

ВЛИЯНИЕ РАДИОТЕРАПИИ НА КОННЕКТИВНОСТЬ СЕТИ УПРАВЛЯЮЩИХ ФУНКЦИЙ ФМРТ У ПАЦИЕНТОВ С ЛАТЕРАЛИЗОВАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ МЕДИОБАЗАЛЬНЫХ ОТДЕЛОВ ВИСОЧНОЙ ДОЛИ

© 2024 г. Е. В. Шарова^{1,*}, А. Ю. Кулева¹, Ю. В. Струнина², М. Ю. Ярец¹, М. В. Галкин²,
А. С. Смирнов², О. А. Кроткова²

¹ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН», Москва, Россия

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко»
Минздрава России, Москва, Россия

*e-mail: esharova@nsi.ru

Поступила в редакцию 02.08.2023 г.

После доработки 12.08.2023 г.

Принята к публикации 31.08.2023 г.

Аннотация. Согласно литературе, радиотерапия (РТ), применяемая при опухолевом поражении головного мозга, наряду с позитивным эффектом, может сопровождаться негативными последствиями в форме развития нейрокогнитивного дефицита вследствие побочного воздействия облучения на критические структуры мозга. Вместе с тем есть указания на возможную модуляцию нейрогенеза гиппокампа с последующей активацией ряда когнитивных функций.

Важным компонентом когнитивной активности человека являются так называемые управляющие функции (УФ; executive functions), включающие инициацию, планирование, регуляцию и контроль любой целенаправленной деятельности. Их структурно-функциональное обеспечение связывают в настоящее время с префронтальными и теменными отделами полушарий, а также образованиями нижней височной коры и гиппокампа. Работа направлена на динамическую оценку состояния сети УФ по данным анализа коннективности фМРТ покоя до и через 6 мес после РТ.

В динамике обследованы 14 пациентов с латерализованным опухолевым поражением медиобазальных отделов височной доли: 7 – с левосторонним, 7 – с правосторонним. Контрольную группу составили 9 здоровых испытуемых. У каждого проводили фМРТ в состоянии покоя – с дальнейшим анализом функциональной коннективности между заданными областями интереса, соответствующими по топографии сети УФ. Результаты сопоставляли с данными МРТ-морфометрии опухоли. Показано, что у пациентов через 6 месяцев после проведенной РТ, на фоне уменьшения объема или стабилизации роста опухоли, функциональные эффекты неоднозначны и зависят от латерализации поражения: при правостороннем имеют тенденцию к нормализации, тогда как при левостороннем повреждении нарастают.

Ключевые слова: фМРТ, коннективность, состояние покоя, радиотерапия, управляющие функции, медиобазальные отделы височной доли.

DOI: 10.31857/S0044467724010021

В настоящее время эффективным способом лечения церебральных опухолей, при невозможности хирургической резекции, является радиотерапия (РТ). Показано, что РТ и тотальное удаление опухоли обеспечивают сопоставимый контроль роста новообразования – порядка 80–90% (Day et al., 2017; Apra et al., 2018).

Наряду с лечебным эффектом РТ, значительный интерес представляет оценка влияния этого воздействия на системную деятельность головного мозга. С одной стороны, имеются данные литературы о возможной модуляции нейрогенеза гиппокампа, как одной из веро-

ятных косвенных мишеней подобного воздействия облучения, с последующей активацией некоторых когнитивных функций (показано на животных моделях (Полетаева и др., 2019; Чичёва и др., 2020)). С другой стороны, вероятным эффектом РТ может быть развитие нейрокогнитивного дефицита у больных после лечения (Kazda et al., 2014; Rogers et al., 2015). Имеются также данные о том, что изменения памяти, внимания, различных видов сенсомоторной деятельности человека в результате чрезмерного ионизирующего облучения могут отражать быструю истощаемость нервной системы и свидетельствовать о снижении резервных возмож-

ностей больных (Metlyeva et al., 2016). Согласно литературе, выявляемый при облучении когнитивный дефицит и прогрессирующий психоорганический синдром могут быть следствием наибольшей “чувствительности” к ионизирующему излучению филогенетически молодых структур головного мозга: коры лобных и височных долей, а также лимбико-ретикулярного комплекса, в том числе структур гиппокампового круга (Holodova et al., 2005).

В качестве информативного показателя когнитивной активности головного мозга в норме и при церебральной патологии может выступать оценка состояния так называемых управляющих функций (УФ), под которыми понимается совокупность процессов формирования и удержания программы деятельности, регуляции поведения, формирования мотивации, серийная организация движений и действий, переключаемость, а также рабочая память (Miyake et al., 2000; Diamond, 2013; Elliott, 2003; Голдберг, 2003; Ахутина, Меликян, 2012). Иными словами – инициация, планирование, регуляция и контроль любой целенаправ-

ленной деятельности. Традиционно реализацию УФ связывали с активностью префронтальных отделов мозга (Лурия, 1969; 1970; Pribram, 1973). Позднее было выявлено участие в их реализации теменных корковых областей (Petersen, Posner, 2012; Мачинская, 2015; Ярец и др., 2018). Кроме того, в ряде работ обосновывается причастность к системе УФ нижней височной коры (Mishkin et al., 1983; Tonegawa et al., 2018) и гиппокампа (Иваницкий, 1997; Kovner et al., 2019). Значимость последних из указанных структур и их латерализационные особенности в обеспечении УФ требуют уточнения.

В нашей предыдущей работе была исследована структурно-функциональная организация сети УФ у пациентов с латерализованным опухолевым повреждением медиальных отделов височной доли (в сравнении со здоровыми людьми) до курса терапевтической радиотерапии. Оценка ее состояния была основана на анализе пространственной организации, а также количественных характеристик функциональных связей фМРТ и ЭЭГ между заданными локусами

Таблица 1. Индивидуальные и групповые показатели морфометрии
Table 1. Individual and group morphometric indicators

Пациент	Латерализация опухоли	Объем опухоли (в см ³)		Групповые показатели (М ± σ)	
		до РТ	через 6 мес. после РТ	до РТ	через 6 мес. после РТ
№1	справа	22.7	21.5	21.6 ± 9.1	20.6 ± 9.1
№2	справа	42.7	42.5		
№3	справа	20.3	18.1		
№4	справа	25.2	24.4		
№5	справа	13.6	13.2		
№6	справа	13.4	13.3		
№7	справа	19.1	18.5		
№8	справа	13.9	13.7		
№9	справа	23.2	20.0		
№11	слева	26.0	25.1	23.2 ± 12.3	22.6 ± 12.2
№12	слева	18.2	16.8		
№13	слева	16.8	16.7		
№14	слева	22.3	22.1		
№15	слева	26.4	25.4		
№16	слева	13.6	13.1		
№17	слева	19.8	19.4		
№18	слева	53.8	52.9		
№19	слева	8.2	7.6		
№20	слева	27.1	26.8		

Примечание. М – среднее арифметическое, σ – стандартное отклонение
Note: M – average σ – standard deviation

системы УФ в состоянии покоя (Кулева и др., 2022). Выявлены общие для всех пациентов нарушения коннективностей сети УФ: ослабление межполушарных связей и уменьшение числа значимых межструктурных взаимодействий по сравнению с группой нормы. Наряду с этим был отмечен ряд топографических особенностей сетевой организации функциональных связей, сопряженных с латерализацией височного повреждения. Они согласовывались с данными нейropsychологического тестирования (опросника Resting State Questionnaire (Delamillieure et al., 2010) и методики зрительного запоминания (Кроткова и др., 2018)), преобладая при левосторонней локализации опухоли.

