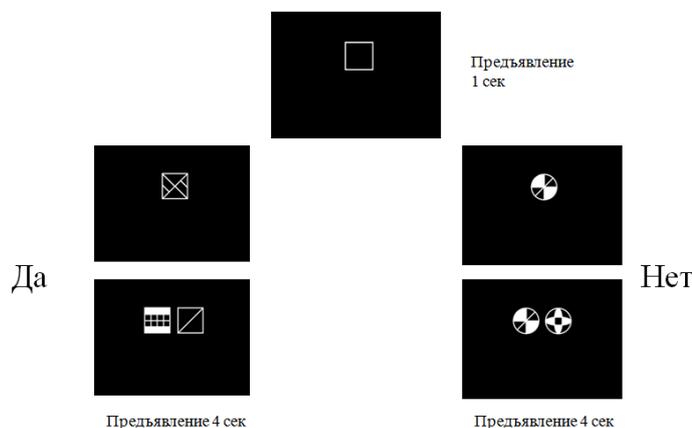


Рисунок 3 – Пример фигур и соответствующих им ответов при появлении изображения-инструкции «пустой квадрат».

При появлении изображения «два пустых круга» испытуемый должен производить оценку на соответствие количеству два. Если испытуемый видит две фигуры, то нажимать нужно на правую кнопку, если одну фигуру, то на левую кнопку, вне зависимости от формы объектов (пример на рисунке 4).

**Экспериментальный блок:**  
Инструкция «пустой квадрат»

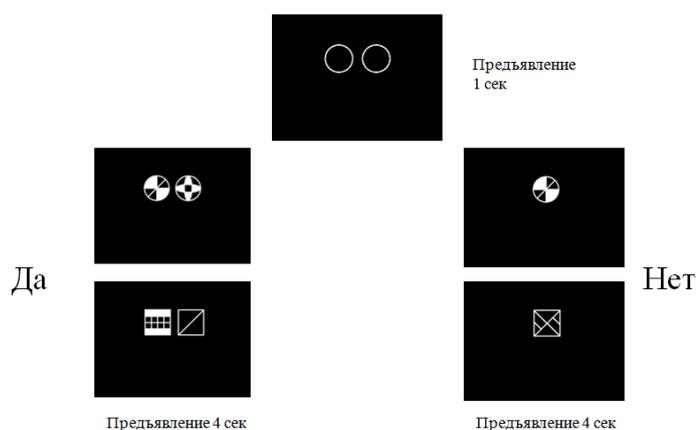
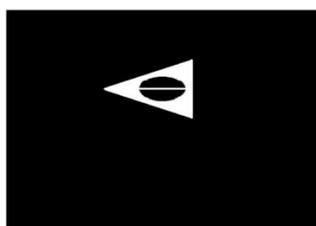


Рисунок 4 – Пример фигур и соответствующих им ответов при появлении изображения-инструкции «два пустых круга».

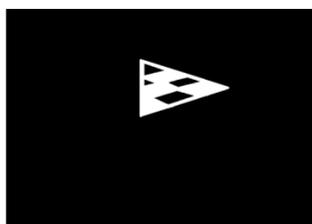
Испытуемому нужно следить за сменяющимися друг друга фигурами и оценивать по форме или количеству в соответствии с предъявленной до этого изображением-инструкцией. Фигуры предъявляются в псевдослучайном порядке. Каждый блок включает три переключения с одного условия задачи на другое.

В контрольном условии испытуемому предъявляется треугольник, который указывает или налево, или направо. Испытуемый должен нажимать на ту кнопку, в какую сторону указывает треугольник, то есть просто следовать инструкции на экране (пример на рисунке 5). Между треугольниками предъявляется крест.

#### Контрольный блок:



Нажимать на левую кнопку



Нажимать на правую кнопку

Рисунок 5 – Пример стимульного материала для контрольного условия.

Перед каждым экспериментальным блоком испытуемый видит инструкцию «сортировка», перед контрольным – «направление». Инструкция предъявляется на 2000 мс, после инструкции появляется черный экран на 1000 мс, после которого начинается блок. Время предъявления каждой фигуры составляет 4000 мс, изображение-инструкция перед фигурой в экспериментальном условии и кресты между треугольниками в контрольном условии предъявляются на 1000 мс. Каждый блок состоит из 6 фигур. Длительность каждого блока составляет 30 сек. Блоки предъявляются в псевдорандомизированном порядке, по 8 блоков каждого условия, и еще один тренировочный экспериментальный блок в самом начале задания, который не включается в дальнейший анализ. Между блоками в центре экрана монитора предъявляется крест (9 секунд), на который испытуемый должен просто смотреть. Количество нажатий на левую и правую кнопку одинаково в экспериментальном и контрольном условиях. Кнопки у испытуемого находятся в

левой руке (правая соответствует указательному пальцу, а левая среднему), так как данное задание разрабатывалось, чтобы его можно было использовать на пациентах с афазиями, у которых часто наблюдаются правосторонние парезы вследствие повреждения левого полушария головного мозга. Длительность тестового задания составляет 12 минут 9 секунд.

До проведения основного эксперимента все испытуемые выполняли небольшое аналогичное задание, состоящее из одного экспериментального и одного контрольного блока, в качестве тренировки на компьютере. После правильного выполнения испытуемому предлагалось выполнить подобное задание в томографе.

фМРТ-задание на способность к переключению внимания предъявлялась испытуемым в автоматическом режиме с использованием компьютерной программы E-Prime 1.0. Во время выполнения задания регистрировалось время реакции на стимулы, а также количество правильных и ошибочных ответов.

## 2. Нейропсихологические тесты на оценку памяти и управляющие функции.

а) тест Делис-Каплан на оценку управляющих функций [Delis, 2001]. Из данного теста использовалась батарея D-KEFS Trail Making Test.

Данный тест включает 5 субтестов, которые предъявляются на листах формата А3. Основной субтест направлен на исследование ПВ и оценивает гибкость мышления. 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 задачи на ПВ. Эти компоненты включают зрительный поиск (на листе А3 попеременно предъявляются цифры и буквы нужно как можно быстрее вычеркивать заданный стимул, например, цифру 3), упорядочивание цифр (на листе А3 попеременно предъявляются цифры и буквы, нужно как можно быстрее отыскивать цифры в прямом порядке, соединяя их линией 1-2-3-4 и т.д.), упорядочивание букв (на листе А3 попеременно предъявляются цифры и буквы, нужно как можно быстрее отыскивать буквы в

алфавитном порядке, соединяя их линией А-Б-В-Г и т.д.) и субтест на определение скорости движения руки при проведении линий (на листе А3 проведена изломанная пунктирная линия, нужно как можно быстрее провести по ней от начала до конца).

Так как в русскоязычной популяции не все испытуемые хорошо знают алфавит, перед субтестом на упорядочивание букв испытуемому предлагалось его повторить.

Для оценки выполнения теста Делис-Каплан использовались следующие показатели для каждого субтеста:

- время выполнения в секундах;
- количество ошибок.

б) Тест Векслера для оценки слуховой и зрительной памяти (Wechsler Memory Scale) [Kaplan, 1991].

Первый и второй субтесты направлены на исследование слуховой памяти и слухового внимания. Испытуемый должен запоминать и повторять увеличивающиеся ряды чисел в прямом и обратном порядке (например, повторите в том же порядке: 2-5-1; 4-7-2-9 и т.д.; повторите в обратном порядке: 7-9-3; 8-3-2-9 и т.д.). 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 (например: 4-В-2-П, испытуемый должен сказать 2-4-В-П). Четвертый и пятый исследуют зрительную память и зрительное внимание. Испытуемому нужно запоминать и показывать в прямом и обратном порядке постепенно увеличивающиеся последовательности случайно расположенных на доске кубиков.

Для оценки выполнения теста Векслера использовались следующие показатели для каждого субтеста:

- максимальное количество элементов полностью запомненного ряда;
- процент правильных ответов.

фМРТ-задание и нейропсихологические тесты испытуемые выполняли в один и тот же день. Часть испытуемых сначала проходили исследование в

томографе, которое длилось около 30 минут, и после этого выполняли нейropsychологические задания, которые занимали 30-40 минут. Другая часть испытуемых делали в обратной последовательности, и третья часть испытуемых одну часть нейropsychологических заданий выполняла до исследования в томографе, а оставшуюся часть – после. Перерывы между фМРТ и психологическими заданиями составляли 5-10 минут.

### ***Параметры сканирования***

фМРТ-сканирование проводилось на томографе MAGNETOM Avanto 1,5T (Siemens). 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.

МРТ-исследование выполнялось в стандартных последовательностях: t2\_tse\_tra\_512; t2\_tirm\_tra\_dark\_fluid; ep2d\_diff\_mddw\_20\_p2; t2\_tse\_sag\_512; t1\_mpr\_tra\_p2\_iso; t2\_swi3d\_tra\_p2\_fast.

## **2.5 Обработка полученных данных**

Полученные 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 (атлас Монреальского неврологического института) и пространственное сглаживание с помощью фильтра Гаусса (8мм). Индивидуальные карты активации

строились с использованием общей линейной модели. Время реакции на стимулы было включено в модель в качестве дополнительного регрессора. Групповые карты формировались на основе полученных индивидуальных карт испытуемых с использованием модели случайных эффектов. Для построения карт активации по группам использовался односторонний одновыборочный t-критерий. Для сравнения независимых выборок между собой использовался двухвыборочный t-критерий, зависимых выборок – парный t-критерий. Все полученные кластеры активации представлены в координатах пространства MNI. При анализе фМРТ-данных для выявления зон мозга, участвующих в ПВЗ, определялась относительная разница BOLD-ответа между двумя условиями: экспериментальное минус контрольное. Для анализа групповых карт активации для каждой группы отдельно использовались статистические пороги на уровне вокселей  $p < 0.001(\text{unc.})$  с скорректированным порогом уровня значимости кластеров  $p(\text{FWE-corr}) < 0.001$ . При сравнении групп воксельный порог соответствовал  $p < 0.001(\text{unc.})$  с скорректированным порогом уровня значимости кластеров  $p(\text{FWE-corr}) < 0.01$ . Для получения данных о пространственном нахождении активированных зон, их объеме использовалось приложение SPM anatomy toolbox, версия 1.8 (Eickhoff et al, 2005). Для определения цитоархитектонических полей по Бродману использовалась программа Talairach Client 2.4.3, для этого координаты пространства MNI переводились в координаты Talairach and Tournoux (Talairach, Tournoux, 1998) с помощью программы GingerALE 2.3.1. Определение связей между BOLD-сигналом в контрасте (экспериментальное условие минус контрольное) и возрастом испытуемых, а также BOLD-сигналом в контрасте и объемами серого вещества проводилось с помощью программы SPM8, где возраст и объемы серого вещества включались в качестве ковариат в анализ второго уровня, при этом использовался воксельный порог  $p < 0.001(\text{unc.})$  с скорректированным порогом уровня значимости кластеров  $p(\text{FWE-corr}) < 0.05$ . 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. Для анализа

связи BOLD-сигнала с объемами серого вещества в различных отделах головного мозга области интереса выделялись с помощью программы WFU\_PickAtlas\_3.0.4. Для данного вида анализа в качестве зон интереса были выделены лобные, теменные, затылочные, височные отделы, так как в некоторых работах отмечаются положительные корреляции между ухудшением выполнения нейропсихологических заданий на управляющие функции и уменьшением объема серого вещества с возрастом (Raz et al, 1998), а в фМРТ-исследованиях на ПВЗ наблюдается активация в нижней, средней лобных извилинах и нижней теменной дольке (Gold et al, 2013; Witt, Stevens, 2012). Чтобы посмотреть значения контраста (contrast value) для каждой группы отдельно и оценить разницу между группами, был проведен анализ с использованием программы Marsbar (Brett et al, 2002). Для данного типа анализа в качестве зон интереса были выделены области с помощью программы WFU\_PickAtlas\_3.0.4, участие которых отмечается в большинстве исследований изучающих произвольное переключение внимания (Wager et al, 2004): нижняя лобная извилина (треугольная часть) ЛП и ПП, средняя лобная извилина ЛП и ПП, нижняя теменная долька ЛП и ПП. Анализ значений контраста в зонах интереса у пациентов проводился с учетом очагов повреждения мозга. Маска зоны повреждения для каждого пациента конструировалась с помощью программы MriCron (<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/MRiCron/>) 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/)). При построении индивидуальных карт пациентов воксельный порог соответствовал  $p < 0.001(\text{unc.})$  с скорректированным порогом уровня значимости кластеров  $p(\text{FWE-corr}) < 0.01$ . Определение связей между BOLD-сигналом в контрасте (экспериментальное условие минус контрольное) и показателями психологических тестов в группе нормы проводилось с помощью программы SPM8, при этом использовался воксельный порог  $p < 0,001(\text{unc.})$  с скорректированным порогом уровня значимости кластеров  $p(\text{FWE-corr}) < 0,01$ . Общие зоны активации между группами

испытуемых, а также общие зоны активации между группами испытуемых и активацией, наблюдаемой на психологические тесты в группе нормы, определялись с использованием программы Marsbar (Brett et al, 2002). Статистическая обработка поведенческих данных (скорость реакции, количество правильных и ошибочных ответов), сравнение объемов серого и белого вещества, сравнение значений контраста в зонах интереса проводилось с помощью компьютерной программы SPSS 22.0. На первом этапе данные проверялись на нормальное распределение с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для исследования различий между группами, а также взаимосвязи между переменными проводился 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). По результатам теста Колмогорова-Смирнова зависимая переменная время реакции, объемы серого и белого вещества, показатели субтестов D-KEFS 1, 2 и значения контраста в зонах интереса соответствуют нормальному распределению ( $p > 0,05$ ), а переменные на количество правильных и ошибочных ответов в экспериментальном и контрольном условии, показатели шкал Векслера, субтестов D-KEFS 3, 4, 5 и количество ошибок по всем субтестам D-KEFS не соответствуют ( $p < 0,05$ ).

Для определения качества выполнения заданий проводился анализ по всей группе здоровых испытуемых. Для выявления различий между двумя крайними возрастными группами нормы в функциональной активности мозга и качестве выполнения фМРТ-задания проводилось сравнение испытуемых молодого (от 20 до 30 лет) и старшего зрелого возраста (от 51 до 65 лет) одного пола, а затем

между полами, чтобы посмотреть, как проявляется разница с возрастом. Для того, чтобы узнать на каком этапе от младшего зрелого до старшего зрелого возраста происходят изменения и как они меняются, проводились сравнения разных групп в промежутке в 10 лет с крайней младшей группой зрелого возраста и корреляционный анализ зависимости изменения BOLD-сигнала с возрастом с учетом вклада каждого испытуемого, принявшего участие в исследовании, с промежутком в 5-лет.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Особенности морфофункционального обеспечения переключения зрительного внимания в группе здоровых испытуемых

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

Для оценки качества выполнения задания был проведен анализ правильных ответов. Все испытуемые успешно справились с заданием (в среднем по всей выборке 97% правильных ответов в задаче на ПВЗ и 99% в контрольном условии). При этом 83 испытуемых не допустили ни одной ошибки в задаче на ПВЗ, а 27 сделали только одну ошибку. При сравнении количества правильных ответов у испытуемых крайних возрастных групп молодого (от 20 до 30 лет) и старшего зрелого возраста (от 51 до 65 лет) так же был получен очень высокий показатель правильных ответов (в среднем в группе мужчин молодого возраста 98%, мужчин старшего зрелого возраста 97%, в группе женщин молодого 98%, женщин старшего зрелого возраста 97% правильных ответов в задаче на ПВЗ и в среднем по 99% правильных ответов в контрольном условии во всех группах). 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.

Для того, чтобы посмотреть, являлось ли экспериментальное условие более сложным по сравнению с контрольным, было проведено сравнение количества ошибок и средней скорости реакции между двумя условиями. Среднее количество ошибок в задаче на ПВЗ по всей группе ( $M = 1.16$ ) значительно больше, чем в контрольном условии ( $M = 0.09$ ),  $z = -6.47$ ,  $p < 0.001$ . Среднее время реакции в задаче на ПВЗ также было значительно выше ( $M = 1032.32$ ;  $SD = 199.07$ ), чем в контрольном условии ( $M = 690.34$ ;  $SD = 109.45$ ),  $F = 537.29$ ,  $p < 0.001$ . При исследовании крайних возрастных групп среднее количество ошибок в задаче на ПВЗ больше, чем в контрольном условии (в младшей группе: в задаче на ПВЗ  $M = 0.72$ , в контрольном условии  $M = 0.22$ ,  $z = -2.21$ ,  $p = 0.027$ ; в старшей группе: в

задаче на ПВЗ  $M = 1.38$ , в контрольном условии  $M = 0.02$ ,  $z = -4.04$ ,  $p < 0.001$ ). Среднее время реакции в задаче на ПВЗ в крайних группах значимо выше, чем в контрольном условии (в младшей группе: в задаче на ПВЗ  $M = 1022.30$ ;  $SD = 217.32$ , в контрольном условии  $M = 680.80$ ;  $SD = 126.93$ ,  $F = 209.86$ ,  $p < 0.001$ ; в старшей группе: в задаче на ПВЗ  $M = 1056.82$ ;  $SD = 170.00$ , в контрольном условии  $M = 699.63$ ;  $SD = 87.06$ ,  $F = 196.81$ ,  $p < 0.001$ ). Так как среднее время реакции в экспериментальном условии значимо выше, чем в контрольном, эта переменная включалась в качестве дополнительного регрессора в модель при обработке данных.

При сравнении среднего времени реакции в чистом времени ПВЗ (время реакции экспериментального условия минус контрольное условие) между группами мужчин и женщин ( $F = 0.000$ ,  $p = 0.998$ ), группами молодого и старшего зрелого возраста ( $F = 0.573$ ,  $p = 0.452$ ), взаимодействие между полом и возрастом ( $F = 0.587$ ,  $p = 0.446$ ) и количества ошибок в контрольном условии между группами мужчин и женщин ( $U$  (тестовая величина Манна-Уитни) = 701.00,  $p = 0.09$ ), группами молодого и старшего зрелого возраста ( $U = 701.00$ ,  $p = 0.09$ ), оценка различий между группами мужчин и женщин младшего и старшего зрелого возраста ( $\chi^2$  (Н-критерий Крускала-Уоллиса) = 6.56,  $p = 0.087$ ) не было обнаружено значимых отличий. При сравнении количества ошибок в экспериментальной задаче на ПВЗ между группами мужчин и женщин ( $U = 750.00$ ,  $p = 0.74$ ), оценка различий между группами мужчин и женщин младшего и старшего зрелого возраста ( $\chi^2 = 6.27$ ,  $p = 0.099$ ) не было обнаружено значимых отличий, однако, были обнаружены значимые отличия между группами молодого и старшего зрелого возраста ( $U = 555.50$ ,  $p = 0.01$ ). Средние значения по группам представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Средние значения и стандартные отклонения количества ошибок и времени реакции у групп мужчин и женщин младшего зрелого и старшего зрелого возраста.

группы	Количество ошибок				Время реакции	
	Экспериментальное условие		Контрольное условие		М	SD
	М	SD	М	SD		
гр. 1	0.75	1.94	0.05	0.22	342.48	176.84
гр. 2	1.31	1.66	0.00	0.00	342.11	140.40
гр. 3	0.70	1.65	0.40	0.88	313.30	179.85
гр. 4	1.45	1.82	0.05	0.22	371.49	177.32
гр. м.	1.02	1.81	0.02	0.16	342.31	158.03
гр. ж.	1.07	1.75	0.22	0.65	342.39	178.73
гр. мз.	0.72	1.78	0.22	0.66	327.89	176.67
гр. сз.	1.38	1.72	0.03	0.16	357.18	159.00

Примечание – М – среднее; SD – стандартное отклонение; гр. 1 – группа мужчин младшего зрелого возраста; гр. 2 – группа мужчин старшего зрелого возраста; гр. 3 – группа женщин младшего зрелого возраста; гр. 4 – группа женщин старшего зрелого возраста; гр. м. – группа мужчин; гр. ж. – группа женщин; гр. мз. – группа младшего зрелого возраста; гр. сз. – группа старшего зрелого возраста.

Для определения связи между временем реакции и количеством ошибок в задаче на ПВЗ, был проведен корреляционный анализ между этими двумя переменными по всей группе испытуемых. Были выявлены высокие значимые положительные корреляции между чистым временем реакции и количеством ошибок в задаче на ПВЗ ( $r=0.48$ ,  $p=0.000$ ) – большему времени реакции соответствует большее количество ошибок.

Таким образом, все испытуемые успешно справились с заданием. В целом испытуемые хуже выполняли экспериментальное условие по сравнению с контрольным. При сравнении количества ошибок в экспериментальной задаче на ПВЗ были обнаружены значимые отличия только между группами молодого и старшего зрелого возраста. Выявлено, что испытуемые старшего зрелого возраста делают значимо больше ошибок по сравнению с людьми младшего зрелого возраста. Также было обнаружено, что испытуемые с медленным чистым временем ПВЗ совершают ошибок больше.

### **3.1.2 Анализ фМРТ-данных у здоровых испытуемых**

При выполнении задания на ПВЗ в группе женщин младшего зрелого возраста были выявлены зоны активации в дорсолатеральной префронтальной коре, нижней теменной области, вторичных зонах зрительной коры ЛП и ПП, а также корковых отделах левой и правой гемисферы мозжечка. У мужчин эквивалентного возраста были обнаружены те же области активации, и помимо этого отмечалась также активация в дополнительной моторной области, островке и таламусе. В группах мужчин и женщин старшего зрелого возраста была выявлена достаточно диффузная активация с включением большого количества активируемых областей мозга (дорсолатеральных префронтальных, теменных, затылочных, мозжечке, дополнительной моторной коре, островке, таламусе, базальных ганглиях ЛП и ПП). Результаты фМРТ-данных представлены на рисунке 6, размеры кластеров и координаты пиков в таблице 3.

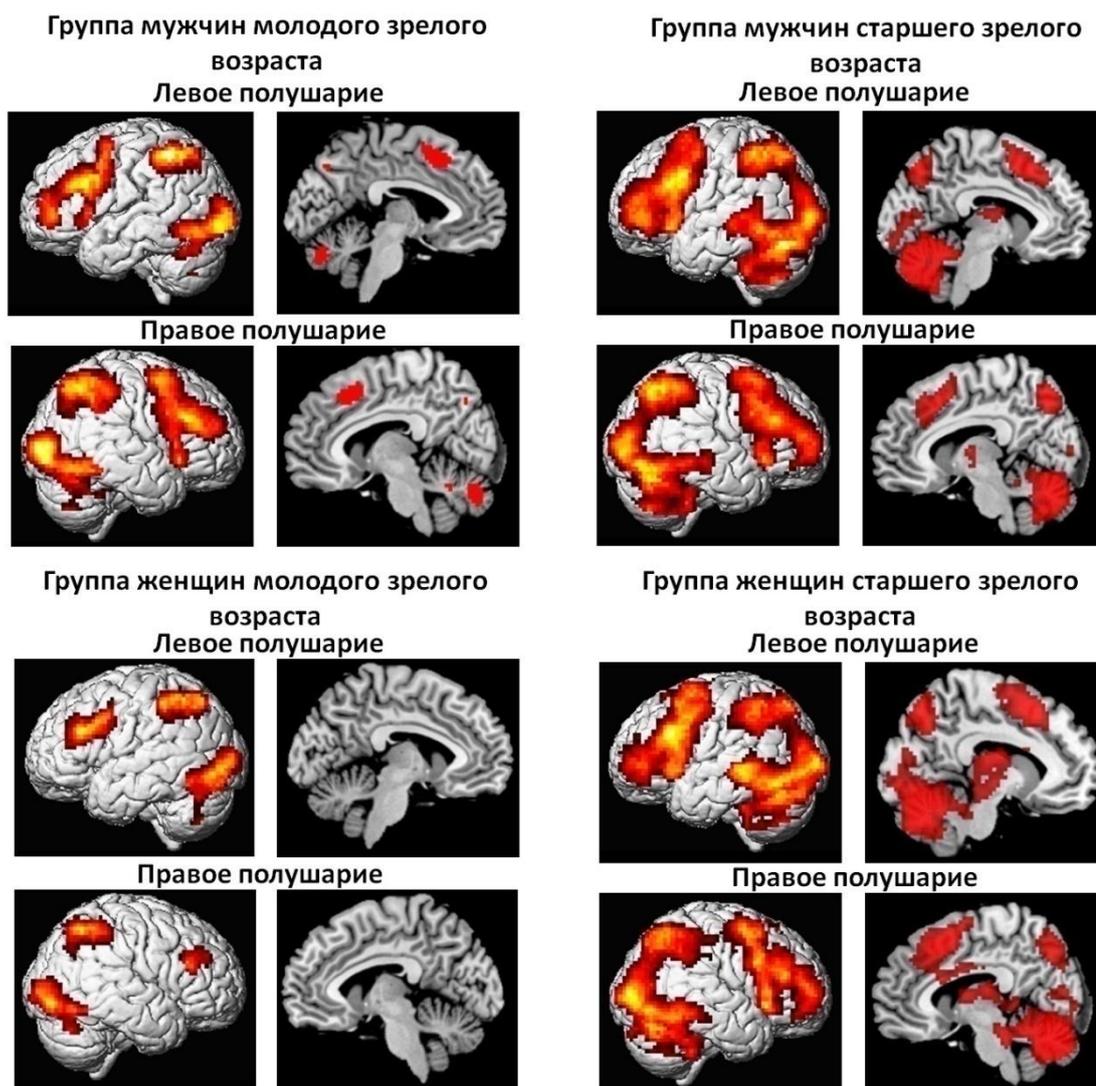


Рисунок 6 – Результаты фМРТ-исследования при выполнении задания на переключение внимания по сравнению с контрольным условием в группах младшего и старшего зрелого возраста ( $p(\text{unc}) < 0,001$ , с кластерной поправкой на множественные сравнения  $p(\text{FWE-corr}) < 0,001$ ).

Таблица 3 – Кластеры активации зон мозга при фМРТ-исследовании на условие с переключением внимания в сравнении с контрольным.

