

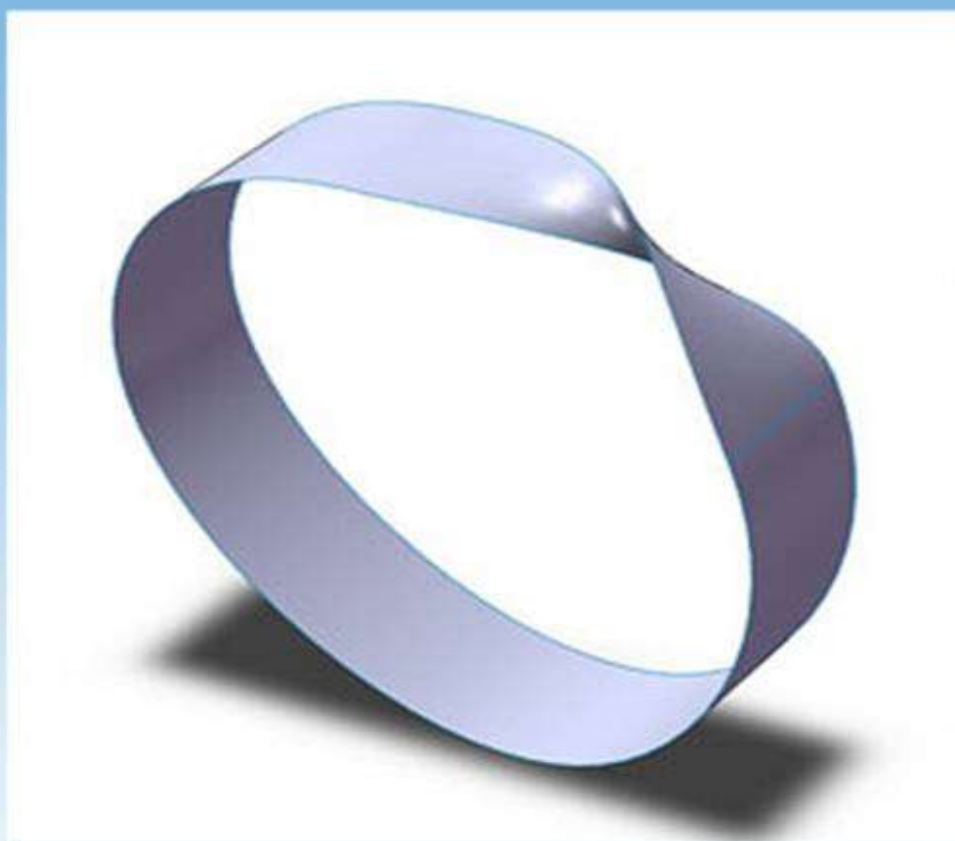
ISSN 1999-6489

АСИММЕТРИЯ

Journal of asymmetry

ТОМ 13

№3 2019



рецензируемый научно-практический журнал



ISSN 1999-6489

Журнал
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научный центр неврологии»

АСИММЕТРИЯ

Journal of asymmetry

(выпускается с 2007 года)

Том 13

№ 3 сентябрь 2019

Научно-практический рецензируемый журнал

«Асимметрия»

Journal of asymmetry
(выпускается с 2007 года)

Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное
учреждение «Научный центр неврологии»
(ОГРН 1027739766812)

Контактный адрес: Россия, Москва, 125367

Волоколамское ш. д.80

Телефон: +7 (495) 9178007

E-mail: cerebral-asymmetry@yandex.ru

«Asymmetry» Journal of asymmetry
(issue from 2007 year)

Publisher:

Research Center of Neurology

Address: Russian Federation, 125367,

Moscow, Volokolamskoe road. 80

Tel: +7 (495) 9178007

E-mail: cerebral-asymmetry@yandex.ru

Св-во о рег. СМИ: Эл № ФС 77-74762 от 29.12.2018

ISSN 1999-6489

УДК 612.82:611.8

URL: www.cerebral-asymmetry.ru

Главный редактор – В.Ф. Фокин

Редакционный совет:

Айдаркин Е.К. (Россия)

Аршавский В.В. (Латвия)

Боголепова И.Н. (Россия)

Визель Т.Г. (Россия)

Вольф Н.В. (Россия)

Гутник Б. (Новая Зеландия)

Иллариошкин С.Н. (Россия)

Кроль В.М. (Россия)

Михеев В.В. (Россия)

Пономарева Н.В. (Россия)

Полонский В.М. (Россия)

Разумникова О.М. (Россия)

Ротенберг В.С. (Израиль)

Русалова М.Н. (Россия),

Стоянов З. (Болгария)

Твердислов В.А. (Россия)

Секретарь редакции: Павлов С.Ф.

Выпускается на сайтах:

www.cerebral-asymmetry.ru

www.laterality.biz

От главного редактора (4)

From editor-in-chief (4)

Оригинальные статьи

*Боголепова И.Н., Малофеева Л.И., Агапов П.А.,
Свешников А.В., Малофеева И.Г.*
«Возрастные изменения корковых формаций
мозга мужчин в процессе старения» (5)

А.А. Орлов, Е.В. Филатова, С.В. Афанасьев
«Перестройки активности нейронов
префронтальной коры левого и правого
полушарий мозга крысы в условиях модификации
поведенческой программы» (15)

О.А. Вятлева
«Влияние длительного использования мобильного
телефона у правого уха на межполушарную
асимметрию альфа-ритма и слуховую память
младших школьников» (28)

*Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Коновалов Р.Н.,
Кротенкова М.В., Медведев Р.Б., Лагода О.В.,
Танашян М.М.*
«Сопряженность динамических характеристик
функциональной межполушарной асимметрии с
коннективностью у больных хроническими
цереброваскулярными заболеваниями» (40)

Юбилей Ирины Николаевны Боголеповой (50)

*Bogolepova I. N., Malofeeva, L. I., Agapov P. A.,
Sveshnikov A. V. Malofeeva, I. G.*
«Age-related changes of the cortical formations of
the brain of men in the aging process» (5)

Orlov A.A., Filatova E.V., Afanasyev S.V.
«Reorganization of the prefrontal cortex neural
activity in the left and the right rat brain
hemispheres during the modification of the
behavioral program» (15)

O.A. Vyatleva
«The impact of long-term mobile phone use at the
right ear on the interhemispheric asymmetry of
alpha rhythm and the auditory memory of young
school children (28)

*Fokin V.F., Ponomareva N.V., Konovalov R.N.,
Krotenkova M.V., Medvedev R.B., Lagoda O.V.,
Tanashyan M.M.*
«Connection of dynamic characteristics of functional
interhemispheric asymmetry with connectivity in
patients with chronic cerebrovascular diseases» (40)

Anniversary of Irina Bogolepova (50)

Дорогие коллеги!

Третий номер журнала «Асимметрия» содержит много интересного и разнообразного материала, посвященного разным направлениям исследования функциональной межполушарной асимметрии. В номере публикуется работа по гендерной асимметрии строения мозга И.Н. Боголеповой с соавторами. Этот год для Ирины Николаевны знаменательный и мы помещаем юбилейную заметку, посвященную научной деятельности юбиляра в этом выпуске. В номере публикуется работа О.А. Вятлевой о влиянии пользования мобильными телефонами не только на ЦНС младших школьников, но и на модификацию функциональной асимметрии ЭЭГ. Это интересно поскольку может быть фактором, влияющим и на последующую взрослую жизнь. Экспериментальное исследование нейронной активности префронтальной коры правого и левого полушария свидетельствует о динамической асимметрии при модификации поведенческих программ (А.А. Орлов с соавт.). И наконец, заключительная статья этого выпуска (В.Ф. Фокин с соавт.) посвящена связям латерализации и коннективности, определяемой с помощью фМРТ покоя, это направление представляется достаточно информативным для понимания функциональной организации и латерализации мозга.

Надеюсь, что знакомство с работами, опубликованными в этом номере, будет для наших читателей достаточно интересным и полезным.

Главный редактор журнала «Асимметрия»

Профессор В.Ф. Фокин

Боголепова И.Н., Малофеева Л.И., Агапов П.А., Свешников А.В., Малофеева И.Г.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОРКОВЫХ ФОРМАЦИЙ МОЗГА МУЖЧИН В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ

ФГБНУ Научный центр неврологии, Москва, Россия

10.25692/ASY.2019.13.3.001

Исследована толщина коры цитоархитектонических полей коры мозга мужчин в зрелом возрасте (от 20 до 60 лет), пожилом возрасте (от 60 до 75 лет) и старческом возрасте (старше 75 лет). Изучено три цитоархитектонических поля: поле 10 префронтальной области коры мозга, поля 44 речедвигательной области коры мозга и поля 7 верхней теменной области коры мозга в левом и правом полушарии мозга мужчин. В каждой возрастной группе изучено по пять случаев мужчин, не страдавших при жизни психическими и неврологическими заболеваниями, умерших от несчастного случая или соматической патологии. Исследование проведено на тотальных фронтальных срезах мозга мужчин толщиной 20 мкм, окрашенных кризилом фиолетовым по методу Ниссля.

В результате исследования мы установили, что уменьшение толщины коры поля 10 и наблюдается в основном и в пожилом возрасте и в старческом возрасте, толщина коры поля 7 наиболее сильно уменьшается в пожилом возрасте и практически не изменяется в старческом, а уменьшение толщины коры поля 44 происходит в основном только в старческом возрасте. Проведенное сопоставление возрастных изменений толщины коры полей 10, 44 и 7 показало, что наибольшие изменения в процессе старения претерпевает кора поля 10 префронтальной области мозга.

Ключевые слова: мозг мужчины, правое полушарие, левое полушарие, корковые поля 10, 44, 7, толщина коры, старение.

Bogolepova I. N., Malofeeva, L. I., Agapov P. A., Sveshnikov A.V. Malofeeva, I. G.

AGE-RELATED CHANGES OF THE CORTICAL FORMATIONS OF THE BRAIN OF MEN IN THE AGING PROCESS Research center of neurology, Moscow, Russia

The thickness of the cortex of the cytoarchitectonic areas of the cerebral cortex of men in adulthood (from 20 to 60 years), elderly age (from 60 to 75 years) and old age (over 75 years) was studied. Studied three cytoarchitectonically areas: area 10 of the prefrontal region of the cerebral cortex, area 44 of motor speech cortex, area 7 of the parietal cortex in the left and right hemisphere of the brain men. In each age group there are five cases of men who did not suffer from mental and neurological diseases, and they died from accidents or somatic pathology were studied. The study was conducted on total frontal sections of the brain of men, each section was by thickness of 20 microns, colored with purple cresil by Nissl method.

We found that the decrease in the thickness of the cortex of the area 10 is observed mainly in the elderly and in old age, the thickness of the cortex of the area 7 is most significantly reduced in old age and practically does not change in old age, and the decrease in the thickness of the cortex of the area 44 occurs mainly only in old age. The comparison of age-related changes in the thickness of the cortex of areas 10, 44 and 7 showed that the cortex of the area 10 of the prefrontal region of the brain undergoes the greatest changes in the aging process.

Key words: male brain, right hemisphere, left hemisphere, cortical areas 10, 44, 7, cortical thickness, aging.

Старение мозга человека является одной из актуальных проблем современной нейроморфологии. Следует отметить, что во всех странах мира наблюдается увеличение продолжительности жизни, в связи с этим число пожилых и старых людей в мире значительно увеличивается.

В процессе старения отмечаются определенные изменения в организме человека. Во время старения меняется внешний вид человека. После 30 лет уменьшается рост у обоих полов, примерно на 1/16 дюйма в год [20]. После 55 лет уменьшается вес, главным образом, отмечается потеря мышечной массы, костной массы, липидной ткани. Изменяется сердечно-сосудистая система. Уровень холестерина поднимается, частота пульса с возрастом уменьшается, частота возникновения заболеваний коронарных артерий увеличивается с возрастом, часто повышается уровень сахара в крови [15, 16, 9].

В процессе старения артериальное давление увеличивается приблизительно на 15%, кровоток в мозге снижается на 20%, фильтрация в почках снижается на 50%, координация мышц уменьшается на 25-35% [11].

В пожилом возрасте часто встречаются острые нарушения мозгового кровообращения и это

остается важнейшей медико-социальной проблемой [2, 12-14].

В пожилом и старческом возрасте наблюдаются также определенные изменения когнитивных функций. У пожилых и старых людей нередко встречаются депрессия, страхи, нарушение пространственной ориентации, изменение речи и т.д.

В связи с этим важным является исследование старения мозга. В современной литературе имеются работы, посвященные изучению атрофии мозга в целом и его отдельных структур [26, 28, 29]. Однако в литературе до сих пор отсутствуют сведения о возрастных особенностях изменения цитоархитектоники отдельных корковых полей мозга человека в пожилом и старческом возрасте. Большое внимание было уделено старению сенсорных областей по сравнению с ассоциативными областями мозга человека [23-25, 27]. Ряд физиологических работ также посвящен изучению старения мозга человека [10, 17-19].

Целью настоящего исследования было изучение особенностей старения различных корковых формаций мозга мужчин в пожилом и старческом возрасте.

Материалы и методы

Исследование проводилось на непрерывных сериях тотальных фронтальных срезов мозга мужчин зрелого возраста (от 20 до 60 лет),

мужчин пожилого возраста (от 60 до 75 лет) и мужчин старческого возраста (75 лет и старше). В каждой возрастной группе исследование проводилось на 10 полушариях мозга мужчин. Всего было исследовано 30 полушарий. Все исследованные случаи были без психических и неврологических болезней. Взятие материала осуществлялось в течении 24 часов после смерти. Мозг фиксировался в 10% растворе нейтрального формалина, фотографировался в восьми проекциях, разрезался на блоки, которые проводились по спиртам восходящей концентрации и заливались парафином. Блоки были порезаны на срезы толщиной 20 мкм и окрашены крезилем фиолетовым по методу Ниссля.

