

НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЙ ПОДХОД ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ БИОМАРКЕРОВ РАБОЧЕЙ ПАМЯТИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

В. Ф. Фокин [✉], Н. В. Пономарева, Р. Н. Коновалов, Р. Б. Медведев, А. И. Боровова, О. В. Лагода, М. В. Кротенкова, М. М. Танашян

Научный центр неврологии, Москва, Россия

Вербальная рабочая память (ВРП) — фундаментальная функция, ответственная за временное хранение и краткосрочную работу с вербальной информацией. Целью работы было определить биомаркер рабочей памяти, связанный с нейровизуализацией источника сверхмедленной электрической активности у больных с хронической ишемией мозга (ХИМ). В исследовании приняли участие 50 пациентов с ХИМ: 16 мужчин и 34 женщины в возрасте 50–85 лет. ВРП оценивали по тесту Лурия. Испытуемые были разделены на две группы, не различающиеся по возрасту, с ВРП ниже и выше среднего уровня в исследованной выборке. Регистрировалась сверхмедленная, менее 0,1 Гц, электрическая активность, иначе называемая уровнем постоянного потенциала (УПП) головного мозга в пяти монополярных отведениях: лобном, центральном, затылочном, правом и левом височных. С помощью фМРТ покоя анализировали области мозга с активированным BOLD (blood-oxygen-level-dependent) сигналом и связанные с областями мозга, ответственными за ВРП и за источники генерации УПП, регистрируемые неполяризуемыми электродами. В двух группах ВРП найдены различия в активации BOLD-сигнала и амплитуде сверхмедленной активности. Эти нейросети покоя, ВРП и нейросеть, ответственная за генерацию УПП, пересекаются в лобных областях. УПП в лобном отведении достоверно различался в двух группах ВРП ($p = 0,00004$). Биомаркером ВРП у больных ХИМ является сверхмедленная активность, регистрируемая в лобном отведении и генерируемая тем участком нейросети, который является пересечением сети ВРП и участка мозга, ответственного за генерацию УПП в лобной области.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга; вербальная рабочая память, фМРТ покоя, сверхмедленная электрическая активность, уровень постоянного потенциала, пересекающиеся нейросети покоя

Финансирование: работа поддержана грантом РФФИ №22-15-00448.

Вклад авторов: В. Ф. Фокин — написание статьи; Н. В. Пономарева — дизайн физиологических и нейропсихологических исследований, общий дизайн работы; Р. Н. Коновалов — дизайн нейровизуализационных исследований; Р. Б. Медведев — доплерографические исследования; А. И. Боровова — психофизиологические исследования; О. В. Лагода — клинические исследования; М. В. Кротенкова — руководство нейровизуализационными исследованиями; М. М. Танашян — руководство клиническими исследованиями, общий дизайн работы.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено локальным этическим комитетом Научного центра неврологии (протокол № 5-6/22 от 1 июня 2022 г.). Получено информированное согласие всех участников исследования.

✉ **Для корреспонденции:** Виталий Федорович Фокин
Волоколамское шоссе, д. 80, г. Москва, 125367, Россия; fvf@mail.ru

Статья получена: 29.08.2024 **Статья принята к печати:** 16.09.2024 **Опубликована онлайн:** 30.09.2024

DOI: 10.24075/vrgmu.2024.039

NEUROIMAGING APPROACH TO IDENTIFICATION OF WORKING MEMORY BIOMARKERS IN PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

Fokin VF [✉], Ponomareva NV, Kononov RN, Medvedev RB, Boravova AI, Lagoda OV, Krotchenkova MV, Tanashyan MM

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Verbal working memory (VWM) is a fundamental function responsible for temporary storage and short-term handling of verbal information. The study was aimed to determine the working memory biomarker associated with imaging of the source of infra-slow electrical activity in patients with chronic cerebral ischemia (CCI). A total of 50 patients with CCI took part in the study: 16 males and 34 females aged 50–85 years. VWM was evaluated by the Luria test. The subjects were divided into two groups matched by age with the VWM below and above the average level for the studied sample. The infra-slow, below 0.1 Hz, electrical activity, otherwise known as the DC potentials (DCPs) of the brain, was recorded with five monopolar leads: frontal, central, occipital, right and left temporal. The resting state fMRI was used to analyze brain regions with the activated BOLD (blood-oxygen-level-dependent) signal that were associated with the brain regions responsible for VWM and the DCP generation sources recorded with the non-polarizable electrodes. The differences in BOLD signal activation and infra-slow activity amplitude were found in two VWM groups. These resting-state neural networks, VWM and the neural network responsible for DCP generation, overlapped in frontal regions. There were significant differences in DCP recorded with the frontal lead in two VWM groups ($p = 0.00004$). In patients with CCI, infra-slow activity, recorded with the frontal lead that is generated by the neural network fragment representing an intersection of the VWM network and the part of the brain responsible for DCP generation in the frontal region, is a VWM biomarker.

Keywords: chronic cerebral ischemia, verbal working memory, resting fMRI, infra-slow electrical activity, DC potential, overlapping resting neural networks

Funding: the study was supported by the RSF grant (No. 22-15-00448).

Author contribution: Fokin VF — manuscript writing; Ponomareva NV — design of physiological and neuropsychological tests, general study design; Kononov RN — neuroimaging test design; Medvedev RB — Doppler tests; Boravova AI — psychophysiological tests; Lagoda OV — clinical tests; Krotchenkova MV — neuroimaging test management; Tanashyan MM — clinical test management, general study design.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Research Center of Neurology (protocol No. 5-6/22 dated 1 June 2022). The informed consent was submitted by all study participants.