Размер кластера (объем в вокселях)	p (FWE-corr)	П	Локализация	Координаты MNI{x; y; z}	Peak T - value	≈ BA
<b>Группа-м младшего зрелого возраста</b>						
3821	,000	R	Middle occipital gyrus	39; -85; 4	13.54	18
		L	Inferior occipital gyrus	-15; -94; -8	11.25	18
2579	,000	L	Inferior Parietal Lobule	-33; -61; 49	12.64	7
		R	Angular gyrus	42; -61; 49	9.74	7
9	,000	R	Inferior frontal gyrus	39; 26; 28	10.57	9
			Middle frontal gyrus	39; 47; 25	8.39	9
		L	SMA	-3; 25; 49	9.35	8
1983	,000	L	Inferior frontal gyrus	-45; 8; 25	10.97	9
			Precentral gyrus	-45; 5; 45	9.05	6
155	,000	R	Inferior frontal gyrus	45; 44; -8	6.71	10
153	,000	R	Thalamus	9; -19; 10	7.72	-
140	,000	L	Thalamus	-12; -19; 13	8.10	-
<b>Группа-ж младшего зрелого возраста</b>						
855	,000	L	Middle occipital gyrus	-21; -88; -2	6.95	18
			Inferior occipital gyrus	-39; -76; -8	12.04	19
			Cerebellum	-24; -61; -44	7.07	-
828	,000	L	Inferior parietal lobule	-30; -67; 46	10.74	7
760	,000	R	Inferior occipital gyrus	39; -82; -8	8.31	19
634	,000	L	Inferior frontal gyrus	-51; 29; 28	7.11	9
			Precentral gyrus	-45; 5; 37	6.91	6
564	,000	R	Angular gyrus	33; -64; 46	8.61	7
			Inferior parietal lobule	48; -43; 49	7.25	40
218	,000	R	Middle frontal gyrus	42; 41; 34	6.24	9
			Inferior frontal gyrus	54; 29; 28	5.68	9
<b>Группа-м старшего зрелого возраста</b>						
11432	,000	L	Cerebellum	-6; -79; -32	18.90	-
			Inferior parietal lobule	-30; -67; 43	15.53	19
		R	Cerebellum	36; -67; -26	16.72	-
6998	,000	L	Insula	-27; 26; 1	13.54	-
			Inferior frontal gyrus	-48; 23; 25	11.57	46
		R	Inferior frontal gyrus	48; 29; 28	11.74	9
<b>Группа-ж старшего зрелого возраста</b>						
22103	,000	L	SMA	-3; 14; 49	16.12	6
		R	Cerebellum	27; -64; -26	16.50	-
			Middle frontal gyrus	36; 2; 58	13.58	6

Примечание – П – полушарие; L – левое полушарие; R – правое полушарие; BA – цитоархитектонические поля по Бродману; p(FWE-corr) – порог уровня значимости кластеров; Peak T - value – значения T для пиков.

При сравнении разных возрастных групп было показано, что у мужчин в позднем зрелом возрасте по сравнению с ранним зрелым возрастом были выявлены кластеры активации с максимальной интенсивностью сигнала в мозжечке, на медиальной поверхности затылочной области и задней поясной извилине. В группе женщин разного возраста было показано, что в позднем зрелом возрасте по сравнению с ранним зрелым возрастом были выявлены большие кластеры активации в мозжечке, язычной, нижней и средней лобной, средней височной, предцентральной, боковых затылочных, передней и средней

части поясной извилины, нижней теменной дольке, предклинье, островке, таламусе и базальных ганглиях обоих полушарий головного мозга (таблица 4).

При сравнении групп мужчин и женщин младшего зрелого возраста отмечаются значимые различия, которые заключаются в большем приросте BOLD-сигнала у мужчин в задней части нижней и средней лобных извилинах, дополнительной моторной области обоих полушарий, островке, средней части поясной извилины, нижней теменной области ПП (таблица 4, рисунок 7). У женщин младшего зрелого возраста не было найдено большего прироста BOLD-сигнала по сравнению с мужчинами эквивалентного возраста. При сравнении мужчин и женщин старшего зрелого возраста не было обнаружено значимых различий.

Таблица 4 – Кластеры активации зон мозга при сравнении групп старшего зрелого возраста и младшего зрелого возраста.

Размер кластера (объем в вокселях)	p (FWE- corr)	П	Локализация	Координаты MNI{x; y; z}	peak T - value	≈ BA
<b>Мужчины старшего зрелого возраста&gt;мужчины младшего зрелого возраста</b>						
547	,000	L	Cerebellum	-21; -76; -20	6.24	-
		R	Cerebellum	9; -55; -44	5.40	-
155	,000	L	Calcarine	-6; -67; 13	4.10	-
			Posterior cingulate cortex	0; -49; 22	3.90	30
69	,009	R	Cerebellum	30; -67; -23	4.24	-
<b>Женщины старшего зрелого возраста&gt;женщины младшего зрелого возраста</b>						
13201	,000	R	Lingual gyrus	9; -67; -11	8.76	-
			Cerebellum	24; -76; -17	8.05	-
			Thalamus	3; -4; 10	7.66	-
			Caudate nucleus	18; -4; 22	6.64	-
			SMA	8; 17; 61	4.00	6
			Middle frontal gyrus	37; -3; 61	5.33	6
			Insula lobe	38; 25; -1	4.62	13
			Precuneus	11; -58; 51	4.36	7
			Angular	50; -48; 34	4.59	40
			Middle occipital gyrus	38; -76; 28	5.38	19
		Anterior cingulate cortex	9; 25; 28	3.89	32	
		L	Cerebellum	-12; -76; -14	8.38	-
			Thalamus	-12; -10; 19	7.06	-
			SMA	-6; 17; 57	4.38	6
			Precentral gyrus	-36; 1; 61	4.87	6
			Middle frontal gyrus	-47; 13; 46	3.43	6
			Precuneus	-2; -57; 51	3.64	7
			Angular gyrus	-49; -58; 34	3.62	39
			Middle occipital gyrus	-29; -79; 28	4.53	19
			Middle cingulate cortex	-8; -22; 38	5.41	31
355	,000		L	Inferior frontal gyrus	-51; 17; 25	4.99
			Insula lobe	-27; 29; -2	4.39	-
321	,000	L	Inferior occipital gyrus	-54; -64; -14	4.94	37
			Middle temporal gyrus	-54; -40; 1	5.84	22
<b>Мужчины младшего зрелого возраста&gt;женщины младшего зрелого возраста</b>						
762	,000	R	Inferior frontal gyrus	42; 14; 13	5.14	13
			Middle frontal gyrus	30; 8; 52	5.21	
			Insula lobe	45; 16; 0	4.80	
254	,000	R	SupraMarginal gyrus	51; -46; 34	6.47	
165	,000	L	Superior medial gyrus	-1; 29; 49	5.32	8
			SMA	-3; 11; 49	4.16	6
		R	Middle cingulate cortex	9; 29; 34	4.24	32
			SMA	12; 20; 55	3.50	
121	,002	L	Inferior frontal gyrus	-51; 14; 28	5.06	9
111	,004	R	Thalamus	9; -19; 10	5.19	-
104	,005	L	Cerebellum	-24; -58; -29	4.75	-

Примечание – П – полушарие; L – левое полушарие; R – правое полушарие; BA – цитоархитектонические поля по Бродману; p(FWE-corr) – порог уровня значимости кластеров; Peak T - value – значения T для пиков.

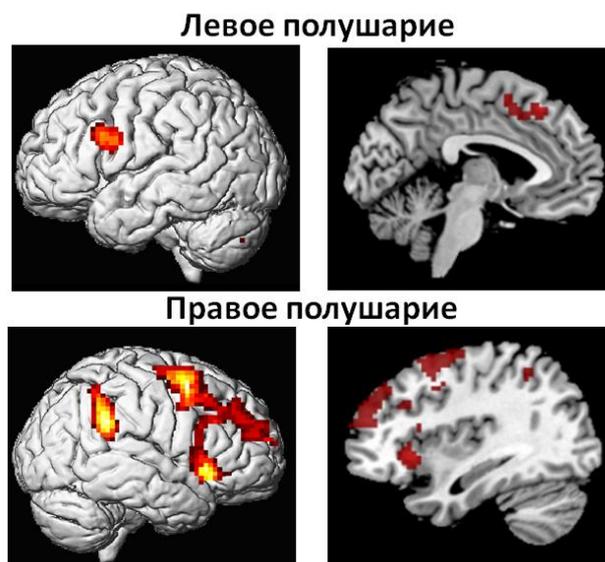


Рисунок 7 – Результаты фМРТ-исследования при выполнении задания на переключение внимания по сравнению с контрольным условием, группа мужчин младшего зрелого возраста > группы женщин младшего зрелого возраста ( $p(\text{unc}) < 0,001$ , с кластерной поправкой на множественные сравнения  $p(\text{FWE-corr}) < 0,006$ ).

Таким образом, было выявлено, что, как для мужчин, так и для женщин разного возраста, при выполнении задания на ПВЗ отмечаются активации в дорсолатеральных префронтальных областях, теменных долях и боковых затылочных извилинах. Помимо этого были выявлены различия между группами: у мужчин младшего зрелого возраста по сравнению с женщинами эквивалентного возраста отмечался больший прирост сигнала в префронтальных областях билатерально, теменной доле и островке ПП, и у мужчин наблюдалась активация в дополнительной моторной области, которая не наблюдалась у женщин. При этом между мужчинами и женщинами старшего зрелого возраста не было выявлено значимых отличий. При сравнении разных возрастных групп мужчин и женщин было показано, что в позднем зрелом возрасте по сравнению с ранним зрелым возрастом отмечается большее количество активированных областей мозга.

Для того, чтобы посмотреть выявляются ли общие области активные при выполнении задания на ПВЗ для групп мужчин и женщин, был проведен специальный вид анализа в программе Marsbar с помощью наложения карт

активации между разными группами испытуемых. Были выявлены общие зоны активации для группы младшего возраста в нижней лобной, средней лобной, нижней теменной дольке, боковых затылочных извилинах, корковых отделах мозжечка ЛП и ПП. Для групп старшего зрелого возраста общими зонами активации являются дорсолатеральные и вентралатеральные префронтальные области, теменные дольки, затылочные извилины, дополнительные моторные области, островки, таламус, базальные ганглии, височные области билатерально. Общими для всех 4-х групп (мужчин и женщин старшего и младшего зрелого возраста) являются нижние и средние лобные извилины, нижние теменные дольки, боковые затылочные извилины и корковые отделы мозжечка билатерально. Результаты представлены на рисунке 8, а размер кластеров и координаты зон активации в таблице 5.

Таким образом, в группе мужчин младшего зрелого возраста наблюдалась активация в тех же зонах мозга, что и в группе женщин, но со значимо более сильной активацией в дорсолатеральных префронтальных областях билатерально, нижней теменной области справа и дополнительными кластерами активации в дополнительной моторной области ЛП и ПП. А в группах старшего зрелого возраста у мужчин и женщин отмечалась активация в одних и тех же областях. Также выявлены общие зоны активации для всех групп вне зависимости от пола и возраста в нижней лобной, средней лобной, нижней теменной дольке, боковых затылочных извилинах, корковых отделах мозжечка ЛП и ПП.

Таблица 5 – Общие кластеры активации для разных групп испытуемых при фМРТ-исследовании на условие с переключением внимания в сравнении с контрольным.

Размер кластера (объем в вокселах)	П	Локализация	Координаты MNI{x; y; z}
<b>Общие зоны активации младший зрелый возраст</b>			
721	L	Inferior Parietal Lobule	-35; -54; 46
605	R	Inferior occipital gyrus	34; -77; -6
		Cerebellum	36; -64; -26
596	L	Inferior occipital gyrus	-32; -81; -8
		Cerebellum	-31; -61; -32
553	L	Inferior Frontal gyrus	-43; 17; 30
		Middle Frontal gyrus	-41; 33; 33
526	R	Inferior Angular gyrus	37; -55; 47
		Inferior Parietal Lobule	45; -46; 50
150	R	Inferior Frontal gyrus	45; 25; 30
		Middle Frontal gyrus	44; 39; 32
<b>Общие зоны активации старший зрелый возраст</b>			
16945	R	Cerebellum	33; -67; -26
	L	SMA	-6; 17; 46
		Inferior Parietal Lobule	-30; -67; 43
		Cerebellum	-9; 73; -23
<b>Общие зоны активации для всех групп испытуемых</b>			
680	L	Inferior Parietal Lobule	-35; -54; 45
591	L	Inferior occipital gyrus	-32; -80; -8
		Cerebellum	-31; -63; -31
576	R	Inferior occipital gyrus	34; -76; -6
		Cerebellum	36; -66; -27
513	L	Inferior Frontal gyrus	-42; 16; 31
		Middle Frontal gyrus	-41; 30; 31
512	R	Inferior Angular gyrus	37; -55; 46
		Inferior Parietal Lobule	45; -48; 50
130	R	Inferior Frontal gyrus	45; 29; 28
		Middle Frontal gyrus	44; 38; 31

Примечание – П – полушарие; L – левое полушарие; R – правое полушарие.

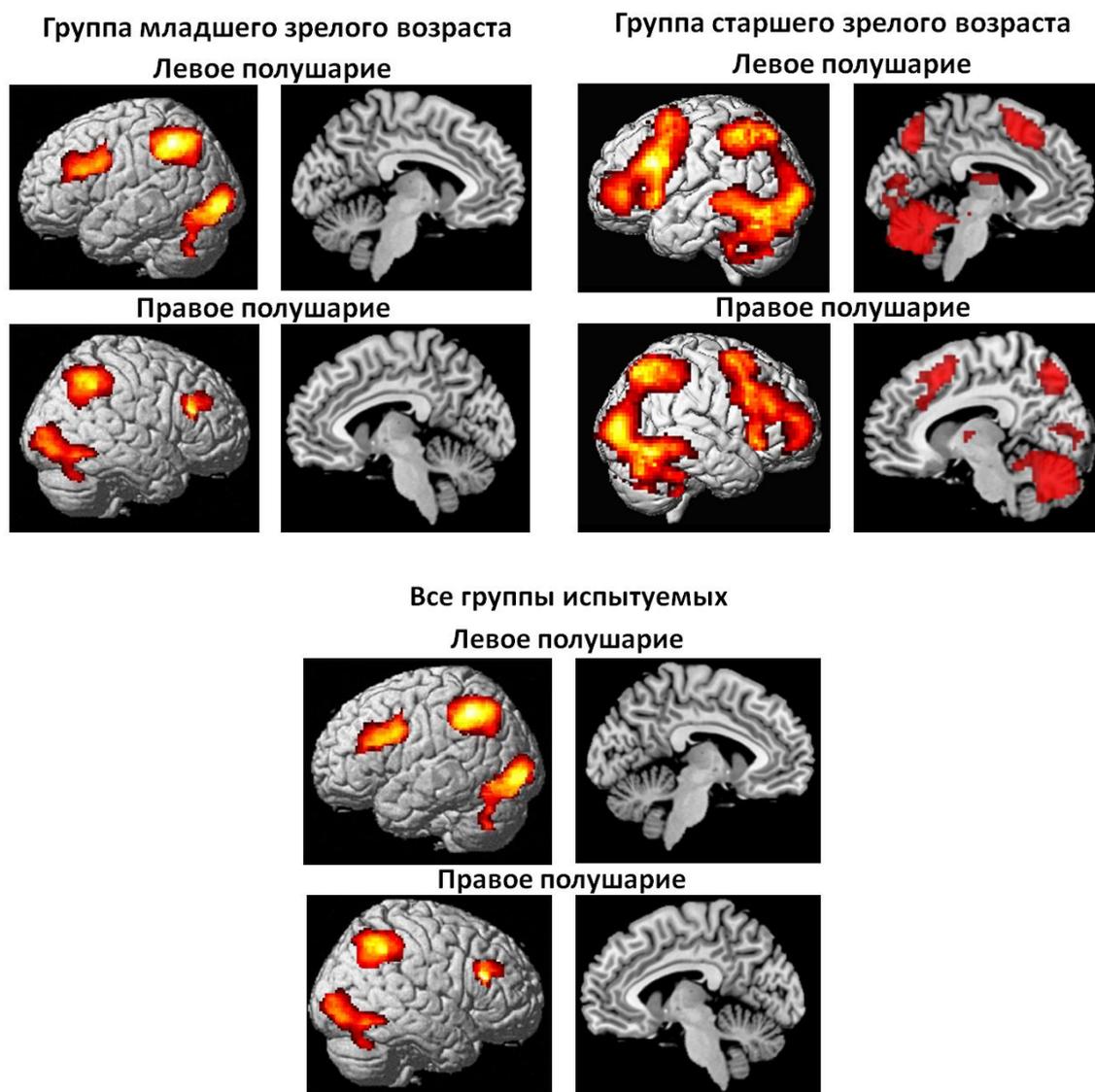


Рисунок 8 – Пересечение областей активации для групп мужчин и женщин младшего и старшего зрелого возраста.

Для того, чтобы проследить динамику возрастных изменений функциональной активности мозга и их особенности в норме при выполнении ПВЗ, проводилось сравнение разных возрастных групп одного пола с пересекающимися возрастными интервалами. Для этого формировались группы испытуемых на возрастных промежутках следующим образом: от 20 до 30 лет (мужчины (м) - 20 человек; женщины (ж) - 20 человек); 25 - 35 лет (м - 20 человек; ж - 20); 30 - 40 лет (м - 17; ж - 17 человек); 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). Дополнительно проводился корреляционный анализ между BOLD-сигналом и возрастом

испытуемых для мужчин и женщин отдельно. У женщин достоверных изменений функциональной активности мозга в интервале 20 - 40 лет установлено не было. Однако при дальнейшем увеличении возраста, примерно к 45 годам, отмечалось увеличение активации в мозжечке и медиальной поверхности затылочной области, к 50 наряду с этим увеличивалась активация на медиальной поверхности теменной доли, таламусе, полосатом теле, к 55 годам добавилась активация на медиальной поверхности лобной доли, латеральной поверхности затылочной и лобной доли, к 65 годам дополнительно к активированным областям увеличивалась активация в островке и нижней теменной доли. При этом не было обнаружено каких-либо достоверных различий между BOLD-сигналом и уменьшением возраста у женщин (рисунок 9). Таким образом, чем старше был возраст женщин, тем в большем количестве зон мозга наблюдалось увеличение BOLD-сигнала. То же выявилось и при корреляциях между BOLD-сигналом и увеличением возраста у женщин (рисунок 10).

У мужчин не было обнаружено достоверных изменений функциональной активности мозга в интервале 20 – 50 лет. Значимые изменения функциональной активности мозга выявлялись при дальнейшем увеличении возраста – к 55 годам отмечалось увеличение BOLD-сигнала в мозжечке, а к 60 годам дополнительно к этой области значимо увеличилась активация на медиальной поверхности затылочной области, задней поясной извилине. При этом не было обнаружено значимых изменений при уменьшении возраста у мужчин (рисунок 9 и 10).

Таким образом, общим для здоровых испытуемых обоего пола при выполнении задания на ПВЗ являлось изменение функционирования мозга с возрастом от локальной формы активации к диффузной. Наряду с этим различия проявлялись в том, что у женщин увеличение активации наблюдалось к 45 годам, у мужчин к 55.

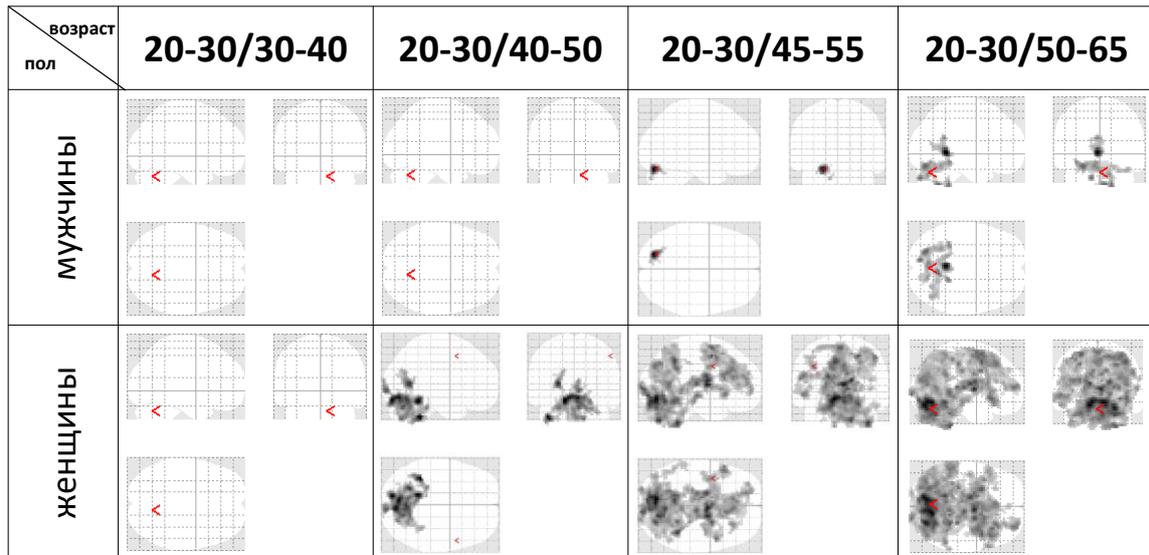


Рисунок 9 – Результаты сравнения между разными возрастными группами у мужчин и женщин.

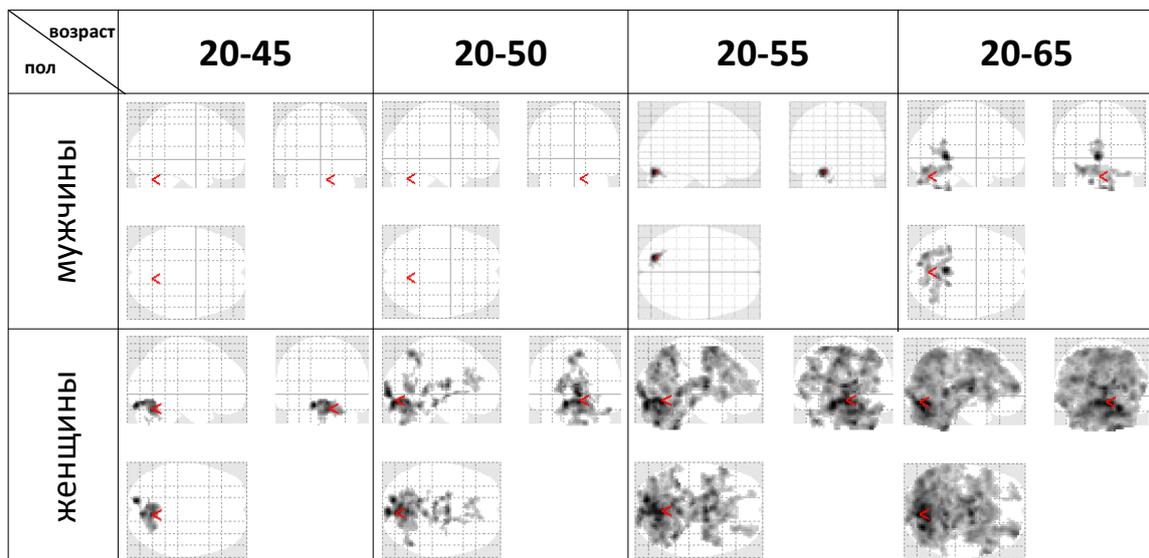


Рисунок 10 – Корреляции между BOLD-сигналом и возрастом у мужчин и женщин на разных возрастных промежутках.

Для того, чтобы в дальнейшем можно было сравнивать индивидуальные данные пациентов с группой нормы и более подробно смотреть разницу в активации по сравнению со здоровыми испытуемыми, проводился дополнительный анализ значений контраста и количества активных вокселей в зонах интереса.

Анализ значений контраста в группе нормы проводился для каждого испытуемого отдельно, а также было проведено сравнение между группами

(между мужчинами и женщинами младшего и старшего возраста). По результатам теста Колмогорова-Смирнова данные переменные соответствуют нормальному распределению, а по результатам теста Левене на гомогенность дисперсий группы являются гомогенными. Проводился дисперсионный анализ по следующей схеме: фактор ПОЛ (мужчины, женщины); фактор ВОЗРАСТ (младший, старший); взаимодействие факторов ПОЛxВОЗРАСТ. При сравнении значений контраста практически во всех зонах интереса между группами мужчин и женщин и группами молодого и старшего зрелого возраста были выявлены достоверные отличия, которые также отмечаются в ряде зон при взаимодействии между полом и возрастом (данные представлены в табл. 6). Средние значения по группам представлены в таблице 7.

Таблица 6 – 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
пол	8.42	0.005	9.43	0.003	7.15	0.009	19.40	0.000	7.82	0.007	12.40	0.001
возраст	27.59	0.000	18.79	0.000	24.16	0.000	15.69	0.000	7.50	0.008	3.98	0.050
полxвозраст	13.04	0.000	10.51	0.000	10.62	0.000	30.31	0.000	6.87	0.000	5.71	0.001

Примечание – пол – взаимодействие между группами мужчин и женщин; возраст – между группами молодого и старшего зрелого возраста; полxвозраст – взаимодействие между полом и возрастом; ЛП – левое полушарие; ПП – правое полушарие; F – критерий Фишера; p – уровень значимости.

Таблица 7 – Средние значения и стандартные отклонения contrast value у групп мужчин и женщин младшего зрелого и старшего зрелого возраста.

	Нижняя лобная извилина				Средняя лобная извилина				Нижняя теменная доля			
	ЛП		ПП		ЛП		ПП		ЛП		ПП	
	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	М	SD
гр. 1	0.30	0.14	0.23	0.14	0.19	0.15	0.29	0.17	0.56	0.25	0.51	0.25
гр. 2	0.41	0.16	0.31	0.15	0.30	0.13	0.34	0.18	0.59	0.20	0.56	0.18
гр. 3	0.15	0.11	0.08	0.09	0.08	0.13	0.07	0.10	0.31	0.16	0.28	0.17
гр. 4	0.37	0.15	0.26	0.14	0.27	0.14	0.27	0.13	0.56	0.18	0.42	0.26
гр. м.	0.35	0.16	0.27	0.15	0.26	0.17	0.32	0.18	0.58	0.23	0.53	0.24
гр. ж.	0.26	0.17	0.18	0.15	0.18	0.16	0.17	0.15	0.43	0.21	0.35	0.23
гр. мз.	0.22	0.15	0.15	0.14	0.14	0.15	0.18	0.18	0.43	0.24	0.38	0.23
гр. сз.	0.39	0.15	0.28	0.15	0.28	0.13	0.31	0.16	0.58	0.19	0.49	0.26

Примечание – М – среднее; SD – стандартное отклонение; гр. 1 – группа мужчин младшего зрелого возраста; гр. 2 – группа мужчин старшего зрелого возраста; гр. 3 – группа женщин младшего зрелого возраста; гр. 4 – группа женщин старшего зрелого возраста; гр. м. – группа мужчин; гр. ж. – группа женщин; гр. мз. – группа младшего зрелого возраста; гр. сз. – группа старшего зрелого возраста.

Для того, чтобы посмотреть, между какими группами мужчин и женщин разного возраста наблюдается разница значений контраста, был проведен однофакторный дисперсионный анализ. Было обнаружено, что между группами мужчин и женщин младшего зрелого возраста, так же как и между старшими и младшими группами мужчин и женщин (в группе мужчин это наблюдается в лобных областях слева, в то время как в группе женщин по всем зонам интереса) отмечаются значимые отличия, а между группами мужчин и женщин старшего зрелого возраста не обнаруживаются достоверных отличий ни в одной из зон интереса. Результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8 – 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; F – критерий Фишера; p – уровень значимости.