Задача данной работы заключалась в оценке динамики состояния сети УФ по данным анализа коннективности фМРТ покоя у пациентов с опухолевым поражением медиобазальных отделов правого и левого полушарий до и через 6 мес после РТ.

МЕТОДИКА

Основную группу наблюдения составили пациенты с односторонней менингиомой области кавернозного синуса, расположенной в медиобазальных отделах мозга в непосредственной близости к височной доле правого или левого полушария. Менингиома — это внутримозговая опухоль, произрастающая из мозговых оболочек; заключение о ее доброкачественности в группе пациентов было обосновано особенностями клинической картины и данными нейровизуализации. До РТ исследования были выполнены у 14 пациентов: 7 с левосторонним (возраст от 34 до 63 лет), 7 — с правосторонним (возраст от 37 до 61 года) расположением опухоли. Через 6 мес после РТ группа пациентов аналогично включала 14 человек: 7 — с левосторонней и 7 — с правосторонней опухолью (табл. 1). Все пациенты были в ясном сознании, понимали и выполняли инструкции.

Группа контроля состояла из 9 здоровых испытуемых (4 женщины, 5 мужчин) в возрасте от 23 до 48 лет. По результатам опросника Аннет (Бизюк, 2005), у всех испытуемых ведущей была правая рука.

Стереотаксическая радиотерапия проводилась при помощи фотонного пучка по стандартной методике на аппарате Novalis (Brainlab) — линейном ускорителе электронов (6 МэВ), оснащен-

ном микроноголепестковым коллиматором. Лечение проходило в отделении радиотерапии Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. академика Н. Н. Бурденко. Индивидуальная программа лучевого лечения предполагала нахождение оптимального соотношения лечебной дозы облучения для опухоли и лучевой нагрузки на близлежащие критические структуры. Курс лечения состоял из 30 ежедневных сеансов облучения в режиме стандартного фракционирования с разовой очаговой дозой 1.8 Гр, суммарной — 54.0 Гр. Дозовая нагрузка на нормальные ткани (15 см³) составляла в среднем 47.0±4.0 Гр. Дозовые нагрузки на 10, 30 и 50% объема ипсилатерального гиппокампа составляли соответственно 40.0±8.0, 29.0±8.0 и 21.0±8.0 Гр.

ФМРТ-исследование проводилось до и через 6 мес после РТ, на магнитно-резонансном томографе General Electric Signa HDxt (США) с напряженностью магнитного поля 3.0 Тл. Длительность регистрации в состоянии покоя составляла 10.2 мин. Каждому испытуемому давалась инструкция спокойно лежать с закрытыми глазами и стараться ни о чем специально не думать.

Для получения структурных данных в объеме всего мозга использовалась импульсная последовательность 3D FSPGR (BRAVO): TR8.8 мс, TE3.5 мс, толщина среза 1 мм, FOV 250 мм, матрица изображения 256 × 256, размер вокселя 0.97 × 0.97 × 1.0 мм. Для получения функциональных данных использовалась эхопланарная последовательность «спиновое эхо» (BOLD T2). TR2500 мс, TE30 мс, толщина среза 3 мм, FOV 250 мм, матрица изображения 128 × 128, размер вокселя 1.95 × 1.95 × 3 мм. В каждой временной серии было получено 300 наборов функциональных объемов, каждый из которых содержал 24–40 аксиальных срезов, захватывающих весь головной мозг. Время сканирования одного функционального объема — 2 сек. Общее число срезов в функциональной серии составляло 7000–12000. Во время регистрации фМРТ проводились первичный контроль качества гемодинамических сигналов, автоматическая коррекция уровня шума, а также оценка записей по присутствию двигательных артефактов.

Обработка и статистическая оценка данных фМРТ покоя выполнялась с помощью программного пакета CONN v.18b (Functional connectivity toolbox, <https://web.conn-toolbox.org/>), работающего на базе MATLAB®. Использовали стандарт-

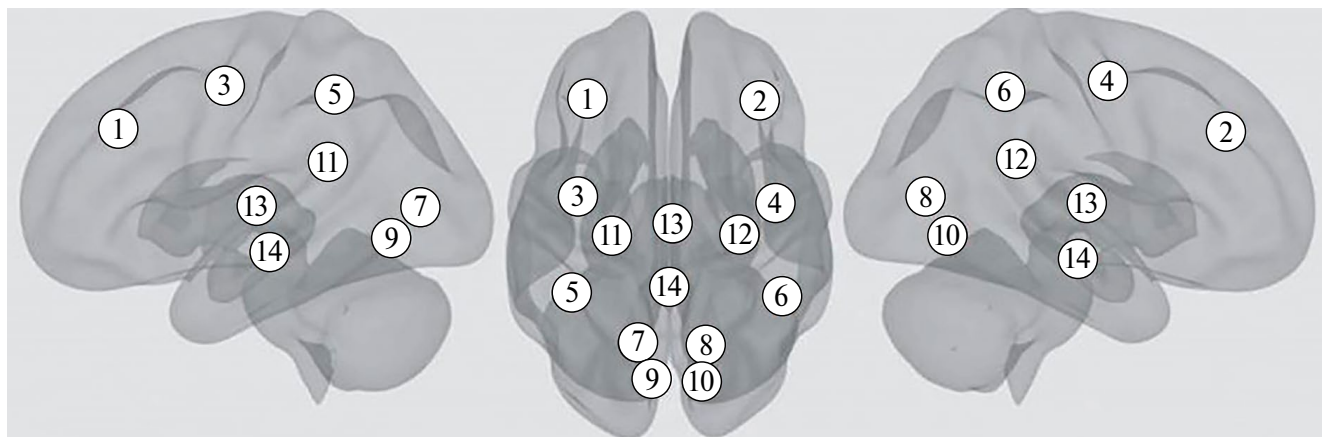


Рис. 1. «Маска» для оценки коннективности фМРТ состояния покоя.