✉ **Correspondence should be addressed:** Vitaly F. Fokin
Volokolamskoye shosse 80, Moscow, 125367, Russia; fvf@mail.ru

Received: 29.08.2024 **Accepted:** 16.09.2024 **Published online:** 30.09.2024

DOI: 10.24075/brsmu.2024.039

Вербальная рабочая память (ВРП) — это фундаментальная функция, ответственная за временное хранение и краткосрочную работу с вербальной информацией, необходимая для решения ряда задач: рассуждения, понимания, обучения. Выявление биомаркеров ВРП может помочь в понимании индивидуальных различий когнитивных способностей, а также в диагностике и лечении расстройств памяти [1]. Нарушение рабочей памяти может служить также индикатором развития церебрального патологического процесса. Исследования функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) выявили определенные области мозга и сети, участвующие в функционировании ВРП, такие как префронтальная кора, теменная кора, передняя поясная извилина, гиппокамп и др., которые могут варьировать в зависимости от условий оценки ВРП, индивидуальных психофизиологических характеристик и вида заболеваний [2, 3]. Нейротрансмиттеры дофамин и норадреналин в префронтальной коре участвуют в процессах ВРП и зависят от генов, связанных с рецепторами дофамина (например, *DRD2*, *COMT*) и определяют объем и эффективность рабочей памяти [4]. фМРТ и электрофизиологические измерения, выполненные, например, в тестах на Р300, N-back и других, дали представление о нейронной активности, связанной с рабочей памятью и ее емкостью. Структурные характеристики мозга, такие как объем серого вещества или целостность белого вещества в областях, поддерживающих рабочую память: в дорсолатеральной префронтальной коре, передней поясной извилине и других, могут коррелировать с показателями рабочей памяти [5–6]. Объем ВРП сокращается при старении, а также нейродегенеративных и сосудистых заболеваниях, таких как хроническая ишемия мозга (ХИМ) [2].

Широкое использование фМРТ послужило дополнительным источником развития представлений о нейроваскулярной единице (НВЕ) — клеточном комплексе, обеспечивающем взаимодействие между BOLD-сигналом и нейронной активностью. НВЕ включает в себя нейроны, глию, эндотелиальные клетки и некоторые другие элементы [7–8]. Процессы, обеспечивающие рабочую память, приводят к активации НВЕ, благодаря этому наблюдаются повышенная активность BOLD-сигналов, нейронных реакций, а также сдвигов сверхмедленной активности. В русскоязычной литературе сверхмедленная активность употребляется наравне с термином «уровень постоянного потенциала» (УПП). Активная работа нейронов при активации рабочей памяти может приводить к изменению рН в НВЕ и как следствие к динамике разности потенциалов между кровью и ликвором. В норме и в состоянии покоя рН спинномозговой жидкости составляет 7,31–7,34, в артериальной крови слегка более щелочной — 7,35–7,45. Судя по расчетам, использующим уравнение Нернста благодаря разности концентрации водородных ионов (https://www.physiologyweb.com/calculators/nernst_potential_calculator.html), в норме можно наблюдать сдвиг уровня постоянного потенциала на мембране ГЭБ примерно до 9 мВ. Дополнительный сдвиг возможен также за счет разности концентраций других ионов (калия, натрия, хлора). Динамика кислотности меняет сродство гемоглобина к кислороду, тем самым влияя на BOLD-сигнал (эффект Бора) и клеточный ацидоз [9]. Таким образом, сверхмедленная активность милливольтового диапазона отражает в основном сложные энергетические процессы, происходящие в НВЕ, и может служить индикатором состояния ВРП и других церебральных функций,

поскольку нарушения кислотно-основного баланса по обе стороны ГЭБ связаны с изменением функционирования нейронов. Динамика сверхмедленных потенциалов милливольтового диапазона, отражающая энергетические характеристики метаболизма, потенциально может играть роль биомаркера энергетических процессов [10–14]. Связь УПП с нейронной активностью неоднозначна. В норме более высоким значениям УПП соответствует более высокая активность нейронов. При патологии, например при развитии нейродегенеративных и сосудистых заболеваний, УПП имеет тенденцию повышаться из-за увеличения закисления мозга в силу нейродегенеративных и атрофических процессов и сосудистой недостаточности, как это, например, происходит при болезни Альцгеймера [15].

Традиционные биомаркеры ВРП, такие как упомянутые ранее тесты на Р300 или N-back, часто коррелируют с различными характеристиками фМРТ в парадигме задач, когда участники выполняют конкретные когнитивные задания. Эти задачи непосредственно активизируют сети рабочей памяти и обеспечивают прямые измерения когнитивных функций и связанных с ними показателей активности мозга. В то же время фМРТ покоя фиксирует спонтанные колебания активности мозга, когда обследуемые находятся в состоянии покоя, без выполнения конкретных заданий, однако при этом достаточно точно отражают состояние ВРП. Нейросети покоя — это участки мозга, которые проявляют синхронизированную активность в состоянии пассивного бодрствования. Очевидно, что состояние, предшествующее когнитивному заданию, решающим образом влияет на выполнение когнитивных тестов. Нейросети в состоянии покоя могут перекрываться с сетями, связанными с задачами; подобная взаимосвязь играет, очевидно, существенную роль для изучения когнитивных функций с помощью нейросетей покоя, а также для поиска биомаркеров. Представлены доказательства того, что области мозга, обладающие функциональной связностью в состоянии покоя, облегчают передачу информации, связанной с когнитивными задачами, между этими же областями мозга [16]. Авторы этой статьи разработали подход для демонстрации взаимосвязи между топологией сети в состоянии покоя и передачей информации в сетях при выполнении задач. Нейросети покоя могут также перекрываться друг с другом, что отражает некоторую фундаментальную закономерность внутренней организации мозга. Корреляционные связи между областями мозга измеряют статистические отношения (корреляции) между активностью нейронов в различных образованиях мозга и показывают, насколько две области мозга синхронизированы (синфазны или противофазны) в этих областях при разных состояниях мозга. Области мозга, в которых наблюдаются сильные корреляционные связи, по определению относятся к одной и той же нейросети покоя. Теоретически возможно, что нейросети могут существовать в двух разных состояниях, и их размеры будут различны в этих состояниях, возможно также, что нейросети из-за многослойной структуры могут коррелировать с несколькими нейросетями. Значительное перекрытие некоторых нейросетей друг с другом предполагает наличие между ними сильных функциональных связей, отражающих общие функциональные роли и скоординированные модели активности в мозге [17–18].