Таким образом, при анализе значений контраста между группами мужчин и женщин младшего и старшего зрелого возраста были обнаружены значимые различия. При этом 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.

Также было посчитано количество активных вокселей (размер вокселя 3х3х3мм) при выполнении данного задания для каждого испытуемого отдельно и проведено сравнение между группами (между мужчинами и женщинами младшего и старшего возраста). Проводилось сравнение количества активных вокселей в лобных и теменных областях ЛП и ПП. По результатам теста Колмогорова-Смирнова часть переменных не соответствует нормальному распределению (количество вокселей в лобных областях в целом по всей группе испытуемых, количество вокселей в лобных областях в группах мужчин и женщин младшего зрелого возраста), а часть переменных соответствует нормальному распределению (количество вокселей в теменных областях в целом по всей группе испытуемых, количество вокселей в теменных областях в группах мужчин и женщин младшего зрелого возраста, и в лобных и теменных областях в

группах старшего зрелого возраста). Для переменных соответствующих нормальному распределению (количество активных вокселей в теменных областях) проводился дисперсионный анализ по следующей схеме: фактор ПОЛ (мужчины, женщины); фактор ВОЗРАСТ (младший, старший); взаимодействие факторов ПОЛxВОЗРАСТ. Для переменных не соответствующих нормальному распределению проводился критерий Крускала-Уоллиса (для оценки различий между четырьмя выборками испытуемых) и критерий Манна-Уитни (для оценки парных различий между двумя выборками). При сравнении количества активных вокселей практически во всех зонах интереса группа старшего возраста демонстрирует значимо большее количество активных вокселей. При этом по полу, между группами мужчин и женщин в целом, не отмечается достоверных отличий, кроме лобной области ЛП, где группа мужчин показывает значимо большее количество активных вокселей. При взаимодействии между полом и возрастом были выявлены достоверные отличия (данные представлены в табл. 9, средние значения по группам представлены в таблице 10). Обнаружилось, что между группами мужчин и женщин младшего зрелого возраста отмечаются значимые отличия в виде большего количества активных вокселей в группе мужчин. Между младшей и старшей группами женщин также отмечаются значимые отличия в виде большего количества активных вокселей в старшей группе. При этом между группами мужчин и женщин старшего зрелого возраста и мужчинами младшей и старшей группы (кроме лобной области ЛП, где группа мужчин старшего возраста показывает достоверно большее количество активных вокселей) не обнаруживается достоверных отличий. Результаты представлены в таблице 11.

Таблица 9 – Результаты сравнения между группами мужчин и женщин младшего и старшего зрелого возраста.

	Теменная область			
	ЛП		ПП	
	F	p	F	p
пол	0.29	0.590	2.53	0.116
возраст	12.94	0.001	13.97	0.000
полХвозраст	8.13	0.000	8.07	0.000
	Лобная область			
	ЛП		ПП	
	U	p	U	p
пол	558.00	0.127	459.00	0.010
возраст	296.00	0.000	339.50	0.000
	Chi2	p	Chi2	p
1x2x3x4	25.21	0.000	25.28	0.000

Примечание – пол – взаимодействие между группами мужчин и женщин; возраст – между группами молодого и старшего зрелого возраста; полХвозраст – взаимодействие между полом и возрастом; ЛП – левое полушарие; ПП – правое полушарие; F – критерий Фишера; U – тестовая величина по тесту Манна–Уитни; p – уровень значимости; 1x2x3x4 – сравнение групп мужчин и женщин младшего и старшего зрелого возраста.

Таблица 10 – Средние значения и стандартные отклонения при сравнении количества активных вокселей в группах мужчин и женщин младшего зрелого и старшего зрелого возраста.

	Лобная область				Теменная область			
	ЛП		ПП		ЛП		ПП	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
гр. 1	666.16	612.54	643.89	651.19	682.26	419.17	626.25	431.11
гр. 2	1058.42	584.68	961.00	600.63	757.89	363.07	748.84	351.52
гр. 3	237.35	358.92	97.00	160.85	335.24	258.87	241.29	235.83
гр. 4	1183.61	630.93	835.89	580.58	1003.78	516.77	840.67	477.18
гр. м.	862.29	623.17	802.45	638.44	719.10	389.56	685.97	394.09
гр. ж.	724.00	699.93	477.00	566.66	679.06	529.14	549.54	482.08
гр. мз.	463.67	546.80	385.64	553.70	522.81	391.47	449.38	400.79
гр. сз.	1119.32	602.43	900.14	586.15	877.51	455.57	793.51	414.09
гр. общ.	795.99	660.11	646.41	622.82	700.15	461.22	622.30	443.21

Примечание – M – среднее; SD – стандартное отклонение; гр. 1 – группа мужчин младшего зрелого возраста; гр. 2 – группа мужчин старшего зрелого возраста; гр. 3 – группа женщин младшего зрелого возраста; гр. 4 – группа женщин старшего зрелого возраста; гр. м. – группа мужчин; гр. ж. – группа женщин; гр. мз. – группа младшего зрелого возраста; гр. сз. – группа старшего зрелого возраста; гр. общ. – данные по всей группе в целом.

Таблица 11 – 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. 1x гр. 2	111.00	0.026	126.00	0.074	146.00	0.32	147.00	0.34
гр. 3x гр. 4	22.50	0.000	29.00	0.000	36.00	0.00	39.00	0.00
гр. 1x гр. 3	64.00	0.000	58.00	0.000	77.00	0.00	70.00	0.00
гр. 2x гр. 4	148.50	0.499	149.50	0.518	120.00	0.12	154.00	0.62

Примечание – U – тестовая величина по тесту Манна–Уитни; p – уровень значимости; гр. 1x гр. 2 – сравнение групп мужчин младшего и старшего возраста; гр. 3x гр. 4 – сравнение групп женщин младшего и старшего возраста; гр. 1x гр. 3 – сравнение групп мужчин и женщин младшего возраста; гр. 2x гр. 4 – сравнение групп мужчин и женщин старшего возраста.

Таким образом, в группе старшего зрелого возраста отмечается значимо большее количество активных вокселей по сравнению с младшей группой. У мужчин младшего зрелого возраста отмечается значимо большее количество активных вокселей по сравнению с женщинами того же возраста. Между мужчинами и женщинами старшего возраста, а так же группой мужчин младшего и старшего зрелого возраста нет значимых отличий, кроме левой лобной области, где группа мужчин старшего зрелого возраста показала значимо большее количество активных вокселей.

Для того, что бы посмотреть, есть ли разница между количеством активных вокселей между ЛП и ПП, было проведено сравнение в лобных и теменных областях. В целом по всей группе испытуемых выявлено, что достоверно большее количество вокселей активируется в ЛП по сравнению с ПП (лобная область:  $z = -3.41$ ,  $p = 0.001$ ; теменная область:  $F = 5.08$ ,  $p = 0.027$ ). В группе мужчин младшего возраста (лобная область:  $z = -1.31$ ,  $p = 0.19$ ; теменная область:  $F = 0.76$ ,  $p = 0.393$ ), мужчин старшего возраста (лобная область:  $F = 0.59$ ,  $p = 0.451$ ; теменная область:  $F = 0.02$ ,  $p = 0.898$ ) не обнаружено значимых отличий. При этом в группе женщин младшего возраста (лобная область:  $z = 1.98$ ,  $p = 0.048$ ; теменная область:  $F = 2.33$ ,  $p = 0.146$ ), женщин старшего возраста (лобная область:  $F = 17.38$ ,  $p = 0.001$ ; теменная область:  $F = 3.86$ ,  $p = 0.066$ ) были обнаружены значимые отличия в лобных областях, с большим количеством активированных вокселей в ЛП по сравнению с ПП.

Таким образом, отличия между группами мужчин и женщин разного возраста наблюдаются в основном в лобных областях. При этом были выявлены различия между мужчинами и женщинами в целом, в виде большей активации ЛП по сравнению с ПП у женщин младшего и старшего зрелого возраста при выполнении задания на ПВЗ в лобной области. Не было выявлено достоверных различий в группах мужчин младшего и старшего зрелого возраста.

### **3.1.3 Анализ связи морфологии мозга и BOLD-сигнала у здоровых испытуемых**

При анализе возрастной динамики изменений объемов серого и белого вещества головного мозга 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:  $r=0.031$ ,  $p=0.796$ ). С учетом полученных данных, дальнейший анализ возможной связи возрастных изменений с морфологией мозга будет проводиться только для серого вещества.

Дополнительно были проведены корреляции BOLD-сигнала с объемами серого вещества мозга в целом и разных отделов головного мозга для разных половых и возрастных групп, а также для всей группы испытуемых. Значимой связи BOLD-сигнала с объемом всего мозга, лобными, теменными, затылочными, височными отделами у мужчин, у женщин, у всей группы испытуемых, а также у людей младшего и старшего зрелого возраста обнаружено не было.

Для оценки взаимосвязи BOLD-сигнала при выполнении задания на ПВЗ и изменения объема серого вещества с возрастом, эти переменные вместе включались в качестве ковариат в анализ второго уровня. Достоверной связи изменений 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 обнаружено не было.

### 3.1.4 Анализ результатов нейропсихологического тестирования у здоровых испытуемых

Результаты нейропсихологического тестирования показали следующее (таблица 12): в целом пол не влияет на продуктивность выполнения нейропсихологических тестов, в то время как возраст влияет (между людьми молодого и старшего зрелого возраста выявились значимые различия).

Таблица 12 – Результаты сравнения между группами мужчин и женщин младшего и старшего зрелого возраста.

	Субтесты теста Делис-Каплан									
	1		1а		2		2а		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
полXвозраст	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
	3а		4		4а		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		
	Субтесты теста 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	Chi2	p	Chi2	p	Chi2	p	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	Chi2	p	Chi2	p	Chi2	p	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; полXвозраст – между полом и возрастом; переменные: 1 – время выполнения (ВВ) в субтесте на зрительное сканирование; 1а – количество ошибок (КО) в задаче на зрительное сканирование; 2 – ВВ в субтесте на упорядочивание цифр; 2а – КО в задаче на упорядочивание чисел; 3 – ВВ в субтесте на упорядочивание букв; 3а – КО в задаче на упорядочивание букв; 4 – ВВ в задаче на ПВЗ; 4а – КО в задаче на ПВЗ; 5 – ВВ на скорость движения руки; 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.

Так как при взаимодействии некоторых переменных пол и возраст были выявлены достоверные различия, то был проведен дополнительный анализ, который позволяет выявить между какими группами существуют различия. Результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Результаты сравнения между группами мужчин и женщин младшего и старшего зрелого возраста.

	Субтесты теста Делис-Каплан			Субтесты теста Делис-Каплан			Субтесты теста Векслера		
	1	2		3	4	5	6а	8а	9а
М гр.1 SD гр.1	16.59 3.47	30.23 9.26	УР гр.1	15.61	15.80	14.56	19.55	19.95	23.22
М гр.2 SD гр.2	21.15 3.64	43.45 13.54	УР гр.2	21.39	23.61	22.44	17.32	16.88	12.47
F	15.59	12.54	U	110.0	93.00	91.00	141.5	134.0	59.00
p	0.00	0.00	p	0.10	0.03	0.02	0.53	0.39	0.00
М гр.3 SD гр.3	16.60 3.67	26.43 7.08	УР гр.3	12.20	12.58	15.33	24.00	23.88	22.85
М гр.4 SD гр.4	19.08 3.26	39.52 10.72	УР гр.4	28.21	26.42	24.92	14.50	13.26	11.53
F	4.92	20.43	U	34.00	49.00	96.50	90.00	72.50	53.00
p	0.03	0.00	p	0.00	0.00	0.01	0.01	0.00	0.00
М гр.1 SD гр.1	16.59 3.47	30.23 9.26	УР гр.1	23.00	24.81	18.38	18.00	16.55	21.08
М гр.3 SD гр.3	16.60 3.67	26.43 7.08	УР гр.3	16.35	15.61	22.63	21.90	23.28	18.08
F	0.00	2.12	U	117.0	106.5	136.0	152.0	124.5	151.5
p	0.99	0.15	p	0.07	0.01	0.25	0.29	0.07	0.41
М гр.2 SD гр.2	21.15 3.64	43.45 13.54	УР гр.2	18.08	19.00	16.67	19.97	19.62	19.32
М гр.4 SD гр.4	19.08 3.26	39.52 10.72	УР гр.4	19.87	19.00	21.21	16.14	15.38	13.30
F	3.33	0.96	U	154.5	171.0	129.0	119.0	108.5	79.50
p	0.08	0.33	p	0.62	1.00	0.21	0.27	0.22	0.07

Примечание – М – среднее; SD – стандартное отклонение; УР – усредненный ранг; U – тестовая величина по тесту Манна–Уитни; F – критерий Фишера; p – уровень значимости; гр. 1 – группа мужчин младшего зрелого возраста; гр. 2 – группа мужчин старшего зрелого возраста; гр. 3 – группа женщин младшего зрелого возраста; гр. 4 – группа женщин старшего зрелого возраста. Переменные: 1 – ВВ в субтесте на зрительное сканирование; 2 – ВВ в субтесте на упорядочивание цифр; 3 – ВВ в субтесте на упорядочивание букв; 4 – ВВ в задаче на ПВЗ; 5 – ВВ на скорость движения руки; 6а – ППО в первом субтесте; 8а – ППО в третьем субтесте; 9 – МК в четвертом субтесте; 9а – ППО в четвертом субтесте; 10а – ППО в пятом субтесте.

По данным нейропсихологического тестирования в субтестах Делис-Каплан, в которых оценивалась скорость ответа, была обнаружена значимая разница между младшей и старшей возрастными группами (люди молодого возраста выполняют субтесты быстрее), при этом в количестве ошибок ни в одном из субтестов не было обнаружено значимых различий. Это говорит о том,

что результат выполнения задач одинаковый, но скорость выполнения снижается с возрастом. В субтестах Векслера были получены похожие результаты: значимых различий между мужчинами и женщинами не было выявлено, однако, были обнаружены значимые различия между двумя возрастными группами. Отличия проявлялись только в показателе процента правильных ответов. 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, скорее всего, и снижается качество выполнения.

Так же было выявлено, что в четвертом субтесте теста Делис-Каплан, который непосредственно предназначен для исследования ПВЗ между задачами, было выявлено, что женщины младшего зрелого возраста выполняют этот субтест значимо быстрее, чем мужчины того же возраста. В отличие от этого между мужчинами и женщинами старшего зрелого возраста таких различий обнаружено не было.

Для того, чтобы оценить, какие изменения и в каком возрасте происходят, проводилось сравнение разных возрастных групп одного пола с пересекающимися возрастными интервалами. Для этого формировались группы испытуемых, такие же, как для исследования изменений функциональной активности мозга, на возрастных промежутках следующим образом: от 20 до 30 лет (мужчины (м) - 20 человека; женщины (ж) - 20 человек); 30 - 40 лет (м - 17; ж - 17 человек); 40 - 50 лет (м - 17; ж - 19); 45 - 55 лет (м - 20; ж - 17); 50 - 65 (м - 20; ж - 23). Для 1-го, 3-го и 5-го субтестов теста Делис-Каплан в группе женщин достоверного снижения скорости выполнения субтестов при сравнении возраста 20-30 и возрастов до 45-55 лет обнаружено не было. Это скорее говорит о том, что примерно до 50 лет скорость выполнения этих субтестов остается относительно стабильной. Для 2-го субтеста показатель скорости выполнения достоверно не снижается примерно до 40 лет, а для 4-го субтеста до 45 лет. В группе мужчин для 1-го и 2-го субтеста не отмечается значимых различий в скорости выполнения до

45 лет, а при дальнейшем увеличении возраста отмечается увеличение времени выполнения задания. Для субтестов 4 и 5 стабильные показатели во времени выполнения наблюдаются до 50 лет. Данные представлены в таблице 14 и 15.

Для субтестов Векслера в показателе процента правильных ответов, который отражает колебания внимания, больше значимых отличий было выявлено у женщин, которые в основном проявляются к 50-ти годам и эти колебания внимания продолжают нарастать с возрастом. Данные представлены в таблице 14 и 15.

Таблица 14 – Результаты сравнения между показателями нейропсихологических тестов и возрастом у мужчин и женщин на разных возрастных промежутках.

возраст			Субтесты теста Делис-Каплан (время реакции)					Субтеста теста Векслера (процент правильных ответов)				
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
20-30\ 30-40	м	U	123.5	136.0	142.5	159.5	146.0	148.5	148.0	132.5	94.50	130.0
		p	0.249	0.459	0.582	0.987	0.671	0.909	0.909	0.523	0.145	0.873
	ж	U	152.0	128.0	157.5	127.5	142.5	100.0	102.5	124.5	106.0	119.0
		p	0.814	0.320	0.937	0.422	0.582	0.099	0.114	0.400	0.149	0.430
20-30\ 40-50	м	U	104.0	107.0	131.0	134.0	136.0	108.0	140.5	114.5	88.50	121.0
		p	0.217	0.259	0.769	0.849	0.904	0.242	0.945	0.506	0.055	0.443
	ж	U	149.5	96.00	104.0	99.00	126.5	103.5	101.0	151.0	88.00	79.00
		p	0.741	0.042	0.077	0.082	0.290	0.072	0.062	0.789	0.021	0.015
20-30\ 45-55	м	U	69.50	81.00	101.0	121.0	86.00	131.0	135.5	161.0	75.50	108.0
		p	0.003	0.011	0.062	0.223	0.018	0.346	0.415	1.000	0.009	0.091
	ж	U	104.0	63.50	67.00	42.00	133.0	35.00	31.50	55.50	28.00	11.50
		p	0.217	0.006	0.010	0.001	0.823	0.055	0.031	0.314	0.019	0.001
20-30\ 50-65	м	U	66.00	72.00	125.0	106.0	103.0	141.5	147.0	134.0	76.50	92.00
		p	0.001	0.001	0.112	0.030	0.024	0.531	0.661	0.397	0.006	0.045
	ж	U	108.0	46.50	34.00	58.00	96.50	90.00	105.0	72.50	53.00	90.00
		p	0.021	0.000	0.000	0.000	0.008	0.008	0.028	0.002	0.000	0.041

Примечание – м – мужчины; ж – женщины; U – тестовая величина по тесту Манна-Уитни; p – уровень значимости; 1 – субтест на зрительное сканирование; 2 – субтест на упорядочивание цифр; 3 – субтест на упорядочивание букв; 4 – субтест на ПВЗ; 5 – субтест на скорость движения руки; 6 – первый субтест Векслера; 7 – второй субтест Векслера; 8 – третий субтест Векслера; 9 – четвертый субтест Векслера; 10 – пятый субтест Векслера.

Таблица 15 – Средние значения и показатели нейропсихологических тестов у мужчин и женщин на разных возрастных промежутках.

возраст	Субтесты теста Делис-Каплан (время реакции)					Субтеста теста Векслера (процент правильных ответов/100)						
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
20-30	М	М	16.59	30.23	54.82	78.15	21.55	0.63	0.55	0.49	0.61	0.57
		SD	3.47	9.27	16.38	25.15	9.86	0.15	0.17	0.07	0.07	0.13
	Ж	М	16.60	26.43	44.30	62.45	23.85	0.67	0.58	0.54	0.59	0.56
		SD	3.67	7.07	8.40	15.61	7.79	0.12	0.14	0.09	0.11	0.12
30-40	М	М	17.45	32.84	51.16	76.83	21.07	0.63	0.54	0.51	0.54	0.56
		SD	3.41	11.11	11.37	23.72	10.40	0.15	0.15	0.14	0.15	0.13
	Ж	М	16.76	28.31	45.86	66.12	22.51	0.59	0.47	0.49	0.55	0.51
		SD	2.44	6.28	13.05	17.29	7.49	0.12	0.06	0.12	0.13	0.06
40-50	М	М	17.74	33.74	56.65	84.86	20.15	0.59	0.54	0.47	0.53	0.54
		SD	2.72	10.00	17.58	36.81	4.06	0.23	0.19	0.10	0.13	0.07
	Ж	М	17.01	33.36	49.80	73.55	21.50	0.60	0.48	0.53	0.51	0.46
		SD	3.47	10.94	8.53	15.97	6.32	0.07	0.11	0.09	0.08	0.11
45-55	М	М	20.41	40.36	69.81	92.73	27.43	0.53	0.49	0.45	0.53	0.54
		SD	3.75	14.31	25.43	33.94	12.55	0.15	0.15	0.08	0.13	0.09
	Ж	М	18.07	35.16	57.57	88.59	25.20	0.56	0.46	0.48	0.47	0.45
		SD	3.87	10.75	16.26	20.70	16.82	0.10	0.11	0.11	0.08	0.11
50-65	М	М	21.15	43.45	66.97	102.31	27.13	0.59	0.51	0.47	0.53	0.49
		SD	3.64	13.54	24.36	39.79	12.15	0.12	0.15	0.07	0.09	0.10
	Ж	М	19.08	39.52	68.29	100.84	35.26	0.55	0.47	0.44	0.45	0.46
		SD	3.26	10.72	18.10	33.09	22.85	0.13	0.11	0.10	0.11	0.13

Примечание – м – мужчины; ж – женщины; М – среднее; SD – стандартное отклонение; 1 – субтест на зрительное сканирование; 2 – субтест на упорядочивание цифр; 3 – субтест на упорядочивание букв; 4 – субтест на ПВЗ; 5 – субтест на скорость движения руки; 6 – первый субтест Векслера; 7 – второй субтест Векслера; 8 – третий субтест Векслера; 9 – четвертый субтест Векслера; 10 – пятый субтест Векслера.

Корреляционный анализ, с помощью которого можно проследить возрастные изменения с промежутком в каждые пять лет, показал такие же результаты. Данные представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Корреляции между показателями нейропсихологических тестов и возрастом у мужчин и женщин на разных возрастных промежутках.

возраст	Субтесты теста Делис-Каплан (время реакции)					Субтеста теста Векслера (процент правильных ответов)						
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
20-45 лет	м	r	-0.009	0.131	-0.031	0.145	-0.066	-0.003	-0.023	0.078	-0.398	-0.203
		p	0.958	0.420	0.850	0.373	0.687	0.984	0.885	0.628	0.011	0.209
	ж	r	-0.159	0.293	0.317	0.113	-0.173	-0.349	-0.372	0.004	-0.299	-0.256
		p	0.302	0.054	0.036	0.469	0.266	0.024	0.015	0.980	0.055	0.101
20-50 лет	м	r	0.016	0.080	0.088	0.131	0.002	-0.141	-0.116	-0.127	-0.269	-0.113
		p	0.917	0.601	0.564	0.390	0.988	0.351	0.443	0.402	0.070	0.453
	ж	r	0.041	0.311	0.273	0.260	-0.203	-0.380	-0.418	-0.050	-0.347	-0.432
		p	0.777	0.028	0.055	0.071	0.162	0.008	0.003	0.735	0.016	0.002
20-55 лет	м	r	0.337	0.318	0.321	0.262	0.293	-0.140	-0.099	-0.090	-0.215	-0.118
		p	0.012	0.018	0.017	0.053	0.030	0.308	0.474	0.513	0.112	0.388
	ж	r	0.089	0.422	0.465	0.429	0.054	-0.377	-0.364	-0.101	-0.430	-0.356
		p	0.510	0.001	0.000	0.001	0.693	0.005	0.007	0.468	0.001	0.008
20-60 лет	м	r	0.367	0.369	0.270	0.285	0.274	-0.129	-0.140	-0.164	-0.248	-0.231
		p	0.004	0.004	0.037	0.027	0.034	0.327	0.288	0.211	0.054	0.073
	ж	r	0.257	0.531	0.549	0.469	0.147	-0.342	-0.303	-0.247	-0.393	-0.326
		p	0.041	0.000	0.000	0.000	0.250	0.008	0.018	0.057	0.002	0.011
20-65 лет	м	r	0.422	0.427	0.345	0.323	0.255	-0.124	-0.141	-0.145	-0.280	-0.312
		p	0.001	0.001	0.006	0.010	0.046	0.343	0.278	0.263	0.026	0.013
	ж	r	0.274	0.493	0.588	0.560	0.306	-0.395	-0.345	-0.285	-0.468	-0.421
		p	0.023	0.000	0.000	0.000	0.011	0.001	0.005	0.023	0.000	0.001

Примечание – м – мужчины; ж – женщины; r – коэффициент корреляции; p – уровень значимости; 1 – субтест на зрительное сканирование; 2 – субтест на упорядочивание цифр; 3 – субтест на упорядочивание букв; 4 – субтест на ПВЗ; 5 – субтест на скорость движения руки; 6 – первый субтест Векслера; 7 – второй субтест Векслера; 8 – третий субтест Векслера; 9 – четвертый субтест Векслера; 10 – пятый субтест Векслера.

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

Для того чтобы оценить действительно ли BOLD-сигнал связан с ПВЗ, а не является результатом влияния других психологических характеристик, например, таких как память, скорость ответа и т.д., был проведен корреляционный анализ между ними. Для этого в анализ второго уровня в качестве дополнительной ковариаты вводилось количество ошибок и время выполнения задания в секундах для каждого субтеста в тесте Делис-Каплан, а также процент правильных ответов и максимальное количество элементов полностью запомненного ряда в тестах Векслера.

Были обнаружены значимые корреляции между BOLD-сигналом и тестом Делис-Каплан в субтесте 4, направленном на исследование ПВЗ, в количестве ошибок и времени выполнения задания. 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 дольки 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 дольках, затылочных извилинах и мозжечке билатерально.

Также были обнаружены корреляции с субтестом 3, на отыскивание и упорядочивание букв, во времени выполнения задания. При более медленном его выполнении отмечается увеличение активации в нижней, средней и верхней лобной извилине ПП, нижней и средней лобной извилине ЛП, теменных дольках, боковых затылочных извилинах, дополнительных моторных областях, корковых отделах мозжечка билатерально, височных извилинах ЛП. Результаты связи между BOLD-сигналом и выполнением данных психологических тестов представлены в таблице 17 и на рисунке 11. Между остальными субтестами теста Делис-Каплан, а также субтестами теста Векслера и BOLD-сигналом в контрасте не было обнаружено статистически значимых корреляций.

Таким образом, так как были выявлены значимые корреляции только с нейропсихологическим тестом на ПВЗ и не было выявлено связи с другими тестами, можно говорить о том, что наблюдаемая активация соответствует исследуемой функции.

Таблица 17 – Кластеры активации зон мозга при исследовании связей между BOLD-сигналом в контрасте (экспериментальное условие минус контрольное) и показателями нейропсихологического субтеста 4.