В работе были использованы морфометрические методы исследования, в частности была измерена толщина коры различных цитоархитектонических структур. В настоящей работе проводилось исследование поля 10 префронтальной коры мозга, поля 44 речедвигательной зоны мозга Брока и поля 7 верхней теменной области мозга мужчин. Толщина коры измерялась на вершине извилин. Измерение проводилось с помощью окулярной камеры под микроскопом МБС-9. В каждом

полушарии было проведено 30 измерений.

Обработка количественных данные проводилась с использованием t-критерия Стьюдента в программе Statistica 12. Отличия считались значимыми при значении $p \leq 0,05$. В работе приводятся средние значения и ошибка среднего.

Результаты и обсуждение

В результате настоящего исследования была установлена гетерохрония изменения толщины коры цитоархитектонических формаций мозга мужчин в пожилом и старческом возрасте. Цитоархитектоническое строение корковых формаций резко изменяется в процессе старения, а именно, наблюдается изменение радиарной исчерченности, расположение нейронов в верхнем этаже корковых формаций становится более диффузным, и нарушается локализация нейронных модулей коры. Наряду с этим, отмечается также изменение горизонтальной исчерченности, границы отдельных цитоархитектонических слоев становятся менее четкими за счет диффузии нейронов в выше и нижерасположенные слои коры мозга (рис. 1).

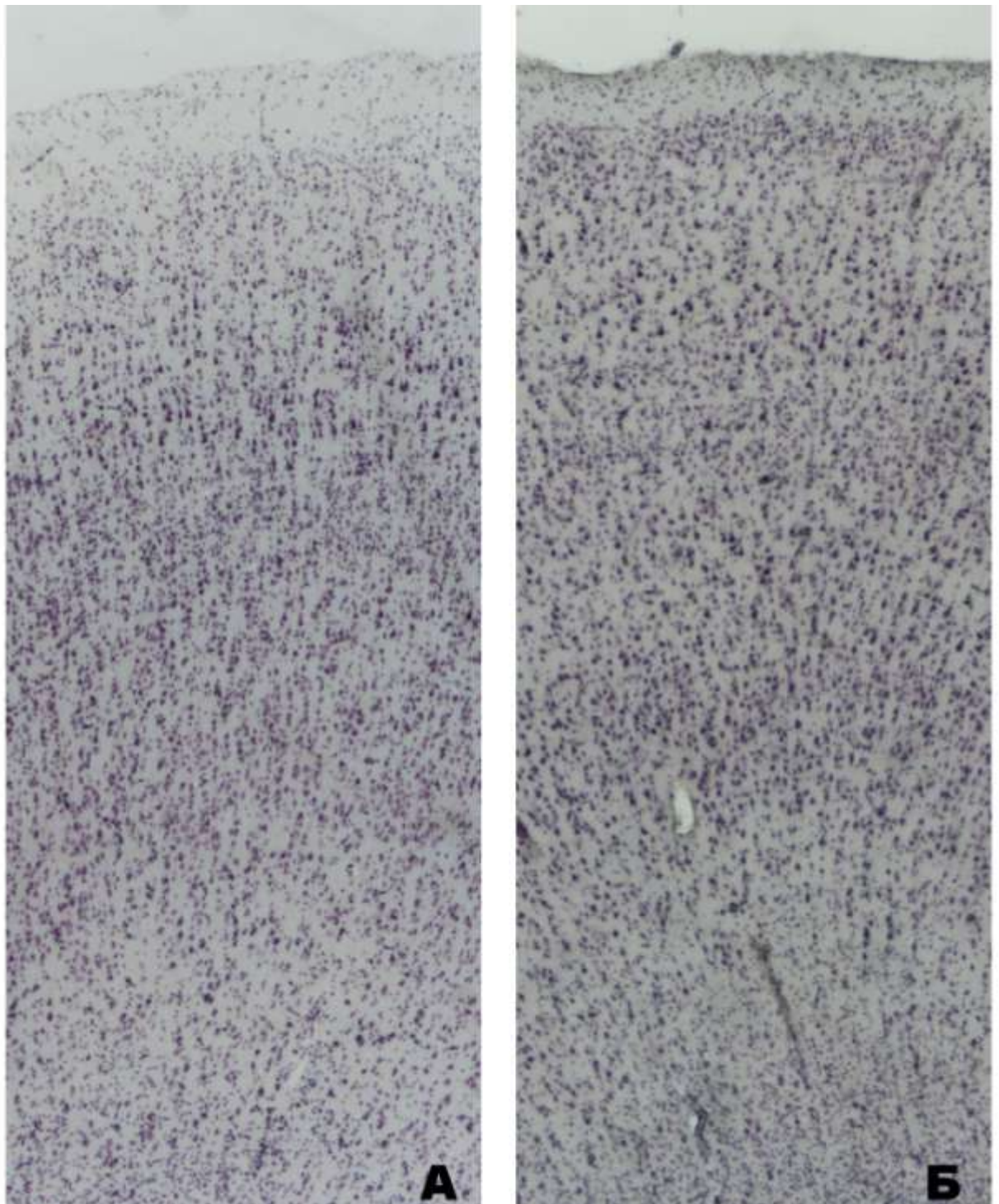


Рис. 1. Цитоархитектоника коры поля 10 левого полушария мозга мужчин в зрелом (А) и пожилом (Б) возрасте. Окраска крезилем фиолетовым по методу Ниссля, об. x10, ок. x2,5.

Результаты настоящего исследования показали определенное уменьшение толщины коры поля 10 префронтальной коры, поля 44 речедвигательной области

настоящего префронтальной коры и поля 7 верхней теменной коры мозга мужчин. Ширина коры поля 10 префронтальной области коры в левом полушарии мозга мужчин равняется в среднем 2,45 мм, а в правом полушарии 2,57 мм.

В пожилой группе мужчин ширина коры поля 10 уменьшается по сравнению с аналогичной корой поля 10 мозга зрелых людей, а именно, в левом полушарии она равняется 2,27 мм, в правом полушарии мозга пожилых людей она равняется 2,39 мм. Эти показатели говорят о том, что величина ширины коры поля 10 префронтальной коры в пожилом возрасте уменьшается в правом полушарии на 7%, а в левом полушарии на 7,3% по сравнению с той же корой у мужчин зрелого возраста. В старческом возрасте ширина коры поля 10 префронтальной области значительно уменьшается и достигает 2,01 мм в левом полушарии и 2,1 мм в правом полушарии. В целом толщина коры поля 10 к старческому возрасту уменьшилась на 18,0% в левом полушарии и на 18,3% в правом полушарии по сравнению с толщиной аналогичной коры мозга мужчин зрелого возраста.

Ширина коры поля 44 речедвигательной зоны Брока мозга мужчин зрелого возраста равняется в левом полушарии 2,95 мм, в правом полушарии 2,80 мм. Величина толщины коры поля 44 в пожилом возрасте составляет 2,93 мм в левом полушарии, 2,79 мм в правом полушарии. Это говорит о

том, что ширина коры поля 44 пожилых мужчин в обоих полушариях фактически не отличается от аналогичной коры мозга мужчин зрелого возраста. К старческому возрасту ширина коры поля 44 мозга мужчин уменьшается в левом полушарии до 2,63 мм, а в правом до 2,6 мм, что соответственно составляет 10,5 % и 7,2%.

Интересные данные были получены при изучении возрастных изменений толщины коры поля 7 верхней теменной области мозга мужчин в зрелом, пожилом и старческом возрасте. Было показано, что ширина коры поля 7 достигает в левом полушарии 2,563 мм, в правом полушарии 2,510 мм у мужчин зрелого возраста. В пожилом возрасте отмечается уменьшение ширины коры поля 7 в левом полушарии до 2,368 мм, в правом полушарии до 2,404 мм., то есть, величина толщины коры поля 7 к пожилому возрасту в левом полушарии уменьшается на 7,6%, а в правом на 4,2% по сравнению с той же корой мозга мужчин зрелого возраста. В старческом возрасте толщина коры поля 7 остается почти на том же уровне и равняется в левом полушарии 3,362 мм, в правом полушарии 3,805 мм (рис. 2).

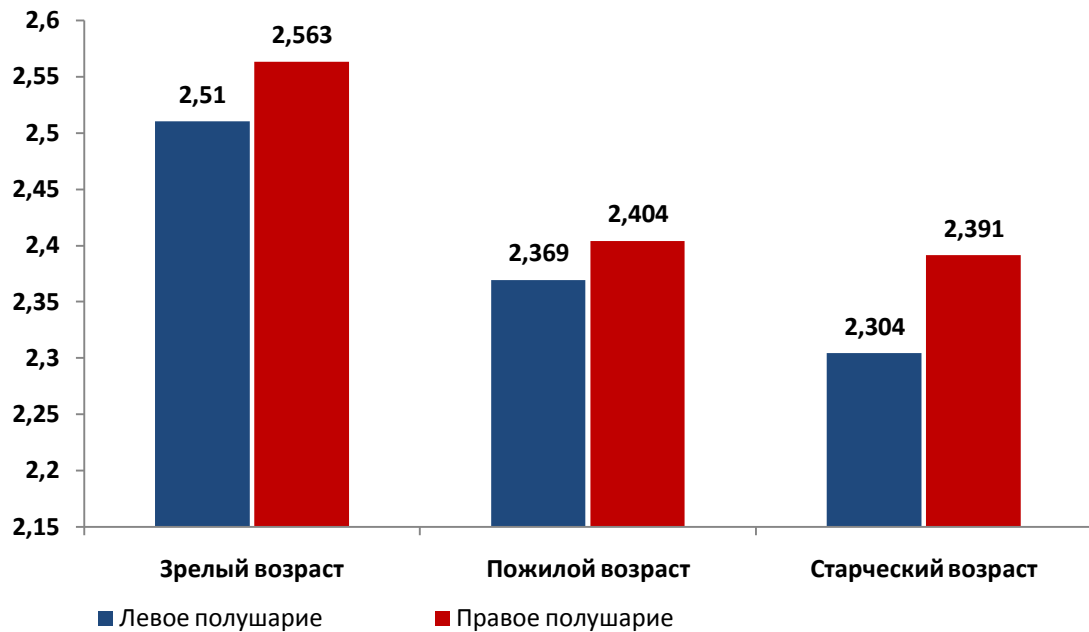


Рис. 2. Значение толщины коры поля 7 мозга мужчин в зрелом, пожилом и старческом возрасте (мм)

Сравнительный анализ изменения ширины коры поля 10, поля 44 и поля 7 мозга мужчин пожилой группы по сравнению со зрелым показывает яркую гетерохронию возрастных изменений ширины коры мозга различных цитоархитектонических формаций, а именно, наиболее значительные

изменения ширины коры отмечается в поле 10 и в поле 7 как в левом так и в правом полушарии, в то время как ширина коры поля 44 мозга мужчин пожилого возраста практически остается такой же, как ширина коры этого поля у мужчин зрелого возраста (рис. 3).

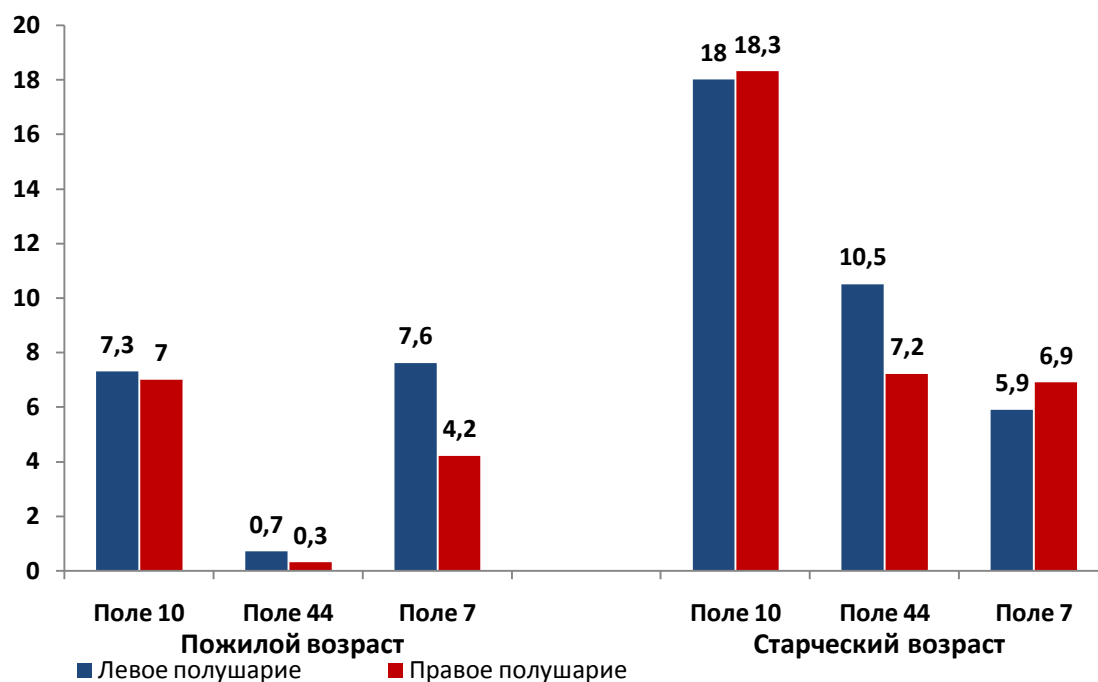


Рис. 3. Уменьшение толщины коры полей 10, 44 и 7 мозга мужчин в пожилом и старческом возрасте коры в зрелом относительно аналогичной возрасте (в %).

Эти исследования свидетельствуют о том, что основное уменьшение толщины коры поля 44 в отличие от полей 10 и 7 происходит в старческом возрасте. В то время, как уменьшение толщины коры поля 10 наблюдается в пожилом возрасте и в старческом возрасте. Основное уменьшение ширины коры поля 44 речедвигательной области мозга отмечается в старческом возрасте как в левом, так и в правом полушарии мозга. Сопоставление изменения толщины коры поля 7 верхней теменной области свидетельствует о том, что основное уменьшение толщины коры этого поля наблюдается в пожилом возрасте мозга мужчин, в то время как величина толщины коры поля 7

мозга мужчин старческого возраста практически не отличается от аналогичной коры мозга мужчин пожилого возраста [1].

