



УДК 611.81:681.5

БИОУПРАВЛЕНИЕ В МАГНИТНОМ ПОЛЕ (К СТЕРЕОТОПОГРАФИИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ)

Мажирина К.Г.^{1,2}, Покровский М.А.², Резакова М.В.³, Савелов А.А.³, Соколов А.А.¹,
Петровский Е.Д.^{3,4}, Левшакова Е.А.³, Ганенко Ю.А.³, Штарк М.Б.^{1,2}

¹ НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН, г. Новосибирск

² НПФ «Компьютерные системы биоуправления», г. Новосибирск

³ ФГБУН «Институт «Международный томографический центр» СО РАН, г. Новосибирск

⁴ Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Средствами технологии функциональной магнитно-резонансной томографии картировался on-line головной мозг испытуемых в процессе развития навыков саморегуляции. Изучалась динамика формирования новой нейронной сети в режиме реального и имитационного биоуправления. Показано, что погружение в виртуальный сюжет вызывает широкое вовлечение корковых зон, характеризующихся высокими значениями вокселей в средневисочной, затылочной и фронтальной областях, а также в поясной извилине, клине и предклинье. Обсуждаются качественные характеристики реального и имитационного игрового периодов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: функциональная магнитно-резонансная томография, адаптивная обратная связь, реальное и имитационное биоуправление, стратегии саморегуляции.

Введение

Результаты в области исследований механизмов деятельности реального мозга, как известно, базируются главным образом на нескольких источниках знаний. Это, в первую очередь, экспериментальные животные модели, интраскопическое (статичное) и чаще всего инвазивное изучение мозга человека с использованием радиоактивного реагента (компьютерная томография, ПЭТ, ФЭГ и др.), психофизиологические исследования, построенные на дедуктивном и индуктивном тестировании, оценка электрической активности «открытого» (при нейрохирургических вмешательствах) или интактного мозга человека и, наконец, анализ деятельности мозга при поражении определенных его участков. Сумма полученного таким образом материала экстраполируется в область активной деятельности здорового или больного человека, на чем и строятся сегодняшние представления о механизмах деятельности мозга.

Технология функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) принципиально отличается от всех прочих упомянутых способов изучения мозга – это прижизненное неинвазивное динамическое исследование активных центральных структур в момент их деятельности, базирующееся на различии в магнитном поле свойств оксигемоглобина (ОГ) – носителя кислорода и дезоксигемоглобина (ДОГ) – продукта, образующегося в паренхиме мозга, их соотношение отражает BOLD-феномен (blood oxygenation leveling dependent) – маркер нейронной активности. Стереотипные или, наоборот, эвристические – когнитивно-мнестические, связанные с решением творческих задач, действия, а также сенсомоторные, зрительно-слуховые и речевые операции сопровождаются формированием в головном мозге новых и (или) дерепрессией предсуществующих нейронных ансамблей (НА). Их вызванная внешнесредовыми воздействиями или спонтанная активность проявляется увеличением локального кровенаполнения мозговой ткани и изменением механизмов регуляции объема и скорости мозгового кровотока. Именно эти феномены визуализируются в магнитном поле в виде распределенных в пределах функциони-

✉ Штарк Марк Борисович, тел. 8 (383) 335-97-56;
e-mail: mark@soramn.ru

рующих нейронных сетей вокселей – объемных индикаторов локальной динамики нервной деятельности. [1, 2, 9–12, 14, 16, 19]. фМРТ должна рассматриваться сегодня в качестве технологии выбора для изучения мозга человека и животных как в условиях естественной жизнедеятельности, так и в патологических обстоятельствах при широком круге заболеваний сосудистого, травматического или онкологического происхождения.

При широком рассмотрении проблемы фМРТ в лексике когнитологии становится очевидным, что в ней главным концептуальным звеном является нейробиоуправление – технология произвольной саморегуляции деятельности головного мозга, ключевым механизмом которого является адаптивная обратная связь и средства произвольного волевого контроля – основа выбора оптимальных когнитивных стратегий [4, 8]. Нейробиоуправление создает ранее отсутствовавшие у человека навыки саморегуляции, формирует новые и (или) актуализирует деятельность предсуществующих НА, визуализируя с помощью фМРТ реальную временную и пространственную динамику мозга.

Исследование внутримозговой локализации механизмов саморегуляции когнитивной деятельности и их динамики средствами нейробиоуправления, создание фМРТ психофизиологических тестов для оценки когнитивных функций, анализ произвольно управляемой модификации мозговой деятельности средствами игрового биоуправления, собственно, и является предметом настоящей статьи.

Актуальность также продиктована тем, что виртуальный мир неуклонно становится атрибутом сегодняшней жизни. Он огромен, каждый может найти в нем то, что его интересует. Одни используют его для поиска информации, другие – с целью прожить в нем иную жизнь, добиться того, о чем мечтали в реальности, третьи – для саморазвития. Приспособительные социальные интеракции, опосредованные через синтезированную визуальную обстановку, в данном случае в виде игрового виртуального сюжета, управляемого и развиваемого физиологической характеристикой, представляют уникальную возможность проявить и визуализировать некоторые латентные способности человека или особенности его поведения, обычно блокируемые реальной средой. Любой игровой тренинг [15, 18], а тем более виртуальная игра способны дать человеку – здоровому или больному – возможность найти скрытый радикал, успешно реализуемый в реальной жизни. Представляется, что конечным результатом такой работы должно стать создание принципиально нового функционального атласа головного мозга человека на

основе фМРТ-анализа различных вариантов когнитивного управления физиологическими функциями.

Основные результаты, полученные авторами сегодня, представляют собой попытку визуализировать средствами фМРТ формирование новой нейронной сети в режиме реального и имитационного (ложного) биоуправления, когда действительное обретение поведенческой стратегии подменяется случайным неуправляемым развитием игрового сюжета.

Анализ литературы 1990–2012 гг., посвященной роли и месту фМРТ мозга в нейробиологии, позволяет оценить динамику библиографического индекса (отношения отдельного «самостоятельного» раздела к общему числу публикаций) в следующем, возрастающем по траектории развития градиенте: нейроонтогенез, т.е. развитие и локализация двигательных и речевых функций → природа BOLD-феномена → ЭЭГ/фМРТ-параллели → фармфМРТ → фМРТ и цереброваскулярная недостаточность → фМРТ и нейробиоуправление → проблема «мозг – интерфейс – компьютер» (рис. 1).

Материал и методы

Дизайн эксперимента предполагал две серии исследований. В первой средствами технологии фМРТ картировался on-line головной мозг игроков, обучающихся волевым усилием (когнитивно) в контуре адаптивной обратной связи регулировать частоту сердечных сокращений, которая, в свою очередь, управляла соревновательным виртуальным игровым сюжетом. Основная задача такого эксперимента – поиск маркеров мозговых механизмов саморегуляции в виде совокупности распределенных вокселей – зон активности (ЗА). Вторая серия исследований позволила описать качественные характеристики истинного и имитационного игрового периодов на основе сравнения динамики ЗА при реальном овладении навыками саморегуляции и в условиях, когда действительное обретение новой поведенческой стратегии подменяется случайным неуправляемым развитием игрового сюжета.

Исследования проводились на добровольцах после получения их письменного согласия; в них приняли участие 30 здоровых мужчин в возрасте от 18 до 30 лет, имеющих высшее или неоконченное высшее образование, не имевших предварительного опыта саморегуляции и не знакомых с технологией биоуправления. Испытуемые не информировались о том, что в серии тренингов отсутствовала реальная обратная связь.

Схема динамического картирования зон активности головного мозга во время проведения сессий игрового биоуправления следующая: в ходе фМРТ-

исследования испытуемому предлагается игровой сюжет «Вира!» – имитация соревнований по подвод-

ному погружению и поиску сокровищ.

