

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

ОМЕЛЬЧЕНКО ОЛЕКСІЙ МИКОЛАЙОВИЧ

УДК 612.825.24

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ФУНКЦІОНАЛЬНА МРТ ОЦІНКА НЕЙРОННИХ МЕРЕЖ**  
**ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЛЮДИНИ ЗА ЦЕРЕБРАЛЬНИХ ПАТОЛОГІЙ**

03.00.13 – фізіологія людини і тварин

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Науковий керівник:  
Макарчук Микола Юхимович,  
доктор біологічних наук,  
професор

## АНОТАЦІЯ

*Омельченко О. М.* Функціональна МРТ оцінка нейронних мереж головного мозку людини за церебральних патологій. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.13 – фізіологія людини і тварин. – Київський національний університет імені Тараса Шевченка МОН України, Київ, 2023.

Дисертаційна робота присвячена комплексному дослідженню взаємодії ділянок контролю руху та дефолтної нейронної мережі головного мозку людини в нормі та за церебральної патології методом функціональної магнітно-резонансної томографії.

Однією з основних функцій головного мозку є контроль цілеспрямованої взаємодії організму з зовнішнім середовищем, зокрема, за допомогою рухів. Дослідження церебральної репрезентації контролю рухів є вивченням функціонування значних ділянок кори і підкірки, а отже, деякою мірою, інтегративної функції головного мозку в цілому. Для вивчення активності кори головного мозку при виконанні функцій на сьогодні широко використовуються функціональна магнітно-резонансна томографія (фМРТ). Цей метод опосередковано вивчає індивідуальну гемодинамічну реакцію ділянок головного мозку на подразник і відомий в літературі як залежний від насиченості крові киснем або «blood oxygenation level dependent» (BOLD) фМРТ. Передопераційне фМРТ картування функцій головного мозку є одним з найбільш широко застосовуваних клінічних додатків методу фМРТ, які оптимізують тактику нейрохірургічного лікування. Застосування фМРТ в спостереженні та контролі ефективності нейрореабілітації зараз широко вивчається. Наразі відсутні комплексні дослідження застосування фМРТ в клінічній діагностиці, які б торкалися питань вікових, статевих та обумовлених методикою виконання особливостей активації головного мозку в нормі та при патології, зокрема інсульті, скроневій епілепсії. Врахування вказаних особливостей при проведенні

фМРТ з діагностичною метою покращить та збільшить достовірність отриманих результатів і, відповідно, потенційно підвищить моніторинг лікувального ефекту застосовуваної терапії. Дослідження тонкощів взаємодії нейронних мереж надасть нові можливості для вивчення їх ролі при церебральній патології.

Метою дисертаційної роботи стала фМРТ оцінка взаємодії ділянок контролю руху та дефолтної нейронної мережі головного мозку людини в нормі та за церебральної патології. Припускається, що патерни активації кори головного мозку при виконанні рухів мають вікові та статеві особливості, а взаємодія сенсомоторної та дефолтної нейронних мереж при виконанні рухів характеризується динамічними змінами.

Для досягнення поставленої мети в роботі було застосовано блок-подібну та факторіальну парадигми виконання рухових завдань для функціональної магнітно-резонансної томографії, що дозволило виявити як статеві і вікові, а також обумовлені методикою виконання особливості активації головного мозку людини. Було застосовано комбіновану методику обробки даних методами загального лінійного моделювання і аналізу незалежних компонент, що дозволило виявити як активацію і деактивацію, так і функціональну зв'язаність макроскопічних нейронних мереж.

Було показано характерну схему активації при виконанні рухового завдання в різному віці. Зокрема, активуються ділянки контралатеральної півкулі головного мозку, а саме первинна рухова і соматосенсорна кора, вторинна соматосенсорна кора, додаткова моторна кора, вентральна премоторна кора, дорсолатеральна префронтальна кора, контралатеральна півкуля мозочка, ділянки надкрайової звивини і дорсальні ділянки скроневої частки. В іпсилатеральній півкулі головного мозку активувалася вентральна премоторна кора і іпсилатеральна півкуля мозочка, ділянки надкрайової звивини. Виявлено збільшення площі зон активації у волонтерів літнього віку. Виявлено часткову деактивацію та функціональну зв'язаність вузлів дефолтної нейронної мережі, а саме задньої частини поясної звивини, передклина, нижніх тім'яних часточок і присередньої префронтальної кори. Показано, що в юнацькому віці функціональна зв'язаність

зон, які відповідають дефолтній мережі сформована в неповному обсязі. Вперше показано незалежний від виконання завдання режим функціонування зон дефолтної мережі. Виконання простого рухового завдання також супроводжується функціональною зв'язаністю виконавчої нейронної мережі, яка складається з ділянок дорсолатеральної префронтальної і тім'яної кори обох півкуль головного мозку. У літньому віці функціональна зв'язаність зони дорсолатеральної префронтальної кори лівої півкулі з іншими ділянками описаної мережі була знижена.

Було виявлено збільшення площі активації дорсальної премоторної кори, додаткової активації додаткової моторної кори, внутрішньотім'яної борозди, вторинної соматосенсорної кори, контралатеральної півкулі мозочка, при виконанні складних рухів пальців руки у порівнянні простими. Показано, що по мірі ускладнення рухового завдання зростає амплітуда зміни BOLD-сигналу і об'єм активації первинної сенсомоторної кори.

Було виявлено збільшений об'єм активації головного мозку при виконанні руху пільців у жінок в порівнянні з чоловіками. Показано, що у жінок при виконанні руху додатково активувались вентральна премоторна і дозрозолатеральна префронтальна кора іпсилатеральної півкулі головного мозку. Не було знайдено статевих відмінностей у деактивації ділянок дефолтної нейронної мережі. Показано деактивацію мигдалеподібного тіла контралатеральної півкулі мозку у чоловіків.

Показано, що церебральний контроль виконання руху при ішемічному ураженні головного мозку вимагає залучення додаткових ділянок кори, підкірки і може мігрувати в аналогічні ділянки контралатеральної півкулі. Виявлено, що зони активації можуть спостерігатися поблизу вогнищ з обмеженою дифузією протонів води, але не в ядрі інфаркту мозкової речовини, що має виключне діагностичне значення.

Знайдно функціональну зв'язаність скроневих ділянок, морського коника, приморськоконикових звивин, що може свідчити про інтеріктальну синхронізацію епілептогенної нейронної мережі у пацієнтів із скроневою епілепсією.

Показано підвищення збудливості головного мозку внаслідок аудіо-візуальної стимуляції, яке проявляється в зростанні об'єму активації головного мозку при виконанні руху і зниженні об'єму його деактивації.

**Ключові слова:** функціональна магнітно-резонансна томографія, BOLD, рухова кора, дефолтна нейронна мережа, вікові особливості, статеві особливості, інсульт, епілепсія, аудіо-візуальна стимуляція.

## SUMMARY

Omelchenko O. M. Functional MRI evaluation of the human brain neural networks under cerebral pathologies – The manuscript.

The thesis for candidate of biological sciences degree in specialty 03.00.13 – Human and animals physiology. - Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ministry of Education and Science of Ukraine, Kyiv, 2023.

The dissertation considers a comprehensive evaluation of human cerebral regions of movement control and default mode network in normal physiological conditions and cerebral pathology with fMRI.

The control of the goal-directed organism interaction with the environment, particularly with the help of movements is one of the main functions of the brain. Investigation of the cerebral representation of the movement control is a study of large regions of cortex and subcortical structures functioning, though, in some extent, of integrative brain function in general. Currently functional magnetic resonance imaging (fMRI) is widely used for the brain cortex activity research. This method indirectly investigates the individual haemodynamic response of the brain regions to the stimulus and is known in the literature as blood oxygenation level dependent (BOLD) fMRI. Preoperative fMRI mapping is widely used as a clinical diagnostics method which optimizes neurosurgical treatment tactics. fMRI implementation for the neurorehabilitation monitoring and outcome control is currently under investigation. Complex research of age, gender and methodology related fMRI peculiarities in clinical diagnostics is currently absent. Taking into account mentioned peculiarities will

improve and increase accuracy of the fMRI results and subsequently improve the treatment effect monitoring. Neural network interaction details investigation will give new possibilities for the study of their role in cerebral pathology.

The aim of this dissertation work was to evaluate human cerebral regions of movement control and default mode network in normal physiological conditions and cerebral pathology with fMRI. We assumed that during the movement brain activation patterns have age and gender related peculiarities. Sensorimotor and default mode networks interaction characterizes with dynamic changes.

To achieve this aim we used blocked and factorial paradigm design, which gave us opportunity to find the methodology, age and gender related peculiarities of brain activation. The combination of general linear modeling and independent component analysis was used for data processing and analysis. The last allowed us to reveal as activation and deactivation, as functional connectivity of macroscopic neural networks.

The general pattern of brain activation during the movement execution for different ages was shown. Regions of contralateral brain hemisphere were activated. In particular, primary motor and somatosensory cortices, secondary somatosensory cortex, supplementary motor area, ventral premotor cortex, dorsolateral prefrontal cortex, contralateral cerebellum hemisphere, regions of supramarginal gyrus and dorsal regions of temporal lobe. Ventral premotor cortex, ipsilateral cerebellum hemisphere, and regions of supramarginal gyrus were activated in the ipsilateral brain hemisphere. Increase of the activation area in elder volunteers was shown. Partial deactivation and functional connectivity of the nodes of the default mode network, particularly posterior cingulate gyrus, precuneus, inferior parietal lobuli and medial prefrontal cortex were found. In juvenile volunteers functional connectivity of the default mode network was formed partially. For the first time, task independent regime of default mode network functional connectivity was shown. Simple motor task execution is accompanied by the functional connectivity of the executive neural network, form with dorsolateral prefrontal and parietal cortices of both hemispheres. In elder age functional connectivity of the dorsolateral prefrontal cortex of the left hemisphere with other mentioned regions was decreased.

Increase of the activation area of the dorsal premotor cortex, supplementary motor area, intraparietal sulcus, secondary somatosensory cortex, contralateral cerebellum hemisphere was found in complex motor task execution as compared to simple. Increase of the BOLD MR signal change and activation volume of the primary somatosensory cortex were found with the task complexity escalation.

Increased volume of brain activation during the finger movement was found in women as compared to men. The volume of activation of the ventral premotor and dorsolateral prefrontal cortices of the ipsilateral brain hemisphere was increased in women. Gender related peculiarities of the default mode network deactivation were not found. Deactivation of the contralateral brain hemisphere amygdala was found in men.

Movement execution cerebral control in ischemic brain affection demands additional regions cortical, subcortical regions incorporation and might migrate to the analogic regions of the contralateral hemisphere. Regions of activation might be found near the diffusion restriction focuses, but not in the brain tissue infarct core, which possesses exclusive diagnostic value.

Functional connectivity of the temporal regions, hippocampus, parahippocampal gyri was found, which might evidence about the interictal synchronization of the epileptogenic neural network in patients with temporal epilepsy.

Increase of the brain cortical excitability as a result of the audio-visual stimulation which has appeared in brain activation volume increase and deactivation volume decrease was shown.

**Keywords:** functional magnetic resonance imaging, BOLD, motor cortex, default mode network, age-related peculiarities, gender-related peculiarities, stroke, epilepsy, audio-visual stimulation.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Stebliuk V., Striltsiv O., **Omelchenko O.**, Yarovy O. Combined psycho-physical neurofeedback therapy in the stimulant addiction treatment: clinical-psychological and EEG/fMRI study / *Journal of Health Sciences* – 2013 – Vol.3 (10) – P.325-336.
2. **Omel'chenko A. N.**, Rozhkova Z. Z. Characteristics of fMRI patterns during the performance of hand and finger movements of different complexity / *Neurophysiology* – 2016 – №1 (48) – P.23-30.
3. **Omel'chenko, A. N.**, Makarchuk N. E. fMRI Visualization of Functional Patterns of Neural Networks during the Performance of Cyclic Finger Movements: Age-Related Peculiarities / – *Neurophysiology* – 2017 – №5 (49) – P.372-383.
4. **Омельченко О. М.**, Макарчук М. Ю. Активація кори головного мозку при виконанні рухового завдання у осіб з гострим порушенням мозкового кровообігу / *ScienceRise: Biological Science»* – 2018 – № 3 (12) – С.4-11.
5. **Омельченко О. М.**, Макарчук М. Ю. Підвищена функціональна зв'язаність ділянок скроневої частки, як магнітно-резонансний маркер при скроневій епілепсії / *Фізіологічний журнал* – 2018 – №4 (64) – С.20-25.
6. **Omelchenko O. M.**, Makarchuk M. Y., Bondarenko M. P., Bondarenko O. V. Partial deactivation of default-mode brain network during simple motor task execution / *Фізіологічний журнал* – 2022 – №2 (68) – С.3-8.

### які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. **Omelchenko O.**, Rozhkova Z. Simultaneous but opposite functioning of task-positive (TPN) and task-negative (TNN) neural networks in human during simple motor task execution: model based fMRI ICA study / 2013, Prague, FENS Regional Meeting 2013, Sept 14, 2013.

2. **Omelchenko O.** Frequency spectrum of the default mode network (DMN) in the resting state (RS): characteristics by BOLD functional MRI (fMRI) / 2013, Kyiv, USN, III Scientific Conference of Young Physiologists, Oct 25, 2013.
3. **Омельченко О. М.** Особливості методик картування рухових функцій головного мозку методом функціональної МРТ / 2014, Київ, II Національний Конгрес «Радіологія в Україні» з міжнародною участю, 27 березня 2014 / Променева діагностика, променева терапія – 2014 – №1-2 – С.130.
4. **Omelchenko O., Rozhkova Z.** fMRI brain mapping for visualization and quantitative characteristics of the activation/deactivation areas by motor tasks with various complicity / 2014, Київ, VI Конгрес Українського Товариства Нейронаук, 6 червня 2014.
5. **Омельченко О. М., Рожкова З. З.** Активація та деактивація первинної сенсомоторної ділянки (СМД) та поясної звивини (ПЗ) головного мозку людини при виконанні рухових завдань: дослідження методом функціональної МРТ (фМРТ) / XIX з'їзд Українського фізіологічного товариства ім. П. Г. Костюка з міжнародною участю, присвячений 90-річчю від дня народження П. Г. Костюка / Фізіологічний журнал – 2014 – Т.60 – №3 (додаток) – С.46.
6. **Омельченко О. М., Рожкова З. З.** Визуализация некоторых узлов безусловной нервной сети (Default Mode Network) при выполнении заданий разной степени сложности / 2014, Київ, VII Міжнародна наукова конференція «Психофізіологічні і вісцеральні функції в нормі і патології», 8 жовтня 2014.
7. **Omelchenko O., Rozhkova Z.** Age-related peculiarities of the default mode and sensorimotor brain network interaction in human brain: fMRI study / 2015, Budapest, 15th Biannual Conference of the Hungarian Neuroscience Society, January 22, 2015.
8. **Omelchenko O., Rozhkova Z., Stebliuk V., Yarovyi O., Rogozhyn V.** Neurofeedback audio-visual stimulation (AVS) impact onto the brain networks interaction: fMRI study / 2015, Vienna, 27th European Congress of Radiology, March, 2015. DOI: 10.1594/ecr2015/C-1532

9. **Omelchenko O.**, Rozhkova Z. Age-related peculiarities of the default mode (DMN) and sensorimotor (SMN) brain network interaction: fMRI study / 2015, Vienna, 27th European Congress of Radiology, March 5, 2015. DOI: 10.1594/ecr2015/C-1511
10. **Omelchenko O.**, Rozhkova Z. Task-induced deactivation does not disrupt functional coupling of the default mode network during the movement / 2015, Toronto, 23rd ISMRM Annual Meeting, June 1, 2015.
11. **Omelchenko O.**, Rozhkova Z., Makarchuk M. Gender differences in brain activation during movements: fMRI study / 2015, Kyiv, 5th Conference of Young Scientists, September 23, 2015. Book of abstracts, P.138.
12. **Omelchenko O.**, Rozhkova Z., Bondar L., Myronyak L., Rogozhyn V. Altered brain activation in cortical-subcortical and pyramidal white matter stroke patients during hand motion: functional MRI study / 2016, Vienna, 28th European Congress of Radiology, March 3, 2016.
13. **Omelchenko O.**, Rozhkova Z., Makarchuk M. Gender related peculiarities of amygdala deactivation during movements / 2016, Vienna, 28th European Congress of Radiology, March 4, 2016. DOI: 10.1594/ecr2016/C-1342
14. **Omelchenko O.**, Makarchuk M. Localisation of the epileptogenic neural network by the resting state fMRI in patients with temporal lobe epilepsy / 2017, Vienna, 29th European Congress of Radiology, March 1, 2017, Abstract B-1394, P.S-481
15. **Omelchenko O.** Stroke-related brain plasticity of the human mirror-neuron system during audio-motor transformation: fMRI and DTI study / 2017, Vienna, 29th European Congress of Radiology, March 2, 2017, Abstract B-0354, P.S-257
16. Dykan I., Myroniak L., Lisovyi K., Gryshchak D., Zakomorny O., Kobzar I., Makarchuk M., **Omelchenko O.** Dorsal and ventral pathways interaction for cognitive load evaluation in fMRI lie detection / 2021, Vienna, 33th European Congress of Radiology, March 3-7, 2021, Abstract RPS 711-7, P.278.

## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	8
ЗМІСТ.....	11
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	15
ВСТУП.....	17
Актуальність теми.....	17
Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.....	19
Мета і завдання дослідження.....	19
Методи дослідження.....	20
Наукова новизна одержаних результатів.....	20
Практичне значення одержаних результатів.....	21
Особистий внесок здобувача.....	21
Апробація результатів дисертації.....	22
Публікації.....	22
Структура та обсяг дисертації.....	22
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	23
1.1. Церебральний контроль рухів верхніх кінцівок у людини.....	23
1.1.1. Кортикальна репрезентація первинного контролю довільних цілеспрямованих рухів верхніх кінцівок.....	23
1.1.2. Кортикальна репрезентація соматосенсорної чутливості верхніх кінцівок.....	25
1.1.3. Кортикальна репрезентація вищого асоціативного контролю рухів.....	25
1.1.4. Взаємодія макроскопічних кортикальних нейронних мереж при виконанні рухів верхніх кінцівок. Дефолтна нейронна мережа.....	26
1.1.5. Порухення рухових функцій верхніх кінцівок внаслідок церебральної патології.....	28
1.2. Топографічна візуалізація функцій кори головного мозку людини.....	29
1.2.1. Магнітно-резонансна візуалізація.....	31

1.2.2. Вплив насичення крові киснем на магнітно-резонансний сигнал.....	34
1.3. Зміни клітинного метаболізму і кровообігу при функціональній активації.....	35
1.3.1. Енергетичне забезпечення нейронів. Астроцитарно-нейронний лактатний шунт.....	37
1.3.2. Нейроваскулярне спряження.....	39
1.3.3. Вплив збудження і гальмування кори на зміни BOLD-сигналу.....	40
1.4. Особливості методів непрямой оцінки нейронної активності кори головного мозку.....	43
1.4.1. Просторове згладжування.....	43
1.4.2. Зниження часової розподільчої здатності.....	44
1.5 Висновки до розділу 1.....	44
<b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....</b>	<b>45</b>
2.1. Об'єкт дослідження.....	45
2.2. Матеріали дослідження.....	45
2.2.1. Парадигма активації при русі пальців.....	45
2.2.2. Отримання даних в стані спокою.....	46
2.3. Фізичні основи функціональної МРТ.....	47
2.3.1. Магнітно-резонансна томографія.....	47
2.3.2. Імпульсна послідовність спінового відлуння.....	50
2.3.3. Метод ехопланарної томографії та імпульсна послідовність градієнтного відлуння для BOLD фМРТ.....	52
2.3.4. BOLD МРТ.....	53
2.3.5. Схема і будова ЯМР-томографа.....	54
2.3.6. Аналіз даних.....	56
2.4. Попередня обробка фМРТ даних.....	56
2.5. Статистичний аналіз даних.....	56
2.5.1. Статистичне параметричне картування.....	57
2.5.2. Аналіз незалежних компонент.....	59

РОЗДІЛ 3. АКТИВАЦІЯ, ДЕАКТИВАЦІЯ ТА ФУНКЦІЙНА ЗВ'ЯЗАНІСТЬ КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ВИКОНАННІ РУХІВ ЗА УМОВ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ НОРМИ.....	60
3.1. Вікові особливості фМРТ візуалізації церебрального контролю рухів пальцями.....	60
3.1.1. Вікові особливості топографії зон активації і деактивації при виконанні рухового завдання.....	62
3.1.2. Характеристики зміни BOLD МР-сигналу в різних вікових групах при виконанні рухового завдання.....	65
3.1.3. Вікові особливості функціональної зв'язаності ділянок кори при виконанні рухового завдання .....	67
3.1.4. Аналіз і обговорення топографії зон активації, деактивації, зміни BOLD сигналу і функціональної зв'язаності в різних вікових груп при виконанні рухового завдання.....	70
3.1.5. Висновки до підрозділу 3.1 .....	75
3.2. Особливості церебрального контролю різних за складністю рухів пальцями.....	76
3.2.1. Особливості топографії зон активації і деактивації головного мозку при виконанні різних за складністю рухів пальцями.....	77
3.2.2. Особливості функціональної зв'язаності ділянок головного мозку при виконанні різних за складністю рухів пальцями.....	80
3.2.3. Аналіз і обговорення топографії зон активації, деактивації і функціональної зв'язаності при виконанні різних за складністю рухів пальцями.....	82
3.2.4. Висновки до підрозділу 3.2 .....	84
3.3 Гендерні особливості активації та деактивації головного мозку людини при виконанні руху пальців.....	85
3.3.1 Топографія зон активації і деактивації при виконанні рухового завдання чоловіками і жінками.....	86

3.3.2. Аналіз і обговорення топографії зон активації і деактивації при виконанні рухового завдання чоловіками і жінками.....	88
3.3.3. Висновки до підрозділу 3.3 .....	89
<b>РОЗДІЛ 4. АКТИВАЦІЯ КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ВИКОНАННІ РУХІВ ЗА УМОВ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ.....</b>	<b>90</b>
4.1. Особливості церебрального контролю рухів пальців при гострому порушенні мозкового кровообігу.....	90
4.1.1. Вплив розташування вогнища ішемії головного мозку на топографію зон активації і деактивації при виконанні руху пацієнтами з ГПМК.....	92
4.1.2. Вплив ішемічного ураження надкрайової звивини лівої півкулі на топографію активації головного мозку при аудіо-моторній трансформації...	94
4.1.3. Аналіз і обговорення впливу розташування вогнища ішемії головного мозку на топографію зон активації, деактивації і аудіо-моторної трансформації при виконанні руху пацієнтами з ГПМК .....	97
4.1.4. Висновки до підрозділу 4.1 .....	99
4.2. Особливості функціональної зв'язаність ділянок скроневої частки при скроневої епілепсії.....	101
4.2.1. Вплив скроневої епілепсії на топографію активації, деактивації і функційної зв'язаності ділянок головного мозку при виконанні руху.....	102
4.2.2. Аналіз і обговорення впливу скроневої епілепсії на топографію функційної зв'язаності ділянок головного мозку при виконанні руху.....	104
4.2.3. Висновки до підрозділу 4.2 .....	105
4.3. Вплив аудіовізуальної стимуляції на активацію головного мозку .....	105
4.3.1. Висновки до підрозділу 4.3 .....	107
<b>РОЗДІЛ 5. ЗАКЛЮЧНИЙ РОЗДІЛ .....</b>	<b>108</b>
<b>ВИСНОВКИ .....</b>	<b>113</b>
<b>СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....</b>	<b>114</b>
<b>ДОДАТОК 1 Список публікацій здобувача за темою дисертації.....</b>	<b>132</b>
<b>ДОДАТОК 2 Акт про впровадження результатів в клінічну практику.....</b>	<b>135</b>

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

DMN – дефолтна нейронна мережа «default mode network»

MPT – магнітно-резонансна томографія

фМРТ – функціональна магнітно-резонансна томографія

BOLD – залежний від насиченості крові киснем або «blood oxygenation level dependent» фМРТ

M1 - первинна рухова кора

SMA - додаткова рухова зона кори

CMA - рухова ділянка поясної звивини

Cbl – мозочок

S1 - первинна соматосенсорна кора

S2 - вторинна соматосенсорна кора

SMA - додаткова моторна кора

PMd - дорсальна премоторна кора

PMv - вентральна премоторна кора

ЯМР - ядерний магнітний резонанс

МР – магнітно-резонансний

РЧ – радіочастотний

T<sub>1</sub> – час релаксації T1

T<sub>2</sub> – час релаксації T2

T<sub>2</sub>\* – зображення зважені за часом релаксації T2 і врахуванням локальних неоднорідностей магнітного поля

CBV - cerebral blood volume, кількість крові в визначеному об'ємі паренхіми головного мозку

CBF - cerebral blood flow, інтенсивність локального кровотоку

CMRO<sub>2</sub> – церебральний метаболізм кисню

ГАМК – гамааміномасляна кислота

ІІ - імпульсна послідовність

СВ - спінове відлуння

ШСВ - швидке спінове відлуння

ГВ - градієнтне відлуння

ЕПТ - ехо-планарна томографія

SPGR - градієнт-відновлене ехо із застосуванням руйнівного градієнтного імпульсу

FID - спад вільної індукції

TR - час повтору

TE - час відлуння

FOV - поле огляду

ЕОМ – електроннообчислювальна машина

ЗЛМ - загальне лінійне моделювання

АНК - аналіз незалежних компонент

DLPFC - дорсолатеральна префронтальна кора

SMG - надкрайова звивина

DTL - дорсальні ділянки скроневої частки

R – правий

L - лівий

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Однією з основних функцій головного мозку є контроль цілеспрямованої взаємодії організму з зовнішнім середовищем, зокрема, за допомогою рухів. Ділянки, які контролюють виконання довільних рухів займають значну частину кори великих півкуль головного мозку. Дослідження церебральної репрезентації контролю рухів є вивченням функціонування значних ділянок кори і підкірки, а отже, деякою мірою, інтегративної функції головного мозку в цілому. Виконання усвідомленого цілеспрямованого руху супроводжується залученням кількох макроскопічних кортикальних нейронних мереж. Зокрема, залучаються центри контролю рухів, соматосенсорної зони кори, а також вищі асоціативні ділянки головного мозку. Активність нейронних мереж кори головного мозку супроводжується підвищенням споживання глюкози та кисню. При виконанні унілатерального руху кінцівки активація первинної рухової кори контралатеральної півкулі супроводжується деактивацією первинної рухової кори іпсилатеральної півкулі. Зони присередньої поверхні передклина, дорсальної частини поясної звивини, нижніх тім'яних часточок і присередньої префронтальної кори також знижують свою активність під час виконання цілеспрямованого завдання [1]. Вищевказані ділянки більш функційно зв'язані при спокійному неспанні, без виконання будь-яких цілеспрямованих завдань, а при виконанні завдань знижують свою активність та втрачають характеристики функційної зв'язаності. Врешті було запропоновано гіпотезу дефолтного режиму функціонування головного мозку, а в подальшому і дефолтної нейронної мережі (default mode network, DMN), яка, ймовірно, забезпечує вказаний режим функціонування [2, 3].

Для вивчення метаболічної активності кори головного мозку при виконанні функцій на сьогодні широко використовуються методи візуалізації. Одним із таких методів є магнітно-резонансна томографія (МРТ). МРТ вивчає локальну намагніченість, яка створюється протонами водню при взаємодії із статичним потужним та змінним магнітними полями. Метод функціональної МРТ (фМРТ),

що опосередковано вивчає індивідуальну гемодинамічну реакцію ділянок головного мозку на подразник, відомий в літературі як залежний від насиченості крові киснем або «blood oxygenation level dependent» (BOLD) фМРТ. Передопераційне фМРТ картування функцій головного мозку є одним з найбільш широко застосовуваних клінічних додатків методу фМРТ, які оптимізують тактику нейрохірургічного лікування [4, 5]. Вивчення вікових, статевих і методичних особливостей проведення фМРТ наразі залишається актуальним завданням, зважаючи на широке застосування вказаного методу нейровізуалізації. Останні п'ять років близько 30000 статей публікується щорічно з використанням в дослідженнях методу функціональної МРТ згідно даних pubmed.gov. Загалом кількість публікацій становить більше 500000. Дослідження рухових функцій методом фМРТ залишається однією із актуальних тем і за останні п'ять років щорічно публікується близько 1600 статей згідно pubmed.gov.

Взаємодія макроскопічних нейронних мереж, зокрема завдання-позитивних (наприклад, рухової нейронної мережі) та завдання-негативних (наприклад, дефолтної нейронної мережі) наразі вивчається. Зокрема вивчається функційна зв'язаність DMN при виконанні різних завдань, та зміни BOLD-сигналу на фМРТ [6]. Зважаючи на неінвазивність фМРТ вивчається більш широке застосування цього методу для клінічних завдань, зокрема для діагностичного моніторингу нейрореабілітації при інсульті, лікуванні різного роду залежностей, для діагностики епілептогенних зон кори головного мозку [7-10].

Наразі відсутні комплексні дослідження застосування фМРТ в клінічній діагностиці, які б торкалися питань вікових, статевих та обумовлених методикою виконання дослідження особливостей паттернів активації головного мозку в нормі та при патології, зокрема інсульті, скроневій епілепсії. Також до цього не вивчалися особливості функціональної зв'язаності ділянок дефолтної нейронної мережі при виконанні рухового завдання. Врахування вказаних особливостей при проведенні фМРТ з діагностичною метою покращить та збільшить достовірність отриманих результатів і, відповідно, потенційно підвищить моніторинг лікувального ефекту застосовуваної терапії. Дослідження тонкощів

функціонування дефолтної нейронної мережі надасть нові можливості для вивчення ролі вказаної нейронної мережі при аутизмі, хворобі Альцгеймера [11].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної теми ННЦ «Інститут біології та медицини»: «Механізми реалізації адаптаційно-компенсаторних реакцій організму за умов розвитку різних патологій» (2011-2015 рр., №11БФ036-01, № державної реєстрації 0111U004648), «Механізми функціонування мозку та вісцеральних систем за умов гострого і хронічного стресу» (2016-2018 рр., № 16КФ036-04, № державної реєстрації 0116 U006379), «Розробка засобів нейрофізіологічної діагностики та корекції наслідків поранення головного мозку, контузії і посттравматичного стресового розладу в учасників АТО» (2018-2020 рр., №18БП036-03).

**Мета і завдання дослідження.** Метою дисертаційної роботи була фМРТ оцінка взаємодії ділянок контролю руху та дефолтної нейронної мережі головного мозку людини в нормі та за церебральної патології.

Для досягнення мети були поставлені такі завдання:

1. Оцінити рівень активації кори та підкіркових структур і мозочка у здорових обстежуваних різних вікових груп при ритмічному русі доторкування великого і вказівного пальців правої руки.
2. Визначити активацію ділянок кори та підкіркових структур і мозочка у здорових обстежуваних при виконанні різних ритмічних рухів пальців та кисті правої руки.
3. З'ясувати рівень активації кори та підкіркових структур і мозочка у здорових обстежуваних різної статі при ритмічному русі доторкування великого і вказівного пальців правої руки.
4. Оцінити ступінь деактивації різних ділянок дефолтної нейронної мережі головного мозку при виконанні здоровими обстежуваними різних ритмічних рухів пальців та кисті правої руки.
5. З'ясувати характер діяльності головного мозку у хворих на ішемічний інсульт.

6. Визначити функціональну зв'язаність ділянок кори скроневої частки у обстежуваних, хворих на скроневу епілепсію.
7. Визначити вплив терапевтичної аудіо-візуальної стимуляції на рівень активації і деактивації різних ділянок головного мозку при ритмічному русі доторкування великого і вказівного пальців правої руки.

*Об'єкт дослідження* – рухова і дефолтна нейронні мережі головного мозку людини.

*Предмет дослідження* – взаємодія ділянок контролю руху та дефолтної нейронної мережі головного мозку людини в нормі та при церебральній патології.

**Методи дослідження.** Функціональна магнітно-резонансна томографія з використанням блок-подібної та факторіальної парадигм, аудіовізуальна стимуляція, методи математичної статистики.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Отримано дані про те, що дефолтна мережа головного мозку людини є функціонально гетерогенною. При виконанні обстежуваними руху пальців руки одні ділянки цієї мережі деактивуються (частково передклин і задня частина поясної звивини), тоді як інші при цьому активуються (передклин, задня частина поясної звивини, нижні тім'яні часточки, присередня префронтальна кора). Хоча, обидві ці системи за вказаних умов є функціонально зв'язаними між собою.

Показано, що як у чоловіків так і у жінок при виконанні рухових завдань активуються ділянки первинної сенсомоторної кори і додаткової моторної кори контралатеральної півкулі головного мозку, а також іпсилатеральної півкулі мозочка. Тоді як у жінок додатково активуються ділянки премоторної кори контралатеральної півкулі головного мозку і контралатеральна півкуля мозочка, а у чоловіків – знижується активність лівого мигдалеподібного тіла.

Виявлено потенційно епілептогенну нейронну мережу, яка проявляється функціональною зв'язаністю ділянок скроневих часток, приморськострижкових звивин і лівого морського коника.

Було продемонстровано, що за ішемічного ураження ділянок головного мозку, відповідальних за руховий контроль, зони активації виявляються поблизу вогнищ з обмеженою дифузією протонів води, але не в самому ядрі інфаркту.

Показано, що терапевтична аудіо-візуальна стимуляція призводить до значного збільшення ділянок активації кори та зменшення деактивації головного мозку при виконанні руху пальців.

Встановлено, що з віком в церебральний контроль рухів пальців руки залучаються додаткові ділянки премоторної кори обох півкуль головного мозку.

**Практичне значення одержаних результатів.** Оскільки результати даного дослідження поглиблюють розуміння механізмів залучення різних ділянок головного мозку у виконання мануальних рухів у здорових обстежуваних різного віку, різної статі та при церебральних патологіях, то це дозволить значно підвищити якість передопераційного картування функцій головного мозку при будь-яких нейрохірургічних втручаннях. Результати експериментальних досліджень роботи дозволяють об'єктивно прогнозувати і оцінювати методом фМРТ хід нейрореабілітації при ішемічному інсульті та лікуванні різного роду залежностей. Отримані дані можуть бути підґрунтям для створення нових підходів в діагностиці скроневої епілепсії та локалізації епілептогенних мереж. фМРТ оцінка діяльності мозку зроблена в дисертаційній роботі дозволяє її подальше практичне застосування в мультипараметричній МРТ головного мозку. Розроблені методи було залучено до діагностичних процедур у Відділі загальної та педіатричної радіології ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України» (Додаток 1). Результати роботи можуть бути включені в лекційні курси з нейровізуалізації університетів та медичних закладів освіти.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем особисто було сформульовано задачі дослідження, разом зі співавторами були сплановані та розроблені протоколи досліджень. Особисто дисертантом було проведено збір даних, їх обробку та статистичний аналіз, пошук та обробку літературних джерел, обґрунтування результатів дослідження, підготовку публікацій у наукових

фахових виданнях. Обговорення результатів та формулювання висновків, а також редагування дисертаційної роботи здійснено за участю наукового керівника, д.б.н., професора Макарчука М. Ю.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати дисертаційної роботи були представлені на Міжнародній науковій конференції FENS Regional Meeting 2013 (м. Прага, Чехія, 2013 р.), III Науковій конференції молодих фізіологів (м. Київ, 2013 р.), II Національному Конгресі з міжнародною участю «Радіологія в Україні» (м. Київ, 2014 р.), VI Конгресі Українського Товариства Нейронаук (м. Київ, 2014 р.), VII Міжнародній науковій конференції «Психофізіологічні і вісцеральні функції в нормі і патології» (м. Київ, 2014 р.), XIX з'їзді Українського фізіологічного товариства ім. П. Г. Костюка з міжнародною участю, присвячений 90-річчю від дня народження П. Г. Костюка (Львів, 2015), XV Конференції Угорського товариства нейронаук (м. Будапешт, Угорщина, 2015 р.), XXVII Європейському Конгресі з Радіології (м. Відень, Австрія, 2015 р.), XXIII Міжнародній конференції Міжнародного товариства з магнітного резонансу в медицині (м. Торонто, Канада, 2015 р.), V Конференції молодих науковців (м. Київ, 2015 р.), XXVIII Європейському Конгресі з Радіології (м. Відень, Австрія, 2016 р.), XXIX Європейському Конгресі з Радіології (м. Відень, Австрія, 2017 р.), XXXIII Європейському Конгресі з Радіології (м. Відень, Австрія, 2021 р.).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 22 наукові праці: 5 публікацій у наукових фахових виданнях України, серед яких 4 включені до міжнародної наукометричної бази даних Scopus, 1 публікація в іноземному науковому виданні, 16 тез у матеріалах міжнародних та всеукраїнських наукових конференцій, конгресів та симпозіумів.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, двох розділів результатів власних досліджень та їх обговорення, заключного розділу, висновків, списку використаних літературних джерел, який нараховує 185 посилань. Дисертація викладена на 135 сторінках і проілюстрована 20 рисунками.

## РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### **1.1. Церебральний контроль рухів верхніх кінцівок у людини.**

Відомо кілька типів рухів тулуба і кінцівок виконуваних людиною. До них відносять автоматичні рухи при пересуванні та підтриманні постави, ритмічні рухи при ході і диханні, цілеспрямовані рухи кінцівок і тулуба. Автоматичні рухи контролюються базальними ядрами через ретикуло- та вестибулоспінальні шляхи, ритмічні рухи контролюються генераторами ритму стовбуру мозку та спинного мозку, цілеспрямовані рухи контролюються корою великих півкуль [12].

Виконання довільного цілеспрямованого руху супроводжується залученням кількох макроскопічних кортикальних та субкортикальних нейронних мереж. Зокрема, залучаються центри первинного контролю рухів, соматосенсорної кори, базальних гангліїв, а також вищі асоціативні ділянки головного мозку [13, 14]. Функціонально до церебрального контролю руху верхніх кінцівок залучаються пірамідна та екстрапірамідна системи. Анатомічно вони відповідають ділянкам первинної рухової кори (M1), додаткової рухової зони кори (SMA), премоторної рухової кори, рухової ділянки поясної звивини (CMA), мозочка (Cbl) та підкіркових базальних гангліїв, відповідно.

#### **1.1.1. Кортикальна репрезентація первинного контролю довільних цілеспрямованих рухів верхніх кінцівок.**

Первинний церебральний контроль руху верхніх кінцівок забезпечується ділянкою кори M1, яка розташована в перецентральної звивині лобової частки контралатеральної півкулі головного мозку [15]. Ця ділянка кори, яка відповідає полю Бродмана 4, характеризується наявністю верхніх рухових нейронів – гігантських пірамідних нейронів Беца, аксони яких напряму через кортикоспінальний тракт досягають передніх рогів спинного мозку, та

з'єднуються з відповідними нижніми руховими нейронами –  $\alpha$ -мотонейронами, які безпосередньо утворюють нейро-м'язову одиницю [14, 16]. Первинна рухова кора прецентральної звивини організована соматотопічно, але не пропорційно до всіх контрольованих груп м'язів і може бути схематично представлена у вигляді гомункула [15]. Зони, які контролюють рух верхніх кінцівок і обличчя займають більшу площу в порівнянні із ділянками контролю руху нижніх кінцівок і тулуба. Таким чином, ділянки тіла, які контролюються більшою кількістю нейромоторних одиниць, а іншими словами, здатні до більш тонких рухів, таких як мікромоторика пальців і мимічних м'язів обличчя, мають більшу площу кіркової репрезентації в M1. Ділянка M1 верхніх кінцівок топографічно відповідає омега-подібному вигину верхньо-середньої частини прецентральної звивини, що підтверджується прямими електрофізіологічними та не інвазивними дослідженнями [15, 17]. Варто зазначити, що на клітинному рівні M1 функціонально організована для контролю скорочення не окремих м'язів чи суглобів, а для оптимізації виконання руху – що забезпечується контролем руху функціонально споріднених груп м'язів та суглобів.

Окрім кіркового контролю для рухів важливу функцію їх реалізації відіграють провідні шляхи. Зокрема еференти кортикальних нейронів, які забезпечують виконання тонких цілеспрямованих рухів кінцівок утворюють пірамідних тракт. Оскільки він з'єднує тіла верхніх рухових нейронів прецентральної звивини кори з нижніми мотонейронами спинного мозку, то інша його назва – кортикоспінальний тракт. Аксональні еференти від нейронів кори прямують через внутрішню капсулу, ніжки мозку, міст та піраміди стовбуру мозку, в нижній частині якого вони переходять на контралатеральну сторону – зона перехресту пірамідного тракту, далі прямують волокнами бокового канатика спинного мозку до необхідного рівня, де утворюють синапси із нижніми мотонейронами в сірій речовині спинного мозку. На своєму шляху волокна кортикоспінального тракту відгалужуються і формують кортикобульбарний тракт. Наразі вважається, що волокна пірамідного тракту походять не лише із клітин Беца, а і з інших нейронів премоторної, додаткової моторної, первинної та

вторинної соматосенсорної ділянок кори [12]. Варто зазначити, що паралельно існує непрямий зв'язок M1 із  $\alpha$ -мотонейронами спинного мозку. Він забезпечується кортико-рубральним та кортико-ретикулярними еферентами, які в подальшому перемикаються на руброспинальний та ретикулоспинальний тракти, відповідно. Обидва вказані тракти також мають свої терміналі на  $\alpha$ - і  $\gamma$ -мотонейронах передніх рогів спинного мозку. В червоному ядрі сполучаються проєкції із M1 і з зубчатого ядра мозочка.

### **1.1.2. Кортикальна репрезентація соматосенсорної чутливості верхніх кінцівок.**

Первинна соматосенсорна (S1) кора головного мозку розташована в ділянці зацентральної звивини тім'яної частки. Як і M1, зацентральної звивини організована соматотопічно, але не пропорційно і також може бути схематично представлена у вигляді гомункула відповідника до M1 [15]. Вторинна соматосенсорна кора (S2) розташована в каудальному кінці зацентральної звивини в ділянці Сільвієвої щілини.

### **1.1.3. Кортикальна репрезентація вищого асоціативного контролю рухів.**

Наразі відомо значну кількість ділянок кори, які виконують вищий контроль виконання рухів [18]. Вищий контроль рухів забезпечується ділянками присередньої поверхні дорсальної частини верхньої лобової звивини – додатковою моторною корою (supplementary motor area, SMA), також значну частину дорсальної лобової частки займають ділянки дорсальної премоторної кори (PMd), а в дорсальній частині нижньої лобової звивини знаходиться ділянка вентральної премоторної кори (PMv). В корі SMA та PMd зберігаються нейронні коди базових наборів скорочення м'язів, необхідні для виконання завчених рухових послідовностей [12, 19]. Ці ділянки також контролюють бімануальні рухи [20]. Активність в SMA зростає при виконанні більш складних рухів.

Виділяють ще ділянку топографічну наближену до SMA, яку називають предодатковою моторною ділянкою. Вона активується при вивченні нових рухів, а її пошкодження призводить до синдрому чужої руки [19]. Премоторна кора займає значну площу лобових часток, що, ймовірно, визначає її функціональну значимість. Її нейрони надсилають менше еферентних волокон до кортикоспінального тракту, хоча велика їх кількість прямує до ретикулярної формації, червоного ядра, базальних гангліїв та мозочка. Премоторна кора відіграє важливу роль в візуомоторній трансформації, разом із дорсальною тім'яною корою. Варто зазначити, що PMv функціонально може відповідати зоні F5 у приматів, яка є однією із ділянок розташування дзеркальних нейронів, які беруть важливу участь у імітації і вивченні нових рухів [21]. Також однією із ділянок вищого контролю рухів є моторна ділянка поясної звивини (CMA), яка знаходиться в центральній її частині та активується при виконанні рухів за винагороду, що функціонально пов'язує рухову та лімбічну системи [22].

#### **1.1.4. Взаємодія макроскопічних кортикальних нейронних мереж при виконанні рухів верхніх кінцівок. Дефолтна нейронна мережа.**

Виконання осмисленого рухового акту верхніх кінцівок супроводжується залученням ділянок кіркового рухового та асоціативного когнітивного контролю. Прийняття рішення про початок виконання руху відбувається за близько 850 мс до початку руху. Електрична активність названа «потенціалом готовності» локалізується у обширних ділянках кори півкуль. За близько 60 мс до початку виконання руху електрична активність зростає в ділянці M1 [12]. Залучаються ділянки лобових часток відповідальні за виконавчі функції [23] і необхідні для прийняття рішення про виконання осмисленого цілеспрямованого акту. Вказані ділянки топографічно розташовані в ділянці середньої третини середньої лобової звивини правої півкулі головного мозку. Ділянки верхньої тім'яної кори відіграють важливу роль в координації рухової відповіді на соматосенсорний чи візуальний стимул [12].

Церебральний контроль виконання руху супроводжується процесами збудження, гальмування та розгальмування. Зокрема базальні ганглії екстрапірамідної системи регулюють аферентні та еферентні потоки, які націлені на тонку координацію груп м'язів, необхідних для виконання окремих елементів руху. М1 контралатеральної до робочої кінцівки півкулі головного мозку збуджується під час виконання руху, в той час коли М1 іпсилатеральної півкулі гальмується, завдяки забезпеченню волокнами мозолистого тіла процесу міжпівкулевого інгібування [24].

Але не лише ділянка іпсилатеральної М1 знижує свою активність під час виконання цілеспрямованих завдань. Зони присередньої поверхні передклина, дорсальної частини поясної звивини, нижніх тім'яних часточок і присередньої префронтальної кори також знижують свою активність під час виконання цілеспрямованого завдання [1]. Вищевказані ділянки більш функційно зв'язані при спокійному неспанні, без виконання будь-яких цілеспрямованих завдань, а при виконанні завдань знижують свою активність та втрачають характеристики функційної зв'язаності. Врешті було запропоновано гіпотезу дефолтного режиму функціонування головного мозку, а в подальшому і дефолтної нейронної мережі (DMN), яка ймовірно забезпечує вказаний режим функціонування [2, 3].

Було доведено, що ділянки DNM знижують свою метаболічну та гемодинамічну активність при виконанні завдання [3, 25], і відновлюють її відразу після закінчення виконання завдання, що показано електрофізіологічними методами [26]. DNM приймає участь у когнітивних функціях при сприйнятті інформації та переведенні її в пам'ять, обробці автобіографічних даних, мисленні, згадуванні минулого та прогнозуванні майбутнього [27]. Оскільки DNM знижує свою активність при виконанні різних цілеспрямованих завдань, її прийнято вважати завдання-негативною нейронною мережею [28].

Згідно аналізу функціональної та структурної зв'язаності головного мозку до структури DNM наразі відносять задню частку поясної звивини та передклин. Ці ділянки виконують функції контролю уваги та синхронізації інформації із пам'яті [29]. Передклин пов'язують із синхронізацією сенсомоторної, візуальної

інформації та уваги [30]. До функцій присередньої префронтальної кори лобових часток відносять аналіз особистої інформації, автобіографічну пам'ять, планування майбутнього, соціальні функції в сім'ї, аналіз позитивних емоцій та особистої винагороди [31]. Кутова звивина відповідає за синхронізацію даних про сприйняття, увагу, просторову інформацію, епізодичну пам'ять [32]. Зважаючи на складність виконуваних DNM функцій в синхронізації когнітивної інформації до її складу входить значна кількість підсистем, зокрема скроневих часток, необхідних для зв'язку звукової та семантичної інформації, нижньотім'яних часточок для синхронізації слухової, зорової, соматосенсорної інформації та уваги [27].

Зважаючи на складну структуру DNM її функцію також пов'язують із теорією свідомості, а дисфункцію – із багатьма складними нейропсихічними захворюваннями, зокрема аутизмом, хворобою Альцгеймера, депресією, шизофренією, психозом [33]. При останніх відбувається зниження метаболічної активності в ділянках дефолтної мережі, а також втрата характеристик функційної зв'язаності просторово рознесених ділянок мережі, зокрема присередньої префронтальної кори. Варто зазначити, що не лише захворювання можуть порушувати структуру DNM. Вона сама по собі є досить динамічною та змінює взаємодію своїх підсистем при переході до сну та різних його фазах, при медитативних станах та в станах зміненої свідомості [34].

### **1.1.5. Порушення рухових функцій верхніх кінцівок внаслідок церебральної патології.**

Управління цілеспрямованими рухами верхніх кінцівок займає одну із провідних функцій головного мозку необхідну для забезпечення життєдіяльності. Але при порушеннях рухових функцій рук значно знижується рівень життя. Порушення функції верхньої кінцівки можуть відбуватися внаслідок травматичного їх пошкодження та внаслідок патології центральної нервової системи, зокрема при спінальних травмах, при травмах головного мозку, гострому

порушенні мозкового кровообігу, нейродегенеративних захворюваннях [35]. До останніх відносять боковий аміотрофічний склероз, хворобу Паркінсона, хворобу Хантингтона, розсіяний склероз та інші. При вказаних захворюваннях можуть пошкоджуватись тіла нейронів кори (інсульт, боковий аміотрофічний склероз), підкірки (хвороба Паркінсона) і аксони білої речовини (розсіяний склероз). При фокальних ураженнях кори можуть спостерігатися рухові порушення [36]. Зокрема при ураженні ділянки кори M1 можуть спостерігатися парези кінцівок. При ураженні ділянок передодаткової моторної ділянки може спостерігатися синдром чужої руки. Ураження мозочка може супроводжуватись втратою координації при пересуванні. При ураженні скроневої частки, надкрайової звивини чи дорсальної частини нижньолобової звивини – моторна чи сенсорна афазія відповідно. При ураженні верхньотім'яної часточки – порушення координації рук при захопленні предмета [37]. Порушення екстрапірамідної системи базальних гангліїв призводить до виникнення дисбалансу збудження та гальмування груп м'язів, що викликає рухові порушення у вигляді тремору, порушення постави, початку руху [38].

Завдяки пластичності та здатності до часткової регенерації тканин в головному мозку відбуваються зміни, які призводять до перебудови сформованих в процесі життя нейронних мереж, з метою збереження чи відновлення втраченої функції. При фокальному ураженні ділянок кори, їх функцію може на себе перебирати приближена ділянка кори чи аналогічна ділянка контралатеральної півкулі [39].

## **1.2. Топографічна візуалізація функцій кори головного мозку людини.**

Підґрунтям для картування кори головного мозку є функціональна спеціалізація окремих її ділянок. Різна молекулярна експресія рецепторів в окремих цитоархітектонічних полях та клітинних шарах кори головного мозку відокремлює одномодальні сенсорні, рухові ділянки від мультимодальних асоціативних зон. Відмінності в пошаровій експресії рецепторів дають змогу

більш точно вивчати структуру функціональної зв'язаності різних ділянок [40]. Цитоархітектонічні поля з їх унікальною пошаровою клітинною структурою на сьогодні прийнято вважати функціональними одиницями кори головного мозку [16, 40]. Межі кіркових полів і шарів, виокремлені за зміною щільності рецепторів та пошарової структури, виявляються точно в тому ж положенні, що і кордони цитоархітектонічних полів, що доводить точність останніх [41]. Кожен окремий головний мозок відрізняється за своєю тонкою структурою. На сьогодні використовують вірогіднісні методи аналізу та інтерпретації усередненої функціональної анатомічної структури [42]. Клітинна структура та кількість шарів в корі головного мозку відрізняється. Більша частина кори головного мозку має шість шарів, за виключенням первинної рухової кори, яка втрачає четвертий шар під час постнатального розвитку [43]. При нейровізуалізації зручно орієнтуватись за макроскопічними анатомічними орієнтирами – звивинами та бороздами. Цитоархітектонічні поля, як основні функціональні одиниці кори не завжди точно відповідають макроскопічним маркерам. Так, наприклад, прийнято вважати прецентральну звивину ділянкою M1, хоча вона лише частково розташована у вказаній звивині і значною мірою прихована в центральній борозні, а премоторна кора може починатись ще в прецентральній звивині, а не відокремлюватись прецентральною борозною [44].

Метою функціональної нейровізуалізації є вивчення змін активності живого головного мозку в часі та просторі. Золотим стандартом дослідження функціонування нейронів головного мозку є прямий запис їх мембранного потенціалу, хоча такі вимірювання є інвазивними і характеризують обмежену частину кори. Для *in vivo* досліджень головного мозку людини часто застосовуються неінвазивні методи. Існує два підходи неінвазивної функціональної нейровізуалізації: електрофізіологічні методи і дослідження метаболічно-васкулярних змін [26]. Електрофізіологічними методами, наприклад електроенцефалографією чи магнітоенцефалографією, вивчають сумачію електричних подій великої кількості нейронів. Основною перевагою вказаних методів є висока часова розподільча здатність. Недоліком їх є вимірювання лише

усередненої електричної активності певної ділянки головного мозку. В такому випадку складно пов'язати електричну активність із конкретною анатомічною структурою і неможливо визначити просторові розміри активованої ділянки. До іншої групи методів функціональної нейровізуалізації належать методи, які вимірюють метаболічні чи гемодинамічні параметри [4]. Найважливішими серед них є позитронно-емісійна і фМРТ. Позитронно-емісійна томографія і фМРТ є непрямими методами дослідження активності головного мозку, оскільки інтерпретація їх результатів проводиться на основі метаболічних чи гемодинамічних показників, а не електрохімічних змін мембранних потенціалів. Однак ці методи мають значні переваги: хорошу просторову розподільчу здатність, чітке окреслення зони активації і більш точну відповідність до анатомічних структур.

### **1.2.1. Магнітно-резонансна візуалізація**

На сьогоднішній день для дослідження внутрішніх органів людини широкого застосування набули методи неінвазивної інтроскопії – візуалізації. Вона об'єднує методи візуального представлення числової інформації яка відображає статичну чи динамічну картину фізичної природи об'єкта дослідження. Результатом візуалізації є зображення. Контраст зображення визначається як різниця в яскравості чи кольорі двох сусідніх точок (пікселів) поділена на усереднену яскравість і дає можливість відрізнити вказані точки. Контрастність зображення дає змогу розрізнити різні об'єкти в просторі та характеризувати їх в залежності від просторової розподільчої здатності. Згідно теореми Найквіста-Шеннона частота дискретизації при оцифруванні сигналу має бути вдвічі більшою від неперервної аналогової частоти [45]. Таким чином, просторова розподільча здатність цифрового зображення також має відповідати вищевказаним вимогам.

До візуалізації належать методи що базуються на рентгенівському випромінюванні (рентгенографія, комп'ютерна томографія), звукових хвилях

(ультразвукове дослідження) і радіочастотному випромінювання (магнітно-резонансна томографія). Метод магнітно-резонансної (МР) томографії базується на феномені ядерного магнітного резонансу (ЯМР) [46]. ЯМР полягає в явищі поглинання і подальшого випромінювання енергії ядрами вміщеними в магнітне поле ( $B_0$ ) на резонансній частоті ( $\omega$ ) залежній від гіромагнітного співвідношення ( $\gamma$ ) характерного для певного типу ядер, напруженості прикладеного магнітного поля  $B_0$ . Частота резонансу називається Ларморовою частотою

$$\omega = \gamma \cdot B_0 \quad (1)$$

Хімічною структурою будь-якої речовини є сукупність молекул утворених ядерно-електронними одиницями, які є спіновими пакетами. Найбільшого поширення на сьогодні набула протонна МРТ, в якій магнітно-резонансний сигнал (МР-сигнал) вивчається від протонів водню, що знаходяться в тканинах і відповідно в різному хімічному оточенні. Таким чином на сьогодні МРТ вивчає МР-сигнал від протонних спінових пакетів [47].

Вміщені в потужне магнітне поле  $B_0$  вектори спінів протонів орієнтуються паралельно або антипаралельно до ліній напруженості магнітного поля згідно принципу Паулі. Напрямок ліній напруженості магнітного поля прийнято позначати в декартовій системі координат паралельно осі Z. Зважаючи, що більша кількість векторів спінів протонів розташовується паралельно ліній напруженості  $B_0$ , то формується сумарний вектор намагніченості M. Для вивчення і характеристики M використовується змінне магнітне поле  $B_1$ , яке прикладається перпендикулярно до ліній напруженості  $B_0$  (паралельно осі X). Змінне магнітне поле має подаватись з частотою рівною  $\omega$ . В такому випадку протонами спінового пакету буде поглинатись енергія і вектор M зміститься в площину перпендикулярну до ліній намагніченості  $B_0$  і  $B_1$  (паралельно осі Y). Після припинення подачі  $B_1$  починається процес релаксації, який полягає в поверненні M в найбільш енергетично вигідний стан паралельного розташування до  $B_0$  і характеризується часом релаксації  $T_1$  – процес спін-решіткової  $T_1$ -релаксації. Зважаючи, що M є сумарною характеристикою протонного спінового пакету, який зазвичай є хімічно неоднорідним і кожен спін знаходиться під впливом сусідніх мікроскопічних

магнітних полів обумовлених наявністю інших ядер та електронів, які мають магнітні характеристики, то паралельно із спин-решітковою релаксацією відбувається процес спин-спінової релаксації – зменшення величини  $M$  внаслідок розфазування індивідуальних спінів і відповідно рівномірного розподілу їх векторів намагніченості в площині  $XY$ . Повертаючись до висхідного положення  $M$  випромінюється радіочастотний (РЧ) МР-сигнал, який фіксується приймальною РЧ-котушкою у вигляді синусоїд-подібного сигналу експоненціального спаду вільної індукції. При перетворенні Фур'є отримується спектр МР-сигналу числове значення піку якого не прямо відповідає яскравості на МРТ-зображенні [48].

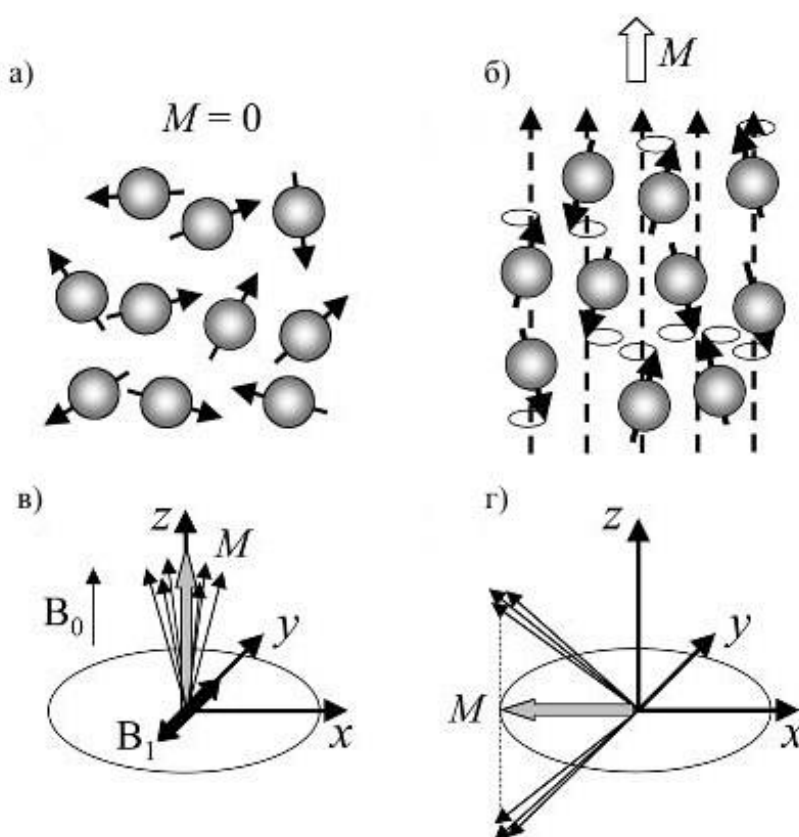


Рис. 1.1. Поведінка протонного спінового пакету при вміщенні в магнітне поле  $B_0$  та впливі поля  $B_1$ . а) Хаотична орієнтація векторів намагніченості за відсутності впливу  $B_0$  і відсутність сумарної намагніченості  $M=0$ ; б) Розподіл орієнтації векторів спінів при вміщенні в поле  $B_0$  згідно принципу Паулі і формування  $M$ ; в-г) Зміна орієнтації векторів спінів і вектору  $M$  під впливом  $B_1$  (адаптовано з [48]).

Для вивчення МР-сигналу в МРТ використовуються імпульсні послідовності подачі радіочастотних імпульсів на частоті  $\omega$  різної тривалості, які дозволяють маніпулювати в просторі із вектором  $M$  і записувати МР-сигнал зважений за описаними часами релаксації  $T_1$  і  $T_2$ . У випадку якщо структура імпульсної послідовності дозволяє отримувати МРТ-зображення зважені за часом релаксації  $T_2$  і чутливі до локальних неоднорідностей магнітного поля, то говорять про  $T_2^*$ -зважені МРТ-зображення [45].

### **1.2.2. Вплив насичення крові киснем на магнітно-резонансний сигнал**

На сьогодні в неінвазивній нейровізуалізації методом фМРТ вивчається BOLD МР-сигнал. Вперше BOLD-ефект та відповідний підхід до візуалізації функціональної активності головного мозку було запропоновано S. Ogawa на початку 1990-х років [49]. В подальшому цей підхід було використано для досліджень головного мозку людини [50]. У вимірюванні МР-сигналу при BOLD фМРТ-дослідженнях дає значний вклад зміна насиченості крові киснем. Зважаючи на той факт, що при нейронній активації внаслідок нейро-васкулярного спряження відбувається локальна вазодилатація – збільшується кількість крові в визначеному об'ємі паренхіми головного мозку (cerebral blood volume, CBV), підвищення інтенсивності локального кровотоку (cerebral blood flow, CBF), та підвищується споживання кисню ( $CMRO_2$ ). Внаслідок описаних подій до вимірюваної ділянки мозку надходить більше оксигенованої крові, а відтак знижується концентрація деоксигемоглобіну. За своїми магнітними якостями оксигемоглобін є діаманетиком – який мінімально знижує локальне магнітне поле і не значно впливає на МР-сигнал на  $T_2^*$ -зважених зображеннях. Деоксигемоглобін має парамагнітні властивості і при вміщенні в магнітне поле підсилює локальне магнітне поле, чим викликає більш швидку  $T_2$ -релаксацію і відповідно втрату МР-сигналу на  $T_2^*$ -зважених зображеннях. Таким чином зменшення концентрації деоксигемоглобіну призводить до підвищення МР-сигналу на  $T_2^*$ -важених зображеннях. Вимірювання проводяться за допомогою

ехо-планарної томографії і методу градієнтного відлуння – режиму МРТ який є чутливим до впливу  $T_2^*$ -релаксації і неоднорідностей магнітного поля [48].

### **1.3. Зміни клітинного метаболізму і кровообігу при функціональній активації**

Щодо взаємовідносин між мозковою активністю, метаболізмом та кровообігом, то, базуючись на дослідженнях проведених в 1970-х–1980-х роках, було досягнуто консенсусу в багатьох фундаментальних питаннях. Загальноприйнятим фактом є те, що за нормальних умов основним джерелом енергії для мозку є глюкоза. Згідно даних авторадіографії локальне поглинання глюкози є достовірним маркером використання енергії. Як свідчать досліди із використанням методу авторадіографії високої розподільчої здатності синаптична активність більше ніж виникнення потенціалу дії в нейронах асоційована із використанням енергії [51]. Вказані дослідження свідчать, що використання глюкози більш виражене в нейропілях, а не в тілах клітин чи в нейроглії. Ці результати були підтверджені й іншими дослідженнями [41]. Глюкоза, в основному, метаболізується аеробним шляхом. Локальне поглинання кисню є пропорційним локальній активності мозку. Кількість локально поглинутої глюкози корелює з динамікою церебрального кровотоку. Підвищений рівень церебрального кровообігу корелює з метаболізмом глюкози [52].

Мозкова паренхіма густо пронизана кровоносними судинами. На кортикальній поверхні проходять більш крупні судини – артерії і вени, які, заглиблюючись в середину паренхіми, розгалужуються на артеріоли, венули і капіляри. Артерії, вени і артеріоли всередині паренхіми оточені тонким шаром периваскулярного простору, сформованого із менінгеальної оболонки, так званого простору Вірхова-Робена. Периваскулярний простір зникає на рівні артеріол і повинстю відсутній навколо капілярів. Простір Вірхова-Робена, разом із транспаренхімним шляхом виведення метаболітів, формує глімфатичну систему мозку необхідну для виведення різних розчинів із міжклітинного простору [45]. Розгалужуючись, артеріоли формують щільну капілярну мережу всередині

паренхіми головного мозку, розмір чарунки в якій становить близько 50 мкм, що, вірогідно, відповідає дифузійній здатності кисню в тканині мозку [14]. В корі головного мозку капілярна мережа більш щільна, ніж в білій речовині, хоча також варіює в залежності від шару кори головного мозку та може змінюватись протягом онтогенезу. Ендотеліоцити церебральних судин утворюють між собою щільні контакти, які є основою для гематоенцефалічного бар'єру, котрий попереджає проникнення макромолекул із кровоносного русла до мозку. Внутрішньомозкові капіляри практично повністю оточені терміналями астроцитів. Вказані периваскулярні оболонки з астроцитів відіграють важливу регуляторну роль в гематоенцефалічному міжклітинному обміні метаболітів, води та іонів [45].

Тканини головного мозку засвоюють близько 25% загального споживаного об'єму глюкози і 20% кисню [48]. Високі витрати енергії та кисню і низька здатність до накопичення високоенергетичних метаболітів вимагають наявності механізму швидкої регуляції доставки кисню і глюкози у відповідь на зміни у енергетичних потребах. Зміни у нейронній активності супроводжуються досить точно регульованими змінами в церебральній мікрогемодинаміці [53, 54]. Повне окислення молекули глюкози потребує 6 молекул кисню. Індекс окислення глюкози свідчить про молярне співвідношення необхідної кількості кисню для окислення глюкози. Реальний кисневий індекс в мозку становить 5,6, а для кори головного мозку 5,3, що свідчить про те що 90% глюкози в головному мозку окислюється до вуглекислого газу і води [55]. За умов фізіологічної норми єдиним енергетичним субстратом головного мозку є глюкоза, яка транспортується із крові через білки-транспортери, які містяться в стінках ендотеліоцитів. Глюкоза транспортується до нейронів через транспортер GLUT3 і до астроцитів через транспортер GLUT1. Слід зазначити, що в новонароджених в період годування грудьми, при голодуванні дорослих чи при діабеті можуть також метаболізуватись кетоніві тіла в якості енергетичного субстрату [56]. Глюкоза окислюється до АТФ шляхом гліколізу та циклу трикарбонових кислот.

Отже, мозкова активність, зокрема пресинаптична мозкова активність, вимагає підвищених затрат енергії, які в основному призводять до росту аеробного окислення глюкози. Після початку мозкової активності сигнал посилюється до артеріоли, що живить цю ділянку головного мозку, і вона розширюється. Розширення артеріоли призводить до збільшення кровотоку в капілярах, що відходять від неї, тобто зростає перфузія капілярів. Оскільки рівень кровообігу перевищує рівень засвоєння кисню, то зростає оксигенація венул. При зростанні кровообігу концентрація деоксигемоглобіну знижується, що і слугує основою для залежного від насичення крові киснем BOLD-контрасту для фМРТ. Слід зазначити, що вищенаведена інформація стосується здорових дорослих людей. Васкулярна відповідь на функціональну активацію є залежною від віку: у дорослих рівень зростання кровообігу протягом функціональної активації поступово знижується [57].

### **1.3.1. Енергетичне забезпечення нейронів. Астроцитарно-нейронний лактатний шунт.**

На сьогодні широкого визнання набирає гіпотеза астроцитарно-нейронного лактатного шунта. Згідно цієї гіпотези глюкоза транспортується до астроцитів, де шляхом гліколізу метаболізується до лактату, який, в свою чергу, транспортується за допомогою монокарбоксилатних транспортерів до нейронів для подальшого окислення до АТФ [58]. Наразі існують докази, які підтверджують розділ гліколітичного (в астроцитах) і окисного (в нейронах) метаболізму, оскільки нейрони характеризуються низьким гліколітичним потенціалом і можуть підтримувати життєдіяльність завдяки лактату, який надходить з крові, навіть за відсутності глюкози [59]. Більшість енергії, яка використовується при передачі нервових імпульсів потрібна для відновлення електрохімічного градієнту навколо клітинної мембрани. Активація постсинаптичних рецепторів та розповсюдження потенціалу дії відбувається, в основному, за рахунок активації  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  помпи [45]. Єдиним церебральним енергетичним резервом є незначна кількість глікогену,

який зберігається в астроцитах. Він може окислюватись до лактату і в такому вигляді транспортуватись до нейронів [60]. Активація нейронів супроводжується надходженням глутамату до астроцитів. Оскільки надходження глутамату до астроцитів пов'язано із котранспортом  $\text{Na}^+$ , нейронна активація супроводжується значним зростанням внутрішньоклітинного  $\text{Na}^+$  в астроцитах і активацією  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФази.

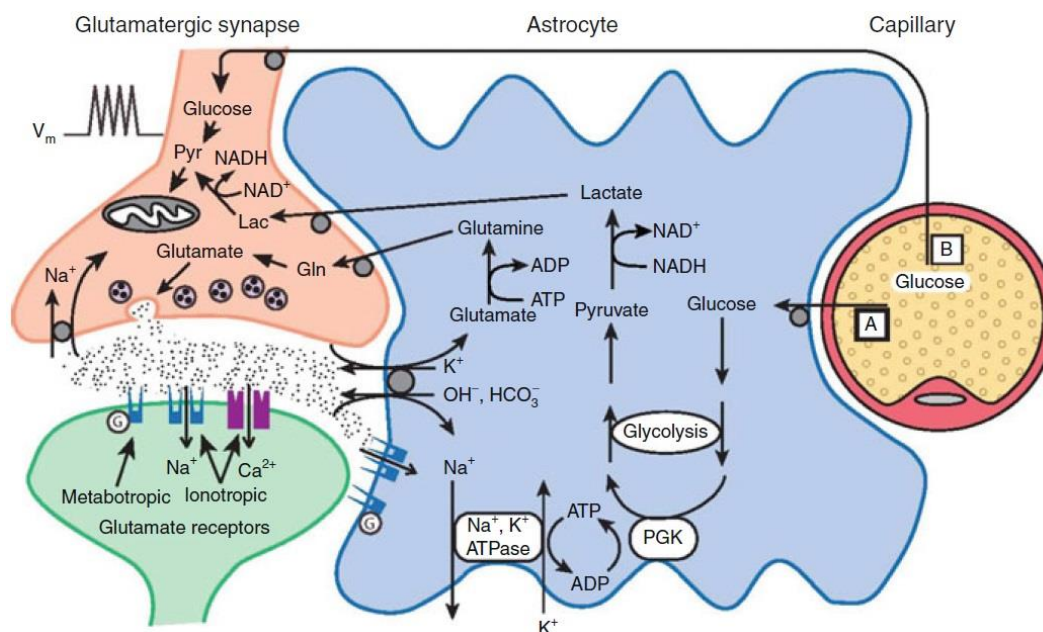


Рис. 1.2. Схематичне зображення астроцитарно-нейронного лактатного шунта. Пояснення в тексті. Pyr - піруват, Lac - лактат, Gln - глутамін, G - G-білок, PGK - фосфогліцераткіназа, ATP- аденозин трифосфат, ADP – аденозин дифосфат. (адаптовано з [45, 61])

Зростання активності вказаних транспортних процесів супроводжується підвищенням енергетичних потреб, внаслідок чого зростає споживання глюкози через GLUT1 [45]. Транспорт лактату, пірувату, ацетату та кетонових тіл до нейронів та астроцитів забезпечується протон-залежними монокарбоксилатними транспортерами. Окремі їх ізоформи експресуються виключно в ендотелії, інші в нейронах чи астроцитах [58]. Їх роль добре вписується в гіпотезу астроцитарно-нейронного лактатного шунта, а експресія в ендотеліоцитах може свідчити про те,

що мозок може отримувати монокарбоксилати напряму з крові при недостатній кількості глюкози [45].

Астроцити пов'язані між собою щільними контактами і утворюють розгалужену мережу, яка може розподіляти і транспортувати глюкозу та лактат через коннексонові щільні контакти з клітини в клітину, доставляючи їх до віддалених нейронів. Транспорт кисню відбувається шляхом дифузії за градієнтом концентрації від артерій до мітохондрій. За фізіологічних умов з крові дифундує близько 44% кисню, але фракція вилучення кисню не лінійно обернено корелює із мозковим кровообігом (cerebral blood flow, CBF). При незначному зростанні рівня церебрального метаболізму кисню (cerebral metabolic rate of oxygen, CMRO<sub>2</sub>) значно зростає CBF [62]. Зміни в CMRO<sub>2</sub> залишаються стабільними навіть в тих випадках коли гемодинамічна відповідь на нейронну активацію експериментально знижується [63].

### 1.3.2. Нейроваскулярне спряження

Не зважаючи на чіткі докази безпосереднього зв'язку між нейронною активністю і гемодинамічною відповіддю, наразі актуальними залишаються кілька запитань. Чи гемодинамічна відповідь більше пов'язана з розповсюдженням потенціалу дії чи з синаптичною передачею? Чи лінійно корелює гемодинамічна відповідь з нейронною активацією? Що дає більший вклад в локальну гемодинамічну відповідь: сигнали із таламуса чи локальна обробка інформації в корі? Збуджуюча чи гальмівна нейронна активність більш тісно пов'язана із гемодинамічною відповіддю?

