

**КОЗЛОВА ЛЮДМИЛА ИГОРЕВНА**

**ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ СЕТИ  
В ПРОЦЕССЕ КОГНИТИВНОГО УПРАВЛЕНИЯ АЛЬФА-  
РИТМОМ**

**1.5.5. Физиология человека и животных**

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук**

**Томск - 2023**

Работа выполнена в лаборатории компьютерных систем биоуправления Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (ФГБНУ ФИЦ ФТМ) г. Новосибирск.

**Научный руководитель:**

Штарк Маркс Борисович – доктор биологических наук, академик РАН, профессор, руководитель научного направления Научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины г. Новосибирск.

**Официальные оппоненты:**

Каплан Александр Яковлевич – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией нейрофизиологии и нейрокомпьютерных интерфейсов Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Меркулова Екатерина Алексеевна – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории дифференциальной психофизиологии Научно-исследовательского института нейронаук и медицины, г. Новосибирск.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научный центр неврологии"

Защита состоится \_\_\_\_ в \_\_\_\_ ч на заседании диссертационного совета 21.2.068.01 при ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет (634050, г. Томск, Московский тракт, 2)

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России и на сайте <http://www.ssmu.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Петрова Ирина Викторовна

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Альфа-ритм (активность ЭЭГ в частотной полосе 8-13 Гц) доминирует в ЭЭГ при спокойном бодрствовании, показана его роль в процессах восприятия, внимания, оперативной и долговременной памяти, креативности (Bazanov et al., 2008; Benedek et al., 2014; Fink et al., 2014; Klimesch et al., 2012; Meyer et al., 2013, Palva et al., 2007). ЭЭГ-биоуправление – произвольная осознанная модификация ритмов электроэнцефалограммы, полученная путем визуализации соответствующих переживаний с опорой на звуковой или визуальный сигнал обратной связи. Этот вариант технологии давно применяется в клинической практике при коррекции аддиктивных и тревожных расстройств, заболеваний с выраженным психосоматическим компонентом. У здоровых людей прохождение курса альфа-тренинга способствует состоянию оптимального функционирования, улучшает краткосрочную память и когнитивные способности (Alekseeva et al., 2012; Zoefel et al., 2011). Однако базовые физиологические механизмы, лежащие в основе когнитивного управления различными характеристиками ритмов электроэнцефалограммы, все еще остаются недостаточно изученными. Появление функциональной магнитно-резонансной томографии, регистрирующей изменения уровня оксигенации гемоглобина (BOLD) в процессе работы головного мозга, впервые позволило с высокой точностью неинвазивно исследовать функциональную анатомию когнитивной деятельности. Синергичное ЭЭГ-фМРТ картирование — наиболее эффективная неинвазивная технология, позволяющая проследить связь между центральной гемодинамикой и электрической активностью мозга (Sulzer J., 2013).

Современные тенденции нейрофизиологии предполагают рассмотрение головного мозга как комплекса нейронных сетей — пространственно распределенных, но функционально объединенных областей, непрерывно обменивающихся информацией. Взаимосвязи регионов лежат в основе когнитивных функций, а нарушение этого взаимодействия может

обуславливать развитие симптоматики ряда психических расстройств (шизофрении, депрессии, посттравматического стрессового и тревожных расстройств).

В настоящей работе рассматриваются фМРТ-ЭЭГ-данные и нейронные сети, полученные на материале фМРТ-сигнала объединением элементов томограммы – вокселей (van den Heuvel et al., 2010; Zhang et al., 2012), демонстрирующих сходную динамику (ICA анализ), а также связь BOLD-феномена с мощностью альфа-ритма (регрессионный анализ). Знание о составе и взаимодействии этих церебральных систем позволяет предложить новую сетевую архитектуру альфа-ритма и интерпретацию механизмов реализации клинических эффектов ЭЭГ-биоуправления, локализовать эффективные мишени воздействия для последующей стимуляции или биоуправления по их сигналу, что актуально как в контексте понимания фундаментальных аспектов функционирования ЦНС, так и в отношении оптимизации клинического применения альфа-тренинга.

### **Степень разработанности темы исследования**

Первые ЭЭГ-фМРТ исследования гемодинамических коррелятов спонтанного альфа-ритма были проведены в 2002 году (Goldman et al.): повышение мощности альфа-активности коррелировало со снижением уровня фМРТ-сигнала в затылочной, верхней височной, нижней лобной и поясной коре, и его повышением в таламусе и островке. Исследование (Laufs et al., 2003) добавило к этим результатам сведения о негативных корреляциях с фМРТ-ответом височной и лобной коры в сочетании с редкими и незначительными позитивными корреляциями. Позднее этой же группой исследователей было выявлено, что снижение мощности альфа-ритма сопровождается повышением уровня фМРТ-сигнала в двух основных областях: «визуальной» (затылочной доле) и «внимания» (лобной и теменной долях) (Laufs et al., 2006). Кроме того, были обнаружены негативные временные корреляции между BOLD-эффектом и средней мощностью альфа-ритма в обширных зонах внутри затылочной,

теменной и лобной долей (de Munck et al., 2007; Gonçalves et al., 2006; Mayhew et al., 2017).

В итоге сегодня существует достаточное число работ, посвященных фМРТ-исследованию альфа-ритма в состоянии покоя (de Munck et al., 2007; Goldman et al., 2002; Laufs et al. 2003, 2006) и единичные публикации, оценивающие фМРТ-эффекты тренингов биоуправления, проведенные вне томографа (Ros et al., 2013).

Предпринимаются также попытки соотнесения мощности альфа-ритма с церебральными сетями, построенными на основании BOLD-сигнала. Так S.D. Mayhew (2013) указывает на взаимодействие альфа-ритма с визуальной и слуховой сетями, а также работающей по умолчанию (DMN). Эти данные подтверждают Z. Zhan (2014), демонстрирующий связь альфа-ритма с сетью внимания и визуальной, и A.D. Bowman (2017), рассматривающий различное поведение компонент внутри сети DMN относительно альфа-ритма. Однако все эти данные получены для состояния покоя.

**Цель исследования:** выделить ключевые церебральные сети, обеспечивающие когнитивную модификацию альфа-ритма.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Проанализировать стереотопографию BOLD-феномена на протяжении тренинга альфа-ЭЭГ биоуправления.
2. Изучить связь мощности альфа-ритма ЭЭГ и BOLD-феномена.
3. Оценить изменения коннективности церебральных сетей в результате альфа-тренинга.

### **Научная новизна**

Впервые произведено исследование результатов полноценного курса альфа-биоуправления методом регистрации отдельных ЭЭГ-сессий тренинга непосредственно в томографе. В результате получены новые данные о том, что максимальные изменения в виде деактивации происходят между 10 и 20 сессиями и локализуются в средней лобной и височной извилинах слева,

постцентральной, языковой, средней и верхней лобных извилинах и островке и мозжечке справа, а так же в предклинье и клине.