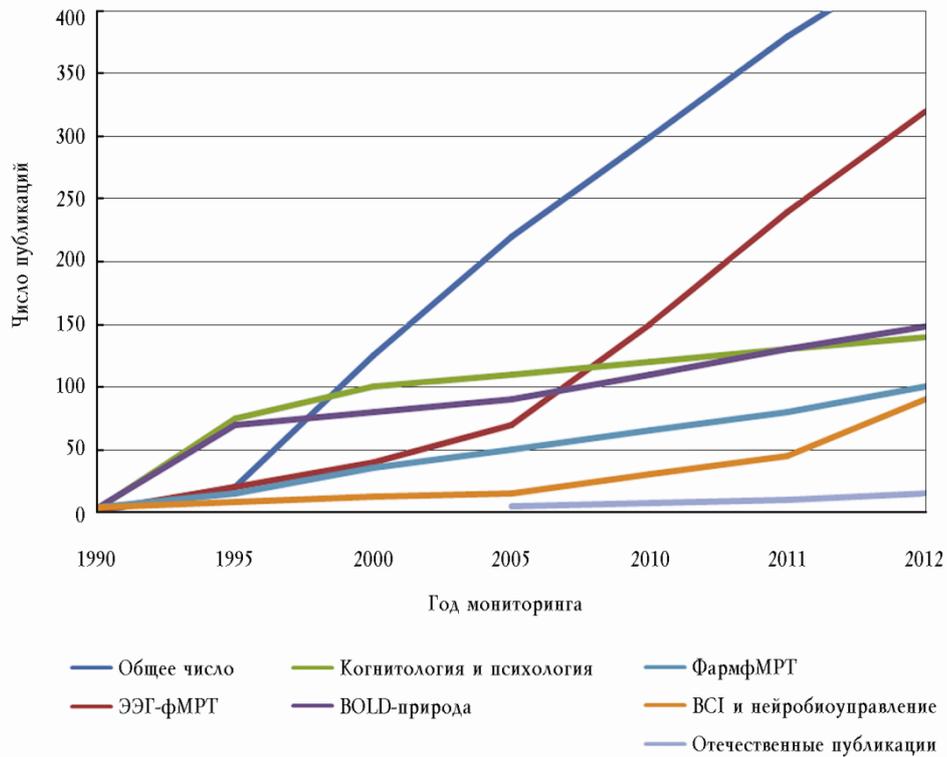


Рис. 1. Динамика библиографических единиц и знак тенденции публикаций, посвященных проблемам теории и практики фМРТ

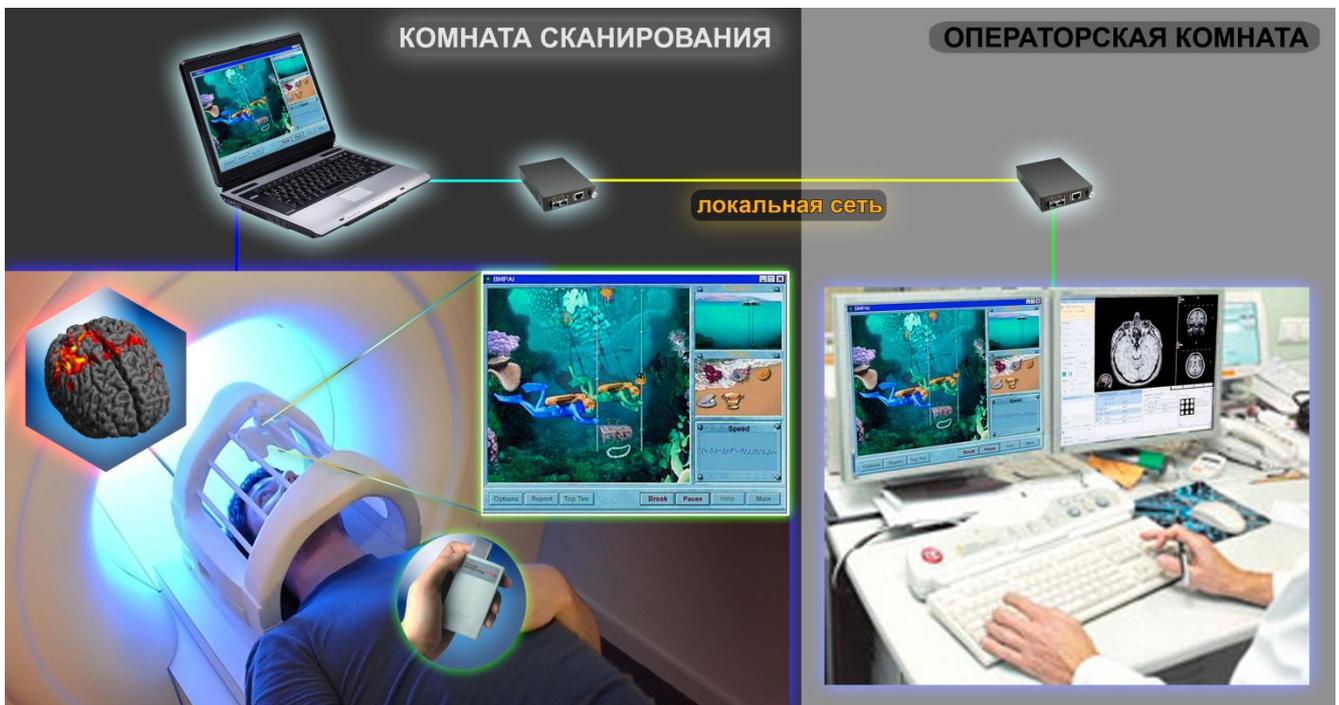


Рис. 2. Схема конструкции экспериментов по произвольному управлению частотой сердечных сокращений игровым виртуальным сюжетом «Вира!». Формирование зон активности и их сканирование во время управления игровым сюжетом. Регистрирующий ноутбук и компьютеры оператора объединены в локальную сеть посредством оптического кабеля. Монитор, отображающий игровой сюжет, расположен позади

магнита. Головная приемно-передающая катушка с косым зеркалом обеспечивает видимость экрана испытуемому. Регистрация пульса осуществляется беспроводным пульс-детектором

Испытуемый управляет одним из аквалангистов, опускающихся на дно. Скорость игрока определяется частотой сердечных сокращений; чем медленнее пульс, тем выше скорость. Чтобы победить в игре, нужно научиться замедлять сердечный ритм. На протяжении всего исследования информация о состоянии работы сердечно-сосудистой системы (частоты пульса) организма испытуемого (посредством цепи внешней обратной связи) передается в виде визуального ряда на экран монитора, доступный испытуемому посредством системы зеркал. На основе полученной информации с помощью определенных приемов человек развивает навыки саморегуляции, находясь в магнитном поле (рис. 2).

В процессе исследования испытуемый выполняет задания в соответствии с командами, подаваемыми через переговорное устройство. В эксперименте был использован программно-аппаратный комплекс «БОС-Пульс» (регистрационное удостоверение № ФСР 2011/11236, сертификат № РОСС RU.АЯ79.Н14358 и программа «БОС-ТЕСТ-Профессиональный» (разработка НИИМББ СО РАМН)), игровой сюжет «Вира!», состоящий из 15 попыток.

Инструкция для реципиентов формулировалась следующим образом: на экране монитора имитация соревнований по подводному погружению, необходимо управлять водолазом в синем костюме. Чем медленнее пульс, тем выше скорость водолаза и тем быстрее он опустится на дно (рис. 2). Частота пульса отражается в правом нижнем окошке. Скорость соперника – средний пульс за предыдущий заплыв. В случае выигрыша на экране появляется надпись «Ура!» или «Поздравляем!» и в окошке появляется приз. В случае проигрыша все призы исчезают. Задача испытуемого – выиграть максимальное число заплывов и поднять все сокровища с морского дна. Для игры не требуется клавиатура или мышь, управление игроком осуществляется только при помощи детектора пульса.

Выполнение обследуемым экспериментального задания предполагает чередование фаз активности и покоя, в связи с чем между игровыми попытками конструировались минутные периоды отдыха. На протяжении всего эксперимента мониторировалась длительность кардиоинтервалов (R–R, мс) – мишень произвольного управления. Регистрация пульса у испытуемого, помещенного в кольцевой магнит томографа, осуществляется беспроводным пульсоксиметрическим датчиком, приложенным к указательному пальцу левой руки и измеряющему пульсовый интервал в миллисекундах. Передача измеренных значений реализуется по беспроводному интерфейсу Bluetooth на стоящий позади маг-

нита регистрирующий ноутбук, где запущено приложение для игрового биоуправления «Вира!» (рис. 2).