Вважається, що, в основному, пресинаптична, а не постсинаптична, активність індукує використання глюкози [64]. В дослідженнях Sibson et al. було показано зв'язок між глутамат-індукованою синаптичною активністю і аеробним окисненням глюкози [65]. Було знайдено чітку залежність між анаеробним окисненням глюкози і циркуляцією глутамату (між нейронами і астроцитами). Кортикальна карта аеробного метаболізму глюкози може бути кількісною мірою

синаптичного вивільнення глутамату. Експериментальним шляхом із застосуванням позаклітинних електродів можна проводити вимірювання двох типів електричної активності нейронів: постсинаптичних потенціалів (вхідних токів) і потенціалів дії (вихідних токів). Тривалість потенціалу дії становить близько 1 мс, тоді як постсинаптичні потенціали (їх сумачію вимірюють у вигляді потенціалів локального поля) тривають в рази довше. Зміна BOLD МР-сигналу корелює з постсинаптичною активністю і зміною локальних потенціалів поля, а не із вихідними токами потенціалів дії, що підтверджується багатьма дослідженнями [54, 66].

Зазначається, що залежність між амплітудою зміни BOLD МР-сигналу і амплітудою зміни локального потенціалу поля є не лінійною і, до всього ж, може існувати мінімальна необхідна для виникнення BOLD-відповіді зміна польового потенціалу. Також варто зазначити, що BOLD-відповідь від локальних капілярів відрізняється від гемодинамічних змін в більш крупних судинах. Кортико-кортикальна обробка інформації дає основний вклад у виникнення BOLD-відповіді. Блокування вказаної обробки впливом мусцимолу на ГАМК-ергічні рецептори типу А знижує на 70% гемодинамічну відповідь на стимуляцію таламокортикальних аферентів в соматосенсорну кору [67].

### **1.3.3. Вплив збудження і гальмування кори на зміни BOLD-сигналу**

Близько 80% нейронів неокортексу є пірамідними нейронами і більшість синаптичної передачі відбувається за допомогою збудливого нейромедіатора глутамату. Інша частина нейронів є гальмівними ГАМК-ергічними інтернейронами. Таким чином основу в гемодинамічних відповідях на дію збудника відіграє збудлива глутаматергічна синаптична передача. Хоча гальмівна синаптична передача окрім прямої дії, має ще й опосередковану, яка проявляється в ланцюговому задіянні також і збудливих нейронних мікромереж. Таким чином збудливі і гальмівні нейронні мережі є нероздільними на популяційному рівні і мають розглядатись, як збалансована збудливо-гальмівна нейронна передача

інформації. Гальмівна так і збудлива синаптична активність вимагають поглинання енергії. В контексті функціональної активації цей факт було добре продемонстровано в дослідженні засвоєння деоксиглюкози в верхньо-латеральних ділянках оливи всередині аудиторної системи мозкового стовбура під час звукової стимуляції [68, 69]. Відомо, що аференти від іпсилатерального вуха є збуджувальними, а від контрлатерального вуха – гальмівними, однак, їх стимуляція призводить до вивільнення деоксиглюкози як в іпсилатеральній, так і в контрлатеральній аудиторних системах [68].

Було запропоновано [70] модель, яка описує три типи змін в збудливій та гальмівній активності:

1. Збалансоване зростання (чи зменшення) в обох збудливих та гальмівних мережах, яке призводить до зростання (чи зниження) в метаболічних затратах та відповідні зміни гемодинамічного сигналу;
2. Зростання збудливої активності та зменшення у гальмуванні (мережеве збудження) призводить до зростання гемодинамічної відповіді;
3. Зростання гальмування і зменшення збудження (мережеве гальмування), що в більшості випадків призводить до зменшення гемодинамічної відповіді.

Зменшення гемодинамічної відповіді – негативний BOLD-сигнал – деактивація спричинене збалансованим зниженням збудження та гальмування або мережевим сумарним гальмуванням [71, 72]. Підтвердженням такої гіпотези походження зростання та зниження гемодинамічної відповіді є той факт, що навіть мережеве гальмування не буде викликати зростання енергетичних потреб оскільки в корі лише близько 20% гальмівних нейронів і гальмівні постсинаптичні потенціали менш енергозатратні ніж збудливі [73].

Судинний опір контролюється вазодилатацією та вазоконстрикцією гладеньких м'язів судинних стінок, чий тонус залежить від концентрації кальцію всередині клітини та взаємодії актину і міозину [74]. Мембранний потенціал гладеньких м'язів контролюється взаємодією  $K^+$  та  $Ca^{2+}$  каналів. Гіперполяризація

мембрани призводить до дилатації, тоді як деполяризація до констрикції. Вважається, що артеріоли зазвичай знаходяться в стані незначної вазоконстрикції, що дає їм змогу швидко змінюватись в обох напрямках.

Існує велика кількість речовин ендотеліального, нейронального, астроцитарного походження здатних впливати на зміну тонуусу судин. Одним із важливих вазодятаторів є  $\text{CO}_2$ , накопичення якого при гіперкапнії призводить до зниження рН, що в свою чергу викликає гіперполяризацію і вазодилатацію [75].

Виділення судинноактивних речовин нейронами і астроцитами тісно пов'язане із глутаматергічною передачею сигналу. Нейрони і астроцити можуть регулювати гемодинамічну відповідь на різних етапах. Так нейрони можуть впливати на виникнення гемодинамічної відповіді активуючи іонотропні рецептори, а астроцити підтримувати її продовження шляхом регуляції метаботропних рецепторів [51]. Раніше вважалось, що основним регулятором зміни судинного тонуусу є  $\text{NO}$ , наразі прийнято вважати його модулятором дії інших чинників що призводять до вазоконстрикції чи дилатації [76].

На сьогодні астроцити вважаються одними із основних регуляторів контролю гемодинамічної відповіді, зважаючи на їх тісну близькість до нейронів, синапсів і судин [64]. Астроцити експресують метаботропні глутаматні рецептори, можуть викликати кальцієві хвилі в астроцитарних мережах а також виділяти різного роду вазоактивні речовини [68]. При глутаматергічній передачі сигналу активуються метаботропні глутаматергічні рецептори (в основному  $\text{mGluR5}$ ), що призводить до зростання концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  в синаптичному нервовому закінченні астроциту і вазодилатації наближених мікросудин. При активації  $\text{mGluR5}$  і зростанні концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  зростає активність фосфоліпази  $\text{A}_2$  та виділяються її продукти арахідонова кислота та її метаболіти, зокрема простагландини  $\text{E}_2$  і епоксиейкозатрієнові кислоти, які розширюють наближені артеріоли [69]. Зростання концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  в синаптичному нервовому закінченні астроциту також призводить до активації  $\text{Ca}^{2+}$ -чутливих  $\text{K}^+$  каналів і вивільнення йонів  $\text{K}^+$ , гіперполяризації мембран клітин гладеньких м'язів судин і вазодилатації [77]. Варто зазначити, що незначне підвищення концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  призводить до

вазодилатації, тоді як різке його підвищення призводить до значного підвищення позаклітинної концентрації  $K^+$ , гіперполяризації мембран клітин гладеньких м'язів судин і вазоконстрикції. Накопичення лактату при недостатності кисню внаслідок підвищеного його використання може призводити до накопичення позаклітинного простагландину  $E_2$  і наступної вазодилатації [45].

#### **1.4. Особливості методів непрямой оцінки нейронної активності кори головного мозку**

Процес отримання функціональних зображень за допомогою фМРТ топографічно згладжує локалізацію активації [78]. Карти метаболічних і гемодинамічних подій в головному мозку, які пов'язані із змінами активності головного мозку, будуються на базі коливань функціональної активності груп клітин мозку, котрі призводять до змін в метаболізмі і в церебральному кровообігу.

##### **1.4.1. Просторове згладжування.**

Зв'язок між судинною відповіддю і мозковою активністю розглядається в масштабі васкулярної одиниці. Найменша теоретично можлива функціональна одиниця у серцево-судинній системі – це один капіляр. Прикладом вазорегуляції на капілярному рівні є відкриття і закриття капілярів. В спокої всі церебральні капіляри постійно омиваються плазмою і по більшості з них рухаються еритроцити. Відомо, що капіляри можуть змінювати свій розмір при гіперкапнії [45]. При функціональній активації можуть мати місце незначні зміни в об'ємі крові [79]. Протягом перших секунд після початку стимуляції, має місце незначний ріст рівня деоксигемоглобіну, спостерігається зростання рівня оксигемоглобіну, що свідчить про ранні зміни в об'ємі капілярної крові, перед розширенням артеріол [52]. Найменшою функціональною одиницею судинної регуляції в мозку є артеріола. Розмір території васкуляризації однієї артеріоли,

ймовірно, є найменшою функціональною одиницею гемодинамічної відповіді при активації мозку і становить більше  $1 \text{ мм}^3$  [79].

#### **1.4.2. Зниження часової розподільчої здатності.**

Часова розподільча здатність функціональної нейровізуалізації обмежується тривалістю гемодинамічної відповіді (рис 2.3). Нейронні події тривають кілька мілісекунд, а метаболічно-васкулярні зміни розвиваються в межах секунд [80]. Особливістю часової розподільчої здатності неінвазивних методів є розподіл в часі попереднього та наступного стимулів, які активують одну і ту ж ділянку головного мозку. Межі цього типу розподільчої здатності становлять 1-2 с. Дані зорової стимуляції свідчать, що часовий розподіл між активністю в потиличній корі лівої і правої півкуль може сягати 50-100 мс [81].

#### **1.5. Висновки до розділу 1.**

Метод функціональної МРТ широко застосовується в фундаментальних і клінічних дослідженнях, зокрема взаємодії нейронних мереж кори головного мозку людини. Фізіологічною основою методу є феномен нейроваскулярного спряження. Фізичною основою методу є явище ядерного магнітного резонансу. Метод функціональної МРТ вивчає зміни активності кори головного мозку людини опосередковано через вивчення кореляції судинної відповіді із виконуваним завданням. Вивчення взаємодії завдання-позитивних (наприклад, рухової) та завдання-негативних (наприклад, дефолтної) нейронних мереж в нормі та за умови церебральної патології (наприклад, ішемічний інсульт) методом функціональної МРТ надасть можливість більш точного його застосування при передопераційному картуванні кори півкуль головного мозку людини та при моніторингу нейрореабілітації пацієнтів.

## РОЗДІЛ 2.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Об'єкт дослідження

В дослідженнях прийняли участь 56 праворуких осіб. Було обстежено 29 волонтерів без ознак неврологічних розладів, 8 пацієнтів, які страждали на скроневу епілепсію, 11 пацієнтів у яких було встановлено діагноз ішемічний інсульт та 8 пацієнтів, які страждали на залежність від психостимуляторів. Перед початком дослідження учасникам проводили інструктаж щодо його перебігу. Робота була проведена згідно положень Гельсінкської Декларації (1975, пізніші редакції 1996-2013). Від всіх осіб, які приймали участь в тестах попередньо було отримано письмову інформовану згоду.

#### 2.2. Матеріали дослідження

Дослідження проводилось на магнітно-резонансному томографі General Electric Signa Excite HD 1.5T виробництва США з індукцією магнітного поля 1.5 Тесла. Було використано 4-канальну нейроваскулярну котушку. Багатозрізові T2\*-зважені зображення були отримані методом градієнтного відлуння в режимі ехо-планарної томографії. Параметри збору результатів такі: час повтору (TR) = 3000, час ехо (TE) = 71 мс, пауза після кожного сканування = 1 с, кут нахилу (FA) = 90°, кількість збуджуючих імпульсів (NEX) = 1, поле огляду (FOV) = 25,6 см, матриця 64·64, товщина зрізу 6 мм, розміри вокселя 4x4x6 мм. Одночасно сканували всі структури головного мозку. Блок сканування становив 25 зрізів.

##### 2.2.1. Парадигма активації при русі пальців

При дослідженні активності ділянок церебрального контролю рухів кисті та пальців було використано блок подібну парадигму виконання завдань. Вказана парадигма характеризувалась повторюваними періодами спокою та виконання завдання (Рис. 2.1).



Рис. 2.1. Схематичне представлення парадигми виконання завдань в досліді.

Під час дослідження волонтери, лежачи на спині із закритими очима, виконували рухи правою рукою по голосовій команді, яка подавалася дослідником. Рухове завдання полягало в дотику вказівного пальця правої руки до великого. При виконанні завдання волонтерам було запропоновано дотримуватися комфортного, рівномірного, ритмічного темпу. Точна частота рухів під час проведення дослідження не вимірювалася. Виконання рухового завдання чергувалось з періодами спокою і було сформовано в 3 блоки, кожен з яких тривав 28 с. Парадигма активації починалося і закінчувалося періодами спокою. За цей час було отримано 51 динамічне зображення з часовою розподільчою здатністю 4 с. Гармонійне коливання, яке описує використану парадигму активації, характеризується частотою  $f = 1,67 \times 10^{-2}$  Гц (частота чергування сумарною рухової активності і міжблокових періодів спокою).

Зважаючи на значний шум, який супроводжує процес МР-сканування для звукоізоляції було використано беруші (модель 1100, 3М, Великобританія, звукоізоляція -37дБ).

### 2.2.2. Отримання даних в стані спокою

Дані фМРТ отримували в стані спокою – активного неспання. Під час дослідження волонтери знаходились в лежачому положенні на спині із закритими очима. Зважаючи на значний шум, який супроводжує процес МР-сканування для звукоізоляції було використано беруші (модель 1100, 3М, Великобританія, звукоізоляція -37дБ). Збір даних тривав 3 хв 36 с.

## 2.3. Фізичні основи функціональної МРТ

Одним із найбільш розповсюджених методів картування функцій кори головного мозку є метод функціональної магнітно-резонансної томографії (фМРТ). Даний метод було розроблено на початку 90-х років ХХ століття і наразі існує велика кількість його модифікацій [49]. Від самого початку метод було відкрито як емпіричний факт підвищення МР-сигналу в певних наперед відомих ділянках кори, при їх активації, зокрема в ділянках первинної зорової кори потиличної частки головного мозку, при спостереженні зображення шахової дошки, яка мигає [50]. Певний час відкритим залишалося питання достовірності та просторової точності нервової активації, яку опосередковано відображає метод BOLD фМРТ. На початку 2000-х років було проведено одночасне дослідження безпосередньої нервової активації та змін BOLD МР-сигналу [54], що дало змогу з упевненістю говорити про нейронне походження вищевказаних змін та нейрофізіологічну достовірність карт активації головного мозку. Але, не зважаючи на вищевказане дослідження, наразі питання тонкощів фізіологічних основ BOLD фМРТ залишається відкритим. Зокрема вклад перфузійних змін кровотоку CBF, локального об'єму крові CBV та насичення крові киснем CMRO<sub>2</sub> в зміни МР-сигналу на T2\*-зважених МР-зображеннях, механізм нейроваскулярного спряження який забезпечує вищевказані перфузійні зміни наразі ще вивчаються [78].

### 2.3.1. Магнітно-резонансна томографія

Метод протонної МРТ базується на явищі ЯМР та здатен відображати морфологічні характеристики біологічних тканин людини, які містять значну кількість протонів водню в своїх складових: внутрішньоклітинній та інтерстиціальній воді, білках, ліпідах. МР-зображення зважені за часами релаксації T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>2</sub>\* та протонній щільності дозволяють охарактеризувати склад

тканини та вклад різних протон-вмісних молекул в її структуру. З початку свого впровадження метод поповнювався новими методиками збору та реконструкції даних, застосовувались імпульсні послідовності (ІП) збору даних, такі як спінове відлуння (СВ, SE, spin echo), швидке спінове відлуння (ШСВ, FSE, fast spin echo), градієнтне відлуння (ГВ, GE, gradient echo), та їх модифікації. Наразі для картування функцій кори мозку використовуються ІП ГВ, зокрема метод ехо-планарної томографії (ЕПТ, EPI, echo planar imaging) та градієнт-відновлене ехо із застосуванням руйнівного градієнтного імпульсу (SPGR, spoiled gradient recalled echo). ІП EPI дає можливість отримувати  $T_2^*$ -зважені зображення, які використовуються для динамічного сканування головного мозку і є чутливими до змін BOLD МР-сигналу та має часову розподільчу здатність від 0.5 с до 3-4 с, хоча і характеризується низькою просторовою розподільчою здатністю із розмірами вокселя близько 4x4x5 мм. А ІП SPGR використовується для морфологічної візуалізації головного мозку і дає  $T_1$ -зважені зображення головного мозку із високою просторовою розподільчою здатністю близько 1x1x1 мм, хоча для їх отримання необхідно близько 5 хв сканування. Таким чином для динамічної фіксації  $T_2^*$ -зваженого BOLD МР-сигналу застосовується ІП ГВ ЕПТ, а для  $T_1$ -зваженої структурної морфологічної візуалізації головного мозку застосовується ІП SPGR. Слід зазначити, що у різних вендорів назви ІП можуть відрізнятися, хоча фізичні засади ІП подібні [78].

Феномен ЯМР було відкрито на початку ХХ століття [46, 82, 83]. Явище ЯМР полягає в здатності ядер із напівцілим значенням спінового числа вміщених в потужне магнітне поле поглинати та випромінювати поглинуту енергію. Поглинання та випромінювання електромагнітних хвиль відбувається на характерній резонансній частоті  $\omega$ , яка залежить від характеристик та значення спінового числа окремого ядра, та напруженості статичного магнітного поля  $B_0$ , в яке це ядро вміщується і позначається Ларморовою частотою. Ядерний магнітний резонанс супроводжується обміном низькими енергіями і тому вважається безпечним для людини та тварин навіть при кількох послідовних дослідженнях [47].

Фізичною основою для ЯМР-спектроскопії є квантовомеханічна характеристика ядер атомів – спін. Спіном є момент власний імпульсу, має квантове походження і не є обумовленим рухом об'єкту. Він є сумациєю векторів спінів елементарних частинок з яких складається система та орбітальних моментів. Спін може складати ціле або напівціле значення. Ядро атома з цілим значенням спіну не має магнітного моменту, а ядрам із напівцілим спіном характерне зеєманівське розщеплення. Протони водню  $^1\text{H}$  мають напівцілий спін. В зовнішньому магнітному полі ядра водню  $^1\text{H}$  формують намагніченість в напрямку прикладеного поля [47, 78].

Описати процес ЯМР можна наступним чином. Вміщене в потужне магнітне поле ядро, зокрема водню, яке володіє напівцілим спіновим числом і має магнітний момент – розташовується вздовж ліній напруженості магнітного поля. Поряд розміщені ядра (спіновий пакет), формують сумарну намагніченість, яка є векторною величиною. Використовуючи змінне магнітне поле, можна маніпулювати із вектором сумарної намагніченості, змінюючи його напрям. В залежності від напруженості магнітного поля  $B_0$  та гіромагнітного співвідношення  $\gamma$  окремого ядра формується резонансна частота  $\omega$  певного ядра. При застосуванні додаткового змінного магнітного поля  $B_1$  із частотою подачі рівною резонансній частоті  $\omega$  ядра здатні поглинати енергію та змінювати свою орієнтацію в площині перпендикулярній до вектора ліній напруженості статичного магнітного поля  $B_0$  (рис. 1.1.). Після припинення впливу поля  $B_1$  починають відбуватися процеси спін-спінової та спін решіткової релаксації, вектор магнітного моменту повертається до висхідного, паралельного полю  $B_0$ , положення і ядро випромінює поглинуту енергію у вигляді електромагнітних хвиль – ЯМР сигналу, який можна зафіксувати за допомогою електродотушок. В подальшому відбувається запис спаду вільної індукції (free induction decay, FID), який в подальшому піддається перетворенню Фур'є, внаслідок чого отримується спектр. Більш докладно фізика ЯМР та МРТ добре описана в літературі [84, 85].

### **2.3.2 Імпульсна послідовність спінового відлуння**

Вплив змінного магнітного поля  $B_1$  на Ларморовій частоті призводить до виникнення ядерного магнітного резонансу і поглинання вказаними атомами кванту енергії. Внаслідок цього відбувається перехід ядра на верхній енергетичний рівень і зміна розподілу Максвелла-Больцмана. Варто зазначити, що різниця в заселеності енергетичних рівнів невелика, тому вирівнювання заселеності внаслідок поглинання енергії відбувається досить швидко. Інтенсивність сигналу ЯМР визначається кількістю поглиненої енергії. Після енергетичного насичення системи починаються процеси релаксації – повернення системи до рівноважного висхідного стану – вирівнювання больцманівського розподілу, внаслідок втрати магнітним ядром раніше поглинутого кванту енергії. Вивільнена енергія фіксується у вигляді сигналу ЯМР [47, 78].

В подальшому прикладається серія радіочастотних імпульсів ( $90^\circ$  чи  $180^\circ$ ) для управління напрямком намагніченості. Застосування  $90^\circ$  імпульсу змінює напрямок намагніченості в перпендикулярну до зовнішнього поля площину (Рис. 1.1.). Після застосування  $90^\circ$  імпульсу спінова система починає повертатися до стану із нижчою енергією прецесуючи навколо вектора зовнішнього поля із певною частотою, що викликає виникнення електричного струму в приймальній котушці. В подальшому застосовується перетворення Фур'є для формування спектру [47]. Інтерпретація інтенсивності сигналу в МР-візуалізації має особливості. Не існує інтуїтивного підходу до інтерпретації інтенсивності МР-сигналу, так як інтенсивність МР-сигналу є досить складною функцією параметру тканини, який визначається контрастом, щільністю протонів, часами релаксації  $T_1$  і  $T_2$ , параметрами часу повтору (TR) і часу відлуння (TE). З цією метою в клінічну практику було запроваджено терміни  $T_1$ -зважені зображення,  $T_2$ -зважені зображення та зважені за щільністю протонів зображення. МР-зображення повітря та кісткової тканини дають низький МР-сигнал та більш темні зображення. Жирова тканина та кістковий мозок – дають більше МР-сигналу із більш яскравими зображеннями. Інтенсивність МР-сигналу пов'язана із квадратом скалярного значення проекції вектора намагніченості на площину XY, що при

використанні імпульсної послідовності спінового відлуння для отримання МР-сигналу буде [78]:

$$M_{xy} = M_{xy0}(1 - e^{(-TR/T1)}) e^{(-TE/T2)} \quad (2)$$

де  $M_{xy0} = M_z0$  пропорційно до протонної чи спінової густини і відповідає намагніченості в площині Z, яка присутня в момент часу 0.

Іншою особливістю даних МРТ є відсутність стандартизованої шкали інтенсивності МР-сигналу (на кшталт одиниць Хаунсфілда в комп'ютерній томографії) специфічної для окремих імпульсних послідовностей [86]. Однією із особливостей МРТ є коливання/варіації ЯМР-сигналу залежно від локальних неоднорідностей магнітного поля всередині поля огляду (FOV, field of view) та незначних артефактів викликаних обладнанням – МРТ-сканером. До локальної неоднорідності магнітного поля призводять: неоднорідність структури досліджуваного зразка (різний тканинний склад досліджуваного органу – жирова, м'язова тканина, паренхіма головного мозку, кісткова тканина черепа, підшкірна жирова тканина; зміни однорідності середовища – м'які тканини/повітря – в ділянках мастоїдальних кісток, пазух черепа – лобових, основної), наявність сторонніх феромагнітних предметів (прикрас, металевих імплантів), неоднорідність магнітного поля поблизу краю приймальної котушки. Алгоритми, які розроблені для корекції інтенсивності ЯМР-сигналу в МРТ в основному націлені на корекцію в рамках кожного зображення чи сканування конкретної послідовності/серії, але не на різні імпульсні послідовності чи різні сканування. Таким чином навіть при скануванні одного й того ж волонтера, на тому ж обладнанні в різний час – буде давати різні значення інтенсивності ЯМР-сигналу на МРТ-зображеннях [45, 47].

Іншою особливістю ЯМР сигналу в МР-томографії є безрозмірність значень його інтенсивності. Це пов'язано із його складністю та багатокомпонентністю при розрахунках. Для різних імпульсних послідовностей різні із параметрів подачі

збуджуючих РЧ-імпульсів та збору ЯМР-даних дають вклад в формування кінцевого ЯМР сигналу [48].

### **2.3.3. Метод ехопланарної томографії та імпульсна послідовність градієнтного відлуння для BOLD фМРТ**

Велика тривалість сканування та отримання зображень є особливістю методу МРТ. Так для проведення морфологічного МРТ сканування потрібно від 2 до 5-7 хвилин. В свою чергу процеси передачі нервових імпульсів, нейрональної активації кори головного мозку людини, переключення взаємодії нейронних ансамблів, які відповідають за послідовні етапи обробки та передачі інформації відбуваються в діапазоні мілісекунд. Таким чином використання рутинних методів морфологічної МРТ не підходить для вивчення процесів активації кори головного мозку. На відміну від морфологічного МРТ-дослідження фМРТ використовує швидку імпульсну послідовність градієнтного відлуння – метод ЕПТ, який було розроблено в 1977 році Пітером Менсфілдом [87]. Перевагою ГВ ЕПТ є висока, в термінах МРТ, часова розподільча здатність від 1 с до 3 с для отримання позрізових двовимірних зображень всього головного мозку. Але разом із тим ГВ ЕПТ має і певні недоліки, зокрема низьку просторову розподільчу здатність, з розміром вокселя (одиниці об'єму досліджуваної нервової тканини) близько 4x4x5 мм для томографів з напруженістю магнітного поля 1.5Т. Також ця імпульсна послідовність дуже чутлива до неоднорідностей магнітного поля, з чим пов'язане виникнення артефактів в зонах різкого перепаду структури і щільності тканини – біля лобових та основної пазух, в нижньотім'яних ділянках головного мозку – біля соскоподібних відростків скроневих кісток [78].

Отже, важливою характеристикою ГВ ЕПТ, яка зробила її найпоширенішим методом при фМРТ є висока чутливість до локальної неоднорідності магнітного поля ( $T_2^*$ -чутливість) та висока часова розподільча здатність. За рахунок цього її можна використовувати для динамічного дослідження головного мозку по зміні характеристик інтенсивності МР-сигналу на зображеннях отриманих методом ГВ

ЕПТ. Осними характеристиками які визначають високу швидкість отримання МРТ зображень методом ЕПТ є можливість отримувати одне зображення за 30-50 мс, а блок із 25-30 зображень відповідно за 1500 мс. Такої швидкості вдалося досягти завдяки новому методу заповнення k-простору при зборі ЯМР-даних, та подальшій їх реконструкції в МРТ-зображення. Так за одне кодування вдалося отримати дані для кодування цілого зрізу, а не одного рядка k-простору. Внаслідок чого й підвищилася швидкість отримання зображення [45].

### 2.3.4 BOLD МРТ

Припущення стосовно змін локального кровообігу (CBF) при нейронній активації з'явилося в кінці XIX століття у дослідженнях Roy та Sherrington [53, 88]. Прямий зв'язок між підвищенням CBF та нейронною активністю пояснюється тісним взаємозв'язком між метаболізмом глюкози та змінами CBF [88, 89]. Отже, вивчаючи зміни CBF викликані певним видом стимуляції – можна вивчати активацію кори, яка регулює мозкову відповідь на використану стимуляцію [88]. Вважається, що рівень церебрального метаболізму глюкози та CBF пов'язані між собою, тобто можна припускати що і рівень церебрального метаболізму кисню ( $CMRO_2$ ) та зміни локального кровотоку теж пов'язані між собою [88]. Хоча дані позитронно-емісійної томографії при соматосенсорній та зоровій стимуляції свідчать про те що зміни CBF перевищують зміни в  $CMRO_2$  [90]. Вказана невідповідність змін CBF та  $CMRO_2$  свідчила про наявність ще одного фізіологічного параметра окрім CBF, який вказував на підвищення насичення киснем капілярної та венозного русла [88]. Таким параметром виявилась характеристика насичення венозної крові киснем, або іншими словами залежний від насичення крові киснем МР-сигнал (BOLD). Його було відкрито на початку 1990-х років Ogawa зі співавторами [49, 91] при вивченні стимуляції мозку щурів [92]. BOLD МР-сигнал дуже чутливий до змін деоксигемоглобіну в крові, оскільки останній є парамагнітною контрастною речовиною для МРТ [93]. Таким чином локальні зміни в концентрації деоксигемоглобіну в крові спричиняють

зміни BOLD МР-сигналу [49, 94]. Було розроблено методику неінвазивної візуалізації нервової активності *in vivo*, яка базувалася на біофізичних, хоча і фізіологічно не прямих вимірюваннях. Методика відразу знайшла широке застосування для вивчення рухових, слухових, мовленнєвих та когнітивних функцій. Зважаючи, що BOLD МР-сигнал залежить від анатомічних (кортикальних, субкортикальних ділянок), фізіологічних (реактивність судин, наявність в крові біологічно активних речовин таких як алкоголь, кофеїн, психостимулятори), та візуалізаційних (різниця часів релаксації  $T_2^*$  в різних ділянках кори, наявність локальної неоднорідності магнітного поля в місцях різкої зміни середовища: на межі тканина/повітря – біля лобових та основної пазух, біля мастоїдальних синусів) параметрів його інтерпретація є якісною та напів-кількісною. Тобто, порівнювати напряду абсолютні зміни BOLD МР-сигналу між різними ділянками мозку чи між різним обладнанням потрібно із певною обережністю. Хоча наразі існують методики калібрування змін BOLD МР-сигналу і можна проводити кількісний аналіз змін BOLD МР-сигналу [45, 95].

### 2.3.5. Схема і будова ЯМР-томографа

Основним компонентом ЯМР-томографа є магніт, який створює максимально однорідне постійне у часі поле  $B_0$  [47]. Поле  $B_0$  викликає розщеплення рівнів енергії, між якими індуються ЯМР-переходи. Для створення статичного магнітного поля можуть використовуватися три типи магнітів: електромагніти, постійні магніти і надпровідні магніти. В даний час в ЯМР-томографії з високою розподільчою здатністю використовуються надпровідні магнітні системи, оскільки лише вони можуть задовольнити високі вимоги щодо спектрів ЯМР. Також у ЯМР-томографії разом з надпровідними магнітами використовуються і електромагніти. Постійні магніти в даний час майже не застосовуються [47].

Для МРТ необхідно створювати додаткові градієнтні поля. Вони створюються за допомогою спеціальних градієнтних котушок і діють на

досліджуваний об'єкт одночасно з постійним магнітним полем. Для індукції ЯМР-переходів необхідно додатково подавати на зразок ще і РЧ поле  $V_1$ , яке є поляризованим перпендикулярно полю  $V_0$  - статичному магнітному полю. РЧ поле створюється передавачем і через котушку-резонатор подається на зразок. При цьому в ЯМР-томографії передавач створює потужні короткотривалі імпульси в декілька мкс. Сигнал ЯМР детектується або тією ж котушкою, або іншою. Величина цього сигналу досить незначна і становить від  $10^{-6}$  до  $10^{-1}$  В. Тому перед обробкою сигнал має підсилюватись, перш ніж буде проведена його реєстрація за допомогою фазочутливого детектора. У фур'є-спектроскопії сигнал подається на аналого-цифровий перетворювач в ЕОМ. Цей сигнал, що змінюється в часі, піддається фур'є-перетворенню і подається на пристрій виведення інформації – дисплей [47, 78].

У кожному імпульсному спектрометрі ЯМР ЕОМ використовується для управління спектрометром, а також для накопичення експериментальних даних. Схематичний план будови типового ЯМР-томографа представлено на рис 2.2.

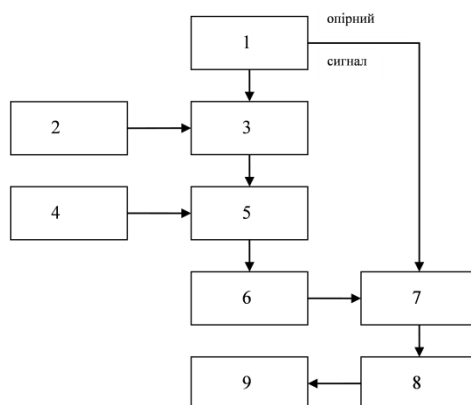


Рис.2.2. Блок-схема ЯМР-томографа: 1 – ВЧ передавач, 2 - імпульсний програматор, 3 – підсилювач, 4 – ВЧ передавач для розв’язки, 5 – датчик, 6 – передпідсилювач та приймач, 7 – фазочутливий детектор, 8 – електронно-обчислювальний комплекс, 9 – дисплей. (адаптовано з [47])

### 2.3.6. Аналіз даних

Після отримання та реконструкції даних морфологічного МРТ сканування за допомогою ІІ SPGR та фМРТ сканування за допомогою ГВ ЕПТ було проведено попередню обробку, статистичну обробку та формування карт активації, деактивації та функціональної зв'язаності ділянок кори головного мозку методами загального лінійного моделювання (ЗЛМ, *general linear modelling*) і аналізу незалежних компонент (АНК, *independent component analysis*). Для вказаних цілей було використано програмне забезпечення FSL, ("FMRIB", Великобританія) [96]. В подальшому було проведено просторове співставлення отриманих функціональних карт з морфологічними МРТ-даними.

#### **2.4. Попередня обробка фМРТ даних**

Попередня обробка даних фМРТ складалася з корекції рухових артефактів; часової корекції позрізових вибірок, з використанням Фур'є зсуву фази (*Fourier-space time-series phase-shifting*); видалення позамозкових структур з фМРТ зображень; просторового згладжування з використанням Гауссового ядра (коефіцієнт перетворення дорівнює напівширині піку ( $FWHM$ ) = 8 мм); а також високочастотної фільтрації МР-сигналу (використана апроксимація до прямої лінії методом найменших квадратів,  $\sigma = 20.0$  с).

#### **2.5. Статистичний аналіз даних**

Статистичний аналіз був проведений методом множинної лінійної регресії, як складової частини ЗЛМ. Надалі, оброблені дані (зображення, що відображають кореляцію зміни інтенсивності BOLD МР-сигналу з виконанням рухового завдання) були перетворені в Z-зважені зображення (використано ядро функції Гаусса T/F) з граничним значенням  $Z \geq 2.3$ . Отримані зображення відображають двовимірний розподіл Z-значень по зрізу, що дозволяє візуалізувати ділянки, в яких зміна інтенсивності BOLD МР-сигналу корелює з виконанням рухового завдання - зони активації. Надалі, воксели активації об'єднувалися в кластери ( $P =$

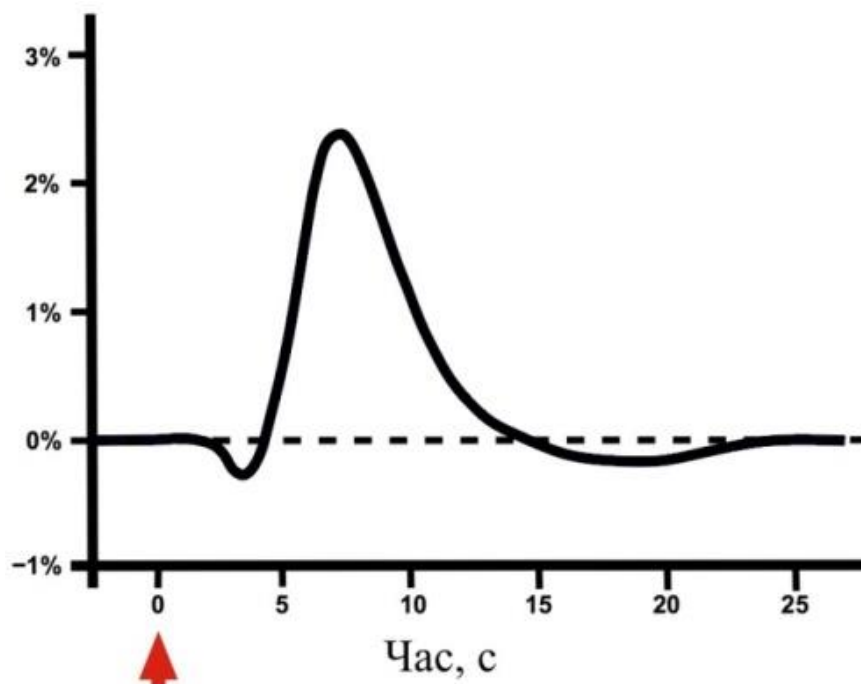
0.05) [97]. Груповий ЗЛМ-аналіз був проведений з використанням моделювання змішаного ефекту [98]. Як було зазначено, для аналізу функціональної зв'язаності ми використовували метод АНК (корелює з результатами ЗЛМ) [99]. Груповий АНК-аналіз проведено з використанням його тензорного варіанту [100]. Розрахункові карти незалежних компонент апроксимувались з урахуванням стандартного відхилення значень залишкового шуму. Обробка експериментальних даних була проведена за допомогою програмного забезпечення «FSL» («FMRIB», Великобританія).