Выявленные особенности возрастных изменений корковых формаций мозга мужчин подтверждают различия строения и старения правого и левого полушария мозга человека [4, 7, 8].

Проведенное сопоставление возрастных изменений толщины коры полей 10, 44 и 7 показало, что наибольшие изменения в процессе старения претерпевает кора поля 10 префронтальной области мозга, толщина которой уменьшается в два раза по сравнению с толщиной коры поля 44 и более чем в три раза по сравнению с толщиной коры поля 7. Это согласуется с данными Good

S.D. [22], Tisserand D.E. [30] и Abe O. [21], которые связывают возрастные изменения префронтальной коры со снижением при старении ряда познавательных процессов.

Необходимо отметить, что в процессе старения наблюдается большая индивидуальная вариабельность возрастных изменений корковых формаций мозга [3, 5, 6].

Учитывая изменение продолжительности жизни населения в XXI веке, во всех странах мира в настоящее время ведется большая работа по организации мероприятий для сохранения здоровья и активности пожилых и старых людей в рамках программы посвященной долголетию. Пожилые люди и люди старческого возраста должны обращать большое внимание на проблему сохранения и тренировки мозга, особенно в старческом возрасте. Необходимо развивать и внедрять в жизнь пожилых людей и людей старческого возраста такие психологические программы, которые улучшают работу префронтальной коры, участвующей в регуляции поведения человека, активизации его творческой деятельности, а также для сохранения речевых навыков пожилых и старых людей и

их правильной пространственной ориентации.

Литература

1. Агапов П.А., Боголепова И.Н., Малофеева Л.И. Изменение толщины коры поля 7 верхней теменной области мозга мужчин и женщин в процессе старения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 1. – С. 108-114.
2. Ануфриев П.Л., Евдокименко А.Н., Гулевская Т.С. Инфаркты головного мозга при атеросклерозе артерий вертебробазилярной системы // Архив патологии.– 2018.– Т. 80.– № 1.– С. 3-10.
3. Боголепова И.Н. Морфологические особенности индивидуального строения мозга человека // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.– 1982.– Т. 82.– № 7.– С. 972.
4. Боголепова И.Н. Нейроглиальные взаимоотношения как один из показателей индивидуальной вариабельности мозга человека // Морфология.– 1993.– Т.– 105.– № 7-8.– С. 21-22.
5. Боголепова И.Н. Цитоархитектонические критерии индивидуальной вариабельности мозга человека // Морфология.– 2000.– Т. 117.– № 3.– С. 24.
6. Боголепова И.Н. Структурные основы индивидуальной вариабельности мозга человека // Вестник Российской академии

- медицинских наук.– 2002.– № 6.– С. 31-35.
7. Боголепова И.Н., Малофеева Л.И. Цитоархитектонические критерии структурной асимметрии корковых формаций мозга человека // В сборнике: Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии.– 2003.– С. 41-45.
8. Боголепова И.Н., Малофеева Л.И. Основные принципы структурной асимметрии корковых формаций мозга человека // Успехи физиологических наук.– 2004.– Т. 35.– № 3.– С. 3-19.
9. Гнедовская Е.В., Кравченко М.А., Варакин Ю.Я., Шабалина А.А., Танащян М.М. Гемореологические факторы прогрессирования цереброваскулярной патологии в популяции среднего возраста // Тромбоз.–2016.– № 1.– С. 121-122.
10. Добрынина Л.А., Шамтиева К.В., Кремнева Е.И., Калашникова Л.А., Кротенкова М.В., Гнедовская Е.В., Бердалин А.Б. Суточный профиль артериального давления и микроструктурные изменения вещества головного мозга у больных с церебральной микроангиопатией и артериальной гипертензией // Анналы клинической и экспериментальной неврологии.– 2019.– Т. 13.– № 1.– С. 36-46.
11. Лапис Г.А. Активное долголетие. Санкт-Петербург: ИД «Весь», 2003. с. 157.
12. Пирадов М.А., Танащян М.М., Максимова М.Ю. и др., Цереброваскулярная патология: профилактика, терапия, нейропротекция. М.: ООО "Медиа Менте", 2017. 148 с.
13. Пирадов М.А., Танащян М.М., Максимова М.Ю. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. М.: МЕДпресс-информ, 2018. 360 с.
14. Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танащян М.М. Инсульт: пошаговая инструкция. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 272 с.
15. Танащян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Цереброваскулярная патология, метаболический синдром и сахарный диабет: тактика ведения пациентов. Методические рекомендации. М.: Медиа Сфера, 2014. 32 с.
16. Танащян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В., Домашенко М.А., Коновалов Р.Н., Раскуражев А.А. Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром. М.: "АСТ 345", 2017. 334 с.
17. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Медведев Р.Б. и др. Вегетативное обеспечение когнитивных функций и функциональная асимметрия при нормальном старении и хронической сосудистой недостаточности//Анналы клинической и экспериментальной неврологии.– 2018.– Т. 12.– № Специальный выпуск.– С. 38-45.
18. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Медведев Р.Б., Лагода О.В., Танащян

- М.М. Асимметричное влияние возраста на когнитивные функции мужчин и женщин больных дисциркуляторной энцефалопатией // *Асимметрия*.– 2018. – Т. 12.– № 2.– С. 64-73.
19. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Медведев Р.Б., Шабалина А.А., Танащян М.М., Лагода О.В. Вегетативное обеспечение когнитивных функций и функциональная асимметрия при нормальном старении и хронической сосудистой недостаточности // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*.– 2018. – Т. 12. – № Специальный выпуск. – С. 38-45.
20. Хейфлик Л. Как и почему мы стареем? М.: Вече, 1999. 432 с.
21. Abe O., Yamasue H., Aoki S. et al., Aging in the CNS: comparison of gray/white matter volume and diffusion tensor data. // *Neurobiol. Aging*.– 2008.– Vol. 29.– p.102-116.
22. Good C.D., Johnsrude I.S., Ashburner J. et al. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains // *Neuroimage*. –2001.– vol. 14.– p. 21-36.
23. Haug H. Macroscopic and microscopic morphometry of the human brain and cortex. A survey in the light of new results. *Brain Pathol.*– 1984.– vol. 1.– p. 123-149.
24. Jernigan T.L., Archibald S.L., Berhow M.T. et al. Cerebral structure on MRI, Part I: Localization of age-related changes. *Biol. Psychiatry*.– 1991.– vol. 29.– no. 1.– p. 55-67.
25. Jernigan T.L., Archibald S.L., Fennema-Notestine C. et al. Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum. *Neurobiol. Aging*.– 2001.– vol. 22.– no. 4.– p. 581-594.
26. Lemaitre H., Goldman A.L., Sambataro F. et al. Normal age-related brain morphometric changes: nonuniformity across cortical thickness, surface area and gray matter volume? *Neurobiol. Aging*.– 2012.– vol. 33.– no. 3.– p. 617-619.
27. Raz N., Gunning F.M., Head D. et al. Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cereb. Cortex*.– 1997.– vol. 7.– p. 268-282.
28. Raz N., Williamson A., Gunning-Dixon F. et al. Neuroanatomical and cognitive correlates of adult age differences in acquisition of a perceptual-motor skill. *Microsc. Res. Tech.*– 2000.– vol. 51.– p. 85-93.
29. Sowell E.R., Peterson B.S., Thompson P.M. et al. Mapping cortical change across the human life span. *Nat. Neurosci.*– 2003.– vol. 6.– no. 3.– p. 309-315.
30. Tisserand D.J., Pruessner J.C., Sanz Arigita E.J. et al. Regional frontal cortical volumes decrease differentially in aging: an MRI study to compare volumetric approaches and voxel-based morphometry. *Neuroimage*.– 2002.– vol. 17.– p. 657-669.

А.А. Орлов, Е.В. Филатова, С.В. Афанасьев

ПЕРЕСТРОЙКИ АКТИВНОСТИ НЕЙРОНОВ ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ ЛЕВОГО И ПРАВОГО ПОЛУШАРИЙ МОЗГА КРЫСЫ В УСЛОВИЯХ МОДИФИКАЦИИ ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ ПРОГРАММЫ

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия

10.25692/ASY.2019.13.3.002

Исследована внеклеточная активность нейронов префронтальной коры двух полушарий мозга крысы при выполнении поведенческой программы в двухкольцевом лабиринте с различной когнитивной нагрузкой. Сравнивались перестройки импульсной активности при выполнении животным одинаковых действий, но в разных условиях: работа без выбора и свободный выбор. Была зарегистрирована активность одних и тех же клеток при обучении животного новым модификациям программы. Показаны перестройки импульсной активности, связанные с этапом получения подкрепления, а также при прохождении нового для животного рукава лабиринта (перенос навыка). Разница в активности нейронов полушарий указывает на роль левого полушария в планировании предстоящего акта, а правого в текущем исполнении.

Ключевые слова: префронтальная кора, полушария, поведение, крысы, нейронная активность.

Orlov A.A., Filatova E.V., Afanasyev S.V.

REORGANIZATION OF THE PREFRONTAL CORTEX NEURAL ACTIVITY IN THE LEFT AND THE RIGHT RAT BRAIN HEMISPHERES DURING THE MODIFICATION OF THE BEHAVIORAL PROGRAM.

Unit activity of the prefrontal cortex was studied in the two hemispheres of the rat brain in different cognitive tasks of behavioral program in a two-ring maze. Reorganization of the impulse activity was compared when animals performed the same actions, but in different conditions: activity without choice and free choice activity. The activity of the same neurons was recorded during new program modifications learning. The impulse activity associated with the stage of obtaining reinforcements was revealed, as well as with the passage of a new maze arm (e.i. skill transfer to the other side). The restructuring of impulse activity associated with the stage of obtaining reinforcements was shown, as well as during the passage of a new maze arm for the animal (skill transfer). The difference in the activity of the left and the right hemisphere neurons has indicated the role of the left hemisphere in the planning of the upcoming act, and the right one in the current performance.

Key words: prefrontal cortex, hemispheres, behavior, rats, neural activity.

Введение

Медиальная префронтальная кора играет роль в модуляции поведенческих реакций во время выполнения задач, которые требуют гибких изменений в поведении. Так в экспериментах с регистрацией активности отдельных нейронов

префронтальной коры мозга кролика показано ее участие в механизмах пластичности, проявляемое в активности, связанной с модификацией уже выученного поведения [14]. Однако эти эксперименты были выполнены с регистрацией активности нейронов

только правого полушария. Показано участие префронтальной коры в механизмах памяти, проявляемое функциональной реорганизацией активности нейронов префронтальной коры при переходе из режима внимания в режим поиска и выполнения выученного ответа [7]. Функциональная церебральная латерализация, сопутствующая обучению, обнаружена для периформной, орбитофронтальной и обонятельной коры. Предполагается роль динамической межполушарной асимметрии в задачах, требующих поведенческой гибкости и рассматривается как важный фактор нейрональной пластичности, играющий роль в обработке информации и памяти [1, 2]. Одной из основных проблем при изучении когнитивных функций является их вычленение из «стандартного» физиологического контекста, то есть множества физиологических механизмов (сенсорных, двигательных, мотивационных, эмоциональных и др.), которые традиционно не рассматриваются как «когнитивные». Одним из способов такого вычленения являются поведенческие модели, где животное совершает одни и те же действия, но в разном контексте. Ранее, в экспериментах с регистрацией импульсной активности нейронов префронтальной коры нами было показано что по мере обучения животного работе на сигналы, с

ростом числа правильных реализаций, различия в нейронных ответах появляются в правом полушарии и снижаются в левом [9]. Обучение работе на сигналы занимает несколько экспериментальных дней. Полученные ранее результаты являются результатом анализа активности разных нейронов, так как методические особенности регистрации внеклеточной активности не позволяют гарантировать запись одного и того же нейрона в течение нескольких дней. Всегда остается открытым вопрос, наблюдаемые изменения связаны с активностью новых клеток или с модификацией тех же. Целью настоящей работы было сравнение перестроек активности одних и тех же нейронов префронтальной коры двух полушарий при выполнении животным одинаковых действий, но в новых для животного условиях.

Материалы и методы

Внеклеточная регистрация нейронной активности производилась посредством микроэлектродной системы, разработанной и изготовленной в лаборатории [8]. Система представляет из себя блок платиново-иридиевых заточенных микроэлектродов в кварцевой изоляции (50 мкм - длина оголенного кончика жилы диаметром 5-7 мкм, сопротивление около 1 МОм) где каждый электрод имеет

самостоятельный микродрайвер, позволяющий передвигать его независимо от остальных. Это дает возможность подводить кончик каждого электрода близко к мембране нейрона и устойчиво регистрировать ее активность в течение длительного времени. Исследование проводилось на крысе самце линии Вистар. Имплантация двух блоков микроэлектродов по 7 электродов в каждом блоке проводилась во время хирургической операции под наркозом (золетил 60 мг/кг в/м). Внеклеточная регистрация нейронной активности производилась одновременно в двух симметричных зонах префронтальной коры мозга крысы (координаты по атласу [10] (AP -1, L 1,5-2)). Диаметр кончика направляющей, располагающейся непосредственно над поверхностью коры – 0,7мм, расстояние между отдельными электродами не превышает 200 мкм. Все опыты осуществлялись в соответствии с протоколом обращения с лабораторными животными, утвержденным биоэтическим комитетом ИЭФБ РАН и основанном на директиве Европейского Сообщества по гуманному обращению с экспериментальными животными (European Communities Council Directive #86/609 for the Care of Laboratory Animals). Через неделю после операции приступали к поведенческим экспериментам и

регистрации активности нейронов. Поведенческая программа осуществлялась в двухкольцевом лабиринте [5].