Видимость экрана монитора, расположенного в оси магнита на расстоянии 2,5 м от центра, обеспечивалась головной приемно-передающей катушкой, снабженной косым зеркалом.

Первая серия экспериментов предполагает обучение саморегуляции на реальной модели биоуправления (произвольное когнитивное управление произвольными физиологическими функциями), в процессе которого на мониторе визуализируются сигналы обратной связи, отображающие текущее функциональное состояние и реакции организма; развиваются приспособительные стратегии и способы регуляции. Во второй серии исследований использована имитационная модель, которая подразумевает регистрацию реальной длительности кардиоинтервалов R–R в процессе выполнения экспериментальных заданий, но при этом выведение на экран монитора ложной обратной связи, якобы свидетельствующей о результативности попыток. Результаты игрового биоуправления обрабатывались с помощью программы Report, электронной таблицы MS Excel 2007.

Динамическое картирование проводилось на приборе Achieva Nova Dual («Филипс», Нидерланды) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл. Основные рабочие T2*-взвешенные изображения получены с помощью метода 3D EPI (Echo Planar Imaging) с матрицей $64 \times 64 \times 32$, размером воксела $4 \times 4 \times 4$ мм, время повторения TR = 3 500 мс, время эха TE = 50 мс. Кадр $3,5 \text{ с} = \text{TR}$. Структура эксперимента включала периодические активации длительностью 30–90 с с промежуточным отдыхом в течение 1 мин. Типичный эксперимент состоял из пяти циклов «отдых – работа», объединяющих по три игровые попытки в каждый из пяти массивов.

Статистическая обработка и получение фМРТ-изображений выполнялись на программном комплексе Matlab (Mathworks Inc.) и SPM8 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging UC, Великобритания). Процедура обработки включала согласование взаимного расположения кадров для устранения последствий произвольных движений головы испытуемого, нормализацию изображений для получения стандартной формы мозга согласно атласу Талайраха [17], вычисление статистически значимых зон активации (вероятность ложноположительного результата $p < 0,05$). Результат представлялся в виде референсного T1-взвешенного трехмерного изображения в серой шкале с нанесенными цветными зонами, отражающими интенсивность BOLD-эффекта.

До и после процедуры эксперимента испытуемый проходил психолого-диагностическое исследование, предполагающее оценку его текущего психоэмоцио-

нального статуса, степень развития осознанной саморегуляции и ее индивидуальных профилей, а также диагностику

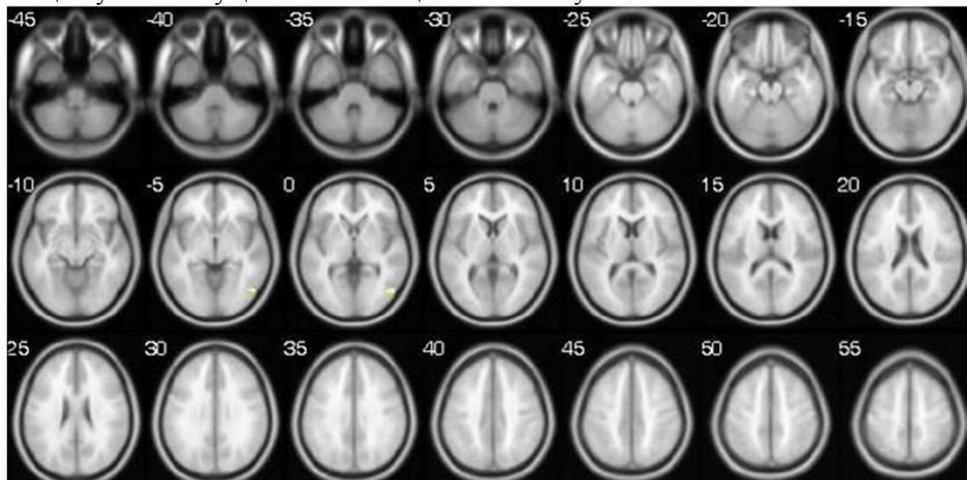


Рис. 3а. Начало эксперимента («дефолт»). Ограниченное число активированных вокселей в зоне 37, по Бродману, и средней височной извилине. Основные области коры, подкорковых ядер, стволовых и мозжечковых образований свободны от зон активации

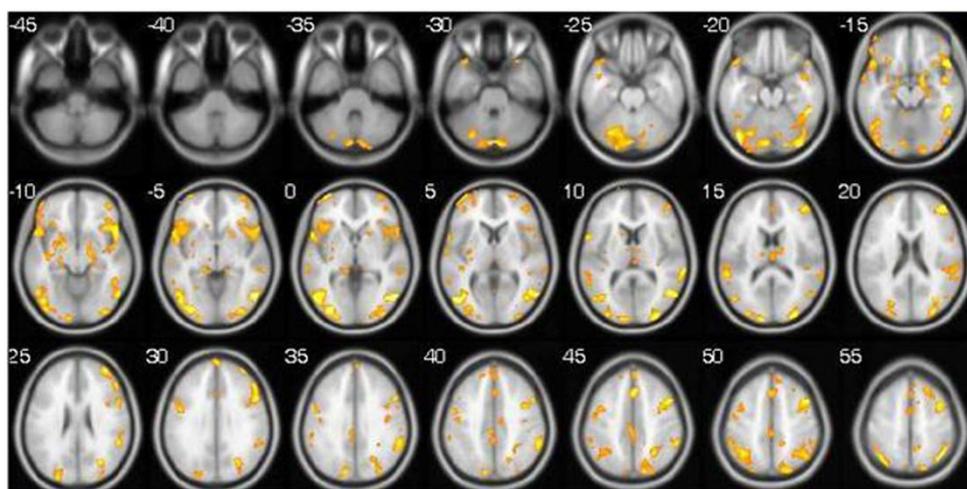


Рис. 3б. Пик соревновательного сюжета (4–6-я попытка). Рост числа и локализации зон активации структур коры 19, 37, 39, 40, 47, по Бродману, – увеличение числа активированных вокселей, их объемов, появление новых зон активации в корковых, мозжечковых и стволовых образованиях: среднетеменной, переднелобной извилинах, симметричном предклинье. По мере развития игрового сюжета вовлекаются зоны активации в парацентральной, лобной и супрамаргинальной зонах (5, 7, 40, 43, по Бродману), затылочно-теменных бороздах (37), парагиппокампальной, средней затылочной, височной, фузиформной и поясной извилинах (зоны Бродмана 23, 24). Наконец, зоны активности возникают симметрично в полушариях мозжечка (черве, миндалине, пирамиде, скате)

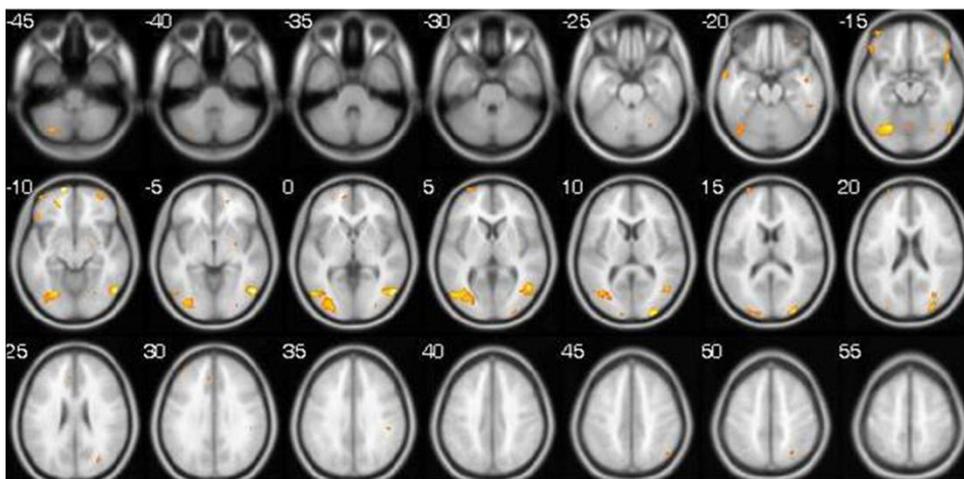


Рис. 3в. Финиш. Зоны активности сохраняются в симметричных задних долях мозжечка, пирамидах, скате, средних лобных и затылочных извилинах. Объемы сохранившихся вокселей уменьшаются (см. табл. 1)

основных подструктур темперамента и характера: шкала реактивной тревожности (РТ) Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина; опросник нервно-психического напряжения (НПН) Т.А. Немчина; измерение уровня тревожности Тейлора; «Стиль саморегуляции поведения» (ССПМ) В.И. Моросановой, методика многофакторного исследования личности Р. Кеттелла.

