

## АКТИВАЦИЯ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ЗАДАЧИ СТЕРНБЕРГА НА ВЕРБАЛЬНУЮ РАБОЧУЮ ПАМЯТЬ

И. С. Бакулин<sup>1</sup>✉, А. Х. Забирова<sup>1</sup>, П. Н. Копнин<sup>1</sup>, Д. О. Сеницын<sup>1</sup>, А. Г. Пойдашева<sup>1</sup>, М. В. Федоров<sup>2</sup>, Е. В. Гнедовская<sup>1,2</sup>, Н. А. Супонева<sup>1</sup>, М. А. Пирадов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр неврологии, Москва, Россия

<sup>2</sup> Сколковский институт науки и технологий, Москва, Россия

Несмотря на интенсивное изучение, данные о функциональном значении отдельных областей головного мозга для процессов рабочей памяти (РП) остаются противоречивыми. Целью данного исследования было определить активацию участков коры на разных этапах выполнения задачи на РП (запечатление, удержание и извлечение информации). На 19 здоровых добровольцах была использована функциональная магнитная резонансная томография (фМРТ) с модифицированной задачей Стернберга. Суть задачи — в запоминании и удержании в памяти последовательности из семи букв с последующим сравнением с ней одной буквы. Проанализирована активация в трех периодах задачи по сравнению с периодом покоя, а также динамика изменения интенсивности BOLD-сигнала в зависимости от времени в трех областях: левой дорсолатеральной префронтальной коре (ДЛПФК), левой задней теменной коре и левой затылочной коре. По результатам анализа, на протяжении всех периодов задачи наблюдали статистически значимую активацию участков ПФК и задней теменной коры ( $p < 0,05$ ), но с изменением их локализации и латерализации. При этом паттерн активации в периоде удержания соответствовал компонентам лобно-теменной сети контроля. По результатам анализа изменения интенсивности BOLD-сигнала наиболее выраженную активацию ДЛПФК и теменной коры наблюдали в конце периода запечатления, периоде удержания и начале периода извлечения, что подтверждает роль данных областей в процессах РП. Пик активации затылочной коры соответствовал периоду запечатления. Данное исследование подтверждает функциональное значение ДЛПФК и задней теменной коры для процессов РП на всех этапах выполнения задачи Стернберга.

**Ключевые слова:** рабочая память, функциональная магнитно-резонансная томография, задача Стернберга, задача с отсроченным воспроизведением, префронтальная кора, лобно-теменная сеть контроля

**Вклад авторов:** И. С. Бакулин, М. В. Федоров, Е. В. Гнедовская, Н. А. Супонева, М. А. Пирадов — планирование и дизайн исследования; И. С. Бакулин, А. Х. Забирова — анализ литературы; И. С. Бакулин, А. Г. Пойдашева — сбор данных; А. Х. Забирова, П. Н. Копнин, Д. О. Сеницын — анализ данных; И. С. Бакулин, А. Х. Забирова, Д. О. Сеницын, М. В. Федоров, Е. В. Гнедовская, Н. А. Супонева, М. А. Пирадов — интерпретация данных; И. С. Бакулин, А. Х. Забирова — подготовка черновика рукописи статьи; П. Н. Копнин, Д. О. Сеницын, А. Г. Пойдашева, М. В. Федоров, Е. В. Гнедовская, Н. А. Супонева, М. А. Пирадов — внесение правок в черновик рукописи статьи; все авторы — подготовка финального варианта статьи.

**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 9-3/17 от 30 августа 2017 г.). Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Илья Сергеевич Бакулин  
Волоколамское шоссе, д. 80, г. Москва, 125367; bakulin@neurology.ru

**Статья получена:** 22.01.2020 **Статья принята к печати:** 22.02.2020 **Опубликована онлайн:** 29.02.2020

**DOI:** 10.24075/vrgmu.2020.013

## CEREBRAL CORTEX ACTIVATION DURING THE STERNBERG VERBAL WORKING MEMORY TASK

Bakulin IS<sup>1</sup>✉, Zabirowa AH<sup>1</sup>, Kopnin PN<sup>1</sup>, Sinitsyn DO<sup>1</sup>, Poydasheva AG<sup>1</sup>, Fedorov MV<sup>2</sup>, Gnedovskaya EV<sup>1,2</sup>, Suponeva NA<sup>1</sup>, Piradov MA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Center of Neurology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Skolkovo Institute of Science and Technology, Moscow, Russia

Despite intensive study, the data regarding functional role of specific brain regions in the working memory processes still remain controversial. The study was aimed to determine the activation of cerebral cortex regions at different stages of the working memory task (information encoding, maintenance and retrieval). Functional magnetic resonance imaging (fMRI) with the modified Sternberg task was applied to 19 healthy volunteers. The objective of the task was to memorize and retain in memory the sequence of 7 letters with the subsequent comparison of one letter with the sequence. Activation was analyzed during three periods of the task compared to the rest period, as well as temporal dynamics of changes in BOLD signal intensity in three regions: left dorsolateral prefrontal, left posterior parietal and left occipital cortex. According to the results, significant activation of the regions in prefrontal and posterior parietal cortex was observed during all periods of the task ( $p < 0.05$ ), but there were changes in its localization and lateralization. The activation pattern during the maintenance period corresponded to the fronto-parietal control network components. According to the analysis of temporal dynamics of changes in BOLD signal intensity, the most prominent activation of the dorsolateral prefrontal cortex and parietal cortex was observed in the end of the encoding period, during the maintenance period and in the beginning of the retrieval period, which confirmed the role of those areas in the working memory processes. The maximum of occipital cortex activation was observed during encoding period. The study confirmed the functional role of the dorsolateral prefrontal cortex and posterior parietal cortex in the working memory mechanisms during all stages of the Sternberg task.

**Keywords:** working memory, functional magnetic resonance imaging, the Sternberg task, delayed-response task, prefrontal cortex, fronto-parietal control network

**Author contribution:** Bakulin IS, Fedorov MV, Gnedovskaya EV, Suponeva NA, Piradov MA — study planning and design; Bakulin IS, Zabirowa AH — literature analysis; Bakulin IS, Poydasheva AG — data acquisition; Zabirowa AH, Kopnin PN, Sinitsyn DO — data analysis; Bakulin IS, Zabirowa AH, Sinitsyn DO, Fedorov MV, Gnedovskaya EV, Suponeva NA, Piradov MA — data interpretation; Bakulin IS, Zabirowa AH — manuscript draft preparation; Kopnin PN, Sinitsyn DO, Poydasheva AG, Fedorov MV, Gnedovskaya EV, Suponeva NA, Piradov MA — manuscript draft editing; all the authors — final version of the article preparation.