«Зоны интереса», согласно координатам атласа AAL: 1 – Middle frontal gyrus_L; 2 – Middle frontal gyrus_R; 3 – Precentral gyrus_L; 4 – Precentral gyrus_R; 5 – Inferior parietal gyrus_L; 6 – Inferior parietal gyrus_R; 7 – Lingual gyrus_L; 8 – Lingual gyrus_R; 9 – Calcarine fissure_L; 10 – Calcarine fissure_R; 11 – Hippocampus_L; 12 – Hippocampus_R; 13 – Thalamus_LR; 14 – Cingulate gyrus_LR.

Fig. 1. «Mask» for assessing the connectivity of resting state fMRI.

«Regions of interest» (ROI), according to the coordinates of the AAL atlas: 1 – Middle frontal gyrus_L; 2 – Middle frontal gyrus_R; 3 – Precentral gyrus_L; 4 – Precentral gyrus_R; 5 – Inferior parietal gyrus_L; 6 – Inferior parietal gyrus_R; 7 – Lingual gyrus_L; 8 – Lingual gyrus_R; 9 – Calcarine fissure_L; 10 – Calcarine fissure_R; 11 – Hippocampus_L; 12 – Hippocampus_R; 13 – Thalamus_LR; 14 – Cingulate gyrus_LR.

ный шаблон обработки, включенный в пакет: коррекцию временного и пространственного сдвига функциональных изображений, корегистрацию со структурным изображением, нормализацию в стандартное MNI-пространство, сглаживание с Гауссовым ядром (FWHM – 8 мм), применение фильтра для BOLD-сигнала (0.008–0.09 Hz). Зонами интереса выступили области, соответствующие по топографии сети УФ, – с дополнениями, касающимися зрительной коры больших полушарий: Middle frontal gyrus, Inferior parietal gyrus, Precentral gyrus, Hippocampus, Lingual gyrus, Calcarine fissure правого и левого полушарий, а также Thalamus и Cingulum, согласно координатам атласа AAL (Automated Anatomical Labeling; см. рис. 1). При выборе этих ROI мы руководствовались довольно вариативными данными литературы о наиболее стабильных компонентах сети УФ (лобные и теменные корковые зоны) (Krpotic et al., 2013; Zhang et al., 2017; McIntosh et al., 2020), дополнив их структурами таламуса (Niendam et al., 2012; Мачинская, 2015) и гиппокампа (Zidda et al., 2019), а также рядом зрительных корковых зон.

Функциональная связанность между областями интереса оценивалась с использованием ROI-to-ROI-анализа (отношение выбранной области интереса к другой области интереса).

Для определения уровня функционального взаимодействия использовался корреляционный анализ Пирсона, проведенный для каждой пары ROI из всех возможных сочетаний, с последующим применением двумерного преобразования Фишера. Для межгруппового анализа применялся двухвыборочный критерий Стьюдента (two-sample t-test), для сравнения показателей до и после облучения использовался критерий Стьюдента для парных сравнений (Paired t-test). Порогом статистической значимости было принято значение $p < 0.05$, с поправкой на множественность сравнений (FDR-false discovery rate).

Для точной оценки объема опухоли и ее пространственного расположения осуществлялось оконтуривание опухоли в системе дозиметрического планирования iPlan (BrainLab, Германия) по данным структурной МРТ.

Статистический анализ полученных морфометрических данных проводился на базе пакета программы IBM SPSS Statistics Ver.21, с использованием непараметрического критерия Вилкоксона – Манна – Уитни. Различия в распределениях значений категориальных переменных оценивали с помощью критерия Хи-квадрат и точного критерия Фишера. Они признавались статистически значимыми при $p < 0.05$.

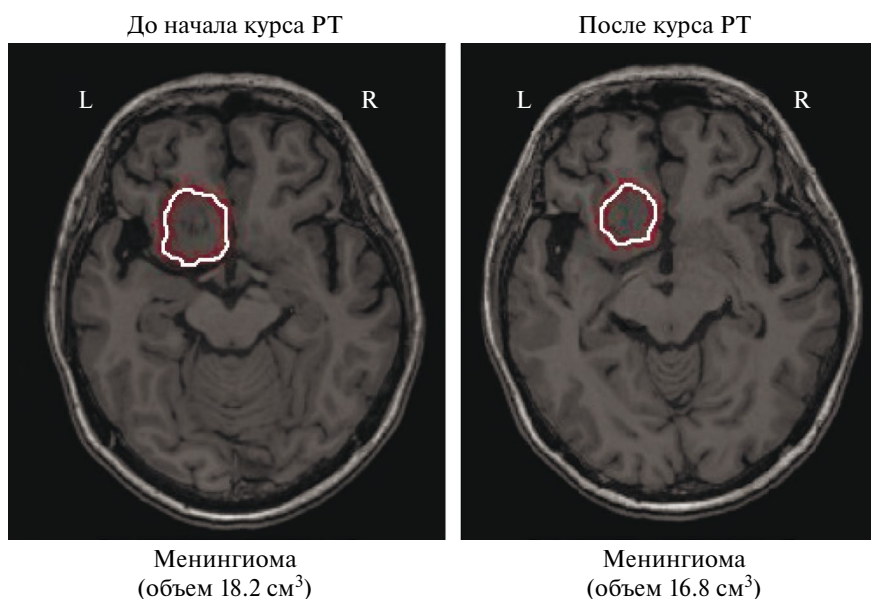


Рис. 2. Пример динамики снижения размеров опухоли после курса РТ. Структурное МРТ одного и того же пациента: до начала лечения (слева) и через 6 мес после РТ (справа). Опухоль на снимках обозначена белым контуром.
Fig. 2. An example of the tumor size reduction dynamics after a course of RT. Structural MRI of the same patient: before treatment (left) and 6 months after RT (right). The tumor is marked with a white outline on the images.