Размер кластера (объем в вокселах)	p (FWE- corr)	П	Локализация	Координаты MNI{x; y; z}	Peak T - value
<b>Увеличение времени выполнения задания в субтесте 4 Делис-Каплан</b>					
614	,000	R	Cerebellum	24; -76; -20	5.20
		L	Cerebellum	-18; -73; -26	4.80
507	,000	L	Frontal superior medial gyrus	-3; 23; 40	5.86
			Middle frontal gyrus	-39; 23; 37	5.05
			SMA	-12; 11; 61	4.26
142	,002	R	Middle occipital gyrus	36; -73; 34	4.47
			Angular gyrus	39; -64; 43	4.31
130	,003	L	Inferior frontal gyrus	-36; 26; -2	5.03
115	,006	R	Middle frontal gyrus	33; 11; 61	4.67
<b>Увеличение количества ошибок в субтесте 4 Делис-Каплан</b>					
756	,000	R	Lingual gyrus	18; -88; -8	9.54
		L	Cerebellum	-12; -82; -20	6.57
561	,000	R	Angular gyrus	39; -70; 49	6.31
		L	Superior parietal Lobule	-21; -64; 64	5.72
453	,000	R	Middle frontal gyrus	39; 11; 58	8.12
			Inferior frontal gyrus	54; 23; 34	5.11
434	,000	L	Frontal superior medial gyrus	-3; 41; 31	6.30
			SMA	-9; 14; 46	4.32
305	,000	L	Cerebellum	-39; -67; -35	5.82
			Inferior temporal gyrus	-48; -43; -11	5.15
			Inferior occipital gyrus	-39; -64; -5	4.16
215	,000	L	Middle frontal gyrus	-39; 56; 7	4.68
			Inferior frontal gyrus	-45; 23; -5	4.50
189	,000	L	Inferior occipital gyrus	-33; 11; 58	5.65
			Precentral gyrus	-48; 8; 40	3.56
162	,001	R	Middle temporal gyrus	69; -34; 1	5.71
			Inferior temporal gyrus	60; -58; -11	5.12
157	,001	R	Inferior frontal gyrus	51; 38; -8	5.30
			Middle frontal gyrus	30; 56; -2	4.85
			Insula	45; 17; -8	3.61
144	,002	R	Supramarginal gyrus	63; -46; 31	5.40
			Inferior parietal lobule	60; -49; 46	4.60
<b>Увеличение времени выполнение задания в субтесте 3 Делис-Каплан</b>					
1448	,000	L	Cerebellum	-24; -70; -23	5.54
		R	Cerebellum	27; -70; -23	5.28
1342	,000	R	Precentral gyrus	36; -4; 49	5.43
			Inferior frontal gyrus	42; 44; -11	5.23
			Middle frontal gyrus	48; 50; -1	5.20
404	,000	L	Middle occipital gyrus	-30; -82; 25	4.37
395	,000	R	Middle occipital gyrus	36; -76; 37	4.71
			Angular gyrus	42; -64; 40	4.66
			Superior Parietal Lobule	30; -73; 49	3.85
229	,000	L	Inferior frontal gyrus	-54; 23; -2	4.21
			Insula	-30; 23; -8	4.12
206	,000	L	Inferior temporal gyrus	-51; -67; -8	5.56
			Middle temporal gyrus	-66; -43; -2	4.44

Примечание – П – полушарие; L – левое полушарие; R – правое полушарие; BA – цитоархитектонические поля по Бродману; p(FWE-corr) – порог уровня значимости кластеров; Peak T - value – значения T для пиков.

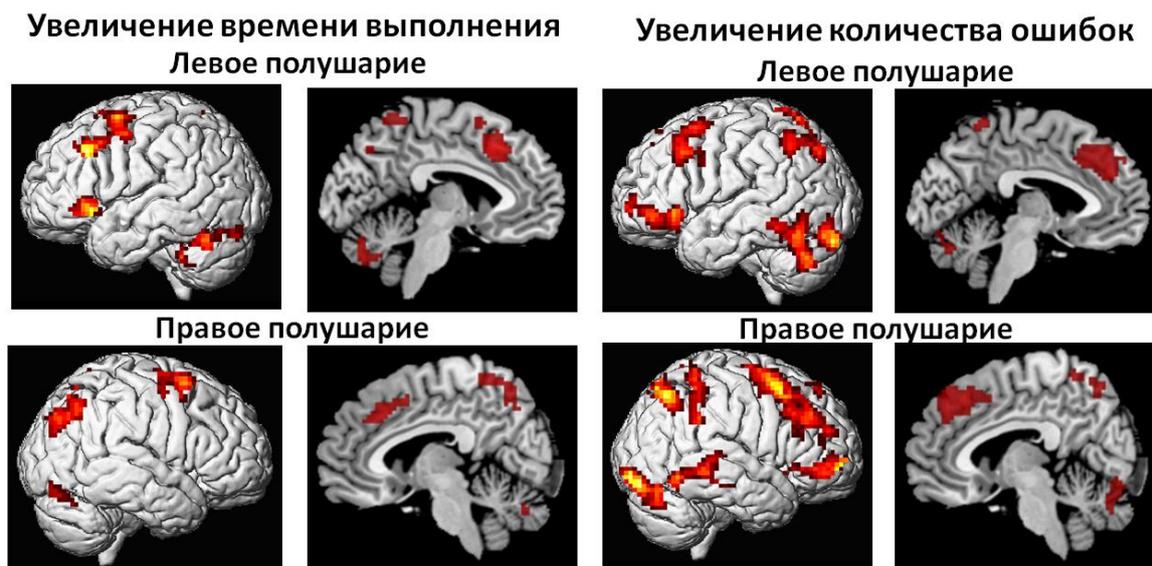


Рисунок 11 – Кластеры активации зон мозга при исследовании связей между BOLD-сигналом в контрасте (экспериментальное условие минус контрольное) и показателями нейропсихологического субтеста 4.

Так же, чтобы посмотреть пересекаются ли области, в которых наблюдались значимые корреляции между BOLD-сигнала в данном задании и результатами нейропсихологического теста на ПВЗ, с теми областями, в которых наблюдаются пересечения статистически значимых активаций по всей группе, был проведен специальный вид анализа в программе Marsbar с помощью наложения карт активации. При анализе 4-го субтеста по времени выполнения задания были выявлены общие области активации в левой средней лобной извилине, правой нижней теменной области и боковых затылочных областях и мозжечке билатерально (таблица 18, рисунок 12). При анализе этого же субтеста по количеству ошибок были выявлены общие области активации в правой нижней и средней лобных извилинах, билатеральная активация в нижних теменных долях, боковых затылочных извилинах и в мозжечке слева (таблица 18, рисунок 13).

Таблица 18 – Пересекающиеся зоны активации между общими зонами активации по всем группам испытуемых и результатами 4 субтеста на ПВЗ.

Размер кластера (объем в вокселах)	П	Локализация	Координаты MNI{x; y; z}
<b>Увеличение времени выполнения субтеста / активация по всем группам испытуемых</b>			
104	L	Middle Frontal gyrus	-46; 18; 40
42	R	Angular gyrus	37; -64; 44
25	L	Inferior occipital gyrus	-24; -82; -16
		Cerebellum	-32; -64; -28
25	R	Inferior occipital gyrus	28; -80; -12
		Cerebellum	32; -66; -25
<b>Увеличение количества ошибок в субтесте / активация по всем группам испытуемых</b>			
124	R	Inferior Parietal Lobule	44; -43; 50
89	R	Angular gyrus	31; -63; 46
89	L	Cerebellum	-34; -64; -29
85	R	Inferior Frontal gyrus	47; 31; 29
		Middle Frontal gyrus	43; 36; 32
71	R	Inferior occipital gyrus	32; -75; -18
70	L	Angular gyrus	-42; -54; 45
69	L	Inferior occipital gyrus	-35; -81; -13
38	L	Middle occipital gyrus	-29; -69; 38

Примечание – П – полушарие; L – левое полушарие; R – правое полушарие.

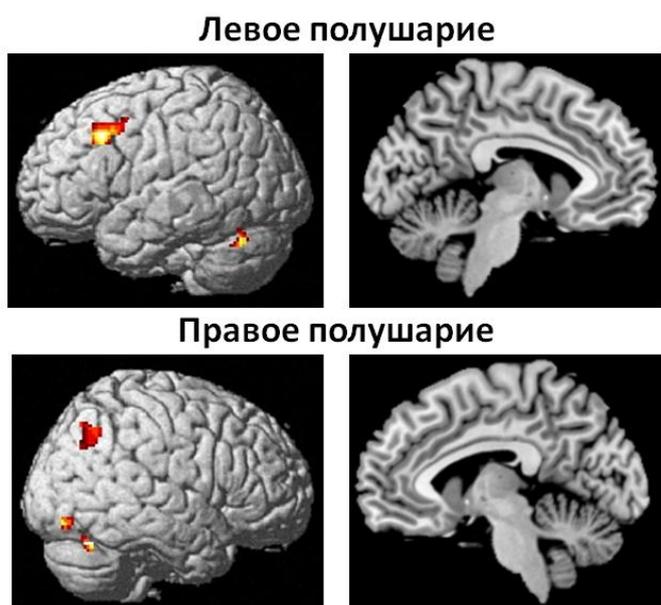


Рисунок 12 – Пересекающиеся зоны активации между общими зонами активации по всем группам испытуемых и результатами 4 субтеста на ПВЗ при увеличении времени выполнения задания.

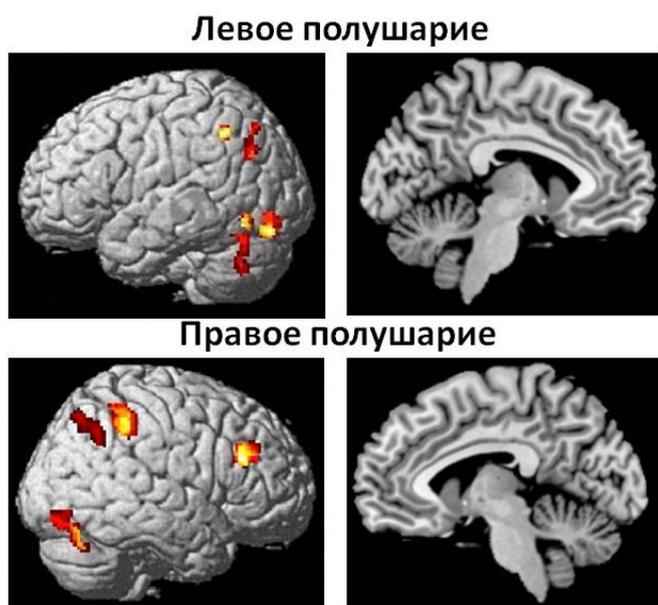


Рисунок 13 – Пересекающиеся зоны активации между общими зонами активации по всем группам испытуемых и результатами 4 субтеста на ПВЗ при увеличении количества ошибок.

Так как были выявлены корреляции с субтестом на упорядочивание букв и не было обнаружено корреляций с субтестом на упорядочивание цифр, был проведен дополнительный статистический анализ на разницу качества и времени выполнения этих субтестов. Поскольку наблюдаемые различия могут быть связаны с большей автоматизированностью цифр, чем букв и испытуемым сложнее выполнять третий субтест. В обоих субтестах предъявляется одинаковое количество элементов. Для выявления различий между субтестами был проведен анализ по тесту Уилкоксона для количества ошибок, и t-тест для времени выполнения заданий для зависимых выборок. Были выявлены значимые различия между показателями этих двух тестов, тест на упорядочивание цифр испытуемые делали значительно быстрее ( $M(\text{субтест } 2)=33,81$ ;  $SD=11,39$ ,  $M(\text{субтест } 3)=55,05$ ;  $SD=17,66$ ,  $t=-16,07$ ,  $p=0,000$ ) и допускали значительно меньшее количество ошибок ( $УР(\text{субтест } 2)=0$ ;  $УР(\text{субтест } 3)=11,5$ ,  $Z=-4,20$ ,  $p=0,000$ ). Данные результаты говорят о том, что субтест 3 был менее автоматизированный и более сложный для испытуемых.

Таким образом, была выявлена связь между BOLD-сигналом при выполнении фМРТ-задания на ПВЗ и одним независимым нейропсихологическим тестом, предназначенным для исследования ПВЗ и гибкости мышления. При этом повышение BOLD-сигнала в дорсолатеральных префронтальных областях и дополнительной моторной коре коррелировало с более медленным выполнением и увеличением количества ошибок в субтесте на ПВЗ. Также была получена связь между BOLD-сигналом и тестом на отыскивание и упорядочивание букв, в котором отмечается увеличение активации в тех же областях, что и в предыдущем субтесте, при более медленном выполнении задания, что может отражать меньший автоматизм и большую сложность при выполнении данных задач. При сопоставлении карт активации между всеми испытуемыми и нейропсихологическим субтестом на ПВЗ были выявлены общие зоны активации: со временем реакции в левой дорсолатеральной префронтальной области, боковых затылочных областях билатерально и теменной дольке справа; с количеством ошибок в правой дорсолатеральной префронтальной области, боковых затылочных и нижних теменных областях билатерально.

### **3.1.6 Исследование эффекта повторного выполнения задания для фМРТ-исследования здоровыми испытуемыми**

В исследовании эффекта повторного выполнения задания на ПВЗ для фМРТ-исследования приняло участие 25 добровольцев, из них на повторный эксперимент через 1,5-2 месяца пришли 19 человек (5 мужчин; 14 женщин; в возрасте от 22 до 62 лет (средний возраст  $34.94 \pm 10.87$  лет)). При выполнении задания на ПВЗ в группе здоровых испытуемых были выявлены зоны активации 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. Результаты представлены на рисунке 14 и таблице 19. При анализе фМРТ-данных не было обнаружено значимых различий в функциональной активности мозга между первым и вторым выполнением задания на ПВЗ. В анализе поведенческих данных при выполнении данного задания также не было обнаружено значимых различий в количестве

ошибок между первым и вторым выполнением задания в экспериментальном условии (среднее количество ошибок  $M(\text{первое выполнение}) = 1.11$ ,  $M(\text{второе выполнение}) = 0.33$ )  $z=-1.71$ ,  $p=0.09$  и в контрольном условии ( $M(\text{первое выполнение}) = 0.11$ ;  $M(\text{второе выполнение}) = 0.22$ )  $z=0.09$ ,  $p=0.16$  (тест Вилкоксона для зависимых переменных). Среднее время реакции в контрольном условии между первым и вторым выполнением задания также значимо не отличалось ( $M(\text{первое выполнение}) = 653.21$ ;  $SD = 164.81$ ,  $M(\text{второе выполнение}) = 636.87$ ;  $SD = 120.99$ ),  $t = 0.65$ ,  $p=0.53$ . Однако были обнаружены значимые отличия во времени реакции в задаче на ПВЗ ( $M(\text{первое выполнение}) = 951.11$ ;  $SD = 291.02$ ,  $M(\text{второе выполнение}) = 861.99$ ;  $SD = 263.47$ ),  $t = 2.76$ ,  $p=0.01$ , также как и при сравнении чистого времени ПВЗ (время реакции экспериментального условия минус контрольное условие) ( $M(\text{первое выполнение}) = 297.89$ ;  $SD = 219.06$ ,  $M(\text{второе выполнение}) = 225.12$ ;  $SD = 201.31$ ),  $t = 2.59$ ,  $p=0.02$ . Это показывает, что второй раз через 1,5-2 месяца испытуемые задачу на ПВЗ выполняли быстрее.

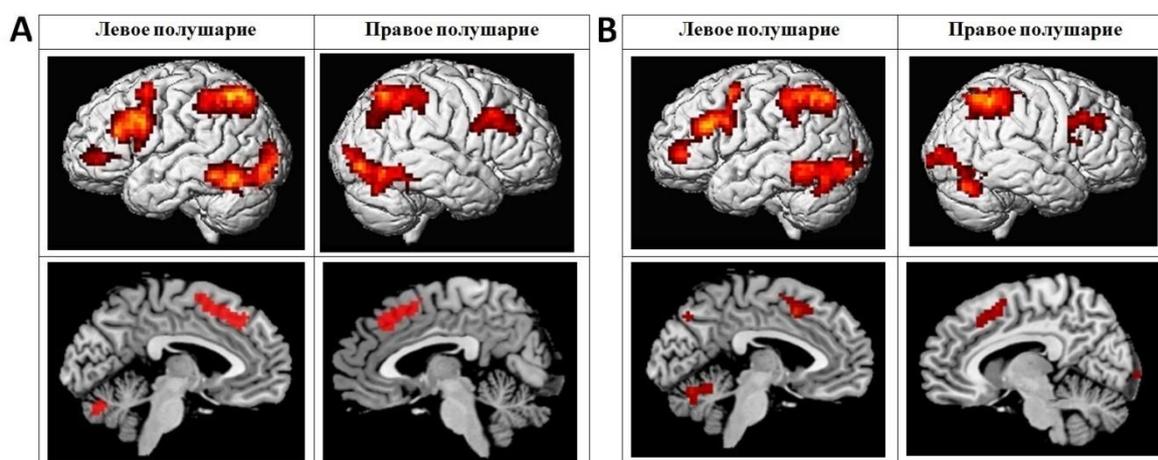


Рисунок 14 – Результаты фМРТ-исследования при выполнении задания на переключение внимания по сравнению с контрольным условием в группе здоровых испытуемых зрелого возраста (А – первое сканирование, В – второе сканирование).

Таблица 19 – Кластеры активации зон мозга в контрольной группе испытуемых.

Размер кластера (объем в вокселях)	p (FWE-corr)	П	Локализация	Координаты MNI{x; y; z}	peak T – value
<b>Первое выполнение</b>					
852	,000	L	Middle frontal gyrus	-48; 14; 37	9.16
			Inferior frontal gyrus	-48; 29; 22	8.33
781	,000	L	Fusiform gyrus	-42; -61; -14	12.38
			Cerebellum	-27; -64; -29	9.23
			Middle occipital gyrus	-15; -94; -2	8.26
765	,000	L	Inferior parietal lobule	-33; -58; 49	11.68
			Superior parietal lobule	-30; -70; 52	11.04
683	,000	R	Angular gyrus	33; -64; 49	9.52
			Middle occipital gyrus	33; -67; 28	6.28
			Inferior parietal lobule	45; -37; 52	5.59
553	,000	R	Inferior occipital gyrus	42; -67; -11	9.77
			Cerebellum	39; -70; -23	7.67
230	,000	R	Inferior frontal gyrus	45; 5; 25	7.64
			Middle frontal gyrus	45; 35; 34	4.37
220	,000	L	Superior medial gyrus	0; 32; 43	8.12
			SMA	-3; 5; 58	7.67
115	,000	L	Inferior frontal gyrus	-48; 41; 4	4.96
			Insula lobe	-33; 26; 1	4.92
<b>Второе выполнение</b>					
807	,000	L	Inferior frontal gyrus	-48; 29; 25	7.59
			Middle frontal gyrus	-36; 2; 52	6.03
743	,000	L	Inferior occipital gyrus	-15; -94; -8	6.68
745	,000	L	Inferior parietal lobule	-30; -67; 46	9.84
655	,000	R	Angular gyrus	36; -61; 49	8.32
			Inferior parietal lobule	48; -40; 46	5.23
452	,000	R	Cerebellum	42; -67; -26	6.84
			Inferior occipital gyrus	33; -79; -5	5.35
201	,000	R	Middle frontal gyrus	45; 38; 31	5.25
			Inferior frontal gyrus	48; 14; 28	4.76
182	,000	L	SMA	3; 11; 46	6.01
		R	SMA	6; 11; 55	5.73

Примечание – П – полушарие; L – левое полушарие; R – правое полушарие; BA – цитоархитектонические поля по Бродману; p(FWE-corr) – порог уровня значимости кластеров; Peak T - value – значения T для пиков.

Таким образом, результаты повторного исследования не показали каких-либо значимых изменений в функциональной активности мозга у здоровых испытуемых. Это может свидетельствовать в пользу того, что данное задание является надежным для повторного предъявления.

### **3.2 Особенности функциональной активности мозга при выполнении задания на произвольное переключение внимания у пациентов с речевыми нарушениями**

Из-за большого разнообразия зон повреждений мозга, вследствие патологических анатомических и физиологических изменений, а также разнообразия 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; Болдырева и др., 2012), так и в англоязычных публикациях (Martin et al., 2009; Hodgson et al., 2014; Heath et al., 2015). Поэтому в данной работе были проанализированы индивидуальные данные пациентов и сделана попытка выявить особенности паттернов активации при выполнении фМРТ-задания на ПВЗ, а также специфика реорганизации функциональной активности мозга после курса комплексной медико-психолого-педагогической реабилитации.

С учетом вышесказанного была сделана попытка сгруппировать пациентов на основе паттернов активации по данным фМРТ-ответов. Пациенты были разделены на несколько групп. В первую группу вошли пациенты с ярко выраженной ассиметричной активацией (сильная активация в одном из полушарий по сравнению с другим) в лобных и теменных областях. Вторую группу составили пациенты с очень низкой активацией головного мозга, преимущественно в лобных отделах, по сравнению со средними данными их половозрастной группой. 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. Данные продуктивности и скорости выполнения фМРТ-задания, а также значения в контрасте и количество активированных вокселей для каждого пациента отдельно представлены в таблице 20 и 21.

Таблица 20 – Значения контраста и количество активных вокселей у группы пациентов.

№	Contrast value						Кол-во активированных вокселей			
	Нижняя лобная извилина ЛП	Нижняя лобная извилина ПП	Средняя лобная извилина ЛП	Средняя лобная извилина ПП	Нижняя теменная доля ЛП	Нижняя теменная доля ПП	Лобная область ЛП	Теменная область ЛП	Лобная область ПП	Теменная область ПП
1005	0.02	0.31	0.2	0.42	0.15	0.37	311	285	1250	515
605A	0.4	0.13	0.43	0.05	1.05	0.18	1479	1070	186	251
605B	0.21	0.07	0.31	0.03	0.46	0.07	684	729	59	125
660	0.34	0.27	0.32	0.33	0.59	0.2	669	645	514	352
721	0.23	0.32	0.07	0.2	0.52	0.49	487	733	571	1033
872A	0.01	0.14	0.07	0.09	0.34	0.26	56	292	0	197
872B	0.15	0.23	0.11	0.24	0.35	0.25	198	250	562	59
904	0.51	0.3	0.46	0.31	0.47	0.29	1111	599	269	370
982	0.06	0.3	0.17	0.34	0.2	0.35	331	469	751	844
989A	0.92	0.71	0.67	0.98	1.27	0.96	3767	1773	3941	1919
989B	0.73	0.54	0.47	0.64	0.96	0.52	3418	2391	3479	2236
970A	0.26	0	0.23	0.13	0.17	0.42	16	58	201	82
970B	0.19	0.23	0.17	0.24	0.35	0.25	198	250	562	59
990A	0.61	0.46	0.34	0.45	0.6	0.26	1057	727	1161	544
990B	0.48	0.23	0.28	0.28	0.52	0.33	520	287	0	150
1029A	0.45	0.56	0.53	0.65	1.04	0.7	1945	1823	2427	1010
1029B	0.34	0.23	0.47	0.54	0.98	0.56	1716	1875	1614	1025
1050	0.31	0.32	0.26	0.36	0.69	0.51	1028	1778	1471	1444
1070	0.12	0.31	0.2	0.2	0.18	0.11	40	51	0	321
1080A	0.11	0.11	0.02	0.09	0.41	0.16	186	945	78	429
1080B	0.17	0.34	0	0.15	0.16	0.12	260	107	805	221
1092	0.63	0.32	0.39	0.58	0.46	0.55	1523	1139	1588	1035
1118	0.32	0.23	0.21	0.18	0.35	0.23	1159	364	835	550
1124A		0.04	0.11	0.08	0.23	0.16	58	208	0	162
1124B		0.04	0.1	0.06	0.26	0.12	42	261	61	154
1125A	0.61	0.25	0.43	0.29	0.52	0.31	1001	276	738	421
1125B	0.26	0.1	0.12	0.14	0.21	0.25	330	374	212	561
1133A	0.3	0.05	0.29	0.34	0.06	0.38	808	178	437	400
1133B	0.52	0.28	0.61	0.7	0.3	0.69	1741	182	1929	753
1154A	0.43	0.17	0.44	0.30	0.83	0.41	1580	1313	760	803
1154B	0.17	0.05	0.06	0.04	0.16	0.12	327	226	64	161
1165A	0.50	0.35	0.34	0.38	0.49	0.55	2927	979	2498	1140
1165B	0.27	0.27	0.21	0.43	0.50	0.60	1667	970	2787	1870

Примечание – А - первое сканирование (вначале курса реабилитации), В - второе сканирование (в конце курса реабилитации).

Таблица 21 – Данные продуктивности и скорости выполнения фМРТ-задания у пациентов.

№	Время реакции в эксп условии	Время реакции в контр условии	Кол-во правил ответов в эксп условии %	Кол-во правил ответов в контр условии %
1005	1125.35	655.37	75	100
605A	1000.56	597.10	77	100
605B	773.77	588.85	100	100
660	2095.06	755.19	89	100
721	1389.77	778.65	77	100
872A	1224.08	657.06	100	100
872B	1087.19	638.98	96	100
904	1498.79	906.96	94	100
982	1513.36	679.56	79	100
989A	1177.65	597.79	92	100
989B	945.75	586.79	98	100
970A	1085.5	637.12	98	100
970B	887.04	544.48	96	100
990A	1168.65	601.07	100	100
990B	912.15	575.68	97	100
1029A	1515.94	725.44	98	100
1029B	1043.31	683.60	98	100
1050	1653.58	789.46	85	100
1070	1172.42	1101.29	73	100
1080A	934.12	608.77	100	100
1080B	832.96	542.33	98	100
1092	2280.68	1406.27	75	94
1118	1404.02	878.77	88	100
1124A	1166.17	1032.81	98	100
1124B	1313.46	1012.56	100	100
1125A	1150.77	756.12	79	100
1125B	1133.14	831.64	98	100
1133A	2088.87	1090.21	75	100
1133B	1542.98	866.16	75	100
1154A	1200.11	806.17	96	100
1154B	986.12	690.14	100	100
1165A	988	603.04	98	98
1165B	829.08	828.83	98	100

Примечание – А - первое сканирование (вначале курса реабилитации), В - второе сканирование (в конце курса реабилитации).

### 3.2.1 Анализ результатов выполнения задания на переключение внимания в группе пациентов в начале курса реабилитации

Группа 1. Эту группу составили 4 пациента (1005 (мужчина, 49 лет), 605 (мужчина, 48 лет), 904 (мужчина, 51 год), 982 (женщина, 44 года)), все перенесли ишемический инсульт. Продуктивность выполнения задания колебалась от низкой (1005, 605, 982) – 75-79% правильных ответов в задании на ПВ до высокой (904) – 94% правильных ответов. Объем повреждения мозга варьировал от 20 до 128см<sup>3</sup>. Очень низкая активация при выполнении фМРТ-задания в ЛП

наблюдалась у пациентов 1005 и 982, а очень низкая активация в ПП у пациентов 605 и 904. При этом у всех пациентов этой группы также наблюдалась дополнительная активация и в других областях головного мозга нехарактерная для их половозрастной группы нормы (у 1005 и 605 в обеих височных областях, поясной извилине; у 904 на медиальной поверхности верхних лобных извилинах, в височных областях; у 982 в верхних лобных извилинах, верхних теменных долях, предцентральных извилинах). Пример активации мозга пациента 1005 (мужчина, 49 лет) при выполнении фМРТ-задания представлен на рисунке 15 и 16.