**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the Ethics Committee of Research Center of Neurology (protocol № 9-3/17 dated August 30, 2017). All volunteers submitted the informed consent to participation in the study.

✉ **Correspondence should be addressed:** Ilya S. Bakulin  
Volokolamskoye shosse, 80, Moscow, 125367; bakulin@neurology.ru

**Received:** 22.01.2020 **Accepted:** 22.02.2020 **Published online:** 29.02.2020

**DOI:** 10.24075/brsmu.2020.013

Под рабочей памятью (РП) понимают способность к кратковременному хранению и обработке ограниченного объема информации для ее использования при решении текущей когнитивной задачи. Ухудшение РП можно наблюдать при нормальном старении [1] и ряде неврологических и психиатрических заболеваний [2], что определяет актуальность ее изучения.

Данные исследований относительно механизмов РП остаются противоречивыми [3]. Одной из наиболее изученных в контексте РП областей головного мозга является дорсолатеральная префронтальная кора (ДЛПФК). У нейронов ПФК приматов впервые была обнаружена устойчивая активность в течение периода удержания задачи на РП [4]. Впоследствии способность к подобной активности показали для других областей, однако ряд исследований подтверждает ключевое значение активности ПФК. Так, несмотря на одновременную активацию ПФК и височной коры при выполнении задачи, инактивация ПФК приводит к исчезновению устойчивой нейронной активности в височной коре приматов, в то время как инактивация височной коры не влияет на ПФК [5]. Временная инактивация ПФК приводит к более выраженному ухудшению показателей РП, чем инактивация задней теменной коры [6].

Участие ДЛПФК в процессах РП у человека подтверждено с помощью фМРТ с задачами (n-back, задачей с отсроченным сопоставлением, задачей Стернберга и др.) [7–9] и транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) [10]. Однако во время решения задач на РП активируется множество участков коры: теменная доля (области вокруг интрапариетальной борозды, верхней теменной доли), островок, передние поясные извилины [7, 11, 12], зрительная кора [13]. В то же время остается открытым вопрос о связи активации непосредственно с процессами РП (удержание и обработка информации), поскольку она может отражать дополнительные когнитивные процессы, вовлеченные в решение задачи на РП, например восприятие стимула [13]. Использование задач с отсроченным воспроизведением, в частности задачи Стернберга [14], позволяет разделить некоторые процессы РП по времени за счет анализа отдельных этапов выполнения задачи: запечатление, или кодирование (encoding), удержание (maintenance) и извлечение (retrieval).

Исследование динамики активации в зависимости от времени облегчает и сопоставление результатов фМРТ с исследованиями, проведенными с помощью каузальных методов, например ТМС, с оценкой их онлайн-эффектов на разных этапах задачи. Учитывая возрастающий интерес к применению неинвазивной стимуляции головного мозга для улучшения когнитивной функции [15, 16], данный вопрос актуален и для клинической неврологии. Результаты фМРТ могут помочь в определении мишени ТМС, что может повысить эффективность стимуляции [17], а данные о динамике активности коры потенциально можно использовать для комбинации протоколов ТМС с когнитивной нагрузкой.

Несмотря на частое использование задачи Стернберга в нейровизуализационных исследованиях для изучения зрительно-вербальной РП [11], анализ зависимости интенсивности активации отдельных областей от времени проводили в относительно небольшом количестве исследований [9, 18–20]. Учитывая ограничения, связанные с временным разрешением фМРТ, важной проблемой остается воспроизводимость результатов подобных исследований, необходимая для подтверждения

возможности использования фМРТ для изучения отдельных процессов РП.

Целью нашего исследования было определить активацию участков коры на разных этапах модифицированной задачи Стернберга на зрительно-вербальную РП и оценить динамику активации отдельных областей с помощью анализа колебаний BOLD-сигнала в зависимости от времени. В качестве зон интереса были выбраны участки коры с предполагаемым функциональным значением в задаче Стернберга, включая участие в процессах собственно РП: левая дорсолатеральная ПФК [9, 10], левая задняя теменная кора [7, 11, 21] и левая затылочная кора [13].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Участники исследования

Исследование было проведено на базе Научного центра неврологии в 2017–2019 гг.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст 18–55 лет; доминирующая правая рука (по данным Эдинбургского опросника [22]); нормальная (скорректированная до нормальной) острота зрения. Критерии исключения: наличие противопоказаний к проведению МРТ [23]; наличие неврологических или психиатрических заболеваний; прием препаратов, влияющих на работу ЦНС, на момент исследования; тяжелые хронические соматические заболевания.

В соответствии с критериями в исследование были включены 19 здоровых добровольцев в возрасте 22–31 года (6 мужчин), все правши. Исследование выполнено в рамках проекта «Влияние высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции левой дорсолатеральной префронтальной коры на показатели рабочей памяти у здоровых добровольцев».

### фМРТ с задачей Стернберга

В исследовании использовали фМРТ с модифицированной задачей Стернберга на вербальную РП [9, 14]. Перед выполнением задания в томографе испытуемых инструктировали обо всех этапах. Во время исследования участники находились в наушниках для уменьшения влияния шума томографа. На восьмиканальной головной катушке было установлено зеркало, через которое доброволец мог видеть экран с заданием, расположенный в зале, где установлен томограф. В руках у испытуемого находились пульта с кнопками, которые он нажимал согласно инструкции.

Использованная фМРТ с задачей имела блочный дизайн и состояла из 24 предъявлений задания (рис. 1). Каждое предъявление включало период активации (выполнение задачи Стернберга) и период покоя. Период активации был разделен на три блока (периода): запечатление, удержание и извлечение. В периоде запечатления (1–3 с от начала выполнения задания) испытуемому на экране предъявляли стимул — 7 согласных латинских букв, выбранных в случайном порядке с помощью алгоритма, созданного в системе MATLAB R2017a (Mathworks, Natick, MA; США). Угловой размер букв — 1,5. Во время периода удержания (4–12 с) испытуемый удерживал в памяти стимулы, при этом экран оставался пустым (без точки фиксации). В периоде извлечения (13–15 с) на экране появлялась одна буква. Испытуемый был проинструктирован нажимать

кнопку пульта в правой руке, если предъявленная в периоде извлечения буква уже встречалась в последовательности, и кнопку пульта в левой руке, если такая буква в последовательности отсутствовала. Совпадающие и несовпадающие стимулы предъявляли в случайном порядке, по 12 предъявлений каждого типа стимулов. Длительность периода активации, как и периода покоя без предъявления стимула (черный экран), составляла 15 с. Испытуемые были проинструктированы сохранять глаза открытыми в течение всех периодов. Продолжительность эксперимента — 12 мин.