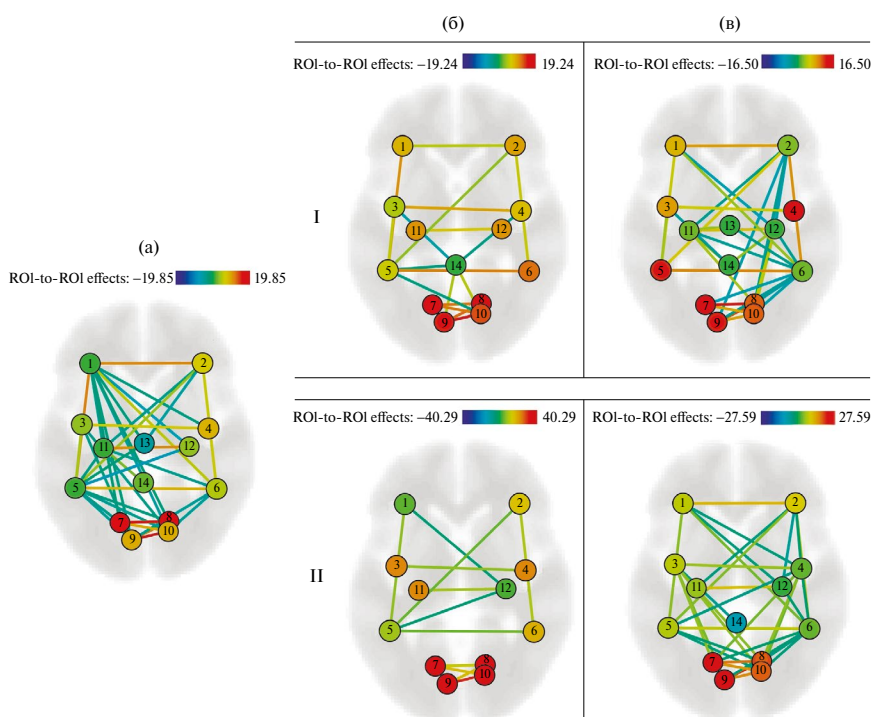


Рис. 3. Функциональные связи сети УФ по данным фМРТ покоя в выборках наблюдений. Линиями отображены функционально значимые связи (p -FDR corr < 0.05). Цветовая шкала соответствует величине эффекта (T-value). Зоны интереса для расчета коннективностей представлены на рис. 1. (a) – здоровые испытуемые ($n = 9$); (б) – пациенты с левосторонним поражением ($n = 7$); (в) – пациенты с правосторонним поражением ($n = 7$). I – до РТ, II – через 6 мес после РТ.

Fig. 3. Functional connections of the executive network according to resting state fMRI data in the observation samples. The figure shows functionally significant relationships (p -FDR corr < 0.05). The color scale corresponds to the size of the effect (T-value). Regions of interest for calculating connectivity are shown in Fig. 1. (a) – healthy subjects ($n = 9$); (б) – patients with lesions of the left temporal lobe ($n = 7$); (в) – patients with lesions of the right temporal lobe ($n = 7$). I – before RT; II – 6 months after RT.

Данное исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, после получения информированного согласия и одобрения этическими комитетами ФГБУН ИВНД и НФ РАН, а также ФГАУ НМИЦ нейрохирургии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Данные структурной МРТ. Через 6 мес после проведенного курса РТ у всех пациентов, согласно данным морфометрии, отмечалась определенная положительная динамика в виде снижения объема опухоли ($p = 0.008$) или стабилизации ее роста. В группе с левосторонней локализацией средний объем опухоли уменьшился от 20.83 см³ до 20.18 см³ ($p = 0.068$) (пример на рис. 2); при правосторонней – от 24.9 см³ до 23.94 см³ ($p = 0.043$), т.е. эффект был более выраженным и значимым (табл. 1).

Коннективность сети УФ фМРТ. Статистически значимые связи сети УФ фМРТ в клинических группах пациентов с лево- и правосторонней локализацией опухоли (до и после РТ), а также в группе контроля представлены на рис. 3.

Структура коннективности сети УФ фМРТ покоя у *здоровых испытуемых* (рис. 3 (а)) характеризуется наличием высоко достоверных функциональных связей практически между всеми заданными областями. В передних отделах полушарий наиболее сильными (по коэффициенту корреляции) являются связи между ROI в симметричных лобных регионах, лобной и центральной зонами левого полушария, а также межгиппокампальные. В задних отделах полушарий отмечается повышенная коннективность симметричных зрительных зон, при том, что, согласно инструкции, фМРТ-исследование проводилось при закрытых глазах. Важно отметить наличие большого числа диагональных межполушарных связей, образуемых чаще «зонами интереса» левого полушария – с максимумом концентрации в левой лобной области.

У пациентов с опухолевым поражением медиобазальных отделов височной доли *до РТ* (рис. 3 I) наблюдаются качественные изменения пространственной организации сети УФ. Общим для обеих групп является редукция протяженных межструктурных связей (внутриполушарных и особенно диагональных межполушарных), касающаяся прежде всего лобной, а также прецен-

тральной и теменной зон левой гемисферы, по сравнению с нормой. При этом отмечается ряд особенностей сетевых нарушений, связанных с латерализацией опухоли.

Наибольшие качественные и количественные отличия от нормы выражены при *левосторонней* локализации опухоли (рис. 3 I (б)): уменьшается число значимых протяженных межструктурных связей, особенно для симметричных лобных и затылочных областей, между левой и правой лингвальной извилиной; отсутствуют достоверные коннективности таламуса; редуцированы связи правого и левого гиппокампа. При *правостороннем* височном повреждении (рис. 3 I (в)) редукция протяженных функциональных связей не столь отчетлива. В то же время появляются нехарактерные для нормы коннективности правой теменной области, а также между правым гиппокампом и поясной извилиной.

Результат статистического сопоставления коннективностей в группах патологии по сравнению с нормой, подтверждающий более характерные для левостороннего повреждения изменения диагональных межполушарных связей, но односторонних внутривисочных – для правостороннего, представлены в нашей предыдущей публикации (Кулева и др., 2022).

Сравнивая структуру *связей УФ фМРТ до и после РТ* (рис. 3 I, II), можно видеть, что, хотя значимость демонстрируемых достоверных коннективностей в динамике не изменилась ($p\text{-FDR corr} < 0.05$), величина T-value, отображенная в цветовых шкалах, возросла у пациентов через 6 мес после РТ по сравнению с долечebным этапом, особенно в группе с левосторонней опухолью, превышая даже уровень нормы. Эти изменения свидетельствуют о том, что сила взаимосвязи (коннективности) гемодинамических сигналов в ряде областей мозга после РТ имеет тенденцию к повышению. Вместе с тем количество достоверных связей, как и до РТ, уменьшено по сравнению с контрольной группой. Кроме того, в обеих выборках пациентов обращает на себя внимание отсутствие значимых межструктурных взаимодействий таламуса.

При этом топография *связей сети УФ после РТ* (рис. 3 II) имеет свои особенности в группах с лево- и правосторонней локализацией повреждения.