Впервые проведенный для данного типа тренинга анализ корреляций мощности альфа-ритма и BOLD феномена показал, что максимальные, связанные с мощностью альфа-ритма изменения BOLD-феномена отличаются от отведений, по которым ведется тренинг(F4-O2), и наблюдаются для T8-отведении правого полушария и F7 левого.

Анализ коннективности церебральных сетей позволил впервые продемонстрировать различия состава и взаимодействия нейросетей, занятых в организации и функционировании альфа- и бета-генерирующих систем, и показал, что направление их перестройки зависит от характера «мишени» предъявляемой обратной связи и различается при изначально одинаковых инструкциях и стратегии. Наибольшие изменения коннективности в ходе курса альфа-биоуправления демонстрируют RECN (правая сеть исполнительного контроля), ASN (сеть выделения релевантного стимула), HVN (сеть обработки визуальной информации высокого уровня), Cuneus (сеть Клина), VSN (сеть обработки визуально-пространственной информации).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Исследование вносит вклад в базовые физиологические знания о формировании когнитивного головного мозга человека и возможностях его произвольной и целенаправленной модификации. Проясняется нейросетевой базис клинических эффектов биоуправления. Определяется сетевая территория альфа-ритма - новый функционал, являющийся инструментом выбора современной нейрокогнитологии для развития креативного мышления.

В практической плоскости работа позволяет повысить эффективность процесса биоуправления. Результаты исследования могут использоваться для тренингов с мишенями в виде нейрокогнитивных сетей и степени их взаимодействия при коррекции тревожности (сеть выделения релевантного стимула, ASN) и состоянии внутреннего напряжения (сеть исполнительного контроля, ECN). Без применения фМРТ интерес представляют проведение

курса альфа-тренинга по Т8 отведению правого полушария, использование F7-T8 монтажа для ПАК БОСЛАБ, применение sLORETA.

Результаты кандидатской диссертации внедрены в научно-исследовательскую деятельность лаборатории компьютерных систем биоуправления НИИМББ ФИЦ ФТМ в рамках выполнения темы НИР "Модификация пластичности нейронных сетей в функционально значимых церебральных структурах при стресс-индуцированных состояниях, инфаркте мозга и наркотической зависимости"(№ 122032300163-9) 2022г.

### **Методология и методы исследования**

Методологическая основа исследования базируется на широко используемых в зарубежных и отечественных работах методах биоуправления, многоканальной энцефалографии, функциональной магнитно-резонансной томографии и статистического анализа данных.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Тренинг саморегуляции мощности альфа-ритма приводит к выраженной перестройке сетевой организации головного мозга, при этом направление изменений зависит от характера «мишени» предъявляемой обратной связи. Основные устойчивые изменения, связанные с функционированием альфа-генерирующей системы при курсе из 20 сеансов, происходят во второй его половине, между 10 и 20 сессией.

2. Произвольное управление альфа-ритмом ЭЭГ сопровождается нарастанием изменений в ходе курса тренинга с итоговой выраженной деактивацией средней лобной и височной извилин слева, постцентральной, язычковой, средней и верхней лобных извилин и островка и мозжечка справа, а так же предклинья и клина, отвечающих за пространственное мышление и моторные функции, включая вспоминание, мысленное планирование и визуализацию действий.

3. При исследовании ЭЭГ-фМРТ взаимодействий максимальные, связанные с мощностью альфа-ритма, изменения BOLD-феномена в виде деактивации наблюдались в правом полушарии для Т8-отведения и включали в

себя деактивацию средней лобной, треугольной части нижней лобной и верхней височной извилин и нижней теменной доли. Наибольшие изменения в левом полушарии были выражены слабее, чем в правом, и связаны с F7-отведением: деактивация захватывала треугольную и глазничную части нижней лобной извилины обоих полушарий, островковую часть нижней лобной извилины, среднюю височную извилину слева и среднюю лобную извилину справа. Задействованные области соответствуют сетям исполнительного контроля (RECN) и выделения релевантного стимула (ASN).

4. Максимальной перестройке в процессе альфа-тренинга подвергаются нейросетевые взаимодействия, осуществляемые RECN (правая сеть исполнительного контроля), ASN (сеть выделения релевантного стимула), HVN (сеть обработки визуальной информации высокого уровня), Cuneus (сеть Клина), VSN (сеть обработки визуально-пространственной информации).

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных в исследовании результатов обеспечена высоким методическим уровнем, использованием высокотехнологичного современного оборудования для биоуправления и синхронной ЭЭГ-фМРТ регистрации, применением корректных методов обработки полученных данных и их статистического анализа, достаточным количеством объектов исследования.

Основные результаты были представлены и обсуждены на: Седьмой Всероссийской научно-практической конференции ФГБНУ НИИ ЭКМ (Новосибирск, 2015); Научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии восстановления деятельности сердца и других органов в эксперименте и клинике» (Томск, 2016); V научно-практической конференции с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация» (Санкт-Петербург, 2017); Восьмой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов» (Новосибирск, 2018); Всероссийской молодежной конференции с международным участием

«Современные аспекты интегративной физиологии» (Санкт-Петербург, 2018); Симпозиуме «Neurofeedback and other neurotechnologies in psychiatry» (Maastricht, 2018); IV Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии» (Томск, 2018); Real-Time Functional Imaging and Neurofeedback conference (Aachen-Maastricht, 2019); IX международной научно-практической конференции «Традиционная медицина, пути консолидации с современным здравоохранением» (Улан-Удэ, 2019).

**Публикации:** по теме диссертации опубликованы 5 работ в изданиях, индексируемых в Scopus (1 в зарубежном профильном журнале и 4 в российских).

Диссертация основана на исследованиях, частично профинансированных РФФИ (грант № 14-04-00-480, № 17-04-01368), интеграционным грантом СО РАН-СО РАМН (28Б-2012), РНФ (грант № 16-15-00183).

#### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования и обсуждение, заключение, выводы, список литературы. Работа изложена на 144 страницах машинописного текста и иллюстрирована 24 рисунками и 19 таблицами. Список использованной литературы включает 236 источников (из них 1 отечественный).

**Личный вклад автора:** представленные в диссертационном исследовании результаты были получены автором либо лично, либо при его непосредственном участии. Личный вклад автора состоит в анализе данных литературы, осуществлении экспериментальной части исследования, обработке, анализе, публикации полученных результатов.