Цель работы — поиск биомаркера, являющегося частью нейросети ВРП у больных хронической ишемией

мозга. Этот биомаркер должен быть включен по определению в процесс рабочей памяти, что делает его полезным инструментом для решения исследовательских и прикладных задач. Известные в настоящее время биомаркеры рабочей памяти сопоставляются с данными фМРТ в парадигме задач, в настоящее время не найден биомаркер, который мог бы рассматриваться в парадигме фМРТ покоя. Настоящий подход направлен на устранение этого пробела.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 50 больных хронической ишемией мозга (ХИМ), 16 мужчин и 34 женщины в возрасте 50–85 лет. Средний возраст в выборках мужчин ($64,3 \pm 2,7$) и женщин ($66,2 \pm 1,5$) статистически достоверно не различался, уровень значимости для различий среди мужчин — $p = 0,78$; для женщин — $p = 0,42$. Все пациенты были правшами.

При ХИМ нарушается мозговой кровоток по магистральным и мелким артериям головы, что может привести к различным нарушениям работы мозга. Заболевание часто развивается в пожилом и старческом возрасте. Обычно это сопровождается атеросклерозом, гипертонией, диабетической ангиопатией и другими патологическими процессами. Критерии включения пациентов в исследование: наличие стадии начальных проявлений и субкомпенсации ХИМ; в отсутствие у пациентов в повседневной жизни необходимости постоянной опеки со стороны окружающих [19–21]. Критерии исключения: деменция выраженностью 1 балл и более по клинически рейтинговой шкале деменции [22], наличие в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения, черепно-мозговых травм, тяжелой сердечной, почечной недостаточности, некомпенсированных нарушений функций щитовидной железы.

Оценка когнитивных функций

Исследовали вербальную рабочую память (ВРП) по тесту Лурия. Тест был модифицирован с учетом возможностей больных ХИМ. Испытуемым предлагалось запомнить 10 несвязанных между собой слов при пятикратном повторении и сразу воспроизводить их. Учитывалось последнее пятое значение правильно воспроизведенных слов.

Регистрировалась сверхмедленная электрическая активность — уровень постоянного потенциала (УПП) головного мозга. УПП у больных с ХИМ измеряли на пятиканальном приборе «Нейроэнергокартограф» («Статокин»; Россия) с помощью неполяризуемых хлорсеребряных электродов. Активные электроды размещали на голове, референтный электрод — на запястье правой руки. Расположение электродов следующее: вдоль сагиттальной линии — нижне-лобное (F), далее называемое лобным, центральное (C), затылочное (O) отведения; парасагиттально — правые и левые височные отведения (Td) и (Ts). Регистрацию проводили после мероприятий, направленных на контроль и радикальное уменьшение электродных артефактов, при практической элиминации потенциалов кожного происхождения. Расположение электродов соответствовало международной схеме 10–20, в круглых скобках приведены стандартные топографические обозначения. Подробнее о регистрации УПП описано ранее [11].

Исследование функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) покоя

Обследуемым проводили фМРТ покоя головного мозга в последовательности T2* для получения BOLD-сигнала на магнитно-резонансном томографе Magnetom Verio (Siemens; Германия) с величиной магнитной индукции 3,0 Тл. Испытуемым предлагали максимально расслабиться, лежать спокойно с закрытыми глазами (для исключения стимуляции зрительного анализатора) и не думать о чем-либо конкретном. МРТ-данные обрабатывали в программе SPM12 (Великобритания) в вычислительной среде MATLAB (США). Магнитно-резонансный томограф MAGNETOM Verio (Siemens; Германия) имел напряженность магнитного поля 3,0 Тл. Функциональные сканы были получены в состоянии покоя с использованием T2*-взвешенной последовательности EPI: TR — 1500 мс, TE — 30 мс, flip angle — 70°, толщина среза — 2 мм, FOV — 190 мм, фаза FoV — 100,0%.

С помощью фМРТ покоя анализировали области мозга с активированным BOLD-сигналом и пересекающиеся с источниками генерации сверхмедленной активности мозга, которая регистрировалась неполяризуемыми электродами в нижнем лобном отведении.

Проводились дополнительные доплерографические исследования для исключения патологической асимметрии кровообращения.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica-12 (Dell; США). Оценивали нормальность распределения по критерию Колмогорова–Смирнова. Вычисляли средние арифметические, стандартные отклонения, стандартные ошибки и дисперсию, проводили однофакторный дисперсионный и корреляционный анализы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среднее количество слов, которые воспроизводили 50 больных ХИМ после пяти повторений 10 слов, составляет 7,6 слова (стандартная ошибка $\pm 0,2$ слова). Испытуемые были объединены в две группы: 1-я группа (25 человек) воспроизводила после пяти повторений семь и менее слов, испытуемые 2-й группы (25 человек) воспроизводили соответственно восемь и более слов. Среднее значение запомненных слов в первой группе — $6,4 \pm 0,2$ слова; а во второй — $8,9 \pm 0,2$ слова. Группы не различались по возрасту (уровень значимости возрастных различий $p = 0,91$). Средний возраст в 1-й группе — $66,7 \pm 2,0$ года; во 2-й группе — $64,4 \pm 1,8$ года.

На рис. 1 показаны области мозга, в которых значения BOLD-сигналов выше во второй группе испытуемых.