### 2.5.1. Статистичне параметричне картування

Методом статистичного параметричного картування можна поставити у відповідність кожному вокселю фМРТ зображення статистичний показник, який вказує на значимість змін МР-сигналу при певних умовах експерименту. Загальна лінійна модель є лінійною регресією, яку можна виразити наступним чином:  $Y = \beta X + \epsilon$ , де  $Y$  – значення МР-сигналу в кожному вокселі (часові ряди зміни МР-сигналу),  $X$  – відомі регресори – пояснювані змінні, які характеризують парадигму подачі стимулів і відповідають змінам виконання завдань,  $\beta$  – параметр – коефіцієнт який вказує на особливості залежності між  $X$  та  $Y$ ,  $\epsilon$  – випадковий шум МР-сигналу який описується розподілом Гауса [97]. В результаті експериментальні дані про значення МР-сигналу становлять матрицю спостережуваних змінних  $Y$ , відомості про парадигму активації становлять матрицю незалежних змінних  $X$  – предикторів, які характеризуються парадигму подачі стимулів та залежать від особливостей експерименту – функції гемодинамічної відповіді (рис. 2.3), рухів головою, тощо. Використовуючи метод найменших квадратів можна отримати параметри  $B$ , які відповідають розрахунковим значенням  $\beta$ . В подальшому можна визначити значення помилки  $\epsilon = Y - (X \cdot B)$ . Для проведення кореляційного аналізу використовується критерій Ст'юдента  $t = B / \sigma^2$ , де  $\sigma^2$  – стандартне відхилення. І в результаті створюється статистична параметрична карта де до кожного вокселя приводиться відповідне

значення  $t$ . Використовуючи порогове значення  $t$ -показника на параметричних картах можна залишити лише ті воксели, які його перевищують.

Рис 2.3. Функція гемодинамічної відповіді на стимул. Червоною стрілкою показано час стимуляції. Крива описує зміну BOLD МР-сигналу в часі у вокселі



активації (адаптовано з [48]).

При статистичному параметричному картуванні будується дизайн-матриця, яка містить як регресори  $X$ . Відмінності значення вимірюваного сигналу  $Y$  від прогнозованого пояснюються наявністю затримки згідно з гемодинамічною відповіддю і можуть бути описані функцією гемодинамічної відповіді (рис. 2.3). Тому при проведенні розрахунків значення  $Y$  в дизайн-матрицю вводяться також множинні функції гемодинамічної відповіді, яку прийнято описувати гамма-функцією із максимумом значення на 5-й секунді. Функція гемодинамічної відповіді описує поведінку МР-сигналу при однократній подачі стимулу і однократному виникненні нейронної активації [48].

## 2.5.2. Аналіз незалежних компонент

При аналізі когерентних змін МР-сигналу у випадку відсутності парадигми завдань (в стані спокою) використовується метод АНК [101]. Метод допомагає знайти розподіл джерел коливань МР-сигналу, які, можуть відображати функціональну зв'язаність ділянок кори головного мозку. Також такий підхід є зручним для виявлення додаткових важливих ділянок активації чи функціональної зв'язаності при наявності парадигми активації, коли частота когерентних коливань МР-сигналу відмінна від частоти характерної для парадигми завдань. Основною вимогою до даних є статистична незалежність компонент і розподіл відмінний від нормального. Визначення незалежних компонент відбувається за допомогою граничної теореми, де вказується, що сума незалежного розподілу випадкових величин розподіляється нормально при збільшенні кількості величин, які додаються. Отже, розподіл незалежних компонент, що є лінійними комбінаціями змінних розподіляється не нормально. В результаті для кожного експериментального завдання виявляється група вокселів, яка має статистично незалежну динаміку BOLD-сигналу і інтерпретується, як функціонально зв'язана крупномаштабна нейронна мережа [102]. Відбір незалежних компонент у якості функціонально зв'язаних нейронних мереж проводиться за анатомічним принципом, згідно з яким 85% вокселів мережі повинні відповідати сірій речовині головного мозку [103].

### РОЗДІЛ 3.

## АКТИВАЦІЯ, ДЕАКТИВАЦІЯ ТА ФУНКЦІЙНА ЗВ'ЯЗАНІСТЬ КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ВИКОНАННІ РУХІВ ЗА УМОВ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ НОРМИ

### 3.1. Вікові особливості фМРТ візуалізації церебрального контролю рухів пальцями

Формування основних структур центральної нервової системи відбувається в період пренатального розвитку плода [14]. В цей час швидко розвиваються філогенетично давніші її відділи. У новонароджених структури головного мозку слабо диференційовані, зокрема, важко відрізнити базальні ганглії, сіру і білу речовину. В постнатальний період активно проходить процес мієлінізації, поглиблення борозд, зміни розмірів і співвідношення часток головного мозку, активно йде міграція нейронів [104]. Завдяки великому афферентному сенсорному потоку відбувається активне формування синаптичних зв'язків, які об'єднують нейрони в мережі [105]. Таким чином, за перші роки життя мозок дитини зазнає значних змін. У юнацькому віці архітектоніка головного мозку практично сформована. У дорослої людини мозок досягає піку свого розвитку у віці близько 22-25 років і поступово втрачає здатність до пластичності і формуванню нових нейронних ланцюгів [14]. У зв'язку з накопиченням токсичних метаболітів, що підсилюється ригідністю кровоносних судин і мікроішемізацією відбувається старіння мозку [106]. Проявляються компенсаторні механізми пластичності головного мозку для збереження його функціональних якостей [107].

Сучасні методи нейровізуалізації дозволяють виявляти структурні і функціональні зміни, які відбуваються протягом життя в головному мозку людини [108]. З волюметричних досліджень випливає, що однією з причин вікових змін головного мозку є стоншення кори, а також мікроструктурні перетворення білої речовини головного мозку [109]. Вікові особливості електрофізіологічних характеристик дозволяють зробити висновок про те, що в

різні періоди життя людини в головному мозку, крім структурних, спостерігаються також і функціональні зміни [110]. Більшість досліджень, присвячених вивченню вікових змін головного мозку, спрямовані на отримання інформації про регіональні структурні, метаболічні і функціональні характеристики. Вивчення вікових змін, що охоплюють всі структури головного мозку, а також візуалізація різноманітних функціональних міжструктурних зв'язків, інтегрованих в єдині нейронні мережі, є актуальним завданням, підходи до вирішення якої сприяють розумінню тонких механізмів функціонування головного мозку.

Виконання усвідомленого цілеспрямованого руху супроводжується залученням декількох макроскопічних кортикальних нейронних мереж. Зокрема, залучаються центри контролю рухів, соматосенсорні зони кори, а також вищі асоціативні ділянки головного мозку [14]. До останніх відносяться зони, що контролюють цілеспрямовану активність головного мозку (фронтотемпоропарієтальна нейронна мережа, frontoparietal network) [111]. Вважається, що активність і функціональна зв'язаність дефолтної мережі (default mode network) зворотна активності фронтотемпоропарієтальної і сенсомоторної мереж [112]. Зони дефолтної мережі деактивуються під час цілеспрямованої активності головного мозку, в тому числі і під час виконання руху [113]. У даному підрозділі наведено результати дослідження вікових особливостей функціонування та взаємодії макроскопічних нейронних мереж при виконанні парадигми простих рухових завдань пальців кисті.

У дослідженні приймали участь двадцять дев'ять здорових волонтерів (тринадцять чоловіків і шістьнадцять жінок, вік 7-86 років). Відповідно до віку, випробовувані були розділені на три групи. До групи 1 (Гр1) увійшли вісім волонтерів у віці від семи до шістьнадцяти років (троє чоловіків і п'ять жінок). Групу 2 (Гр2) склали дванадцять волонтерів у віці від двадцяти чотирьох до сорока восьми років (шість чоловіків і шість жінок). Група 3 (Гр3) складалася з дев'яти випробовуваних у віці від п'ятдесяти одного до вісімдесяти шести років (четверо чоловіків і п'ять жінок).

Використана наступна схема аналізу даних: аналіз ділянок активації / деактивації методом загального лінійного моделювання, динаміки BOLD МР-сигналу і функціональної зв'язаності ділянок кори головного мозку - методом аналізу незалежних компонент, кореляційний аналіз результатів ЗЛМ і АНК - критерій Фішера.

З аналізу даних, отриманих при дослідженні випробовуваних трьох вікових груп, що виконують прості рухи пальців, виявлено фМРТ-активацію, деактивацію і функціональну зв'язаність декількох зон головного мозку. Ділянки активації і деактивації аналізувалися методом ЗЛМ. Зони функціональної зв'язаності головного мозку, для яких частоти флуктуацій BOLD МР-сигналу не залежали від частотних характеристик використаної парадигми активації, аналізувалися методом АНК.

### **3.1.1. Вікові особливості топографії зон активації і деактивації при виконанні рухового завдання**

З аналізу карти *активації* характерної для випробовуваних всіх трьох вікових груп Гр1, Гр2, Гр3 виявлені наступні її топографічні характеристики. У лівій півкулі головного мозку у всіх випробовуваних ділянки активації були виявлені в ділянці середньої третини пре-, зацентральної звивин і центральної борозни (рис. 3.1.1; таблиця 3.1), в ділянці дорсальних відділів присередньої поверхні верхньої лобової звивини, в дорсокаудальному відділі нижньої лобової звивини, в дорсальному відділі скроневої частки, в зоні латеральної щілини на рівні прилягання нижніх відділів пре- і зацентральної звивин до верхньоскроневої звивини, в ділянці середньої третини середньої лобової звивини. Також було виявлено ділянки активації в каудальних відділах надкрайової звивини лівої півкулі мозку і в ростральних відділах лівої півкулі мозочка.

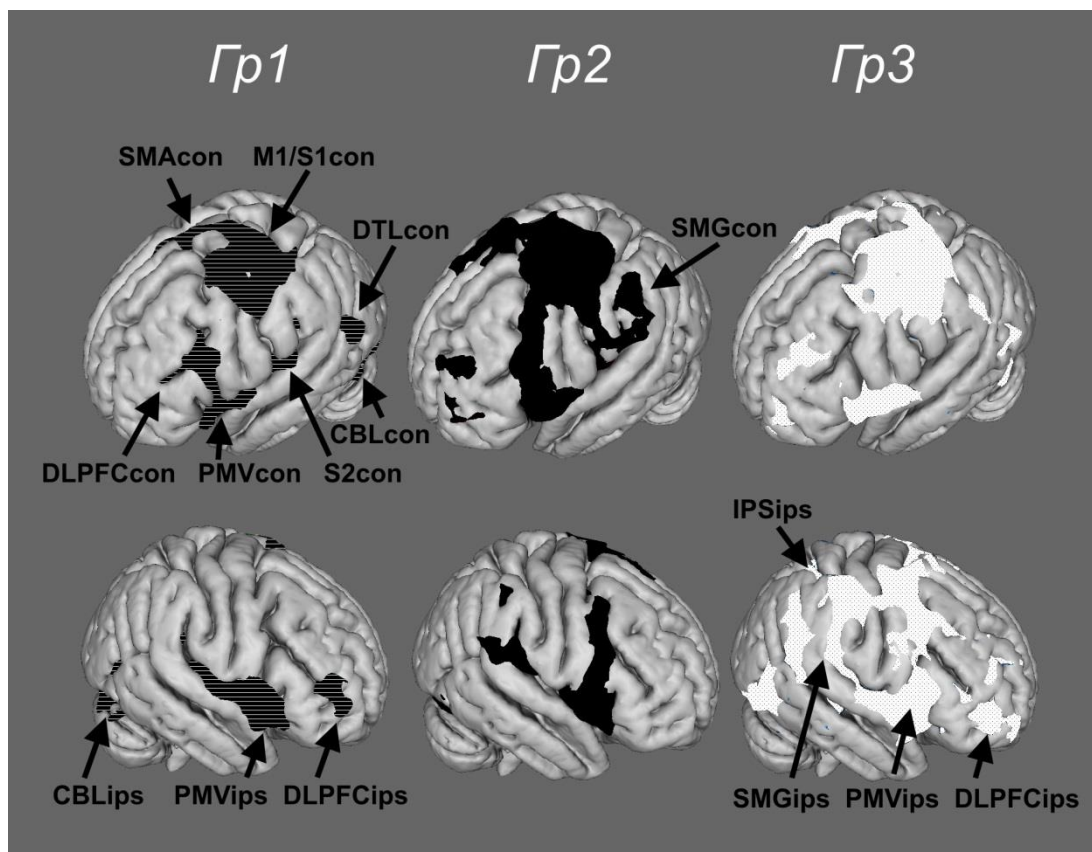


Рис. 3.1.1. Топографія зон активації головного мозку у різних вікових груп при виконанні рухового завдання. Гр1 - горизонтальна штрихування, Гр2 - чорний колір, Гр3 - світле штрихування. Розшифровку умовних позначень наведено в тексті і таблиці 3.1.

Варто зазначити, що у випробовуваних Гр3 ділянки активації характеризувалися збільшеною площею, в порівнянні з Гр1 і Гр2. У правій півкулі головного мозку ділянки активації були виявлені в ділянці дорсокаудальних відділів нижньої лобової звивини, в каудальних відділах надкрайової звивини і в правій півкулі мозочка (в ділянці чотирикутної і півмісяцевої часточок). Варто відзначити, що було виявлено фМРТ-активацію підкіркових ядер, зокрема обох таламусів і шкаралупи лівої півкулі головного мозку.

Також було виявлено додаткові ділянки фМРТ-активації характерні для окремих досліджуваних груп. Зокрема, в Гр1 і Гр3 активувалися ділянки кори в ділянці середньої третини середньої лобової звивини правої півкулі. Але

найбільшу кількість додаткових зон активації було виявлено для випробовуваних Гр3. Зокрема, було виявлено активацію кори в ділянці внутрішньотім'яної борозни (MNI152: 58, -24, 34), надкрайової звивини (MNI152: 46, -66, 12), в дорсальних відділах верхньої і середньої лобової звивин (MNI152: 40, -2, 60), в острівцевій частці (MNI152: 44, 0, -4), ділянках верхньоскроневої звивини (MNI152: 56, -32, 12), а також в ділянках середньої третини латеральної тім'яної кори (MNI152: 58, -24, 34) правої півкулі. Також активацію було виявлено в зонах верхньотім'яної часточки, задніх відділів нижньої і середньої скроневої звивин і прилеглих до них ділянок потиличної зони кори лівої півкулі головного мозку і ділянок клина білатерально.

Таблиця 3.1.

### Топографічні характеристики зон активації і деактивації в окремих вікових групах

Локалізація зон активації і деактивації			Гр1			Гр2			Гр3		
			Координати MNI152			Координати MNI152			Координати MNI152		
			x	y	z	x	y	z	x	y	z
<b>Активация</b>											
Пре-, зацентральна звивини (середня третина)	Л	M1con, S1con	-40	-22	60	-36	-26	68	-32	-28	72
Присередня поверхня верхньої лобової звивини (дорсальна частина)	Л	SMAcon	-2	-4	52	-4	-2	58	0	-4	58
Дорсокаудальний відділ нижньої лобової звивини	Л	PMVcon	-54	6	4	-56	12	2	-58	-12	0
Латеральна щілина (дорсальна частина)	Л	S2con	-54	-24	20	-52	-18	18	-	-	-
Скронева частка (дорсальна частина)	Л	DTLcon	-52	-68	10	-52	-48	8	-52	-70	4
Середня лобова звивина (середня третина)	Л	DLPFCcon	-42	32	26	-34	42	30	-38	36	34
Каудальні відділи надкрайової звивини	Л	SMGcon	-50	-28	36	-62	-22	44	-60	-30	38
Ростральні відділи мозочка	Л	CBLcon	-26	-60	-24	-34	-64	-24	-18	-56	-20
Дорсокаудальні відділи нижньої лобової звивини	П	PMVips	56	8	0	58	14	0	54	16	0
Каудальні відділи надкрайової звивини	П	SMGips	-	-	-	52	-36	42	60	-22	36
Верхні частки півкулі мозочка	П	CBLips	-18	-54	18	20	-54	-22	24	-42	-24
<b>Деактивация</b>											
Передклин і дорсальні відділи поясної звивини	Ц	PC, PCC	-	-	-	0	-68	22	0	-70	44
Присередня частина префронтальної кори	Ц	MPFC	-	-	-	2	54	-4	0	42	10
Дорсолатеральні відділи тім'яної кори	П	IPLips	-	-	-	38	-80	40	-	-	-
Дорсолатеральні відділи тім'яної кори	Л	IPLcon	-	-	-	-46	-74	32	-36	-84	38

Примітка. П – права, Л – ліва півкуля великого мозку; Ц – присередні структури.

Було виявлено зони *деактивації*, які характеризуються статистично достовірною зворотною кореляцією зміни BOLD MP-сигналу по відношенню до виконання парадигми рухових завдань (Таблиця 3.1). Слід зазначити суттєві

відмінності карт деактивації для випробовуваних досліджених груп. Показано, що кількість зон деактивації у Гр1 і Гр3 істотно менша, в порівнянні з випробовуваними Гр2. У деяких волонтерів Гр1 ділянки деактивації спостерігалися в зоні прецентральної і зацентральної звивин правої півкулі головного мозку (MNI152: 24, -30, 78). А у деяких волонтерів Гр3 ділянки деактивації були виявлені в зонах передклин, задньої частки поясної звивини, присередньої частини префронтальної кори і дорсолатеральних відділах тім'яної кори білатерально. Зони деактивації у Гр2 включали передклин, задню частку поясної звивини, присередню частину префронтальної кори і дорсолатеральні відділи тім'яної кори білатерально. Також, для деяких волонтерів Гр2 ділянки деактивації були виявлені в середній третині верхньолобовової звивини білатерально (MNI152: -22, 32, 42; 28, 32, 50), в морському конику білатерально (MNI152: -30, -36, -4; 24, -10, -22), а також в ростральній частині середньоскроневої звивини іпсилатеральної півкулі (MNI152: 42, 8, -24).

### **3.1.2. Характеристики зміни BOLD MP-сигналу в різних вікових групах при виконанні рухового завдання**

Розглянемо зміни амплітуди BOLD MP-сигналу в кластерах активації для волонтерів досліджуваних груп. Як випливає з даних (рис. 3.1.2), при  $Z \geq 2,3$  зміна амплітуди BOLD-сигналу у випробовуваних Гр1, Гр2, Гр3 не відрізнялася і в середньому склала  $A_{cp} \approx 1,13\%$ . Більш точно  $(A1_{cp}, A2_{cp}, A3_{cp}) \approx (1,08, 1,15, 1,15)\%$ , відповідно. Усереднений діапазон зміни BOLD MP-сигналу в Гр1, Гр2, Гр3 склав  $\Delta A \approx 0,37\% \div 2,32\%$ . Більш докладно  $(\Delta A1, \Delta A2, \Delta A3) \approx (0,36 \div 2,15, 0,35 \div 2,24, 0,4 \div 2,58)\%$ , відповідно. Результати аналізу розподілу статистичних показників в кластерах активації (при  $Z \geq 2,3$ ) досліджених груп Гр1, Гр2, Гр3 свідчать, що  $Z_{cp} \approx 3,3$ , а діапазон зміни Z-показників склав  $\Delta Z = 2,4 \div 4,8$ . Аналіз амплітуди усередненої зміни BOLD MP-сигналу в кластерах деактивації досліджених груп Гр1, Гр2, Гр3 свідчить, що (при  $Z \geq 2,3$ ) спостерігається збільшення його амплітуди, як середніх значень  $(A1_{cp}, A2_{cp}, A3_{cp}) \approx (0,76, 1,03, 1,56)\%$ , відповідно,

так і границь діапазону зміни сигналу ( $\Delta A_1, \Delta A_2, \Delta A_3$ )  $\approx (0,32 \div 1,58, 0,37 \div 1,94, 0,57 \div 3,10)\%$ , відповідно. Результати аналізу розподілу статистичних показників в кластерах деактивації (при  $Z \geq 2,3$ ) трьох досліджених груп свідчать, що  $Z_{cp} \approx 3,0$ , а діапазон зміни  $Z$ -показників склав  $\Delta Z = 2,4 \div 4,0$ . Сумарний обсяг активації для Гр1, Гр2, Гр3 ( $V_1, V_2, V_3, \text{см}^3$ ) при пороговому значенні  $Z \geq 2,3, P = 0,01$  склав (51,9, 102,5, 125,3), а деактивації (6,3, 125,6, 4,4) відповідно. Співвідношення обсягу активації до обсягу деактивації в трьох групах склали ( $V_{rat1}, V_{rat2}, V_{rat3}$ ) = (8,2, 0,8, 28,5).

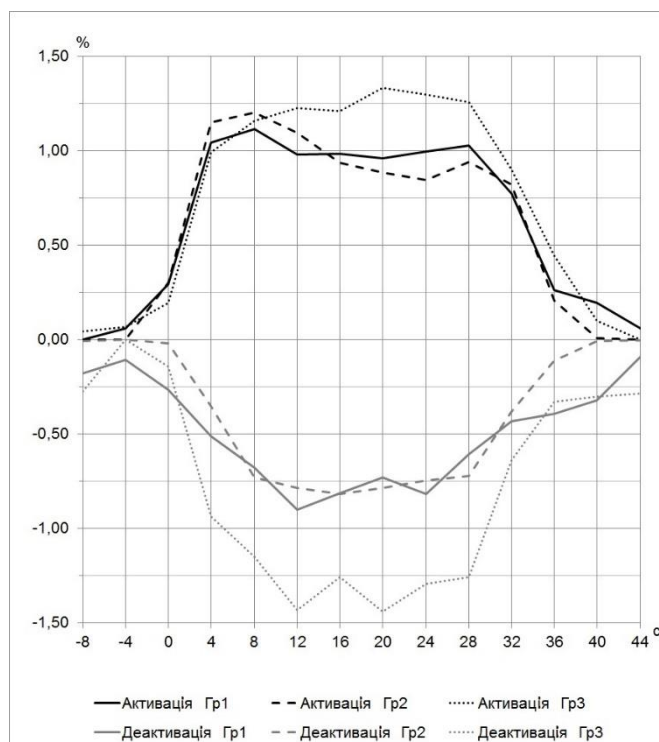


Рис. 3.1.2. Зміни амплітуди BOLD-сигналу щодо середнього значення у різних вікових груп при виконанні рухового завдання. Чорним кольором показано зміна амплітуди BOLD МР-сигналу при активації, сірим кольором - при деактивації. Гр1 - суцільна лінія, Гр2 - широкий штрих, Гр3 - невеликий штрих. По горизонталі - час від початку подачі команди про виконання завдання, по вертикалі -  $\Delta A_i = A_i - \bar{A}$ , де  $\Delta A_i$  - зміна амплітуди BOLD МР-сигналу ( $A_i$ ) щодо середнього значення  $\bar{A}$ .

Аналіз динамічних характеристик BOLD МР-сигналу показав, що в зонах активації в період виконання рухового завдання спостерігається поступове

зростання амплітуди BOLD МР-сигналу (середні значення збільшуються на 1-2%), яка досягає плато через  $\Delta t \approx 8$  с, що узгоджується з даними [114]. Виявлена часова залежність зміни амплітуди BOLD МР-сигналу зберігається також і для процесу деактивації, причому плато досягається через  $\Delta t \approx 12$  с, а максимальний розкид значень амплітуди сигналу спостерігається в інтервалі -2% до + 2%. Аналізуючи поведінку сигналу в кластерах активації, слід зазначити наявність описаного в літературі [48] овершута МР-сигналу (рис. 3.1.2), при його зростанні перед фазою плато, який і дає максимальний перепад. Надалі, амплітуда сигналу дещо зменшується і, усереднено, досягає вищевказаних значень в 1,13%. З огляду на часову розподільчу здатність в 4 секунди і відповідну частоту дискретизації 0.25Гц, в дослідженні важко проаналізувати динаміку МР-сигналу в фазах експоненціального зростання, овершуту і плато.

### **3.1.3. Вікові особливості функціональної зв'язаності ділянок кори при виконанні рухового завдання**

Результати аналізу даних фМРТ методом АНК свідчать, що під час виконання рухового завдання волонтерами Гр1, Гр2 і Гр3 підвищеної функціональної пов'язаністю характеризуються зони середньої третини пре- і зацентральної звивин, ділянці дорсальних відділів присередньої поверхні верхньої лобової звивини лівої півкулі головного мозку, а також в ділянці правої півкулі мозочка (див. таблицю 3.2). Варто відзначити, що в Гр3 зона середньої третини пре- і зацентральної звивин правої півкулі головного мозку також була функціонально зв'язана з вищеописаними ділянками. Частотний спектр флуктуацій BOLD МР-сигналу в вищеописаних ділянках досліджених Гр1, Гр2, Гр3 має два характерних піки на близько розташованих частотах  $\nu_1 = 0,0153 \pm 0,0051$  Гц і  $\nu_2 = 0,0204 \pm 0,0051$  Гц, де  $\nu$  - частота з максимальним значенням спектральної потужності. Зазначені частоти  $\nu_1$  і  $\nu_2$  знаходяться в межах точності вимірювання власної частоти парадигми виконання рухових завдань -  $f$ . Цей факт дозволяє припустити, що виявлений патерн функціональної зв'язаності відповідає

описаним вище зонам активації, що також підтверджується результатами кореляційного аналізу даних ( $P < 0.000$ ) аналізу ЗЛМ і АНК.

Таблиця 3.2.

**Топографічні характеристики функціональної зв'язаності зон головного мозку**

Локалізація зон функціональної зв'язаності			Гр1			Гр2			Гр3		
			Координати MNI152			Координати MNI152			Координати MNI152		
			x	y	z	x	y	z	x	y	z
Пре-, зацентральна звивини (середня третина)	Л	SMN	-38	-26	56	-34	-30	64	-30	-34	72
Присередня поверхня верхньої лобової звивини	Л		-10	-14	52	-6	-6	56	-2	14	56
Ростральні відділи мозочка	П		6	-62	-40	10	-62	-24	14	-58	-28
Пре-, зацентральна звивини (середня третина)	П		40	-12	58	-	-	-	34	-18	64
Предклин і дорсальні відділи поясної звивини	Ц	DMNdeac	-	-	-	6	-58	44	10	-66	36
Дорсальні відділи верхньоскрової звивини	П		-	-	-	58	-42	12	-	-	-
Ростральна частина середньоскрової звивини	П		-	-	-	58	-14	-16	-	-	-
Моторна ділянка поясної звивини	Ц		-	-	-	-	-	-	-6	-6	40
Предклин і дорсальні відділи поясної звивини	Ц	DMNind	-	-	-	-2	-50	24	-6	-58	24
Нижньотім'яна часточка	Л		-	-	-	-54	-74	24	-38	-74	28
Медіофронтальні відділи верхньолобової і поясної звивин	Ц		-	-	-	6	74	0	2	66	8
Нижньотім'яна часточка	П		-	-	-	58	-62	20	34	-74	28
Клин (+ділянка язикової звивини)	Л	VN	-14	-66	0	-18	-66	-6	-18	-94	20
Клин (+ділянка язикової звивини)	П		18	-58	0	20	-66	-12	14	-94	24
Передньосередні ділянки середньої лобової звивини	Л	FPN	-42	34	28	-36	48	20	-42	36	22
Передньосередні ділянки середньої лобової звивини	П		44	46	20	40	50	16	36	38	34
Внутрішньотім'яна борозда, нижньотім'яна часточка	Л		-40	-44	52	-34	-42	44	-40	-40	46
Внутрішньотім'яна борозда, нижньотім'яна часточка	П		40	-48	50	58	-38	48	46	-40	46

Примітка. П – права, Л – ліва півкуля великого мозку; Ц – присередні структури.

У Гр2 і Гр3 виявлено функціональну зв'язаність окремих ділянок передклину і дорсальних відділів поясної звивини, дорсального і рострального відділів верхньоскрової, середньої третини поясної звивин, яка корелює з частотними характеристиками парадигми активації ( $P < 0.000$ ). Частотний спектр флуктуацій BOLD-сигналу в зазначених зонах має два характерних близько розташованих піки на частотах  $\nu_3 = 0,0204 \pm 0,0051$  Гц і  $\nu_4 = 0,0357 \pm 0,0051$  Гц. Для Гр1 не було виявлено подібного патерну функціональної зв'язаності. Виявлена топографія зон функціональної зв'язаності і частотні характеристики коливань BOLD MP-сигналу збіглися з результатами аналізу деактивації, зокрема, в зонах передклину і дорсальної частини поясної звивини. Слід підкреслити, що для досліджуваних Гр2 і Гр3 також було виявлено патерн

функціональної зв'язаності який містив передклин, дорсальну частину поясної звивини, медіафронтальні відділи верхньої лобової і поясної звивини, ділянки правої і лівої нижньотім'яної часточок (рис. 3.1.3). Між коливаннями BOLD МР-сигналу в зонах цього патерну і власною частотою парадигми виконання завдань f-кореляції виявлено не було ( $P < 0.420$ ). Останнє дозволяє припустити, що вказаний патерн функціональної зв'язаності з процесом деактивації не пов'язаний.

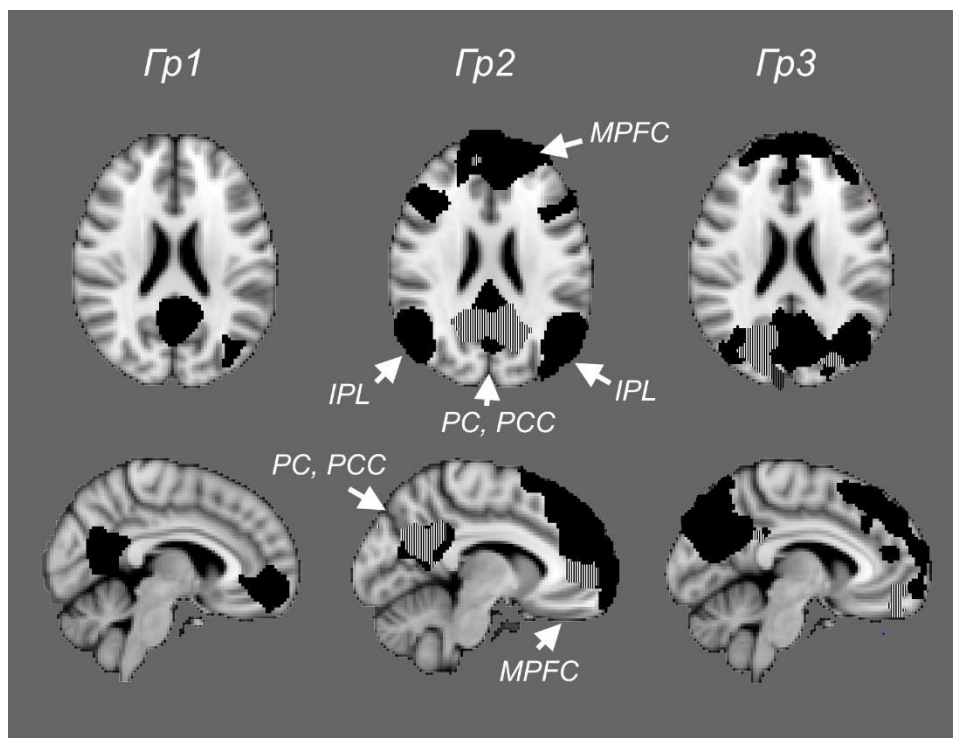


Рис. 3.1.3. Топографія деактивації і функціональної зв'язаності вузлів дефолтної нейронної мережі головного мозку у різних вікових груп при виконанні рухового завдання. Вертикальне штрихування - зони деактивації. Чорний колір - зони функціональної зв'язаності незалежні від виконання завдання. MPFC - медійна префронтальна кора, РС - передклин, РСС - дорсальна частина поясної звивини, ІРЛ – нижньотім'яна часточка.

Для Gr1, Gr2 і Gr3 було показано функціональну зв'язаність ділянок клину і язикової звивини білатерально, а проведений кореляційний аналіз свідчить про наявність залежності в функціонуванні цієї нейронної мережі від виконуваної парадигми ( $P < 0.000$ ). Частотний спектр флуктуацій BOLD МР-сигналу в

вищеописаних ділянках має два характерних піки на близько розташованих частотах  $\nu_5 = 0,0204 \pm 0,0051$  Гц і  $\nu_6 = 0,0357 \pm 0,0051$  Гц.

Для Гр1, Гр2 і Гр3 було виявлено функціональну зв'язаність і кореляцію з вищеописаної парадигмою ( $P < 0,02$ ) в двох симетричних ділянках лобової і тім'яної часткою обох півкуль, а саме: нижньотім'яної часточки / внутрішньотім'яної борозни і передньосередніх ділянок середньої лобової звивини білатерально. Частотний спектр флуктуацій BOLD МР-сигналу в зазначених ділянках відрізнявся у Гр1, Гр2, Гр3.

#### **3.1.4. Аналіз і обговорення топографії зон активації, деактивації, зміни BOLD сигналу і функціональної зв'язаності в різних вікових груп при виконанні рухового завдання**

Результати аналізу ділянок *активації* (рис. 3.1.1) свідчать, що при виконанні руху пальців правої руки (основної) у Гр1, Гр2, Гр3 активувалися ділянки первинної рухової кори контралатеральної, відносно задіяної кінцівки, півкулі головного мозку (M1con). Також в цій півкулі активувалася первинна соматосенсорна кора (S1con), вторинна соматосенсорна кора (S2con), додаткова моторна кора (SMAcon), вентральна премоторна кора (PMVcon), дорсолатеральна префронтальна кора (DLPFCcon), контралатеральна півкуля мозочка (CBLcon), ділянки надкрайової звивини (SMGcon) і дорсальні ділянки скроневої частки (DTLcon). В іпсилатеральній півкулі головного мозку активувалася вентральна премоторна кора (PMVips) і іпсилатеральна півкуля мозочка (CBLips), ділянки надкрайової звивини (SMGips).

Виходячи з вищеописаного патерну фМРТ-активації можна говорити про те, що у всіх досліджених вікових періодах активується подібна за структурою нейронна мережа, яка забезпечує кортикальний контроль рухів пальців. Із зазначеної змішаної картини активації можна виділити кілька, окремих за функціональною приналежністю, нейронних мереж. Зокрема в DLPFCcon, що відповідає за виконавчу функцію, за даними літератури [115], формується код

відповідальний, вірогідно, за рішення виконати рухове завдання. Нейронна мережа, яка містить PMVcon, PMVips, M1con, S1con, S2con, SMA, CBLcon, CBLips - забезпечує нейронний код окремого завчено руху, латералізацію і ініціацію руху, синтез вхідних пропріоцептивних аферентних даних і формування необхідної координації сукупності м'язів, управління їх скороченнями і розслабленням [116]. Зони PMVcon, PMVips, SMGcon, SMGips представляють собою систему дзеркальних нейронів і залучені до копіювання та інтерпретації рухів і жестів інших людей [117]. Також варто відзначити, що SMG є частиною соматосенсорної асоціативної кори і відповідає за кодування системи координат власного тіла, положення кінцівок в просторі і інтерпретацію тактильної сенсорної інформації [118]. Активація DTLcon може бути пов'язана з аналізом звукової команди, яка подається на початку і в кінці виконання завдань парадигми і разом з DLPFCcon пов'язана з ініціацією руху голосовим сигналом [119].

Раніше було показано, що в літньому віці знижується швидкість реакції, швидкість локомоції, а також присутні атрофічні зміни м'язів, що в результаті призводить до прогресуючого зниження рухових функцій [120]. Дані зміни стосуються як скелетно-м'язової системи, так і її церебрального контролю [121]. Збільшення площі вищеописаних зон активації у випробовуваних Гр3, можливо, пов'язано зі зміненим нейроваскулярним спряженням, у відповідь на вікові біохімічні зміни в нейромедіаторних системах (дофамінергічній, глутаматергічній), що призводить до порушення тонкої соматотопічності активації зон кори, або залученні додаткових прилеглих ділянок внаслідок їх розгальмування [122]. Також, можна припустити наявність інших вікових особливостей нейроваскулярного спряження, яке має принципове значення для методу BOLD фМРТ [123].

У Гр1 і Гр3 було виявлено активацію ділянки дорсолатеральної префронтальної кори іпсилатеральної півкулі (DLPFCips). Ймовірно, це пов'язано з особливостями функціонування виконавчої функції в підлітковому, юнацькому та похилому віці [124]. У цьому дослідженні показано, що у випробовуваних Гр3 додатково активувалася внутрішньотімяна борозна іпсилатеральної півкулі

(IPSips). Є відомості, що IPSips контролює координацію рухів зі сприйняттям різного роду сенсорних стимулів [125], наприклад координацію рухової активності з голосовими командами, а також контролем виконання команд у випробовуваних Гр3. Спільна додаткова активація IPSips з DLPFCips може бути пов'язана із підвищеним контролем за командами, які надходять. Також IPSips прийнято вважати частиною завдання-позитивної мережі (task-positive network) [126], що підтверджує наше припущення про збільшений кортикальний контроль за виконанням парадигми завдань. У літературі вказується на залучення завдання-позитивної мережі у вигляді компенсаторного механізму при зниженій точності виконання завдання літніми людьми [127]. Додаткова активація премоторної кори іпсилатеральної півкулі у випробовуваних Гр3, ймовірно, пов'язана з порушенням інтеркалозального гальмування гомологічних рухових зон іпсилатеральної півкулі в літньому віці, або компенсаторними пластичними змінами [121].