У пациентов с *левосторонней опухолью* после РТ (рис. 3 II б) число значимых коннективностей

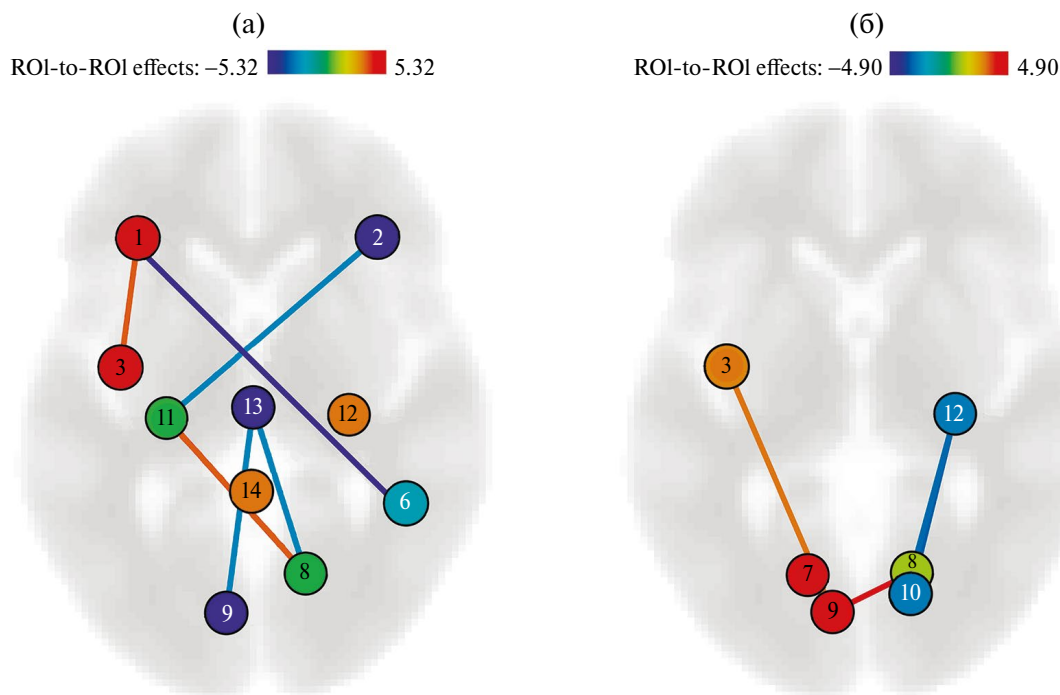


Рис. 4. Значимые изменения коннективности сети управляющих функций фМРТ покоя у пациентов с опухолевым поражением медиобазальных отделов височной доли после РТ по сравнению с состоянием до лечения.

(а) – левополушарное поражение, (б) – правополушарное. Красные линии – усиление коннективности, синие – снижение после РТ при $p < 0.05$. Зоны интереса для расчета коннективностей представлены на рис. 1.

Fig. 4. Significant changes in the connectivity of the executive functions resting fMRI network in patients with tumor lesions of the mediobasal parts of the temporal lobe after RT compared with the state before treatment.

(а) – left hemisphere lesion, (б) – right hemisphere lesion. Red lines – increased connectivity, blue – decreased after RT at $p < 0.05$. Regions of interest for calculating connectivity are shown in Fig. 1.

не только не восстановилось, но даже несколько уменьшилось по сравнению с состоянием до лечения. По-прежнему не выражены протяженные межполушарные диагональные связи. К числу отсутствующих добавились межполушарная коннективность между симметричными лобными областями, а также функциональные взаимодействия цингулярной коры. По сравнению и с нормой, и с состоянием до лечения редуцированы связи затылочных и теменных корковых областей, особенно левосторонние. Вместе с тем в данной группе наблюдений следует отметить повышение после РТ показателя T-value для связей зрительных областей (Calcarine – Lingual), соответствующего крайним (пороговым) значениям цветовых шкал. Этот факт может быть следствием небольшого объема выборки и являться предметом дальнейшего изучения.

В то же время в группе пациентов с *правосторонней опухолью* спустя 6 мес после РТ (рис. 3 II (в)) в структуре связей сети УФ фМРТ отчетливо проявляется положительная динамика относительно состояния до лечения и тенденция к нормализа-

ции. Увеличивается число значимых протяженных меж- и внутриволновых взаимодействий центральных и теменных регионов левого полушария наряду с редукцией фокуса усиленной активности в правой теменной зоне, выраженного до лечения. Восстановился ряд коннективностей зрительных корковых областей, присущих норме.

Результаты статистической проверки этих изменений по критерию Стьюдента для парных сравнений представлены на рис. 4. Видно, что в группе с левополушарной опухолью (рис. 4 (а)) подтверждается отмеченное на рис. 3 дальнейшее ослабление протяженных межполушарных функциональных связей лобных областей обоих полушарий, а также взаимодействий таламуса со зрительной корой. Вместе с тем коннективности между левой лобной и премоторной корой, а также левым гиппокампом и зрительной корой справа усиливаются. При правостороннем повреждении (рис. 4 (б)) достоверны односторонние изменения: ослабление патологической (отсутствовавшей в норме) связи гиппокампа и зрительной коры справа, моторной

и зрительной коры слева. Подтверждается также тенденция к нормализации (усиление) связей симметричных зрительных областей коры. Следует отметить, что после применения поправки на множественные сравнения при сопоставлении показателей коннективности до и после РТ значимых изменений не обнаружено, что, по нашему мнению, связано с малым размером выборки.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

У пациентов с поражением медиобазальных отделов височной доли через 6 мес после проведенной РТ были выявлены положительные нейровизуализационные эффекты в виде уменьшения объема или стабилизации роста опухоли. При этом отмечаемые у них функциональные изменения, согласно данным фМРТ покоя, не столь однозначны и проявляются по-разному в зависимости от латерализации поражения. Данные оценки функциональных связей сети УФ фМРТ покоя показывают, что у пациентов с левосторонней опухолью через 6 мес после РТ выявляется отрицательная динамика пространственной организации сети УФ. В группе пациентов с правосторонним повреждением, напротив, по данным коннективности сети УФ фМРТ, изменения скорее позитивны — с тенденцией к нормализации структуры функциональных взаимодействий. Представленные факты могут отражать асимметрию влияния лучевого воздействия на гемисферы мозга.

Полученные в текущем исследовании результаты, хотя и ограничены сравнительно небольшой выборкой пациентов, затрагивают в этом контексте сформулированные В.Ф. Фокиным представления о стационарных и динамических свойствах функциональной межполушарной асимметрии (ФМА) (Фокин и др., 2009). Определяющим центральным механизмом стационарных свойств межполушарной асимметрии, помимо стабильности структурных различий в симметричных зонах правого и левого полушарий мозга (Geschwind, Levitsky, 1968; Игнатова и др., 2016), являются различия биохимической (Jayasundar, 2002) и биофизической природы. ФМА имеет также свои онтогенетические предпосылки: правополушарные функции формируются раньше, чем левополушарные; функции, которые обеспечиваются задними отделами (особенно правого полушария), формируются раньше, чем функции, обеспечиваемые передними лобными отделами (Геодакян, 2005).