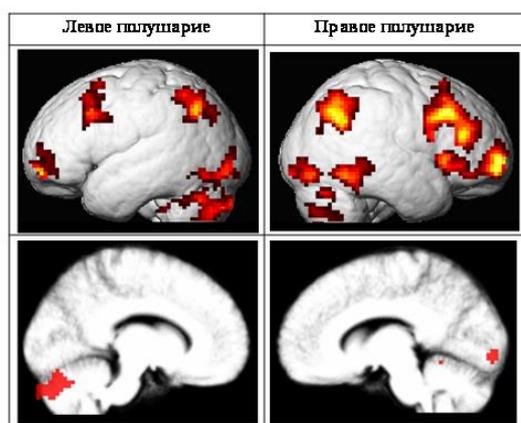


Рисунок 15 – Пример активации мозга пациента 1005 при выполнении фМРТ-задания наложенное на объемный усредненный мозг 20 здоровых испытуемых принявших участие в основном исследовании.

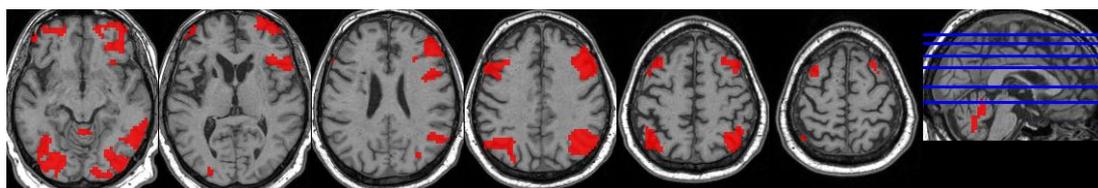


Рисунок 16 – Пример активации мозга пациента 1005 при выполнении фМРТ-задания наложенное на собственный мозг пациента (аксиальные срезы).

Группа 2. Эту группу составили 8 пациентов (660 (женщина, 64 года), 721 (мужчина, 54 года), 872 (женщина, 54 года), 970 (женщина, 55 лет), 1070 (женщина, 43 года), 1080 (мужчина, 29 лет), 1124 (женщина, 39 лет), 1133 (мужчина, 58 лет)), из них пациент 660 и 1133 перенесли геморрагический инсульт, остальные ишемический инсульт. Продуктивность выполнения задания

колебалась от низкой – 73-77% правильных ответов в задании на ПВ до высокой – 90 и выше % правильных ответов. Объем повреждения мозга варьировал от 21 до 117см<sup>3</sup>. Очень низкое количество активных вокселей по сравнению со средними данными половой и возрастной группой нормы и похожий на норму уровень значений контраста в зонах интереса наблюдались у пациента 660. Низкая активация в лобных областях, как в количестве активных вокселей, так и в значениях контраста, отмечались у пациента 721. Низкая активация в целом, как в количестве активных вокселей, так и значений контраста наблюдались у пациентов 872, 970, 1080. Неравномерное распределение значений контраста (часть зон интереса была похожа на средние данные половой и возрастной нормы, в другой части значения контраста были больше или меньше группы нормы), при этом количество активных вокселей было значительно меньше, чем в норме, что было больше выражено в лобных областях, это выявлялось у пациентов 1070, 1124, 1133. В целом у всех пациентов этой группы количество активных вокселей было значительно меньше, чем в норме, в лобных областях. 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 в группе нормы (верхние лобные извилины, височные области – 660, поясная извилина, базальные отделы височных областей, верхние теменные доли – 721, базальные отделы височных областей – 872, активация в лимбических структурах, верхних лобных извилинах, парагиппокампальных, гиппокампальных структурах – 970, в постцентральных извилинах и височных областях – 1070, верхнетеменных и височных областях – 1080, в базальных ядрах и височных областях – 1124, верхних лобных извилинах, поясной извилине, базальных отделах височных областей – 1133). Пример активации мозга пациента 970 (женщина, 55 лет) при выполнении фМРТ-задания представлен на рисунке 17 и 18.

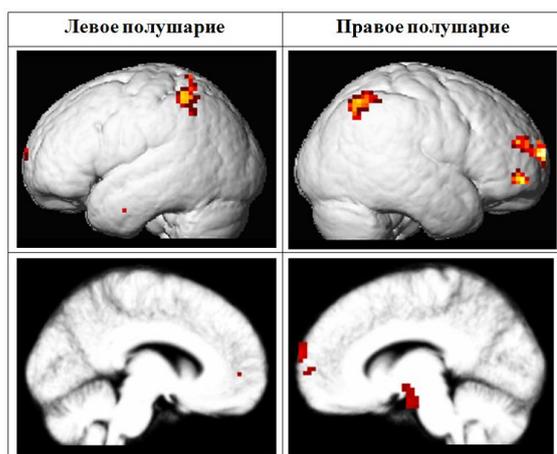


Рисунок 17 – Пример активации мозга пациента 970 при выполнении фМРТ-задания наложенное на объемный усредненный мозг 20 здоровых испытуемых принявших участие в основном исследовании.

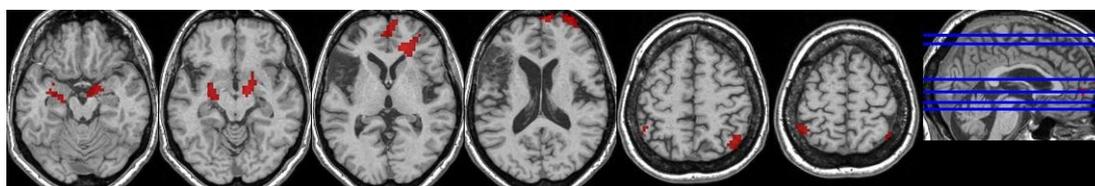


Рисунок 18 – Пример активации мозга пациента 970 при выполнении фМРТ-задания наложенное на собственный мозг пациента (аксиальные срезы).

Группа 3. Эту группу составили 8 пациентов (1050 (женщина, 54 года), 1092 (мужчина, 63 года), 989 (женщина, 42 года), 990 (женщина, 40 лет), 1125 (мужчина, 32 года), 1029 (женщина, 40 лет), 1118 (женщина, 42 года), 1154 (женщина, 43 года)). Два пациента из этой группы перенесли ишемический инсульт (1050, 1092) один пациент геморрагический (1154), три пациента закрытая ЧМТ (989, 990, 1125) и два пациента нейроинфекцию (1029, 1118). 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 117см<sup>3</sup>. При этом по сравнению со средними данными половой и возрастной группой нормы относительно каждого пациента самое высокое количество активных вокселей и показателей значений контраста наблюдались у двух пациентов с ЧМТ (989, 990), у одного пациента с нейроинфекцией (1029) и у одного пациента с инсультом (1154). Высокое количество активных вокселей и показателей значений контраста в лобных

областях наблюдались у одного пациента с нейроинфекцией (1118) и одного пациента с ЧМТ (1125), при этом в теменных областях показатели либо были близки к средней норме, либо отмечалось неравномерное распределение (были больше или меньше соответствующей группы нормы). Высокое количество активных вокселей во всех областях и неравномерное распределение значений контраста (в части зон интереса были больше нормы, в части похожи на норму) отмечались у одного пациента с инсультом (1092). У другого пациента с инсультом практически во всех зонах интереса количество активных вокселей и показатели значений контраста были больше, чем в группе нормы (1154). Еще у одного пациента с инсультом (1050) были похожие показатели, кроме одной из областей (лобной доли ЛП), где количество активных вокселей было близко к средним показателям группы нормы. В целом у всех пациентов этой группы количество активных вокселей было значительно больше, чем в норме, особенно в лобных областях. В большинстве случаев значения контраста также значительно превышали показатели средней нормы той половой и возрастной группы нормы, к которой относился пациент. Характерным для этой группы также являлось то, что у всех пациентов наблюдалась дополнительная активация и в других областях головного мозга, которые не являлись классическими при выполнении данного вида задания в группе нормы (стволовые структуры – 1050; базальная поверхность височных областей – 1092; медиальная поверхность верхней лобной извилины, верхние теменные доли, базальные ядра – 989; верхние теменные доли, дополнительные моторные области, височные отделы, медиальная поверхность верхней лобной извилины – 990 и 1125; дополнительная моторная область, поясная извилина, медиальная поверхность верхней лобной извилины, верхние теменные доли, постцентральные извилины, базальные ядра, таламус, базальная поверхность височных областей – 1029; верхние теменные доли, дополнительная моторная область, поясная извилина, таламус, гиппокамп, верхняя лобная извилина – 1118; передняя поясная извилина, задняя поясная извилина, таламус ПП – 1154). Пример активации мозга пациента 989 (42 года, женщина) при выполнении фМРТ-задания представлен на рисунке 19 и 20.

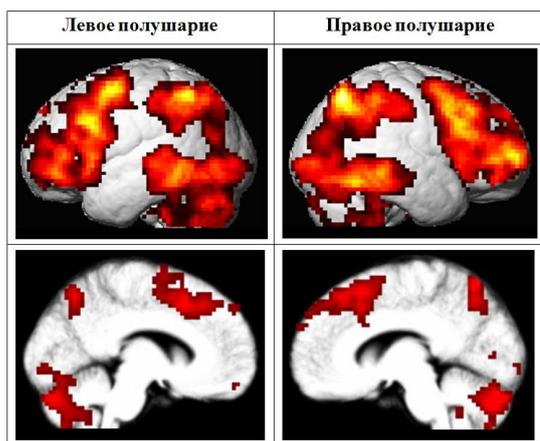


Рисунок 19 – Пример активации мозга пациента 989 при выполнении фМРТ-задания наложенное на объемный усредненный мозг 20 здоровых испытуемых принявших участие в основном исследовании.



Рисунок 20 – Пример активации мозга пациента 989 при выполнении фМРТ-задания наложенное на собственный мозг пациента (аксиальные срезы).

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

Для понимания особенностей изменения функционирования мозга у пациентов после направленной комплексной медико-психолого-педагогической реабилитации ВПФ были проанализированы данные повторного выполнения фМРТ-задания в томографе после интенсивного курса реабилитации.

Группа 1. Пациент 605 (мужчина, 48 лет) проходил повторное фМРТ-задания на ПВ после курса реабилитации. При первом обследовании у данного пациента наблюдалась достаточно высокая активация в ЛП и низкая активация в ПП. После курса реабилитации отмечалось снижение активации в целом, при этом в ЛП активация больше стала соответствовать среднему нормативу его половозрастной группы. Так же исчезла активация в правой височной области и поясной извилине. Пример активации мозга пациента 605 представлен на рисунке 21 и 22.

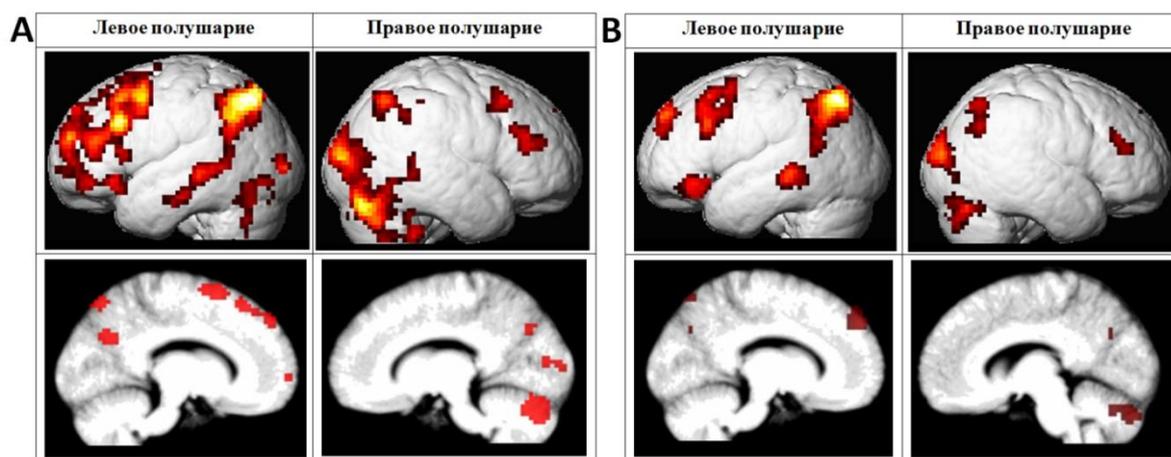


Рисунок 21 – Пример активации мозга пациента 605 (мужчина, 48 лет) при выполнении фМРТ-задания наложенное на объемный усредненный мозг 20 здоровых испытуемых принявших участие в основном исследовании (А – первое сканирование (вначале курса реабилитации), В – второе сканирование (в конце курса реабилитации)).

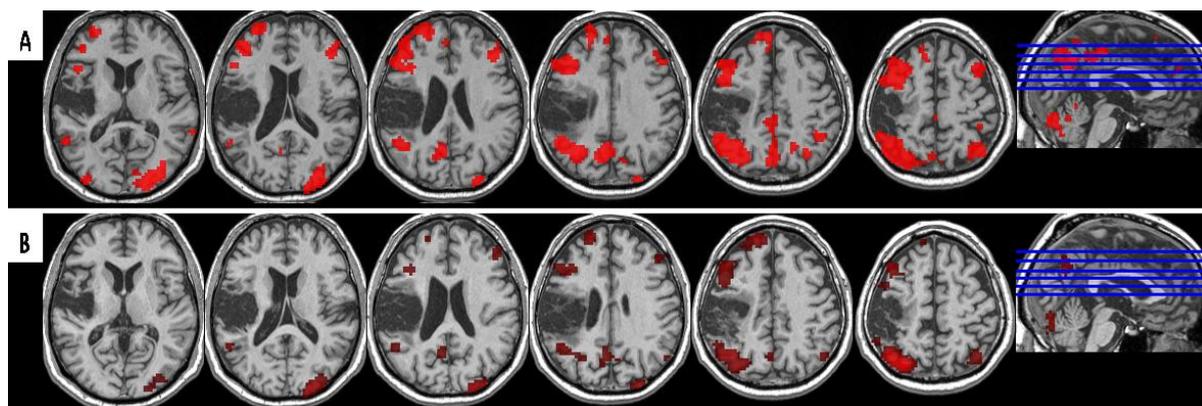


Рисунок 22 – Пример активации мозга пациента 605 (мужчина, 48 лет) при выполнении фМРТ-задания наложенное на собственный мозг пациента (аксиальные срезы) (А – первое сканирование (вначале курса реабилитации), В – второе сканирование (в конце курса реабилитации)).

Группа 2. У пациентов этой группы, которые выполняли повторное фМРТ-задание после курса реабилитации (1080 (мужчина, 29 лет), 872 (женщина, 54 года), 970 (женщина, 55 лет), 1133 (мужчина, 58 лет)), отмечалось увеличение активации в лобных областях, а у пациента 1133 активация увеличилась, как в лобных, так и в теменных областях. Значения в контрасте так же увеличились во всех зонах интереса у пациентов 872 и 1133, у пациента 970 в части областей, а у пациента 1080 в лобных областях. Стоит отметить, что у всех этих 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. В целом, активация мозга при выполнении данного вида задания, особенно в лобных областях, в данной группе пациентов больше стала соответствовать среднему нормативу по возрастной группе, к которой относится пациент. Пример активации мозга пациента 1080 при выполнении фМРТ-задания представлен на рисунке 23 и 24. При первом обследовании у данного пациента наблюдалась очень низкая активация в лобных областях и дополнительная активация в верхнетеменных и височных областях. После курса реабилитации отмечалось значительное нарастание активации в лобных областях и снижение активации в верхнетеменных и височных областях, при этом активация в лобных областях больше стала соответствовать среднему нормативу его по возрастной группе.

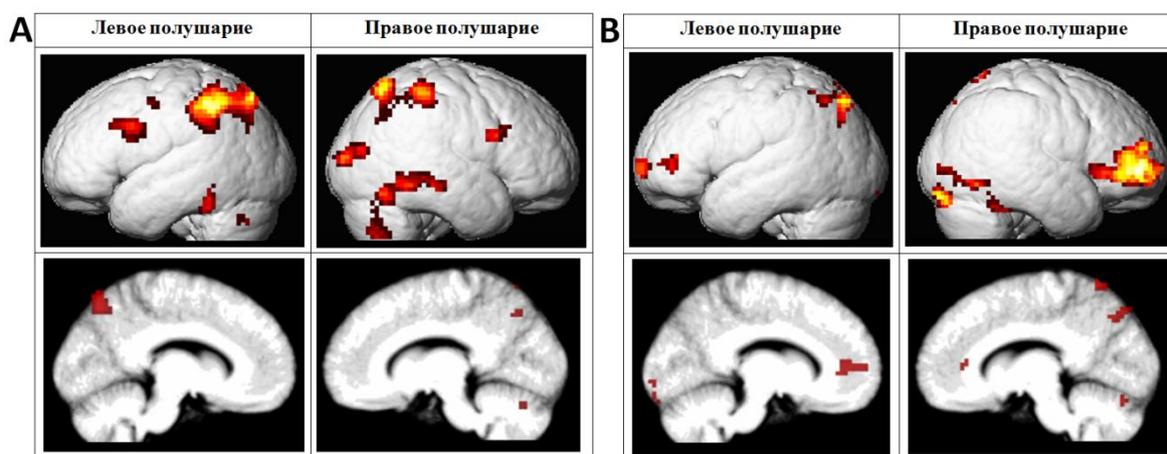


Рисунок 23 – Пример активации мозга пациента 1080 при выполнении фМРТ-задания наложенное на объемный усредненный мозг 20 здоровых испытуемых принявших участие в основном исследовании (А – первое сканирование (вначале курса реабилитации), В – второе сканирование (в конце курса реабилитации)).

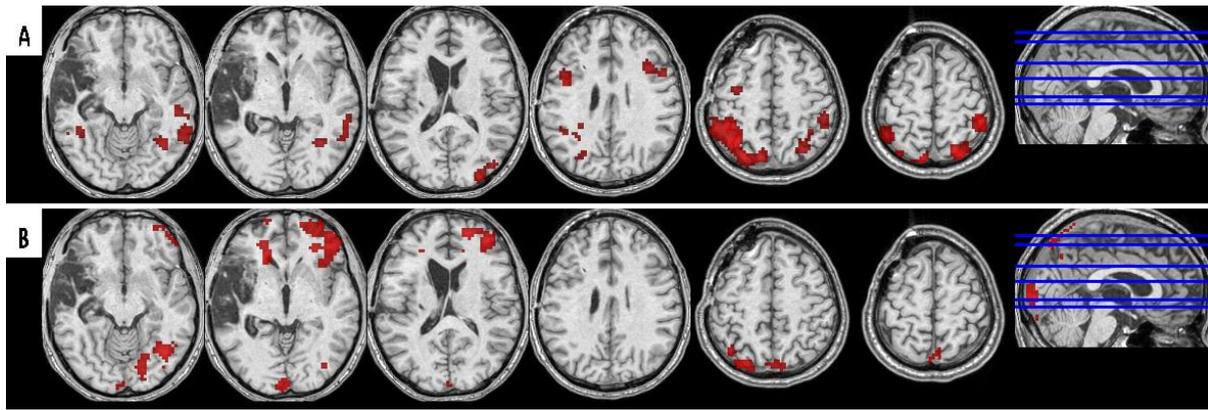


Рисунок 24 – Пример активации мозга пациента 1080 при выполнении фМРТ-задания наложенное на собственный мозг пациента (аксиальные срезы) (А – первое сканирование (вначале курса реабилитации), В – второе сканирование (в конце курса реабилитации)).

Также в эту группу попала пациентка, у которой после курса реабилитационных мероприятий не отмечалась положительная динамика ВПФ (1124, женщина, 39 лет). Однако согласно нейропсихологическому обследованию, стоит отметить, что пациентка стала более критично относиться к своему дефекту и у нее улучшилась мотивация к процессу реабилитации. При первичном обследовании у данной пациентки отмечалась очень низкая активация в лобных областях головного мозга, при этом в ПП отмечалось отсутствие активных вокселей, а также наблюдалась дополнительная активация в базальных ядрах и височных областях. После курса реабилитации активация у данной пациентки изменилась незначительно: отмечалось некоторое снижение активации в левой лобной области и появление небольшой активации в правой лобной области, исчезла активация в базальных ядрах, активация в остальных зонах мозга не изменилась. При исследовании значений сигнала в контрасте в зонах интереса не выявлялось каких-либо существенных изменений. Пример активации мозга пациентки 1124 при выполнении фМРТ-задания представлен на рисунках 25 и 26.

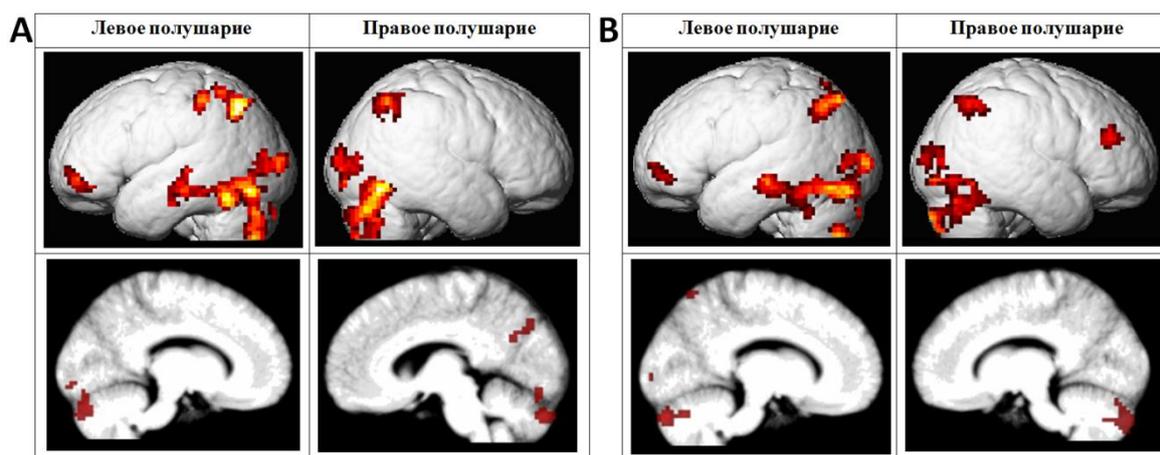


Рисунок 25 – Пример активации мозга пациента 1124 при выполнении фМРТ-задания наложенное на объемный усредненный мозг 20 здоровых испытуемых принявших участие в основном исследовании (А – первое сканирование (вначале курса реабилитации), В – второе сканирование (в конце курса реабилитации)).

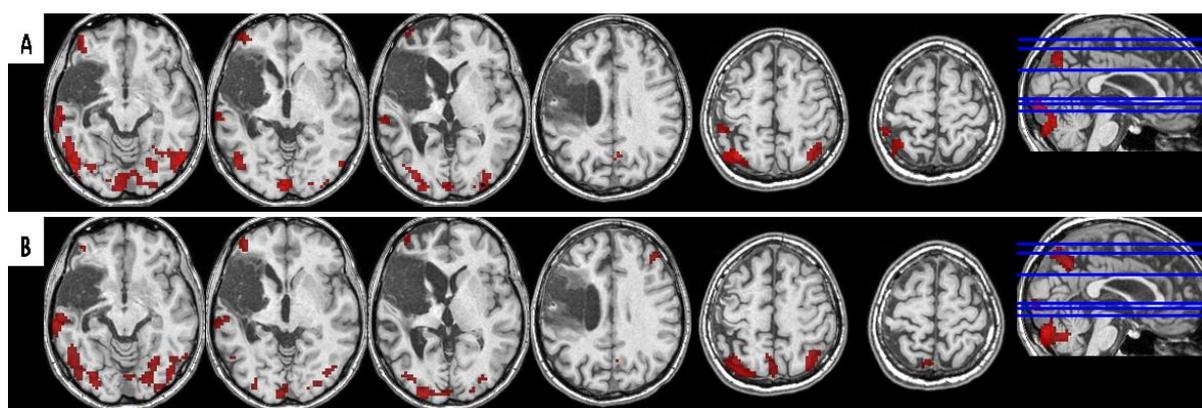


Рисунок 26 – Пример активации мозга пациента 1124 при выполнении фМРТ-задания наложенное на собственный мозг пациента (аксиальные срезы) (А – первое сканирование (вначале курса реабилитации), В – второе сканирование (в конце курса реабилитации)).

Группа 3. У пациентов этой группы, которые выполняли повторное фМРТ-задание после курса реабилитации (989 (женщина, 42 года), 990 (женщина, 40 лет), 1029 (женщина, 40 лет), 1125 (мужчина, 32 года)), отмечалось снижение значений в контрасте и количества активных вокселей в лобных областях по сравнению с первым исследованием. В теменных областях данные распределились неравномерно: снижение значений в контрасте и увеличение активных вокселей наблюдались у пациента 989 и 1125, небольшое снижение

значений в контрасте в ЛП и небольшое увеличение в ПП, при снижении количества активных вокселей у пациента 990, а у пациента 1029 наблюдалось снижение значений в контрасте как в ЛП, так и в ПП, а количество активных вокселей осталось практически без изменений. Таким образом, у всех пациентов этой группы после курса реабилитации снизилась или исчезла активация в дополнительных областях головного мозга, которые не являлись классическими при выполнении данного вида задания в группе нормы. В целом, активация мозга при выполнении данного вида задания, особенно в лобных областях, стала приближаться к среднему нормативу по возрастной группе, к которой относится пациент. Пример активации мозга пациентки 1029 при выполнении фМРТ-задания представлен на рисунке 27 и 28. При первом обследовании у данной пациентки наблюдалась очень большое количество активных вокселей и очень высокие значения контраста во всех зонах интереса, а также дополнительная активация в дополнительной моторной области, поясной извилине, медиальной поверхности верхней лобной извилины, верхних теменных долях, постцентральной извилине, базальных ядрах, таламусе, базальной поверхности височных областей. После курса реабилитации отмечалось снижение значений контраста во всех зонах интереса, а также количества активных вокселей в лобных областях, в теменных количество активных вокселей осталось примерно таким же. Также наблюдалось снижение активации в дополнительных областях, которые не характерны для половой и возрастной группы нормы, к которой относится пациентка.