При исследовании разности BOLD-сигналов выделяются области с высоким T-критерием. Далее в круглых скобках приводятся координаты мозга по системе MNI (Monreal Neurological Institute), анатомическое название и в некоторых случаях сетевое название. Наиболее активированная область с MNI координатами ($-27 -67 6$) соответствует левой язычной извилине — Visual network, *L. lingual gyrus*, которая в данном случае активирована как структура, в первую очередь, рабочей памяти. На рис. 1 эта область находится в перекрестье осей координат. Среди других следует отметить левую постцентральную извилину — Somatomotor network, *L. postcentral gyrus* ($-28 -26 60$), левую поясную извилину — Default mode

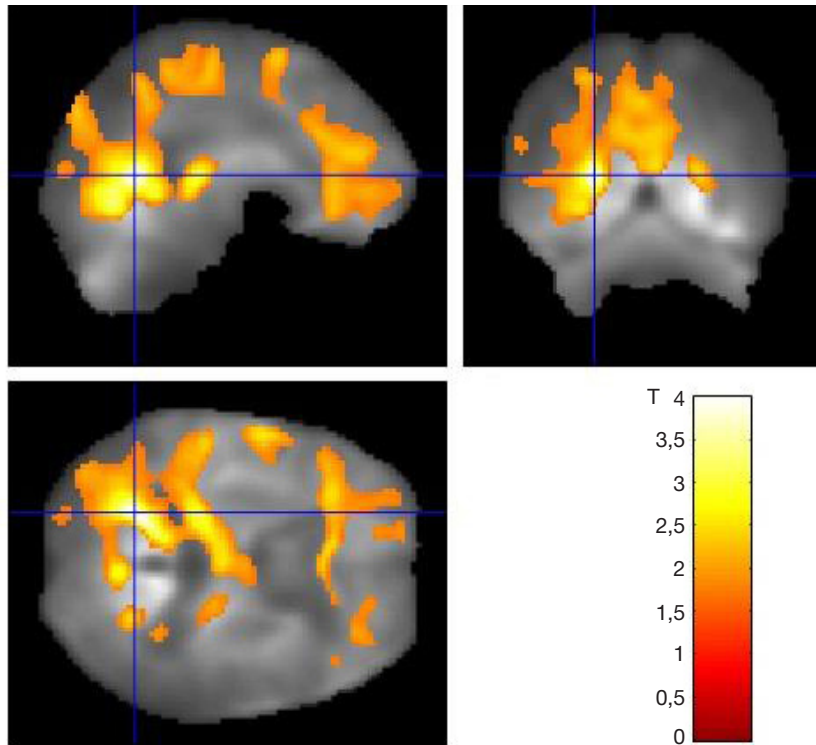


Рис. 1. Области мозга, соответствующие разности активированных вокселей у больных с высокими и низкими показателями рабочей памяти по данным фМРТ. Справа внизу – шкала Т-критерия. Разность активированных вокселей при уровне значимости менее 0,05 соответствует значению Т больше 1,68

network, *L. cingulate gyrus* (-28 -51 38), а также левую нижнюю лобную извилину — Language network, *L. inferior frontal gyrus* (-28 25 8).

В группе больных с хорошей рабочей памятью активация BOLD-сигнала фМРТ существенно выше, чем у пациентов с плохой, что связано с более высокой нейронной активностью в областях, показанных на рис. 1. Это ассоциировано также с более высоким энергетическим обменом в указанных областях и прилегающих к ним регионах, что дает основание предполагать изменение pH и соответственно различия по УПП. Однако у больных с

ХИМ часто нарушено церебральное кровообращение. В силу этого активированы нейродегенеративные процессы, приводящие к более высоким УПП у лиц с плохой памятью. У лиц с высокой ВРП ацидоз не выражен, поэтому УПП более низкий. Методом ANOVA найдены достоверные различия для УПП в лобном отведении для лиц с высокими и низкими значениями ВРП в лобном отведении в состоянии покоя и при выполнении когнитивного тестирования (рис. 2А, Б).

Интересно, что различия между двумя группами более значимы в состоянии покоя, а не при выполнении

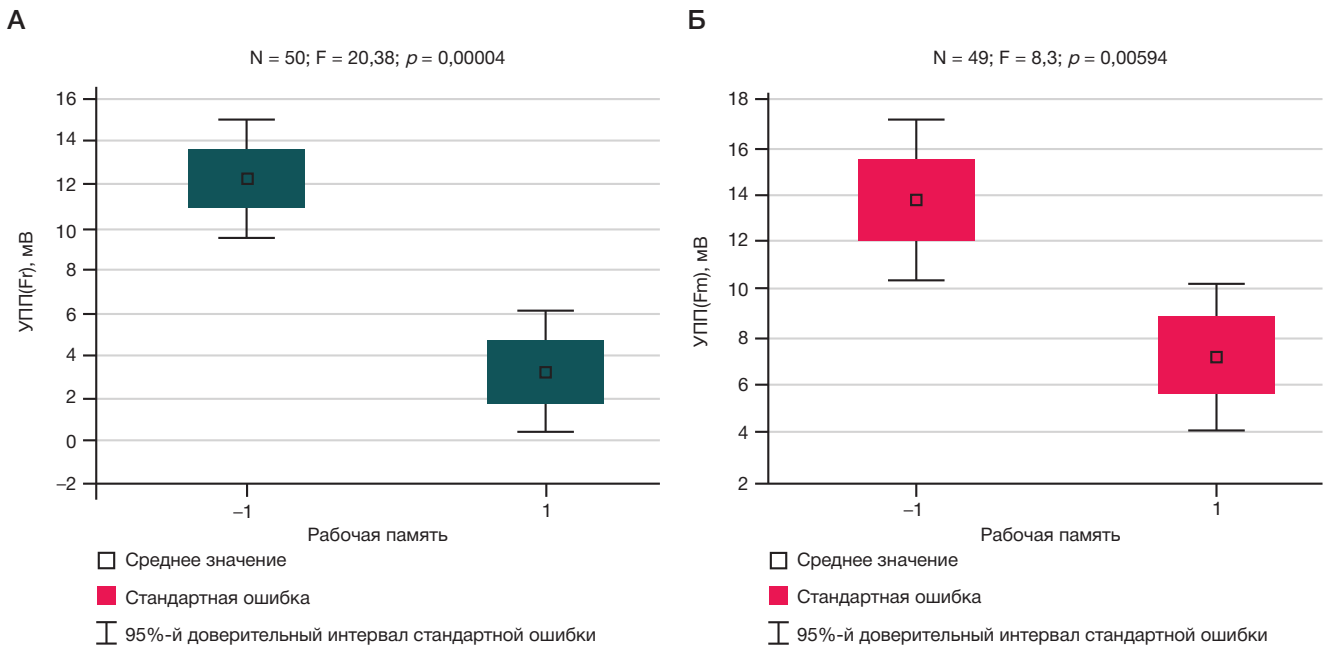


Рис. 2. УПП в лобном отведении в двух группах больных ХИМ с низкими (-1) и высокими (1) значениями ВРП в состоянии покоя (А) и при выполнении теста Лурья (Б). Статистические характеристики различий показаны вверху рисунка. По оси ординат даны значения УПП в мВ. F — критерий Фишера; N — число испытуемых; p — уровень значимости