Найширший рисунок топографії *деактивації* було виявлено лише у волонтерів Гр2 (рис. 3.1.3). Зазначені у Гр2 зони деактивації прийнято вважати вузлами дефолтної нейронної мережі, роль якої добре описана в літературі [112]. У той же час у випробовуваних Гр1 і Гр3 не було виявлено зазначеного характерного патерну деактивації. У окремих волонтерів Гр1 спостерігалася деактивація первинної сенсомоторної ділянки іпсилатеральної півкулі головного мозку. У той же час у деяких волонтерів Гр3 спостерігалася деактивація окремих ділянок вузлів дефолтної нейронної мережі - передклина і задньої частки поясної звивини. Існують відомості, що в літньому віці знижується функціональна зв'язаність ключових вузлів дефолтної нейронної мережі [127]. Результати аналізу топографії активації і деактивації отримані в цьому дослідженні узгоджуються з даними літератури про збільшення активації завдання-позитивної нейронної мережі і зниженні функціональної зв'язаності дефолтної нейронної мережі в літньому віці [128]. Відсутність чіткої картини деактивації вузлів дефолтної мережі у випробовуваних Гр1 ймовірно пов'язано з особливостями функціональної зв'язаності і функціонування в цілому зазначеної нейронної мережі в молодому віці, що підтверджується даними літератури [129].

Аналіз усереднених амплітуд зміни *BOLD MP-сигналу*  $A1_{cp}$ ,  $A2_{cp}$ ,  $A3_{cp}$  в трьох досліджених групах Гр1, Гр2, Гр3 не виявив значних відмінностей, також як і міжгрупової різниці повоксельного розподілу статистичних показників кореляції (рис. 3.1.2). Дані літератури також свідчать, що вікові зміни, лише в незначній мірі можуть змінювати амплітудні характеристики зміни *BOLD MP-сигналу* [130]. Було показано, що в дорослому і літньому віці немає істотних відмінностей у виникненні і поширенні локальних електричних потенціалів викликаних рухом, отже можливі відмінності в зміні *BOLD MP-сигналу* пов'язані з віковими особливостями нейроваскулярної відповіді і розмірами судинної мережі, яка залучається [131]. Показано, що з віком знижується споживання глюкози і функційна зв'язаність дорсальних ділянок дефолтної нейронної мережі, що корелює із зниженням виконавчої функції у літніх людей [132]. Вказується, що однією з можливих причин вікових змін *BOLD-відповіді* при нормальному старінні є атеросклеротичні зміни стінок церебральних судин, які клінічно не виявляються [131]. З порівняння значень обсягів нервової тканини, яка залучається до процесу активації і деактивації, можна зробити висновок, що з віком обсяг активації зростає, а баланс цих двох процесів спостерігається тільки для випробовуваних Гр2.

Результати аналізу отриманих даних у випробовуваних Гр1, Гр2 і Гр3 методом АНК свідчить про *функціональну зв'язаність* зон, які відповідають  $M1_{con}$ ,  $S1_{con}$ ,  $SMA_{con}$ ,  $CB_{Lips}$ , а кореляційний аналіз з результатами ЗЛМ свідчить про пряму кореляцію з виконанням парадигми рухових завдань (сенсомоторна мережа, SMN) (таблиця 3.2). У Гр2 і Гр3 було виявлено функціональну зв'язаність зон передкліну, поясної звивини, скроневи часток і їх кореляцію зі зміною *BOLD-сигналу*, характерною для деактивації. Отже, було виявлено функціональну зв'язаність зон деактивованої під час виконання парадигми завдань дефолтної мережі (дефолтна мережа деактивації, DMNdeac). Подібне не було виявлено для випробовуваних Гр1. Дані електрофізіологічних досліджень свідчать, що функціональні вузли нейронних мереж – хаби, розвиваються і інтегруються у вказані мережі поступово із віком [133]. Окремо

варто відзначити, виявлену функціональну зв'язаність (окремо функціонуючу нейронну мережу) зон передклинку, дорсальної частини поясної звивини, нижньотім'яних часточок, присередньої префронтальної кори – ділянки дефолтної мережі, яка не пов'язана кореляційним зв'язком із деактивацією. Кореляційний аналіз зміни BOLD МР-сигналу в зазначених зонах з даними ЗЛМ свідчить про незв'язаний режим функціонування зазначених ділянок ні з активацією, ні з деактивацією (незалежна дефолтна мережа, DMNind). Таким чином, зазначені зони функціональної зв'язаності, які відповідають основним вузлам дефолтної мережі, свідчать про незалежний від виконання завдання режим її функціонування.

Для Гр1, Гр2 і Гр3 показано функціональну зв'язаність кори зорового аналізатора, коливання в зонах якого корелювали з виконанням парадигми рухових завдань (зорова мережа, VN). Цей факт, який додатково підтверджується даними ЗЛМ для Гр3 говорить про певне залучення зорового аналізатори в виконання парадигми завдань. Для Гр1, Гр2 і Гр3 було показано функціональну зв'язаність зон фронтальнопарієтальної нейронної мережі (FPN), яка складається з ділянок дорсолатеральної префронтальної кори і зон тім'яної кори в ділянці нижньотім'яних часточок [111]. У волонтерів Гр3 функціональна зв'язаність зони дорсолатеральної префронтальної кори лівої півкулі з іншими ділянками описаної мережі була знижена. Існують відомості, що фронтальнопарієтальна мережа приймає участь в сенсомоторній інтеграції [134]. Також було показано, що з віком знижується функціональна зв'язаність і здатність до взаємодії фронтальнопарієтальної і дефолтної мереж [135]. Варто зазначити, що наразі існують дані про значні динамічні зміни дефолтної мережі із віком, що може бути пов'язано із її роллю у компенсаторних реакціях [136].

### 3.1.5. Висновки до підрозділу 3.1

При ритмічному русі доторкування великого і вказівного пальців правої руки у всіх здорових обстежуваних не залежно від віку активуються коркові ділянки рухової та соматосенсорної кори контралатеральної півкулі головного мозку, тоді як у обстежуваних похилого віку додатково білатерально активуються ділянки премоторної кори. Збільшення площі зон активації у літніх людей, може бути пов'язано із порушення тонкої соматотопічності активації зон кори чи розгальмуванням прилеглих ділянок. Деактивація ділянок дефолтної мережі і іпсилатеральної моторної кори найширше спостерігається у дорослому віці, тоді як у юному віці не спотерігається, і знижена у літньому віці. Показано, що амплітуда зміни BOLD МР-сигналу залишається сталою не залежно від віку. Дефолтна нейронна мережа має складну динамічну ієрархію. Її вузли можуть паралельно функціонувати в двох режимах: пов'язаному із виконанням завдання режимі деактивації і незалежному режимі від виконання завдання.

Результати даного розділу були опубліковані в роботах:

Omel'chenko, A. N., Makarchuk N. E. fMRI Visualization of Functional Patterns of Neural Networks during the Performance of Cyclic Finger Movements: Age-Related Peculiarities / – Neurophysiology – 2017 – №5 (49) – P.372-383.

Omelchenko O. M., Makarchuk M. Y., Bondarenko M. P., Bondarenko O. V. Partial deactivation of default-mode brain network during simple motor task execution / Фізіологічний журнал – 2022 – №2 (68) – С.3-8.

### 3.2. Особливості фМРТ візуалізації церебрального контролю різних за складністю рухів пальцями

Для фМРТ-дослідження зон мозку, відповідальних за контроль рухових функцій верхніх кінцівок, зокрема при передопераційному картуванні, часто використовуються наступні парадигми завдань: 1) з'єднання подушечок вказівного і великого пальців, 2) почергове торкання подушечкою великого пальця інших пальців і 3) стискання кисті в кулак [5]. Виконання таких рухів вимагає залучення різних груп дистальних м'язів руки і відповідної координації їх активності. Відповідно зростанню складності моторного завдання і характеру залучення різних груп м'язів згадані тест-завдання можна розташувати в такій послідовності:  $1 < 2 < 3$ . У той же час за ступенем координованості тонких рухів ці завдання розташовуються в такий спосіб:  $3 < 1 < 2$ . На відміну від досліджень, присвячених аналізу зон активації і деактивації, у відповідь на виконання односкладових рухових завдань, в даному досліді завдання різного ступеня складності об'єднані в єдину парадигму активації. Ми вважаємо, що такий підхід сприяє розумінню механізмів функціонування окремих нейронних мереж і об'єднаних в масштабні мережі, завдяки яким здійснюється загальний контроль діяльності центральної нервової системи. Отримані дані можуть бути використані в подальшому, як базові при дослідженні пацієнтів з різноманітними руховими порушеннями.

В дослідженні брали участь сім здорових праворуких волонтерів (четверо чоловіків і три жінки, вік 20-39 років). В ході тестування випробовувані виконували рухи пальців і кисті правою рукою по команді, яка подається дослідником. Парадигма активації відповідала почергового виконання описаних вище рухових завдань різного ступеня складності, об'єднаних в блок (рис. 3.2.1). Складне гармонійне коливання, яке описує використану парадигму активації, характеризується двома основними частотами:  $f_1 = 0.011$  Гц (частота сумарною реалізації описаних рухових завдань і періодів спокою між ними) і  $f_2 = 0.036$  Гц

(частота виконання кожної рухової завдання окремо). Період сканування включав в себе п'ять блоків активації, що чергуються з періодами спокою, і тривав 8 хв.

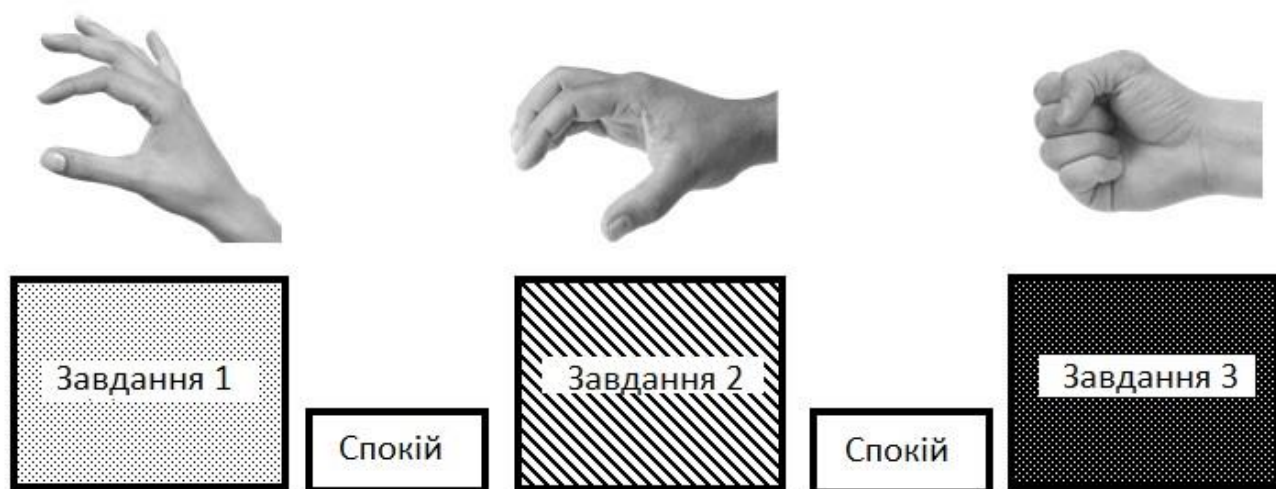


Рисунок 3.2.1. Схематичне зображення парадигми активації, що об'єднує три рухові завдання різного ступеня складності. Завдання 1 (світле пунктирне штрихування) – з'єднання подушечок вказівного і великого пальців; Завдання 2 (косе штрихування) – почергове з'єднання подушечок великого та інших пальців; Завдання 3 (темне пунктирне штрихування) – стискання кисті в кулак.

### 3.2.1. Особливості топографії зон активації і деактивації головного мозку при виконанні різних за складністю рухів пальцями

Аналіз функціональних BOLD МР-зображень дозволив виявити характерну для виконання використаних рухових завдань топографію ділянок *активації* головного мозку. Зони активації, що збігаються для завдань 1, 2 і 3, визначалися в півкулі головного мозку, контралатеральній по відношенню до кінцівки, яка брала участь в русі, - в межах первинної сенсомоторної кори (M1S1con) (рис. 3.2.2; див. Таблицю 3.3), додаткової моторної і премоторної кори (SMAcon і PMVcon, в основному в їх вентральних зонах). Зони активації також локалізувалися в іпсилатеральній півкулі мозочка (CBLips), в ділянці чотирикутної і півмісяцевої часточок. Ці результати в цілому збігаються з отриманими раніше даними [137]. Локалізація ділянок активації, виявлених при виконанні завдання 1, відповідала

описаній вище. В ході виконання завдання 2 в контралатеральній по відношенню до робочої кінцівки півкулі, крім перерахованих ділянок, додатково активувалися ділянки, які відповідають асоціативній соматосенсорній корі (S2con), дорсальним відділам шкаралупи (PUTcon) і контралатеральній півкулі мозочка (CBLcon). Ділянки, що активуються при виконанні завдання 3, відрізнялися від виявлених при виконанні завдання 2 в основному кількісно. Слід підкреслити, що PUTcon активізувалася тільки в разі виконання завдань 2 і 3, але не завдання 1.

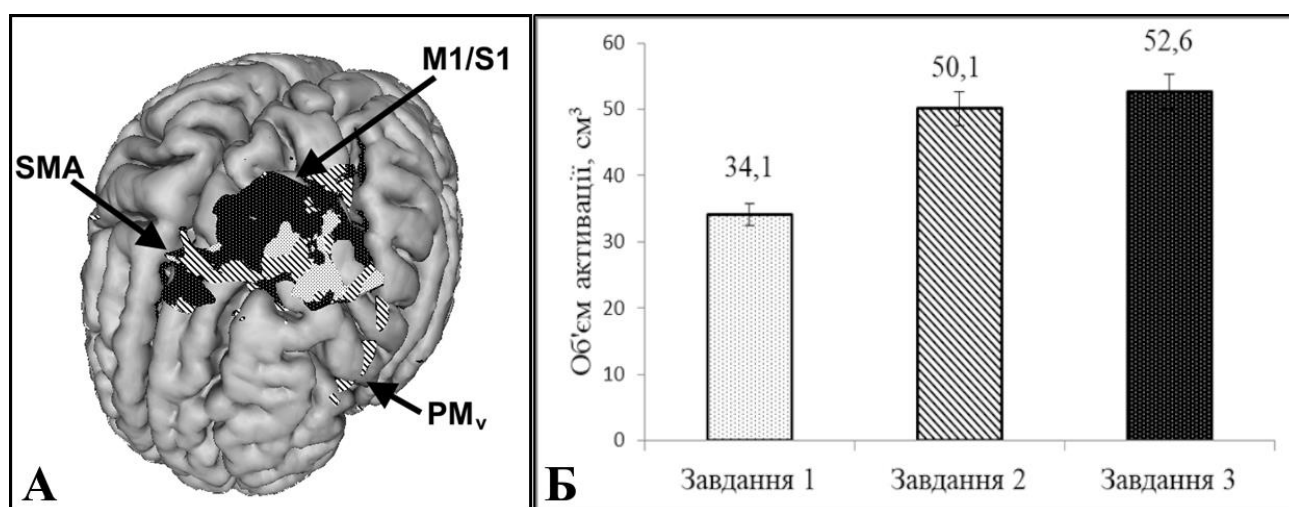


Рисунок 3.2.2. А. Топографія зон активації головного мозку при виконанні окремих завдань парадигми активації. M1/S1 – первинна сенсомоторна ділянка, SMA – додаткова моторна ділянка, і PM<sub>v</sub> – вентральна премоторна ділянка. Б. Зміна загального об'єму активації при виконанні завдань 1, 2 і 3,  $P < 0.05$ .

Відзначимо, що під час виконання тест-завдань різної складності ми не виявили суттєвих відмінностей в топографії активації SMA. Інші автори [138] також згадували, що ускладнення моторних завдань не обумовлює специфічних особливостей активації SMA. В той же час результати наших досліджень про пвідвищену активацію при ускладненні рухового завдання підтверджуються наступними незалежними дослідженнями [139].

Зупинимося на аналізі топографії ділянок *деактивації* головного мозку. При виконанні досліджених рухів всіх типів характерні кластери деактивації були

виявлені в ділянці первинної сенсомоторної кори іпсилатеральної півкулі головного мозку (див. Таблицю 3.3). Також деактивовано ділянки, які загальноприйнято вважати вузлами формування дефолтної нейронної мережі (DMNdeac), - зони рС, РСС, мPFC, RIPL і LIPL. Це в цілому відповідає раніше опублікованими даними [113, 140]. Відзначимо, що ми виявили часткову деактивацію саме передньо-середніх відділів рС і РСС.

Таблиця 3.3.

### Топографічні характеристики зон активації і деактивації

Локалізація зон активації/деактивації		ПБ	Координати MNI152			
			x	y	z	
<b>Зони активації</b>						
Середня і нижня третина прецентральної і зацентральної звивини	M1/S1 <sub>contr</sub>	Л	4, 3	-38	-20	58
Присередня поверхня дорсальної частини верхньої лобової звивини	SMA <sub>contr</sub>	Л	6	-8	-2	52
Нижня частина прецентральної і нижньолобової звивин	PMV <sub>contr</sub>	Л	6	-60	4	26
Півкулі мозочка	Cbl <sub>ipsi</sub>	П	-	14	-54	-18
Півкулі мозочка	Cbl <sub>contr</sub>	Л	-	-22	-56	-20
Шкарлупа	Put <sub>contr</sub>	Л	-	-32	-6	-2
<b>Зони деактивації</b>						
Середня і нижня третина прецентральної і зацентральної звивини	M1/S1 <sub>ipsi</sub>	Л	4, 3	24	-30	78
Передклин і дорсальні відділи поясної звивини	рС, РСС	Ц	7, 31	0	-68	22
Медіафронтальні відділи верхньолобової і поясної звивин	MPFC	Ц	9, 32	2	54	-4
Дорсолатеральні відділи тім'яної кори	RIPL	П	39	38	-80	40
Дорсолатеральні відділи тім'яної кори	LIPL	Л	39	-46	-74	32

Примітка. П – права, Л – ліва півкуля великого мозку; Ц – присередні структури;

ПБ – поля за Бродманом

Амплітуди BOLD-сигналу в умовах виконання завдань 1, 2 і 3 (A1B, A2B і A3B), нормовані щодо середнього значення цього показника в M1S1<sub>con</sub>, становили 1.47, 1.57 і 1.73, а в CBL<sub>ips</sub> – 0.95, 1.22 і 0.70 відповідно (рис. 3.2.3). Усереднені сумарні обсяги ділянок активації (V1, V2 і V3) при пороговому значенні  $Z \geq 2.3$  ( $P = 0.01$ ) становили 34.1, 50.1 і 52.6 см<sup>3</sup>. Аналіз розподілу Z-

значень не виявив істотних відмінностей для рухів різних типів ( $Z_{10\%-90\%} = 2.45 - 4.43$  при  $Z \geq 2.3$ ), однак значення  $Z_{\max}$  (1,2,3) в M1S1con в міру ускладнення завдання ставали більшими, складаючи 6.3, 7.8 і 9.3 відповідно. Аналіз змін BOLD-сигналу при виконанні завдань 1, 2 і 3 показав, що з залученням в виконання руху більшої кількості м'язів зростала амплітуда МР-сигналу в ділянці M1S1con. У той же час в ході виконання завдань, що вимагають більш досконалої координації, збільшувалася амплітуда МР-сигналу в зоні CBLips.

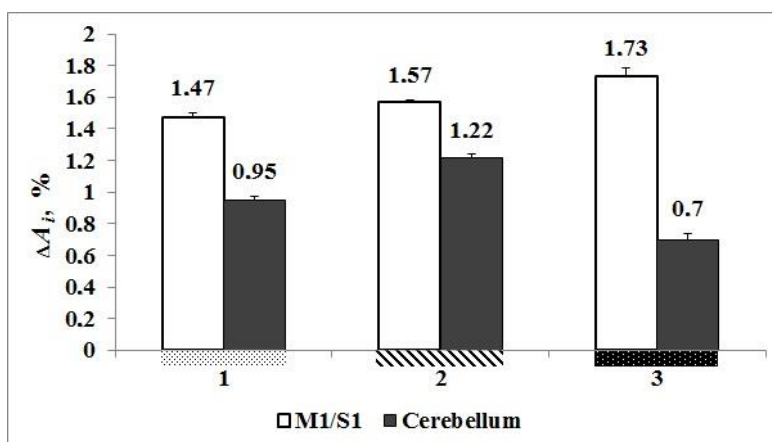


Рис. 3.2.3. Зміна амплітуди BOLD-сигналу відносно середнього значення в первинній сенсомоторній ділянці (M1/S1<sub>contr</sub>) і в мозочку (Cereb<sub>ipsi</sub>). На горизонтальній осі представлені різні завдання парадигми активації. На вертикальній осі –  $\Delta A_i = A_i - \bar{A}$ , де  $\Delta A_i$  – зміна амплітуди BOLD-сигналу ( $A_i$ ) щодо середнього значення  $\bar{A}$ .

### 3.2.2. Особливості функціональної зв'язаності ділянок головного мозку при виконанні різних за складністю рухів пальцями

Аналіз даних фМРТ з використанням методу АНК показав, що під час виконання рухових тест-завдань флюктуації BOLD-сигналу в зонах M1S1con, SMAcon, CBLips, PMv і PUTcon синхронізувалися. Це свідчить про функціональну зв'язаність зазначених ділянок сенсомоторної нейронної мережі і відповідає даним, отриманим за допомогою методу ЗЛМ, а також результатам ряду авторів [113, 137]. Частотний спектр флюктуацій BOLD-сигналу в

вищеописаних ділянках мав два характерних максимуми на частотах  $\nu_1 = 0.01 \pm 0.002$  ( $P = 2100$ ) і  $\nu_2 = 0.032 \pm 0.002$  ( $P = 2834$ ) Гц, де  $\nu$  – частота, а  $P$  – спектральна потужність, нормована щодо середнього значення. Розрахований з використанням АНК частотний спектр практично збігався з власними частотами парадигми виконання рухових тест-завдань ( $f_1$  і  $f_2$ ). Цей факт свідчить про існування зв'язку між патерном виконуваного завдання і виявленими зонами активації, а також про наявність функціонального зв'язку між відповідними зонами кори. Результати аналізу даних, отриманих за допомогою АНК, вказували на існування функціональної зв'язаності вузлів формування DMNdeac:  $\nu_3 = 0.01 \pm 0.002$  ( $P = 1036$ ) і  $\nu_4 = 0.032 \pm 0.002$  ( $P = 2810$ ) Гц.

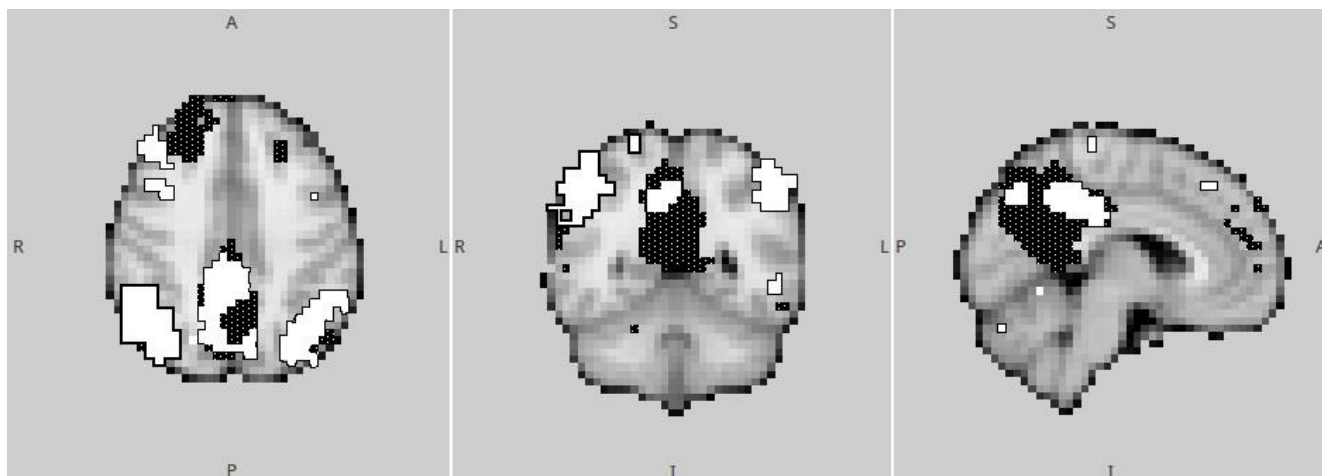


Рисунок 3.2.4. Візуалізація зон високої функціональної зв'язаності. Локалізація ключових вузлів DMN, що функціонує в двох різних режимах: деактивації (позначено білим) і незалежному від виконання Завдань 1, 2 і 3 (позначено чорним).

Іншими словами, характерний частотний спектр флуктуацій BOLD-сигналу збігається з описаним вище для сенсомоторної мережі (рис. 3.2.4). Топографія зон, які демонструють функціональну зв'язаність, збігалася з результатами для карти деактивації. Результати АНК вказують на існування зворотної кореляції для флуктуацій BOLD-сигналу в ділянках сенсомоторної мережі і DMNdeac. Співставлення результатів аналізу з використанням методів АНК і ЗЛМ свідчить,

що обидві нейронні мережі – сенсомоторна і дефолтна функціонують одночасно. Однак при цьому для кожної з них існують пряма (для сенсомоторної мережі) і зворотна (для DMNdeac) кореляційні залежності з флуктуацією BOLD-сигналу і виконанням моторного завдання.

Крім того, аналіз дозволив виявити DMNind з характерними частотами флуктуації BOLD-сигналу  $\nu_5 = 0.018 \pm 0.002$  (P = 1096) і  $\nu_6 = 0.034 \pm 0.002$  (P = 791) Гц, які помітно відрізнялися від згаданих вище значень для DMNdeac. Показано, що всі зони рС і РСС функціонально зв'язані в DMNind. В даному випадку слід вважати, що DMNind функціонує в незалежній від виконання завдань режимі. Отже, вірогідно можливе одночасне функціонування ділянок DMN як в режимі деактивації (DMNdeac), так і в незалежному від виконання завдань режимі (DMNind), причому в такій ситуації залучаються різні зони рС і РСС.

### **3.2.3. Аналіз і обговорення топографії зон активації, деактивації і функціональної зв'язаності при виконанні різних за складністю рухів пальцями**

Відомо, що кортикальний контроль виконання простого довільного руху забезпечується нервовою мережею, що включає в себе M1S1con, SMAcon, PMv і SVLips [137]. Дані ряду авторів свідчать про те, що нервовий код окремого завчено руху, відповідний схемою переміщення кінцівки в просторі, формується в основному в PMv і він незалежний від вибору кінцівки, використовуваної для виконання рухового акту [138, 141]. Ймовірно, надалі процес латералізації руху забезпечується активністю контралатеральної PMd і SMAcon [142]. Потім по еферентних каналах сигнал надходить в SVLips, де активність нейронів зубчастого ядра забезпечує ініціацію руху, а в латеральних відділах мозочка відбувається синтез пропріоцептивних аферентних даних і формується необхідна координація активації сукупності м'язів. З SVLips через вентролатеральне ядро таламуса сигнал надходить до соматотопічно організованої M1S1con. Звідти по

пірамідному шляху він передається на підконтрольні альфа-мотонейрони вентральних рогів спинного мозку, які безпосередньо керують скороченнями відповідних м'язів [141].

Як впливає з таблиці 3.3, при виконанні більш складних рухів *активуються* ділянки асоціативної соматосенсорної кори (S2con). Це, ймовірно, пов'язано з тим, що в даному випадку необхідна передача інформації від мереж, що забезпечують первинне запам'ятовування послідовності рухів, до мереж, відповідальним за вироблення плану їх виконання. Зазначена передача здійснюється за участю нейронів премоторної кори.

Таким чином, аналіз топографії активуються структур головного мозку дозволив виявити ряд відмінностей між наборами нейронних мереж, що беруть участь у виконанні різних за складністю рухів.

Для виконання різних функцій окремі ділянки головного мозку об'єднуються в нейронні мережі за допомогою формування *функціональної зв'язаності*. При аналізі функціональної структури окремих вузлів DMN з використанням методу MACM (coordinate-based meta-analytic modeling) було показано, що дефолтна нейронна мережа функціонально гетерогенна: зони PCC → mPFC → PCC і LIPL → RIPL в цій мережі формують окремі «петлі» [143]. Зона PCC в межах DMN є сполучною ланкою [143, 144].

Аналіз отриманих даних дозволив нам виявити такі функціональні відмінності окремих вузлів DMN (див. Таблицю 3.3). Вважається, що нейрони медіофронтального і верхньолобовового відділів поясної звивини (mPFC) залучені в обробку інформації, яка несе емоційне навантаження, а нейрони дорсолатеральних відділів тім'яної кори (RIPL і LIPL) задіяні в виконання рухових завдань, що вимагають підвищеної уваги [143]. Гао і співавтори [144] показали, що окремі ланки DMN зазнають динамічних змін при перемиканні зі стану спокою на виконання моторного завдання. Залежно від початкових умов, тобто від послідовності станів (спокій – виконання завдання або навпаки, виконання завдання – спокій), візуалізуються ділянки або активації, або

деактивації, причому зворотно, синхронно з виконанням окремих завдань, і зі збереженням топографічної приналежності [144].

Результати аналізу частотного спектра флуктуацій BOLD-сигналу дозволяють припустити, що обидві розглянуті нейронні мережі – сенсомоторна і DMN – функціонують одночасно, але для кожної з них існують пряма (для сенсомоторної мережі) і зворотна (для DMN) кореляційні залежності між змінами BOLD-сигналу і успішністю виконання моторного завдання.

### **3.2.4. Висновки до підрозділу 3.2.**

При ускладненні рухових завдань спостерігається закономірне зростання рівня активації та збільшується площа залучених у контроль руху ділянок головного мозку, а при найбільш складнокоординованих рухах центральну роль бере на себе вентральна премоторна кора. Амплітуда BOLD-сигналу і обсяг ділянок активації в ділянці первинної сенсомоторної зони зростають в міру ускладнення рухової завдання. У мозочку амплітуда BOLD-сигналу збільшується при виконанні завдань, що вимагають більшої координації активності різних м'язів. При виконанні серії рухових завдань різної складності, об'єднаних в блок, одночасно з процесом деактивації в певних вузлах DMN формуються патерни функціональної зв'язаності, які не залежать від виконання цих завдань.

Результати даного розділу опубліковані в роботі:

Omel'chenko A. N., Rozhkova Z. Z. Characteristics of fMRI patterns during the performance of hand and finger movements of different complexity / *Neurophysiology* – 2016 – №1 (48) – P.23-30.

### **3.3 Гендерні особливості активації та деактивації головного мозку людини при виконанні руху пальців**

Наразі відомо, що у чоловіків та жінок спостерігаються відмінності функціональної організації головного мозку [145], а також його об'єму [146, 147]. Хоча значних відмінностей в «індексі гірфікації» і розмірах мозолистого тіла у різних статей знайдено не було [148]. Вважається, що статеві відмінності в поведінці людини демонструють адаптаційну взаємодоповнюваність: у чоловічій статі більш розвинені рухові функції та орієнтація в просторі, в той час як у жіночій статі більш розвинена пам'ять та соціальне пізнання [149]. Велика кількість досліджень свідчить на користь більшої міжпівкулевої асиметрії у чоловічій статі, тоді як у жінок подібна асиметрія не спостерігається або значно менше виражена [148]. В супратенторіальних зонах головного мозку у жінок вища міжпівкулева функціональна зв'язаність, тоді як у чоловіків – вища внутрішньопівкулева зв'язаність [149]. В субтенторіальних ділянках мозку вказана статева залежність є оберненою. Слід відмітити наявність анатомічної асиметрії головного мозку у право- чи ліворуких чоловіків, яка не спостерігається у жіночій статі. У праворуких чоловіків було знайдено значно глибшу центральну борозну лівої півкулі головного мозку, в порівнянні із правою півкулею, хоча як уже зазначалося у жінок подібної міжпівкулевої асиметрії знайдено не було [150]. Деякі із захворювань головного мозку теж характеризуються статевою залежністю. Наприклад розсіяний склероз та хвороба Альцгеймера – частіше зустрічаються у жіночій статі ніж у чоловічій, тоді як аутизм, хвороба Паркінсона частіше зустрічаються у чоловіків [146, 151]. Варто зазначити, що дослідження статевих відмінностей будови та функцій головного мозку давно викликають суперечки. Зокрема з приводу того, чи внутрішні відмінності в структурі головного мозку чоловіків та жінок призводять до стереотипної поведінки. Останнє може вважатися так званим «нейросексизмом» [152].

Було досліджено дві групи здорових праворуких волонтерів віком 20-39 років з використанням методики описаної в 2.2.1. До групи 1 (Гр1) ввійшли 6

волонтерів чоловічої статі, а до групи 2 (Гр2) ввійшли 6 волонтерів жіночої статі зі стабільним гормональним фоном.

### 3.3.1 Топографія зон активації і деактивації при виконанні рухового завдання чоловіками і жінками

З аналізу фМРТ даних Гр1 та Гр2 було знайдено ділянки *активації* та *деактивації*. Було знайдено загальну для Гр1 та Гр2 схему активації ділянок головного мозку. У лівій півкулі головного мозку у всіх волонтерів Гр1 та Гр2 ділянки активації були виявлені в ділянці середньої третини пре-, зацентральної звивин і центральної борозни (Рис. 3.3.1), в ділянці дорсальних відділів присередньої поверхні верхньої лобової звивини і в правій півкулі мозочка (в ділянці чотирикутної і півмісяцевої часточок).

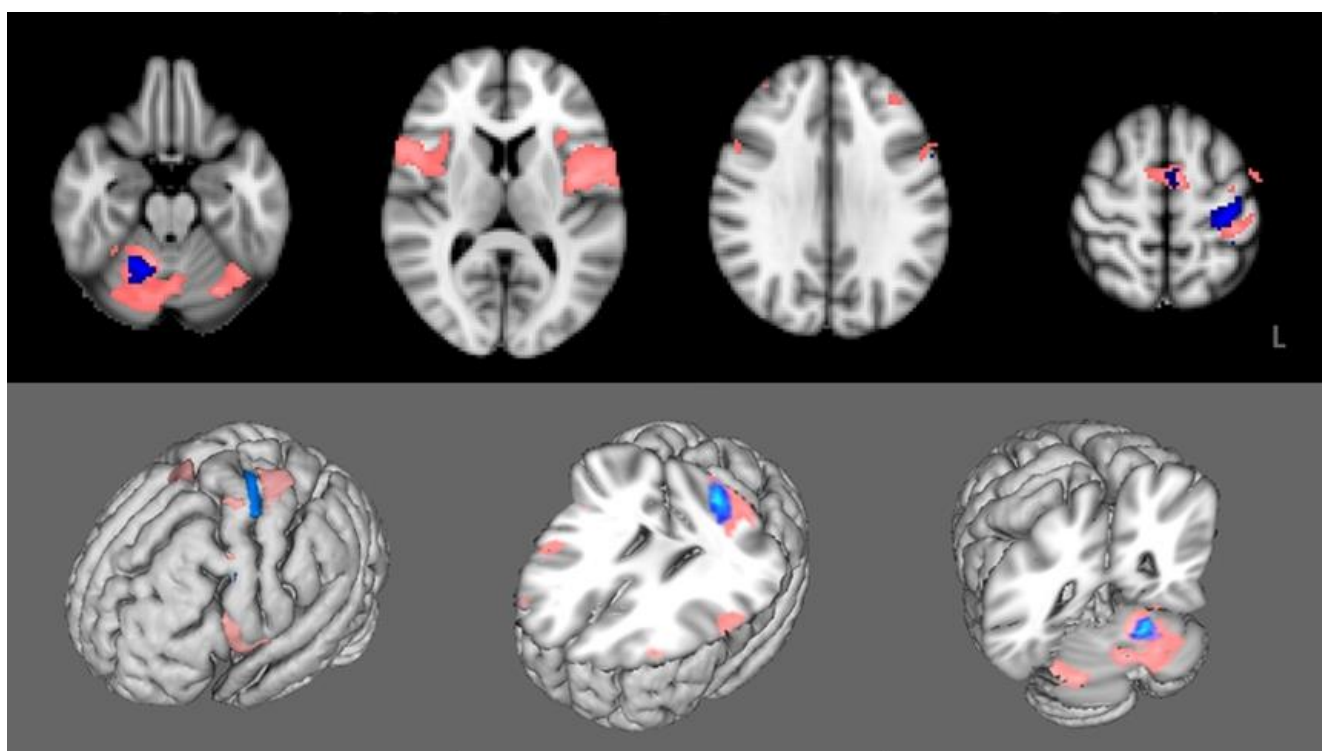


Рисунок 3.3.1. Активація у чоловіків Гр1 (блакитним) та жінок Гр2 (рожевим).