Автор благодарит: сотрудников МТЦ СОРАН с.н.с. к.ф.-м.н. А.А. Савелова и м.н.с. Е.Д. Петровского за разработку алгоритмов и ПО для обработки фМРТ и ЭЭГ-фМРТ корреляций, сотрудников лаборатории компьютерных систем биоуправления ФИЦ ФТМ в.н.с. к.б.н. М.Е. Мельникова

и н.с. Д.Д. Безматерных, с.н.с к.б.н. Е.Г. Веревкина за разработку алгоритмов обработки нейронных сетей и ЭЭГ.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Работа выполнена на базе лаборатории «МРТ технологии» Международного томографического центра СО РАН. В исследовании участвовали 20 (альфа-тренинг) и 9 (контроль по бета-ритму) здоровых мужчин-правшей, доминирующая рука определялась со слов испытуемых, (средний возраст  $27 \pm 7$  лет), с высшим/неоконченным высшим образованием, не имеющих опыта биоуправления и успешно прошедших курс (с повышением мощности ритма между регистрациями). Все испытуемые дали информированное согласие на участие в эксперименте. Исследование одобрено этическим комитетом Международного томографического центра СО РАН и выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Протокол эксперимента включал 3 ЭЭГ-фМРТ регистрации с интервалами в 2 недели, во время которых испытуемые прошли курс ЭЭГ - биоуправления, состоявший из 20 занятий (5 занятий в неделю, по 30 мин каждое), с помощью программно-аппаратного комплекса “БОСЛАБ-Профессиональный” (НПФ “Комсиб”, Новосибирск, Россия). Биоуправление вне томографа проводилось в первой половине дня, во время тренинга испытуемые находились в кресле с высоким подголовником. Биполярные электроды размещались в стандартных отведениях F3-O1, F4-O2, обратная связь осуществлялась по правому полушарию. Тренинг проводился при закрытых глазах со звуковым подкреплением. Испытуемые из контрольной группы получали обратную связь по бета-ритму, о чем они не информировались, остальной протокол и инструкции были идентичны группе альфа-тренинга.

Томографическая сессия включала 6 блоков из 3 состояний каждый: “открытые глаза”, “тест”, “отдых”. Длительность выполнения команды “открытые глаза” и “отдых” составляла 35 с, “тест” — 70 с. Под “открытыми

глазами” подразумевалось спокойное состояние без какой-либо конкретной задачи, под “отдыхом” — то же, но при закрытых глазах. По команде “тест” испытуемые должны были повысить мощность альфа-ритма ЭЭГ (возникающего у большинства людей в состоянии спокойного бодрствования), используя те или иные когнитивные стратегии. Первые 4 блока проводились со звуковым подкреплением (обратной связью об успешности), 2 последних — без него. Аудиальная модальность подкрепления была обусловлена выполнением “теста” с закрытыми глазами, испытуемые подтвердили, что хорошо слышат сигнал.

фМРТ-исследование выполнено на магнитно-резонансном томографе Achieva Nova Dual (Philips) с индукцией магнитного поля 1.5 Тл. Основные рабочие T2\*-взвешенные изображения были получены методом Ssh EPI (Echo planar imaging) с матрицей 64x64x35 и размером вокселя (элемента 3D изображения) 4x4x4 мм<sup>3</sup>, время повторения TR=3500 мс, TE=50 мс, 260 динамических кадров в серии. Референсное анатомическое изображение получено методом T1 TFE с матрицей 256x256x64 и размером вокселя 1x1x2 мм<sup>3</sup>. Статистическая обработка результатов и получение фМРТ-изображений выполнялись с помощью программного комплекса MATLAB (MathWorks) с пакетом SPM8. Процедура обработки включала согласование взаимного расположения кадров, нормализацию изображений к стандартной форме (MNI-пространство) и сглаживание функцией Гаусса с изотропным ядром 8 мм.

ЭЭГ записывали одновременно с фМРТ-сканированием в затемненном помещении на энцефалографе BrainVision (BrainProducts) с помощью МР-совместимого шлема для ЭЭГ BrainCap MR, (EASYCAP), 128 электродов, включая референтный, по расширенной системе 10-20. Электрод для регистрации ЭКГ помещался под лопатку испытуемого. Перед помещением участников в томограф достигался уровень подэлектродного сопротивления <20 кОм. Обработка ЭЭГ осуществлялась с помощью BrainVisionAnalyzer 2.1.1 (BrainProducts). Для предъявления обратной связи с помощью быстрого преобразования Фурье выделялась спектральная мощность ЭЭГ в диапазоне 8-

13 Гц, усредненная для отведений O1, O2, P3 и P4, в которых амплитудные характеристики альфа-ритма обычно выше. Полученное значение сравнивалось с индивидуально задаваемым порогом (30% времени в ходе тренинга, при закрытых глазах сигнал выше установленного уровня), и в случае его превышения подавался звуковой сигнал.

После автоматического удаления МР-артефактов данные ЭЭГ были субдискретизированы к коэффициенту дискретизации 250 Гц и отфильтрованы с полосой пропускания 1-40 Гц. Кардиобаллистический артефакт определялся с помощью скользящего среднего по 21 периоду. Ручное удаление окулографических и двигательных артефактов осуществлялось в пакете WinEEG 2.103.70 (Mitsar).

Совместный анализ фМРТ-ЭЭГ был выполнен по следующей схеме: над динамикой спектральной плотности ЭЭГ, рассчитанной посекундно (2 с эпохи с перекрытием 50%) для каждого отведения на частоте 8-13 Гц, была выполнена свертка со стандартной функцией гемодинамического отклика (ФГО), представленной в программном пакете SPM8; полученная в итоге временная динамика была использована в качестве дополнительного столбца в матрице дизайна анализа фМРТ данных методом обобщенной линейной модели (General Linear Model, GLM), наряду с автоматически сгенерированными столбцами, соответствующими представленным в эксперименте стимулам (“открытые глаза”, “тест” и “тест без обратной связи”) и параметрам движения; анализ для каждого отведения при этом выполнялся независимо.

В качестве метода реконструкции нейронных сетей использовался анализ независимых компонент (ICA), предполагающий разложение данных фМРТ по пространственному критерию. Идентификация компонент была реализована в программном пакете GIFT 3.0.a, поддерживающем возможность групповых ICA-исследований. Оценка оптимального количества компонент проводилась на всем массиве фМРТ-данных с помощью критерия MDL. ICA был выполнен по алгоритму Infomax, и для компенсации стохастичности повторен 100 раз. Индивидуальная динамика каждой компоненты восстанавливалась из

групповых данных с использованием процедуры обратной реконструкции GICA для каждого субъекта. Компоненты, хорошо коррелирующие с белым веществом и спинномозговой жидкостью и плохо (коэффициент корреляции меньше 0,05) — с серым, были исключены. Для каждой из оставшихся оценивались координаты в пространстве “стандартного мозга” и вошедшие в ее состав анатомические структуры. Корреляция с 14 известными нейронными сетями (по перечню “индивидуальных сетей” [http://findlab.stanford.edu/functional\\_ROIs.html](http://findlab.stanford.edu/functional_ROIs.html)) способствовала выявлению функциональной специализации компонент. Для расчета было проведено повоксельное умножение пространственных карт компонент и карт сетей и посчитаны коэффициенты корреляции. Слаженность работы сетей оценена с помощью инструмента поиска временных корреляций FNC toolbox. Сила функциональных связей и время сдвига для каждой пары вычислялись с помощью алгоритма Lag\_Shift. Межгрупповые различия показателей оценивались непарным t критерием Стьюдента.