Результаты

Результатом первой серии исследования, а именно динамического картирования головного мозга во время когнитивного (мысленного) управления виртуальным игровым соревновательным сюжетом, развивающимся в контуре реального адаптивного биоуправления, является широкое вовлечение корковых зон, характеризующихся максимальными значениями вокселей в средневисочной, затылочной и фронтальной областях, т.е. фактически по всему конвексу (рис. 3), последовательное включение в организацию вновь создаваемой нейронной сети корковых зон (по Бродману) 19, 39, 40 и симметричных структур мозжечка.

Динамика ЗА на протяжении всего эксперимента претерпевает изменения (рис. 3а–3в).

Анализ динамики игрового биоуправления позволил определить для каждого испытуемого ведущую стратегию саморегуляции (СС) согласно классификации, предложенной ранее [4] и степень ее эффективности. Процедура обработки данных производилась как для первой серии исследований, так и для второй.

В рамках первой серии исследований оценивалась динамика R–R-интервала по 15 игровым попыткам. На рис. 4 приведен пример стратегии, классифицированной как активный поиск эффективных способов саморегуляции.

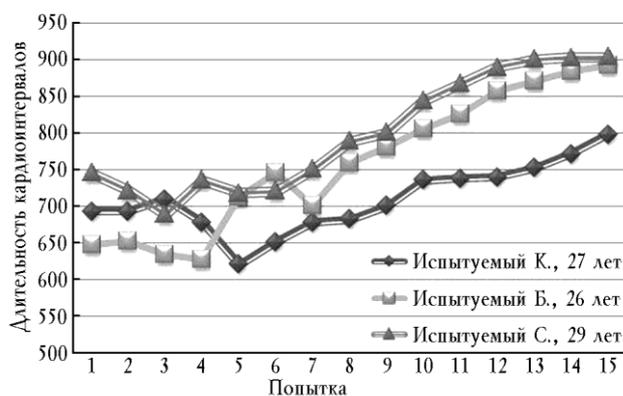
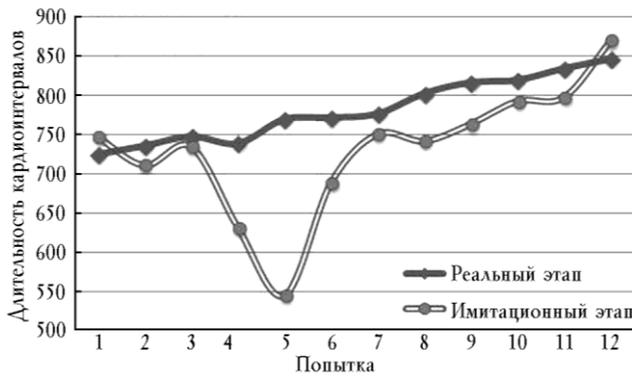
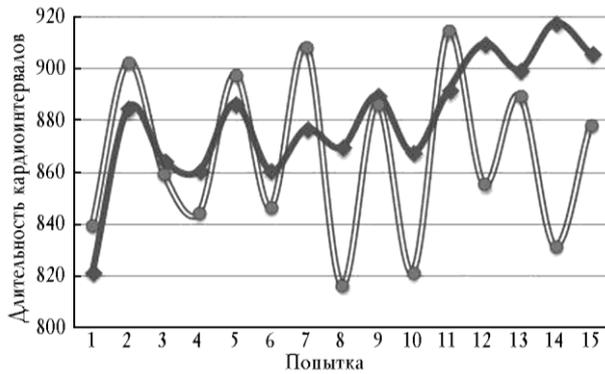


Рис. 4. Изменения длительности кардиоинтервалов в ходе фМРТ-исследования в игровом сюжете «Вира!». Стратегия саморегуляции «Пробы и ошибки с выходом на результат»

Подгруппа А (17 человек) при наличии реальной обратной связи демонстрировала более эффективные стратегии саморегуляции по сравнению с использованными ими же на модели ложного биоуправления или одинаковые для первого и второго этапов исследования; однако и в первом, и во втором случае показатель эффективности СС при реальном биоуправлении был выше (рис. 5,а). Динамика длительности кардиоинтервалов второй подгруппы испытуемых (Б) (13 человек) на этапах эксперимента была сходной, однако отсутствие истинной обратной связи стимулировало тестируемых к более интенсивному поиску решения задач игры, что выражалось увеличением разброса значений R–R (рис. 5,б).



а



б

Рис. 5. Примеры изменения длительности кардиоинтервалов в ходе фМРТ-исследования в игровом сюжете «Вира!» на реальном и имитационном этапах: а – использование ложного биоуправления проявляет СС №1 «Пробы и ошибки с выходом на результат»: на начальном этапе успешность выполнения тестового задания колеблется, начиная с 8-й попытки длительность R–R нарастает, достигается значительное снижение ЧСС. При реальном биоуправлении задача управления пульсом решается последовательно и более эффективно, за счет постепенного увеличения длительности R–R; б – на реальном этапе продемонстрировано высокое стремление к достижению результата, однако добиться поставленной цели удалось лишь частично. На этапе ложного биоуправления удачные и неудачные попытки чередовались, проявляя неустойчивость навыков саморегуляции

Таблица 1

Сравнительный анализ динамики реального и имитационного биоуправления. Распределение активированных вокселей (пять блоков игр)

Структура	Динамика ЗА													
	Реальная модель биоуправления						Имитационная модель биоуправления							
	Номер блока игр					Сумма вокселей	Количество человек, %	Номер блока игр					Сумма вокселей	Количество человек, %
	1	2	3	4	5			1	2	3	4	5		
<i>Cingulate gyrus</i>	45	218	0	6	26	295	27,3	305	311	58	0	3	677	36,4
<i>Cuneus</i>	12	452	49	7	88	608	36,4	105	462	27	0	0	594	36,4
<i>Declive</i>	30	798	155	543	10	1 536	27,3	101	175	69	196	68	609	45,5
<i>Extra-nuclear</i>	0	368	6	33	2	409	27,3	9	295	27	0	1	332	27,3
<i>Fusifiform gyrus</i>	–	–	–	–	–	–	–	74	203	1	8	99	385	27,3
<i>Inferior frontal gyrus</i>	101	1 507	23	54	73	1 758	36,4	173	718	342	27	83	1 343	63,4
<i>Inferior occipital gyrus</i>	–	–	–	–	–	–	–	3	105	0	85	125	318	27,3
<i>Inferior semi-lunar lobule</i>	–	–	–	–	–	–	–	38	1	0	50	0	89	27,3
<i>Inferior temporal gyrus</i>	42	275	31	8	145	501	36,4	292	189	96	53	104	734	63,4
<i>Insula</i>	10	238	5	2	0	255	36,4	1	400	17	0	8	426	27,3
<i>Inter-hemispheric</i>	–	–	–	–	–	–	–	91	212	33	0	35	371	36,4
<i>Lingual gyrus</i>	–	–	–	–	–	–	–	0	43	0	33	4	80	27,3
<i>Middle frontal gyrus</i>	186	2 001	31	122	280	2 620	45,5	812	1 428	371	212	338	3 161	63,4
<i>Middle occipital gyrus</i>	67	1 670	229	105	933	3 004	72,7	692	1 235	515	333	393	3 168	81,8
<i>Middle temporal gyrus</i>	601	1 028	265	209	336	2 439	81,8	1 217	1 319	647	220	507	3 910	81,8
<i>Postcentral gyrus</i>	32	82	58	23	30	225	45,5	306	202	24	72	42	646	45,5
<i>Precentral gyrus</i>	16	472	0	188	135	811	36,4	325	507	60	36	114	1042	45,5
<i>Precuneus</i>	135	588	29	41	4	797	54,5	155	434	192	0	0	781	45,5
<i>Pyramis</i>	–	–	–	–	–	–	–	107	60	0	0	0	167	36,4
<i>Sub-gyral</i>	113	1 028	154	92	239	1 626	72,7	452	488	288	64	159	1 451	100
<i>Sub-lobar</i>	10	835	11	2	2	860	36,4	–	–	–	–	–	–	–
<i>Superior frontal gyrus</i>	5	819	2	89	137	1 052	36,4	283	554	240	212	208	1 497	63,4

<i>Superior occipital gyrus</i>	2	65	31	2	157	257	36,4	8	280	83	18	0	389	45,5
<i>Superior temporal gyrus</i>	87	1 231	77	443	21	1 859	45,5	217	1 353	331	69	87	2 057	72,7
<i>Uvula</i>	-	-	-	-	-	-	-	72	25	0	44	0	141	45,5

Анализ второй серии исследований базировался на сопоставлении данных реального и имитационного биоуправления, оценка эффективности достигнутого результата позволила выделить две подгруппы испытуемых (А и Б).