Таблица. Уровень значимости различий в двух группах ВРП больных с ХИМ при разных отведениях УПП

Отведения УПП	Уровень значимости различий УПП в двух группах (<i>p</i>)
F (Лобное)	0,000041
C (Центральное)	0,015256
O (Затылочное)	0,007895
Td (Правое височное)	0,010093
Ts (Левое височное)	0,085361

когнитивной задачи (рис. 2А, Б). Это поддерживает представления о том, что нейросети в покое и при выполнении когнитивных тестов в значительной мере перекрываются, особенно если они выполняют близкие задания, связанные, как в данном случае, с решением вербальных задач и концентрацией внимания.

В других отведениях УПП межгрупповые различия менее выражены (см. таблицу).

Рассмотрим разность фМРТ у испытуемых, различающихся по УПП в лобном отведении. В первую группу вошли испытуемые, чьи УПП в лобном отведении были менее 6,5 мВ, во вторую — более 6,5 мВ (рис. 3).

На рис. 3 представлено распределение разности активированных вокселей, связанных с группами больных, различающихся по УПП в лобном отведении.

Использовали сравнение фМРТ в двух группах больных, различающихся по показателям ВРП, и с двумя группами с низкими и высокими показателями УПП. Это позволяет выявить области активации, одновременно обусловленные этими двумя факторами, поскольку одной из возможных причин связи УПП с когнитивными функциями является перекрытие областей, одновременно связанных с рабочей памятью и с генерацией УПП в лобном отведении. Такие области были найдены (рис. 4).

Таким образом, можно понять какие области ответственны за генерацию УПП и почему УПП, в данном случае, является маркером рабочей памяти.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В нашей выборке у больных, включенных во 2-ю группу с более высокой ВРП, показатели практически не отличались от нормы. Это перекликается с данными других авторов о частом отсутствии объективного подтверждения снижения когнитивных функций у сосудистых больных на начальном этапе заболевания даже при наличии субъективных жалоб [23]. У больных с ХИМ, включенных в первую группу с более низкой ВРП, показатели ВРП были характерны для больных сосудистыми или нейродегенеративными заболеваниями, без признаков деменции [23]. Активированные воксели у лиц с более высокой ВРП располагались преимущественно в структурах левого полушария, тогда как области зрительно-пространственной рабочей памяти находятся, главным образом, в правом полушарии [2, 3]. Обнаружен определенный параллелизм между разностью активированных вокселей фМРТ в двух группах памяти и УПП у больных с высокой и низкой рабочей памятью. Представления о связи сверхмедленной активности

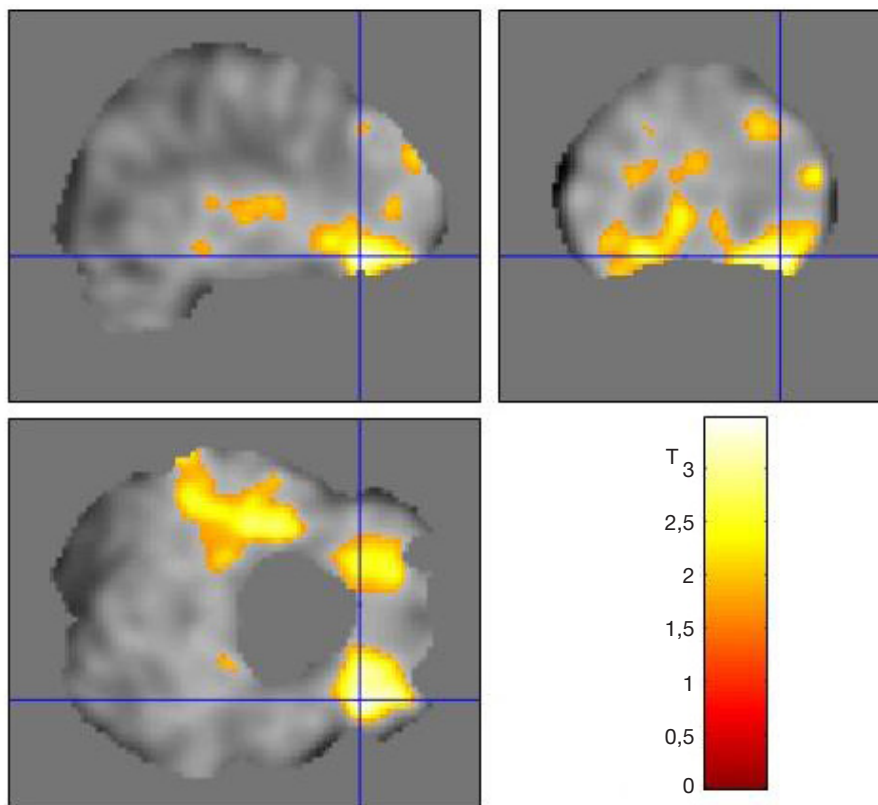


Рис. 3. Области мозга, соответствующие разности активированных вокселей у больных ХИМ с низким и высоким УПП в лобной области. На рис. 3 выделяются активированные воксели в правой и левой латеральной фронто-орбитальной извилинах (28 36 –16) и (–28 36 –16), а также в левой верхней височной извилине (–40 –17 –7). Остальные обозначения те же, что и на рис. 1