Все расчеты велись для двух групп испытуемых. Первая группа «успешно» справившихся включала тех, кто продемонстрировал повышение мощности альфа-ритма и на первом, и на втором этапе тренинга. Вторая группа – «хорошо» справившиеся, включала испытуемых, повысивших мощность альфа-ритма только на первом этапе тренинга, плюс группу «успешных».

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ**

### **фМРТ анализ**

При анализе результатов фМРТ исследования основные значимые изменения были сосредоточены в группе «успешных» испытуемых в тестах с обратной связью.

В первой сессии различия обнаруживались только на уровне достоверности  $p < 0,001$ , без поправок. В тестах с обратной связью основной кластер деактивации включал: угловую извилину справа, надкраевую и верхнюю височную извилины, ЗБ 39, – и дополнялся кластером деактивации в

мозжечке. Активация была представлена средней лобной и поясной извилинами, моторными зонами и ЗБ32.

Во второй сессии для тестов с обратной связью при уровне достоверности  $p < 0,05$  с FDR регистрировалась деактивация, основной кластер которой находился во фронтальных отделах и зонах Бродмана 8, 9, 6, и сочетался с деактивацией хвостатого ядра (больше слева), угловой извилины справа, надкраевой, верхней височной извилины и ЗБ39, 40.

В третьей сессии для тестов с обратной связью хорошо выраженная деактивация  $p < 0,05$  с FDR была представлена по сути одним доминирующим кластером, включающим: среднюю лобную и височную извилины слева, постцентральную, язычковую, среднюю и верхнюю лобную извилины правого полушария, кору островка, мозжечек справа, предклинье и клин, ЗБ 6, 9, 7, 31, 8, 13, 22 (рис. 1).

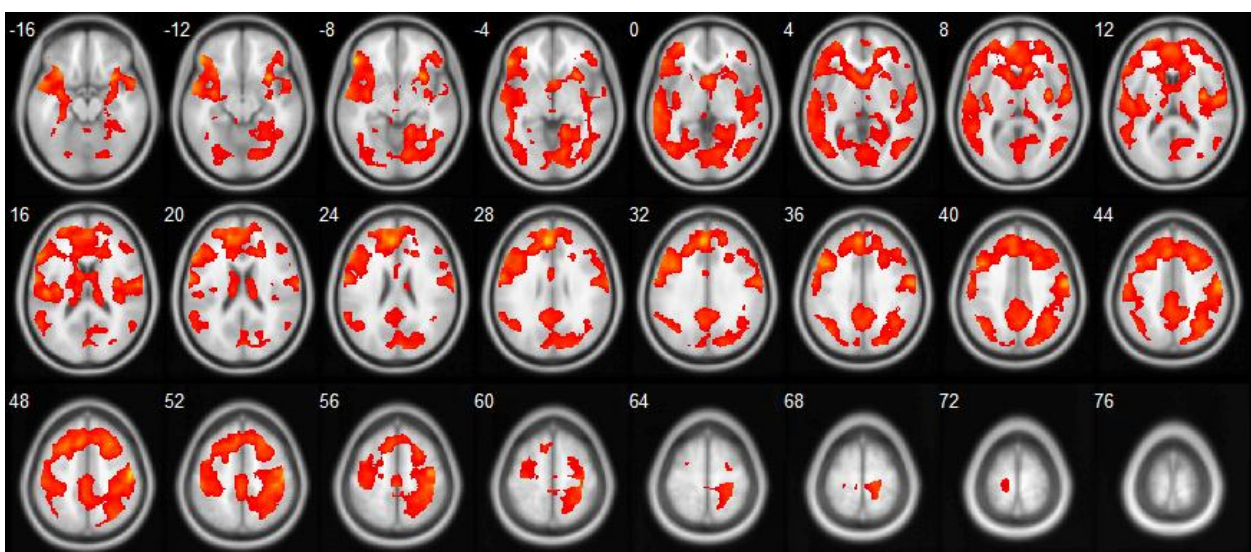


Рисунок 1. Сессия 3, после полного курса тренинга, тест - глаза закрыты,  $p < 0,05$  с FDR,. Ярko выраженная деактивация в тестах с обратной связью.

Таким образом, в результате курса альфа-тренинга слабо выраженные активация и деактивация зон, преимущественно связанных с двигательными функциями и вниманием, наблюдавшиеся во время 1-й сессии, в 3-й сессии, сменились ярко выраженной деактивацией областей, отвечающих за пространственное мышление и моторные функции. Это дает возможность предположить, что наиболее важными процессами, обеспечивающим

эффективное произвольное управление альфа-ритмом, являются вспоминание и мысленное воспроизведение действий. Учитывая различия в уровне выраженности деактивации, основные устойчивые изменения гемодинамики, связанные с функционированием альфа-генерирующей системы, происходят между 2-й и 4-й неделями тренировок.

### **Регрессионный ЭЭГ-фМРТ анализ**

При проведении регрессионного анализа по трем сессиям суммарно, основные, связанные с мощностью альфа-ритма изменения BOLD касались группы «хорошо» справившихся с альфа-тренингом испытуемых, для группы «успешных» значимых результатов не наблюдалось.

Наибольший интерес представляли отведения F4 и O2, по которым проводился тренинг, именно они были рассмотрены в первую очередь. Для F4 какой-либо значимой активности зарегистрировано не было. С мощностью альфа-ритма в O2 были связаны небольшие кластеры деактивации в орбитальной и треугольной частях нижней лобной извилины и височном полюсе слева, треугольной части нижней лобной извилины справа, верхней лобной извилины слева, ЗБ 47, 38 и островке обоих полушарий. Данные области входят в состав сетей исполнительного контроля (ECN) и передней сети выделения релевантного стимула (ASN). Изменений, связанных с симметричными отведениями левого полушария (F3 и O1), не было зафиксировано.

Максимальные изменения были обнаружены в правом полушарии в связи с отведением T8 (Рис.2) и включали в себя деактивацию средней лобной, треугольной части нижней лобной и верхней височной извилин и нижней теменной доли. Картина по составу компонентов соответствует сети исполнительного контроля (ECN), и передней сети выделения релевантного стимула (ASN). Аналогичная с T8 деактивация наблюдалась для электродов FC6, F8, CP6, CP2, P8, O2, C4 (в порядке снижения интенсивности).