### Получение изображений и предобработка

Исследование проводили с использованием томографа Magnetom Verio (Siemens; Германия) с индукцией магнитного поля 3 Тл. Анатомические данные получены с помощью МРТ в режиме 3D-T1-градиентное эхо (T1-MPR) в виде 176 сагиттальных срезов с параметрами: TR — 1900 мс, TE — 2,47 мс, толщина среза — 1,0 мм, расстояние между срезами — 50%; размер вокселя — 1,0 · 1,0 · 1,0 мм<sup>3</sup>, поле обзора — 250 мм. Функциональные данные оценивали по данным об изменениях BOLD-сигнала, полученных с помощью режима МРТ T2\*-градиентное эхо с параметрами: TR — 3000 мс, TE — 30 мс, толщина среза — 3 мм, фактор расстояния — 25%, размер вокселя — 3,0 · 3,0 · 3,0 мм<sup>3</sup>, поле обзора — 192 мм, 36 аксиальных срезов. Для достижения динамического равновесия намагниченности первые пять функциональных изображений были исключены из анализа. Предобработку и статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения SPM12 (Institute of Neurology, London; Великобритания) на базе MATLAB R2017a (Mathworks, Natick, MA; США).

Предобработка изображений включала следующие этапы: 1) выравнивание изображений для коррекции артефактов от движения с помощью преобразований сдвига и поворота; 2) корегистрация анатомических и функциональных данных; 3) сегментация полученных структурных изображений и пространственная нормализация для преобразования индивидуальных изображений в соответствии с координатами MNI (Montreal Neurological Institute); 4) пространственное сглаживание с гауссовым ядром шириной 8 мм для снижения влияния индивидуальной вариабельности анатомии.

Для предотвращения эффектов низкочастотного дрейфа к функциональным данным применяли фильтр высоких частот (константа времени 128 с).

### Статистический анализ

Статистическое параметрическое картирование производили с помощью общих линейных моделей, оцененных отдельно для сигнала по каждому вокселю. При анализе первого уровня были получены индивидуальные данные активации отдельно для периодов запечатления, удержания и извлечения. В качестве контрольного состояния, относительно которого рассчитывали уровень активации, использовали последние 9 с периода покоя (22–30-я с). В качестве дополнительных регрессоров были включены параметры движения головы. В групповом анализе (отдельно для каждого периода) учитывали данные 19 испытуемых. Оценку активации проводили на пиковом и кластерном уровнях. Порог для включения отдельных вокселей в кластеры был установлен на уровне  $p < 0,0001$ . Для анализа выбрали кластеры в сером веществе полушарий большого мозга и мозжечка с уровнем значимости  $p < 0,05$  с коррекцией на множественные сравнения, контролирующей групповую вероятность ошибки первого рода (family-wise error, FWE).

Для зон статистически значимой активации в периоде удержания дополнительно проводили сравнение с активацией лобно-теменной сети контроля (frontoparietal control network, FPCN) по данным фМРТ покоя [24]. Визуализацию результатов осуществляли с помощью расширения xView [25] путем наложения сети FPCN из атласа, описанного ранее [24], на карту активации периода удержания.

Анализировали динамику изменения интенсивности BOLD-сигнала от времени в трех зонах интереса: левой ДЛПФК, левой задней теменной коре и левой затылочной коре. Для определения конкретных регионов, активных при выполнении задачи, в рамках указанных зон интереса в качестве контраста использовали разницу между интенсивностью сигнала в периоде удержания и периоде покоя. В зоне интереса были выбраны воксели с активацией выше порогового уровня значимости ( $p < 0,0001$ ). На групповых данных идентифицировали кластеры активации, содержащие выбранный воксель и ограниченные сферами, центром которых был воксель с локально максимальной активацией. Радиусы подбирали вручную для получения области пересечения сферы и кластера с достаточным количеством вокселей без распространения на другие анатомические области (7 мм — для ДЛПФК, 8 мм — для задней теменной коры, 10 мм — для затылочной коры). На индивидуальном уровне из

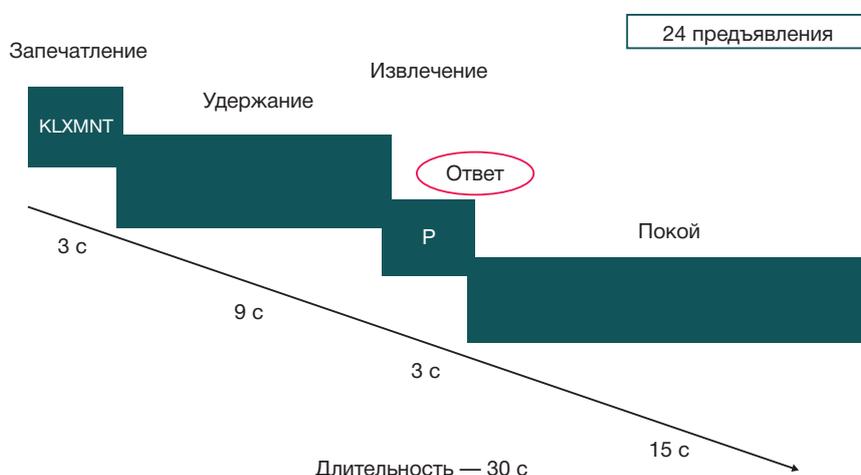


Рис. 1. Схема парадигмы фМРТ с модифицированной задачей Стернберга на вербальную РП (отсроченное распознавание объектов)

вокселей, принадлежащих анализируемому кластеру, извлекали BOLD-сигнал, а также сигнал с поправками на эффекты выравнивания и временной несферичности в рамках автокорреляционной модели AR(1). Извлеченный и смоделированный сигналы усредняли по вокселям кластера, а затем по всем испытуемым. После этого сигнал подвергали усреднению по 24 предъявлениям задания и интерполировали с периодическими граничными условиями методами быстрого преобразования Фурье с шагом TR/10, равным 0,3 с. При интерпретации данных из времени от начала задачи вычитали 5 с для коррекции задержки гемодинамического ответа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Зоны активации участков коры в разные периоды выполнения модифицированной задачи Стернберга показаны на рис. 2.

Статистически значимая активация в периоде запечатления обнаружена в кластерах, расположенных в правой и левой теменных долях (супрамаргинальная и постцентральная извилины, верхняя теменная доля), а также билатерально в коре мозжечка и затылочной доле (клин). Отмечена активация в средней и верхней лобных извилинах справа и нижних отделах средней лобной извилины с распространением на нижнюю лобную извилину слева. Кластер активации выявлен также в роландическом оперкулуме слева (табл. 1, рис. 2А).