Животное, помещенное в стартовую камеру лабиринта должно выбрать одно из рукавов лабиринта и бежать к кормушке. Побежка по любому выбранному рукаву приводит в общий пищевой отсек, выход из которого имеется только в стартовую камеру. В данной серии опытов крыса всегда получала пищевое подкрепление. Двери лабиринта снабжены датчиками, которые позволяют автоматически фиксировать временные метки, соответствующие проходу животного по лабиринту и позволяют выделить следующие поведенческие этапы: 1. ожидание в стартовой камере до появления стартового звукового сигнала, 2- период от звукового сигнала, инициирующего выход животного из стартовой камеры до открытия животным дверки в следующий отсек лабиринта, 3- период пребывания в отсеке, где осуществляется выбор направления побежки от момента выхода из стартовой камеры до момента открытия двери в выбранный рукав, 4 – период прохождения через дверку, отделяющую отсек в рукав – определяется от начала открытия до конца закрытия дверки, также в этот момент раздается щелчок кормушки, 5 – время побежки по выбранному

рукаву, 6 – период пребывания в пищевом отсеке.

Использовались 4 варианта выполнения программы (Рис.1): L – правый рукав всегда закрыт, движение возможно только по левому рукаву, R – левый рукав всегда закрыт, движение возможно только по правому рукаву, L1 – оба рукава открыты, животное произвольно выбрало левый рукав, R1 – оба рукава открыты, животное произвольно выбирает правый рукав. Важно подчеркнуть, что животное получало подкрепление всегда и в одной и той же кормушке. При выходе из отсека, где осуществлялся выбор, в рукав лабиринта всегда раздавался щелчок кормушки.

Эксперимент начинался с обучения крысы выполнению программы R.(рис.1) То есть крыса могла добежать до кормушки только по правому рукаву. После стабилизации навыка производилась имплантация микроэлектродной системы и через неделю восстановления после операции, на фоне мотивированного пищедобывательного поведения производилась запись импульсной активности во время выполнения побегов направо при закрытом левом рукаве. После этого закрывался правый рукав лабиринта и животное выполняло программу L.

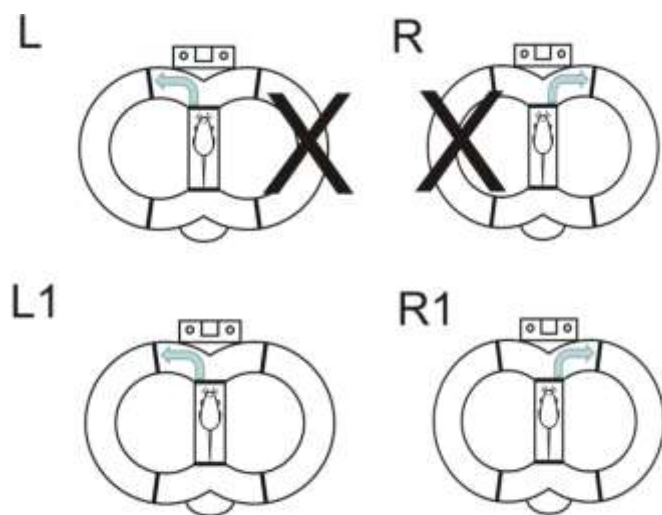


Рисунок 1. Способы выполнения поведенческой программы.

«Перенос» навыка побежки на другую, новую для животного сторону происходил с первого предъявления, после чего записывалась активность нейронов при следующих побежках. После

этого оба рукава открывались, и крыса сама выбирала рукав лабиринта, по которому она бежала к кормушке (программы L1 и R1).

Была зарегистрирована активность 19 нейронов префронтальной коры

правого (10 клеток) и левого (9 клеток) полушарий при 59 реализациях разных вариантов выполнения программы. Из них, сначала 18 побегов направо (R), затем 23 побежки налево (L), и затем 18 побегов при свободном выборе стороны подкрепления. Интервалы между побегками не превышали 60с, также и предъявление новых условий не сопровождалось дополнительным интервалом. Все записи осуществлялись в течение одного экспериментального дня. Активность каждого из нейронов, вошедших в анализ была зарегистрирована при всех вариантах выполнения поведенческой программы. Все электроды после начала регистрации оставались неподвижными и для верификации нейронов использовался сравнительный анализ формы спайков, зарегистрированных в начале и в конце эксперимента. Оценивалась средняя частота импульсации на каждом этапе выполнения поведенческой программы. По результатам строилось 6 матриц (по количеству этапов программы) размерностью 59 x 19, где 59 (строки) – количество побегов, а 19(столбцы) – количество зарегистрированных нейронов. Полученные матрицы обрабатывались стандартными методами дискриминантного анализа (Statistica 6.0). Таким образом, каждая побежка на каждом этапе оценивалась паттерном активности

всех зарегистрированных нейронов. Степень сходства оценивалась по расстоянию Махаланобиса между центроидами сравниваемых облаков в пространстве дискриминантных функций. Дискриминантный анализ позволяет сравнивать паттерны импульсной активности как при переходе от одного этапа поведенческой программы к последующему, так и в целом при выполнении всей поведенческой программы, но при разных способах ее выполнения.

Результаты

На диаграмме рассеяния (рис. 2) представлена проекция паттернов распределения характеристик импульсной активности, сопутствующих различным этапам поведенческой программы на плоскость двух первых дискриминантных функций. Каждая точка соответствует значению, отражающему совместную активность одновременно зарегистрированных нейронов при разных побегках животного по правому рукаву (R) без выбора. Дисперсия облаков и расстояние между центроидами позволяет оценить вероятность расхождения облаков и сделать вывод о степени сходства импульсной активности, соответствующей различным поведенческим ответам.

На столбчатой диаграмме представлена интенсивность

перестроек импульсной активности от предыдущего. В данный анализ при побежках по правому рукаву без возможности выбора. Приведены различия активности на каждом этапе

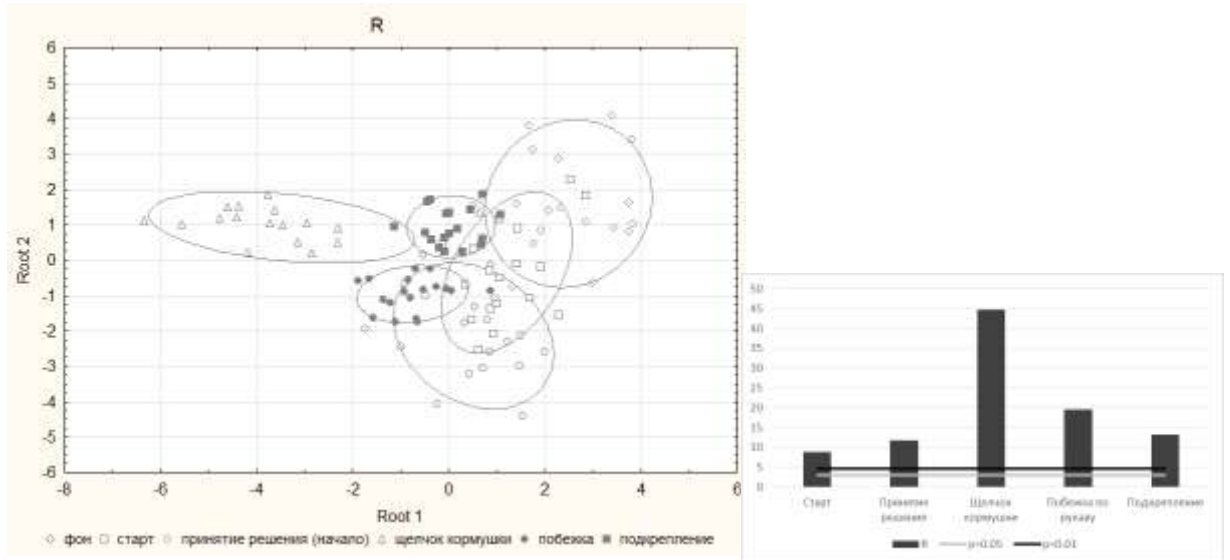


Рисунок 2. Слева - сравнение импульсной активности нейронов на разных этапах программы. Эллипсы на диаграмме рассеяния, соответствующие этапам программы – 70% доверительные области. Справа- последовательные перестройки импульсной активности при переходе от этапа к этапу при побежках по правому рукаву лабиринта без возможности выбора . На столбчатой диаграмме – $\ln(P)$, где P – вероятность групповых различий по данным дискриминантного анализа.

Видно, что статистически значимые перестройки активности происходят на всех этапах программы, но наиболее сильны они в период прохода через дверь в рукав, который завершается щелчком кормушки. На рис. 3 – результаты такого же анализа на следующем этапе эксперимента, когда животное могло выбрать только левый рукав лабиринта.

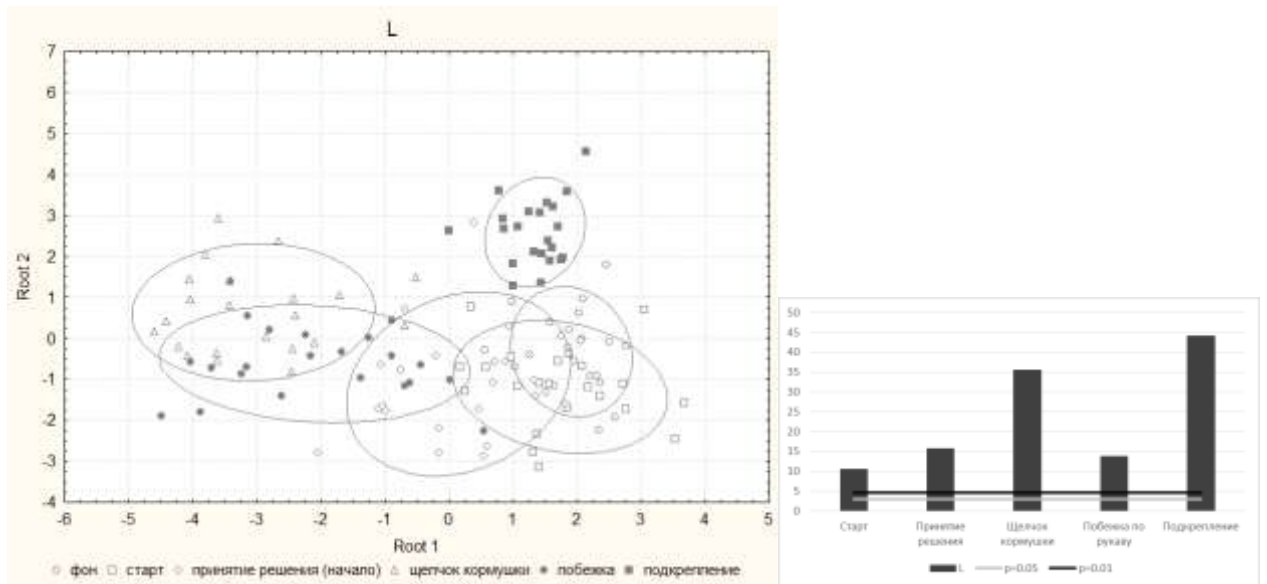


Рисунок 3. Слева - сравнение импульсной активности нейронов на разных этапах программы. Эллипсы на диаграмме рассеяния, соответствующие этапам программы – 70% доверительные области. Справа - последовательные перестройки импульсной активности при переходе от этапа к этапу при побежках по левому рукаву лабиринта без возможности выбора. На столбчатой диаграмме – $Ln(P)$, где P – вероятность групповых различий по данным дискриминантного анализа.

Видно, что значимые перестройки импульсной активности происходят так же, как и при правых побежках, в момент прохода через дверь в рукав и срабатывания кормушки, но максимальный пик перестроек приходится на момент собственно получения подкрепления, что отличает перестройки активности в новых для животного условиях.

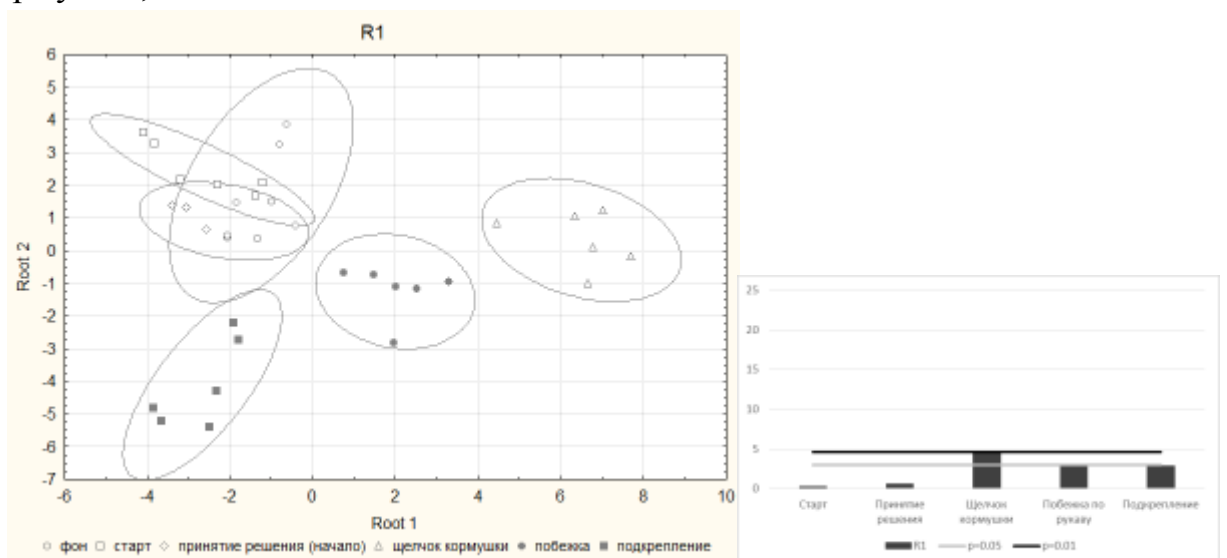


Рисунок 4. Слева - сравнение импульсной активности нейронов на разных этапах программы. Эллипсы на диаграмме рассеяния, соответствующие этапам программы – 70% доверительные области. Справа - последовательные перестройки импульсной активности при переходе от этапа к этапу при побежках по правому рукаву лабиринта в условиях свободного выбора. На столбчатой диаграмме – $Ln(P)$, где P – вероятность групповых различий по данным дискриминантного анализа.