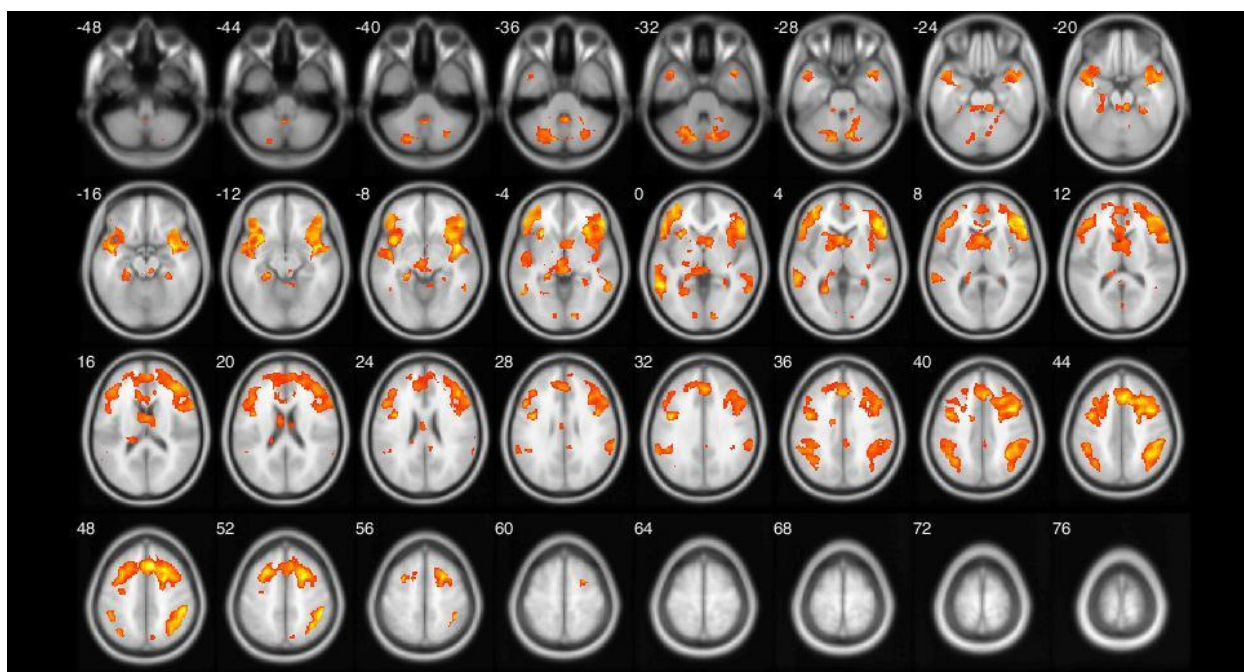


Рисунок 2. Структуры, деактивация (тест - глаза закрыты) которых связана с изменениями альфа-ритма в отведении Т8 в процессе альфа-тренинга, сумма 3х сессий, «хорошо» справившиеся,  $p < 0,05$ , с FDR

Наибольшие изменения в левом полушарии были выражены слабее, чем в правом, и связаны с F7-отведением (Рис. 3): деактивация захватывала треугольную и глазничную части нижней лобной извилины обоих полушарий, островковую часть нижней лобной извилины, среднюю височную извилину слева и среднюю лобную извилину справа. Деактивация этих же областей была связана с альфа-активностью отведений FC5, P3 и P7. Полученные результаты так же, как и для правого полушария, соответствуют сети исполнительного контроля (ECN) и передней сети выделения релевантного стимула (ASN).

Локализация альфа-активности, регистрируемой во время тренинга, значительно отличается от альфа-ритма в состоянии покоя и в большей степени связана с процессами контроля и выбора (лобно-теменные области), в то время как альфа-ритм в состоянии покоя демонстрирует связь с процессами визуальной обработки (затылочные области).

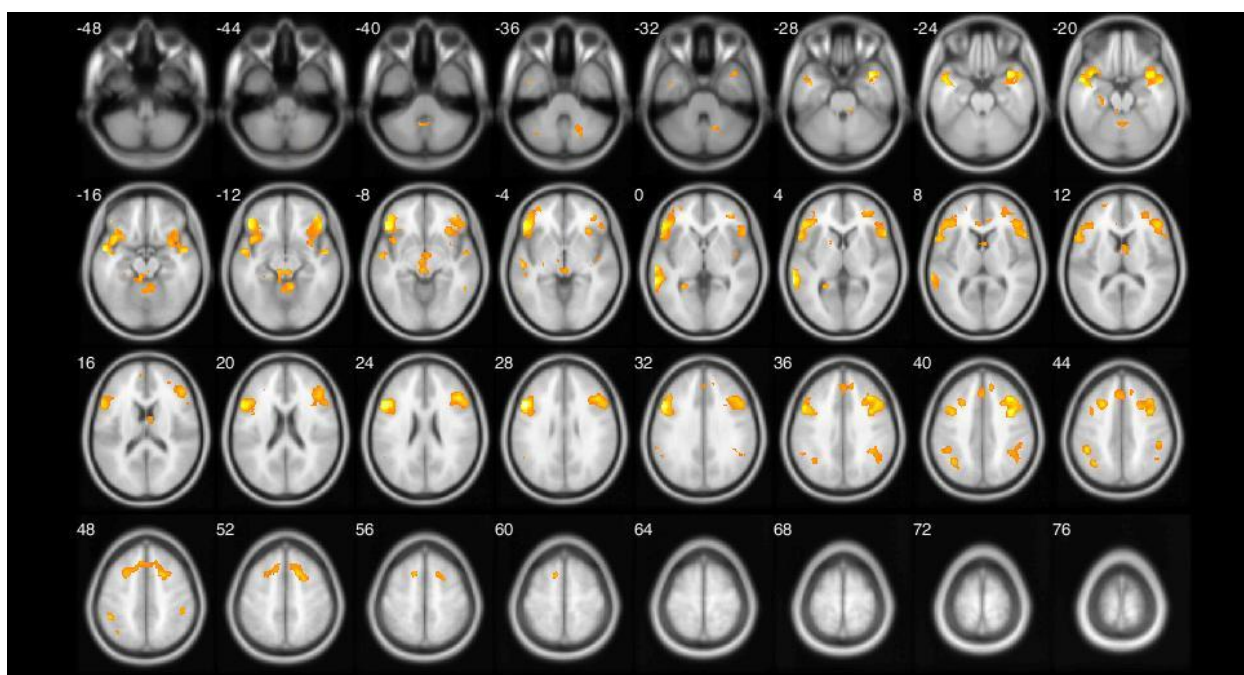


Рисунок 3. Структуры, деактивация (тест - глаза закрыты) которых связана с изменениями альфа-ритма в отведении F7 в процессе альфа-тренинга, сумма 3х сессий, «хорошо» справившиеся,  $p < 0,05$ , с FDR

### Результаты нейросетевого анализа

Следующим этапом были проведен суммарный анализ альфа- и бета-тренингов. Так как данные «успешно» справившихся испытуемых более наглядны, рассмотрим именно их.