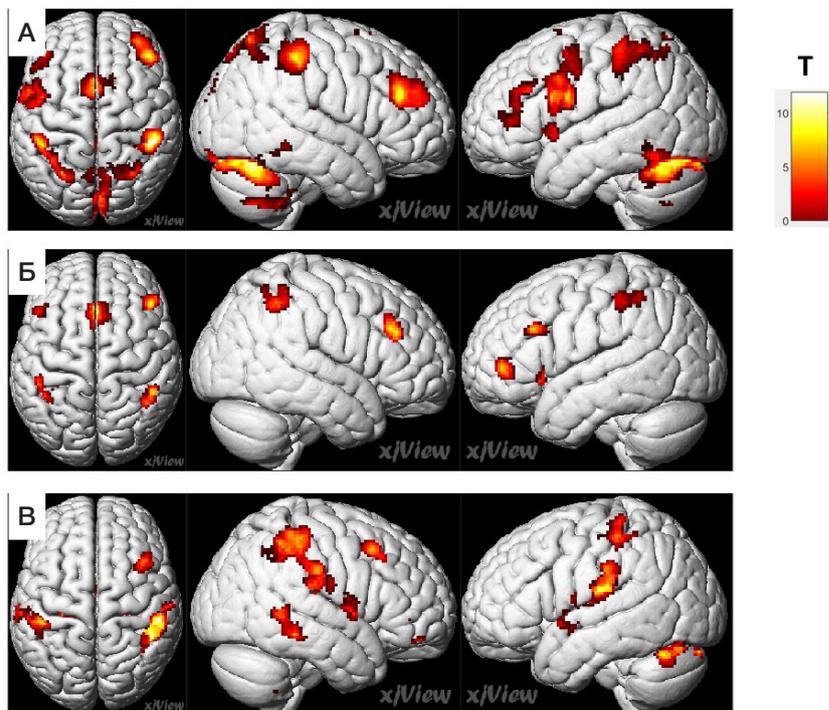
В течение периода удержания обнаружена статистически значимая активация в медиальных отделах лобных долей билатерально, участках ПФК (средней лобной извилине справа, средней и нижней лобных извилинах слева), теменной доле (супрамаргинальной извилине и верхней теменной доле билатерально, угловой извилине справа). Кроме того, выявлена активация в передних отделах островка билатерально и в ПФК слева (средняя лобная извилина) (табл. 2, рис. 2Б).

При сопоставлении карты активации в периоде удержания с сетью FPCN отмечено частичное перекрытие зон активации в теменной и лобной долях, а также в медиальных отделах лобных долей и островках билатерально (рис. 3).

В периоде извлечения области статистически значимой активации обнаружены в правой медиальной орбитальной и передней орбитальной извилинах, правой средней височной извилине, билатерально в полушариях мозжечка (слева с распространением на фузиформную извилину). Кластер активации обнаружен также в переднем островке и области оперкулума справа. В теменной доле кластеры активации выявлены в правой супрамаргинальной извилине и в левой постцентральной и супрамаргинальной извилинах. Кроме того, определен кластер активации в правой средней лобной извилине. Область активации выявлена в черве мозжечка с распространением на язычные извилины билатерально (табл. 3, рис. 2В).

В качестве зоны интереса, для которой проанализировано изменение интенсивности BOLD-сигнала в зависимости от времени, выбран кластер активации в левой средней лобной извилине на пересечении со сферой радиусом 7 мм с центром в точке максимума активации  $[-36; 47; 5]$  в соответствии с координатами MNI, содержащий 21 воксель. По результатам анализа нарастание интенсивности сигнала в левой средней лобной извилине начинается с началом выполнения задачи. Кривая содержит два пика: через 6 и 15 с от начала блока, затем интенсивность сигнала постепенно снижается и достигает относительного плато (рис. 4).

Проанализировано изменение интенсивности BOLD-сигнала в зависимости от времени для кластера активации в области левой нижней теменной доли, на пересечении со сферой радиусом 8 мм с центром в точке максимума активации  $[-42; -49; 54]$  в соответствии с координатами MNI, содержащего 23 вокселя. Временной паттерн изменения BOLD-сигнала в данной области сходен с



**Рис. 2.** Графическое изображение зон статистически значимой активации во время трех периодов выполнения задачи по сравнению с покоем на конвексительной поверхности коры полушарий большого мозга (показаны кластеры объемом более 100 вокселей). **А** — период запечатления, **Б** — период удержания, **В** — период извлечения. Слева направо: вид сверху, вид справа, вид слева. Цветовая шкала отображает уровень T-статистики

кривой, полученной для ДЛПФК, и содержит два пика — через 6 и 18 с от начала блока. В промежутке между ними отмечено снижение активности с локальным минимумом через 13 с от начала блока. Как и в случае с левой ДЛПФК, увеличение интенсивности сигнала начинается с началом блока, а минимум обнаруживается через 24–29 с от начала блока (рис. 4).

В левой средней затылочной извилине для анализа выбран кластер активации радиусом 10 мм с центром [–24; –82; 1], содержащий 33 вокселя. В данной зоне интереса нарастание интенсивности BOLD-сигнала начинается с началом выполнения задания, а пик наблюдается через 5–6 с от начала блока, после чего уровень сигнала снижается. Минимум сигнала отмечен через 11 с от начала, далее следует небольшое нарастание интенсивности сигнала с последующим снижением активации (рис. 4).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В исследовании была проанализирована активация участков коры на разных этапах выполнения модифицированной задачи Стернберга на вербальную РП по данным фМРТ у 19 здоровых добровольцев, а также временной паттерн изменения активации в области левой ДЛПФК, левой задней теменной коры и левой затылочной коры. В периоде запечатления и извлечения обнаружена активация ПФК (билатерально и справа соответственно), а также теменной коры, полушарий мозжечка и затылочной коры билатерально. В периоде удержания основные области активации локализованы в компонентах FPCN: симметричных участках префронтальной и задней теменной коры, островков и в медиальных отделах верхней лобной извилины. Максимальная активация левой ПФК и левой теменной коры наблюдается в периоде запечатления и в конце периода удержания, между которыми она остается относительно постоянной, в то время как для затылочной коры пик активации приходится на период запечатления. Таким образом, по результатам анализа фМРТ подтверждается активация ПФК и задней теменной коры, входящих в состав FPCN, при удержании вербальной информации в РП.