Нейровизуализация динамики реального и имитационного биоуправления. Как реальное биоуправление, так и его имитация, замененная случайным развитием сюжета, сопровождается достаточно выразительной динамической картиной перераспределения активированных вокселей. Однако сравнительный анализ динамики реального и имитационного биоуправления (рис. 6) показал, что если разделить структуры на две группы, руководствуясь максимальными и минимальными значениями объемов вокселей, то в первую попадают и тот и другой вариант биоуправления. Подавляющее большинство корковых областей (среднелобная, затылочная и височная) характеризуются максимальными значениями зон активности в обоих случаях – ложного и реального – тренинга, однако

имитационный режим представлен более высокими значениями ЗА (табл. 1).

Максимальный рост объема вокселей приходится на второй этап игрового биоуправления, через 8–12 мин после вовлечения в реальный или ложный игровой сюжет, когда ЗА увеличиваются в разы по сравнению со стартовым «дефолтом». Затем, по мере развития сюжета, значения этих характеристик существенно снижаются (табл. 1). Эти закономерности являются достаточно общими для обеих конструкций: качественно (тенденция) изменения в истинном и ложном близки, однако количественно эти варианты существенно отличны (рис. 7).

На рис. 7 представлено распределение активированных вокселей в обоих случаях ложного и реального тренинга: пиковая активация вновь образовавшейся нейронной сети происходит на втором этапе игрового биоуправления. Принципиальным остается вопрос о временных характеристиках динамики ЗА в различных мозговых структурах, в связи с чем был

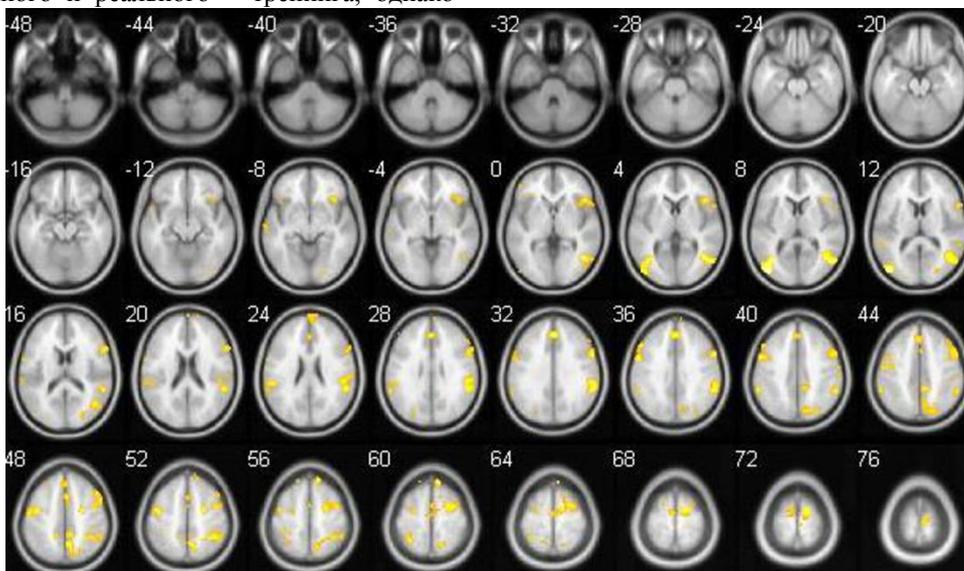


Рис. 6а. Визуализация формирования новой нейронной сети в режиме реального биоуправления. Распределение активированных вокселей в верхней, средней, нижневисочной и фронтальной областях, среднезатылочной области, премоторной и постмоторной коре, островке, поясной и супрамаргинальной извилинах, области клина и предклинья, а также основных зонах активности полей Бродмана 6, 7, 9, 40

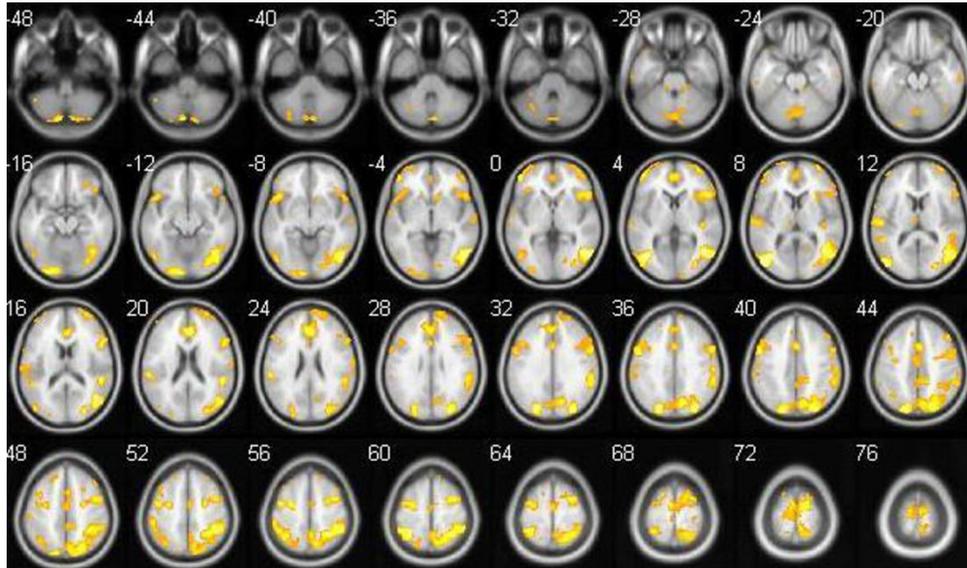


Рис. 6б. Визуализация формирования новой нейронной сети в режиме имитационного биоуправления. Существенное обогащение зон активации структур по сравнению с рис. 7,а, появление новых нейронных ансамблей в мозжечке, веретенообразной извилине, мосте, стволовых структурах, а также в полях Бродмана 10, 19, 24, 32, 37, 39, 45

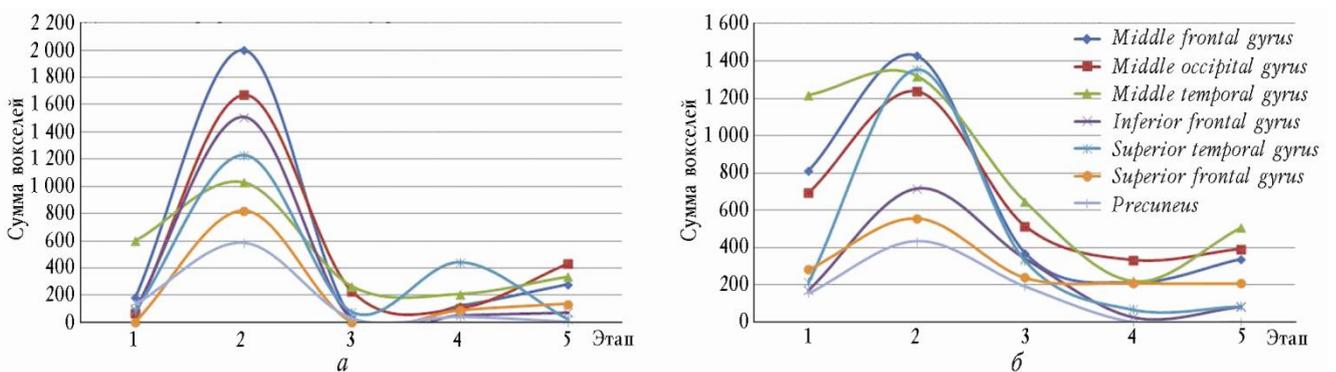


Рис. 7. Динамика ЗА в ходе фМРТ-исследования в игровом сюжете «Вира!» на реальном (а) и имитационном (б) этапах исследования (1–5-й блоки)