При сравнении групп, получивших обратную связь по альфа- и бета-ритмам, для лиц, успешно прошедших тренинг (рис.4), были зафиксированы следующие достоверные различия в уровне функциональной коннективности. В первой сессии больший уровень альфа по сравнению с бета зафиксирован между фронтальными компонентами VSN и затылочными LECN. Во второй сессии группы альфа- и бета-тренинга показали отрицательную коннективность между Cuneus и RECEN, достоверно меньшую для бета, и большие для бета-группы значения функциональной коннективности между PVN и HVN сетями.

В третьей сессии группа альфа достоверно превосходила бета в уровне коннективности для пар: AN-RECEN (затылочная часть), AN-LN, LN-VSN, Cerebellum- Precuneus, RECEN (компонента, включающая фронтальные отделы

справа) - Cerebellum, RECN – ASN. Меньшие значения функциональной коннективности альфа группы определялись для пары: RECN (компонента, включающая фронтальные отделы справа)-VSN.

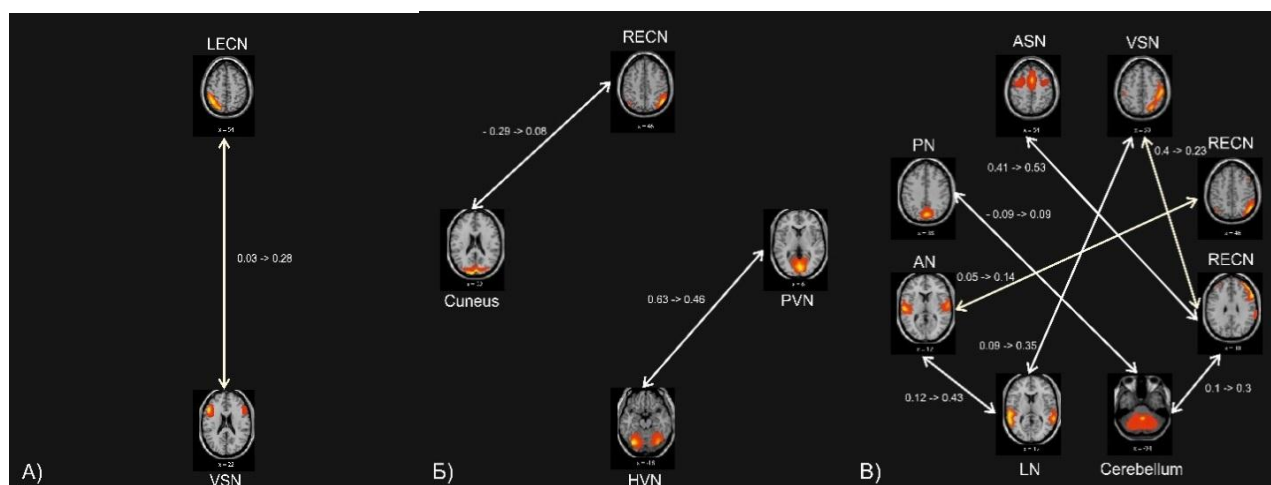


Рисунок 4. Сравнение групп, получивших обратную связь по альфа- и бета-ритмам, для «успешно» прошедших тренинг. А) Бета1 -> Альфа1; Б) Бета2 -> Альфа2; В) Бета3 -> Альфа3. Стрелками обозначена функциональная коннективность(ФК) между парами нейронных сетей.

Таким образом, наибольшие различия между испытуемыми, получавшими обратную связь по альфа- и бета-ритму, зафиксированы для RECN: у прошедших альфа-тренинг эта сеть демонстрировала более высокие показатели коннективности с AN, Cerebellum, ASN и достоверно меньшие с VSN.

При оценке динамики нейросетей среди лиц, успешно прошедших альфа-тренинг (рис.5), были получены следующие результаты. От первой ко второй сессии наблюдалось ослабление функциональной коннективности между элементами RECN (затылочные отделы) с Cuneus и HVN, в то время как фронтальные отделы сети правого полушария десинхронизировались с VSN, которая, в свою очередь, десинхронизировалась с Cerebellum. Кроме того, ослабевала взаимосвязь сетей Cuneus и Precuneus.

От второй к третьей сессии альфа-биоуправления ситуация менялась на противоположную и характеризовалась увеличением коннективности в следующих парах нейросетей: PVN-HVN, Cerebellum-AN, LN-DMN, LN-VSN,

Precuneus-VSN, Precuneus-ASN, ASN-VSN, ASN-RECН и включающая фронтальные отделы обоих полушарий – затылочная компонента VSN.

При оценке динамики изменений взаимосвязей нейронных сетей от первой к третьей сессии достоверные различия получены для следующих ФК: HVN-Cerebellum, HVN-VSN (затылочные отделы правого полушария), HVN-Precuneus, HVN-Cuneus, HVN-PVN, Cerebellum-VSN (компонента, включающая фронтальные отделы обоих полушарий), PVN-HVN (затылочные отделы левого полушария), Cuneus-VSN, Cuneus-RECН, Precuneus-ASN, ASN-VSN (компонента, включающая фронтальные отделы обоих полушарий).

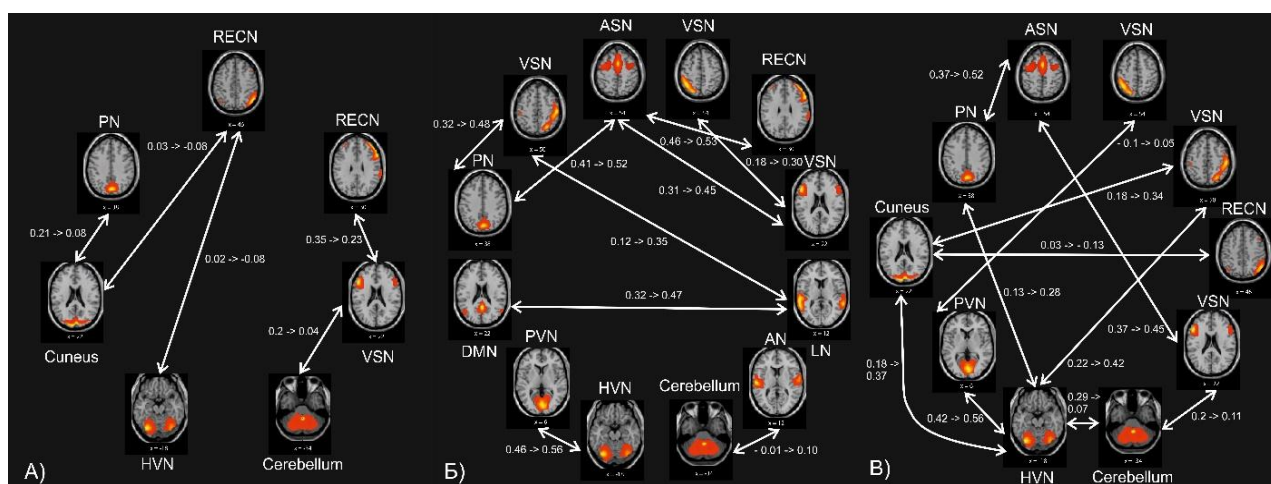


Рисунок 5. Сравнение этапов тренинга у лиц, «успешно» прошедших тренинг, в контуре обратной связи, организованной по альфа-ритму. А) Альфа1 -> Альфа2; Б) Альфа2 -> Альфа3; В) Альфа1 -> Альфа3.