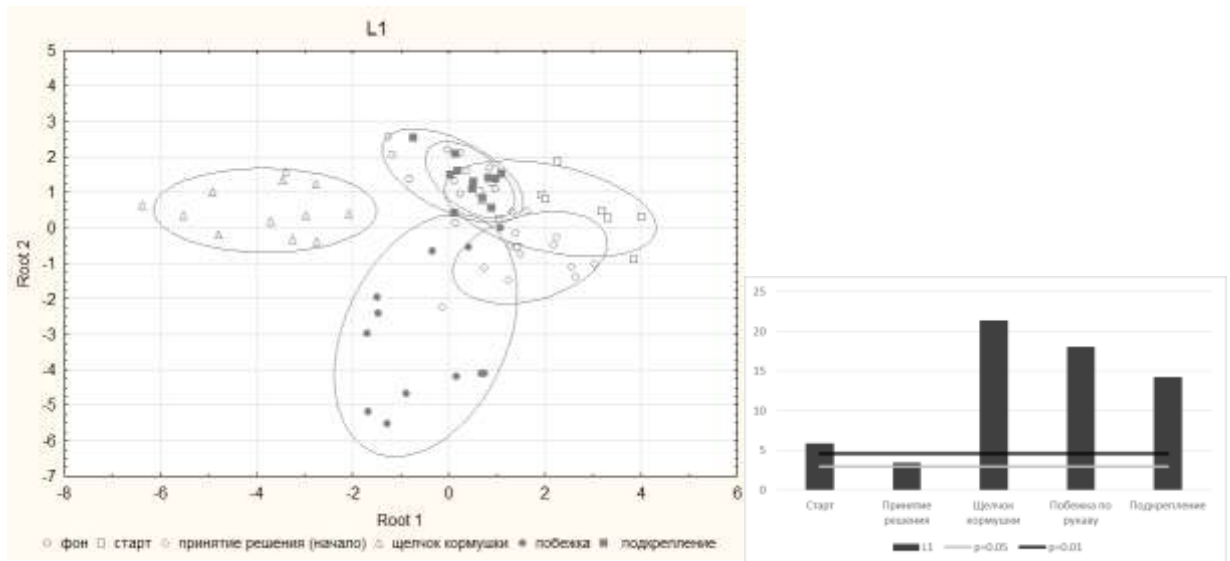


Рисунок 5. Слева - сравнение импульсной активности нейронов на разных этапах программы. Эллипсы на диаграмме рассеяния, соответствующие этапам программы – 70% доверительные области. Справа - последовательные перестройки импульсной активности при переходе от этапа к этапу при побежках по левому рукаву лабиринта в условиях свободного выбора. На столбчатой диаграмме – $\ln(P)$, где P – вероятность групповых различий по данным дискриминантного анализа.

На рисунках 4 – 5 представлены результаты анализа перестроек импульсной активности в условиях свободного выбора. Как перенос навыка на левую сторону, так и условия свободного выбора являются для животного новыми и регистрация импульсной активности происходит непосредственно в момент обучения. Обращает на себя внимание тот факт, что при свободном выборе стороны в целом уровень отличия перестроек нейронной активности значительно ниже, чем при побежках без выбора. В случае побегов направо уровень отличий достигает значимости только на этапе прохождения через дверь, сопровождаемую щелчком кормушки. Несмотря на то, что статистическая значимость

перестроек в случае R1 значительно меньше, чем в случае L1, общая структура перестроек очень сходна, хотя побежки осуществляются по разным траекториям. При этом следует заметить, что в отличие от работы без выбора, перестройки охватывают весь период латерализованной активности, включая побегку по рукаву. На начальных же этапах, до щелчка кормушки, в случае свободного выбора перестройки активности при побежках направо ничтожно малы, а при побежках налево не существенно превышают критерий значимости, в отличие от перестроек на этих же этапах при свободном выборе.

Отдельно для нейронов каждого полушария на рис.6 представлены

результаты сравнения паттернов импульсной активности при выполнении животным одинаковых действий, то есть побежках по одному и тому же рукаву лабиринта, но в разных условиях выбора: работа без выбора и свободный выбор (пары действий, то есть побежках по сравнению L/L1 и R/R1).

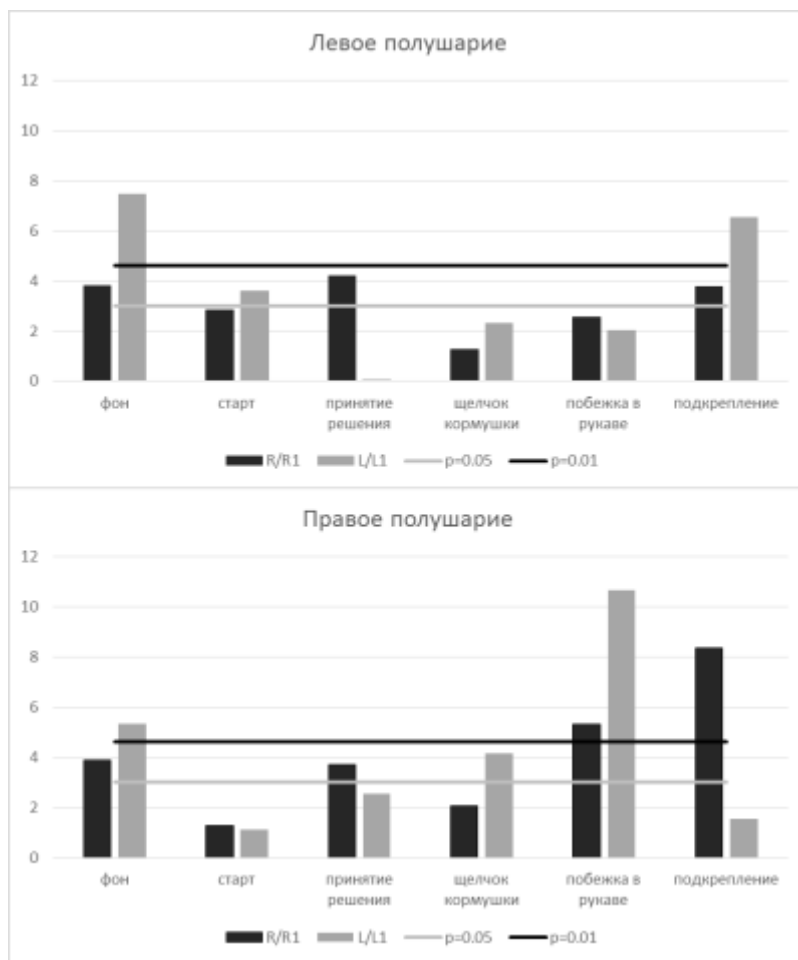


Рисунок 6. Достоверность различий паттернов импульсной активности при выполнении побежек по правому (R/R1) или по левому (L/L1) рукавам лабиринта. Ось ординат: $-\ln(p)$, где p – вероятность групповых различий по данным дискриминантного анализа.

Обсуждение

В нашей модели животное заранее обучено выполнять побежки только в правый рукав лабиринта. В качестве модели обучения было выбрано выполнение такого же действия, но только в новом для животного левом рукаве лабиринта. Это можно рассматривать как перенос навыка, причем в условиях, при которых животное осуществляет этот перенос с

первого раза. Новыми для животного также являются условия свободного выбора стороны, когда животное впервые видит одновременно два выхода из лабиринта, которые до этого использовало каждый по отдельности.

Анализ последовательных перестроек нейронной активности показал наличие пика на этапе прохождения через дверь в рукав

лабиринта при всех вариантах поведенческой программы. Этот этап сопровождается щелчком кормушки. Максимальным этот пик обнаружен для побежек направо без выбора (R). То есть для «базового» варианта поведения, которому животное было обучено заранее. Именно в этот момент животное «узнает», что его ждет подкрепление. Щелчок кормушки является ключевым элементом при обучении животного. Обучение начиналось с сопряжения щелчка кормушки и появления семечка в кормушечном отсеке. Соответственно щелчок, сопровождающий выход в рукав лабиринта, сообщает животному, что в кормушечном отсеке появилось подкрепление. Это согласуется с ранее описанной ролью префронтальной коры в механизмах ожидания вознаграждения и интеграции пространственной информации с ее мотивационной значимостью [11, 3]. Побежка по левому рукаву без выбора (L) является для животного новой поведенческой моделью, которая при этом осваивается с первого предъявления. Мы рассматриваем это как обучение методом переноса. Выполняется такое же действие, как и справа, но животное проходит новые для себя двери в левый рукав и из него и попадает в уже знакомый кормушечный отсек. Вероятно, что появление пика на последнем этапе связано с эмоциональной реакцией на успешность переноса выработанного

навыка в новые условия и обусловлено важностью подкрепления в процессе обучения.

Перестройки активности при переходе от этапа к этапу при свободном выборе значительно ниже чем при работе без выбора. Повидимому это связано с тем, что при свободном выборе животное решает куда пойдет в последний момент, а при работе без выбора, направление определено заранее. Возможно, заранее запланированное действие и использование готовых моделей обеспечивает более низкую дисперсию и как следствие более отчетливые различия как между этапами, в отличие от более высоковариабельных вариантов исполнения программы при свободном выборе. Исследования роли префронтальной коры мозга крыс в обучении обнаружило ее критическое участие в механизмах обеспечивающих переключение с одного варианта задачи на другой и обучению задачам с разными требованиями [4, 12]. В нашем эксперименте перенос навыка налево и условия со свободным выбором являются вариациями обученного навыка побежек направо. Возможно, наименьшей когнитивной нагрузкой для животного в этом случае являются условия свободного выбора, и тут мы наблюдаем более низкий уровень перестроек импульсной активности чем при работе без выбора. Поскольку животное изначально обучено

побежкам направо, то свободный выбор правой стороны для животного является наиболее спокойным и не требующим дополнительного контроля. В этом случае мы наблюдаем наименьшие перестройки импульсной активности.

Обращает на себя внимание тот факт, что нейроны префронтальной коры «различают» ситуации свободного выбора и его отсутствия при выполнении внешне одних и тех же действий. Эти различия наиболее ярко видны в конце программы, при получении подкрепления, причем они носят ипсилатеральный характер. (Рис.6) В левом полушарии наблюдаются отличия для побегов налево, а в правом для побегов направо. При этом только в левом полушарии различия наблюдаются также в начале программы, до побежки животного, когда оно находится в стартовой камере, а в правом - контралатеральные перестройки в период прохождения рукава лабиринта.

Побежка направо является для животного выученным поведением, однако свободный выбор является новым условием. Побежки налево для животного являются новыми, как без выбора так и с выбором. Различия в активности наблюдаются собственно в момент левой побежки в контралатеральном полушарии, а в начале и в конце программы в ипсилатеральном. Ранее, при регистрации импульсной активности

нейронов префронтальной коры двух полушарий мозга крысы при обучении и выполнении поведенческой программы в двухкольцевом лабиринте была обнаружена ключевая роль правого полушария в формировании новой формы поведения и левого в реализации выученного ранее [9]. Однако эти данные касались обучения работе на условные сигналы, которое занимает несколько дней, что в свою очередь ведет к регистрации активности новых клеток в каждый экспериментальный день. В данной работе все модификации поведенческой задачи сопровождались непрерывной регистрацией активности одних и тех же клеток. Сравнительный анализ нейронной активности сопутствующей одинаковым в моторном плане действиям, но с разной когнитивной нагрузкой показал, что запуск готовых поведенческих программ и контроль их выполнения обеспечивается в начале и в конце программы, что наблюдается в левом полушарии, в то время как собственно побежка в новом для животного левом кольце лабиринта сопровождается различиями в перестройке активности нейронов правого полушария. Это свидетельствует о том, что при включении новых форм поведения модификации подвергается активность нейронов включенных в реализацию выученных ранее форм.

Исследования контроля движений доминантных и недоминантных рук на людях позволило сформулировать гипотезу динамического доминирования, в соответствии с которой, левое полушарие связывается с планированием движения, а правое - с изменением ответа в соответствии с текущими условиями [13, 6]. Эти предположения основаны на взглядах о том, что каждое полушарие, вне зависимости от доминантности, обеспечивает свой уникальный вклад в контроль движения. Несмотря на то, что наши данные получены на крысе, они подтверждают эту гипотезу.

Таким образом, перестройки импульсной активности нейронов префронтальной коры мозга крысы во время выполнения новых для животного модификаций поведенческой программы показывают существенную роль мотивационной составляющей в выполнении одних и тех же действий в разных контекстах, отраженную в росте перестроек активности на этапе подкрепления, а так же сенсомоторной компоненты, отраженной в перестройках при прохождении нового для животного рукава лабиринта, при переносе навыка на другую сторону. Разница в активности нейронов полушарий показывает роль левого полушария в планировании предстоящего акта, а правого в текущем исполнении. Это свидетельствует о роли префронтальной коры не столько в

контроле последовательности движений и действий, но в контексте включенности этого действия в общее пространство возможного поведения.

Источники финансирования

Работа выполнена в рамках государственного задания (AAAA-A18-118012290373-7).