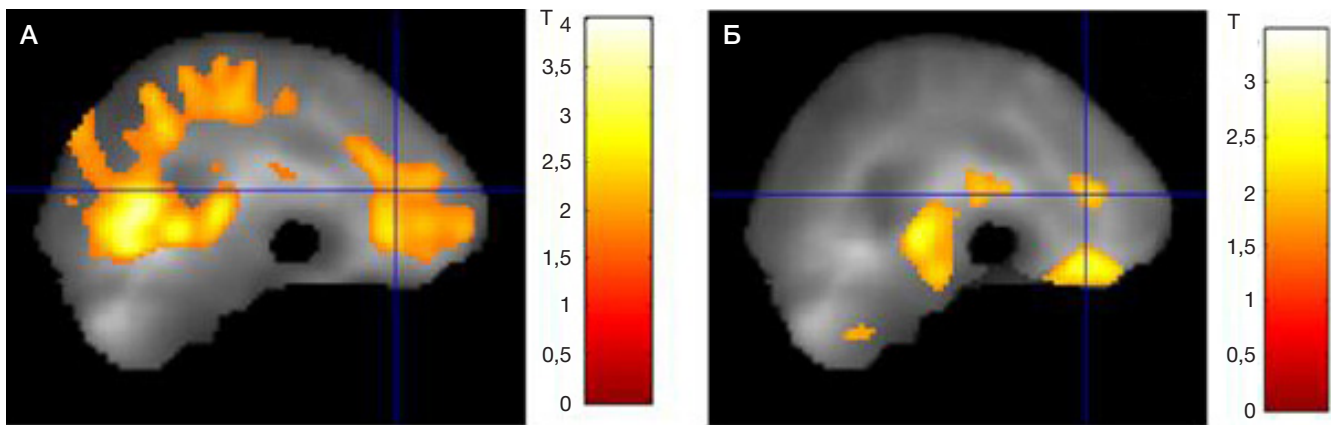


Рис. 4. Область мозга, соответствующая пересечению сети рабочей памяти с областями, генерирующими сверхмедленную активность. Область пересечения координатных осей соответствует MNI-координатам $-28\ 32\ 18$, — левой средней лобной извилине (middle frontal gyrus), сетям DMN и Salience Network. В этих областях наблюдается разность активированных вокселей у больных с хорошей и менее хорошей рабочей памятью (А) и с низкими и высокими показателями УПП при лобном отведении сверхмедленных потенциалов (Б). Эта область показана перекрестием координатных осей на обоих рисунках, А и Б

милливольтного диапазона с нейросетями покоя давно обсуждались в литературе и были подтверждены в исследовании [24]. Авторы статьи не исключают связь этих потенциалов с потенциалами ГЭБ. В настоящей работе показан конкретный механизм подобного взаимодействия, который связан с наличием общего участка в нейросетях ВРП и УПП. По-видимому, этот участок ВРП состоит из нейронов, синергичных с процессами генерации сверхмедленной электрической активности. Остальные участки сети ВРП и УПП генерируются неперекрывающимися участками нейросетей. При активном бодрствовании, например, при выполнении заданий нейросети покоя перестают выполнять прежние задачи, а анатомически близкие области этих сетей, а скорее всего те же самые сети, обладающие мультимодальными нейронами, переключаются на решение других задач, соответствующих новым условиям [16]. При этом емкость ВРП может быть предсказана на основе нейросетей покоя [25]. Похожая закономерность наблюдалась в наших исследованиях, когда различия в сверхмедленной активности в покое и при когнитивной задаче соответствовали различиям в ВРП пациентов с ХИМ. Это можно видеть на примере того, что две группы испытуемых в состоянии спокойного бодрствования и при решении когнитивных задач демонстрируют устойчивые неменяющиеся различия по характеристикам сверхмедленной активности. Так как соотношение показателей УПП (рис. 2) в покое и при выполнении заданий в двух группах больных примерно одинаково, можно думать, что соотношение между активированными (работающими) нейронами сохраняются в обеих группах при этих двух состояниях.

Использование фМРТ покоя открывает новые возможности для выявления биомаркеров, для этого достаточно оценить перекрытие двух нейросетей покоя.

Одна нейросеть покоя — это сеть основного процесса (в данной статье нейросеть ВРП) и вторая нейросеть — это сеть самого биомаркера, т. е. такой синхронизированной группы нейронов, которая ответственна не только за генез основного процесса, но и за такой вид электрических процессов, которые могут быть зарегистрированы неинвазивно. Данный подход к использованию фМРТ покоя снимает основной вопрос о специфичности биомаркера, поскольку специфичность определяется перекрытием сети ВРП с другой нейросетью, функционирование которой может быть зарегистрировано удобным для изучения образом, например, электрофизиологически и неинвазивно, как в данном случае.

Выводы

Рабочая память — это фундаментальная функция, ответственная за временное хранение и обработку информации, необходимой для решения различных когнитивных задач. Биомаркеры рабочей памяти могут помочь понять индивидуальные различия в когнитивных способностях, а также улучшить диагностику и лечение когнитивных нарушений. Рассмотрение рабочей памяти с точки зрения функционирования нейроваскулярной единицы привело к изучению динамики сверхмедленных потенциалов в качестве возможных биомаркеров рабочей памяти. Исследования фМРТ покоя выявили области мозга и сети, участвующие в функционировании рабочей памяти. Некоторые из них перекрываются с участками мозга, генерирующими сверхмедленную активность, которая может быть зарегистрирована в лобном отведении. Эти сверхмедленные потенциалы могут быть рассмотрены как биомаркеры ВРП в силу перекрытия областей мозга, участвующих в процессах рабочей памяти и генерации сверхмедленной электрической активности.