Було знайдено відмінності в активації головного мозку в Гр1 та Гр2, зокрема – додаткову до описаної активацію ділянок головного мозку в Гр2.

Додатково в Гр2 активувались дорсокаудальний відділ нижньої лобової звивини та ділянка кори в ділянці середньої третини середньої лобової звивини правої півкулі головного мозку та ділянка лівої півкулі мозочка (Рис. 3.3.1). Було визначено статеві відмінності в загальному об'ємі активації. В Гр1 загальний об'єм активації склав  $17.6 \text{ см}^3$ , в Гр2 об'єм активації був  $53.1 \text{ см}^3$ . В Гр1 та Гр2 було знайдено кореляцію загального об'єму активації та максимальної зміни BOLD МР-сигналу (Рис. 3.3.2). Отже, результати дослідження свідчать, що в чоловіків та жінок активувались первинна сенсомоторна кора, додаткова моторна ділянка контралатеральної півкулі та іпсилатеральна півкуля мозочка.

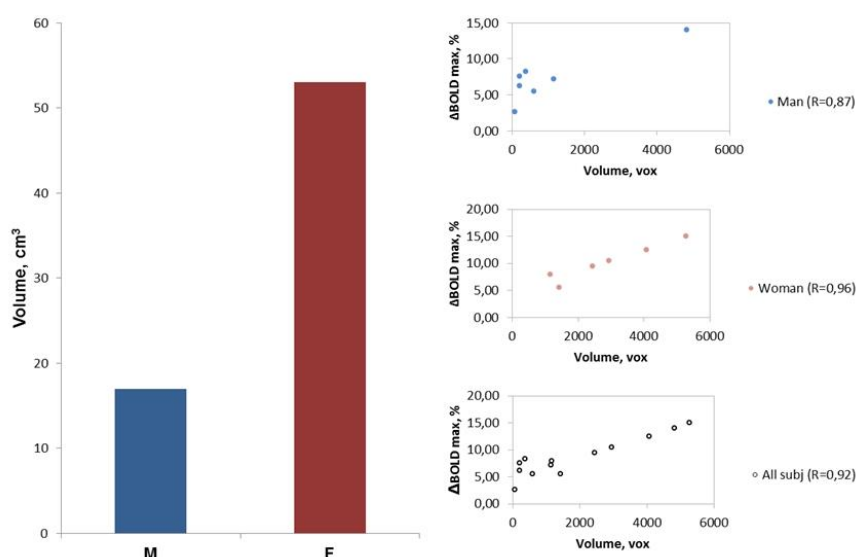


Рисунок 3.3.2. Об'єм активації у чоловіків Гр1 та жінок Гр2 і кореляція з максимальною зміною BOLD МР-сигналу.

Для Гр1 і Гр2 було знайдено характерні ділянки *деактивації* в ділянці передклина, задньої частини поясної звивини, присередніх ділянок верхньої лобової звивини та нижніх тим'яних часточок білатерально (Рис. 3.3.3). У волонтерів Гр1 було знайдено деактивацію середньої частини пре- та зацентральної звивини та центральної бороди правої півкулі, а також мигдалеподібного тіла лівої півкулі (-26, -16, -18, MNI152).

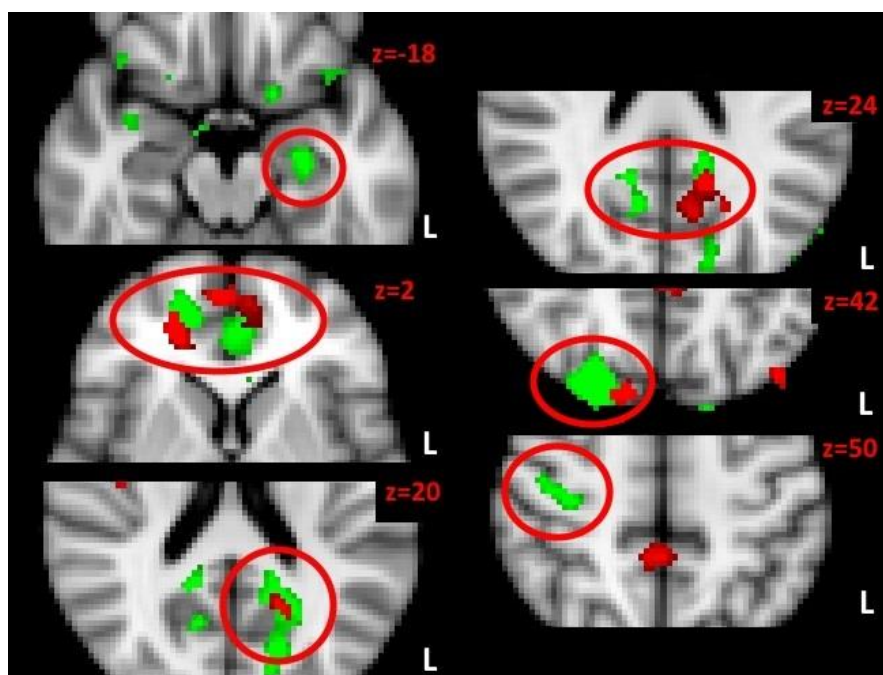


Рисунок 3.3.3. Ділянки деактивації у чоловіків Гр1 (зелений) та жінок Гр2 (червоний).

### 3.3.2. Аналіз і обговорення топографії зон активації і деактивації при виконанні рухового завдання чоловіками і жінками

Відомо, що у чоловіків та жінок спостерігаються структурні відмінності мигдалеподібного тіла, а саме його розмір та щільність рецепторів статевих гормонів [153]. Праве та ліве мигдалеподібні тіла є ключовими вузлами нейронної мережі, яка відповідає за обробку емоцій. Також вказується на важливу роль мигдалеподібного тіла в кодуванні та відповіді на позитивні та негативні стимули [153]. Вважається, що жінки більш емоційно лабільні від чоловіків. В стресових ситуаціях чоловіки здатні регулювати негативні емоції з меншим залученням свідомих когнітивних функцій, за рахунок більшого використання автоматичного регулювання емоцій. З іншого боку, жінки можуть більше використовувати позитивні емоції для переоцінки негативних емоцій [154]. Жінки можуть компенсувати вплив негативних відчуттів збільшенням позитивних емоцій, і, таким чином, не проявляти ніяких змін у відповідях мигдалеподібних тіл, але за їх особистими показами свідчити про зниження негативних емоцій. В той же час,

чоловіки демонструють більш значне зниження в активності мигдалеподібного тіла при регулюванні емоцій, що також супроводжується зниженням контролюючої активності префронтальної кори під час когнітивного залучення для регулювання емоцій [150]. Дослідження активності мигдалеподібного тіла при больових сприйняттях свідчать, що його деактивація вказує на наявність когнітивної стратегії спрямованої на адаптацію до болісної події. Зміни в активності мигдалеподібного тіла при болісних відчуттях можуть бути частиною механізму зменшення пов'язаної з болем стресової реакції [155].

В жінок було знайдено додаткові ділянки активації кори правої лобової частки. Таким чином ми можемо припустити, що оточення в середині МРТ сканера чи постійна підвищена увага під час дослідження фМРТ можуть викликати додаткову емоційну відповідь, яка проявляється у різних статей по різному і змінює рисунок активації та деактивації головного мозку.

### **3.3.3. Висновки до підрозділу 3.3.**

Результати даного дослідження надають нові докази в статевих відмінностях функціональної організації кори головного мозку. Користуючись наведеними даними можливо проводити корекцію в інтерпретації результатів дослідження активації головного мозку в осіб різних статей.

Результати даного розділу опубліковані в:

Omelchenko O., Rozhkova Z., Makarchuk M. Gender differences in brain activation during movements: fMRI study / 2015, Kyiv, 5th Conference of Young Scientists, September 23, 2015. Book of abstracts, P.138.

Omelchenko O., Rozhkova Z., Makarchuk M. 2016. Gender related peculiarities of amygdala deactivation during movements. European Congress of Radiology, 2016. <https://doi.org/10.1594/ecr2016/c-1342>.

## РОЗДІЛ 4.

### АКТИВАЦІЯ ТА ДЕАКТИВАЦІЯ КОРИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ВИКОНАННІ РУХІВ ЗА УМОВ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ

#### 4.1. Особливості фМРТ візуалізації церебрального контролю рухів пальців при гострому порушенні мозкового кровообігу

Гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК), або мозковий інсульт, на сьогоднішній день є однією з основних причин смертності та інвалідизації дорослого населення, поряд із серцево-судинними і онкологічними захворюваннями. В Україні сумарні показники смертності, як результату мозкового інсульту, збільшуються, що, частково, пов'язано зі старінням нації. Інсульт посідає перше місце серед причин стійкої втрати працездатності, так як інвалідизація після ГПМК становить 30-50% хворих [156, 157]. Найчастіше, пацієнти, хоча б частково, відновлюють порушені внаслідок ішемії функції протягом 3 місяців, але до вихідного компенсованого рівня порушені функції повертаються лише у 25% хворих [158]. Рухові порушення є одними з найпоширеніших при ГПМК. Своєчасна діагностика ураження рухової нейронної мережі, а також подальше спостереження за її відновленням при лікуванні інсульту здатне поліпшити прогноз і уточнити тактику лікування.

Метод фМРТ широко застосовується в клінічних і фундаментальних дослідженнях, зокрема і при вивченні інсульту [8]. Однак, застосування методу BOLD фМРТ вимагає збереження нейроваскулярного спряження і мозкової авторегуляції (процесу корекції локального церебрального кровотоку в рамках нейроваскулярної одиниці нейрон-астроцит-ендотеліоцит, у відповідь на нейронну активацію в головному мозку), які можуть бути фізіологічно порушені на ранніх стадіях інсульту [159]. Реабілітація пацієнтів при інсульті є одним з важливих чинників у відновленні порушених функцій, а картування кіркової репрезентації рухових центрів здатне об'єктивізувати процес нейрореабілітації. Таким чином, використання фМРТ в дослідженні змін кіркової репрезентації

рухових зон здатне поліпшити діагностичні можливості сучасних методів МРТ нейровізуалізації. Але вплив патофізіологічних змін, які виникають при ГПМК на характеристики фМРТ відповіді і загальну картину активації головного мозку залишається багато в чому малодослідженим.

Було досліджено п'ять груп волонтерів: група 1 (G1) складалася з 18 осіб без ознак неврологічних розладів (9 чоловіків, 9 жінок у віці від 45 до 73 років), група 2 (G2) складалася з 3 пацієнтів з ГПМК (перші 48-72 години), у яких кірково-підкіркове вогнище ішемії було розташоване в ділянці центральної борозни лівої півкулі (1 чоловік, 2 жінки, у віці від 49 до 62 років) (рис. 4.1.1, а), група 3 (G3) складалася з 3 пацієнтів з ГПМК, у яких вогнище ішемії було розташовано в білій речовині лівої півкулі (2 чоловіки, 1 жінка, у віці від 55 до 67 років) (рис. 4.1.1, б), група 4 (G4) складалася з 3 пацієнтів з ГПМК, у яких вогнище ішемії було розташоване в правій півкулі мозочка (2 чоловіки, 1 жінка, у віці від 55 до 67 років) (рис. 4.1.1, в), група 5 (G5) складалася з 2 пацієнтів з ГПМК (перші 24-48 години), у яких кірково-підкіркове вогнище ішемії було розташоване в ділянці надкрайової звивини лівої півкулі (1 чоловік, 1 жінки, у віці від 56 та 58 років) (рис. 4.1.1, г). За даними попереднього клінічного огляду у пацієнтів G2, G3 та G5 спостерігалися незначні рухові порушення правої верхньої кінцівки. У пацієнтів G4 рухових порушень не спостерігалось. У пацієнтів G2, G3, G4, G5 спостерігалось ЧСС = 67-80, ЧДД = 16-19, АТ = 110-145 / 60-80, SpO<sub>2</sub> = 97-99%. За даними УЗД у пацієнтів G2, G3, G4, G5 спостерігалось легке зниження цереброваскулярної реактивності.

Пацієнтам було проведено МРТ дослідження в режимі дифузійно-зважених зображень (DWI) ( $b = 1000$ ). Локалізація вогнищ ішемії визначалася по DWI (рис. 4.1.1). Також було проведено аналіз карт розподілу вимірюваних коефіцієнтів дифузії (apparent diffusion coefficient, ADC) [160]. Функціональне МРТ дослідження рухових функцій було проведено за методикою описною в пп. 2.2.1. в перші 24-72 години після постановки клінічного діагнозу у віддаленій фазі інсульту, а для одного пацієнта G5 також повторно через 30 днів.

#### 4.1.1. Вплив розташування вогнища ішемії головного мозку на топографію зон активації і деактивації при виконанні руху пацієнтами з ГПМК

Результати проведеного МРТ дослідження дозволили нам оцінити морфологічні, дифузійні і функціональні характеристики головного мозку обстежених груп пацієнтів. На DWI було виявлено зони різко гіперінтенсивного МР-сигналу (рис. 4.1.1). Подальший аналіз зазначених ділянок свідчить про зниження в них ADC-коефіцієнтів дифузії у пацієнтів G2, G3, G4 і G5. Значення ADC в цих зонах у пацієнтів G2, G3, G4 і G5 склали  $0.3-0.4 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ , в порівнянні з гомологічними ділянками в G1:  $0.8-1.2 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ .

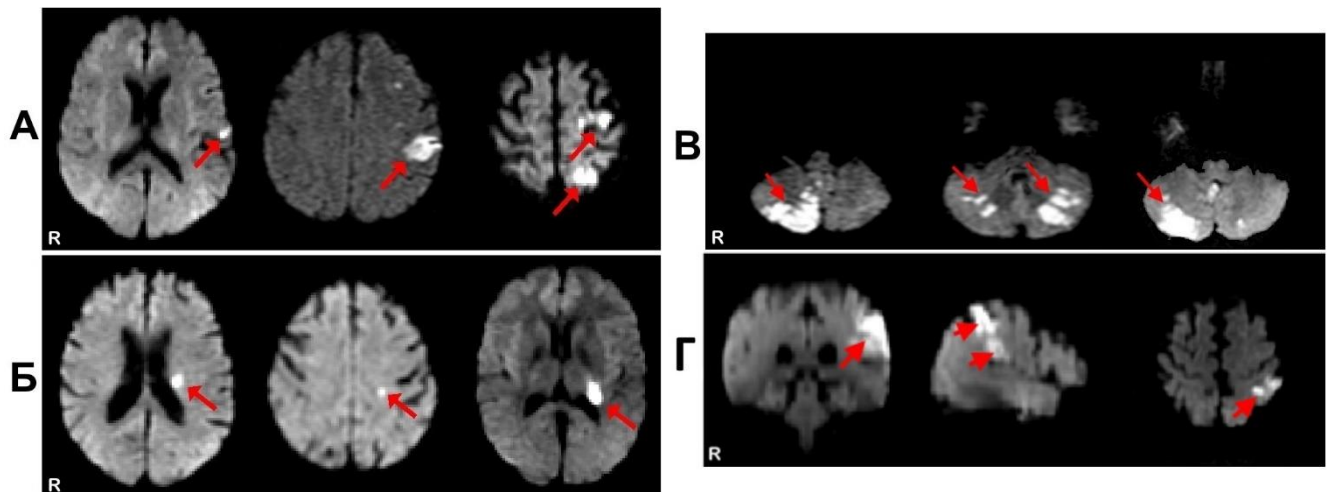


Рис. 4.1.1. Дифузійно-зважені МР-зображення ( $b = 1000$ ) вогнищ ішемії: *а* – пацієнти групи G2, вогнища ішемії розташовані кірково-підкірково в ділянці центральної борозни, *б* – пацієнти групи G3, вогнища ішемії розташовані в білій речовині лівої півкулі головного мозку, *в* – пацієнти групи G4, вогнища ішемії розташовані в правій півкулі мозочка, *г* – пацієнти групи G5, вогнища ішемії розташовані і в ділянці надкрайової звивини лівої півкулі головного мозку.

Дані фМРТ свідчать про наявність характерного для всіх обстежених груп малюнка активації головного мозку. У пацієнтів G1, G2, G3, G4 і G5 було виявлено чотири топографічно подібних кластери активації. Зони активації були розташовані в ділянці середнього коліна центральної борозни лівої півкулі, в

ділянках пре- і зацентральної звивин, що функціонально відповідає первинній ділянці сенсомоторної кори (M1S1con), присередньої поверхні дорсальної частини лівої верхньої лобової звивини – додаткова моторна ділянка премоторної кори (SMA), правої півкулі мозочка і хробака мозочка, зокрема чотирикутної і півмісяцевої часточок правої півкулі, ділянці зубчастого ядра мозочка (CBLips), в ділянці нижньої частини лівої надкрайової звивини – вентральна премоторна кора (PMv) (рис. 4.1.2, *a*).

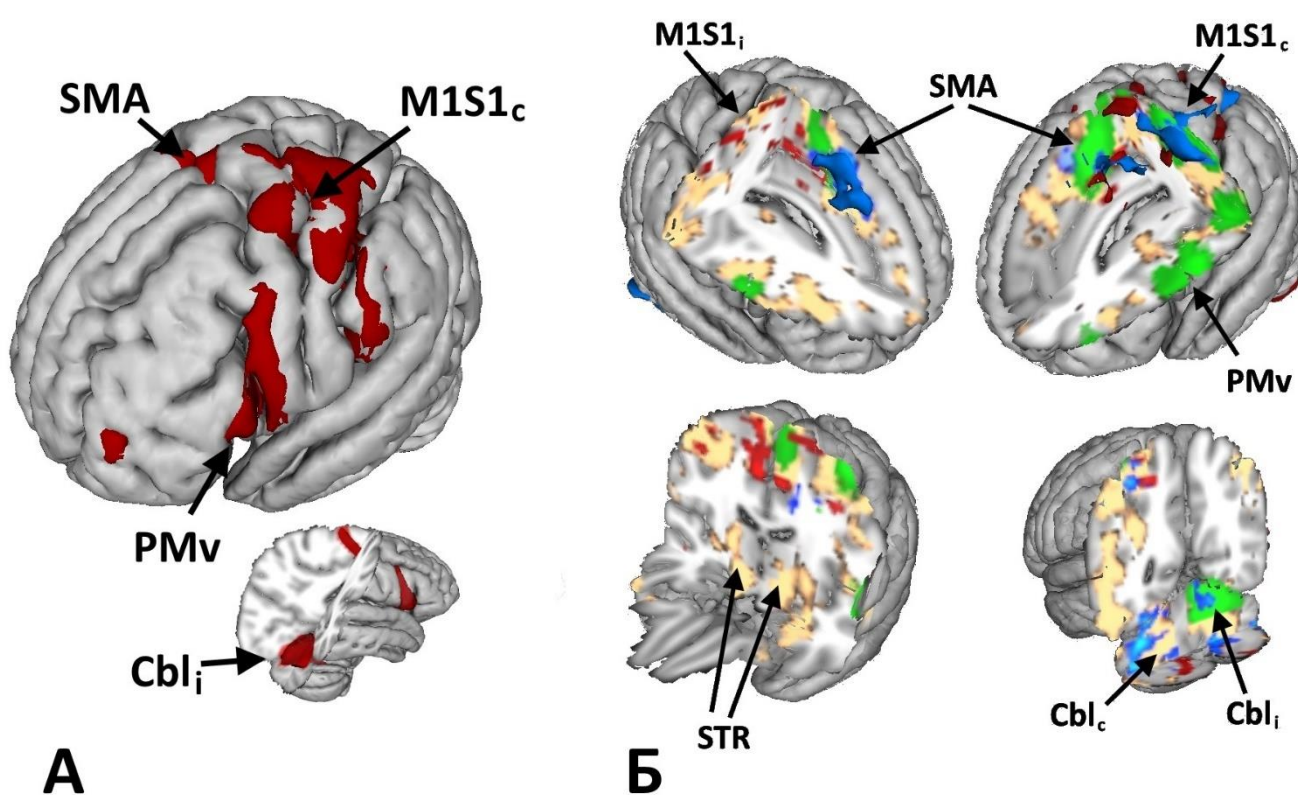


Рис. 4.1.2. Візуалізація активації головного мозку. *A* – загальна для груп G1, G2, G3, G4, G5 топографія зон активації головного мозку при виконанні рухового завдання; *б* – активації кори головного мозку при виконанні рухового завдання в різних групах (при  $Z \geq 2.3$ ,  $P = 0.01$ ). G1 (зелений колір), G2 (червоний колір) і G3 і G5 (синій колір), G4 (жовто-коричневий колір). M1S1con – контралатеральна первинна сенсомоторна ділянка, SMA – додаткова моторна ділянка, PMv – вентральна премоторна ділянка, Cbl<sub>i</sub> – іпсилатеральна півкуля мозочка.

Також в групах G2, G3, G4 і G5 крім описаного топографічного малюнка активації було виявлено додаткову активацію окремих ділянок головного мозку (рис. 4.1.2, б). У пацієнтів G2 у відповідь на виконання рухового завдання активувалися значні ділянки кори обох півкуль. Зокрема, додатково до описаної загальної картини зони активації були розташовані в іпсилатеральній первинній сенсомоторній ділянці (M1S1ips), лобово-тім'яній та премоторній корі, мозочку – білатерально (CBLips і CBLcon). У пацієнтів G3 і G5 додатково активувалася верхнятім'яна часточка лівої півкулі головного мозку. Також у G3 і G5 було виявлено білатеральну активацію в обох півкулях мозочка. У пацієнтів групи G4 також спостерігалася розширення топографії активації. Додатковою до загального описаного малюнку активації (рис. 4.1.2, а) також активувалися ділянки іпсилатеральної первинної сенсомоторної ділянці (M1S1ips), хоча контралатеральна M1S1con і не була пошкоджена внаслідок ішемії (рис. 4.1.2, б). У групі G4 також спостерігалася активація субталамічного регіону білатерально (STR).

#### **4.1.2. Вплив ішемічного ураження надкрайової звивини лівої півкулі на топографію активації головного мозку при аудіо-моторній трансформації**

Для волонтерів G1 і пацієнтів G5 також було досліджено активацію головного мозку під час аудіомоторної трансформації. При аудіомоторній трансформації у G1 було виявлено ділянки активації в ділянці надкрайової звивини та верхньотім'яної часточки, задньої частки середньої лобової звивини лівої півкулі, задньої частки присередньої поверхні верхньої лобової звивини, передклина, середньої скроневої звивини обох півкуль. Таким чином було знайдено активацію вентральної премоторної кори та нижньотім'яної кори – ділянок, які відносять до системи дзеркальних нейронів, лівої півкулі. У пацієнтів G5 зона ішемії перекривала ділянку надкрайової звивини, нижньотім'яної часточки і перекривалася із ділянками активації при аудіомоторній трансформації в нормі (рис. 4.1.3, а).

У пацієнтів групи G5 було знайдено активацію скроневої частки лівої півкулі головного мозку. Ділянок активації, характерних для дзеркальних нейронів лівої півкулі, як у G1, знайдено не було. Натомість, було виявлено активацію надкрайової звивини та верхньотім'яної часточки правої півкулі (рис. 4.1.3). При дослідженні волонтера G5 через 30 днів, було знайдено більші за площею ділянки активації надкрайової звивини та верхньотім'яної часточки правої півкулі. Отже можна говорити, про пластичні зміни і міграцію ділянок активації з ураженої півкулі до непошкодженої.

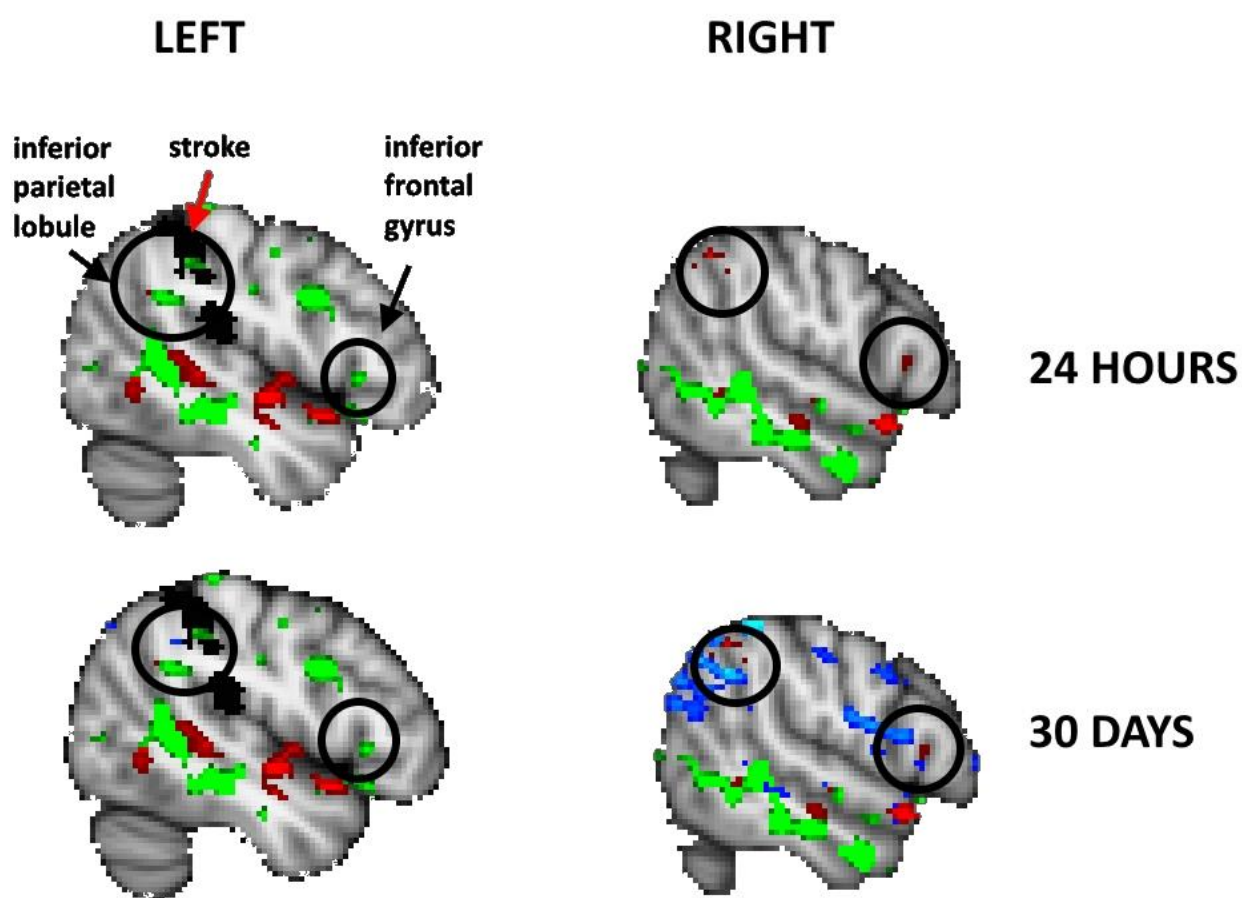


Рис. 4.1.3. Результати фМРТ аналізу активації головного мозку при аудіомоторній трансформації у G1 (зелений колір) і G5 протягом 24 годин після проявів симптомів (червоний колір) та через 30 днів (синій колір). Зона ішемії вказана чорним кольором.

Окремо варто відзначити, що у всіх обстежених групах спостерігалися зони активації прилеглі до гіперінтенсивних на DWI вогнищ (рис. 4.1.4). Просторове співвіднесення карт активації з DWI зображеннями свідчить про часткове їх перекривання. Але в точках найвищої інтенсивності DWI МР-сигналу не було виявлено кореляції зміни BOLD-сигналу з виконанням рухового завдання ( $Z = 0$ , рис. 4.1.3). У той же час аналіз фМРТ даних в прилеглих до описаних вогнищ зонах свідчить про кореляцію змін BOLD-сигналу з виконанням руху – рухової активації ( $Z > 2.3$ ,  $P = 0.01$ , рис. 4.1.3). Таким чином, ділянка кори мозку, що характеризується максимальним обмеженням дифузії і має найбільш гіперінтенсивні на DWI характеристики МР-сигналу, не є функціонально придатною. У той же час, менш гіперінтенсивні на DWI зони головного мозку, які можуть бути інтерпретовані як зони ішемії, здатні активуватися і виконувати свою функцію.

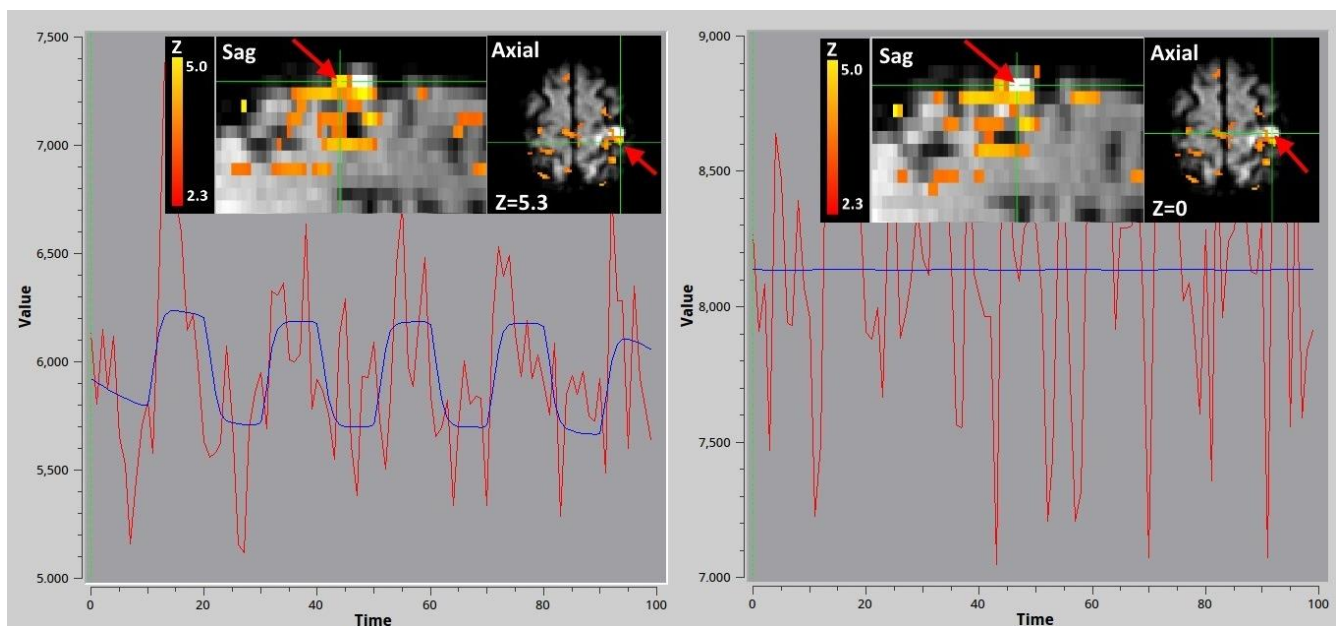


Рис. 4.1.4. Зміна BOLD МР-сигналу в зонах активації біля вогнищ ішемії (ліворуч) і в самому вогнищі (праворуч). У точках найвищої інтенсивності DWI МР-сигналу зміна BOLD-сигналу не корелює з парадигмою рухового завдання, в той час коли в зонах тісно прилеглих до цих вогнищ спостерігається кореляція, що видно з графіків зміни МР-сигналу. На графіках червоною лінією позначено зміна BOLD МР-сигналу, синьою – співпадіння з моделлю рухової парадигми.

Аналіз зміни BOLD МР-сигналу в кластерах активації досліджених груп G1, G2, G3, G4 і G5 свідчить, що усереднена амплітуда становила близько  $A_{cp} \approx 1.1\%$  (при  $Z \geq 2.3$ ). Також подібним був діапазон зміни BOLD МР-сигналу в досліджених групах і склав  $\Delta A \approx 0.5\% \div 2.1\%$ . Результати аналізу розподілу статистичних показників по кластерах активації (при  $Z \geq 2.3$ ) досліджених груп свідчить, що  $Z_{cp} \approx 3.4$ , а діапазон зміни Z-показників становить  $\Delta Z = 2.3 \div 5.0$ . Таким чином, у всіх досліджених групах при активації спостерігається співставна зміна амплітуди BOLD МР-сигналу. Отримані нами дані про амплітуду зміни МР-сигналу в ділянках активації (1-2%), збігаються з даними літератури, і складають порівнянні значення зі змінами МР-сигналу отриманими на приладах МРТ такої ж напруженості магнітного поля (1-3%) [114].

#### **4.1.3. Аналіз і обговорення впливу розташування вогнища ішемії головного мозку на топографію зон активації, деактивації і аудіо-моторної трансформації при виконанні руху пацієнтами з ГПМК**

Поширена нейронна мережа в головному мозку людини, яка контролює рухову активність, складається з первинних (M1S1c) і вторинних (PMv, PMd, SMA) рухових, а також вищих асоціативних ділянок (острівець, скронева, кутова звивини), пірамідної і екстрапірамідної системи [141]. За допомогою фМРТ можна візуалізувати активацію всіх вищевказаних зон при виконанні рухових завдань. У нашому дослідженні в групах G1, G2, G3, G4, G5 ми спостерігали схожу картину активації, що свідчить про достовірність візуалізації основних вузлів рухової мережі головного мозку методом фМРТ при ГПМК.

Виконання руху, супроводжується процесом сонсо-моторної інтеграції систем кіркового контролю аферентних та еферентних потоків інформації, для точної корекції помилок в реальному часі [161]. Однією із нейронних систем, які приймають участь в сенсо-моторній інтеграції є мережа дзеркальних нейронів – ділянок лобової та тім'яної часток головного мозку [21, 162]. Дорсальні зони нижньої лобової і надкрайової звивин контролюють виконання руху та його

копіювання при спостереженні [21]. Аудіо-моторна трансформація, як модель сенсо-моторної інтеграції, може використовуватись в картуванні вищих рухових функцій головного мозку в нормі та при патології [163]. Ураження будь-якої з описаних ділянок контролю виконання руху може призводити до порушення моторних функцій людини. Ураження може мати місце внаслідок різних патологічних процесів, зокрема і внаслідок гострого порушення мозкового кровообігу.

Нервова тканина, яка залишилася збереженою після ішемії внаслідок ГПМК, здатна до реорганізації для відновлення втрачених функцій [164]. Розгальмовування частини кори головного мозку може призводити, до надмірної активації ділянок нейронних мереж, які в нормі залучені до виконання фізіологічних функцій, а також додаткових ділянок, які покликані компенсувати функції пошкодженої внаслідок ішемії кори [165]. Існуючі дані свідчать, що збільшення активації відбувається в декількох ділянках, зокрема в додатковій моторній ділянці і гомологічних контралатеральних ділянках [166]. Таким чином, розширення топографії активації кори головного мозку в групах G2, G3, G4, G5 ймовірно свідчить про пластичні, компенсаторні зміни, а також про можливу зміну балансу збудження і гальмування в окремих її ділянках.

Метод BOLD фМРТ здатний відобразити зміну магнітних властивостей тканини головного мозку внаслідок зміни перфузії тканини мозку і зміни локального співвідношення концентрацій діа-/парамагнітного окси-/деоксигемоглобіну в крові. Інтерпретація змін інтенсивності МР-сигналу на T2\*-зважених BOLD фМРТ зображеннях, як активації відповідних ділянок мозку, здійснюється завдяки проведеному кореляційному аналізу даних фМРТ виконанням парадигми завдань. При кортикальній активації, викликаній глутаматом, відзначається локальне збільшення утилізації глюкози в астроцитах. Таким чином, глутамат-індуковане споживання глюкози і вироблення лактату в астроцитах є прямим механізмом забезпечення життєдіяльності нейронів [14]. Фізіологічно, з'єднувальною ланкою між активацією нейронів і судинною відповіддю є процес нейроваскулярного спряження. Астроцити виконують

важливу роль в енергетичному метаболізмі мозку і функціонуванні глутаматної системи [159]. Вони приймають участь в забезпеченні нейронів енергетичними субстратами у відповідь на збільшення синаптичної активності, приймаючи активну участь в процесі нейроваскулярного спряження і BOLD відповіді [78]. Метою нейроваскулярного спряження між нейронами, астроцитами і судинами є регулювання енергетичного потоку при нейрональній активації.