Литература

1. Cohen Y., Putrino D., Wilson D.A. Dynamic cortical lateralization during olfactory discrimination learning// *J. Physiol.* – 2015. – V. 593 (7). – P. 1701–1714.
2. Cohen Y., Wilson D.A. Task-Correlated Cortical Asymmetry and Intra- and Inter-Hemispheric Separation // *Scientific Reports.* – 2017. – V. 7(1). – P. 14602.
3. Cowen S.L., McNaughton B.L. Selective delay activity in the medial prefrontal cortex of the rat: contribution of sensorimotor information and contingency. *J. Neurophysiol.* // 2007. – V. 98 (1). – P. 303–316.
4. De Bruin J.P., Feenstra M.G., Broersen L.M. et al. Role of the prefrontal cortex of the rat in learning and decision making: effects of transient inactivation. *Prog. Brain Res.* // 2000. – V. 126. – P. 103-113.
5. Filatova E.V., Orlov A.A., Afanas'ev S.V. A two-ring maze for studies of the behavior of laboratory animals. *Neuroscience and Behavioral*

- Physiology // 2015. – V. 45(7). – P. 765–770.
- 6.** Haaland K.Y., Prestopnik J.L., Knight R.T., Lee R.R. Hemispheric asymmetries for kinematic and positional aspects of reaching. *Brain* // 2004. – V. 127(5). – P. 1145–1158.
- 7.** Hattori S., Yoon T., Disterhoft J.F., Weiss C. Functional reorganization of a prefrontal cortical network mediating consolidation of trace eyeblink conditioning. *J. Neurosci.* // 2014. – V. 34. – P. 1432–1445.
- 8.** Orlov A.A., Filatova E.V. A miniature system of independent micromanipulators for recording neuron activity in freely moving animals. *Neuroscience and Behavioral Physiology* // 2012. – V. 42(1). – P. 97–99.
- 9.** Orlov A.A., Filatova E.V., Afanasyev S.V. Rearrangement of the Prefrontal Cortex Neural Activity in Both Hemispheres during Learning. *Dokl. Biol. Sci.* // 2018. – V. 482(1). – P. 163–165.
- 10.** Paxinos G., Watson Ch., *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, 6th Edition Hard Cover Edition., Academic Press. 2006.
- 11.** Pratt W.E., Mizumori S.J. Neurons in rat medial prefrontal cortex show anticipatory rate changes to predictable differential rewards in a spatial memory task. *Behav. Brain Res.* // 2001. – V. 123(2). – P. 165–83.
- 12.** Rich E.L., Shapiro M. Rat prefrontal cortical neurons selectively code strategy switches. *J. Neurosci.* // 2009. – V. 29(22). – P. 7208–19.
- 13.** Sainburg R.L. Evidence for a dynamic-dominance hypothesis of handedness. *Exp. Brain Res.* // 2002. – V. 142. – P. 241–258.
- 14.** Siegel J.J. Prefrontal Single-Neuron Responses after Changes in Task Contingencies during Trace Eyeblink Conditioning in Rabbits. *eNeuro.* // 2016. – 3(4). – pii: ENEURO.0057-16.2016.

О.А. Вятлева

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МОБИЛЬНОГО ТЕЛЕФОНА У ПРАВОГО УХА НА МЕЖПОЛУШАРНУЮ АСИММЕТРИЮ АЛЬФА- РИТМА И СЛУХОВУЮ ПАМЯТЬ МЛАДШИХ ШКОЛЬНИКОВ.

НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков.
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ, Москва, Россия.

10.25692/ASY.2019.13.3.003

В поперечном исследовании 43 здоровых правшей 7-10 лет (21 мальчик и 22 девочки), использующих для разговоров по мобильному телефону (МТ) правое ухо, оценили зависимость межполушарной асимметрии (МПА) альфа-ритма (АР) ЭЭГ и параметров кратковременной слухоречевой памяти (СРП) от длительности использования (ДП) МТ и суммарной накопленной дозы (СД) электромагнитного излучения (ЭМИ) МТ. ДП и СД определяли с помощью анкет и измерения плотности потока ЭМИ индивидуальных МТ. Анализировали абсолютную мощность АР в 16 отведениях ЭЭГ покоя с закрытыми глазами, коэффициенты межполушарной асимметрии АР, а также параметры выполнения теста Лурии на запоминание 10 слов со слуха. С помощью корреляционного анализа и межгруппового сравнения показали, что увеличению ДП и СД соответствует смещение МПА в сторону преобладания АР в правом (ипсилатеральном) полушарии, причем значимые сдвиги МПА наблюдаются при увеличении ДП более 2-х лет и СД более 2,40-7,42 мВт*ч/см² в переднелобной, теменной, средне- и задневисочной зонах. Эти сдвиги МПА обусловлены усилением АР в теменно-задневисочной зоне правого полушария и ослаблением АР в средневисочной зоне левого. Усиление правополушарного преобладания АР в указанных выше зонах коррелирует с увеличением объема и снижением скорости воспроизведения слов на разных этапах запоминания. Объем СРП на среднем этапе запоминания значимо выше в группе детей с СД выше медианного значения (2,40 мВт*ч/см²).

Ключевые слова: дети, мобильные телефоны, альфа-ритм, межполушарная асимметрия, слуховая память.

O.A. Vyatleva

THE IMPACT OF LONG-TERM MOBILE PHONE USE AT THE RIGHT EAR ON THE INTERHEMISPHERIC ASYMMETRY OF ALPHA RHYTHM AND THE AUDITORY MEMORY OF YOUNG SCHOOL CHILDREN.

Research Institute of Hygiene and Health of Children and Adolescents

«National Medical Research Center of Children's Health» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

In a cross-sectional study, 43 healthy right-handers, 7-10 years old (21 boys and 22 girls) using their right ear for talking on a mobile phone (MP), it was evaluated the dependence of interhemispheric asymmetry (IHA) of the EEG alpha-rhythm (AR) and parameters of short-term hearing-speech memory (M) in relation to the duration of use (UD) MP and the total accumulated dose (TD) of MP electromagnetic radiation (EMR). UD and TD were determined using questionnaires and measuring the EMR flux density of individual MPs. The absolute power of the AR in 16 leads of rest EEG with eyes closed, the interhemispheric asymmetry coefficients of the AR, as well as the parameters for performing the Luria test for memorizing of oral 10 words were analyzed. Using correlation analysis and intergroup comparisons it was shown that an increase in UD and TD corresponds to a shift of IHA towards the predominance of AR in the right (ipsilateral) hemisphere, with statistically significant changes in IHA observed in the anterior-frontal, parietal, middle- and posterior-temporal areas when UD is more than 2 years and TD is more than 2.40-7.42 mW*h/cm².

These shifts in IHA are due to the AR enlargement in the right parietal and posterior-temporal zones and the AR reduction in the left middle-temporal zone. Magnification of the right-hemispheric predominance of AR in the above-mentioned zones correlates with an increase in M capacity and a decrease in the speed of reproduction of words at different stages of memorization. The size of M at the middle stage of memorization is significantly higher in the group of children with TD higher than the median value (2.40 mW*h/cm²).
Key words: children, mobile phones, interhemispheric asymmetry and auditory memory.

Введение.

В настоящее время подавляющее большинство детей школьного возраста используют мобильные телефоны (МТ), электромагнитное излучение (ЭМИ) которых признано ВОЗ потенциальным канцерогеном [4]. В исследованиях взрослых и детей показано, что кратковременное воздействие ЭМИ МТ значимо изменяет мощность альфа-диапазона ЭЭГ в сторону ее повышения [1, 2, 3, 5] или снижения [6, 7, 8, 9] преимущественно в ипсилатеральном полушарии [1, 2, 5, 9]. В редких исследованиях, посвященных хроническому воздействию ЭМИ МТ на ЭЭГ взрослых [10, 11, 12], отмечены эффекты повышения мощности альфа-ритма [10] и медленных волн [11, 12], усиления пароксизмальной активности [11] при увеличении продолжительности использования МТ. ЭЭГ-эффекты хронического воздействия ЭМИ МТ у детей практически не изучены. В то же время в силу возрастных морфофизиологических особенностей мозг детей обладает повышенной уязвимостью к

воздействию ЭМИ МТ [13, 14]. Это воздействие при разговорах по МТ имеет, как правило, односторонний характер благодаря предпочтительному использованию правого или левого уха. Такое одностороннее хроническое воздействие ЭМИ может приводить к изменению функциональной межполушарной асимметрии (МПА) мозга, с которой связаны мозговые стратегии и эффективность когнитивных и эмоционально-мотивационных процессов [15, 16]. При исследовании подростков пользователей МТ [17] показано, что повышение степени и длительности воздействия ЭМИ МТ сопряжено у них с появлением нарушений зрительно-пространственной памяти, особенно при расположении МТ у правого уха. Хроническое использование МТ у младших школьников по данным Ю.Г. Григорьева и Н.И. Хорсейвой [18] приводит к замедлению слухомоторной реакции и нарушениям фонематического слуха, причем выявленные нарушения более выражены для уха, ипсилатерального источнику излучения. Приведенные данные позволяют предположить, что

нарушения когнитивных функций у детей и подростков при хроническом воздействии ЭМИ МТ может быть обусловлено влиянием излучения на функциональную межполушарную асимметрию (МПА) мозга, в частности на МПА альфа-активности ЭЭГ. Для проверки данного предположения было предпринято настоящее исследование.

Цель исследования состояла в оценке влияния хронического одностороннего воздействия ЭМИ МТ разной степени и длительности на функциональную межполушарную асимметрию альфа-ритма и параметры слухоречевой памяти у детей 7-10 лет.

Методы

В исследовании приняли участие 43 правши 7-10 лет (21 мальчик и 22 девочки) без неврологических нарушений в анамнезе, использующие правое ухо для разговоров по МТ. У всех детей с согласия их родителей с помощью анкеты оценивали особенности неврологического анамнеза, ежедневное количество разговоров (КР) и среднюю длительность разговора (ДР) по МТ. С помощью прибора ПЗ-33 измеряли плотность потока энергии индивидуальных МТ (ППЭ). На основании этих данных определяли дневную (ДД), а также суммарную (за все время

пользования МТ) дозу (СД) ЭМИ. Дневную дозу (или нагрузку) определяли в $\text{мкВт}\cdot\text{ч}/\text{см}^2$ по оригинальной формуле, разработанной на основании измерения ППЭ в разных режимах работы телефона: $\text{ДД}=(\text{ППЭ}_{\text{м}}\cdot\text{КР}/60+\text{ППЭ}_{\text{ср}}\cdot\text{КР}\cdot\text{ДР})/60$, где $\text{ППЭ}_{\text{м}}$ – максимальное значение ППЭ при соединении с абонентом, $\text{ППЭ}_{\text{ср}}$ – среднее значение ППЭ при разговоре по МТ. СД определяли как $\text{ДД}\cdot 365\cdot\text{ДП}$, где ДП – общая длительность пользования МТ в годах.

С помощью спектрального анализа (программа «Brainsys») 4-х минутной ЭЭГ покоя с закрытыми глазами, зарегистрированной в симметричных отведениях обоих полушарий по системе 10-20% (Fp1,2; F3,4; C3,4; P3,4; O1,2; F7,8; T3,4; T5,6) на компьютерном энцефалографе «Нейро-КМ» (Россия), для каждого отведения определяли значения абсолютной мощности (АМ) альфа-диапазона (8-13 Гц) и рассчитывали коэффициенты межполушарной асимметрии (Кас) альфа-ритма по формуле: $\text{Кас}=(\text{АМ}_{\text{лев}} - \text{АМ}_{\text{прав}})/(\text{АМ}_{\text{лев}} + \text{АМ}_{\text{прав}})\cdot 100$ (%), где АМ лев и прав, соответственно, АМ альфа-ритма в симметричных зонах левого и правого полушария.

У всех детей определяли показатели слухоречевой памяти по

тесту Лурии на запоминание со слуха 10 слов [19]. На 5-ти последовательных этапах прослушивания 10 слов и воспроизведения их по памяти оценивали объем кратковременной памяти (количество воспроизведенных слов (ОП)), а также среднее время воспроизведения одного слова (Тсл). Оценивали также интенсивность нарастания объема запоминаемых слов в виде разностей значений ОП на последовательных этапах запоминания.

Проводили анализ корреляций (по Спирмену) значений Кас АМ альфа-ритма с параметрами ДП, СД и показателями теста Лурии. На основании параметров статистического распределения (медиана, нижний и верхний квартили) СД и ДП, формировали группы детей, отличные по уровню и длительности хронического

воздействия ЭМИ МТ. Эти группы сравнивали (критерий Манна-Уитни) по показателям АМ и Кас альфа-ритма, параметрам слухоречевой памяти.

Результаты

Анализ корреляций параметров хронического пользования МТ с коэффициентами асимметрии альфа-волн (табл.1) обнаружил, что увеличение ДП и СД сопряжено со смещением Кас альфа-волн в отрицательные значения, что свидетельствует о сдвигах МПА в сторону правополушарного преобладания альфа-ритма. Значимые корреляции отмечены для переднелобной, теменной, средневисочной и задневисочной зон коры. Следует отметить, что изменение МПА в переднелобной и височных областях не было связано с возрастом, а зависело именно от длительности и степени воздействия ЭМИ.

Таблица 1.

Корреляции между коэффициентами межполушарной асимметрии альфа-ритма (Кас) и параметрами пользования МТ у младших школьников-правшей, использующих для разговоров по МТ правое ухо.

Зоны коры	возраст	ДП	СД
Кас Fp1- Fp2			-0,35 (0,02)
Кас С3-С4	-0,34 (0,027)		
Кас Р3-Р4	-0,34 (0,024)	-0,35 (0,020)	-0,32 (0,038)
Кас Т3-Т4		-0,33 (0,030)	
Кас Т5-Т6		-0,40 (0,009)	-0,38 (0,013)

Примечание. Здесь и в табл.2-3: Fp - переднелобная, С – центральная, Р – теменная зоны правого (четные цифры) и левого (нечетные) полушария, Т3, Т4- левая и правая

средневисочные зоны, Т5, Т6- левая и правая задневисочные зоны. В таблице приведены коэффициенты корреляции по Спирмену и (в скобках) уровень их значимости. Остальные обозначения в тексте.