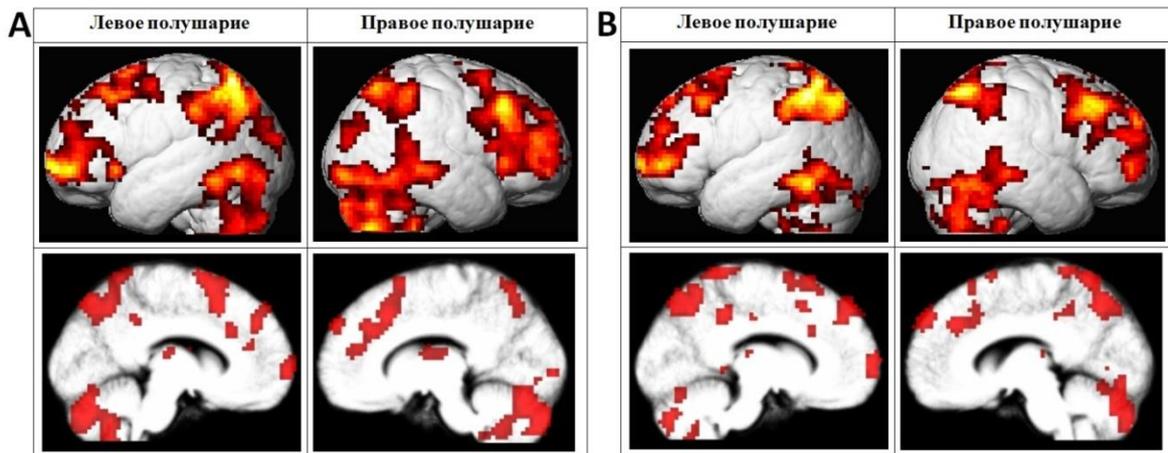


Рисунок 27 – Пример активации мозга пациента 1029 при выполнении фМРТ-задания наложенное на объемный усредненный мозг 20 здоровых испытуемых принявших участие в основном исследовании (А – первое сканирование (вначале курса реабилитации), В – второе сканирование (в конце курса реабилитации)).

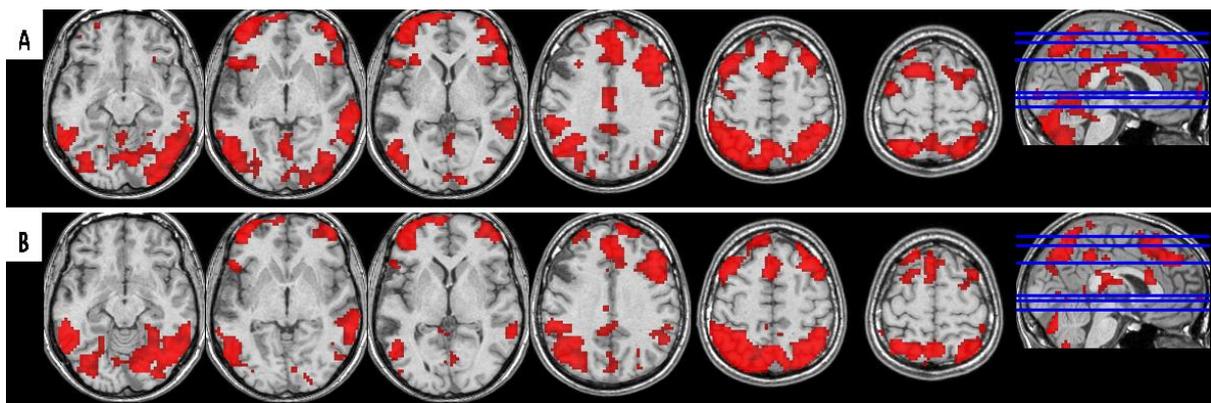


Рисунок 28 – Пример активации мозга пациента 1029 при выполнении фМРТ-задания наложенное на собственный мозг пациента (аксиальные срезы) (А – первое сканирование (вначале курса реабилитации), В – второе сканирование (в конце курса реабилитации)).

#### ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

До проведения основного исследования на первом этапе была разработана методика для исследования переключения внимания между задачами на зрительном материале, в которой учитываются ограничения предыдущих исследований и появляются дополнительные преимущества для тестирования и картирования зон мозга при исследовании данной функции в группе нормы и у больных с нарушением речи после локальных повреждений мозга. На стадии проведения пилотного исследования корректировался и подбирался стимульный материал (фигуры вызывающие какие-либо ассоциации или слишком выделяющиеся удалялись), подбиралось время предъявления стимулов, которое не должно было быть слишком длинным для испытуемых группы нормы, в противном случае задача потеряла бы свою практическую значимость, и не слишком коротким, чтобы больные успевали с ней справиться.

При разработке задачи использовались стимулы одной модальности, принадлежащие одной категории, а именно сложные геометрические фигуры, что дало возможность минимизировать активацию зон мозга не участвующих непосредственно в переключении зрительного внимания, например, височные области, которые участвуют в восприятии и обработке речевых стимулов. 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 значительно 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.

Результаты поведенческих данных фМРТ-исследования показали, что среднее время реакции в экспериментальном условии значимо больше, чем в контрольном, то есть испытуемые экспериментальное условие выполняли медленнее. Это согласуется с данными других исследований, в которых было показано, что время реакции при переключении с одной задачи на другую, даже если это переключение происходит в предсказуемый момент, всегда значимо больше, чем в тех задачах, где не нужно переключать внимание (Ward, 2010). При сравнении среднего времени реакции в чистом времени ПВЗ (экспериментальное условие минус контрольное) между группами мужчин и женщин молодого и старшего зрелого возраста не было обнаружено значимых отличий. В литературе обсуждается вопрос о том, с чем может быть связано чистое время ПВЗ, которое может отражать как подавление предыдущей задачи, так и подготовку к новой (Ward, 2010). Для того, чтобы решить этот вопрос проводятся эксперименты, в которых оценивается переключение между легкой и сложной задачами. Основываясь на данных этих исследований, на данный момент склоняются к варианту, что чистое время ПВЗ скорее связано с подавлением предыдущей задачи, чем с подготовкой к новой (Ward, 2010). Например, при назывании картинок билингвы быстрее переключаются со своего первого языка на второй (с легкого на более сложный), чем со второго языка на первый (с более сложного на легкий) (Meuter, Allport, 1999).

При сравнении количества ошибок в контрольном условии и чистом времени ПВЗ при выполнении задания в томографе, не было обнаружено значимых отличий между группами мужчин и женщин, группами молодого и старшего зрелого возраста, а также взаимодействия между полом и возрастом. Однако были обнаружены значимые отличия в количестве ошибок в экспериментальном условии в задаче на ПВЗ в целом между группами молодого и старшего зрелого возраста, которые показывают, что чем старше испытуемые, тем больше ошибок они совершают. При сравнении только групп женщин разного

возраста, групп мужчин разного возраста, а также мужчин и женщин не было выявлено значимых отличий в количестве ошибок в задаче на ПВЗ. Данный результат, вероятно, 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 между группами мужчин и женщин молодого возраста, а также между группами молодого и старшего зрелого возраста. При этом мужчины молодого возраста нейропсихологическое задание на ПВЗ выполняли значимо более медленное, чем женщины эквивалентного возраста, так же люди старшего зрелого возраста выполняли задание значимо медленнее по сравнению с испытуемыми младшего возраста. Основной особенностью этого задания, в отличие от задания, предъявляющегося в томографе, является дополнительный фактор – скорость выполнения задания. Также женщины молодого возраста в нейропсихологической части исследования быстрее, чем мужчины справлялись с заданиями на внимание, где требовалось быстро отыскивать и упорядочивать элементы. Это согласуется с поведенческими данными других исследований, в которых было показано, что женщины молодого возраста успешнее мужчин того же возраста справляются с заданиями, где нужно быстро воспринимать детали и часто переключать внимание, с работами показавшими, что большинство женщин, в отличие от мужчин, могут увеличивать темп в задачах на внимание, без изменения точности выполнения (Ильин, 2010; Обозов, 1984), а также с исследованиями, в которых были выявлены более высокие показатели регуляторной гибкости у женщин по сравнению с мужчинами (Шарова и др., 2015). Данные возрастных исследований с использованием этого же нейропсихологического теста также показали замедление выполнения задания и повышение количества ошибок у людей старшего возраста по сравнению с группой молодого возраста (Oosterman et al, 2010). Здесь же стоит отметить, что при фМРТ-исследовании между мужчинами и женщинами, а также между группами молодого и старшего зрелого возраста не

было найдено отличий в чистом времени ПВЗ, что скорее связано с тем, что для уменьшения количества ошибок, перед испытуемыми не ставилась задача как можно быстрее отвечать на стимулы, нужно было стараться отвечать как можно правильнее. В пользу этого предположения может свидетельствовать также обнаруженная достоверная связь между чистым временем реакции и количеством ошибок в задаче на ПВЗ. Испытуемые, которые совершали больше ошибок, имели более длинное время ответа, что может отражать стратегию выполнения задания (у испытуемых с большим количеством ошибок уходило больше времени на решение задачи на ПВЗ и, скорее всего, во время выполнения задания им приходилось замедлять темп, чтобы делать меньше ошибок, в то время как испытуемые, которые практически не совершали ошибок, выполняли задание в привычном темпе). Так как в данной задаче 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. Различия были получены только в количестве ошибок между группами молодого и старшего зрелого возраста, которые показывают, что в целом с возрастом ухудшается выполнение задания на ПВЗ.

По данным фМРТ, при выполнении задания на ПВЗ в зрительной модальности между задачами у испытуемых разных половозрастных групп выявляется билатеральная активация в дорсолатеральных префронтальных областях, нижних теменных долях и нижних затылочных извилинах. Эти зоны активации отмечаются в большинстве нейровизуализационных исследований, изучавших процессы ПВЗ (Wager et al, 2004; Kim et al, 2012; Witt, Stevens, 2012; Gold et al., 2013). Отдельно стоит отметить выявленную активацию в корковых отделах мозжечка, которая не всегда выявляется в фМРТ-исследованиях. Она была отмечена только в некоторых работах на переключение внимания (Kamitani et al, 2006; Piguet et al, 2013), но авторы этих исследований никак это не комментируют. Тем не менее, за последнее время появляется все больше исследований, указывающих на участие мозжечка в разных когнитивных

процессах. Особый интерес представляют работы, показывающие участие мозжечка в процессах зрительного внимания, никак не связанного с моторным поведением (Schweizer et al, 2007).

Помимо этого в настоящей работе были получены значимые отличия между мужчинами и женщинами молодого зрелого возраста при выполнении задания на ПВЗ. В группе мужчин была выявлена достоверно большая активация префронтальных областей, левой теменной доле и в островке ПП головного мозга, а также обнаружена дополнительная активация, не наблюдаемая в группе женщин: в дополнительной моторной области. Активация в дополнительной моторной коре в задачах на ПВЗ была ранее обнаружена и другими исследователями (Witt, Stevens, 2012). Предполагается, что эта зона участвует в процессах, когда требуется изменить реакцию и затормозить ответ на предыдущий стимул (Crone et al., 2006), а также активизируется при выполнении сложных задач и на ранних этапах обучения (Tregellas et al., 2006), а не только при выполнении двигательного задания (Болдырева и др., 2012). Активация в правом островке также была выявлена при выполнении разных типов задач (Tregellas et al., 2006). Наиболее примечательным является тот факт, что дополнительная или более высокая активация этой области наблюдалась именно в тех экспериментах, в которых также исследовался показатель сложности задачи (Tregellas et al., 2006; Dunst et al., 2014). Стоит отметить, что 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. Также в ряде исследований показано, что после тренинга наблюдается снижение активации зон мозга, ответственных за выполнение определенной функции, часто сопровождаемое снижением количества ошибок и

большей продуктивностью выполнения задания (Vartanian et al., 2013; Bless et al., 2014). Авторы связывают снижение активации после тренировки с более эффективной обработкой информации.

В данном исследовании была выявлена связь между BOLD-сигналом в контрасте при выполнении фМРТ-задания на ПВЗ и независимым психологическим тестом, предназначенным для исследования ПВЗ и гибкости мышления. Между другими нейropsychологическими заданиями и BOLD-сигналом в контрасте 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, а 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. Полученные связи между BOLD-сигналом при выполнении фМРТ-задания и тестом на отыскивание и упорядочивание букв, в которых отмечается увеличение активации в тех же областях при более медленном выполнении задания, скорее отражают меньший автоматизм выполнения данных задач.

Также интересным является то, что при анализе зон пересечения между результатами нейropsychологического субтеста на ПВЗ и общими областями активации, обнаруживающимися у всех групп испытуемых, было выявлено, что с таким показателем, как время выполнения задания общей является зона пересечения в дорсолатеральной префронтальной коре ЛП и при этом не наблюдается пересечения с гомологичной областью ПП. Это может объясняться тем, что, как было показано в других работах, именно дорсолатеральная префронтальная область ЛП активируется при смене стратегии деятельности (Leh

et al., 2010) и участвует в подготовке к выполнению следующей задачи (Ward, 2010), то есть непосредственно участвует в переходе от одной задачи к другой. И в данном случае временной показатель отражает именно скорость этого перехода. В противоположность этому, с количеством ошибок общей зоной пересечения является дорсолатеральная префронтальная область ПП и при этом нет пересечений с гомологичной зоной ЛП. Это в свою очередь может объясняться тем, что, как было выявлено в более ранних исследованиях, именно дорсолатеральная префронтальная кора ПП связана с отслеживанием результатов предыдущих действий (Leh et al., 2010), то есть непосредственно с отслеживанием ошибок.

У мужчин молодого возраста по сравнению с женщинами эквивалентного возраста отмечается повышение активации в дорсолатеральных префронтальных отделах и дополнительной моторной области при выполнении заданий на ПВЗ. Это может быть связано с большей сложностью и меньшим автоматизмом при выполнении данных задач мужчинами. Данные фМРТ-исследования согласуются с результатами нейропсихологического тестирования, которое продемонстрировало значимо более медленное выполнение задачи на ПВЗ мужчинами по сравнению с женщинами, а также увеличении активации в этих областях при увеличении количества ошибок и времени выполнения задания. 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, по результатам фМРТ-исследования, у них обнаружилась большая активация префронтальных областей ЛП и ПП, теменной доли ЛП, островка ПП и привлечение дополнительных зон мозга, таких как дополнительная моторная кора, что, вероятно, является отражением использования мужчинами больших мозговых ресурсов для выполнения данного типа задания. Возможно, что за счет подключения дополнительных ресурсов мужчины справились с фМРТ-заданием с той же

точностью и скоростью, что и женщины. Однако это предположение требует дополнительной экспериментальной проверки.

Стоит добавить, что ранее при изучении половых различий в ПВЗ, Christakou с соавт. получили другие результаты (Christakou et al., 2009). Авторы исследовали испытуемых подросткового и взрослого возраста (от 13 до 38 лет) разного пола. Они использовали для этого зрительно-пространственную задачу для исследования ПВЗ (Visual–spatial Switch task). Эта задача включала пространственный компонент. Испытуемым нужно было переключаться между двумя пространственными измерениями. Экран был разделен на четыре части, в середине экрана появлялась двухсторонняя стрелка, которая располагалась или горизонтально или вертикально и в зависимости от расположения стрелки испытуемый должен был определять находится ли стимул в верхней-нижней части экрана, или справа-слева от средней линии. Таким образом, в данной задаче испытуемый должен был переключаться между двумя типами условий и выбирать расположение стимула относительно двух пространственных измерений нажатием на одну из четырех кнопок. В данном исследовании у женщин по сравнению с мужчинами была выявлена большая активация нижней префронтальной коры, передней поясной и нижних теменных областей билатерально. При этом у мужчин по сравнению с женщинами не было обнаружено дополнительной активации в каких-либо областях мозга. Результаты авторов согласуются с исследованиями показавшими, что мужчины лучше, чем женщины справляются с задачами связанными со зрительно-пространственными процессами (Hugdahl et al., 2006; Weiss et al., 2006). В отличие от данного исследования эта задача не включала пространственный компонент, не требовала мысленного вращения или определения расположения элемента относительно системы координат, что может объяснить различия в результатах исследований. Таким образом, особенности активаций в дорсолатеральной префронтальной области и дополнительной моторной коре и выявленные корреляции с психологическим тестом на ПВЗ между двумя типами задач демонстрируют половые различия у людей молодого возраста в организации процессов ПВЗ.

Для объяснения полученных результатов в разнице между мужчинами и женщинами молодого зрелого возраста можно обратиться к недавно проведенным исследованиям. Например, 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. На основании этого авторы предположили, что мозг мужчины организован таким образом, чтобы способствовать связи между восприятием и координацией действия, поэтому мужчины лучше выполняют пространственные задачи. В то время как особенности организации мозга женщины, способствуют успешному осуществлению связи между аналитическими и интуитивными режимами обработки информации, поэтому женщины лучше справляются с задачами на социальные навыки (social cognition skills) (Ingallhalikar et al. 2014). Нейрофизиологические исследования отечественных авторов с анализом когерентности ЭЭГ при запоминании дихотически предъявляемой информации продемонстрировали сходные результаты. Они обнаружили, что у мужчин выполнение вербального задания связано с усилением когерентных связей преимущественно внутри ЛП, а у женщин в обоих, и что продуктивность мнестических процессов у женщин связана с возрастанием межполушарной когерентности, а у мужчин обнаружена обратная зависимость. Это, по мнению авторов, может свидетельствовать о разном биологическом значении межполушарных когерентных связей у мужчин и женщин (Вольф и др., 2004).

Обобщая вышесказанное, можно предположить, что более выраженные связи между полушариями у женщин по сравнению с мужчинами облегчают процессы решения мультизадач, когда необходимо переключать и распределять внимание между разными задачами при участии работы обоих полушарий. Такая организация мозга позволяет затрачивать меньше ресурсов, совместно выполняя и координируя пространственно-симультаные и логико-аналитические режимы работы. В отличие от этого у мужчин, каждое полушарие занято решением отдельных компонентов задач, а если задачи требуют переключения и перераспределения внимания, когда необходимо задействовать оба полушария, то

привлекаются дополнительные ресурсы, чтобы ускорить передачу информации из одного полушария в другое.

Помимо этого выявленные половые различия в организации ПВЗ могут быть связаны со структурными особенностями мозга мужчин и женщин. Например, в одном из исследований авторы обнаружили половые различия в структуре теменной области, что коррелировало с разницей в выполнении теста на умственное вращение фигур (Koscik et al., 2009). В этом исследовании 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. Эти данные подтверждают возможность того, что структурные различия в организации мозга могут отражать разные поведенческие и функциональные особенности его работы. Различия, полученные в этом исследовании, могут быть также обусловлены разницей в объеме, площади коры и соотношении серого и белого вещества у мужчин и женщин и, вероятнее всего, в дорсолатеральной префронтальной области. Но так как в данном исследовании не проводилось измерений площади коры мозга и соотношения серого и белого вещества, так как это не входило в задачи данного исследования, то невозможно подтвердить или опровергнуть это предположение.

При сравнении объемов серого и белого вещества были выявлены достоверные снижения только объемов серого вещества с возрастом. Эти данные согласуются с результатами других исследований, в которых изучалось изменение серого и белого вещества с возрастом, при этом было показано, что объем белого вещества остается интактным практически до пожилого возраста (Ge et al., 2002; Giorgio et al., 2010). В своем исследовании Giorgio с соавт. (Giorgio et al., 2010) не обнаружили различий в объемах белого вещества между группой молодого зрелого возраста (от 23 до 40 лет) и группой старшего зрелого возраста (от 41 до 59,6 лет), в то время как пожилая группа испытуемых (от 60 до

81,6 лет) продемонстрировала значимые снижения объемов белого вещества по сравнению с группой старшего зрелого возраста. В своем исследовании Giorgio с соавт. наблюдали достоверное снижение объема серого вещества в группе старшего зрелого возраста по сравнению с испытуемыми молодого зрелого возраста, которое продолжало нарастать и в пожилом возрасте. Так как средний возраст старшей группы, принявшей участие в текущем исследовании функции ПВЗ, был 56 лет и в эту группу вошли испытуемые не старше 65 лет, вероятно, поэтому не наблюдалось изменений объемов белого вещества у данных испытуемых с возрастом.

При проведении корреляционного анализа в группах мужчин и женщин, а также по всей выборке испытуемых не было обнаружено достоверных связей между возрастными изменениями объемов серого вещества головного мозга в целом, а также в отдельных его областях и BOLD-сигналом. Эти данные скорее свидетельствуют о том, что возрастное уменьшение объемов серого вещества никак не влияет на изменение показателей BOLD-сигнала при выполнении задания на ПВ и значимые увеличения активаций практически во всех областях мозга у женщин, в мозжечке и медиальной поверхности больших полушарий у мужчин с возрастом связаны с другими причинами. Одной из возможных причин может быть изменение гормонального статуса. Различия между мужчинами и женщинами в изменении BOLD-сигнала с возрастом, в виде нарастания диффузной активации у женщин к 45 годам, может быть связано, например, со снижением уровня эстрогена, который, как известно, оказывает влияние на высшие психические функции человека (Sherwin, 2003). У мужчин, в отличие от женщин, по данным медицинской литературы, изменение гормонального статуса наблюдается на 10-15 лет позже (Покровский, 2001). Именно к 60-ти годам, отмечалось нарастание активации у мужчин в мозжечке и на медиальной поверхности больших полушарий. 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. Таким образом, изначально у молодой группы испытуемых сильно выражена межполовая разница, которая, однако, нивелируется по мере увеличения возраста, и это примерно совпадает с изменением гормонального статуса у женщин. Но так как в данном исследовании не проводилось измерений уровня гормонов, то невозможно экспериментально подтвердить или опровергнуть это предположение.

Интересно, что по мере увеличения возраста, как у мужчин, так и у женщин обнаружилось увеличение активации сначала в мозжечке. Предполагается, что одной из функций мозжечка является расчет возможных ошибочных действий, так как через него проходят как афферентные, так и эфферентные сигналы (Шмидт, Тевс, 1996). Высказывается предположение, что путем вычисления расхождений между ожидаемым и получаемым результатом мозжечок способен предсказывать возможные ошибки и корректировать последующее поведение, принимая, таким образом, участие в адаптивной пластичности (Guediche et al., 2015). Несмотря на то, что испытуемые выполняли задачу с удобной для них скоростью, все равно было обнаружено увеличение количества ошибок с возрастом. Не исключено, что первоначальное нарастание активации сначала в мозжечке является компенсаторным механизмом, связанным с адаптивной пластичностью, которое вероятно помогает лишь на ранних этапах, но не способно полностью скомпенсировать, когда с возрастом снижается продуктивность выполнения данного вида задания. В пользу этого предположения могут свидетельствовать данные нейропсихологического тестирования, которые показали, что значимое снижение скорости выполнения задания у здоровых испытуемых происходило на 5-10 лет позже (у женщин к 55 годам, у мужчин к 60-ти), чем проявлялось нарастание активации в мозжечке. Это может свидетельствовать в пользу того, что на начальных этапах в качестве компенсаторного механизма, который является достаточно продуктивным, в мозжечке увеличивается активность и это помогает увеличить скорость выполнения и снизить количество ошибок.

Дальнейшее диффузное нарастание активации с возрастом в различных областях мозга может быть связано с какими-то специфическими возрастными перестройками, которые могут быть вызваны разными причинами, не стоит исключать гормональные, генетические и даже социо-культурные факторы. Однако перечисленные предположения требуют дополнительной экспериментальной проверки.

Стоит отметить, что у мужчин, в отличие от женщин, с увеличением возраста не обнаруживалось нарастание активации в корковых отделах больших полушарий мозга, что может быть связано с отсутствием в исследуемой группе испытуемых более старшего возраста. У женщин при выполнении задания на ПВЗ нарастание активации в различных областях мозга начинается к 45 годам, у мужчин только к 55. Данные выборки были ограничены возрастом 65 лет, так как испытуемые, принявшие участие в исследовании, возраст которых превышал 65 лет, не смогли попасть в группу нормы, вследствие обнаруженных у них различных органических патологий головного мозга. Возможно, если бы группу мужчин составили испытуемые более старшего возраста, то у них обнаружилось такое же нарастание активации с возрастом, как и у женщин.

Данные нейровизуализационного исследования также согласуются и с результатами теста Делис-Каплан. По результатам субтеста, который непосредственно направлен на исследование ПВЗ, у мужчин значимое снижение скорости выполнения задания наблюдается к 60 годам, у женщин немного раньше примерно к 55 и дальше происходит снижение времени выполнения данного задания с увеличением возраста. Данные результаты показывают, что с возрастом снижается скорость выполнения задания на ПВЗ и в это время происходит привлечение больших областей мозга, возможно в качестве компенсаторного механизма. При этом данные изменения раньше наступают у женщин. Однако не стоит забывать, что женщины молодого возраста справляются с данным типом задания значимо быстрее, чем мужчины эквивалентного возраста и эти различия сглаживаются в старшем возрасте.

Таким образом, по результатам анализа данных группы нормы была получена связь между BOLD-сигналом и независимым нейропсихологическим тестом, предназначенным для исследования функции ПВЗ. Данная связь свидетельствует о том, что данное задание преимущественно исследует именно функцию ПВЗ. Также были выявлены общие закономерности функционирования мозга при выполнении задания на ПВЗ для разных половых и возрастных групп – билатеральная активация в дорсолатеральных префронтальных областях, нижних теменных долях и нижних затылочных извилинах. Обнаружились половые различия между испытуемыми молодого возраста при выполнении данного вида задания, в виде большего прироста BOLD-сигнала у мужчин по сравнению с женщинами в префронтальных областях билатерально, теменной доле и островке ПП, и помимо этого у мужчин наблюдалась активация в дополнительной моторной области, которая не наблюдалась у женщин. В то время как у испытуемых старшего зрелого возраста между мужчинами и женщинами при выполнении задания на ПВЗ не было выявлено значимых отличий. Так же 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. VBM анализ показал значимое снижение общего объема только серого вещества мозга с возрастом, при отсутствии снижений в белом. При проведении корреляций BOLD-сигнала при выполнении задания на ПВЗ с объемами серого вещества мозга (по данным VBM анализа) не было обнаружено достоверной связи между возрастным уменьшением объема серого вещества и нарастанием BOLD-сигнала с возрастом.

Для того чтобы иметь возможность исследовать воздействие реабилитационных программ на изменение функциональной активности мозга, необходимо точно знать насколько стабильны выявляемые паттерны активации при повторном сканировании. Некоторые исследования при сканировании одних и тех же испытуемых, которые выполняли одно и тоже задание в том же самом томографе, показали высокую надежность данных при повторном сканировании (Aron et al., 2006), в других исследованиях были получены смешанные результаты

(Румшиская и др., 2015). В исследовании, которое показало неоднозначные результаты, были получены значимые различия при выполнении двигательного моторного задания, в виде большего прироста BOLD-сигнала во время первого сканирования по сравнению со вторым, и не было получено значимых различий в пробе на зрительное представление (Румшиская и др., 2015). Таким образом, данные об эффекте повторного сканирования в литературе неоднозначны. Поэтому, что бы понять являются ли статистически стабильными наблюдаемые паттерны активации в фМРТ-задании на ПВЗ, было проведено повторное сканирование через 1,5-2 месяца в группе здоровых испытуемых, которые в этот промежуток времени не проходили никаких специализированных обучающих программ или медикаментозной терапии. Время между первым и повторным сканированием было выбрано с учетом продолжительности одного курса реабилитации в ЦПРИН. При анализе данных повторного сканирования не было обнаружено каких-либо статистически значимых различий в функциональной активности мозга при выполнении задания на ПВЗ по сравнению с первым выполнением. Однако анализ поведенческих данных показал значимо более быстрое время реакции в задаче на ПВЗ, при этом не было обнаружено разницы в количестве ошибок в этой задаче и времени реакции в контрольном условии. И хотя время реакции в задаче на ПВЗ со временем стало быстрее, что может скорее отражать эффект научения данной задаче, активность областей мозга вовлеченных в выполнении данной задачи, а также уровень прироста сигнала в норме остается относительно стабильным при повторном выполнении этой же задачи.