Таким образом, при оценке динамики от первой ко второй сессии тренинга наибольшие изменения зафиксированы для RECН. От второй к третьей сессии наибольшее количество достоверно возросших взаимосвязей наблюдалось для ASN. При анализе общей динамики от первого к третьей регистрации максимальными значениями характеризовалась HVN и Cuneus.

При анализе динамики изменения уровня связанности нейросетей у испытуемых, успешно прошедших тренинг с обратной связью по бета-ритму (рис.6), выявлены следующие закономерности: между первой и второй сессией достоверное уменьшение коннективности получено для пар: Precuneus-Cuneus, LN-RECН; от второй к третьей сессии ослабевала коннективность в паре LN-

DMN; от первой к третьей – уменьшилась взаимосвязь в паре Cuneus-PVN, увеличилась между компонентой, включающей фронтальные отделы обеих полушарий и компонентой, включающей затылочные отделы левого полушария HVN.

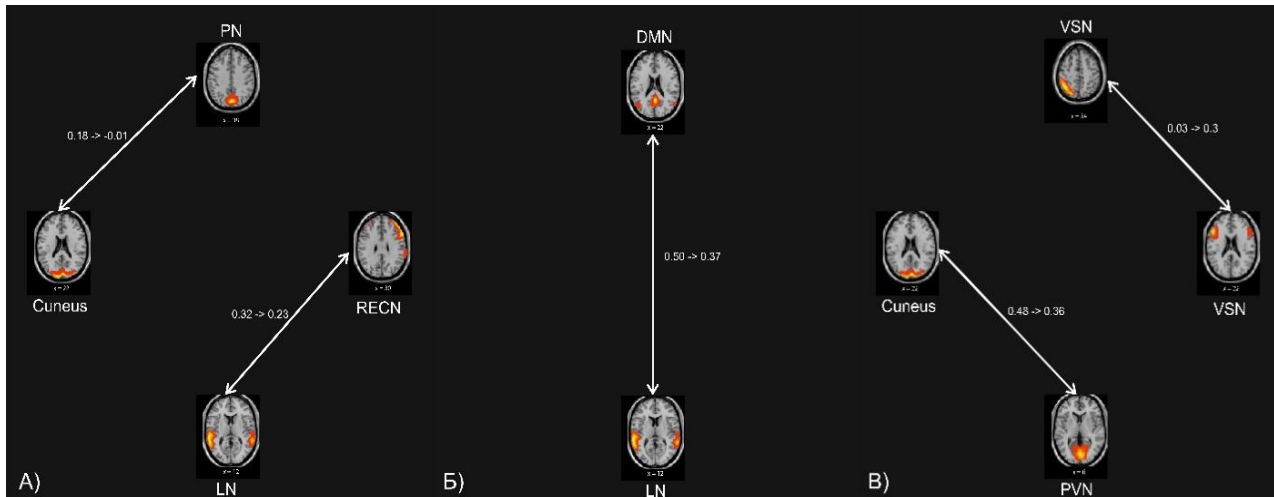


Рисунок 6. Сравнение этапов тренинга у лиц «успешно» прошедших тренинг, в контуре обратной связи, организованной по бета-ритму. А) Бета1 -> Бета2; Б) Бета2 -> Бета3; В) Бета 1 -> Бета3.

Подводя итоги нейросетевого анализа, можно сказать, что направление перестройки нейронных сетей зависит от характера «мишени» предъявляемой обратной связи и различается при изначально одинаковых инструкциях и стратегии.

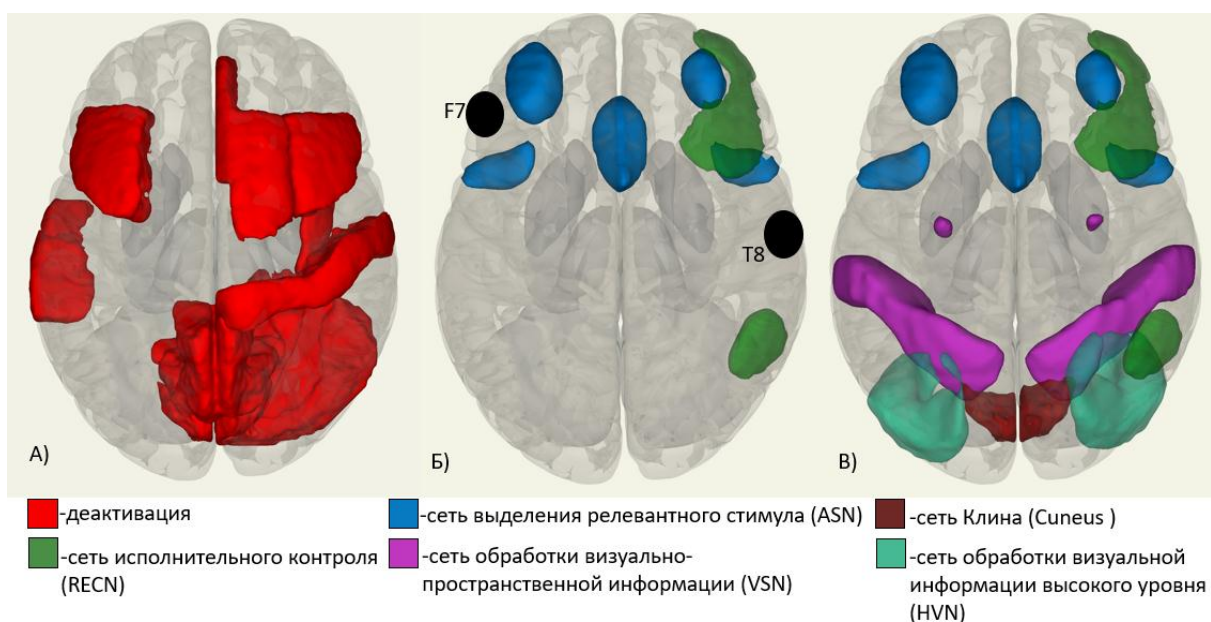


Рисунок 7. Результаты ЭЭГ-фМРТ исследования альфа-биоуправления.