Патогенез церебральної ішемії призводить до зниження енергопродукції аеробного і активації анаеробного шляху метаболізму глюкози, порушення транспорту іонів через мембрани. Відсутність внутрішньоклітинного кисню – кінцевого акцептора електронів – знижує активність окисно-відновних процесів в дихальній ланцюга і призводить до зниження енергозабезпеченості тканини [167]. У той же час, важливим моментом патогенезу церебральної ішемії є зміна позаклітинної концентрації глутамату, що ініціюється аноксичною деполаризацією нейронної мембрани. Різке збільшення концентрації іонів  $K^+$  в позаклітинному просторі призводить до підвищеного викиду глутамату і аспартату в синаптичну щілину (з одночасним зниженням їх поглинання) і набуханням астроцитів, яке може викликати метаболічні зміни [168]. Відсутність зміни BOLD-сигналу в ділянках значного обмеження дифузії води (гіперінтенсивних на DWI) свідчить про ймовірне порушення нейронної активності, нейроваскулярного спряження або судинної BOLD-відповіді. Виходячи з описаних даних (рис. 4.1.4) і даних літератури [8], фМРТ візуалізація в зонах ішемії може бути зміненою або відсутньою, що вимагає обережного ставлення при інтерпретації подібних результатів.

#### **4.1.4. Висновки до підрозділу 4.1.**

Було показано, що метод фМРТ дозволяє візуалізувати основні зони церебрального рухового контролю при їх частковому ураженні внаслідок ішемії при ГПМК. Зокрема, амплітуда зміни МР-сигналу в ділянках активації складає 1-2%, що відповідає таким же в нормі. Церебральний контроль виконання руху при

ішемічному ураженні внаслідок ГПМК ділянок головного мозку відповідальних за руховий контроль вимагає залучення додаткових ділянок кори і підкірки, та може мігрувати в аналогічні ділянки контралатеральної півкулі. При ішемічному ураженні внаслідок ГПМК ділянок головного мозку відповідальних за руховий контроль зони активації можуть спостерігатися поблизу вогнищ з обмеженою дифузією протонів води (гіперінтенсивних на DWI), можуть спостерігатися в контралатеральній, до ураженої, півкулі, але, очевидно, не в ядрі інфаркту мозкової речовини. У пацієнтів з ішемією ділянок первинної моторної кори у відповідь на виконання рухового завдання, додатково до загальної картини, зони активації були розташовані в іпсилатеральній первинній сенсомоторній ділянці, лобово-тім'яній та премоторній корі, мозочку – білатерально. Було показано пластичні зміни системи дзеркальних нейронів і міграцію ділянок активації надкрайової звивини та верхньотім'яної часточки з лівої (ураженої) до правої півкулі протягом 30 днів із моменту ішемії.

Результати даного розділу були опубліковані в роботі:

Омельченко О. М., Макарчук М. Ю. Активация кори головного мозга при выполнении рухового завдання у осіб з гострим порушенням мозкового кровообігу / *ScienceRise: Biological Science*» – 2018 – № 3 (12) – С.4-11.

#### **4.2. Особливості функціональної зв'язаності при фМРТ візуалізації ділянок скроневої частки при скронеvій епілепсії**

Епілепсія є хронічним неінфекційним розладом діяльності головного мозку, який характеризується повторюваними нападами у вигляді парціальних чи генералізованих судом [169]. Різноманітність проявів цього захворювання, раптовість розвитку нападів, тяжкі порушення свідомості і життєвих функцій трапляються у людей різного віку. Судомні напади, які є поширеними проявами епілепсії, можуть бути як короткочасними, так і довгостроковими, залежно від форми і тяжкості перебігу захворювання. Часто епілепсія є вродженою чи генетично зумовленою патологією головного мозку і має свій осередок виникнення – епілептогенну ділянку [10]. Латералізація патологічної електричної активності мозку характерна для більшості пацієнтів з епілепсією з переважанням лівобічних вогнищ в близько 70% випадків [170]. Пароксизмальні стани при СЕ вимагають складної диференційної діагностики та залучення нових сучасних методів дослідження, які могли б дати точну локалізацію вогнища епілептиформної активності, охарактеризувати особливості морфологічної структури головного мозку в цій ділянці і його функціональну топографію. Для цих цілей широко використовуються такі методи діагностики, як електроенцефалографія (ЕЕГ), магнітоенцефалографія і МРТ [171]. Зараз вивчається можливість використання методу фМРТ для безпосередньої діагностики вогнищ епілептиформної активності в головному мозку [172].

Було обстежено 8 пацієнтів (4 чоловіків, 4 жінки) віком від 19 до 49 років, які страждають на лівобічну СЕ. Діагноз і латералізацію було встановлено клінічно при використанні методу ЕЕГ. Було використано методику описану в п.п. 2.2.1.

#### 4.2.1. Вплив скроневої епілепсії на топографію активації, деактивації і функційної зв'язаності ділянок головного мозку при виконанні руху

В результаті аналізу методом ЗЛМ фМРТ-даних отриманих при виконанні рухів нами було виявлено чотири кластери *активації*. Зони активації знаходилися в середньому коліні центральної борозни лівої півкулі, в пре- і зацентральної звивинах (координати MNI152: -42,2, -18,7, 52,4) – первинна ділянка сенсомоторної кори (M1S1con), в ділянці присередньої поверхні дорсальної частини лівої верхньої лобової звивини (-4,9, -1,66, -53,9) – додаткова моторна ділянка премоторної кори (SMAcon), ділянках правої півкулі мозочка (16,3, -58,8, -20,1), зокрема чотирикутної і півмісяцевої часточок, зубчастого ядра мозочка (CBLips). Також було виявлено ділянку активації в нижній частині лівої надкрайової звивини (-58,6, -22,3, 21,7) – вентральна премоторних кора (PMVcon; див. рисунок). Усереднений загальний об'єм вокселів активації становив  $46,22 \text{ см}^3$ , при застосованому пороговому значенні  $Z \geq 2,3$ . Зміни МР-сигналу за кластерами активації 1,15% (SD = 0.17%). На ділянках активації в період виконання рухового завдання цей показник зростав поступово і досягав плато з максимальним значенням зміни сигналу 1,15% з  $\Delta t \approx 8 \pm 4 \text{ с}$ . Зниження в період спокою між виконанням рухів відбувалося поступово протягом  $\Delta t \approx 16 \pm 4 \text{ с}$  і сягало плато з максимальним значенням зміни сигналу в -1,15%. Отримані нами результати щодо амплітуди зміни МР-сигналу в ділянках активації (1-2%), збігаються з нашими дослідженнями волонтерів без ознак неврологічних розладів і даними літератури [48].

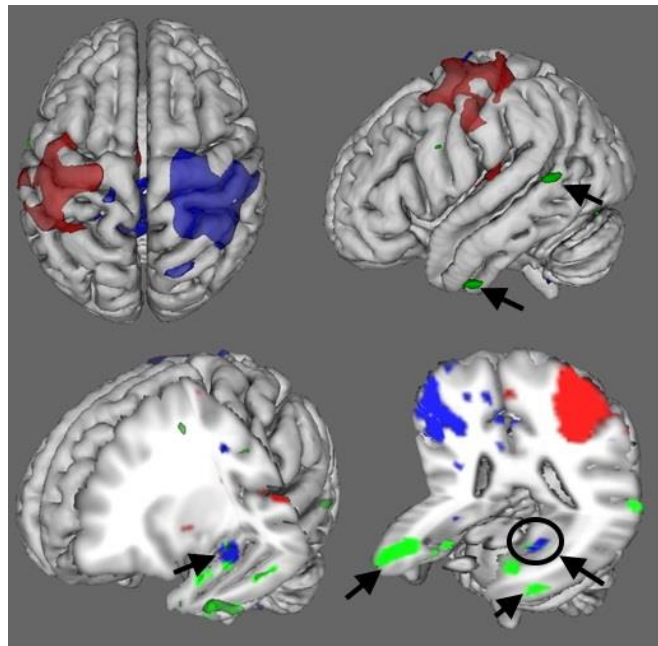


Рисунок 4.2.1. Результати аналізу функціональної магнітно-резонансної томографії. Червоний – зони активації, виявлені методом загального лінійного моделювання, синій – зони деактивації, зелений – зони функціональної зв'язаності ділянок головного мозку в стані спокою. Стрілками вказано функціональну зв'язаність зон скроневих часток – потенційно епілептогенну нейронну мережу. Колом обведена зона деактивації і підвищеної функціональної зв'язаності, яка відповідає морському конику лівої півкулі головного мозку

Аналіз *деактивації* кори головного мозку виявив зниження активності в ділянках пре-, зацентральної і кутових звивин правої (іпсилатеральної) півкулі головного мозку, а також морському конику лівої (контралатеральної) півкулі головного мозку і ділянках передклину обох півкуль (рис. 4.2.1). Передклин є сполучною ланкою в лімбічній системі, і відіграє важливу роль у перемиканні сигнальних інформаційних потоків між макроскопічними нейронними мережами головного мозку, зокрема при виконанні рухів [30].

Методом АНК результатів фМРТ, отриманих в стані спокою, виявлено *функціональну зв'язаність* ділянок переднього полюса нижньої скроневої звивини, заднього полюса середньої скроневої звивини, приморськоконикової звивини обох півкуль, а також морського коника лівої півкулі головного мозку.

Аналіз спектру коливань МР-сигналу в стані спокою в цій нейронній мережі становив  $0,1 \cdot 10^{-3}$  Гц, що виключає можливість артефактного походження цих ділянок підвищеної функціональної зв'язаності, накладення дихальних рухів або пульсацій від серцевої діяльності. Таким чином, нами було виявлено макроскопічну нейронну мережу, що існує в стані спокою. До її складу, крім ділянок кори скроневої частки головного мозку, входять приморськоконикові звивини і морський коник лівої півкулі головного мозку.

#### **4.2.2. Аналіз і обговорення впливу скроневої епілепсії на топографію функційної зв'язаності ділянок головного мозку при виконанні руху**

фМРТ у стані спокою може застосовуватися для пацієнтів з епілепсією і дає змогу отримати інформацію про порушення в нейронних мережах при різних епілептичних синдромах [173]. Нейронну мережу, через яку проходять швидкі електричні потенціали, виділяють як ідіопатичну генералізовану епілептичну [174]. На фМРТ-обстеженнях пацієнтів зі скроневою епілепсією в стані спокою більшість епілептогенних вогнищ виявлено в скронево-лобових частках [175, 176]. Епілептогенна нейронна мережа включає в себе такі ділянки скроневої частки: мигдалеподібне тіло, морський коник, приморськоконикову звивину, латеральну скроневу кору і провідні шляхи, а також таламус і орбітофронтальную кору [174]. Таким чином, знайдено функціональну зв'язаність скроневих ділянок, морського коника, приморськоконикових звивин, що, можливо, свідчить про синхронізацію певної нейронної мережі у пацієнтів. З огляду на латералізацію і локалізацію за ЕЕГ, можна припустити, що було виявлено епілептогенну нейронну мережу, яка демонструє функціональну зв'язаність в стані спокою, а один з її вузлів – лівий морський коник, деактивується при руховому функціональному навантаженні.

#### **4.2.3. Висновки до підрозділу 4.2.**

Отже, було показано, що при скроневої епілепсії загальна картина активації залишається не зміненою, що свідчить про можливість застосування фМРТ для картування рухових функцій при епілепсії, зокрема, при передопераційному картуванні. Припускається, що було виявлено епілептогенну нейронну мережу, яка демонструє функціональну зв'язаність в стані спокою, а один з її вузлів – лівий морський коник, деактивується при руховому функціональному навантаженні.

Результати даного розділу були опубліковані в роботі:

Омельченко О. М., Макачук М. Ю. Підвищена функціональна зв'язаність ділянок скроневої частки, як магнітно-резонансний маркер при скроневої епілепсії / Фізіологічний журнал – 2018 – №4 (64) – С.20-25.

#### **4.3. Особливості впливу аудіовізуальної стимуляції на фМРТ активацію ділянок головного мозку при виконанні руху пальців у пацієнтів, які страждають на залежність від психостимуляторів**

Згідно з наркологічною статистикою, на сьогоднішній день використання психостимуляторів в значній мірі витісняє олійні та каннабіоїдні речовини [177]. Але методи лікування залежності від стимулюючих речовин (ЗСВ) (кокаїн, амфетаміни) на сьогоднішній день не відрізняються від лікування опіат-залежних пацієнтів. Згадо до методики стадіювання ЗСВ, спочатку важливу роль відіграє психологічна залежність від ефекту, викликаного прийому стимуляторів[178]. Абстинентна дисфорія, негативізм та астеничний синдром є основними причинами появи психологічної залежності при споживанні стимулюючих речовин. Ті речовини, які застосовуються для лікування ЗСВ, а саме транквілізатори,

антипсихотичні речовини, седативні препарати, мають яскраво виражені побічні ефекти, такі як зниження психо-фізичного стану та соціальної активності [179]. Виходячи з цього, розробка нових малоінвазивних методів лікування ЗСВ є актуальною задачею сучасної медицини. Нами запропоновано використання аудіовізуальної стимуляції (АВС) спільно з гіпнотичним втручанням, як один з можливих методів лікування та реабілітації ЗСВ. Методами психологічного тестування, ЕЕГ та функціональної МРТ нами було досліджено ефективність запропонованої методики лікування ЗСВ.

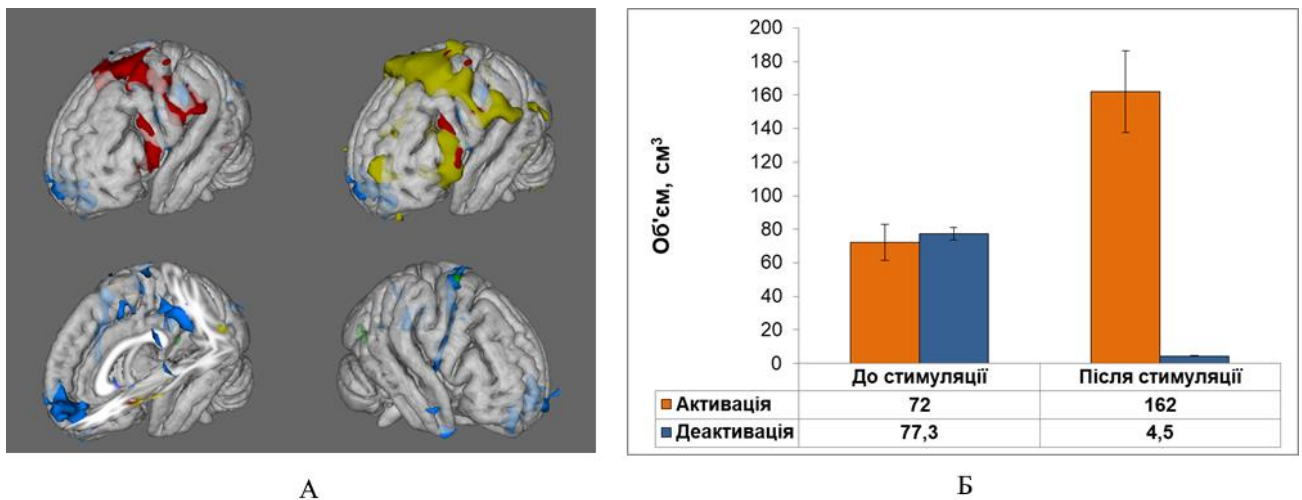


Рисунок 4.3.1. А - Ділянки активації до АВС (червоний), після АВС (жовтий), та деактивації до АВС (синій) та після АВС (зелений). Б – Загальний об'єм фМРТ активації (помаранчевий) і деактивації (синій) до та після аудіовізуальної стимуляції, порогове значення  $Z \geq 3.09$ .

Психологічне тестування свідчить, що використання АВС здатне знизити негативні психотичні симптоми в період абстиненції при ЗСВ, що було показано зниженням рівня індивідуальної та реактивної тривожності (за шкалою Спілбергера-Ханіна) з  $66,28 \pm 10,53 / 58,32 \pm 5,29$  до  $32,86 \pm 7,21 / 43,26 \pm 3,52$  відповідно. Так само, було продемонстровано зниження стресового стану, за шкалою PSM-25 з  $163,87 \pm 9,73$  до  $122,65 \pm 7,33$ . Результати ЕЕГ дослідження свідчать про заміну провідної дельта-активності у пацієнтів до лікування, що переважає активність в альфа діапазоні після АВС. Функціональне МРТ

дослідження ефекту АВС свідчить (рис 4.3.1) про зростання об'єму нервової тканини, задіяної в процесах активації при виконанні простих моторних задач ( $V_{act} (beforeAVS) = 72\text{см}^3$ ,  $V_{act} (afterAVS) = 162\text{см}^3$ ). Також дослідження свідчить про зниження відносного об'єму нервової тканини головного мозку, залученої в процеси деактивації при виконанні рухів ( $V_{deact} (before) = 77,3\text{см}^3$ ,  $V_{deact} (after) = 4,5\text{см}^3$ ). Виходячи з отриманих результатів, можна припустити щодо тривалого ефекту підвищеної збудливості головного мозку методом АВС.

#### **4.3.1. Висновки до підрозділу 4.3.**

Таким чином, можна говорити про можливість використання АВС як методу замісної терапії при лікуванні та реабілітації ЗСВ, ефект від впливу якого на головний мозок в деякій ролі збігається з стимулюючими речовинами, але має психо-фізіологічну природу.

Результати даного розділу були опубліковані в роботі:

Stebliuk V., Striltsiv O., Omelchenko O., Yarovy O. Combined psycho-physical neurofeedback therapy in the stimulant addiction treatment: clinical-psychological and EEG/fMRI study / Journal of Health Sciences – 2013 – Vol.3 (10) – P.325-336.

## РОЗДІЛ 5.

### ЗАКЛЮЧНИЙ РОЗДІЛ

Нами було показано подібну схему активації зон первинної та асоціативної сенсомоторної кори при виконанні рухового завдання в різному віці. Показано, що в юнацькому віці функціональна зв'язаність зон, які відповідають дефолтній мережі сформована в неповному обсязі. Вперше показано незалежний від виконання завдання режим функціонування зон дефолтної мережі, що в подальшому було незалежно підтверджено [180] і свідчить про складну ієрархічну і динамічну структуру нейронних мереж головного мозку. Виконання простого рухового завдання також супроводжується функціональною зв'язаністю фронтальної або ж виконавчої нейронної мережі, яка складається з ділянок дорсолатеральної префронтальної і тім'яної кори обох півкуль головного мозку. У літньому віці функціональна зв'язаність зони дорсолатеральної префронтальної кори лівої півкулі з іншими ділянками описаної мережі була знижена.

Більш складні рухи вимагають залучення додаткових асоціативних зон кори. Зокрема, як було описано раніше [138], при виконанні складних рухів зростає активність контралатеральної латеральної премоторної кори, іпсилатеральної верхньої тім'яної ділянки та іпсилатеральної півкулі мозочка. Ліва дорсальна премоторна кора відіграє важливу роль в контролі руху обох рук у праворуких [19]. Була виявлена більш інтенсивна активація дорсальної премоторної кори (PMd) при виконанні складних рухів у порівнянні з такою при реалізації простих моторних актів. Складні рухи пов'язані з додатковою активацією зони SMA кори в ділянці іпсилатеральної внутрішньотім'яної борозни (*sulcus intraparietalis*), а також контралатеральної півкулі мозочка. Це відрізняє спостережувану при реальних рухах карту активації від тієї, яка виявляється при уявних складних рухах; в останньому випадку відбувається білатеральна активація півкуль мозочка. Згідно з існуючими уявленнями SMA функціонально гетерогенна [19]. Її ростральна частина активується при виборі, підготовці і

уявній реалізації руху, а каудальна – при реальному виконанні рухового акту [20]. Було, однак, згадано, що топографія ділянок активації істотно залежить від обраного методу дослідження і використаної парадигми активації [138].

У нашому дослідженні асоціативна соматосенсорна кора (S2con; див. Таблицю 3.3) активувалася при виконанні більш складних тест-рухів, що відповідає раніше отриманим результатам [181]. Дана обставина, ймовірно, пов'язано з необхідністю запам'ятовування послідовності компонентів таких рухів і утворенням функціональних зв'язків між групами нейронів премоторної кори, які приймають участь в плануванні подібних моторних актів. Це визначає умовні кордони, в межах яких здійснюються зазначені рухи.

Як ми виявили, амплітуда BOLD-сигналу і обсяг ділянок активації в ділянці первинної сенсомоторної зони зростають в міру ускладнення рухової завдання. У мозочку амплітуда BOLD-сигналу збільшується при виконанні завдань, що вимагають більшої координації активності різних м'язів.

Ми виявили, що при виконанні серії рухових завдань різної складності вузли DMN деактивуються, причому в ділянках предклинку і в дорсальних відділах поясної звивини (pC і PCC) деактивація є частковою. Одночасно з процесом деактивації у вузлах DMN формується інший патерн функціональної зв'язаності; це, судячи з частотних характеристик флуктуацій BOLD-сигналу (f1, f2, v5 і v6), не пов'язане власне з виконанням завдань. Таку ситуацію, очевидно, слід розглядати як підтвердження гетерогенності DMN. Активність різних ділянок згаданої мережі може десинхронізуватись, і вони будуть функціонувати незалежно від виконання певного зовнішнього завдання. Отже, можна припустити, що популяція нейронів, локалізованих в PCC, виконує функцію «диспетчера», забезпечуючи можливість функціонування DMN в двох режимах – десинхронізації-деактивації і моніторингу вхідних команд. Можливо, це пов'язано з тим, що ускладнення завдань неминуче вимагає підвищення уваги, залучення короткочасної епізодичній пам'яті і прогнозування подальших команд, тобто, згідно Лейрда і співавторів [143], розвитку процесів, що супроводжуються активацією DMN.

При виконанні серії рухових завдань різної складності, об'єднаних в блок, одночасно з процесом деактивації в певних вузлах DMN формуються патерни функціональної зв'язаності, які не залежать від виконання цих завдань. Подібний результат підтверджує гетерогенність DMN, різні ділянки якої можуть одночасно десинхронізуватись і функціонувати автономно, що було показано нами раніше і підтверджено пізнішими незалежними дослідженнями [180].

Волонтери жіночої статі потребували більше зон для контролю виконання руху, що проявлялось в активації ділянок вищого когнітивного контролю лобової частки та збільшеній площі загальних зон активації. Раніше було показано, що в жінок, в порівнянні із чоловіками, в ділянці первинної сенсомоторної кори більша товщина кори головного мозку та концентрація N-ацетил аспартату – метаболічного маркера нейронів та їх аксонів [145]. Міжпівкулева асиметрія глибини центральної борозни була показана для чоловіків, але не для жінок [150]. Також вказується, що статеві гормони впливають на анатомічні особливості первинної рухової кори. Так, гонадектомія у щурів чоловічої статі зменшує протяжність горизонтальних міжнейронних зв'язків в первинній руховій корі, хоча цей ефект значно нівелювався екзогенним введенням тестостерону [182]. В нашому дослідженні деактивація мигдалеподібного тіла лівої півкулі мозку у чоловіків припускає специфічне емоційне пригнічення протягом виконання рухового завдання в незвичному замкненому просторі, в той час як у жінок чіткої деактивації мигдалеподібного тіла знайдено не було.

Було показано, що метод фМРТ дозволяє візуалізувати основні зони церебрального рухового контролю при їх частковому ураженні внаслідок ішемії при ГПМК. Зокрема, амплітуда зміни МР-сигналу в ділянках активації складає 1-2%, що відповідає таким же в нормі. Церебральний контроль виконання руху при ішемічному ураженні внаслідок ГПМК ділянок головного мозку відповідальних за руховий контроль вимагає залучення додаткових ділянок кори і підкірки, та може мігрувати в аналогічні ділянки контралатеральної півкулі [39, 183]. При ішемічному ураженні внаслідок ГПМК ділянок головного мозку відповідальних за руховий контроль зони активації можуть спостерігатися поблизу вогнищ з

обмеженою дифузією протонів води (гіперінтенсивних на DWI), можуть спостерігатися в контралатеральній, до ураженої, півкулі, але, очевидно, не в ядрі інфаркту мозкової речовини. У пацієнтів з ішемією ділянок первинної моторної кори у відповідь на виконання рухового завдання, додатково до загальної картини, зони активації були розташовані в іпсилатеральній первинній сенсомоторній ділянці, лобово-тім'яній та премоторній корі, мозочку – білатерально. Було показано пластичні зміни системи дзеркальних нейронів і міграцію ділянок активації надкрайової звивини та верхньотім'яної часточки з лівої (ураженої) до правої півкулі протягом 30 днів із моменту ішемії.

Скронева епілепсія (СЕ) є однією з найбільш поширених і вивчених форм цього захворювання [184]. Епілептогенна ділянка здебільшого повністю чи частково знаходиться в скроневій частці [169]. СЕ, як правило, характеризується патофізіологічними змінами. Здебільшого спостерігається склероз зон морського коника, зубчастої звивини, енторінальної кори, мигдалеподібного тіла і інших ділянок мозку, а також утворення аномальних нейронних мереж [10]. Саме вони зумовлюють надзвичайно синхронізовану активність великої кількості нейронів мозку, що призводить до епілептичних нападів різної інтенсивності [174]. Нами було виявлено макроскопічну нейронну мережу, що існує в стані спокою у пацієнтів із СЕ. До її складу, крім ділянок кори скроневої частки головного мозку, входять приморськоконикові звивини і морський коник лівої півкулі головного мозку. Для структур морськоконикової формації властивий низький поріг судомної готовності, що вказує на виняткову її роль у розвитку епілепсії [171]. Фізіологічною основою низького порога судомної готовності морськоконикових структур є висока концентрація епілептогенно чутливих калієвих каналів в їх клітинах [185]. Виняткове значення морського коника в епілептогенезі пов'язане зі специфічною високою щільністю зазначених калієвих каналів і деякими особливостями його фізіологічної організації. Масивна дивергенція аферентних аксонів в морськокониковій формації і наявність потужної системи інтернейронів-підсилювачів при певних умовах призводить до лавиноподібного зростання збудження в морськокониковій формації [174]. Було знайдено функціональну

зв'язаність скроневих ділянок, морського коника, приморськоконикових звивин, що, можливо, свідчить про синхронізацію певної нейронної мережі у пацієнтів. З огляду на латералізацію і локалізацію за ЕЕГ, можна припустити, що було виявлено епілептогенну нейронну мережу, яка демонструє функціональну зв'язаність в стані спокою, а один з її вузлів – лівий морський коник, деактивується при руховому функціональному навантаженні.

Було вивчено вплив аудіовізуальної стимуляції на активацію і деактивацію головного мозку при виконанні рухового завдання. ФМРТ дослідження ефекту аудіовізуальної стимуляції свідчать про зростання обсягу нервової тканини, задіяної в процесах активації при виконанні простих моторних задач і зниження відносного об'єму нервової тканини головного мозку, залученої в процеси деактивації при виконанні рухів. Було показано, що аудіовізуальна стимуляція змінює банас активації/деактивація ділянок головного мозку при виконанні рухового завдання. Виходячи з отриманих результатів, можна припустити щодо тривалого ефекту підвищеної збудливості головного мозку методом аудіовізуальної стимуляції.

## ВИСНОВКИ

1. При простих мануальних рухах у здорових обстежуваних, не залежно від віку, активуються коркові ділянки рухової та соматосенсорної кори контралатеральної півкулі головного мозку, а у обстежуваних похилого віку додатково білатерально активуються ділянки премоторної кори.
2. При ускладненні рухових завдань спостерігається закономірне зростання рівня активації та збільшується площа залучених у контроль руху ділянок головного мозку, а при найбільш складнокоординованих рухах центральну роль бере на себе вентральна премоторна кора.
3. У чоловіків і у жінок при виконанні рухових завдань активуються спільні ділянки рухового кортикального контролю. Тоді як у жінок додатково активуються ділянки премоторної кори іпсилатеральної півкулі головного мозку і контралатеральна півкуля мозочка, а у чоловіків при цьому знижується активність лівого мигдалка.
4. При виконанні мануальних рухів одні ділянки дефолтної мережі головного мозку деактивуються (частково передклин і задня частина поясної звивини), тоді як інші при цьому активуються (передклин, задня частина поясної звивини, нижні тім'яні часточки, присередня префронтальна кора).
5. Встановлено, що при ішемічному ураженні ділянок головного мозку, відповідальних за руховий контроль, зони активації виявляються поблизу вогнищ з обмеженою дифузією протонів води, але не в самому ядрі інфаркту.
6. Показано, що при скронеvій епілепсії наявна функціональна зв'язаність ділянок скронеvих часток, приморсьькоконикових звивин і лівого морського коника, яку можна розглядати, як одну із епілептогенних нейронних мереж головного мозку.
7. Застосування аудіо-візуальної стимуляції призводить до збільшення ділянок активації і зменшення деактивації головного мозку, що вказує на тривалий ефект підвищення збудливості головного мозку.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Shulman G. L., Fiez J. A., Corbetta M. et al. Common blood flow changes across visual tasks: II. Decreases in cerebral cortex // *Journal of cognitive neuroscience*. – 1997. – Vol. 9, Iss. 5. – P. 648-663.
2. Raichle M. E., Macleod A. M., Snyder A. Z. et al. A default mode of brain function // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2001. – Vol. 98, Iss. 2. – P. 676-682.
3. Greicius M. D., Krasnow B., Reiss A. L. et al. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2003. – Vol. 100, Iss. 1. – P. 253-258.
4. Silva M. A., See A. P., Essayed W. I. et al. Challenges and techniques for presurgical brain mapping with functional MRI // *Neuroimage Clin*. – 2018. – Vol. 17. – P. 794-803.
5. Чувашова О. Ю. Функціональна магнітно-резонансна томографія в оцінці змін рухової зони кори головного мозку та діагностичному супроводі нейрохірургічних втручань з приводу внутрішньочерепних пухлин // . – 2010. – Vol. 1. – P. 261.
6. Parker D., Razlighi Q. Negative BOLD Response and Functional Connectivity in the Default Mode Network are Representative of Two Overlapping but Separate Neurophysiological Processes (P4. 191) // *Book Negative BOLD Response and Functional Connectivity in the Default Mode Network are Representative of Two Overlapping but Separate Neurophysiological Processes (P4. 191)* / Editor AAN Enterprises, 2018.
7. Kakkar P., Kakkar T., Patankar T. et al. Current approaches and advances in the imaging of stroke // *Dis Model Mech*. – 2021. – Vol. 14, Iss. 12.
8. Liew S. L., Zavaliangos-Petropulu A., Jahanshad N. et al. The ENIGMA Stroke Recovery Working Group: Big data neuroimaging to study brain-behavior relationships after stroke // *Hum Brain Mapp*. – 2022. – Vol. 43, Iss. 1. – P. 129-148.

9. Kraplin A., Joshanloo M., Wolff M. et al. The relationship between executive functioning and addictive behavior: new insights from a longitudinal community study // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2022. – Vol. 239, Iss. 11. – P. 3507-3524.
10. Goodman A. M., Szaflarski J. P. Recent Advances in Neuroimaging of Epilepsy // *Neurotherapeutics*. – 2021. – Vol. 18, Iss. 2. – P. 811-826.
11. Bathelt J., Geurts H. M. Difference in default mode network subsystems in autism across childhood and adolescence // *Autism*. – 2021. – Vol. 25, Iss. 2. – P. 556-565.
12. The central nervous system: structure and function. / Brodal P. – 4th ed.: Oxford University Press, 2010. – 608 p.
13. Omel'chenko A. N., Makarchuk N. E. fMRI Visualization of Functional Patterns of Neural Networks during the Performance of Cyclic Finger Movements: Age-Related Peculiarities // *Neurophysiology*. – 2017. – Vol. 49, Iss. 5. – P. 372-383.
14. Neuroscience. / Purves D. – 5th ed. – Sunderland, Mass.: Sinauer Associates, 2012. – xvi, 759, 60 s. p.
15. Penfield W., Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation // *Brain*. – 1937. – Vol. 60, Iss. 4. – P. 389-443.
16. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. / Brodmann K.: Barth, 1909.
17. Yousry T. A., Schmid U. D., Alkadhi H. et al. Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark // *Brain*. – 1997. – Vol. 120 ( Pt 1). – P. 141-57.
18. Cadwell C. R., Bhaduri A., Mostajo-Radji M. A. et al. Development and Arealization of the Cerebral Cortex // *Neuron*. – 2019. – Vol. 103, Iss. 6. – P. 980-1004.
19. Brugger F., Galovic M., Weder B. J. et al. Supplementary Motor Complex and Disturbed Motor Control – a Retrospective Clinical and Lesion Analysis of Patients after Anterior Cerebral Artery Stroke // *Frontiers in Neurology*. – 2015. – Vol. 6. – P. 209.

20. Lai D., Wan Z., Lin J. et al. Neuronal representation of bimanual arm motor imagery in the motor cortex of a tetraplegia human, a pilot study // *Front Neurosci.* – 2023. – Vol. 17. – P. 1133928.
21. Iacoboni M., Woods R. P., Brass M. et al. Cortical mechanisms of human imitation // *science.* – 1999. – Vol. 286, Iss. 5449. – P. 2526-2528.
22. Smith A. T. Cortical visual area CSv as a cingulate motor area: a sensorimotor interface for the control of locomotion // *Brain Struct Funct.* – 2021. – Vol. 226, Iss. 9. – P. 2931-2950.
23. Hausman H. K., Hardcastle C., Albizu A. et al. Cingulo-opercular and frontoparietal control network connectivity and executive functioning in older adults // *Geroscience.* – 2022. – Vol. 44, Iss. 2. – P. 847-866.
24. Morishita T., Timmermann J. E., Schulz R. et al. Impact of interhemispheric inhibition on bimanual movement control in young and old // *Exp Brain Res.* – 2022. – Vol. 240, Iss. 2. – P. 687-701.
25. Passow S., Specht K., Adamsen T. C. et al. Default - mode network functional connectivity is closely related to metabolic activity // *Human Brain Mapping.* – 2015. – Vol. 36, Iss. 6. – P. 2027-2038.
26. Das A., De Los Angeles C., Menon V. Electrophysiological foundations of the human default-mode network revealed by intracranial-EEG recordings during resting-state and cognition // *Neuroimage.* – 2022. – Vol. 250. – P. 118927.
27. Dohmatob E., Dumas G., Bzdok D. Dark control: The default mode network as a reinforcement learning agent // *Hum Brain Mapp.* – 2020. – Vol. 41, Iss. 12. – P. 3318-3341.
28. Weber S., Aleman A., Hugdahl K. Involvement of the default mode network under varying levels of cognitive effort // *Sci Rep.* – 2022. – Vol. 12, Iss. 1. – P. 6303.
29. Leech R., Sharp D. J. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease // *Brain.* – 2013. – Vol. 137, Iss. 1. – P. 12-32.

30. Cunningham S. I., Tomasi D., Volkow N. D. Structural and functional connectivity of the precuneus and thalamus to the default mode network // *Hum Brain Mapp.* – 2017. – Vol. 38, Iss. 2. – P. 938-956.
31. Jobson D. D., Hase Y., Clarkson A. N. et al. The role of the medial prefrontal cortex in cognition, ageing and dementia // *Brain Commun.* – 2021. – Vol. 3, Iss. 3. – P. fcab125.
32. Bonnici H. M., Cheke L. G., Green D. a. E. et al. Specifying a Causal Role for Angular Gyrus in Autobiographical Memory // *J Neurosci.* – 2018. – Vol. 38, Iss. 49. – P. 10438-10443.
33. Buckner R. L., Andrews - Hanna J. R., Schacter D. L. The brain's default network // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 2008. – Vol. 1124, Iss. 1. – P. 1-38.
34. Yeshurun Y., Nguyen M., Hasson U. The default mode network: where the idiosyncratic self meets the shared social world // *Nat Rev Neurosci.* – 2021. – Vol. 22, Iss. 3. – P. 181-192.
35. Bonkhoff A. K., Grefkes C. Precision medicine in stroke: towards personalized outcome predictions using artificial intelligence // *Brain.* – 2022. – Vol. 145, Iss. 2. – P. 457-475.
36. Veldema J., Nowak D. A., Gharabaghi A. Resting motor threshold in the course of hand motor recovery after stroke: a systematic review // *J Neuroeng Rehabil.* – 2021. – Vol. 18, Iss. 1. – P. 158.
37. Lariviere S., Ward N. S., Boudrias M. H. Disrupted functional network integrity and flexibility after stroke: Relation to motor impairments // *Neuroimage Clin.* – 2018. – Vol. 19. – P. 883-891.
38. Paul T., Cieslak M., Hensel L. et al. The role of corticospinal and extrapyramidal pathways in motor impairment after stroke // *Brain Commun.* – 2023. – Vol. 5, Iss. 1. – P. fcac301.
39. Binder E., Leimbach M., Pool E. M. et al. Cortical reorganization after motor stroke: A pilot study on differences between the upper and lower limbs // *Hum Brain Mapp.* – 2021. – Vol. 42, Iss. 4. – P. 1013-1033.