Таблица 2

Максимальные изменения объема вокселей на реальном и имитационном этапах биоуправления

Структура	Объем вокселей, %			
	Реальное биоуправление		Имитационное биоуправление	
	2-й этап (4–6-я попытки)	3-й этап (7–9-я попытки)	2-й этап (4–6-я попытки)	3-й этап (7–9-я попытки)
<i>Extra-nuclear</i>	100	-98,37	96,95	-90,85
<i>Inferior frontal gyrus</i>	93,30	-98,47	75,91	-52,37
<i>Insula</i>	95,80	-97,90	99,75	-95,75
<i>Middle occipital gyrus</i>	95,99	-86,29	43,97	-58,30
<i>Superior frontal gyrus</i>	99,39	-99,76	48,92	-56,68
<i>Superior occipital gyrus</i>	96,90	-52,31	97,14	-70,36
<i>Superior temporal gyrus</i>	92,93	-93,74	83,96	-75,54

предложен способ оценки количественных параметров вокселей, показывающий «крутизну» этих одновременных изменений (рис. 7), иными словами – рост объемов вокселей неизбежно свидетельствует о ско-

рости (характере) вовлечения (или, наоборот, распаде) новых нейронных ансамблей на определенном этапе когнитивного управления. При визуальной оценке этих характеристик создаются следующие представ-

ления: наиболее быстрое «рекрутирование» нейронных ансамблей происходит в зонах Бродмана 21, 22, 46. Причем одновременно мгновенно появляется в *Middle frontal gyrus*, *Middle occipital gyrus*, *Inferior frontal gyrus*, существенно в меньшей степени – в районе клина и предклинья и практически остается неизменным в *Superior occipital gyrus* и *Postcentral gyrus* (см. табл. 1).

Исследованный таким образом характер вовлечения и постепенного выключения НА, образующих новую нейронную сеть, составляющих наиболее значимый этап когнитивного управления, свидетельствует о преимущественно корковой природе первых этапов игры.

В табл. 2 представлено процентное соотношение роста и снижения значений ЗА указанных структур.

В случае реального тренинга максимальный рост объема вокселей (более 90%) на втором этапе игрового биоуправления и снижение на последующих наблюдаются в среднезатылочной, нижней лобной, верхней височной и верхней лобной извилинах (табл. 2). Наибольшее же увеличение числа активированных вокселей, их объемов на втором этапе имитационного биоуправления представлено в верхней височной, верхней затылочной извилинах, островке и в области базальных ядер. В анализ включены структуры, присущие обоим моделям эксперимента.

Обсуждение

Таким образом, стартовая и финишная «территории», создаваемые управляемым игровым сюжетом, отличаются друг от друга. Начальная картина характеризуется зонами активности преимущественно в поле 37, по Бродману, симметричных отделов полушарий. Задние отделы мозга, в частности мозжечок, находятся в состоянии «дефолта». Все качественно меняется на пике игры – 4–6-й попытках: новыми регионами интереса становятся симметричные полушария мозжечка, его червь, пирамиды, скат, миндалина; в корковых зонах Бродмана 19, 39, 40 и 47 образуются кластеры, отчетливее в случае ложного медиатренинга. Это говорит о последовательном вовлечении новых и (или) рекрутировании предсуществующих корковых НА, происходящем на 8–12-й мин игры. Ложное биоуправление игровым сюжетом сопровождается мощной кластеризацией этих ЗА (см. табл. 1), что свидетельствует о расширении сферы участвующих нейронных ансамблей, вовлечении дополнительного сетевого ресурса.

Отдельно имеет смысл подчеркнуть участие поясной извилины и приграничных с ней клина и предклинья (ЗБ 23, 24), функционально выполняющих функцию «роутера» и в экспериментальных исследованиях, например, позиционируемых как основная структура, обуславливающая успешность принятия решений [12].

Локализация динамики зон активности в мозжечке позволяет высказать предположение о том, что мозжечок здесь выполняет роль модулятора когнитивных функций, регулируя в данном случае скорость, силу, ритм и точность мышления аналогично перечню свойств регулирования им же двигательных функций, последовательно развертывая во времени программу когнитивных операций в игровом режиме, организованном адаптивной обратной связью.

Итак, если попытаться составить временную «дорожную» карту, то последовательность вовлечения мозговых структур представляется следующим образом: после «дефолта» первично вовлекаются широкие корковые поля, затем область поясной извилины, клина и предклинья и только после этого когнитивный маршрут достигает мозжечка.

В связи с результатами экспериментов коротко остановимся на клинических вызовах фМРТ. Отнесение фМРТ к категории главным образом «нейробиологических» парадигм, доминирующее сегодня в литературе, – глубочайшее заблуждение. Потенциальные возможности технологии, будучи актуализированы в конкретной клинической ситуации, позволяют получать принципиально новые знания относительно универсального феномена – нейрососудистого сцепления (*neurovascular coupling*), встроенного в нейроэндокринную (нейрогуморальную) регуляцию. Клиническая «валидность» фМРТ как инструмента исследования подчеркивается справедливым допущением, что BOLD-эффект отражает лежащий под ним новый эндотип со сложной нервной и сосудистой функциональной структурой в каждом клиническом случае свой.

В связи с этим кажется неадекватным малое число клинических и клинико-экспериментальных работ, где преимущества фМРТ становятся предпочтительными, а порой единственно приемлемыми.

Следует структурировать области клинической медицины, где фМРТ может занимать доминирующее положение; требования, которым они должны соответствовать: отсутствие терапевтического риска; возможность многократного исследования на одном и том же объекте; низкая пороговая чувстви-

тельность, определяющая разрешающую способность технологии и возможность идентификации латентных форм проявления клинической симптоматики по характеру BOLD-феномена; хорошая формализация динамики компонентов основных маркеров деятельности мозга, в первую очередь функции гемодинамического отклика.

Ниже выделены только совершенно очевидные клинические вызовы в адрес фМРТ как технологии выбора.

1. Функция гемодинамического отклика (ФГО) – это математическая модель, связывающая сигнал BOLD с рядом физиологически обоснованных переменных, описывающих динамику кровоснабжения исследуемой (диагностируемой) локальной территории мозга: гипоперфузионных областей, судорожных эпи-центров, зон инфаркта при острых нарушениях мозгового кровоснабжения (ОНМК). ФГО – система уравнений, включающая следующие известные физиологические параметры: эффективность восстанавливаемого кровоснабжения, характер нейрососудистого взаимодействия, эластичность, время транзита крови, доля извлекаемого кислорода, объем венозной крови, концентрация дезоксигемоглобина. Естественно, что все характеристики имеют числовое выражение и представлены графически, что означает возможность организовать мониторинг и управление по совокупности или каждого из них в отдельности в зависимости от клинической парадигмы.

ФГО позволяет сформулировать целый ряд новых клинко-экспериментальных моделей самого широкого спектра – от скрининга нейрососудистых и нейрогуморальных лекарственных препаратов до ранней диагностики условий, способствующих ОНМК, мониторинга и управления зонами инфаркта мозга при инсультах. Технология фМРТ расширяет клинический словарь не только применительно к неврологической и психиатрической семиотике, но не менее, а может быть, и более – в сопряженных зонах – нейроэндокринологии и нейроиммунологии.