К факторам, определяющим динамические характеристики латерализации и вызывающим изменение межполушарных отношений, относятся связанные с адаптационными процессами изменения окружающей среды, влияющие на динамику функционального состояния, факторы эндокринной и биоритмической природы (Боравова, 2023). Важным дополнением этих положений являются представления Т.А. Доброхотовой и Н.Н. Брагиной о неидентичности функциональных связей левого и правого полушария со срединными регуляторными структурами: правого больше с диэнцефальными, левого — со стволовыми (Доброхотова, Брагина, 1977). Получив дальнейшее подтверждение и развитие в ЭЭГ-исследованиях (Болдырева и др., 2000; Жаворонкова и др., 2012; Шарова и др., 2009), эта неидентичность срединно-полушарных взаимоотношений может быть отнесена к числу как стационарных, так и динамических факторов ФМА.

Представления о двух свойствах ФМА реализуются в конкретных формах ее проявления. Так, выделяется асимметрия глобальной стратегии функционирования полушарий — более диффузная в правом полушарии и преимущественно фокальная в левом (Лурия, 1969; Корсакова, Московичюте, 2003; Хомская, 2005). Согласно (Gordon, 1980), левое полушарие осуществляет последовательный анализ информации, в то время как в правом происходит ее целостное, одномоментное «схватывание». По данным (Филиппова, 2012), независимо от модальности передаваемой информации (вербальной или невербальной), восприятие и анализ дискретной информации будут связаны с левым полушарием, континуальной — с правым. Во многих исследованиях показана неравнозначность полушарий в проявлении высших психических функций. Известно, что лобная и левополушарная системы внимания доминируют в организации произвольных процессов, а теменная и правополушарная — непроизвольных (Posner, Petersen, 1990). В последнее время появились данные о том, что активированные структуры дорсального потока переработки информации («где?» или «как?») локализуются скорее в правом полушарии мозга, а вентрального потока («что?») — преимущественно в левом (Velichkovsky et al., 2019). Еще одним вариантом межполушарного разделения функций является вектор «вовнутрь» — «наружу». Правое полушарие отвечает за внутренний гомеостаз, поэтому обеспечивает биологическую адаптацию, а левое отвечает за социальную внешнюю адаптацию. Такое представле-

ние частично подтверждается исследованиями (Ushakov et al., 2016; Velichkovsky et al., 2017; Velichkovsky et al., 2018) фМРТ покоя здоровых людей: о более эффективных связях левого гиппокампа со структурами, передающими потоки информации из внешней среды, а правого — с маркировкой информации из внутренней среды организма, включая процессы самосознания. Отчасти эти данные созвучны с особенностями организации сети УФ фМРТ в группах пациентов до РТ (рис. 3 I) (Кулева и др., 2022).

Можно полагать, что указанные стационарные свойства ФМА в значительной степени определяют и ее динамические проявления. К числу последних можно отнести выявленную ранее большую чувствительность левой гемисферы к внешним воздействиям, таким как ионизирующее облучение (Жаворонкова и др., 2012) или лечебная транскраниальная электромагнитная стимуляция (Шарова и др., 2006). Показано также, что поток сознания, зависящий от стимулов внешней среды, в большей степени связан с функциональной активностью левой височной доли и левого гиппокампа, тогда как переживание независимых от внешних стимулов мыслей обнаруживало связь с правой нижней височной извилиной (Van Calster et al., 2017). Эту линию продолжает работа (Бычкова, 2021), в которой выявлено, что компрессия медиальных отделов височных долей приводит к специфическому проявлению межполушарной асимметрии во время фМРТ-исследования: увеличению доли слуховых образов при левостороннем повреждении, а соматических, ориентированных «вовнутрь себя» — при правостороннем. Различия способов функционирования двух полушарий наблюдалось также при патологическом воздействии на височные структуры (вне мозговое новообразование) — в виде усиления полушарно-специфических факторов работы мозга: сукцессивного (последовательного) при компрессии левого полушария мозга и симультанного (одновременного) — при компрессии правого (Кроткова и др., 2018).

Полагаем, что полученные нами результаты анализа коннективности сети УФ фМРТ покоя до и после радиотерапии согласуются с данными литературы и могут способствовать уточнению механизмов динамической ФМА. Выявленная неравнозначность ответа правой и левой гемисферы на лучевое воздействие ставит вопрос о возможной необходимости дополнительной премедикации более «уязвимой» группы паци-

ентов с запланированным левосторонним облучением в качестве профилактических мер перед началом терапевтической лучевой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в данной работе показано, что через 6 месяцев после проведенной радиотерапии у пациентов с опухолью медиобазальных отделов височной доли мозга, на фоне стабилизации роста опухоли, функциональные эффекты не столь однозначны и могут проявляться по-разному в зависимости от латерализации поражения: при правостороннем имеют тенденцию к нормализации, тогда как при левостороннем повреждении нарастают.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 23–15–00018.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ахутин Т. В., Меликян З. А. Нейропсихологическое тестирование: обзор современных тенденций. К 110-летию со дня рождения А. Р. Лурия [Электронный ресурс https://psyjournals.ru/journals/cpse/archive/2012_n2/52599]. Клиническая и специальная психология. 2012.
- Бизюк А. П. Компендиум методов нейропсихологического исследования. СПб.: Речь. 2005. 400 с.
- Болдырева Г. Н., Шарова Е. В., Добронравова И. С. Роль регуляторных структур в формировании ЭЭГ человека. Физиология человека. 2000. 26 (5): 19–34.
- Боравова А. И. Проблемы функциональной асимметрии мозга в работах отечественных авторов. Журнал «Асимметрия». 2023. 17 (2): 5–15.
- Бычкова А. С., Каверина М. Ю., Ениколопова Е. В., Кроткова О. А. Содержание спонтанного потока сознания в состоянии покоя при мягкой компрессии одного из полушарий мозга. Вопросы психологии. 2021. 67 (3): 162–170.
- Геодакян В. А. Эволюционные теории асимметризации организмов, мозга и тела. Успехи физиологических наук. 2005. 36 (1): 24–53.
- Голдберг Э. Управляющий мозг: Лобные доли, лидерство и цивилизация. Пер. с англ. Д. Бугакова. М.: Смысл, 2003. 335 с.
- Доброхотова Т. А., Брагина Н. Н. Функциональная асимметрия и психопатология очаговых поражений мозга. М.: Медицина, 1977, 359 с.
- Жаворонкова Л. А., Белостоцкий А. П., Холодова Н. Б., Купцова С. В., Снегирева И. П., Куликов М. А., Окнина Л. Б. Нарушения высших психических функций и когнитивных слуховых вызванных потенциалов у ликвидаторов Чернобыльской