Для оценки степени изменения соответствию с такими параметрами МПА альфа-ритма при хроническом статистического распределения ДП и воздействии ЭМИ МТ мы провели СД, как медиана и квартили. межгрупповое сравнение Кас в Характеристики сформированных группах детей с разным уровнем ДП групп представлены в таблице 2. и СД. Группы были сформированы в

Таблица 2.

Характеристики групп детей с разной длительностью и уровнем хронического воздействия ЭМИ МТ.

Показатель хронического воздействия ЭМИ	Статистический параметр для формирования групп	группа	Значение параметра	Количество детей в группе
Длительность пользования МТ (ДП)	Нижний квартиль	1	<1 года	9
	Интерквартильный размах	2	1-2 года	14
	Верхний квартиль	3	>2 лет	20
	Ниже медианного значения	1''	<2 лет	23
	Выше медианного значения	2''	>2 лет	20
Суммарная доза (СД)	Нижний квартиль	1	<0,13 мВт*ч/см ²	11
	Интерквартильный размах	2	от 0,13 до 7,42 мВт*ч/см ²	22
	Верхний квартиль	3	>7,42 мВт*ч/см ²	10
	Ниже медианного значения	1''	<2,40 мВт*ч/см ²	22
	Выше медианного значения	2''	>2,40 мВт*ч/см ²	21

Различия по Кас между группами детей с разным уровнем ДП и СД представлены в таблице 3. Из нее следует, что при увеличении длительности пользования МТ отмечаются значимые сдвиги Кас в сторону отрицательных значений, или правополушарного преобладания альфа-ритма.

Как следует из таблицы 3, по мере увеличения длительности хронического воздействия ЭМИ значимый правополушарный сдвиг МПА альфа-ритма раньше всего возникает в задневисочных зонах (при ДП более 1 года) и нарастает с увеличением времени воздействия (более 2-х лет). Позднее (при ДП более 2-х лет) подобные

правополушарные сдвиги альфа-ритма отмечаются уже в средневисочной и теменной зонах, однако максимальный прирост Кас при увеличении ДП регистрируется в задневисочной области (до 20 %).

При увеличении суммарной дозы ЭМИ наблюдаются подобные значимые сдвиги Кас в отрицательные значения, т.е. в сторону правополушарного преобладания альфа-волн. По мере увеличения СД эти сдвиги отмечаются в переднелобном отделе (при СД более 2,40 мВт*ч/см²), а также в теменной и задневисочных зонах (при СД более 7,42 мВт*ч/см²), где они достигают 16-18%.

Таблица 3.

Значимые различия коэффициентов межполушарной асимметрии альфа-ритма у правой 7-10 лет с разным уровнем хронического воздействия ЭМИ МТ (ДП, СД).

	Зоны коры	1 группа <i>1'' группа</i>	2 группа <i>2'' группа</i>	3 группа	Уровень значимости	Прирост Кас (%)
Д П	Р3-Р4	3,51 [-1,64; 9,97]	2,04 [-12,8; 12,4]	-8,71 [-19,3; 0,42]	1-3, p=0,023	- 12,2
	Т3-Т4	4,32 [-11,9; 10,1]	-5,31 [-29,9; 2,43]		1''-2'' p=0,032	- 9,63
	Т5-Т6	3,54 [-10,0; 9,37]	-4,11 [-19,0; 5,40]	-16,9 [-36,0; -8,55]	1-3, p=0,020	- 20,4

		<i>-1,84</i> <i>[-17,9;</i> <i>9,37]</i>	<i>-16,9</i> <i>[-36,0; -</i> <i>8,55]</i>		<i>1''-2''</i> <i>p=0,010</i>	- 15,1
С Д	Fp1- Fp2	<i>0,04</i> <i>[-3,10;</i> <i>1,44]</i>	<i>-7,44</i> <i>[-11,1; 0,59]</i>		<i>1''-2''</i> <i>p=0,008</i>	- 7,48
	P3- P4	3,5 [-11,6; 11,3]	-0,42 [-10,7; 9,97]	-14,8 [-22,0; -8,70]	1-3, p=0,016, 2-3, p=0,004	- 18,3
	T5- T6	-8,08 [-18,4; 5,41]	-9,04 [-17,9; 2,8]	-25,6 [-35,7; -9,28]	2-3, p=0,031	- 16,2

Примечание. В таблице представлены значения медианы и (в квадратных скобках) квартилей для Кас. Курсивом показаны значения Кас и достоверность межгрупповых различий для 1'' и 2'' групп.

В некоторых областях (в теменной и средневисочной) знак Кас при увеличении ДП и СД меняется на противоположный.

Межгрупповое сравнение по показателю АМ альфа-волн позволило определить, чем вызваны выявленные выше сдвиги МПА. В таблице 4 представлены зоны коры, в которых обнаружены значимые изменения АМ альфа-волн при

увеличении ДП (изменения для СД не были статистически значимы). Из табл.4 следует, что в теменно-задневисочном отделе правополушарный сдвиг МПА альфа-волн при увеличении ДП связан с усилением альфа-ритма в правом полушарии, а в средневисочном отделе – с ослаблением альфа-волн в левом полушарии.

Таблица 4.

Значимые различия АМ альфа-ритма (Ме [LQ; UQ]) у правой 7-10 лет с разной длительностью пользования МТ.

Зона коры	1 группа (1'')	2 группа (2'')	3 группа	Уровень значимости
P4	42,28 [36,61; 70,18]	112,9 [81,59; 170,9]	136,8 [66,66; 209,0]	1-2, p=0,0003 1-3, p=0,006
T3	(11,96 [6,94; 16,51])	(7,36 [5,43; 11,98])		1''-2'', p=0,044
T6	32,37 [26,03; 52,71]	57,36 [37,34; 140,9]	77,0 [44,28; 106,5]	1-2, p=0,039 1-3, p=0,020

Для оценки возможного влияния сдвигов МПА альфа-ритма, вызванных хроническим односторонним воздействием ЭМИ МТ, на слухоречевую память, мы проанализировали корреляции между значениями Кас во всех областях коры и показателями памяти. Как показал анализ, количество воспроизведенных по памяти слов и скорость их воспроизведения коррелируют с Кас альфа-волн именно в теменном, средне- и задневисочном отделах (табл.5).

Таблица 5.

Корреляции параметров слухоречевой памяти с коэффициентами МПА альфа-ритма у младших школьников-правшей.

	Кас P3-P4	Кас T3-T4	Кас T5-T6
ОП3		-0,33 (0,032)	
ОП5			-0,32 (0,037)
Тсл2	-0,33 (0,029)		
Тсл3		-0,34 (0,024)	
Тсл4		-0,36 (0,018)	
Тсл5		-0,44 (0,003)	
ОП2-ОП1			-0,31 (0,044)

Примечание. ОП3, ОП5 – объем оперативной памяти, соответственно, в 3-м и 5-м воспроизведении слов. Тсл2 - Тсл5 – среднее время воспроизведения 1 слова в

соответствующем по порядку воспроизведении. ОП2-ОП1– прирост объема памяти, соответственно, во втором предъявлении по сравнению с первым.

Уменьшению Кас (сдвигу МПА в сторону преобладания альфа волн в правом полушарии) соответствует увеличение показателей объема слухоречевой памяти (ОП) и ее приростов в процессе запоминания, а также увеличение среднего времени (снижение скорости) воспроизведения слова. Увеличение объема памяти связано преимущественно с правополушарным сдвигом МПА альфа-волн в средне-задневисочной зоне, а снижение скорости воспроизведения слов – с правополушарным сдвигом в средневисочной и теменной зонах.

Межгрупповое сравнение подтвердило тенденцию к увеличению объема слухоречевой памяти при увеличении СД. Так у детей с СД выше медианного значения (2'' группа в табл.2) по сравнению с теми, у кого СД была ниже медианного значения (1'' группа в табл.2) объем памяти на 3-м этапе воспроизведения был значимо выше (9 [8; 10] и 8 [8; 9], соответственно, при $p=0,0498$).

Обсуждение результатов.

Проведенное исследование показало, что при увеличении длительности использования МТ более 2-х лет и суммарной дозы ЭМИ более 2,40-7,42 мВт*ч/см² у детей 7-10 лет наблюдается

смещение МПА альфа-ритма в сторону его преобладания в ипсилатеральном облучению (правом) полушарии в переднелобном, теменном, средне- и задневисочном отделах. В теменно-задневисочном отделе смещение МПА обусловлено правополушарным повышением АМ альфа-волн и, по-видимому, отражает непосредственное воздействие на него со стороны ЭМИ. Так в ряде исследований показано, что острое одностороннее воздействие радиоизлучения МТ вызывает изменения мощности альфа-волн преимущественно в ипсилатеральном полушарии как у взрослых [1, 2, 5], так и у детей [9]. Правополушарный сдвиг МПА в средневисочном отделе обусловлен снижением АМ альфа-волн в левом полушарии, что может быть связано с частой активацией левой средневисочной зоны при разговорах по МТ с помощью правого уха. На это указывает корреляция МПА в средневисочной зоне с длительностью пользования, а не с накопленной дозой ЭМИ.

Выявленные нами изменения МПА альфа-волн свидетельствуют, что при увеличении длительности и степени хронического воздействия радиоизлучения МТ происходит относительное повышения

активации левого полушария и снижение активации правого полушария. Это изменение МПА альфа-волн коррелирует с увеличением объема кратковременной слухоречевой памяти и снижением скорости воспроизведения слов на разных этапах запоминания. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования М. Foerster и соавт. [17]. Эти авторы показали, что подростки с высокой накопленной дозой радиоизлучения МТ отличаются более высокими показателями зрительно-вербальной памяти, но более низким качеством зрительно-пространственной памяти, особенно при использовании для разговоров правого уха. Эффекты ЭМИ на когнитивную деятельность у подростков [17], по-видимому, можно объяснить влиянием ЭМИ МТ на МПА. Так, выявленное нами снижение ЭЭГ-активации правого полушария при хроническом воздействии ЭМИ на правое ухо может быть причиной ухудшения зрительно-пространственной памяти у подростков, обнаруженное М. Foerster с соавторами. О преимущественном участии правого полушария, в частности его лобной и височной зон, в обеспечении процессов зрительно-пространственной памяти свидетельствуют данные фМРТ исследования подростков [20].

Выводы.

1. Увеличение длительности и суммарной дозы хронического одностороннего воздействия радиоизлучения мобильного телефона сопряжено с изменением МПА альфа-ритма ЭЭГ младших школьников в сторону преобладания альфа-волн в ипсилатеральном полушарии.

2. Значимые изменения МПА альфа-волн отмечаются в ЭЭГ переднелобной, теменной, средне- и задневисочных областей при увеличении длительности пользования телефоном более 2-х лет и суммарной дозы излучения более 2,40-7,42 мВт*ч/см².

3. Смещение МПА в теменно-задневисочной зоне обусловлено усилением альфа-активности в правом полушарии, а в средневисочной зоне - ослаблением альфа-волн в левом полушарии.

4. Степень МПА альфа-волн коррелирует с показателями кратковременной слухоречевой памяти: более выраженному правополушарному преобладанию альфа-волн соответствуют более высокие показатели объема памяти и более низкие значения скорости воспроизведения слов на разных этапах выполнения теста.

5. У детей с суммарной дозой радиоизлучения выше медианного значения (2,40 мВт*ч/см²) значимо повышен объем кратковременной

слухоречевой памяти на 3 этапе запоминания слов.

Литература

1. Curcio G., Ferrara M., Moroni F. et al. Is the brain influenced by a phone call? An EEG study of resting wakefulness; *Neurosci. Res.*; 2005; 53(3): 265–270.
2. Croft R.J., Hamblin D.L., Spong J. et al. The effect of mobile phone electromagnetic fields on the alpha rhythm of human electroencephalogram; *Bioelectromagnetics*; 2008; 29 (1): 1–10.
3. Croft R. J. Effect of 2G and 3G mobile phones on human alpha rhythms: Resting EEG in adolescent, young adults, and the elderly; *Bioelectromagnetics*; 2010; 31(6): 434–444.
4. Gaudin N. Iarc classifies radiofrequency electromagnetic fields as possibly carcinogenic to humans [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2011/pdfs/pr208_E.pdf (дата обращения: 30.05.2019).
5. Hinrikus H., Bachmann M., Lass J., Tuulik V. Effect of modulated at different low frequencies microwave radiation on human EEG; *Environmentalist*; 2009; 29(2): 215–219.
6. Maby E, Le Bouquin J. R., Faucon G. Short-term effects of GSM mobile phones on spectral components of the human electroencephalogram; *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*; 2006; 1: 3751–3754.
7. Perentos N., Croft R.J., McKenzie R.J., Cosic I. The alpha band of the resting electroencephalogram under pulsed and continuous radio frequency exposures; *IEEE Trans Biomed Eng*; 2013; 60(6):1702-1710.
8. Ghosn R., Yahia-Cherif L. Hugueville A. et al. Radiofrequency signal affects alpha band in resting electroencephalogram; *Journal of Neurophysiology*; 2015; 113(7): 2753-2759.
9. Вятлева О.А., Текшева Л.М., Курганский А.М. Физиолого-гигиеническая оценка влияния мобильных телефонов различной интенсивности излучения на функциональное состояние головного мозга детей и подростков методом энцефалографии; *Гигиена и санитария*; 2016; 95(10): 965-968.
10. Бецкий О.В., Лебедева Н.Н., Котровская Т.И. Динамика ЭЭГ-реакции человека при воздействии электромагнитного поля мобильного телефона в начальный период его использования; *Биомед. технологии и радиоэлектроника*; 2004; 8-9: 4-10.
11. El-Komey F. Effects of mobile phones radiation on the EEG and EMG of human users; *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*; 2005; 20: 177-195.
12. Arns M., van Luijelaar G., Sumich A. et al. The effect of mobile phone (GSM) use on brain function: "Slowed brain activity" in

- frequent mobile phone users; Environmental Health Perspectives; 2018; 126 (7):077007.
- International Journal of Neuroscience; 2007; 117: 1341-1360.
13. Kheifets L., Repacholy M., Saunders R., Deventer E.V. The sensitivity of children to electromagnetic fields; Pediatrics; 2005; 116(2): 303-313.
14. Martens L. Electromagnetic safety of children using wireless phones: a literature review; Bioelectromagnetics; 2005; Suppl 7: S133-137.
15. Coan J. A., Allen J.J.B. Frontal EEG asymmetry as a moderator and mediator of emotion; Biol Psychol; 2004; 67: 7–49.
16. Hall J.J., Neal T.J., Dean R.S. Lateralization of cerebral functions: The neuropsychology handbook. Third edition. New York: Springer; 2008.
17. Foerster M., Thielens A., Joseph W. et al. A Prospective cohort study of adolescents' memory performance and individual brain dose of microwave radiation from wireless communication; 18. Григорьев Ю.Г., Хорсева Н.И. Мобильная связь и здоровье детей: оценка опасности применения мобильной связи детьми и подростками: рекомендации детям и родителям. М: Экономика, 2014. – 230 с.
19. Истратова О.Н., Эксакусто Т.В. Психодиагностика: Коллекция лучших тестов. Ростов н/Д: Феникс, 2011. – 375с.
20. Nagel V.J., Herting M.M., Maxwell E.C. et al. Hemispheric lateralization of verbal and spatial working memory during adolescence; Brain and Cognition; 2013; 82: 58–68/
- Информация об авторах: **Вятлева Ольга Алексеевна** – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник НИИ Гигиены и охраны здоровья детей и подростков ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» МЗ РФ, Москва, olgavyat@mail.ru*

Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Медведев Р.Б., Лагода О.В., Танащян М.М.