2. Качественно иной сценарий реабилитационных мероприятий, построенных на интерактивной модификации функций мишеней – локальных мозговых структур, пораженных при сосудистой, травматической и онкологической патологии, за счет формирования обратной связи on-line, организованной под визуальным контролем. Нейрореабилитация в режиме фМРТ, основанная на механизмах нейропластичности, позволяет инсценировать принципиально новый ход анализа восстановления функции, ангажируя допол-

нительные регионы мозга, не проявляемые традиционным клиническим анализом, идентифицируя все области, вовлеченные в патологический процесс. Богатство визуальной информации при этом требует более расширенного толкования клинического результата.

3. Неинвазивное лечение аддиктивных расстройств путем организации обратной связи через структуры поясной извилины (*g. cinguli*), являющейся известной мишенью формирования большинства вариантов химической и нехимической зависимости.

4. Судорожные состояния, слабость диагностики и лечения которых состоит в отсутствии возможности локализации пейсмейкера в межприступный период.

5. Brain-computer-interface – парадигма, направленная на создание принципиально новых вариантов биотехнической нейрокоммуникации при грубых нарушениях движений и чувствительности. Известно, что при соответствующем оперантном обусловливании в режиме обратной связи мозг способен придать сигнальное значение широкому спектру электрографических электроэнцефалографических коррелятов в качестве командного сигнала [3, 13]. Однако визуализация возникающей при этом так называемой ментальной матрицы и наблюдения за ее пространственной организацией в головном мозге возможна только средствами технологии фМРТ.

6. Интраоперационная навигация с целью обозначения границ речевых, двигательных и зрительных центров.

7. Латентные формы когнитивных расстройств, депрессивные эпизоды и большие депрессии эндогенного и реактивного генеза.

8. Нейромаркетинг, кастинг, формирование образовательных программ, социобиологическая диагностика – скрининг управленцев, способных под контролем фМРТ выбирать (формулировать) справедливый и эффективный вариант менеджмента; наконец, мониторинг и диагностика так называемого социального мозга при большом числе поведенческих аномалий – совершенно новый спектр клинических исследований со своей лексикой, обусловленной возможностями и спецификой фМРТ.

9. Восстановительные операции на внутримозговых сосудах и сосудах шеи.

10. Боль и ее центральные структуры.

Несомненно, визуализационные технологии сегодня предоставляют исследователям психологических и психофизиологических феноменов абсолютно новое измерение, обеспечивающее более глубокое проник-

новение в суть задач. Подводя итог обсуждению использования реальной обратной связи или ее имитации, необходимо указать на то, что эффекты медиатренинга не обязательно сводятся лишь к увеличению или снижению прироста длительности кардиоинтервала и, как результат, приобретению навыка саморегуляции. В контексте исследования, возможно, более информативным является понятие совершенствования, которое соотносится не только с категорией цели игры (научиться снижать ЧСС), но и с категорией средств (способов, стратегий саморегуляции), позволяющих достичь поставленной цели. Действительно, если один и тот же результат удается с меньшим напряжением регуляторных систем организма, большей уверенностью и пластичностью, как в случае получения реальной обратной связи, то вполне разумно принимать эти характеристики выполнения задания в качестве показателей совершенствования. Однако это уже тема для отдельного обсуждения, которая, несомненно, заслуживает специального анализа, выходящего за рамки настоящей статьи.

Данные, полученные в работе, позволяют предположить, что, используя современные возможности фМРТ-интраскопии компьютерной электроэнцефалографии высокого разрешения, появляется возможность визуализировать внутримозговые структуры, обеспечивающие ту или иную стратегию саморегуляции, механизм каждой из которых, очевидно, диктуется психофизиологическими и генетическими особенностями феномена саморегуляции функций как такового.

Результаты работ [5–7, 11], посвященных визуализации когнитивных игровых «маршрутов» – последовательному вовлечению мозговых структур в организацию новых нейронных сетей, обеспечивающих возникновение навыка, его последующую консолидацию и использование, позволяют говорить о возникновении самостоятельного нового тренда в современном направлении развития биосоциума, носящим сегодня название «игрофикация».

Работа поддержана интеграционным грантом СО РАН – СО РАМН № 28Б-2012.

Литература

1. Болдырева Г.Н., Жаворонкова Л.А., Шарова Е.В. и др. фМРТ-ЭЭГ-исследование реакций мозга здорового человека на функциональные нагрузки // Физиология человека. 2009. Т. 35, № 3. С. 20–30.
2. Болдырева Г.Н., Жаворонкова Л.А., Шарова Е.В. и др. ЭЭГ-фМРТ-анализ функциональной специализации мозга человека в норме и при церебральной патологии // Мед. визуализация. 2012. № 1. С. 15–25.
3. Каплан А.Я., Жигалов А.Ю., Платонова Р.Д. Нейрокомпьютерные функциональные системы // Материалы XXI съезда физиологического общества им. И.П. Павлова. Калуга, 2010.
4. Мажирина К.Г. Личностные особенности и динамика саморегуляции в процессе игрового биоуправления: дис. ... канд. психол. наук. Новосибирск, 2009.
5. Мажирина К.Г., Покровский М.А., Резакова М.В., Савелов А.А., Савелова О.А., Штарк М.Б. Нейровизуализация динамики реального и имитационного биоуправления в контуре функциональной магнитно-резонансной томографии // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2012. Т. 154, № 12. С. 664–669.
6. Резакова М.В., Мажирина К.Г., Покровский М.А., Савелов А.А., Савелова О.А., Штарк М.Б. Динамическое картирование головного мозга и когнитивное управление виртуальным игровым сюжетом (исследование методами функциональной магнитно-резонансной томографии) // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2012. Т. 154, № 12. С. 669–674.
7. Резакова М.В., Мажирина К.Г., Покровский М.А., Савелов А.А., Савелова О.А., Штарк М.Б. Функциональная магнитно-резонансная томография в исследовании динамического картирования головного мозга и когнитивного управления виртуальным игровым сюжетом // Бюл. сиб. медицины. 2012. Т. 11, № 5 (приложение). С. 105–107.
8. Черникова Л.А., Иоффе М.Е., Бушенева С.Н. и др. Электромиографическое биоуправление и функциональная магнитно-резонансная томография в постинсультной реабилитации (на примере обучения точностному схвату) // Бюл. сиб. медицины. 2010. Т. 9, № 2. С. 12–16.
9. Ушаков В.Л., Верхлютов В.М., Соколов П.А. и др. Активация структур мозга по данным фМРТ при просмотре видеосюжетов и припоминании показанных действий // Журн. высш. нерв. деятельности. 2011. Т. 61 (5). С. 553–565.
10. Шнайдер Н.А., Шилов С.Н., Штарк М.Б. и др. Методики функциональной магнитно-резонансной томографии, применяемые в диагностике синдрома дефицита внимания с гиперактивностью // Функциональная диагностика. 2007. № 2. С. 75–81; № 3. С. 86–90.
11. Штарк М.Б., Коростышевская А.М., Резакова М.В., Савелов А.А. Функциональная магнитно-резонансная томография и нейронауки // Успехи физиологических наук. 2012. Т. 43, № 1. С. 3–29.
12. Endepols H., Sommer S., Backes H., J. Effort-based decision making in the rat: an [18F]fluorodeoxyglucose micro positron emission tomography study // The Journal of Neuroscience. 2010. Jul. 21. 30 (29). P. 9708–9714.
13. Kaplan A.Y., Lim J.J., Jin K.S. et al. Unconscious operant conditioning in the paradigm of brain-computer interface based on color perception // Inter. Journal of Neuroscience. 2005. V. 115. P. 781–802.
14. Laufs H. Endogenous brain oscillations and related networks detected by surface EEG-combined fMRI // Hum. Brain Mapp. 2008. V. 29. P. 762–769.
15. Lee H., Voss M.W., Prakash R.S. Videogame training stra-

- tegy-induced change in brain function during a complex visuomotor task // Behavioral Brain Res. 2012. Jul. Vol. 1, № 232 (2). С. 348–357.
16. *Ogawa S., Lee T., Nayak A.S., Glynn P.* Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields // Magn. Reson. Med. 1990. V. 14 (1). P. 68–78.
17. *Talairach J.* Co-Planar Stereotactic Atlas of the Human Brain // Thieme Medical Publishers, New York, 1988.
18. *Voss M.W., Prakash R.S., Erickson K.I.* Effects of training strategies implemented in a complex videogame on functional connectivity of attentional networks // Neuroimage. 2012. Jan. V. 2, № 59 (1). P. 138–148.
19. *Wilke M., Holland S.K., Myseros J.S. et al.* Functional magnetic resonance imaging in pediatrics // Neuropediatrics. 2003. V. 34. P. 225–233.