40. Zilles K., Amunts K. Anatomical basis for functional specialization // *fMRI: From nuclear spins to brain functions* Springer, 2015. – P. 27-66.
41. Eickhoff S. B., Schleicher A., Scheperjans F. et al. Analysis of neurotransmitter receptor distribution patterns in the cerebral cortex // *Neuroimage*. – 2007. – Vol. 34, Iss. 4. – P. 1317-1330.
42. Huang T., Chen X., Jiang J. et al. A probabilistic atlas of the human motion complex built from large-scale functional localizer data // *Hum Brain Mapp*. – 2019. – Vol. 40, Iss. 12. – P. 3475-3487.
43. Amunts K., Schleicher A., Zilles K. Persistence of layer IV in the primary motor cortex (area 4) of children with cerebral palsy // *Journal fur Hirnforschung*. – 1997. – Vol. 38, Iss. 2. – P. 247-260.
44. Simone L., Vigano L., Fonia L. et al. Distinct Functional and Structural Connectivity of the Human Hand-Knob Supported by Intraoperative Findings // *J Neurosci*. – 2021. – Vol. 41, Iss. 19. – P. 4223-4233.
45. *fMRI: From Nuclear Spins to Brain Functions*. / Uludağ K., Uğurbil K., Berliner L.: Springer, 2015.
46. Purcell E. M., Torrey H., Pound R. V. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid // *Physical review*. – 1946. – Vol. 69, Iss. 1-2. – P. 37.
47. Рожкова З. З. <sup>1</sup>H ЯМР in vivo для встановлення зв'язку між локальним станом головного мозку людини і магніторезонансними характеристиками церебральних метаболітів // . – 2005. – Vol. 1. – P. 185.
48. *Functional MRI : an introduction to methods*. / Jezzard P., Matthews P. M., Smith S. M. – Oxford ; New York: Oxford University Press, 2001. – xiii, 390 p. p.
49. Ogawa S., Lee T., Kay A. et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1990. – Vol. 87, Iss. 24. – P. 9868-9872.
50. Kwong K. K., Belliveau J. W., Chesler D. A. et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1992. – Vol. 89, Iss. 12. – P. 5675-5679.

51. Cauli B., Hamel E. Revisiting the role of neurons in neurovascular coupling // *Frontiers in neuroenergetics*. – 2010. – Vol. 2. – P. 9.
52. Clarke D., Sokoloff L. Circulation and energy metabolism of the brain. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. Edited by: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK and Uhler M D. 1999 // *Book Circulation and energy metabolism of the brain. Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. Edited by: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK and Uhler M D. 1999 / Editor New York, Lippincott-Raven.
53. Roy C. S., Sherrington C. S. On the regulation of the blood-supply of the brain // *The Journal of physiology*. – 1890. – Vol. 11, Iss. 1-2. – P. 85.
54. Logothetis N. K., Pauls J., Augath M. et al. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal // *Nature*. – 2001. – Vol. 412, Iss. 6843. – P. 150-157.
55. Nourhashemi M., Kongolo G., Mahmoudzadeh M. et al. Relationship between relative cerebral blood flow, relative cerebral blood volume, and relative cerebral metabolic rate of oxygen in the preterm neonatal brain // *Neurophotonics*. – 2017. – Vol. 4, Iss. 2. – P. 021104.
56. Owen O., Morgan A., Kemp H. et al. Brain metabolism during fasting // *The Journal of clinical investigation*. – 1967. – Vol. 46, Iss. 10. – P. 1589-1595.
57. Mayhew S. D., Coleman S. C., Mullinger K. J. et al. Across the adult lifespan the ipsilateral sensorimotor cortex negative BOLD response exhibits decreases in magnitude and spatial extent suggesting declining inhibitory control // *Neuroimage*. – 2022. – Vol. 253. – P. 119081.
58. Pierre K., Pellerin L. Monocarboxylate transporters in the central nervous system: distribution, regulation and function // *Journal of neurochemistry*. – 2005. – Vol. 94, Iss. 1. – P. 1-14.
59. Kann O. Lactate as a supplemental fuel for synaptic transmission and neuronal network oscillations: Potentials and limitations // *J Neurochem*. – 2023.
60. Brown A. M., Ransom B. R. Astrocyte glycogen and brain energy metabolism // *Glia*. – 2007. – Vol. 55, Iss. 12. – P. 1263-1271.

61. Magistretti P. J., Pellerin L. Cellular bases of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging: evidence for a prominent role of astrocytes // *Cerebral Cortex*. – 1996. – Vol. 6, Iss. 1. – P. 50-61.
62. Buxton R. B., Frank L. R. A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation // *Journal of cerebral blood flow & metabolism*. – 1997. – Vol. 17, Iss. 1. – P. 64-72.
63. Leithner C., Rojl G., Offenhauser N. et al. Pharmacological uncoupling of activation induced increases in CBF and CMRO<sub>2</sub> // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2010. – Vol. 30, Iss. 2. – P. 311-322.
64. Attwell D., Buchan A. M., Charpak S. et al. Glial and neuronal control of brain blood flow // *Nature*. – 2010. – Vol. 468, Iss. 7321. – P. 232.
65. Sibson N. R., Dhankhar A., Mason G. F. et al. Stoichiometric coupling of brain glucose metabolism and glutamatergic neuronal activity // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1998. – Vol. 95, Iss. 1. – P. 316-321.
66. Viswanathan A., Freeman R. D. Neurometabolic coupling in cerebral cortex reflects synaptic more than spiking activity // *Nature neuroscience*. – 2007. – Vol. 10, Iss. 10. – P. 1308.
67. Harris S., Jones M., Zheng Y. et al. Does neural input or processing play a greater role in the magnitude of neuroimaging signals? // *Frontiers in neuroenergetics*. – 2010. – Vol. 2. – P. 15.
68. Haydon P. G., Carmignoto G. Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling // *Physiological reviews*. – 2006. – Vol. 86, Iss. 3. – P. 1009-1031.
69. Zonta M., Angulo M. C., Gobbo S. et al. Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation // *Nature neuroscience*. – 2003. – Vol. 6, Iss. 1. – P. 43.
70. Logothetis N. K. What we can do and what we cannot do with fMRI // *Nature*. – 2008. – Vol. 453, Iss. 7197. – P. 869-878.
71. Stefanovic B., Warnking J. M., Pike G. B. Hemodynamic and metabolic responses to neuronal inhibition // *Neuroimage*. – 2004. – Vol. 22, Iss. 2. – P. 771-778.

72. Boorman L., Kennerley A. J., Johnston D. et al. Negative blood oxygen level dependence in the rat: a model for investigating the role of suppression in neurovascular coupling // *Journal of Neuroscience*. – 2010. – Vol. 30, Iss. 12. – P. 4285-4294.
73. Mangia S., Giove F., Tkáč I. et al. Metabolic and hemodynamic events after changes in neuronal activity: current hypotheses, theoretical predictions and in vivo NMR experimental findings // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2009. – Vol. 29, Iss. 3. – P. 441-463.
74. Nelson M. T., Quayle J. M. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. – 1995. – Vol. 268, Iss. 4. – P. C799-C822.
75. Tian R., Vogel P., Lassen N. A. et al. Role of extracellular and intracellular acidosis for hypercapnia-induced inhibition of tension of isolated rat cerebral arteries // *Circulation research*. – 1995. – Vol. 76, Iss. 2. – P. 269-275.
76. Ahmad A., Dempsey S. K., Daneva Z. et al. Role of Nitric Oxide in the Cardiovascular and Renal Systems // *Int J Mol Sci*. – 2018. – Vol. 19, Iss. 9.
77. Dunn K. M., Nelson M. T. Potassium channels and neurovascular coupling // *Circulation Journal*. – 2010. – Vol. 74, Iss. 4. – P. 608-616.
78. *Functional MRI* /. – New York: Springer, 2000. – xii, 575 p.
79. Shockley R. P., Lamanna J. C. Determination of rat cerebral cortical blood volume changes by capillary mean transit time analysis during hypoxia, hypercapnia and hyperventilation // *Brain research*. – 1988. – Vol. 454, Iss. 1-2. – P. 170-178.
80. Chen G., Taylor P. A., Reynolds R. C. et al. BOLD response is more than just magnitude: improving detection sensitivity through capturing hemodynamic profiles // *Neuroimage*. – 2023. – P. 120224.
81. Luknowsky D. Millisecond sequencing of neural activation in simple tasks determined by the BOLD fMRI neurovascular response // *Neuroimage*. – 1998. – Vol. 7. – P. P-0280.
82. Rabi, Ii, Zacharias J. R., Millman S. et al. Milestones in magnetic resonance: 'a new method of measuring nuclear magnetic moment' . 1938 // *J Magn Reson Imaging*. – 1992. – Vol. 2, Iss. 2. – P. 131-3.

83. Bloch F. Nuclear induction // *Physical review.* – 1946. – Vol. 70, Iss. 7-8. – P. 460.
84. Magnetic resonance imaging: physical and biological principles. / Bushong S. C., Clarke G.: Elsevier Health Sciences, 2013.
85. Magnetic resonance imaging: physical principles and applications. / Kuperman V.: Academic Press, 2000.
86. Bergeest J.-P., Jäger F. A comparison of five methods for signal intensity standardization in MRI // *Bildverarbeitung für die Medizin 2008* Springer, 2008. – P. 36-40.
87. Mansfield P. Multi-planar image formation using NMR spin echoes // *Journal of Physics C: Solid State Physics.* – 1977. – Vol. 10, Iss. 3. – P. L55.
88. BOLD fMRI: A guide to functional imaging for neuroscientists. / Faro S. H., Mohamed F. B.: Springer Science & Business Media, 2010.
89. Raichle M. E. Circulatory and metabolic correlates of brain function in normal humans // *Comprehensive Physiology.* – 1987.
90. Raichle P. T. F. E., Mintun M. A. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity // *Cell Biol.* – 1986. – Vol. 102. – P. 2076.
91. Menon R. S., Ogawa S., Kim S.-G. et al. Functional Brain Mapping Using Magnetic Resonance Imaging: Signal Changes Accompanying Visual Stimulation // *Investigative Radiology.* – 1992. – Vol. 27. – P. S47-S53.
92. Ogawa S., Lee T. M., Nayak A. S. et al. Oxygenation - sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields // *Magnetic resonance in medicine.* – 1990. – Vol. 14, Iss. 1. – P. 68-78.
93. Pauling L., Coryell C. D. The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin // *Proceedings of the National Academy of Sciences.* – 1936. – Vol. 22, Iss. 4. – P. 210-216.
94. Thulborn K. R., Waterton J. C., Matthews P. M. et al. Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects.* – 1982. – Vol. 714, Iss. 2. – P. 265-270.

95. Leontiev O., Buxton R. B. Reproducibility of BOLD, perfusion, and CMRO 2 measurements with calibrated-BOLD fMRI // *Neuroimage*. – 2007. – Vol. 35, Iss. 1. – P. 175-184.
96. Jenkinson M., Beckmann C. F., Behrens T. E. et al. FSL // *Neuroimage*. – 2012. – Vol. 62, Iss. 2. – P. 782-90.
97. Friston K. J., Holmes A. P., Worsley K. J. et al. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach // *Human brain mapping*. – 1994. – Vol. 2, Iss. 4. – P. 189-210.
98. Worsley K. J., Liao C. H., Aston J. et al. A general statistical analysis for fMRI data // *Neuroimage*. – 2002. – Vol. 15, Iss. 1. – P. 1-15.
99. Beckmann C. F., Smith S. M. Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging // *Medical Imaging, IEEE Transactions on*. – 2004. – Vol. 23, Iss. 2. – P. 137-152.
100. Beckmann C. F., Smith S. M. Tensorial extensions of independent component analysis for multisubject FMRI analysis // *Neuroimage*. – 2005. – Vol. 25, Iss. 1. – P. 294-311.
101. Mckeown M. J., Makeig S., Brown G. G. et al. Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components // *Human brain mapping*. – 1998. – Vol. 6, Iss. 3. – P. 160-188.
102. Aljobouri H. K. Independent Component Analysis with Functional Neuroscience Data Analysis // *J Biomed Phys Eng*. – 2023. – Vol. 13, Iss. 2. – P. 169-180.
103. Chou Y., Chang C., Remedios S. W. et al. Automated Classification of Resting-State fMRI ICA Components Using a Deep Siamese Network // *Front Neurosci*. – 2022. – Vol. 16. – P. 768634.
104. Barkovich A., Lyon G., Evrard P. Formation, maturation, and disorders of white matter // *American Journal of Neuroradiology*. – 1992. – Vol. 13, Iss. 2. – P. 447-461.
105. Huttenlocher P. R., Dabholkar A. S. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex // *Journal of comparative Neurology*. – 1997. – Vol. 387, Iss. 2. – P. 167-178.

106. Mahmoudi N., Dadak M., Bronzlik P. et al. Microstructural and Metabolic Changes in Normal Aging Human Brain Studied with Combined Whole-Brain MR Spectroscopic Imaging and Quantitative MR Imaging // *Clin Neuroradiol.* – 2023.
107. Burke S. N., Barnes C. A. Neural plasticity in the ageing brain // *Nature reviews. Neuroscience.* – 2006. – Vol. 7, Iss. 1. – P. 30.
108. Chen Z., Zhai X., Chen Z. Brain intrinsic magnetic susceptibility mapping depicts whole-brain functional connectivity balance of normal aging in lifespan // *Brain Struct Funct.* – 2023.
109. Schilling K. G., Archer D., Rheault F. et al. Superficial white matter across development, young adulthood, and aging: volume, thickness, and relationship with cortical features // *Brain Struct Funct.* – 2023. – Vol. 228, Iss. 3-4. – P. 1019-1031.
110. Menetre E., Laganaro M. The temporal dynamics of the Stroop effect from childhood to young and older adulthood // *PLoS One.* – 2023. – Vol. 18, Iss. 3. – P. e0256003.
111. Zanto T. P., Gazzaley A. Fronto-parietal network: flexible hub of cognitive control // *Trends in cognitive sciences.* – 2013. – Vol. 17, Iss. 12. – P. 602-603.
112. Raichle M. E., Snyder A. Z. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea // *Neuroimage.* – 2007. – Vol. 37, Iss. 4. – P. 1083-1090.
113. Allison J. D., Meador K. J., Loring D. W. et al. Functional MRI cerebral activation and deactivation during finger movement // *Neurology.* – 2000. – Vol. 54, Iss. 1. – P. 135.
114. Van Der Zwaag W., Francis S., Head K. et al. fMRI at 1.5, 3 and 7 T: characterising BOLD signal changes // *Neuroimage.* – 2009. – Vol. 47, Iss. 4. – P. 1425-1434.
115. Hertrich I., Dietrich S., Blum C. et al. The Role of the Dorsolateral Prefrontal Cortex for Speech and Language Processing // *Front Hum Neurosci.* – 2021. – Vol. 15. – P. 645209.
116. Principles of neural science. / Kandel E. R. – 5th ed. – New York: McGraw-Hill, 2013. – 1, 1709 p. p.

117. Rizzolatti G. The mirror neuron system and its function in humans // *Anatomy and embryology*. – 2005. – Vol. 210, Iss. 5-6. – P. 419-421.
118. *Psychophysiology: Human behavior & physiological response*. / Andreassi J. L.: Psychology Press, 2013.
119. Defenderfer J., Kerr-German A., Hedrick M. et al. Investigating the role of temporal lobe activation in speech perception accuracy with normal hearing adults: An event-related fNIRS study // *Neuropsychologia*. – 2017. – Vol. 106. – P. 31-41.
120. Ward N., Frackowiak R. Age - related changes in the neural correlates of motor performance // *Brain*. – 2003. – Vol. 126, Iss. 4. – P. 873-888.
121. Seidler R. D., Bernard J. A., Burutolu T. B. et al. Motor control and aging: links to age-related brain structural, functional, and biochemical effects // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2010. – Vol. 34, Iss. 5. – P. 721-733.
122. Bäckman L., Nyberg L., Lindenberger U. et al. The correlative triad among aging, dopamine, and cognition: current status and future prospects // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2006. – Vol. 30, Iss. 6. – P. 791-807.
123. Tarantini S., Tran C. H. T., Gordon G. R. et al. Impaired neurovascular coupling in aging and Alzheimer's disease: Contribution of astrocyte dysfunction and endothelial impairment to cognitive decline // *Exp Gerontol*. – 2017. – Vol. 94. – P. 52-58.
124. Jensen A., Karpov G., Collin C. A. et al. Executive function predicts older adults' lure discrimination difficulties on the Mnemonic Similarity Task // *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. – 2023.
125. Guo Y., Zheng H., Long J. Gating at cortical level contributes to auditory-motor synchronization during repetitive finger tapping // *Cereb Cortex*. – 2023. – Vol. 33, Iss. 10. – P. 6198-6206.
126. Hwang K., Shine J. M., Cellier D. et al. The Human Intraparietal Sulcus Modulates Task-Evoked Functional Connectivity // *Cereb Cortex*. – 2020. – Vol. 30, Iss. 3. – P. 875-887.

127. Grady C. L., Protzner A. B., Kovacevic N. et al. A multivariate analysis of age-related differences in default mode and task-positive networks across multiple cognitive domains // *Cerebral cortex*. – 2009. – Vol. 20, Iss. 6. – P. 1432-1447.
128. Kizilirmak J. M., Soch J., Schutze H. et al. The relationship between resting-state amplitude fluctuations and memory-related deactivations of the default mode network in young and older adults // *Hum Brain Mapp*. – 2023. – Vol. 44, Iss. 9. – P. 3586-3609.
129. Fair D. A., Cohen A. L., Dosenbach N. U. et al. The maturing architecture of the brain's default network // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2008. – Vol. 105, Iss. 10. – P. 4028-4032.
130. D'esposito M., Zarahn E., Aguirre G. K. et al. The effect of normal aging on the coupling of neural activity to the bold hemodynamic response // *Neuroimage*. – 1999. – Vol. 10, Iss. 1. – P. 6-14.
131. D'esposito M., Deouell L. Y., Gazzaley A. Alterations in the BOLD fMRI signal with ageing and disease: a challenge for neuroimaging // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2003. – Vol. 4, Iss. 11. – P. 863-872.
132. Xu K., Niu N., Li X. et al. The characteristics of glucose metabolism and functional connectivity in posterior default network during nondemented aging: relationship with executive function performance // *Cereb Cortex*. – 2022.
133. Khan S., Hashmi J. A., Mamashli F. et al. Functional Significance of Human Resting-State Networks Hubs Identified Using MEG During the Transition From Childhood to Adulthood // *Front Neurol*. – 2022. – Vol. 13. – P. 814940.
134. Marek S., Dosenbach N. U. F. The frontoparietal network: function, electrophysiology, and importance of individual precision mapping // *Dialogues Clin Neurosci*. – 2018. – Vol. 20, Iss. 2. – P. 133-140.
135. Avelar-Pereira B., Bäckman L., Wåhlin A. et al. Age-related differences in dynamic interactions among default mode, frontoparietal control, and dorsal attention networks during resting-state and interference resolution // *Frontiers in aging neuroscience*. – 2017. – Vol. 9.

136. Malagurski B., Deschwanden P. F., Jancke L. et al. Longitudinal functional connectivity patterns of the default mode network in healthy older adults // *Neuroimage*. – 2022. – Vol. 259. – P. 119414.
137. Motor cortex in voluntary movements : a distributed system for distributed functions. / Riehle A., Vaadia E. – Boca Raton: CRC Press, 2005. – 426 p., 13 col. plates p.
138. Kuhtz-Buschbeck J. P., Mahnkopf C., Holzknecht C. et al. Effector-independent representations of simple and complex imagined finger movements: a combined fMRI and TMS study // *European Journal of Neuroscience*. – 2003. – Vol. 18, Iss. 12. – P. 3375-87.
139. Blanco-Hinojo L., Casamitjana L., Pujol J. et al. Cerebellar Dysfunction in Adults with Prader Willi Syndrome // *J Clin Med*. – 2021. – Vol. 10, Iss. 15.
140. Liu Y., Shen H., Zhou Z. et al. Sustained negative BOLD response in human fMRI finger tapping task // *PloS one*. – 2011. – Vol. 6, Iss. 8. – P. e23839.
141. Rijntjes M., Dettmers C., Büchel C. et al. A blueprint for movement: functional and anatomical representations in the human motor system // *Journal of Neuroscience*. – 1999. – Vol. 19, Iss. 18. – P. 8043-8048.
142. Hlustík P., Solodkin A., Gullapalli R. P. et al. Functional lateralization of the human premotor cortex during sequential movements // *Brain and cognition*. – 2002. – Vol. 49, Iss. 1. – P. 54-62.
143. Laird A. R., Eickhoff S. B., Li K. et al. Investigating the functional heterogeneity of the default mode network using coordinate-based meta-analytic modeling // *Journal of Neuroscience*. – 2009. – Vol. 29, Iss. 46. – P. 14496-14505.
144. Gao W., Gilmore J. H., Alcauter S. et al. The dynamic reorganization of the default-mode network during a visual classification task // *Frontiers in systems neuroscience*. – 2013. – Vol. 7. – P. 1-13.
145. Decasien A. R., Guma E., Liu S. et al. Sex differences in the human brain: a roadmap for more careful analysis and interpretation of a biological reality // *Biol Sex Differ*. – 2022. – Vol. 13, Iss. 1. – P. 43.

146. Ruigrok A. N., Salimi-Khorshidi G., Lai M.-C. et al. A meta-analysis of sex differences in human brain structure // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2014. – Vol. 39. – P. 34-50.
147. 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, Iss. 8. – P. 847-855.
148. Luders E., Toga A. W. Sex differences in brain anatomy // *Progress in brain research* Elsevier, 2010. – P. 2-12.
149. Ingalhalikar M., Smith A., Parker D. et al. Sex differences in the structural connectome of the human brain // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2014. – Vol. 111, Iss. 2. – P. 823-828.
150. Amunts K., Jäncke L., Mohlberg H. et al. Interhemispheric asymmetry of the human motor cortex related to handedness and gender // *Neuropsychologia*. – 2000. – Vol. 38, Iss. 3. – P. 304-312.
151. Carter C. L., Resnick E. M., Mallampalli M. et al. Sex and gender differences in Alzheimer's disease: recommendations for future research // *Journal of Women's Health*. – 2012. – Vol. 21, Iss. 10. – P. 1018-1023.
152. Fine C. His brain, her brain? // *Science*. – 2014. – Vol. 346, Iss. 6212. – P. 915-916.
153. Velasco E. R., Florido A., Milad M. R. et al. Sex differences in fear extinction // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2019. – Vol. 103. – P. 81-108.
154. Joel D. Beyond the binary: Rethinking sex and the brain // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2021. – Vol. 122. – P. 165-175.
155. Petrovic P., Carlsson K., Petersson K. M. et al. Context-dependent deactivation of the amygdala during pain // *Journal of cognitive neuroscience*. – 2004. – Vol. 16, Iss. 7. – P. 1289-1301.
156. Зозуля І. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // *Укр. мед. часопис*. – 2011. Iss. 5. – P. 85.
157. Weimar C., Kurth T., Kraywinkel K. et al. Assessment of functioning and disability after ischemic stroke // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33, Iss. 8. – P. 2053-2059.

158. Lai S.-M., Studenski S., Duncan P. W. et al. Persisting consequences of stroke measured by the Stroke Impact Scale // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33, Iss. 7. – P. 1840-1844.
159. Jackman K., Iadecola C. Neurovascular regulation in the ischemic brain // *Antioxidants & redox signaling*. – 2015. – Vol. 22, Iss. 2. – P. 149-160.
160. Schlaug G., Siewert B., Benfield A. et al. Time course of the apparent diffusion coefficient (ADC) abnormality in human stroke // *Neurology*. – 1997. – Vol. 49, Iss. 1. – P. 113-119.
161. Flanders M. What is the biological basis of sensorimotor integration? // *Biological cybernetics*. – 2011. – Vol. 104, Iss. 1-2. – P. 1-8.
162. Gazzola V., Keysers C. The observation and execution of actions share motor and somatosensory voxels in all tested subjects: single-subject analyses of unsmoothed fMRI data // *Cerebral Cortex*. – 2008. – Vol. 19, Iss. 6. – P. 1239-1255.
163. Stephan M. A., Brown R., Lega C. et al. Melodic Priming of Motor Sequence Performance: The Role of the Dorsal Premotor Cortex // *Front Neurosci*. – 2016. – Vol. 10. – P. 210.
164. Zhao L. R., Willing A. Enhancing endogenous capacity to repair a stroke-damaged brain: An evolving field for stroke research // *Prog Neurobiol*. – 2018. – Vol. 163-164. – P. 5-26.
165. Shimizu T., Hosaki A., Hino T. et al. Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke // *Brain*. – 2002. – Vol. 125, Iss. Pt 8. – P. 1896-907.
166. Crofts A., Kelly M. E., Gibson C. L. Imaging Functional Recovery Following Ischemic Stroke: Clinical and Preclinical fMRI Studies // *J Neuroimaging*. – 2020. – Vol. 30, Iss. 1. – P. 5-14.
167. Ішемічний інсульт: вторинна стаціонарна допомога. / Негрич Т., Боженко Н., Матвієнко Ю., 2019. – 159 р.
168. Kuriakose D., Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives // *Int J Mol Sci*. – 2020. – Vol. 21, Iss. 20.

169. Shlobin N. A., Singh G., Newton C. R. et al. Classifying epilepsy pragmatically: Past, present, and future // *J Neurol Sci.* – 2021. – Vol. 427. – P. 117515.
170. Karlov V., Gnezditskii V., Geibatova L. Lateralization of epileptiformic focuses and components of spike-wave complexes in patients with prefrontal epilepsy and problem of functional hemispheric assymetry. // *Epilepsia and paroxyzmal conditions.* – 2012. – Vol. 4, Iss. 4.
171. Tamilia E., Alhilani M., Tanaka N. et al. Assessing the localization accuracy and clinical utility of electric and magnetic source imaging in children with epilepsy // *Clin Neurophysiol.* – 2019. – Vol. 130, Iss. 4. – P. 491-504.
172. Moehlman T. M., De Zwart J. A., Chappel-Farley M. G. et al. All-night functional magnetic resonance imaging sleep studies // *J Neurosci Methods.* – 2019. – Vol. 316. – P. 83-98.
173. Boerwinkle V. L., Mohanty D., Foldes S. T. et al. Correlating Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Connectivity by Independent Component Analysis-Based Epileptogenic Zones with Intracranial Electroencephalogram Localized Seizure Onset Zones and Surgical Outcomes in Prospective Pediatric Intractable Epilepsy Study // *Brain Connect.* – 2017. – Vol. 7, Iss. 7. – P. 424-442.
174. Isaeva E. V. The impact of epileptiform activity on rat brain functioning: Dissertation for the degree of Doctor of biological sciences / Kryshstal O. O.; Bogomoletz Institute of Physiology NAS of Ukraine. – Kiev, 2016. – 332 p.
175. Zang Y.-F., Zhao S.-G. Resting-state fMRI studies in epilepsy // *Neuroscience bulletin.* – 2012. – Vol. 28, Iss. 4. – P. 449-455.
176. Zhang Z., Lu G., Zhong Y. et al. fMRI study of mesial temporal lobe epilepsy using amplitude of low - frequency fluctuation analysis // *Human brain mapping.* – 2010. – Vol. 31, Iss. 12. – P. 1851-1861.
177. Paulus M. P., Stewart J. L. Neurobiology, Clinical Presentation, and Treatment of Methamphetamine Use Disorder: A Review // *JAMA Psychiatry.* – 2020. – Vol. 77, Iss. 9. – P. 959-966.

178. Yucel M., Oldenhof E., Ahmed S. H. et al. A transdiagnostic dimensional approach towards a neuropsychological assessment for addiction: an international Delphi consensus study // *Addiction*. – 2019. – Vol. 114, Iss. 6. – P. 1095-1109.
179. Kim H. S., Hodgins D. C. Component Model of Addiction Treatment: A Pragmatic Transdiagnostic Treatment Model of Behavioral and Substance Addictions // *Front Psychiatry*. – 2018. – Vol. 9. – P. 406.
180. Parker D. B., Razlighi Q. R. Task-evoked Negative BOLD Response and Functional Connectivity in the Default Mode Network are Representative of Two Overlapping but Separate Neurophysiological Processes // *Sci Rep*. – 2019. – Vol. 9, Iss. 1. – P. 14473.
181. Ohbayashi M. The Roles of the Cortical Motor Areas in Sequential Movements // *Front Behav Neurosci*. – 2021. – Vol. 15. – P. 640659.
182. Venkatesan C., Kritzer M. F. Perinatal gonadectomy affects corticocortical connections in motor but not visual cortex in adult male rats // *Journal of Comparative Neurology*. – 1999. – Vol. 415, Iss. 2. – P. 240-265.
183. Guggisberg A. G., Koch P. J., Hummel F. C. et al. Brain networks and their relevance for stroke rehabilitation // *Clin Neurophysiol*. – 2019. – Vol. 130, Iss. 7. – P. 1098-1124.
184. Sisodiya S. M., Whelan C. D., Hatton S. N. et al. The ENIGMA-Epilepsy working group: Mapping disease from large data sets // *Hum Brain Mapp*. – 2020. – Vol. 43, Iss. 1. – P. 113-28.
185. D'adamo M. C., Catacuzzeno L., Di Giovanni G. et al. K<sup>+</sup> channelopathy: progress in the neurobiology of potassium channels and epilepsy // *Frontiers in cellular neuroscience*. – 2013. – Vol. 7.

## ДОДАТОК 1

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

**в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Stebliuk V., Striltsiv O., **Omelchenko O.**, Yarovy O. Combined psycho-physical neurofeedback therapy in the stimulant addiction treatment: clinical-psychological and EEG/fMRI study / Journal of Health Sciences – 2013 – Vol.3 (10) – P.325-336.
2. **Omel'chenko A. N.**, Rozhkova Z. Z. Characteristics of fMRI patterns during the performance of hand and finger movements of different complexity / Neurophysiology – 2016 – №1 (48) – P.23-30.
3. **Omel'chenko, A. N.**, Makarchuk N. E. fMRI Visualization of Functional Patterns of Neural Networks during the Performance of Cyclic Finger Movements: Age-Related Peculiarities / – Neurophysiology – 2017 – №5 (49) – P.372-383.
4. **Омельченко О. М.**, Макарчук М. Ю. Активація кори головного мозку при виконанні рухового завдання у осіб з гострим порушенням мозкового кровообігу / ScienceRise: Biological Science» – 2018 – № 3 (12) – С.4-11.
5. **Омельченко О. М.**, Макарчук М. Ю. Підвищена функціональна зв'язаність ділянок скроневої частки, як магнітно-резонансний маркер при скроневій епілепсії / Фізіологічний журнал – 2018 – №4 (64) – С.20-25.
6. **Omelchenko O. M.**, Makarchuk M. Y., Bondarenko M. P., Bondarenko O. V. Partial deactivation of default-mode brain network during simple motor task execution / Фізіологічний журнал – 2022 – №2 (68) – С.3-8.

**які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

1. **Omelchenko O.**, Rozhkova Z. Simultaneous but opposite functioning of task-positive (TPN) and task-negative (TNN) neural networks in human during simple motor task execution: model based fMRI ICA study / 2013, Prague, FENS Regional Meeting 2013, Sept 14, 2013.

2. **Omelchenko O.** Frequency spectrum of the default mode network (DMN) in the resting state (RS): characteristics by BOLD functional MRI (fMRI) / 2013, Kyiv, USN, III Scientific Conference of Young Physiologists, Oct 25, 2013.
3. **Омельченко О. М.** Особливості методик картування рухових функцій головного мозку методом функціональної МРТ / 2014, Київ, II Національний Конгрес «Радіологія в Україні» з міжнародною участю, 27 березня 2014 / Променева діагностика, променева терапія – 2014 – №1-2 – С.130.
4. **Omelchenko O., Rozhkova Z.** fMRI brain mapping for visualization and quantitative characteristics of the activation/deactivation areas by motor tasks with various complicity / 2014, Київ, VI Конгрес Українського Товариства Нейронаук, 6 червня 2014.
5. **Омельченко О. М., Рожкова З. З.** Активація та деактивація первинної сенсомоторної ділянки (СМД) та поясної звивини (ПЗ) головного мозку людини при виконанні рухових завдань: дослідження методом функціональної МРТ (фМРТ) / XIX з'їзд Українського фізіологічного товариства ім. П. Г. Костюка з міжнародною участю, присвячений 90-річчю від дня народження П. Г. Костюка / Фізіологічний журнал – 2014 – Т.60 – №3 (додаток) – С.46.
6. **Омельченко О. М., Рожкова З. З.** Визуализация некоторых узлов безусловной нервной сети (Default Mode Network) при выполнении заданий разной степени сложности / 2014, Київ, VII Міжнародна наукова конференція «Психофізіологічні і вісцеральні функції в нормі і патології», 8 жовтня 2014.
7. **Omelchenko O., Rozhkova Z.** Age-related peculiarities of the default mode and sensorimotor brain network interaction in human brain: fMRI study / 2015, Budapest, 15th Biannual Conference of the Hungarian Neuroscience Society, January 22, 2015.
8. **Omelchenko O., Rozhkova Z., Stebliuk V., Yarovyi O., Rogozhyn V.** Neurofeedback audio-visual stimulation (AVS) impact onto the brain networks interaction: fMRI study / 2015, Vienna, 27th European Congress of Radiology, March, 2015. DOI: 10.1594/ecr2015/C-1532

9. **Omelchenko O.**, Rozhkova Z. Age-related peculiarities of the default mode (DMN) and sensorimotor (SMN) brain network interaction: fMRI study / 2015, Vienna, 27th European Congress of Radiology, March 5, 2015. DOI: 10.1594/ecr2015/C-1511
10. **Omelchenko O.**, Rozhkova Z. Task-induced deactivation does not disrupt functional coupling of the default mode network during the movement / 2015, Toronto, 23rd ISMRM Annual Meeting, June 1, 2015.
11. **Omelchenko O.**, Rozhkova Z., Makarchuk M. Gender differences in brain activation during movements: fMRI study / 2015, Kyiv, 5th Conference of Young Scientists, September 23, 2015. Book of abstracts, P.138.
12. **Omelchenko O.**, Rozhkova Z., Bondar L., Myronyak L., Rogozhyn V. Altered brain activation in cortical-subcortical and pyramidal white matter stroke patients during hand motion: functional MRI study / 2016, Vienna, 28th European Congress of Radiology, March 3, 2016.
13. **Omelchenko O.**, Rozhkova Z., Makarchuk M. Gender related peculiarities of amygdala deactivation during movements / 2016, Vienna, 28th European Congress of Radiology, March 4, 2016. DOI: 10.1594/ecr2016/C-1342
14. **Omelchenko O.**, Makarchuk M. Localisation of the epileptogenic neural network by the resting state fMRI in patients with temporal lobe epilepsy / 2017, Vienna, 29th European Congress of Radiology, March 1, 2017, Abstract B-1394, P.S-481
15. **Omelchenko O.** Stroke-related brain plasticity of the human mirror-neuron system during audio-motor transformation: fMRI and DTI study / 2017, Vienna, 29th European Congress of Radiology, March 2, 2017, Abstract B-0354, P.S-257
16. Dykan I., Myroniak L., Lisovyi K., Gryshchak D., Zakomorny O., Kobzar I., Makarchuk M., **Omelchenko O.** Dorsal and ventral pathways interaction for cognitive load evaluation in fMRI lie detection / 2021, Vienna, 33th European Congress of Radiology, March 3-7, 2021, Abstract RPS 711-7, P.278.

**ДОДАТОК 2**  
**АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ НАУКОВИХ**  
**ДОСЛІДЖЕНЬ У КЛІНІЧНУ ПРАКТИКУ**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Директор ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України»  
 Ірина Дикан

Ірина Дикан

«29» травня 2022р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

- 1 fMPT оцінка діяльності головного мозку людини за умови норми та посттравматичного стресового розладу  
 (назва пропозиції для впровадження)<sup>1</sup>
- 2 Київський Національний університет імені Тараса Шевченка, 01033, м. Київ, вул. Володимирська, 60  
Омельченко Олексій Миколайович  
 (установа-розробник, її поштова адреса: ППІ автора)<sup>1</sup>
- 3 Omel'chenko, A. N., Makarchuk N. E. fMRI Visualization of Functional Patterns of Neural Networks during the Performance of Cyclic Finger Movements: Age-Related Peculiarities / – Neurophysiology – 2017 – №5 (49) – P.372-383.  
 (назва, рік видання, тощо)
- 4 Впроваджено в роботу відокремленого підрозділу відділення МРТ ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України» 04050, м. Київ, вулиця Платона Майбороди, 8, Київ, 02000  
 (назва установи, поштова адреса)
- 5 Строки впровадження: 2021 – 2022 р.
- 6 Загальна кількість спостережень: 60
- 7 Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації, забезпечує нейровізуалізаційну оцінку дефолтної нейронної мережі головного мозку у хворих на ПТСР. Розроблено протоколи оцінки результатів fMPT дефолтної нейронної мережі в нормі та за наявності патологічних змін

Зауваження відсутні

Відповідальний за впровадження:

Зав. Відділенням МРТ,  
 канд.мед.наук,

Людмила МИРОНЯК