Полученные нами результаты об областях активации в целом, согласуются с данными исследователей,

использовавших похожую модификацию задачи Стернберга на вербальную РП [9]. В периоде запечатления наблюдается активация верхних и нижних отделов ПФК слева, билатеральных участков теменной коры, участка затылочной коры. Однако в нашем исследовании в периоде запечатления дополнительно была обнаружена активация правой ПФК и полушарий мозжечка билатерально. Кроме того, более выражена активация теменной коры, а зона активации зрительной коры ограничивается относительно небольшим участком. В периоде удержания полученные нами зоны активации в области теменной коры и ПФК располагаются билатерально, в то время как в указанном исследовании активация локализуется преимущественно слева. В периоде извлечения зоны активации совпадают в теменной коре слева и билатеральных участках оперкулума. По сравнению с работой [9], в периоде извлечения отмечаются дополнительные области активации в правой теменной коре и височной доле, но отсутствует активация левой ПФК. Различия могут быть связаны с разной сложностью задачи (в исследовании [9] использованы последовательности из 4–6 букв, в отличие от 7 букв в нашем исследовании) или разной длительностью периодов запечатления, удержания и извлечения (2,16; 6,48 и 2,16 с соответственно [9]). В основе различий могут также лежать разные стратегии выполнения задач: паттерн активации периода удержания в нашем эксперименте сходен с активацией, описанной при выполнении задачи на РП с подавлением артикуляции [26], что может свидетельствовать об использовании неартикуляторных механизмов удержания участниками.

Активацию кластеров в функционально различных областях в периоде запечатления и удержания можно объяснить сочетанием нескольких видов активности: обработки зрительной информации, речи, выбора стратегии запоминания последовательности, а также поддержания внимания и моторной активности. Так, в периоде запечатления можно наблюдать статистически значимую активацию участков затылочной коры, отражающей обработку зрительной информации [9]. Обнаруженная в периоде запечатления активация участка левой нижней лобной извилины может отражать запоминание вербальной информации [12]. Билатеральная активация теменной коры одновременно с активацией

**Таблица 1.** Области статистически значимой активации во время периода запечатления при выполнении модифицированной задачи Стернберга на вербальную РП

Регион	Кластерный уровень		Пиковый уровень		MNI координаты пика зоны [x; y; z]
	Объем зоны, воксели	pFWE	T	pFWE	
Супрамаргинальная извилина, D	3587	<0,001	14,56	<0,001	[50; -32; 46]
Полушарие мозжечка, D	8293	<0,001	12,55	0,001	[28; -58; -46]
Супрамаргинальная извилина, S	1502	<0,001	11,34	0,002	[-42; -34; 42]
Верхняя теменная доля, S			11,28	0,002	[-28; -60; 46]
Постцентральная извилина, S			9,43	0,019	[-44; -36; 60]
Средняя лобная извилина, D	935	<0,001	10,49	0,005	[36; 34; 26]
Клин, билатерально	569	<0,001	9,99	0,009	[2; -84; 34]
Полушарие мозжечка, S	75	0,008	7,55	0,131	[-36; -46; -46]
Средняя лобная извилина, S Нижняя лобная извилина (pars triangularis), S	362	<0,001	8,58	0,038	[2; -22; 16]
Роландический оперкулум, S	128	0,001	7,45	0,046	[34; -32; 6]
Средняя и верхняя лобные извилины, D	48	0,037	6,15	0,516	[28; 8; 54]
Полушарие мозжечка, S	152	<0,001	5,97	0,597	[-30; -62; -46]

**Примечание:** MNI — Montreal Neurological Institute, FWE — family-wise error, T — T-статистика, D (dexter) — правый, S (sinister) — левый.

Таблица 2. Области статистически значимой активации во время периода удержания при выполнении модифицированной задачи Стернберга на вербальную РП

Регион	Кластерный уровень		Пиковый уровень		MNI координаты пика зоны [x; y; z]
	Объем зоны, воксели	pFWE	T	pFWE	
Медиальные отделы верхней лобной извилины, билатерально	420	<0,001	14,12	<0,001	[0; 26; 44]
Дополнительная моторная область, билатерально			10,37	0,006	[2; 20; 52]
Полушарие мозжечка, D	78	0,009	8,87	0,030	[24; -64; -50]
Средняя лобная извилина, S Нижняя лобная извилина (pars triangularis), S	207	<0,001	8,26	0,057	[-40; 44; 2]
Средняя лобная извилина, D	261	<0,001	8,1	0,067	[42; 30; 32]
Супрамаргинальная извилина, D	276	<0,001	7,86	0,086	[48; -42; 50]
Угловая извилина, D			7,1	0,192	[46; -50; 46]
Верхняя теменная доля, D			7	0,213	[40; -46; 42]
Верхняя теменная доля, S	317	<0,001	6,96	0,223	[-36; -48; 46]
Супрамаргинальная извилина, S			6,19	0,47	[-46; -38; 48]
Передний островок, S	126	0,001	6,93	0,229	[-32; 20; -4]
Передний островок, D	96	0,004	6,89	0,238	[34; 22; -2]
Средняя лобная извилина, S	149	<0,001	6,86	0,245	[-44; 24; 30]

Примечание: MNI — Montreal Neurological Institute, FWE — family-wise error, T — T-статистика, D (dexter) — правый, S (sinister) — левый.

нижней лобной извилины согласуется с данными о преимущественной активации дорсальной сети внимания (dorsal attention network, DAN) в периоде запечатления [27, 28]. Активация в области полушарий мозжечка совпадает с результатами метаанализа и согласуется с гипотезой об участии его правого полушария в реализации вербальной РП [11].

В периоде удержания выявлена активация компонентов FPCN [24], что соответствует данным метаанализа, показавшего постепенное увеличение активности FPCN и снижение активности DAN от периода запечатления к периоду удержания в задачах с отсроченным ответом [27]. В то же время уменьшение общего количества зон активации в периоде удержания по сравнению с запечатлением и извлечением может быть связано с меньшим количеством видов активности, вовлеченных в данный период (только удержание информации).

В периоде извлечения выявлена активация в теменных долях билатерально с преобладанием справа, что может быть связано с процессами внимания [13, 29]. Активация правой средней височной извилины может быть обусловлена переключением внимания [29]. Как и в периоде запечатления, активация затылочной коры может отражать зрительное восприятие. Определение

активации передних отделов островка согласуется с данными об их контрольной функции [28]. В отличие от результатов метаанализа [27], в нашем исследовании для периода извлечения подтверждена активация компонентов как FPCN, так и DAN. Активация ПФК справа в периоде извлечения при предъявлении вербального стимула подчеркивает неоднозначность представлений о зависящей от типа стимула латерализации функционально значимых для РП зон.