Литература

1. Miller EK, Lundqvist M, Bastos AM. Working Memory 2.0. *Neuron*. 2018; 100 (2): 463–75. Available from: <http://doi:10.1016/j.neuron.2018.09.023>.
2. Goethals I, Audenaert K, Jacobs F, Van De Wiele C, Vermeir G, et al. Toward clinical application of neuropsychological activation probes with SPECT: a spatial working memory task. *J Nucl Med*. 2002; 43 (11): 1426–31. PMID: 12411543.
3. Kotyusov AI, Kasanov D, Kosachenko AI, Gashkova AS, Pavlov YG, Malykh S. Working memory capacity depends on attention control, but not selective attention. *Behav Sci (Basel)*. 2023; 13 (2): 92. Available from: <http://doi:10.3390/bs13020092>. PMID: 36829321; PMCID: PMC9952259.
4. Klaus K, Pennington K. Dopamine and working memory: genetic variation, stress and implications for mental health. *Curr Top Behav Neurosci*. 2019; 41: 369–91. Available from: http://doi:10.1007/7854_2019_113. PMID: 31502081.
5. Olesen PJ, Westerberg H, Klingberg T. Increased prefrontal and parietal activity after training of working memory. *Nat Neurosci*. 2004; 7: 75–79. Available from: <http://doi:10.1038/nn1165>.
6. Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*. 2005; 25 (1): 46–59. Available from: <http://doi:10.1002/hbm.20131>. PMID: 15846822; PMCID: PMC6871745.
7. Muoio V, Persson PB, Sendeski MM. Neurovascular unit — an overview of the concept. *Acta Physiol (Oxf)*. 2014; 210 (4): 790–8. Available from: <http://doi:10.1111/apha.12250>. PMID: 24629161.
8. Schaeffer S, Iadecola C. Revisiting the neurovascular unit. *Nat Neurosci*. 2021; 24: 1198–209. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00904-7>.
9. Ho C, Russu IM. How much do we know about the Bohr effect of hemoglobin? *Biochemistry*. 1987; 26 (20): 6299–305. Available from: <http://doi:10.1021/bi00394a001>. PMID: 3322377.
10. Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci*. 2006; 7 (1): 41–53. Available from: <http://doi:10.1038/nrn1824>. PMID: 16371949.
11. Фокин В. Ф., Пономарева Н. В. Энергетическая физиология мозга. М.: Антидор, 2003; 288 с.
12. Drew PJ, Mateo C, Turner KL, Yu Xin, Kleinfeld D. Ultra-slow oscillations in fMRI and resting-state connectivity: neuronal and vascular contributions and technical confounds. *Neuron*. 2020; 107 (5): 782–804. ISSN 0896-6273. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.07.020>.
13. Nita DA, Vanhatalo S, Lafortune F-D, Voipio J, Kaila K, Amzica F. Nonneuronal origin of CO₂-related DC EEG shifts: an in vivo study in the cat. *Journal of Neurophysiology*. 2004; 92: 1011–22. Available from: <https://doi:10.1152/jn.00110.2004>. Epub 2004 Mar 31. PMID: 15056689.
14. Voipio J, Tallgren P, Heinonen E, Vanhatalo S, Kaila K: Millivolt-scale DC shifts in the human scalp EEG: evidence for a nonneuronal generator. *Journal of neurophysiology*. 2003, 89: 2208–14. Available from: <https://doi:10.1152/jn.00915.2002>. Epub 2002 Dec 11. PMID: 12612037.
15. Пономарева Н. В., Селезнева Н. Д., Кольхалов И. В. Нейрофизиологические механизмы деятельности мозга при болезни Альцгеймера. *Вопросы геронтопсихиатрии*. 1991: 107–12.
16. Ito T, Kulkarni KR, Schultz DH, et al. Cognitive task information is transferred between brain regions via resting-state network topology. *Nat Commun*. 2017; 8 (1): 1027. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01000-w>.
17. Biswal BB, Mennes M, Zuo XN, Gohel S, Kelly C, Smith SM, et al. Toward discovery science of human brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107 (10): 4734–9. Available from: <https://doi:10.1073/pnas.0911855107>. Epub 2010 Feb 22. PMID: 20176931; PMCID: PMC2842060.
18. Jian Li, Yijun Liu, Jessica L. Wisnowski, Richard M. Leahy. Identification of overlapping and interacting networks reveals intrinsic spatiotemporal organization of the human brain. *NeuroImage*. 2023; 270. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2023.119944>.
19. Танашян М. М., Максимова М. Ю., Домашенко М. А. Дисциркуляторная энцефалопатия. *Путеводитель врачей назначений*. 2015; 2: 1–25.
20. Батышева Т. Т., Артемова И. Ю., Вдовиченко Т. В. Хроническая ишемия мозга: механизмы развития и современное комплексное лечение. *Consilium medicum*. 2004; 3 (4).
21. Захаров В. В., Локшина А. Б. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии. *PMЖ*. 2009; 20: 1325–31.
22. Morris JC. Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. *Int Psychogeriatric*. 1997; (9 Suppl 1): 173–6.
23. Blom K, Koek HL, Zwartbol MHT, van der Graaf Y, Kesseler L, Biessels GJ, et al. SMART Study Group. Subjective cognitive decline, brain imaging biomarkers, and cognitive functioning in patients with a history of vascular disease: the SMART-Medea study. *Neurobiol Aging*. 2019; 84: 33–40. Available from: <https://doi:10.1016/j.neurobiolaging.2019.07.011>. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31479862.
24. Hiltunen T, Kantola J, Abou Elseoud A, Lepola P, Suominen K, Starck T, et al. Infra-slow EEG fluctuations are correlated with resting-state network dynamics in fMRI. *J Neurosci*. 2014; 34 (2): 356–62. Available from: <https://doi:10.1523/JNEUROSCI.0276-13.2014>. PMID: 24403137; PMCID: PMC6608153.
25. Osaka M, Kaneeda M, Azuma M, et al. Capacity differences in working memory based on resting state brain networks. *Sci Rep*. 2021; 11 (19502). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98848-2>.