В целом применение трех методов обработки (карты деактивации (рис 7А), ЭЭГ-фМРТ корреляции (рис. 7Б), расчет коннективности нейронных сетей (рис.7 В)) дало взаимодополняющие результаты, позволяющие акцентировать дальнейшее изучение альфа-биоуправления на сети исполнительного контроля (ECN) и передней сети выделения релевантного стимула (ASN).

## **ВЫВОДЫ**

1. Когнитивное управление альфа-ритмом ЭЭГ сопровождается выраженной деактивацией средней лобной и височной извилин слева, постцентральной, языковой, средней и верхней лобных извилин и островка и мозжечка справа, а так же предклинья и клина. Данные изменения BOLD-феномена при курсе из 20 сеансов происходят во второй его половине, между 10 и 20 сессией.

2. Наиболее выраженные изменения BOLD-феномена, связанные с мощностью альфа-ритма, были получены для Т8-отведения правого полушария и F7 левого и соответствовали сетям исполнительного контроля (RECEN) и выделения релевантного стимула (ASN).

3. Максимальные изменения коннективности в результате когнитивного управления альфа-ритмом демонстрируют RECEN (правая сеть исполнительного контроля), ASN (сеть выделения релевантного стимула), HVN (сеть обработки визуальной информации высокого уровня), Cuneus (сеть Клина), VSN (сеть обработки визуально-пространственной информации).

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Козлова Л.И. Взаимодействие мощности альфа-ритма и BOLD сигнала в процессе нейробиоуправления // Традиционная медицина, пути консолидации с современным здравоохранением. Материалы IX международной научно-практической конференции. - Улан-Удэ, 2019. - С. 139-141.
2. Kozlova L.I., Petrovskiy E.D., Verevkin E.G., Melnikov M.E., Savelov A.A., Shtark M.B. Looking for a rtfMRI neurofeedback target // Abstracts. Real-time functional imaging and neurofeedback conference. – Aachen - Maastricht, 2019.-P. 5.

3. Козлова Л.И., Петровский Е.Д., Веревкин Е.Г., Мельников М.Е., Савелов А.А., Штарк М.Б. Связанные с альфа-ритмом изменения BOLD-сигнала при нейробиоуправлении // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.** - 2019. - Т. 168. - № 8. - С. 149-154.
4. Козлова Л.И. Церебральные сети и адаптация // Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов. Материалы восьмой всероссийской научно-практической конференции с международным участием. - Новосибирск, 2018. - С. 60-61.
5. Козлова Л.И. ЭЭГ-фМРТ исследование биоуправления (biofeedback technology) // Современные аспекты интегративной физиологии. Материалы всероссийской молодежной конференции с международным участием. - Санкт-Петербург, 2018.-С.54-55.
6. Kozlova L.I. Neural networks of neurofeedback // Abstracts. Symposium Neurofeedback and other neurotechnologies in psychiatry. – Maastricht, 2018. - P.12
7. Козлова Л.И. ЭЭГ – фМРТ – исследование в контуре обратной связи // Современные проблемы биологической психиатрии и наркологии. Материалы Четвертой Всероссийской конференции с международным участием. – Томск, 2018. - С. 76-77.
8. Shtark M.B., Kozlova L.I., Bezmaternykh D.D., Mel'nikov M.Y., Savelov A.A., Sokhadze E.M. Neuroimaging study of alpha and beta EEG biofeedback effects on neural networks // **Applied psychophysiology and biofeedback.** - 2018. – V. 43. - №. 2. - P. 169-178.
9. Козлова Л.И. Биоуправление (Biofeedback technology) и взаимодействие нейронных сетей // Вестник клинической нейрофизиологии - специальный выпуск. Пятая научно-практическая конференция с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация». - Санкт-Петербург, 2017. - С.103-104.
10. Козлова Л.И., Безматерных Д.Д., Мельников М.Е., Савелов А.А., Петровский Е.Д., Штарк М.Б. Динамика взаимодействия нейросетей в процессе курса ЭЭГ-альфа-биоуправления // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.** - 2016. - Т. 162. - №. 11.- С. 567-572.
11. Козлова Л.И., Штарк М.Б., Мельников М.Е., Веревкин Е.Г., Савелов А.А., Петровский Е.Д. ЭЭГ-ФМРТ-исследование курса альфа-стимулирующего нейробиоуправления // **Бюллетень экспериментальной биологии и**

**медицины.** - 2016. - Т. 161. - № 5. - С. 560-565.

12. Козлова Л.И., Мельников М.Е. ЭЭГ-фМРТ динамика альфа- биоуправления в контексте восстановительной терапии // Материалы научно-практической конференции с международным участием. Новые технологии восстановления деятельности сердца и других органов в эксперименте. - Томск, 2016. - с.54-55.

13. Козлова Л.И. Синергичное ЭЭГ-фМРТ биоуправление и компенсаторно – приспособительная активность // Материалы седьмой всероссийской научно-практической конференции ФГБНУ НИИЭКМ. - Новосибирск, 2015. - С. 124-125.

14. Штарк М.Б., Веревкин Е.Г., Козлова Л.И., Мажирина К.Г., Покровский М.А., Петровский Е.Д., Савелов А.А., Старостин А.С., Ярош С.В. Синергичное фМРТ-ЭЭГ картирование головного мозга в режиме произвольного управления альфа-ритмом // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.** - 2014. - Т. 158. - № 11. - С. 594-599.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

фМРТ - Функциональная магнитно-резонансная томография,

ФК - Функциональная коннективность,

ЭЭГ – Электроэнцефалография,

AN - Auditory Network - Сеть обработки слуховой информации

ASN/SN/antSN - Anterior Salience Network – Сеть выделения релевантного стимула,

BOLD - Blood oxygen level dependent,

Cerebellum - Cerebellum Network – Сеть мозжечка,

Cuneus - Cuneus Network – Сеть Клина,

DMN - Default Mode Network – Сеть, работающая по умолчанию,

FDR - False discovery rate - Ожидаемая доля ложных отклонений,

HVN – High level Visual Network - Сеть обработки визуальной информации высокого уровня,

ICA - Independent Component Analysis - Анализ независимых компонент,

LECN - Left Executive Control Network - Левая сеть исполнительного контроля,

LN - Language Network - Сеть обработки языковой информации,

PN/Precuneus - Precuneus Network – сеть предклинья,

PVN - Primary Visual Primary Visual Network – Сеть, образованная первичной зрительной корой,

RECEN – Right Executive Control Network - Правая сеть исполнительного контроля,

VSN/Vs - Visuospatial Network – Сеть зрительной обработки пространственной информации.