По результатам анализа изменений BOLD-сигнала с учетом задержки гемодинамического ответа активация левой ДЛПФК достигает максимума в середине периода запечатления, далее в течение периода удержания испытывает небольшое снижение, оставаясь относительно высокой, затем несколько возрастает в конце периода удержания и снижается в периоде извлечения (нейронные события в промежутке от 12 до 15 с от начала пробы), что, в целом, согласуется с данными литературы [9, 18, 20] и гипотезой о важности устойчивой нейронной активности для процессов РП [4]. По сравнению с ДЛПФК, активация теменной коры более выражено снижается в середине периода удержания, а затем испытывает небольшой подъем с максимумом в начале периода извлечения, что совпадает с результатами другого исследования и

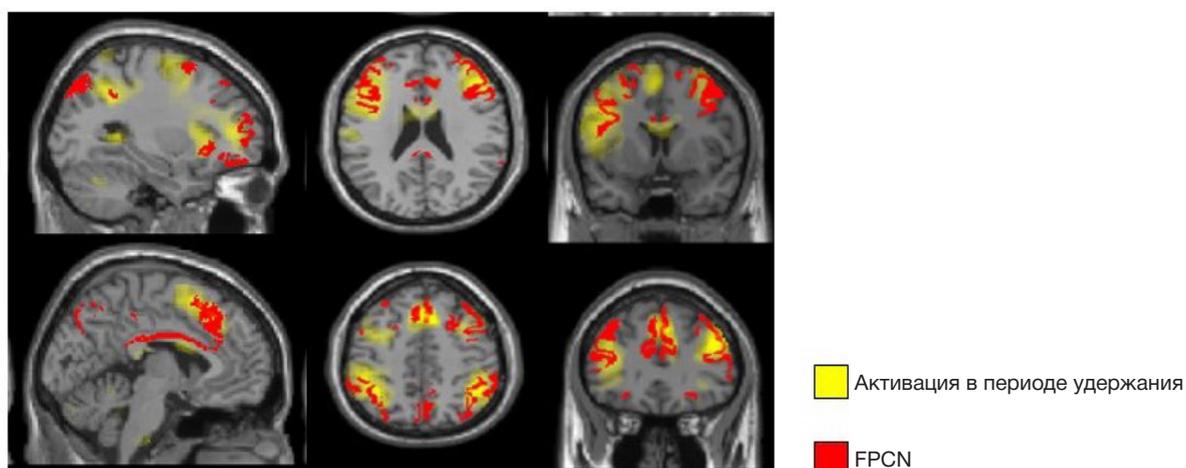


Рис. 3. Сопоставление карты активации в периоде удержания с сетью FPCN. FPCN — лобно-теменная сеть контроля (по данным [24])

Таблица 3. Области статистически значимой активации во время периода извлечения при выполнении модифицированной задачи Стернберга на вербальную РП

Регион	Кластерный уровень		Пиковый уровень		MNI координаты пика зоны [x; y; z]
	Объем зоны, воксели	pFWE	T	pFWE	
Передняя и медиальная орбитальная извилина, D	1074	<0,001	11,36	0,002	[26; 44; -18]
Средняя височная извилина, D	309	<0,001	9,24	0,018	[50; -40; -8]
Полушарие мозжечка, D	206	<0,001	9	0,023	[24; -52; -48]
Полушарие мозжечка, S	294	<0,001	8,76	0,029	[-48; -70; -30]
Фузиформная извилина, S			6,87	0,212	[-36; -72; -22]
Передний островок, D	171	<0,001	8,03	0,062	[42; 4; 6]
Оперкулум, D			5,68	0,64	[46; -2; 18]
Супрамаргинальная извилина, D	1465	<0,001	8,02	0,063	[56; -32; 52]
Постцентральная извилина, S	263	<0,001	7,97	0,067	[-42; -34; 66]
Супрамаргинальная извилина, S			6,04	0,482	[-48; -40; 54]
Средняя лобная извилина, D	201	<0,001	7,95	0,068	[38; 18; 48]
Супрамаргинальная извилина, S	588	<0,001	7,56	0,103	[-48; -28; 28]
Постцентральная извилина, S					
Оперкулум, S					
Червь мозжечка	259	<0,001	6,86	0,214	[8; -60; -8]
Язычная извилина, билатерально					
Полушарие мозжечка, S	97	0,006	6,60	0,282	[-2; -42; 0]

Примечание: MNI — Montreal Neurological Institute, FWE — family-wise error, T — T-статистика, D (dexter) — правый, S (sinister) — левый.

особенно характерно для задачи Стернберга высокой сложности (6–9 букв) [18]. В отличие от этого, активация затылочной коры достигает пика в периоде запечатления и далее снижается, что позволяет предположить ее роль в процессах восприятия зрительного стимула, но не собственно РП [9, 13, 18].

При интерпретации результатов исследования необходимо учитывать ограниченные возможности использованной

методики для определения этапов задания, во время которых активна каждая область мозга. Поскольку этапы следуют друг за другом в фиксированном порядке, невозможно полное разделение эффектов каждого состояния на BOLD-сигнал с помощью модели, основанной на «канонической» функции гемодинамического ответа, в отсутствие детальной информации об этой функции для каждого испытуемого и области мозга. В литературе

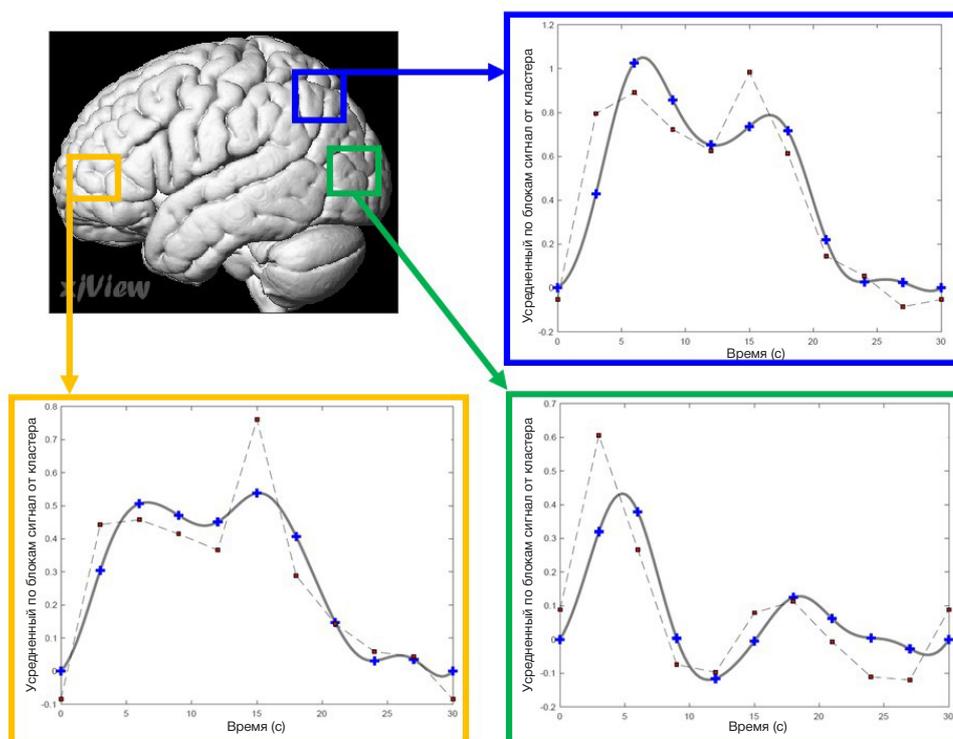


Рис. 4. Зависимость интенсивности BOLD-сигнала от времени в кластерах активации в левой средней лобной извилине, левой нижней теменной доле и левой средней затылочной извилине, усредненная по всем испытуемым и блокам задания. Все зоны показаны на поверхности левого полушария. Сплошная линия — периодически интерполированный смоделированный сигнал, пунктирная линия — фильтрованный измеренный сигнал с поправками на несферичность и движения головы. Прирост BOLD-сигнала представлен в условных единицах. Начало координат соответствует состоянию покоя в начале блока задания. При интерпретации данных из времени от начала задачи вычитали 5 с для коррекции задержки гемодинамического ответа