Поступила в редакцию 22.11.2012 г.

Утверждена к печати 07.12.2012 г.

Мажирова Ксения Геннадьевна – канд. психол. наук, науч. сотрудник НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН, психолог НПФ «Компьютерные системы биоуправления» (г. Новосибирск).

Покровский Михаил Александрович – инженер НПФ «Компьютерные системы биоуправления» (г. Новосибирск).

Резакова Мария Викторовна – канд. мед. наук, науч. сотрудник Института «Международный томографический центр» СО РАН (г. Новосибирск).

Савелов А.А. – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотрудник Института «Международный томографический центр» СО РАН (г. Новосибирск).

Соколов А.А. – ст. науч. сотрудник НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН (г. Новосибирск).

Петровский Евгений Дмитриевич – лаборант-исследователь Института «Международный томографический центр» СО РАН, магистрант НГУ (г. Новосибирск).

Левшакова Елена Анатольевна – ведущий инженер-программист Института «Международный томографический центр» СО РАН (г. Новосибирск).

Ганенко Юлия Александровна – аспирант Института «Международный томографический центр» СО РАН (г. Новосибирск).

Штарк Марк Борисович – д-р биол. наук, академик РАМН, гл. науч. сотрудник, зав. отделом НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН, генеральный директор НПФ «Компьютерные системы биоуправления» (г. Новосибирск).

✉ **Штарк Марк Борисович**, тел. 8 (383) 335-97-56; e-mail: mark@soramn.ru

BIOFEEDBACK IN THE MAGNETIC FIELD (ON STEREOTOPOGRAPHY OF COGNITIVE FUNCTIONS)

Mazhirina K.G.^{1,2}, Pokrovskiy M.A.², Rezakova M.V.³, Savelov A.A.³, Sokolov A.A.¹,
Petrovskiy Ye.D.^{3,4}, Levshakova Ye.A.³, Ganenko Yu.A.³, Shtark M.B.^{1,2}

¹ Research Institute for Molecular Biology and Biophysics, SB RAMS, Novosibirsk, Russian Federation

² Company "Biofeedback Computer Systems", Novosibirsk, Russian Federation

³ Research Institute "International Tomographic Centre", SB RAMS, Novosibirsk, Russian Federation

⁴ Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

The brain was mapped on-line using fMRI technology in the process of the development of self-regulation skills. We studied the dynamics of new neural networks being created in the real and simulated biofeedback models. It was shown that immersion in a virtual story brings about the large involvement of cortical areas, which are characterized by high values of voxels in the middle-temporal, occipital and frontal regions. We discuss the qualitative characteristics of the real and the imitation game periods.

KEY WORDS: functional magnetic resonance imaging, adaptive feedback, real and imitation biofeedback, self-regulation strategies.

Bulletin of Siberian Medicine, 2013, vol. 12, no. 2, pp. 7–20

References

1. Boldyreva G.N., Zhavoronkova L.A., Sharova Ye.V. et al. *Human Physiology*, 2009, vol. 35, no 3, pp. 20–30 (in Russian).
2. Boldyreva G.N., Zhavoronkova L.A., Sharova Ye.V. et al. *Medical Visualization*, 2012, no 1, pp. 15–25 (in Russian).
3. Kaplan A.Ya., Zhigalov A.Yu., Platonova R.D. Neuron-functional systems. *The materials of the XXI Congress of the Physiological Society named after I.P. Pavlov*. Kaluga, 2010 (in Russian).
4. Mazhirina K.G. *Personal peculiarities and the dynamics of self-regulation in the process of playing the biofeedback*: Author. dis. Cand. med. sci. Novosibirsk, 2009 (in Russian).
5. Mazhirina K.G., Pokrovskiy M.A., Rezakova M.V., Savelov A.A., Savelova O.A., Shtark M.B. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2012, vol. 154, no 12. pp. 664–669 (in Russian).
6. Rezakova M.V., Mazhirina K.G., Pokrovskiy M.A., Savelov A.A., Savelova O.A., Shtark M.B. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2012, vol. 154, no 12, pp. 669–674 (in Russian).
7. Rezakova M.V., Mazhirina K.G., Pokrovskiy M.A., Savelov A.A., Savelova O.A., Shtark M.B. *Bulletin of Siberian Medicine*, 2012, vol. 11, no 5 (Annex), pp. 105–107 (in Russian).
8. Tchernikova L.A., Ioffe M.Ye., Busheneva S.N. et al. *Bulletin of Siberian Medicine*, 2010, vol. 9, no 2, pp. 12–16 (in Russian).
9. Ushakov V.L., Verkhlyutov V.M., Sokolov P.A. et al. *Journal of Higher Nervous Activity*, 2011, vol. 9, 61(5), pp. 553–565 (in Russian).
10. Shnaider N.A., Shilov S.N., Shtark M.B. et al. *Functional diagnostics*, 2007, no 2, pp. 75–81; no 3, pp. 86–90 (in Russian).
11. Shtark M.B., Korostyshevskaya A.M., Rezakova M.V., Savelov A.A. *Achievements of physiological Sciences*, 2012, vol. 43, no 1, pp. 3–29 (in Russian).
12. Endepols H., Sommer S., Backes H., J. Effort-based decision making in the rat: an [18F]fluorodeoxyglucose micro positron emission tomography study. *The journal of Neuroscience*, 2010, Jul., vol. 21, no. 30 (29), pp. 9708–9714.
13. Kaplan A.Y., Lim J.J., Jin K.S. et al. Unconscious operant conditioning in the paradigm of brain-computer interface based on color perception. *Inter. journal of Neuroscience*, 2005, vol. 115, pp. 781–802.
14. Laufs H. Endogenous brain oscillations and related networks detected by surface EEG-combined fMRI. *Hum. Brain Mapp.*, 2008, vol. 29, pp. 762–769.
15. Lee H., Voss M.W., Prakash R.S. Videogame training strategy-induced change in brain function during a complex visuomotor task. *Behavioral Brain Res.*, 2012, Jul., vol. 1, no. 232 (2), pp. 348–357.
16. Ogawa S., Lee T., Nayak A.S., Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn. Reson. Med.*, 1990, vol. 14 (1), pp. 68–78.
17. Talairach J. *Co-Planar Stereotactic Atlas of the Human Brain*. Thieme Medical Publishers, New York, 1988.
18. Voss M.W., Prakash R.S., Erickson K.I. Effects of training

strategies implemented in a complex videogame on functional connectivity of attentional networks. *Neuroimage*, 2012, Jan., vol. 2, no. 59 (1), pp. 138–148.

19. Wilke M., Holland S.K., Myseros J.S. et al. Functional magnetic resonance imaging in pediatrics. *Neuropediatrics*, 2003, vol. 34, pp. 225–233.

Mazhirina Kseniya G., Research Institute of Molecular Biology and Biophysics Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Company "Biofeedback Computer Systems", Novosibirsk.

Rezakova Mariya V., Research Institute "International Tomographic Centre", SB RAMS, Novosibirsk.

Savelov A.A., Research Institute "International Tomographic Centre", SB RAMS, Novosibirsk.

Sokolov A.A., Research Institute of Molecular Biology and Biophysics Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk.

Pokrovskiy Mikhail A., Company "Biofeedback Computer Systems", Novosibirsk.

Petrovskiy Yevgeny D., Research Institute "International Tomographic Centre", SB RAMS, Novosibirsk State University, Novosibirsk.

Levshakova Yelena A., Research Institute "International Tomographic Centre", SB RAMS, Novosibirsk.

Ganenko Yuliya A., Research Institute "International Tomographic Centre", SB RAMS, Novosibirsk.

Shtark Mark B. (✉), Department of Biophysics and Bioengineering of the Research Institute of Molecular Biology and Biophysics Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Company "Biofeedback Computer Systems", Novosibirsk.

✉ **Shtark Mark B.**, Ph. +7 (383) 335-97-56, e-mail: mark@soramn.ru