При проведении индивидуального анализа группы пациентов были получены следующие результаты. В соответствии с паттернами активации, пациенты были разделены на три группы: с ярко выраженной ассиметричной активацией (сильная активация в одном из полушарий по сравнению с другим) в лобных и теменных областях; с очень низкой активацией головного мозга, преимущественно в лобных отделах; с очень высокой, часто диффузной активацией, по сравнению с выполнением этого задания в группе нормы. Стоит

отметить, что самыми информативными в этом задании оказались лобные области, в которых и проявились основные отличия пациентов от группы нормы. Характерным являлось то, что у всех пациентов наблюдалась дополнительная активация и в других областях головного мозга, которые не являлись классическими при выполнении данного вида задания в группе нормы. При этом паттерны активации не зависели от качества выполнения задания, расположения очага повреждения, нейропсихологического статуса, возраста, количества времени прошедшего с момента возникновения повреждения мозга.

Самое большое разнообразие паттернов активации обнаружилось у пациентов перенесших инсульт. Эти пациенты вошли во все три группы. Инсульт возникает вследствие острого нарушения мозгового кровообращения, причинами которого являются тромбозы, эмболии и деструкция стенок сосудов. В результате чего возникает недостаток поступления крови к клеткам в определенных участках мозга, которые из-за кислородного голодания и нехватки питания погибают. Таким образом, инсульт представляет собой локальное ограниченное повреждение отдельных участков мозга. Однако нередко задолго до возникновения обширного инсульта, после которого возникают выраженные нарушения ВПФ, пациенты долгое время (часто в течение многих лет) страдают от ишемии головного мозга. К тому же нередко до возникновения обширного инсульта у пациентов может происходить много мелких локальных микроинсультов, которые могут остаться незамеченными или приводить к различным нарушениям ВПФ, которые проходят в течении 24 часов (так называемые транзиторные ишемические атаки), а также мелкие инсульты, при которых нарушенные функции восстанавливаются в течении 3 недель. Эти транзиторные ишемические атаки и мелкие инсульты могут возникать в разнообразных участках мозга, как в белом, так и в сером веществе и они очень индивидуальны от пациента к пациенту (Суслина, Пирадов, 2009). Вполне возможно, что пока большая часть зон мозга сохранна, происходит спонтанная компенсация и реорганизация сохранных участков, которые берут на себя функции утраченных. Но, когда происходит обширный инсульт, сохранные

участки спонтанно уже неспособны взять на себя функции поврежденных, возникают дефекты ВПФ, которые усугубляются возникшими до этого мелкими повреждениями. А так как расположение этих повреждений очень сильно варьирует от пациента к пациенту, этим может объясняться такое разнообразие вариантов функциональной активности мозга. Таким образом, вариабельность паттернов активации у пациентов с перенесенным НМК может быть связана с различной локализацией очага/ов 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. Это может объясняться спецификой данного типа нарушений мозга. Три пациента с последствиями ЧМТ, которые вошли в эту группу, это пациенты с ушибами головного мозга средней и тяжелой степени тяжести, с вдавленным переломом кости свода черепа и проникновением обломков в мозг. Часто ЧМТ представляют собой повреждение большого количества зон мозга вследствие эффекта ударной волны (которая распространяется через внутричерепные структуры от места приложения травмирующего агента с резкими перепадами давления в зонах удара и противоудара). При резком ускорении или замедлении происходит ротация полушарий большого мозга относительно фиксированного мозгового ствола, что приводит к разрушению, как коркового вещества мозга, так и аксональным повреждениям в белом веществе и стволе мозга. В результате непосредственной травмы мозга развиваются структурно-функциональные повреждения на молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом и органном уровнях. Запускаются патологические процессы в виде повреждения мембран и механизмов ионного гомеостаза, потери ауторегуляции мозгового кровотока, нарушение аксональной проводимости, миелиновой и аксональной дегенерации, некроза тканей и т.д. Вследствие аксональных повреждений возникают мелкоточечные кровоизлияния в глубинных отделах белого вещества, функциональное разобщение полушарий и стволочно-подкорковых образований (Скоромец и др., 2014). Два пациента перенесшие вирусный энцефалит

(цитомегаловирусный энцефалит и герпетический энцефалит) также вошли в эту группу. На начальной стадии заболевания вирус приводит к отекам вещества мозга, очагам некроза и геморрагий с гибелью нейронов и глиальных клеток, как в разных областях коры больших полушарий, так и в подкорковых структурах головного мозга. В свою очередь, на клеточном уровне может происходить нарушение функционирования большого количества клеток мозга (Скоромец и др., 2014). Таким образом, диффузная активация головного мозга при выполнении задания может быть связана с характерными для данной патологии механизмами и патологическими реакциями мозга в ответ на ЧМТ и нейроинфекцию и данный паттерн фМРТ-ответа связан с эффектом компенсации.

Также у всех пациентов из трех групп при проведении первого фМРТ-исследования в начале 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 повреждений 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. Характерно то, что после интенсивной медико-психолого-педагогической реабилитации при положительном исходе, наблюдалось уменьшение и исчезновение активации в этих дополнительных областях и изменение активации в сторону активации, которая была более характерна для группы нормы. И, наоборот, в случае не успешной реабилитации, при этом в приведенном случае состояние ВПФ пациента практически не изменилось, не было получено оптимальных изменений паттернов активации. Все

это свидетельствует в пользу того, что в мозге существуют оптимальные и наиболее функционально успешные паттерны активации определенных структур, которые вовлекаются для выполнения поставленной задачи. При повреждении мозга эти функциональные связи разрушаются, что приводит к появлению разнообразной активации в зонах мозга, которые ранее не активировались при выполнении данной функции и как следствие наблюдается нарушение в ее работе. В процессе реабилитации, когда поврежденная функция начинает восстанавливаться, активность мозга возвращается 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 большой 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 нейropsychологическое 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 повреждения 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 ПВЗ, которое имеет ряд достоинств, позволяющих в дальнейшем применять его на большей категории испытуемых, в том числе на людях с нарушением цветового восприятия, цветовой агнозией, а также на пациентах с органическими поражениями мозга, в том числе нарушениями речи, которые не могут длительно выполнять монотонные задания. При исследовании данного задания была получена корреляция между BOLD-сигналом при выполнении фМРТ-задания на ПВЗ и психологическим тестом на ПВЗ, что может свидетельствовать о том, что при выполнении данного задания исследуется преимущественно функция ПВЗ.

Результаты данного исследования позволили получить дополнительные сведения о функционировании мозга при ПВЗ у здоровых людей. Было показано, что ПВЗ для разных половых и возрастных групп осуществляется сложной разветвленной нейрональной сетью, состоящей из разных областей мозга, в которых ключевую роль играют задние префронтальные, нижнетеменные отделы, а также затылочные области как левого, так и правого полушария, что отражает принципиальное сходство структурно-функционального обеспечения процессов ПВЗ у людей разного пола и возраста. Наряду с этим были обнаружены половые различия в функционировании мозга при выполнении задания на ПВЗ у людей молодого зрелого возраста. У мужчин при одинаковом с женщинами качестве выполнения задачи была выявлена достоверно большая активация в префронтальных областях, теменной доле ЛП и островке ПП. Наряду с этим у мужчин наблюдалась билатеральная активация дополнительной моторной области, чего не наблюдалось у женщин. При нейропсихологическом тестировании, в котором дополнительным условием являлась скорость ответа,

группа мужчин продемонстрировала значимо более медленное выполнение задачи на ПВЗ. Все это может свидетельствовать об использовании мужчинами больших мозговых ресурсов при выполнении задач на ПВЗ, которое, вероятно, является для мужчин более сложным и выполняется с меньшим автоматизмом по сравнению с женщинами. Полученные данные демонстрируют различия в организации процессов ПВЗ у мужчин и женщин, как на поведенческом, так и на физиологическом уровне.

Анализ возрастных изменений показал, что с возрастом у здоровых испытуемых обоего пола при выполнении задания на ПВЗ, происходит изменение функционирования мозга от локальной формы активации к диффузной, в результате чего между мужчинами и женщинами старшего зрелого возраста перестают наблюдаться различия. При этом данные нейропсихологического тестирования показывают, что снижение качества выполнения подобных заданий наступает на 5-10 лет позже после того как начинают наблюдаться изменения в функциональной активности мозга.

У пациентов с локальными повреждениями мозга при выполнении задания на ПВЗ до проведения комплексной медико-психолого-педагогической реабилитации функциональная активация мозга отличалась от средних показателей половой и возрастной группы, к которой относился пациент. При этом в группе пациентов было выявлено три паттерна активации, вне зависимости от расположения очага повреждения, нейропсихологического статуса, возраста, количества времени прошедшего с момента повреждения мозга. При повторном фМРТ-обследовании у пациентов с положительной динамикой восстановления ВПФ показатели функциональной активации мозга стали приближаться к средним данным половой и возрастной группы нормы, при максимальной информативности изменений в лобных областях головного мозга.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Архипова Е.Ф. Коррекционно-логопедическая работа по преодолению стертой дизартрии у детей. М.: Астрель, 2008.
2. Ахутина Т., Пылаева Н. Преодоление трудностей учения. Нейропсихологический подход. Питер, 2008.
3. Баарс Б., Гейдж Н.М. (Ред.) Мозг, познание, разум: введение в когнитивные нейронауки. В 2 ч. Ч.2. М.: Лаборатория знаний, 2016.
4. Белопасова А. В., Кадыков А. С., Коновалов Р. Н., Кремнева Е. И. Значение функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) в определении механизмов восстановления и прогноза постинсультных речевых расстройств // Астраханский медицинский журнал. 2010. Т.5, №3 С. 60-64.
5. Бер М., Фротшер М. Топический диагноз в неврологии по Петеру Дуусу: анатомия, физиология, клиника. - 4-е изд. - М.: Практическая медицина, 2009.
6. Бизюк А.П. Компендиум методов нейропсихологического исследования. СПб.: Речь, 2005.
7. Болдырева Г. Н., Жаворонкова Л. А., Шарова Е. В. и др. фМРТ – ЭЭГ оценка реакций на двигательные нагрузки при опухолевом поражении мозга // Физиология человека. 2010. Т.36, №5 С. 1–11.
8. Болдырева Г.Н., Жаворонкова Л.А., Шарова Е.В. и др. ЭЭГ – фМРТ анализ функциональной специализации мозга человека в норме и при церебральной патологии // Медицинская визуализация. 2012. №1. С. 15-25.
9. Болдырева Г.Н., Шарова Е.В., Жаворонкова Л.А. и др. Структурно-функциональные особенности работы мозга при выполнении и представлении двигательных нагрузок у здоровых людей (ЭЭГ и фМРТ-исследования) // ЖВНД. 2013. Т.63, №3. С. 316-327.
10. Буклина С.Б., Баталов А.И., Фадеева Л.М. и др. Структура активации речевых зон у больных с внутримозговыми опухолями по данным функциональной магнитно-резонансной томографии в сопоставлении с

- локализацией опухоли и профилем функциональной асимметрии // Журнал Вопросы Нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2015. Т.79, №3. С. 60-68.
11. Бушенёва С.Н., Кадыков А.С., Черникова Л.А. Влияние восстановительной терапии на функциональную организацию двигательных систем после инсульта // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2007. Т.1, №2 С. 4-8.
  12. Визель Т.Г. Основы нейропсихологии. М.: АСТ: Транзиткнига, 2006.
  13. Власова Р.М., Печенкова Е.В., Сеницын В.Е., Степанян М.А. Сочетание функциональной магнитно-резонансной томографии и нейропсихологического обследования при предоперационной диагностике в нейрохирургии опухолей головного мозга // Кубанский научный медицинский вестник. 2010. Т.6, №210. С. 38-43.
  14. Вольф Н.В., Разумникова О.М., Брызгалов А.О. и др. Нейрофизиологические основы половых различий полушарной организации селективного внимания и вербальной памяти // Бюллетень сибирского отделения российской академии медицинских наук. 2004. Т.2. С. 82-89.
  15. Гамезо М.В., Петрова Е.А., Орлова Л.М. Возрастная и педагогическая психология. М.: Педагогическое общество России, 2003.
  16. Голдберг Э. Управляющий мозг: Лобные доли, лидерство и цивилизация. М.: Смысл, 2003.
  17. Ильин Е.П. Пол и гендер. Москва, 2010.
  18. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.П. Реабилитация после инсульта // Нервные болезни. 2004. №1. С. 21-24.
  19. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Ранняя реабилитация больных, перенесших инсульт. Роль медикаментозной терапии // Нервные болезни. 2014. №1. С. 22-25.
  20. Киреев М.В. Коротков А.Д. Медведев С.В. Исследование методом функциональной магнитно-резонансной томографии мозгового обеспечения сознательной лжи // Физиология человека. 2012. №1. С. 41-50.

21. Ковязина М.С. Нейропсихологический анализ патологии мозолистого тела. М.: Генезис, 2012.
22. Кремнева Е.И., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В. и др. Картирование речевых структур головного мозга у здоровых людей с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии // Лучевая диагностика и терапия. 2012. №2. С. 65-72.
23. Кремнева Е.И., Саенко И.В., Черникова Л.А. и др. Особенности активации зон коры головного мозга при стимуляции опорных рецепторов в норме и при очаговых поражениях ЦНС // Физиология человека. 2013. Т.39, №5. С. 86-92.
24. Крылов А.А. Психология: учебник (2-е издание). Издательство Проспект; 2005
25. Купцова С.В., Иванова М.В., Драгой О.В. и др. Особенности нарушения концентрации внимания у больных с разными формами афазии // Психологические исследования. 2014. Т.7, №34. С. 4. <http://psystudy.ru>
26. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. - 3-е изд. - М.: Академический Проект, 2000.
27. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. М.: Академия, 2002.
28. Майорова Л.А., Мартынова О.В., Федина О.Н., Петрушевский А.Г. фМРТ-исследование нарушения восприятия речи у пациентов с постинсультной сенсорной афазией // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2013. Т.63, №3. С. 328-337.
29. Мартынова О.В., Портнова Г.В., Орлов И.Ю. Исследование методом фМРТ эмоционального восприятия эротических изображений у мужчин 49-74 лет // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2015. Т.65, №6. С. 1-12.
30. Мачинская Р.И. Управляющие системы мозга // Журнал высшей нервной деятельности. 2015. Т.65, №1 С. 33–60.
31. Обозов Н.Н. (Ред.) Вопросы практической психодиагностики. Л: ЛГУ, 1984.

32. Покровский В.И. (Ред.) Краткая медицинская энциклопедия: В 2 т. М.: НПО «Медицинская энциклопедия», 2001.
33. Поляков Г.И. Основы систематики нейронов новой коры большого мозга человека. М.: Медицина, 1973.
34. Пуцило М.В., Винокуров А.Г., Белов А.И. Нейрохирургическая анатомия. Том II. Под ред. Академика РАМН и РАН проф. А.Н. Коновалова. Москва, 2007.
35. Розовская Р.И., Печенкова Е.В., Мершина Е.А., Мачинская Р.И. фМРТ-исследование удержания в рабочей памяти изображений различной эмоциональной валентности // Психология. Журнал Высшей школы экономики. 2014. Т.11, №1. С. 27–48.
36. Румшицкая А.Д., Власова Р.М., Мершина Е.А., Печенкова Е.В. Эффект повторного сканирования в фМРТ-исследовании: моторные и когнитивные пробы // Когнитивная наука в Москве: новые исследования. Материалы конференции 16 июня 2015г. Под ред. Е.В.Печенковой, М.В.Фаликман. - М.: ООО "Буки Веди", ИППиП. 2015. С.384-389.
37. Савельев С.В. Атлас мозга человека. М: Веди, 2005.
38. Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. Нервные болезни: учебное пособие. 8-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2014.
39. Степанова Е.И. Психология взрослых: экспериментальная акмеология. СПб.: Алетейя, 2000.
40. Суслина З.А., Пирадов М.А. (Ред.) Инсульт: диагностика, лечение, профилактика - 2-е изд. - М. МЕДпресс-информ, 2009.
41. Тонконогий И., Пуанте А. Клиническая нейропсихология. СПб.: Питер, 2007.
42. Ублинский М.В., Петряйкин А.В., Лебедева И.С. и др. Использование методики функционально магнитно-резонансной томографии (фМРТ) для исследования пациентов с первым приступом шизофрении // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2012. №1. С. 006-011.

43. Ушаков В.Л., Верхлютов В.М., Соколов П.А. и др. Активация структур мозга по данным фМРТ при просмотре видеосюжетов и припоминании показанных действий // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2011. Т.61, №5. С. 553-564.
44. Хомская Е.Д. Нейропсихология: Учебник для вузов. 3-е изд. СПб.: Питер, 2003.
45. Хьелл Л., Зиглер Д. Теории личности. СПб: Питер Ком, 1998.
46. Цветкова Л.С. Нейропсихологическая реабилитация больных. Речь и интеллектуальная деятельность. М.: Издательство Московского психолого-социального института, 2004.
47. Цветкова, Л.С., Ахутина Т.В., Пылаева Н.М. Методика оценки речи при афазии. М.: МГУ, 1981.
48. Циркин В.И., Трухина С.И. Физиологические основы психической деятельности и поведения человека. М.: Медицинская книга, Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2001.
49. Шарова Е.В., Мигалев А.С., Куликов М.А. и др. Сопоставление реактивных изменений ЭЭГ и фМРТ–характеристик мозга здорового человека на основе многомерной статистики // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2012. Т.62, №2. С. 143-156.
50. Шарова Е.В., Шендяпина М.В., Болдырева Г.Н. и др. Анализ индивидуальной вариативности фМРТ ответов здоровых испытуемых при открывании глаз, двигательных и речевых нагрузках // Физиология человека. 2015. Т.41, №1. С. 5-16.
51. Шкловский В.М., Визель Т.Г. Восстановление речевой функции у больных с разными формами афазии. М.: «Ассоциация дефектологов», 2000.
52. Шмидт Р., Тевс Г. (Ред) Физиология человека: В 3-х томах. М.: Мир, 1996.
53. Alevriadou A., Katsarou Z., Bostontjopoulou S. et al. Wisconsin card sorting test variables in relation to motor symptoms in Parkinson's disease // Perceptual and motor skills. 1999. Vol. 89. P. 824-830.

54. Anderson B.J., Greenwood S.J., McCloskey D. Exercise as an intervention for the age-related decline in neural metabolic support // *Frontiers in aging neuroscience*. 2010. Vol. 2. P. 30.
55. Angevaren M., Aufdemkampe G., Verhaar H.J. et al. Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment // *Cochrane database of systematic reviews*. 2008. Vol. 16(2). P. CD005381. doi: 10.1002/14651858.CD005381.pub2.
56. Arbuckle T.Y., Maag U., Pushkar D., Chaikelson J.S. Individual differences in trajectory of intellectual development over 45 years of adulthood // *Psychology and aging*. 1998. Vol. 13. P. 663-675.
57. Aron A.R., Gluck M.A., Poldrack R.A. Long-term test-retest reliability of functional MRI in a classification learning task // *NeuroImage*. 2006. Vol. 29. P. 1000-1006.
58. Ashburner J. VBM Tutorial, 2010.  
(<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/~john/misc/VBMclass10.pdf>)
59. Axelrod B.N., Goldman R.S., Heaton R.K. et al. Discriminability of the Wisconsin card sorting test using the standardization sample // *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 1996. Vol. 18. P. 338-342.
60. Beatty W.W., Monson N. Problem solving by patients with multiple sclerosis: comparison of performance on the Wisconsin and California card sorting test // *Journal of international neuropsychological society*. 1996. Vol. 2. P. 134-140.
61. Bless J.J., Westerhausen R., Kompus K. et al. Self-supervised, mobile-application based cognitive training of auditory attention: A behavioral and fMRI evaluation // *Internet Interventions*. 2014. Vol. 1(3). P. 102-110.
62. Brett M., Anton J.L., Valabregue R., Poline J.B. Region of interest analysis using an SPM toolbox [abstract] Presented at the 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 2-6, 2002. 16(2). Sendai, Japan. Available on CD-ROM in NeuroImage.
63. Buxton R.B., Uludağ K., Dubowitz D.J., Liu T.T. Modeling the hemodynamic response to brain activation // *Neuroimage*. 2004. Vol. 23(1). P. 220–233.

64. Caplan D., Waters G.S. Syntactic processing in sentence comprehension by aphasic patients under dual-task conditions // *Brain and Language*. 1994. Vol. 47. P. 397-399.
65. Christakou A., Halari R., Smith A.B. et al. Sex-dependent age modulation of frontostriatal and temporo-parietal activation during cognitive control // *NeuroImage*. 2009. Vol. 48. P. 223–236.
66. Clarys D., Bugajska A., Tapia G., Baudouin A. Ageing, remembering, and executive function // *Memory*. 2009. Vol. 17(2). P. 158-168. DOI: 10.1080/09658210802188301.
67. Coffey C.E., Lucke J.F., Saxton J.A., et al. Sex differences in brain aging: a quantitative magnetic resonance imaging study // *Archives of neurology*. 1998. Vol. 55. P. 169-179.
68. Corbetta M. Frontoparietal cortical networks for directing attention and the eye to visual locations: identical, independent, or overlapping neural systems? // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998. Vol. 95(3). P. 831-838.
69. Corbetta M., Patel G., Shulman G.L. The Reorienting System of the Human Brain: From Environment to Theory of Mind // *Neuron*. 2008. Vol. 58(3). P. 306-324. DOI 10.1016/j.neuron.2008.04.017
70. Cosgrove K.P., Mazure C.M., Staley J.K. Evolving knowledge of sex differences in brain structure, function, and chemistry // *Biological psychiatry*. 2007. Vol. 62(8). P. 847-55.
71. Crone E.A., Wendelken C., Donohue S.E., Bunge S.A. Neural evidence for dissociable components of task-switching // *Cereb. Cortex*. 2006. Vol. 16. P. 475–486.
72. Curiati P.K., Tamashiro J.H., Squarzoni P. et al. Brain structural variability due to aging gender in cognitively healthy elders: results from the Sao Paulo Ageing and Health study // *American journal of neuroradiology*. 2009. Vol. 30. P. 1850-1856.

73. Delis D.C., Kaplan E., Kramer J.H. Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS) examiner's manual. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 2001.
74. Demakis G.J. A meta-analytic review of the sensitivity of the Wisconsin card sorting test to frontal and lateralized frontal brain damage // *Neuropsychology*. 2003. Vol. 17. P. 255-264.
75. Dickstein D.L., Kabaso D., Rocher A.B. et al. Changes in the structural complexity of the aged brain // *Aging cell*. 2007. Vol. 6. P. 275-284.
76. Diwadkar V.A., Carpenter P.A., Just M.A. Collaborative activity between parietal and dorso-lateral prefrontal cortex in dynamic spatial working memory revealed by fMRI // *Neuroimage*. 2000. Vol. 12. P. 85–99.
77. Dove A., Pollmann S., Schubert T. et al. Prefrontal cortex activation in task switching: an event-related fMRI study // *Cognitive Brain Research*. 2000. Vol. 9. P. 103–109.
78. Drachman D.A. Aging and the brain: A new frontier // *Annals of Neurology*. 1997. Vol. 42. P. 819-828.
79. Dreher J.C., Grafman J. Dissociating the roles of the rostral anterior cingulate and the lateral prefrontal cortices in performing two tasks simultaneously or successively // *Cerebral cortex*. 2003. Vol. 13. P. 329-339.
80. Dunst B., Benedek M., Jauk E. et al. Neural efficiency as a function of task demands // *Intelligence*. 2014. Vol. 42(100). P. 22-30.
81. Eickhoff S.B., Stephan K.E., Mohlberg H. et al. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data // *Neuroimage*. 2005. Vol. 25. P. 1325-1335.
82. Fuster J.M. The prefrontal cortex – an update: time is of the essence // *Neuron*. 2001. Vol. 30(2). P. 319-333.
83. Garavan H., Hester R., Murphy K. et al. Individual differences in the functional neuroanatomy of inhibitory control // *Brain Res*. 2006. Vol. 1105. P. 130–142.

84. Ge Y., Grossman R.I., Babb J.S. et al. Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. Part I: volumetric MR imaging analysis // *American Journal of Neuroradiology*. 2002. Vol. 23(8). P. 1327–1333.
85. Giorgio A., Santelli L., Tomassini V. et al. Age-related changes in grey and white matter structure throughout adulthood // *NeuroImage*. 2010. Vol. 51(3). P. 943–951. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.03.004
86. Gold B.T., Kim C., Johnson N.F. et al. Lifelong bilingualism maintains neural efficiency for cognitive control in aging // *The Journal of Neuroscience*. 2013. Vol. 33(2). P. 387-396.
87. Gong G., Rosa-Neto P., Carbonell F. et al. Age- and gender-related differences in the cortical anatomical network // *Jornal of neuroscience*. 2009. Vol. 29. P. 15684-15693.
88. Grady C.L., Maisog J.M., Horwitz B. et al. Age-related changes in cortical blood flow activation during visual processing of faces and location // *Journal of Neuroscience*. 1994. Vol. 14. P. 1450-1462.
89. Grafman J., Jonas B., Salazar A. Wisconsin card sorting test performance based on location and size of neuroanatomical lesion in Vietnam veterans with penetrating head injury // *Perceptual and Motor skills*. 1990. Vol. 71. P. 1120-1122.
90. Grafman J., Vance S.C., Weingartner H. et al. The effects of lateralized frontal lesions on mood regulation // *Brain*. 1986. №109. P. 1127-1148.
91. Greenwood P.M. Functional plasticity in cognitive aging: Review and hypothesis // *Neuropsychology*. 2007. Vol. 21. P. 657-673.
92. Greenwood P.M., Parasuraman R. Attentional disengagement deficit in nondemented elderly over 75 years of age // *Aging and cognition*. 1994. Vol. 1. P. 188-202.
93. Guediche S., Holt L.L., Laurent P. et al. Evidence for Cerebellar Contributions to Adaptive Plasticity in Speech Perception // *Cereb. Cortex*. 2015. Vol. 25(7). P. 1867-1877. doi:10.1093/cercor/bht428

94. Gunning-Dixon F.M., Raz N. The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: A quantitative review // *Neuropsychology*. 2000. Vol. 14. P. 224-232.
95. Hakun J.G., Ravizza S.M. Cognitive control: Preparation of task switching components // *Brain Research*. 2012. Vol. 1451. P. 53–64.
96. Hartley A.A. Age differences in dual-task interference are localized to response-generation processes // *Psychology and aging*. 2001. Vol. 16. P. 47-54.
97. Hartman M., Stratton-Salib B.C. Age differences in concept formation // *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2007. Vol. 29. P. 198-214.
98. Hayes A.E., Davidson M.C., Keele S.W., Rafal R.D. Toward a functional analysis of the basal ganglia // *Journal of cognitive neuroscience*. 1998. Vol. 10. P. 178-198.
99. Heath Sh., McMahan K.L., Nickels L.A. et al. An fMRI investigation of the effects of attempted naming on word retrieval in aphasia // *Frontiers in Human Neuroscience*. 2015. Vol. 9(291). doi: 10.3389/fnhum.2015.00291
100. Heaton R.K., Grant I., Matthews C.G. Comprehensive norms for an expanded Halstead-Reitan battery: Demographic corrections, research findings, and clinical applications. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, 1991.
101. Hodgson J.C., Benattayallah A., Hodgson T.L. The role of the dominant versus the non-dominant hemisphere: An fMRI study of Aphasia recovery following stroke // *Aphasiology*. 2014. Vol. 28(12). P. 1426-1447. doi:10.1080/02687038.2014.933640
102. Huettel S.A., Song A.W., McCarthy G. Functional magnetic resonance imaging. Massachusetts: Sinauer, 2008.
103. Hugdahl K., Thomsen T., Ersland L. Sex differences in visuo-spatial processing: an fMRI study of mental rotation // *Neuropsychologia*. 2006. Vol. 44. P. 1575–1583.
104. Hula W.D., McNeil M.R. Models of attention and dual-task performance as explanatory constructs in aphasia // *Seminars in speech and language*. 2008. Vol. 29(3). P. 169–187.