предложен ряд подходов, направленных на снижение влияния данной проблемы, однако не решающих ее полностью [20, 30]. К другим ограничениям можно отнести разные индивидуальные стратегии решения задачи, что могло повлиять на групповой анализ. Следует также отметить малую длительность периодов запечатления и извлечения по сравнению с периодом покоя.

## Выводы

В проведенном исследовании выявлена активация ПФК и задней теменной коры, входящих в состав сети FCPCN,

при выполнении задачи с отсроченным распознаванием на вербальную РП у здоровых добровольцев. Полученные результаты соответствуют представлениям о ключевой роли ПФК в процессах удержания информации в РП, в то время как в периоде запечатления и извлечения преобладает активация теменной коры. Несмотря на ограничения метода, результаты исследования согласуются с данными литературы по использованию задачи Стернберга для исследования зрительно-вербальной РП с помощью фМРТ, что говорит в пользу их воспроизводимости и возможности использования для изучения отдельных процессов РП.

## Литература

1. Archer JA, Lee A, Qiu A, Chen SA. Working memory, age and education: A lifespan fMRI study. *PLoS One*. 2018; 13 (3): e0194878.
2. Chai WJ, Abd Hamid AI, Abdullah JM. Working Memory From the Psychological and Neurosciences Perspectives: A Review. *Front Psychol*. 2018; 9: 401.
3. D'Esposito M, Postle BR. The cognitive neuroscience of working memory. *Annu Rev Psychol*. 2015; 66: 115–42.
4. Fuster JM. Unit activity in prefrontal cortex during delayed-response performance: neuronal correlates of transient memory. *J Neurophysiol*. 1973; 36 (1): 61–78.
5. Fuster JM, Bauer RH, Jervey JP. Functional interactions between inferotemporal and prefrontal cortex in a cognitive task. *Brain Res*. 1985; 330 (2): 299–307.
6. Riley MR, Constantinidis C. Role of Prefrontal Persistent Activity in Working Memory. *Front Syst Neurosci*. 2016; 9: 181.
7. Egli T, Coynel D, Spalek K, Fastenrath M, Freytag V, Heck A et al. Identification of Two Distinct Working Memory-Related Brain Networks in Healthy Young Adults. *eNeuro*. 2018; 5 (1): pii: ENEURO.0222-17.2018.
8. Cohen JR, Sreenivasan KK, D'Esposito M. Correspondence between stimulus encoding- and maintenance-related neural processes underlies successful working memory. *Cereb Cortex*. 2014; 24 (3): 593–9.
9. Narayanan NS, Prabhakaran V, Bunge SA, Christoff K, Fine EM, Gabrieli JD. The role of the prefrontal cortex in the maintenance of verbal working memory: an event-related fMRI analysis. *Neuropsychology*. 2005; 19 (2): 223–32.
10. Beynel L, Davis SW, Crowell CA, Hilbig SA, Lim W, Nguyen D, et al. Online repetitive transcranial magnetic stimulation during working memory in younger and older adults: A randomized within-subject comparison. *PLoS One*. 2019; 14 (3): e0213707.
11. Emch M, von Bastian CC, Koch K. Neural correlates of verbal working memory: An fMRI meta-analysis. *Front Hum Neurosci*. 2019; 13: 180.
12. Rottschy C, Langner R, Dogan I, Reetz K, Laird AR, Schulz JB, et al. Modelling neural correlates of working memory: a coordinate-based meta-analysis. *Neuroimage*. 2012; 60 (1): 830–46.
13. Xu Y. Reevaluating the Sensory Account of Visual Working Memory Storage. *Trends Cogn Sci*. 2017; 21 (10): 794–815.
14. Sternberg, S. High-speed scanning in human memory. *Science*. 1966; 153 (3736): 652–4.
15. Brunoni AR, Vanderhasselt MA. Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: a systematic review and meta-analysis. *Brain Cogn*. 2014; 86: 1–9.
16. Jiang Y, Guo Z, Xing G, He L, Peng H, Du F, et al. Effects of High-Frequency Transcranial Magnetic Stimulation for Cognitive Deficit in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2019; 10: 135.
17. Sack AT, Kadosh RC, Schuhmann T, Moerel M, Walsh V, Goebel R. Optimizing functional accuracy of TMS in cognitive studies: A comparison of methods. *J Cogn Neurosci*. 2009; 21 (2): 207–21.
18. Wen X, Wang H, Liu Z, Liu C, Li K, Ding M, et al. Dynamic Top-down Configuration by the Core Control System During Working Memory. *Neuroscience*. 2018; 391: 13–24.
19. Woodward TS, Feredoes E, Metzack PD, Takane Y, Manoach DS. Epoch-specific functional networks involved in working memory. *Neuroimage*. 2013; 65: 529–39.
20. Motes MA, Rypma B. Working memory component processes: Isolating BOLD signal changes. *Neuroimage*. 2010; 49 (2): 1933–41.
21. Hamidi M, Tononi G, Postle BR. Evaluating the role of prefrontal and parietal cortices in memory-guided response with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia*. 2009; 47 (2): 295–302.
22. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971; 9 (1): 97–113.
23. Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, Borgstede JP, Bradley Jr. WG, Froelich JW, et al. ACR guidance document on MR safe practices: 2013. *J Magn Reson Imaging*. 2013; 37 (3): 501–30.
24. Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J, Sabuncu MR, Lashkari D, Hollinshead M, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*. 2011; 106 (3): 1125–65. Available from: [http://www.freesurfer.net/fswiki/CorticalParcellation\\_Yeo2011](http://www.freesurfer.net/fswiki/CorticalParcellation_Yeo2011).
25. xjView. Version 9.6 [software]. Available from: <http://www.alivelearn.net/xjview>.
26. Trapp S, Mueller K, Lepsien J, Kraemer B, Gruber O. Different neural capacity limitations for articulatory and non-articulatory maintenance of verbal information. *Exp Brain Res*. 2014; 232 (2): 619–28.
27. Kim H. Neural activity during working memory encoding, maintenance, and retrieval: A network-based model and meta-analysis. *Hum Brain Mapp*. 2019; 40 (17): 4912–33.
28. Soreq E, Leech R, Hampshire A. Dynamic network coding of working-memory domains and working-memory processes. *Nat Commun*. 2019; 10 (1): 936.
29. Nee DE, Brown JW, Askren MK, Berman MG, Demiralp E, Krawitz A, et al. A meta-analysis of executive components of working memory. *Cereb Cortex*. 2013; 23 (2): 264–82.
30. Розовская Р. И., Печенкова Е. В., Мершина Е. А., Мачинская Р. И. фМРТ-исследование удержания в рабочей памяти изображений различной эмоциональной валентности. *Психология. Журнал высшей школы экономики*. 2014; 11 (1): 27–48.