- аварии. Журнал неврологии и психиатрии, 2012. 5.
- Иваницкий А. М. Синтез информации в ключевых отделах коры как основа субъективных переживаний. Журн. высш. нервн. деят. им. И. П. Павлова. 1997. 47 (2): 209–225.
- Игнатова Ю. П., Макарова И. И., Зенина О. Ю., Аксенова А. В. Современные аспекты изучения функциональной межполушарной асимметрии мозга (обзор литературы). Экология человека. 2016. № 9. С. 30–39.
- Корсакова Н. К., Московичюте Л. И. Клиническая нейропсихология: Учеб. пособие М.: Академия, 2003.
- Кроткова О. А., Каверина М. Ю., Данилов Г. В. Движение глаз и межполушарное взаимодействие при распределении внимания в пространстве. Физиология человека. 2018. 44 (2): 66–74. DOI: 10.7868/S0131164618020108
- Кулева А. Ю., Шарова Е. В., Болдырева Г. Н., Струнина Ю. В., Ярец М. Ю., Галкин М. В., Бычкова А. С., Смирнов А. С., Кроткова О. А. Особенности функциональной коннективности головного мозга в состоянии покоя у пациентов с латерализованным поражением медиобазальных отделов височной доли (данные фМРТ и ЭЭГ). Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. 2022. 72 (2): 187–200. DOI: 10.31857/S0044467722020083
- Лурия А. Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. 2-е изд. доп. М.: Изд-во Моск. ун-та, 1969.
- Лурия А. Р. Мозг человека и психические процессы. Т. 2. М.: Педагогика, 1970. 496 с.
- Мачинская Р. И. Управляющие системы мозга. Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. 2015. 65 (1): 33–60.
- Полетаева И. И., Перепелкина О. В., Огиенко Н. А., Тарасова А. Ю., Лиль И. Г., Кошлань И. В., Павлова Г. В., Ревущин А. В. Влияние облучения протонами на решение мышами когнитивного теста на поиск входа в укрытие и нейрогенез взрослого мозга. Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. 59 (5): 527–531.
- Филиппова Е. Б. Обинформационных процессах левого и правого полушария мозга человека. Функциональная межполушарная асимметрия и пластичность мозга. М.: 2012. 191–194.
- Фокин В. Ф., Боровова А. И., Галкина Н. С., Пономарева Н. В., Шимко И. А. Стационарная и динамическая организация функциональной межполушарной асимметрии. Руководство по функциональной межполушарной асимметрии. Глава 14 — М. Научный мир. 2009. 389–428.
- Хомская Е. Д. Нейропсихология: 4-е издание. СПб 2005. 496 с.
- Чичёва М. М., Мальцев А. В., Кохан В. С. Влияние ионизирующего излучения на когнитивные функции мышей в *in vivo* моделях болезни Альцгеймера. Доклады Российской академии наук. Науки о жизни. 2020. Т. 494. с. 468–471.
- Шарова Е. В., Мельников А. В., Новикова М. Р., Куликов М. А., Греченко Т. Н., Шехтер Е. Д., Заславский А. Ю. Изменения спонтанной биоэлектрической активности головного мозга при транскраниальной электрической и электромагнитной стимуляции. Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. 2006. 56 (3): 363–370.
- Шарова Е. В., Новикова М. Р., Куликов М. А. Компенсаторные реакции головного мозга при остром стволовом повреждении. Москва, Синтег, 2009, 220 с.
- Ярец М. Ю., Шарова Е. В., Смирнов А. С., Погосбекян Э. Л., Болдырева Г. Н., Зайцев О. С., Ениколопова Е. В. Анализ структурно-функциональной организации задачи счета в контексте исследования управляющих функций. Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. 2018. 68 (2): 176–189.
- Apra C., Peyre M., Kalamarides M. Current treatment options for meningioma. Expert Review of Neurotherapeutics. 2018. 18 (3): 241–249.
- Day S., Halasz L. Radiation therapy for WHO grade I meningioma. Chinese Clinical Oncology. 2017. 6(Suppl 1): S4.
- Delamillieure P., Doucet G., Mazoyer B., Turbelin M. R., Delcroix N., Mellet E., Zago L., Crivello F., Petit L., Tzourio-Mazoyer N., Joliot M. The resting state questionnaire: An introspective questionnaire for evaluation of inner experience during the conscious resting state. Brain research bulletin. 2010. 81 (6): 565–573.
- Diamond A. Executive functions. Annual Review of Psychology. 2013 (64): 135–168. doi: 10.1126/sciadv.aat7603
- Elliott R. Executive functions and their disorders. Br. Med. Bull. 2003. 65: 49–59.
- Geschwind N., Levitsky W. Human brain — left — right asymmetries in temporal speech region. Science 1968; 161: 186–187.
- Gordon H. Cerebral organization in bilinguals: I. Lateralization. Brain and Language. 1980. Volume 9, Issue 2, Pp 255–268, ISSN0093–934X.
- Holodova N. B., Ryzhov B. N., Zhavoronkova L. A. Sostoyanie visshich psichicheskikh funkzii u uchastnikov likvidazii posledstviy avarii na Chernobil'skoy AES. Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova 2005. 105 (10): 57–58.
- Jayasundar R. Human brain: biochemical lateralization in normal subjects. Neurol India. 2002 Sep; 50(3): 267–271.
- Kazda T., Jancalek R., Pospisil P., Sevela O., Prochazka T., Vrzal M., Burkon P., Slavik M., Hynkova L., Slampa P.,