105. Ingahlalikar M., Smith A., Parker D. et al. Sex differences in the structural connectome of the human brain // PNAS. 2014. Vol. 111(2). P. 823-828.
106. Ivanova M., Dragoy O., Kuptsova S. et al. The contribution of working memory to language comprehension: Differential effect of aphasia type // Aphasiology. 2014. Vol. 29(6). P. 645-664. DOI: 10.1080/02687038.2014.975182
107. Jernigan T.L., Gamst A.C. Changes in volume with age - consistency and interpretation of observed effects // Neurobiology of Aging. 2005. Vol. 26. P. 1271-1274.
108. Kalpouzos G., Chetelat G., Baron J.C. et al. Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging // Neurobiology of Aging. 2009. Vol. 30. P. 112-124.
109. Kamitani Y., Tong F. Decoding seen and attended motion directions from activity in the human visual cortex // Current Biology. 2006. Vol. 16(11). P. 1096-1102.
110. Kaplan E., Fein D., Morris R., Delis D.C. The WAISR as a Neuropsychological Instrument. N. Y.: The Psychological Corporation, 1991.
111. Kaufman A.S., Horn J.L. Age changes on tests of fluid and crystallized ability for women and men on the Kaufman Adolescent and Adult Intelligence Test (KAIT) at ages 17-94 years // Archives of clinical neuropsychology. 1996. Vol. 11. P. 97-121.
112. Kaye J.A., DeCarli C., Luxenberg J.S., Rapoport S.I. The significance of age-related enlargement of the cerebral ventricles in healthy men and women measured by quantitative computed X-ray tomography // Journal of American Geriatrics Society. 1992. Vol. 40. P. 225-231.
113. Kim C., Johnson N.F., Gold B.T. Common and distinct neural mechanisms of attentional switching and response conflict // Brain Research. 2012. Vol. 1469. P. 92-102.
114. Kimberg D.Y., Aguirre G.K., D'Esposito M. Modulation of task-related neural activity in task-switching: an fMRI study // Cognitive Brain Research. 2000. Vol. 10. P. 189-196.

115. Koechlin E., Basso G., Pietrini P. et al. The role of anterior prefrontal cortex in human cognition // *Nature*. 1999. Vol. 399. P. 148–151.
116. Koscik T., O'Leary D., Moser D.J. et al. Sex differences in parietal lobe morphology: relationship to mental rotation performance // *Brain and cognition*. 2009. Vol. 69(3). P. 451-459.
117. Lange R.T., Iverson G.L., Zakrzewski M.J. et al. Interpreting the Trial making test following traumatic brain injury: comparison of traditional time scores and derived indices // *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2005. Vol. 27. P. 897-906.
118. LaPointe L.L., Erickson R.J. Auditory vigilance during divided task attention in aphasic individuals // *Aphasiology*. 1991. Vol. 5. P. 511-520.
119. Larry C. Why sex matters for neuroscience // *Nature Reviews: Neuroscience*. 2006. Vol. 7. P. 477-484.
120. Leh S.E., Petrides M., Strafella A.P. The neural circuitry of executive functions in healthy subjects and parkinson's disease // *Neuropsychopharmacology*. 2010. Vol. 35(1). P. 70-85.
121. Leininger B.E., Gramling S.E., Farrell A.D. et al. Neuropsychological deficits in symptomatic minor head injury patients after concussion and mild concussion // *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*. 1990. Vol. 53. P. 293-296.
122. Lemaitre H., Goldman A.L., Sambataro F. et al. Normal age-related brain morphometric changes: nonuniformity across cortical thickness, surface area and gray matter volume? // *Neurobiology of Aging*. 2012. Vol. 33(3). P. 617.e1-617.e9.
123. Lezak M.D., Howieson D.B., Bigler E.D., Tranel D. *Neuropsychological assessment*. Fifth edition. Oxford: Oxford University Press, 2012.
124. Lombardi W.J., Andreason P.J., Sirocco K.Y. et al. Wisconsin card sorting test performance following head injury: dorsolateral frontostriatal circuit activity predicts perseveration // *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 1999. Vol. 21. P. 2-16.

125. Luders E., Toga A.W., Thompson P.M. Why size matters: differences in brain volume account for apparent sex differences in callosal anatomy: the sexual dimorphism of the corpus callosum // *NeuroImage*. 2014. Vol. 84. P. 820-824.
126. Malloy P.F., Cohen R.A., Jenkins M.A., Paul R.H. Frontal lobe function and dysfunction. *Clinical neuropsychology: a pocket handbook for assessment*. Second edition / Eds Snyder P.J. Nussbaum P.D., Robins D.L. Washington DC: American Psychological Association, 2006. P. 607-624.
127. Martin P.I., Naeser M.A., Ho M. et al. Overt naming fMRI pre- and post-TMS: Two nonfluent aphasia patients, with and without improved naming post-TMS // *Brain and Language*. 2009. Vol. 111. P. 20-35.
128. Matthews P.M. An introduction to functional magnetic resonance imaging of the brain. *Functional MRI. An introduction to methods*. Ed. P. Jezzard, P.M. Matthews, S.M. Smith. Oxford University Press, 2001. P. 3-34.
129. Mayer J.F., Murray L.L. Measuring working memory deficits in aphasia // *Journal of Communication Disorders*. 2012. Vol. 45(5). P. 325-339.
130. Meuter R.F.I., Allport A. Bilingual language-switching in naming: asymmetrical costs of language selection // *Journal of memory and language*. 1999. Vol. 40. P. 25-40.
131. Miller E.K., Cohen J.D. An integrative theory of prefrontal cortex function // *Annu. Rev. Neurosci*. 2001. Vol. 24. P. 167–202.
132. Miyake A., Friedman N.P., Emerson M.J. et al. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: a latent variable analysis // *Cognitive Psychology*. 2000. Vol. 41. P. 49-100.
133. Monsell S. Task switching // *Trends in Cognitive Sciences*. 2003. Vol. 7(3). P. 134-140.
134. Morton J.B., Bosma R., Ansari D. Age-related changes in brain activation associated with dimensional shifts of attention: An fMRI study // *NeuroImage*. 2009. Vol. 46. P. 249–256.
135. Mueller E.A., Moore M.M., Kerr D.C., et al. Brain volume preserved in healthy elderly through the eleventh decade // *Neurology*. 1998. Vol. 51. P. 1555-1562.

136. Murray L.L. Attention deficits in aphasia: presence, nature, assessment, and treatment // *Seminars in speech and language*. 2002. Vol. 23(2). P. 107-116.
137. Murray L.L., Holland A.L., Beeson P.M. Spoken language of individuals with mild fluent aphasia under focused and divided attention conditions // *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 1998. Vol. 41. P. 213-227.
138. Oosterman J.M., Vogels R.L., van Harten B. et al. Assessing mental flexibility: neuroanatomical and neuropsychological correlates of the Trail Making Test in elderly people // *The clinical neuropsychologist*. 2010. Vol. 24. P. 203-219.
139. Owen A.M., Roberts A.C., Hodges J.R. et al. Contrasting mechanisms of impaired attentional set-shifting in patients with frontal lobe damage or Parkinson's disease // *Brain*. 1993. Vol. 116. P. 1159-1175.
140. Pa J., Possin K.L., Wilson S.M. et al. Gray matter correlates of set-shifting among neurodegenerative disease, mild cognitive impairment, and healthy older adult // *Journal of the international neuropsychological society*. 2010. Vol. 16. P. 640-650.
141. Pagani M., Salmaso D., Jonsson C. et al. Regional cerebral blood flow as assessed by principal component analysis and (99m) Tc-HMPAO SPET in healthy subjects at rest // *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2002. Vol. 29. P. 67-75.
142. Petersen S.E., Posner M.I. The Attention System of the Human Brain: 20 Years After // *Annu. Rev. Neurosci.* 2012. Vol. 21(35). P. 73–89. doi:10.1146/annurev-neuro-062111-150525.
143. Petrides M., Pandya D.N. Association pathways of the prefrontal cortex and functional observations. In: Stuss D.T., Knight R.T. (eds). *Principles of Frontal Lobe Function*. Oxford University Press: New York, 2002. Chapter 3, P.31–50.
144. Piguet C., Sterpenich V., Desseilles M. et al. Neural substrates of cognitive switching and inhibition in a face processing task // *NeuroImage*. 2013. Vol. 82. P. 489–499.

145. Posner M.I., Fan J. Attention as an organ system. In: Pomerantz J.R. (ed.). Topics in integrative neuroscience: From cells to cognition / Cambridge: Cambridge University Press, 2008. P. 31-62.
146. Posner M.I., Petersen S.E. The attention system of the human brain // Annu. Rev. Neurosci. 1990. Vol. 13. P. 25-42.
147. Potagas C., Kasselimis D., Evdokimidis I. Short-term and working memory impairments in aphasia // Neuropsychologia. 2011. Vol. 49(10). P. 2874-2878.
148. Ptak R. The frontoparietal attention network of the human brain: action, saliency, and a priority map of the environment // The Neuroscientist. 2011. Vol. 18(5). P. 502-515.
149. Purdy M. Executive function ability in persons with aphasia // Aphasiology. 2002. Vol. 16(4/5/6). P. 549–557.
150. Purdy M. Executive functions: theory, assessment, and treatment. In M. L. Kimbarow (Eds.), Cognitive communication disorders (pp. 77-90). San Diego: Plural Publishing Inc., 2011.
151. Ramsing S, Blomstrand C, Sullivan M. Prognostic factors for return to work in stroke patients with aphasia // Aphasiology. 1991. Vol. 5. P. 583-588.
152. Rao S.M., Hammeke T.A., Speech T.J. Wisconsin card sorting test performance in relapsing-remitting and chronicprogressive multiple sclerosis // Journal of consulting and clinical psychology. 1987. Vol. 55. P. 263-265.
153. Raz N., Gunning-Dixon F.M., Head D. et al. Neuroanatomical correlates of cognitive aging: evidence from structural magnetic resonance imaging // Neuropsychology. 1998. Vol. 12(1). P. 95–114.
154. Raz N., Rodrigue K.M. Differential aging of the brain: patterns, cognitive correlates and modifiers // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2006. Vol. 30. P. 730-748.
155. Rhodes M.G. Age-related differences in performance on the Wisconsin Card Sorting Test: a meta-analytic review // Psychology and aging. 2004. Vol. 19. P. 482-494.

156. Rodriguez G., Warkentin S., Risberg J., Rosadini G. Sex differences in regional cerebral blood flow // *Journal of cerebral blood flow and metabolism*. 1988. Vol. 8. P. 783-789.
157. Rushworth M.F.S., Hadland K.A., Gaffan D., Passingham R.E. Role of the human medial frontal cortex in task switching: a combined fMRI and TMS study // *Journal of neurophysiology*. 2002. Vol. 87. P. 2577-2592.
158. Rutten G.J., Ramsey N.F. The role of functional magnetic resonance imaging in brain surgery // *Neurosurgery Focus*. 2010. Vol. 28(2). P. 4.
159. Salthouse T.A. When does age-related cognitive decline begin? // *Neurobiology of aging*. 2009. Vol. 30. P. 507-514.
160. Sarah L.M., Erin A.H., William B. et al. Anterior and posterior cingulate cortex volume in healthy adults: effects of aging and gender differences // *Brain Research*. 2011. Vol. 1401. P. 18–29.
161. Schulze E.T., Geary E.K., Susmaras T.M. et al. Anatomical Correlates of Age-Related Working Memory Declines // *Journal of Aging Research*. 2011: 606871. DOI: 10.4061/2011/606871
162. Schweizer T.A., Alexander M.P., Cusimano M., Stuss D.T. Fast and efficient visuotemporal attention requires the cerebellum // *Neuropsychologia*. 2007. Vol. 45(13). P. 3068-3074.
163. Segalowitz S.J., Unsal A., Dywan J. CNV evidence for the distinctiveness of frontal and posterior neural processes in a traumatic brain-injured population // *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 1992. Vol. 14. P. 545-565.
164. Sherwin B.B. Estrogen and Cognitive Functioning in Women // *Endocrine Reviews*. 2003. Vol. 24(2). P. 133–151.
165. Shomstein S. Cognitive functions of the posterior parietal cortex: top-down and bottom-up attentional control // *Frontiers in integrative neuroscience*. 2012. Vol. 6. doi: 10.3389/fnint.2012.00038
166. Silbert L.C., Nelson C., Howieson D.B. et al. Impact of white matter hyperintensity volume progression on rate of cognitive and motor decline // *Neurology*. 2008. Vol. 71. P. 108-113.

167. Sinnott E.R., Hoenes M.C. Assessment of memory functioning among an aging sample // *Psychological reports*. 1999. Vol. 84. P. 339-350.
168. Slansky B.L., McNeil M.R. Resource allocation in auditory processing of emphatically stressed stimuli in aphasia // *Aphasiology*. 1997. Vol. 11. P. 461-472.
169. Sofi F., Valecchi D., Bacci D. et al. Physical activity and risk of cognitive decline: A meta-analysis of prospective studies // *Journal of internal medicine*. 2011. Vol. 269. P. 107-117.
170. Stuss D.T., Levine B., Alexander M.P. et al. Wisconsin card sorting test performance in patients with focal frontal and posterior brain damage: effects of lesion location and test structure on separable cognitive processes // *Neuropsychologia*. 2000. Vol. 38. P. 388-402.
171. Sylvester C.C., Wager T.D., Lacey S.C. et al. Switching attention and resolving interference: fMRI measures of executive functions // *Neuropsychologia*. 2003. Vol. 41. P. 357-370.
172. Talairach J., Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Thieme: Stuttgart, 1998.
173. Tranel D., Benton A., Olson K. A 10-year longitudinal study of cognitive changes in elderly persons // *Developmental neuropsychology*. 1997. Vol. 13. P. 87-96.
174. Tregellas J.R., Davalos D.B., Rojas D.C. Effect of task difficulty on the functional anatomy of temporal processing // *NeuroImage*. 2006. Vol. 32. P. 307-315.
175. Uttara B., Singh A.V., Zamboni P., Mahajan R.T. Oxidative stress and neurodegenerative disease: A review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options // *Current neuropharmacology*. 2009. Vol. 7. P. 65-74.
176. Vartanian O., Jobidon M.E., Bouak F. et al. Working memory training is associated with lower prefrontal cortex activation in a divergent thinking task // *Neuroscience*. 2013. Vol. 236. P. 186-194.
177. Wager T.D., Jonides J., Reading S. Neuroimaging studies of shifting attention: a meta-analysis // *NeuroImage*. 2004. Vol. 22. P. 1679-1693.

178. Wager T.D., Smith E.E. Neuroimaging studies of working memory: A meta-analysis // *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 2003. Vol. 3(4). P. 255-274.
179. Wahlund L.O., Almkvist O., Basun H., Julin P. MRI in successful aging, a 5-year follow-up study from the eighth to ninth decade of life // *Magnetic resonance imaging.* 1996. Vol. 14. P. 601-608.
180. Ward J. The student's guide to cognitive neuroscience – 2<sup>nd</sup>. ed. Psychology Press, 2010.
181. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale-III. San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1997.
182. Weiss E.M., Ragland J.D., Bressinger C.M. et al. Sex differences in clustering and switching in verbal fluency tasks // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2006. Vol. 12. P. 502–509.
183. Wilson R.S., Hebert L.E., Scherr P.A. et al. Educational attainment and cognitive decline in old age // *Neurology.* 2009. Vol. 72. P. 460-465.
184. Witt S.T., Stevens M.C. Overcoming residual interference in mental set switching: Neural correlates and developmental trajectory // *NeuroImage.* 2012. Vol. 62. P. 2055–2064.
185. Yoshida W., Funakoshi H., Ishii S. Hierarchical rule switching in prefrontal cortex // *NeuroImage.* 2010. Vol. 50. P. 314–322.

**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.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ВПФ – высшие психические функции

ВТСК – Висконсинский тест сортировки карточек

ВВ – время выполнения

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВТСК – Висконсинский тест сортировки карточек

КО – количество ошибок

ЛП – левое полушарие

МК – максимальное количество запомненных элементов

МРТ – магнитно-резонансная томография

НАБИ – национальная ассоциация по борьбе с инсультом

НМК – нарушение мозгового кровообращения

П – полушарие

ПВЗ - произвольное переключение внимания между задачами

ПП – правое полушарие

ППО – процент правильных ответов

УР – усредненный ранг

УФ – управляющие функции

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

ЧМТ – черепно-мозговой травмой

ВА – цитоархитектонические поля по Бродману

BOLD – blood oxygenation level-dependent

FWE – family-wise error correction

L – левое полушарие

MNI – atlas of Montreal Neurological Institute and Hospital

R – правое полушарие

VBM – voxel-based morphometry

## **Приложение**

Приложение 1 – Клинические данные группы пациентов.

Пациент №	Пол/возраст	этиология	Давность заболевания (мес.)	Нейропсихологический статус	Степень грубости речевого дефекта	Баллы по КОР	Зона повреждения по данным мрт	объем повреждения (см <sup>3</sup> )	Пов-е №
1005	м/49	ИИ	29	АМА, НПВ	ЛС	261	В левой лобно-височной области, суб- и кортикально, с распространением на базальные ядра (скорлупа) зона кистозно-глиозной трансформации, с явлениями частичной корковой атрофии в средней и нижней лобных, островковых извилинах. В головке хвостатого ядра и скорлупе справа определяется постинсультная ликворная киста. В левой ножке мозга определяется точечная зона повышенного в T2ВИ, T2FLAIR МР-сигнала за счет Валлеровской аксональной дегенерации.	20	
605А	м/48	ИИ	37	КМА, КАП, НПВ	СЛС	225.5	Постинсультная кистозно-глиозная трансформация в левой лобно-теменно-височной области, суб- и кортикально с распространением на наружную капсулу, скорлупу и ограду, частичная корковая атрофия в нижних отделах пред- и постцентральной, надкраевой, островковых извилинах и в области заднего отдела верхней височной извилины. В левой ножке мозга определяется мелкокодиффузная зона повышенного МР-сигнала (T2ВИ, T2FLAIR) за счет Валлеровской аксональной дегенерации.	128	605В
721	м/54	ИИ	18	СА, НПВ	СС	204	В левой теменно-височной области, суб- и кортикально зона постинсультной кистозно-глиозной трансформации, с частичной корковой атрофией в верхней и средней височных, частично - в угловой извилинах.	54	
872А	ж/54	ИИ	15	ЭМ, ПАП, НПВ	СЛС	259	В левой лобной доле, суб- и кортикально в проекции нижней лобной извилины зона постинсультной кистозно-глиозной трансформации с частичной корковой атрофией. В правой лобной доле - вдоль предцентральной борозды определяется линейная зона глиоза. В правой гемисфере мозжечка киста.	60	872В
904	м/51	ИИ	37	СА, НПВ	СС	216.5	В левой височно-затылочной области, с распространением на теменную область зона кистозной трансформации, с умеренным перифокальным глиозом и частичной корковой атрофией угловой, заднего отдела верхней височной извилин.	73	

982	ж/44	ИИ	14	КМА, КАП, НПВ	СЛС	231	Постинсультные кистозно-рубцовые изменения левой височно-теменной области с распространением на базальные ядра (скорлупа) и островок, с частичной корковой атрофией в надкраевой, постцентральной, угловой и части верхней височной извилинах. МР-признаки Валлеровской аксональной дегенерации в левых отделах ствола головного мозга.	32	
989А	ж/42	ЧМТ	122	ДЗ, ПАП, НП, НПВ	ЛС		МР-картина посттравматических кистозно-глиозных изменений в правой лобно-височной области с частичной неравномерной корковой атрофией в средней и нижней лобных, в прямых, в передних отделах верхней и средней височных извилинах; постконтузионные очаги в левой лобной области и в мозолистом теле.	38	989В
970А	ж/55	ИИ	28	ЭМ, НПВ	ЛС	255.5	В левой лобной доле, суб- и кортикально в проекции нижней лобной извилины зона постинсультной кистозно-глиозной трансформации.	58	970В
990А	ж/40	ЧМТ	99	ЭМ, НП, ПАП, НПВ	ЛС	260	Посттравматические кистозно-глиозные изменения в правой лобно-височной области с частичной неравномерной корковой атрофией в средней и нижней лобных, в передних отделах верхней и средней височных извилинах; кистозно-глиозные изменения в левой лобно-височной области, с частичной неравномерной корковой атрофией в средней и нижней лобных и верхней височной извилинах.	40	990В
1029А	ж/40	НИ	3	СА, ЭМ, НПВ	СС	192.5	В левой лобно-височной области, суб- и кортикально в проекции средней и нижней лобных, верхней и средней височных извилин, определяется зона кистозно-глиозных изменений.	27	1029В
1050	ж/54	ИИ	3	СА, КМА, НПВ	СС	191.5	В левой лобно-теменно-височной области, суб- и кортикально в проекции средней и нижней лобных, островковых, надкраевой, угловой и передних отделов височных извилин зона постинсультной энцефаломалиции	55	
1070	ж/43	ИИ	39	СА, НПВ, А	СЛС	242.5	В левой лобно-теменно-височной области определяется зона кистозно-глиозной трансформации с частичной неравномерной корковой атрофией вдоль средней трети роландовой борозды, в надкраевой, угловой, верхней височной извилинах.	25	

1080A	м/29	ИИ	24	АМА, НПВ	ЛС	271	В левой лобно-височной области с распространением на наружную капсулу и ограду, головку хвостатого ядра, скорлупу зона кистозно-глиозной трансформации с частичной, неравномерной корковой атрофией в нижней лобной, островковых, верхней, средней и частично - в нижней височных извилинах	78	1080B
1092	м/63	ИИ	6	ДЗ, КАП, ПАП, НПВ	ЛС		В правой лобно-височной области с распространением на базальные ядра зона кистозно-глиозной трансформации с корковой атрофией во всех височных и, островковой и нижней лобной извилинах.	117	
1118	ж/42	НИ	192	ДЗ, НПВ	ЛС		В белом веществе обеих лобно-теменных областей, субкортикально перивентрикулярно, определяются мультифокальные, частично сливающиеся зоны измененного МР-сигнала - участки глиозной дегенерации	участк и от 15 до 30 мм	
1124A	ж/39	ИИ	42	ДА, АМА, ДЗ, КАП, НПВ	ЛС	266	В левой лобно-теменно-височной области, суб- и кортикально, с распространением на базальные ядра (тело хвостатого ядра, скорлупа) обширная зона кистозно-глиозной трансформации, с явлениями частичной корковой атрофии вдоль средней и нижней третей роландовой борозды, в средней и нижней лобных, островковых, передних отделах верхней и средней височных извилин	117	1124B
1125	м/32	ЧМТ	17	СА, НПВ	СС	196.5	В левой теменно-височной области - постоперационный костный дефект, состояние после пластики, зона посттравматических, постоперационных кистозно-глиозных изменений с неравномерной корковой атрофией в надкраевой, угловой, верхней височной извилинах	60	1125B
1133A	м/58	ГИ	4	СЕА, НПВ	ЛС		В левой теменной доле определяется внутримозговая гематома в хронической стадии с ободком гемосидерина по периметру, с минимальным перифокальным глиозом. В перивентрикулярном белом веществе лобно-теменных областей определяются единичные очаги сосудистого генеза, некоторые – сливающиеся между собой.	25	1133B

660	ж/64	ГИ	36	ЭМ, ДЗ, КАП, КОАП, НПВ	ЛС	287	В левой лобно-теменной области - суб- и кортикально вдоль роландовой борозды - определяется неправильной формы постгеморрагическая киста с ободком гемосидерина и с перифокальным глиозом, в белом веществе больших полушарий, субкортикально и перивентрикулярно, в ножках мозга множественные сливные очаги сосудистого генеза, некоторые – с ликворным компонентом.	21	
1154А	ж/43	ГИ	7	АМА, СА, НПВ	ЛС	266.5	В левой височной доле зона постгеморрагических глиозных изменений с включениями ликвора и гемосидерина с частичной корковой атрофией в задней трети средней и нижней височных извилинах. Субарахноидальное пространство конвекситальных отделов умеренно диффузно расширено, больше в лобных отделах; базальные цистернальные пространства умеренно расширены.	16	1154В

Примечание – ИИ – ишемический инсульт; ГИ – геморрагический инсульт; ЧМТ – черепно-мозговая травма; НИ – нейроинфекция; ДА – динамическая афазия; КМА – комплексная моторная афазия; ЭМ – эфферентная моторная афазия; СА – сенсорная афазия; АМА – акустико-мнестическая афазия; СЕА – семантическая афазия; ДЗ – дизартрия; СС – средняя степень; СЛС – средне-легкая степень; ЛС – легкая степень; НПВ – нарушения произвольного внимания; А – акалькулия; КАП – кинетическая апраксия; КСАП – кинестетическая апраксия; ПАП – пространственная апраксия; КОАП – конструктивная апраксия; НП – нарушения памяти; КОР – балл по "Методике оценки речи при афазии".