## References

1. Archer JA, Lee A, Qiu A, Chen SA. Working memory, age and education: A lifespan fMRI study. *PLoS One*. 2018; 13 (3): e0194878.
2. Chai WJ, Abd Hamid AI, Abdullah JM. Working Memory From the Psychological and Neurosciences Perspectives: A Review. *Front Psychol*. 2018; 9: 401.
3. D'Esposito M, Postle BR. The cognitive neuroscience of working

- memory. *Annu Rev Psychol.* 2015; 66: 115–42.
4. Fuster JM. Unit activity in prefrontal cortex during delayed-response performance: neuronal correlates of transient memory. *J Neurophysiol.* 1973; 36 (1): 61–78.
  5. Fuster JM, Bauer RH, Jervey JP. Functional interactions between inferotemporal and prefrontal cortex in a cognitive task. *Brain Res.* 1985; 330 (2): 299–307.
  6. Riley MR, Constantinidis C. Role of Prefrontal Persistent Activity in Working Memory. *Front Syst Neurosci.* 2016; 9: 181.
  7. Egli T, Coynel D, Spalek K, Fastenrath M, Freytag V, Heck A et al. Identification of Two Distinct Working Memory-Related Brain Networks in Healthy Young Adults. *eNeuro.* 2018; 5 (1): pii: ENEURO.0222-17.2018.
  8. Cohen JR, Sreenivasan KK, D'Esposito M. Correspondence between stimulus encoding- and maintenance-related neural processes underlies successful working memory. *Cereb Cortex.* 2014; 24 (3): 593–9.
  9. Narayanan NS, Prabhakaran V, Bunge SA, Christoff K, Fine EM, Gabrieli JD. The role of the prefrontal cortex in the maintenance of verbal working memory: an event-related fMRI analysis. *Neuropsychology.* 2005; 19 (2): 223–32.
  10. Beynel L, Davis SW, Crowell CA, Hilbig SA, Lim W, Nguyen D, et al. Online repetitive transcranial magnetic stimulation during working memory in younger and older adults: A randomized within-subject comparison. *PLoS One.* 2019; 14 (3): e0213707.
  11. Emch M, von Bastian CC, Koch K. Neural correlates of verbal working memory: An fMRI meta-analysis. *Front Hum Neurosci.* 2019; 13: 180.
  12. Rottschy C, Langner R, Dogan I, Reetz K, Laird AR, Schulz JB, et al. Modelling neural correlates of working memory: a coordinate-based meta-analysis. *Neuroimage.* 2012; 60 (1): 830–46.
  13. Xu Y. Reevaluating the Sensory Account of Visual Working Memory Storage. *Trends Cogn Sci.* 2017; 21 (10): 794–815.
  14. Sternberg, S. High-speed scanning in human memory. *Science.* 1966; 153 (3736): 652–4.
  15. Brunoni AR, Vanderhasselt MA. Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: a systematic review and meta-analysis. *Brain Cogn.* 2014; 86: 1–9.
  16. Jiang Y, Guo Z, Xing G, He L, Peng H, Du F, et al. Effects of High-Frequency Transcranial Magnetic Stimulation for Cognitive Deficit in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Front Psychiatry.* 2019; 10: 135.
  17. Sack AT, Kadosh RC, Schuhmann T, Moerel M, Walsh V, Goebel R. Optimizing functional accuracy of TMS in cognitive studies: A comparison of methods. *J Cogn Neurosci.* 2009; 21 (2): 207–21.
  18. Wen X, Wang H, Liu Z, Liu C, Li K, Ding M, et al. Dynamic Top-down Configuration by the Core Control System During Working Memory. *Neuroscience.* 2018; 391: 13–24.
  19. Woodward TS, Feredoes E, Metzack PD, Takane Y, Manoach DS. Epoch-specific functional networks involved in working memory. *Neuroimage.* 2013; 65: 529–39.
  20. Motes MA, Rypma B. Working memory component processes: Isolating BOLD signal changes. *Neuroimage.* 2010; 49 (2): 1933–41.
  21. Hamidi M, Tononi G, Postle BR. Evaluating the role of prefrontal and parietal cortices in memory-guided response with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia.* 2009; 47 (2): 295–302.
  22. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 1971; 9 (1): 97–113.
  23. Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, Borgstede JP, Bradley Jr. WG, Froelich JW, et al. ACR guidance document on MR safe practices: 2013. *J Magn Reson Imaging.* 2013; 37 (3): 501–30.
  24. Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J, Sabuncu MR, Lashkari D, Hollinshead M, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol.* 2011; 106 (3): 1125–65. Available from: [http://www.freesurfer.net/fswiki/CorticalParcellation\\_Yeo2011](http://www.freesurfer.net/fswiki/CorticalParcellation_Yeo2011).
  25. xjView. Version 9.6 [software]. Available from: <http://www.alivelearn.net/xjview>.
  26. Trapp S, Mueller K, Lepsien J, Kraemer B, Gruber O. Different neural capacity limitations for articulatory and non-articulatory maintenance of verbal information. *Exp Brain Res.* 2014; 232 (2): 619–28.
  27. Kim H. Neural activity during working memory encoding, maintenance, and retrieval: A network-based model and meta-analysis. *Hum Brain Mapp.* 2019; 40 (17): 4912–33.
  28. Soreq E, Leech R, Hampshire A. Dynamic network coding of working-memory domains and working-memory processes. *Nat Commun.* 2019; 10 (1): 936.
  29. Nee DE, Brown JW, Askren MK, Berman MG, Demiralp E, Krawitz A, et al. A meta-analysis of executive components of working memory. *Cereb Cortex.* 2013; 23 (2): 264–82.
  30. Rozovskaya RI, Pechenkova EV, Mershina EA, Machinskaya RI. fMRI Study of Retention of Images with Different Emotional Valence in the Working Memory. *Psychology. Journal of the Higher School of Economics.* 2014; 11 (1): 27–48. Russian.