- Laack N.* Why and how to spare the hippocampus during brain radiotherapy: the developing role of hippocampal avoidance in cranial radiotherapy. *Radiation Oncology*. 2014. Vol. 9 (139).
- Kovner R., Oler J.A., Kalin N.H.* Cortico-Limbic Interactions Mediate Adaptive and Maladaptive Responses Relevant to Psychopathology. *Am J Psychiatry*. 2019 (12): 987–999.
- Krmpotich T.D., Tregellas J.R., Thompson L.L., Banich M.T., Klenka A.M., Tanabe J.L.* Resting-state activity in the left executive control network is associated with behavioral approach and is increased in substance dependence. *Drug and Alcohol Dependence*. 2013. V.129. № 1–2. p.1–7.
- McIntosh R.C., Hoshi R., Jason S. Nomi, Di Bello M., Goodman Z. T., Kornfel Z. T., Uddin L. Q., Ottaviani C.* Neurovisceral integration in the executive control network: A resting state analysis. *Biological Psychology*. 2020. V.157, 107986.
- Methyeva N.A., Sherbatih O. V.* Remote medical consequences of radiation accidents among veterans of nuclear submarines. *Medical radiology and radiation safety* 2016; 61(1): 29–33.
- Mishkin M., Ungerleider L. G., Macko K.A.* Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *Trends in neurosciences*. 1983(6): 414–417.
- Miyake A., Friedman N., Emerson M., Witzki A., Howerter A., Wager T.* The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*. 2000(41): 49–100.
- Niendam T.A., Laird A.R., Ray K.L., Dean Y.M., Glahn D.C., Carter C.S.* Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2012. 12(2): 241–268.
- Petersen S.E., Posner M.I.* The Attention System of the Human Brain: 20 Years After. *Annu Rev Neurosci*. 2012(35): 73–89. doi:10.1146/annurev-neuro-062111–150525.
- Posner M.I., Petersen S.E.* The attention system of the human brain. *Ann Rev Neurosci* 1990. 13: 25–42.
- Pribram K.H.* The primate frontal cortex – executive of the brain. *Psychophysiology of the frontal lobes*. N.Y., London: Academic Press, 1973. 314 p.
- Rogers L., Barani I., Chamberlain M., Kaley T.J., McDermott M., Raizer J., Schiff D., Weber D.C., Wen P.Y., Vogelbaum M.A.* Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg*. 2015. 122(1): 4–23. DOI: 10.3171/2014.7.JNS131644
- Tonegawa S., Morrissey M.D., Kitamura T.* The role of engram cells in the systems consolidation of memory. *Nature Review*. 2018. 19: 485–498.
- Ushakov V.L., Sharaev M.G., Kartashov S.I., Zavyalova V.V., Verkhlyutov V.M., Velichkovsky B.M.* Dynamic Causal Modeling of Hippocampal Links within the Human Default Mode Network: Lateralization and Computational Stability of Effective Connections. *Front. Hum. Neurosci*. 2016 (10).
- Van Calster L., D’Argembeau A., Salmon E., Peters F., Majerus S.* Fluctuations of attentional networks and default mode network during the resting state reflect variations in cognitive states: Evidence from a novel resting-state experience sampling method. *J Cogn Neurosci*. 2017. 29: 95–113.
- Velichkovsky B.M., Korosteleva A.N., Pannasch S., Helmert J.R., Orlov V.A., Sharaev M.G., Velichkovsky B.B., Ushakov V.L.* Two Visual Systems and Their Eye Movements: a Fixation-Based Event-Related Experiment with Ultrafast fMRI Reconciles Competing Views. *Modern Technologies in Medicine*. 2019. Vol. 11, No. 4. P. 7–18. DOI: 10.17691/stm2019.11.4.01.
- Velichkovsky B.M., Krotkova O.A., Kotov A.A., Orlov V.A., Verkhlyutov V.M., Ushakov V.L., Sharaev M.G.* Consciousness in a multilevel architecture: Evidence from the right side of the brain. *Consciousness and Cognition*. 2018. Vol. 64. P. 227–239. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2018.06.004>
- Velichkovsky B.M., Krotkova O.A., Sharaev M.G., Ushakov V.L.* In search of the “I”: Neuropsychology of lateralized thinking meets Dynamic Causal Modeling. *Psychol. in Russia*. 2017. V. 10. N3. P. 7–27.
- Velichkovsky B.M., Nedoluzhko A.V., Goldberg E., Efimova O.I., Sharko F.S., Rastorguev S.M., Krasivskaya A.A., Sharaev M.G., Korosteleva A.N., Ushakov V.L.* New insights into the human brain’s cognitive organization: Views from the top, from the bottom, from the left and, particularly, from the right. *Procedia Computer Sci*. 2020. V. 169. P. 547–557.
- Zhang C., Yang H., Qin W., Liu C., Qi Z., Chen N. Li K.* Characteristics of Resting-State Functional Connectivity in Intractable Unilateral Temporal Lobe Epilepsy Patients with Impaired Executive Control Function. *Front. Hum. Neurosci*. 2017. 11: 609.
- Zidda F., Griebel M., Ebert A., Ruttorf M., Roßmanith C., Gass A., Andoha J., Neesa F., Szabo K.* Resting-state connectivity alterations during transient global amnesia. *NeuroImage: Clinical*. 2019. V.23. 101869.

INFLUENCE OF RADIOTHERAPY ON CONTROL FUNCTIONS NETWORK FMRI CONNECTIVITY IN PATIENTS WITH LATERALIZED MEDIOBASAL TEMPORAL LESIONS

E. V. Sharova^{a,*}, A. Yu. Kuleva^a, Yu. V. Strunina^b, M. Yu. Yarec^a, M. V. Galkin^b, A. S. Smirnov^b, O. A. Krotkova^b

^a*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia;*

^b*Federal State Autonomous Institution «N. N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia*

^{*}*e-mail: esharova@nsi.ru*

According to the literature, radiotherapy (RT) used for brain tumors, along with a positive effect, can be accompanied by negative consequences in the form of the development of neurocognitive deficit due to the side effects of radiation on critical brain structures. At the same time, there are indications of a possible modulation of hippocampal neurogenesis with subsequent activation of a number of cognitive functions.

An important component of human cognitive activity is the so-called executive functions (EF), which include the initiation, planning, regulation and control of any purposeful activity. Their structural and functional support is currently associated with the prefrontal and parietal sections of the hemispheres, as well as with the formations of the lower temporal cortex and the hippocampus. The work is aimed at dynamic assessment of the state of the EF-network according to the analysis of resting fMRI connectivity before and after 6 months after RT.

In dynamics, 14 patients with lateralized tumor lesions of the mediobasal temporal lobe were examined: 7 with the left side, 7 with the right side. The control group consisted of 9 healthy subjects. Each participant underwent fMRI at rest – with further analysis of the functional connectivity between the given regions of interest, corresponding to the topography of the EF-network. The results were compared with the MRI morphometry tumor data. It has been shown that in patients 6 months after RT, against the background of a decrease in volume or stabilization of tumor growth, the functional effects are ambiguous and depend on the lateralization of the lesion: with a right-sided lesion they tend to normalize, while with a left-sided lesion they increase.

Keywords: fMRI, connectivity, resting state, radiotherapy, executive functions, mediobasal parts of the temporal lobe.