References

1. Miller EK, Lundqvist M, Bastos AM. Working Memory 2.0. *Neuron*. 2018; 100 (2): 463–75. Available from: <http://doi:10.1016/j.neuron.2018.09.023>.
2. Goethals I, Audenaert K, Jacobs F, Van De Wiele C, Vermeir G, et al. Toward clinical application of neuropsychological activation probes with SPECT: a spatial working memory task. *J Nucl Med*. 2002; 43 (11): 1426–31. PMID: 12411543.
3. Kotyusov AI, Kasanov D, Kosachenko AI, Gashkova AS, Pavlov YG, Malykh S. Working memory capacity depends on attention control, but not selective attention. *Behav Sci (Basel)*. 2023; 13 (2): 92. Available from: <http://doi:10.3390/bs13020092>. PMID: 36829321; PMCID: PMC9952259.
4. Klaus K, Pennington K. Dopamine and working memory: genetic variation, stress and implications for mental health. *Curr Top Behav Neurosci*. 2019; 41: 369–91. Available from: http://doi:10.1007/7854_2019_113. PMID: 31502081.
5. Olesen PJ, Westerberg H, Klingberg T. Increased prefrontal and parietal activity after training of working memory. *Nat Neurosci*. 2004; 7: 75–79. Available from: <http://doi:10.1038/nn1165>.
6. Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*. 2005; 25 (1): 46–59. Available from: <http://doi:10.1002/hbm.20131>. PMID: 15846822; PMCID: PMC6871745.
7. Muoio V, Persson PB, Sendeski MM. Neurovascular unit — an overview of the concept. *Acta Physiol (Oxf)*. 2014; 210 (4): 790–8. Available from: <http://doi:10.1111/apha.12250>. PMID: 24629161.
8. Schaeffer S, Iadecola C. Revisiting the neurovascular unit. *Nat Neurosci*. 2021; 24: 1198–209. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00904-7>.
9. Ho C, Russu IM. How much do we know about the Bohr effect of hemoglobin? *Biochemistry*. 1987; 26 (20): 6299–305. Available from: <http://doi:10.1021/bi00394a001>. PMID: 3322377.
10. Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci*. 2006; 7 (1): 41–53. Available from: <http://doi:10.1038/nrn1824>. PMID: 16371949.
11. Fokin VF, Ponomareva NV. *Jenergeticheskaja fiziologija mozga*.

- M.: Antidor, 2003; 288 s. Russian.
12. Drew PJ, Mateo C, Turner KL, Yu Xin, Kleinfeld D. Ultra-slow oscillations in fMRI and resting-state connectivity: neuronal and vascular contributions and technical confounds. *Neuron*. 2020; 107 (5): 782–804. ISSN 0896-6273. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.07.020>.
 13. Nita DA, Vanhatalo S, Lafortune F-D, Voipio J, Kaila K, Amzica F: Nonneuronal origin of CO₂-related DC EEG shifts: an in vivo study in the cat. *Journal of Neurophysiology*. 2004; 92: 1011–22. Available from: <https://doi:10.1152/jn.00110.2004>. Epub 2004 Mar 31. PMID: 15056689.
 14. Voipio J, Tallgren P, Heinonen E, Vanhatalo S, Kaila K: Millivolt-scale DC shifts in the human scalp EEG: evidence for a nonneuronal generator. *Journal of neurophysiology*. 2003, 89: 2208–14. Available from: <https://doi:10.1152/jn.00915.2002>. Epub 2002 Dec 11. PMID: 12612037.
 15. Ponomareva NV, Selezneva ND, Kolyhalov IV. Nejrofiziologicheskie mehanizmy dejatel'nosti mozga pri bolezni Al'cgejmara. *Voprosy gerontopsihiatrii*. 1991: 107–12. Russian.
 16. Ito T, Kulkarni KR, Schultz DH, et al. Cognitive task information is transferred between brain regions via resting-state network topology. *Nat Commun*. 2017; 8 (1): 1027. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01000-w>.
 17. Biswal BB, Mennes M, Zuo XN, Gohel S, Kelly C, Smith SM, et al. Toward discovery science of human brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107 (10): 4734–9. Available from: <https://doi:10.1073/pnas.0911855107>. Epub 2010 Feb 22. PMID: 20176931; PMCID: PMC2842060.
 18. Jian Li, Yijun Liu, Jessica L. Wisnowski, Richard M. Leahy. Identification of overlapping and interacting networks reveals intrinsic spatiotemporal organization of the human brain. *NeuroImage*. 2023; 270. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2023.119944>.
 19. Tanashjan MM, Maksimova MYu, Domashenko MA. Discirkuljatornaja jencefalopatija. *Putevoditel' vrachebnyh naznachenij*. 2015; 2: 1–25. Russian.
 20. Batysheva TT, Artemova IYu, Vdovichenko TV. Hronicheskaja ishemija mozga: mehanizmy razvitiya i sovremennoe kompleksnoe lechenie. *Consilium medicum*. 2004; 3 (4). Russian.
 21. Zaharov VV, Lokshina AB. Kognitivnye narusheniya pri discirkuljatornoj jencefalopatii. *RMZh*. 2009; 20: 1325–31. Russian.
 22. Morris JC. Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. *Int Psychogeriatric*. 1997; (9 Suppl 1): 173–6.
 23. Blom K, Koek HL, Zwartbol MHT, van der Graaf Y, Kesseler L, Biessels GJ, et al. SMART Study Group. Subjective cognitive decline, brain imaging biomarkers, and cognitive functioning in patients with a history of vascular disease: the SMART-Medea study. *Neurobiol Aging*. 2019; 84: 33–40. Available from: <https://doi:10.1016/j.neurobiolaging.2019.07.011>. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31479862.
 24. Hiltunen T, Kantola J, Abou Elseoud A, Lepola P, Suominen K, Starck T, et al. Infra-slow EEG fluctuations are correlated with resting-state network dynamics in fMRI. *J Neurosci*. 2014; 34 (2): 356–62. Available from: <https://doi:10.1523/JNEUROSCI.0276-13.2014>. PMID: 24403137; PMCID: PMC6608153.
 25. Osaka M, Kaneda M, Azuma M, et al. Capacity differences in working memory based on resting state brain networks. *Sci Rep*. 2021; 11 (19502). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98848-2>.