СОПРЯЖЕННОСТЬ ДИНАМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ С КОННЕКТИВНОСТЬЮ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ФГБНУ Научный центр неврологии, Москва, Россия, fvf@mail.ru

10.25692/ASY.2019.13.3.004

Исследование проведено на 40 пациентах обоего пола (в возрасте 50–85 лет, средний возраст 64,3+/-1,1 года), с хроническими цереброваскулярными заболеваниями (дисциркуляторная энцефалопатия 1–2-й стадии). У больных ДЭ наблюдается инволюция межполушарных отношений, в результате которой латерализация когнитивных функций значительно снижается. Наблюдается большая вовлеченность структур правого полушария в когнитивную деятельность, чем у здоровых испытуемых. По-видимому, этот процесс носит компенсаторный характер, поскольку при большем УПП в правом полушарии, по сравнению с левым, у пациентов имеет место более высокая коннективность, по данным фМРТ покоя, и лучшая сохранность когнитивных функций, по тесту МоСа.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, нейровизуализация, фМРТ покоя, коннективность, когнитивные функции, тест МоСа

Fokin V.F., Ponomareva N.V., Konovalov R.N., Krotenkova M.V., Medvedev R.B., Lagoda O.V., Tanashyan M.M. CONNECTION OF DYNAMIC CHARACTERISTICS OF FUNCTIONAL INTERHEMISPHERIC ASYMMETRY WITH CONNECTIVITY IN PATIENTS WITH CHRONIC CEREBROVASCULAR DISEASES.

The study was conducted on 40 patients of both sexes (aged 50–85 years, average age 64.3 +/- 1.1 years), with chronic cerebrovascular diseases (CCD). In patients with CCD, there is an involution of interhemispheric relationships, as a result of which the lateralization of cognitive functions is significantly reduced. There is greater involvement of the structures of the right hemisphere in cognitive activity than in healthy subjects. Apparently, this process is of a compensatory nature, since with a higher DC potential in the right hemisphere, compared with the left one, patients have higher connectivity, according to resting fMRI, and better preservation of cognitive functions, according to the MoCa test.

Keywords: chronic cerebrovascular diseases, neuroimaging, resting MRI, connectivity, cognitive functions, Moka test, interhemispheric difference of DC potentials

Функциональная межполушарная асимметрия (ФМА) является динамической характеристикой работы симметричных нервных центров головного мозга. Вовлеченность правого или левого полушария в работу головного мозга в конкретный момент времени

зависит от множества факторов, в том числе от когнитивной деятельности, циркадианных ритмов, вегетативной регуляции, церебрального кровотока и многих других факторов. Существует большое количество работ, направленных на исследование

корреляций когнитивных и электрофизиологических характеристик с показателями динамической асимметрии. Одним из наиболее известных показателей динамической асимметрии является межполушарная разность уровня постоянного потенциала (УПП) в височных областях, подробно описанных ранее [1]. Эти данные указывают на существование сопряженности этого показателя с различными когнитивными процессами, а также с интегративным показателем, характеризующим общий уровень когнитивных функций, в частности, с так называемой Монреальской шкалой оценки когнитивных функций (MoCa) [2]. ФМА судя по ее оценкам при помощи физиологических и нейропсихологических маркеров снижается при старении, полушария головного мозга, за исключением может быть небольшого числа функций стремятся к функциональной эквипотенциализации [3]. Это относится в еще большей мере к больным с хронической сосудистой недостаточностью мозгового кровообращения – дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) [4,5]. Межполушарная разность УПП у испытуемых молодого и зрелого возраста указывает на преобладание УПП в левом полушарии, а пожилых и старых людей межполушарная разность УПП достоверно не отличается от нуля. В последнее время появился удобный инструмент исследования когнитивных функций на основе анализа BOLD сигналов, регистрируемых с помощью фМРТ

покоя, который позволяет оценить коннективность различных областей мозга в состоянии спокойного бодрствования [6]. Несмотря на то, что средние значения УПП по всем пациентам ДЭ достоверно не отличается от нуля, у конкретного больного может иметь место преобладание активности в правом или левом полушарии. Можно предполагать, что такие пациенты будут отличаться как по сохранности когнитивных функций, так и по коннективности. Поэтому целью настоящей работы была оценка различий коннективности при преобладании УПП в височных областях правого или левого полушария.

Методика

В исследование были включены 40 пациентов обоего пола (в возрасте 50–85 лет, средний возраст 64,3±1,1 года), с хроническими цереброваскулярными заболеваниями (дисциркуляторная энцефалопатия 1–2-й стадии). Диагноз ДЭ устанавливался в соответствии с классификацией сосудистых поражений головного и спинного мозга, разработанной в НИИ неврологии РАМН в 1985 г. при наличии основного сосудистого заболевания и рассеянных очаговых неврологических симптомов в сочетании с общемозговыми симптомами: головной болью, головокружением, шумом в ушах, снижением памяти, работоспособности и интеллекта. У пациентов регистрировалась артериальная гипертензия. При этом заболевании наблюдаются нарушения когнитивных функций,

больные отличались друг от друга, в основном, по количественным характеристикам нарушения памяти, работоспособности, раздражительности. У всех пациентов диагностировалась артериальная гипертония. Все пациенты были правшами, методика определения латерализации описана ранее [1]. Критерии исключения: деменция, выраженностью один балл и более по клинически-рейтинговой шкале деменции (Clinical Dementia Rating Scale), наличие в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения, черепно-мозговые травмы, тяжелая кардиальная, метаболическая (сахарный диабет 2-го типа) патология, почечная недостаточность, некомпенсированные нарушения функций щитовидной железы, противопоказания к проведению МРТ-исследования [4,5].

Психометрическое обследование. Всем испытуемым проводилась оценка когнитивных функций по Монреальской шкале (MoCo), которая разработана для скрининга когнитивных нарушений. По данному тесту пациенты набирали в среднем $25,3 \pm 1,4$ баллов. Приведенные значения показывают, что у больных обеих групп имели место достаточно легкие когнитивные нарушения (норма 26 - 30 баллов)[2].

Регистрация медленной электрической активности головного мозга (уровня постоянного потенциала - УПП). УПП у больных ДЭ измеряли на 5-канальном приборе «Нейроэнергокартограф» с помощью неполяризуемых

хлорсеребряных электродов. Активные электроды размещали на голове по схеме 10x20, референтный электрод – на запястье правой руки. Расположение электродов: вдоль сагиттальной линии – нижне-лобное (Fpz), центральное (Cz), затылочное (Oz) отведения; парасагиттально – височные отведения [T4(Td), T3(Ts)]. Определял разность УПП между Td и Ts [1].

Нейровизуализация. Всем обследуемым проводилась фМРТ покоя головного мозга в последовательности T2* для получения BOLD – сигнала на магнитно-резонансном томографе Magnetom Verio (Siemens, Germany) с величиной магнитной индукции 3,0 Тесла. Исследуемым предлагалась инструкция: максимально расслабиться, лежать спокойно с закрытыми глазами (для исключения стимулирования зрительного анализатора) и не думать ни о чем конкретном. МРТ-данные обрабатывались в программе SPM12 в среде MATLAB [6]. Для изучения коннективности использовалось приложение CONN-18b, в toolbox программы SPM-12. Оценивалась коннективность в различных нейросетях мозга, включая сеть пассивного режима работы мозга (СПРРМ) и лобно-теменные сети (ЛТС).

Проводилось сравнение коннективности в двух группах больных, отличающихся по знаку межполушарной разности УПП. В этих группах оценивалась достоверность различий по стандартизованному коэффициенту регрессии с поправкой на

множественность сравнений в программе CONN-18b.

Ультразвуковые методы. До и во время выполнения когнитивного обследования оценивалась линейная скорость систолического и диастолического кровотока во внутренней сонной (ВСА) и средней мозговой артерии (СМА). Цветовое дуплексное сканирование сонных, плечевых (ПА), а также СМА проводили на приборе Toshiba Viamo. Исследование характера, величины систолической линейной скорости кровотока (ЛСК) и индекса периферического сопротивления в сонных и плечевых артериях проводилось по общепринятой методике с помощью линейного датчика с частотой 5,0-12,0 МГц, ЛСК в средней мозговой артерии (СМА) регистрировали методом транскраниального дуплексного сканирования с помощью секторного датчика с частотой излучения 2,0 МГц. При исследовании СМА использовали транстемпоральное ультразвуковое окно. В режиме цветового доплеровского картирования визуализировали ствол

(M1-сегмент) СМА. Убедившись в четкой визуализации на всем протяжении идентифицированной артерии, помещали в просвет сосуда контрольный объем с последующей коррекцией угла между ультразвуковым лучом и потоком крови в сосуде (15-35 градусов).

Статистическая обработка. Использовался статистический пакет Statistica-12 для дисперсионного анализа и других методов вариационной статистики, а также приложения SPM-12 и CONN-18b в среде MATLAB для оценки коннективности. Коннективность и групповые различия коннективности оценивались с поправкой на множественность сравнений с учетом ошибки ложно-положительных результатов (FDR-false discovery rate).

Результаты

Межполушарная разность УПП в височных областях сопряжена с билатеральной разностью систолической и диастолической скоростями кровотока в правой и левой средними мозговыми артериями (СМА), Рис.1

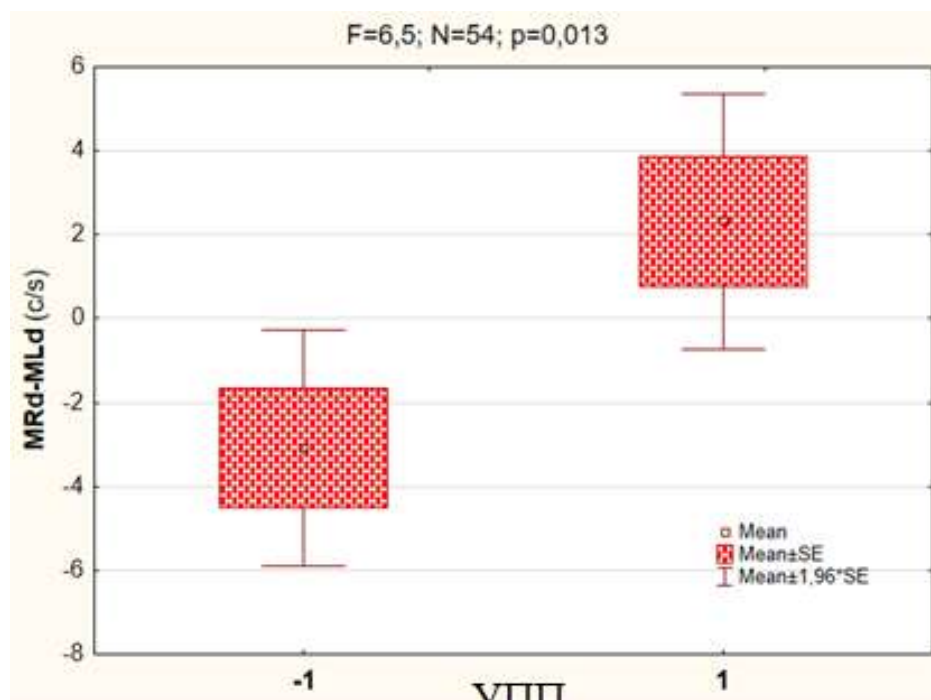


Рис.1. Сопряженность межполушарной разности УПП в височных областях с билатеральной разностью диастолической скорости кровотока в правой и левой средней мозговой артериями.

-1 – межполушарная разность УПП в височных областях меньше нуля, 1- межполушарная разность УПП в височных областях больше нуля. По оси ординат: билатеральная разность диастолической скорости кровотока в правой и левой СМА. Вверху над графиком характеристики дисперсионного анализа по ANOVA.

Сопряженность с разностью систолической скорости кровотока правой и левой СМА представлена близкими значениями: $F=6,4$, $N=54$, $p=0,014$.

Сопряженность межполушарной разности УПП с тестом МоСа также статистически значима ($F=4,9$; $N=72$; $p=0,014$). Корреляция также статистически значима (Рис.2).

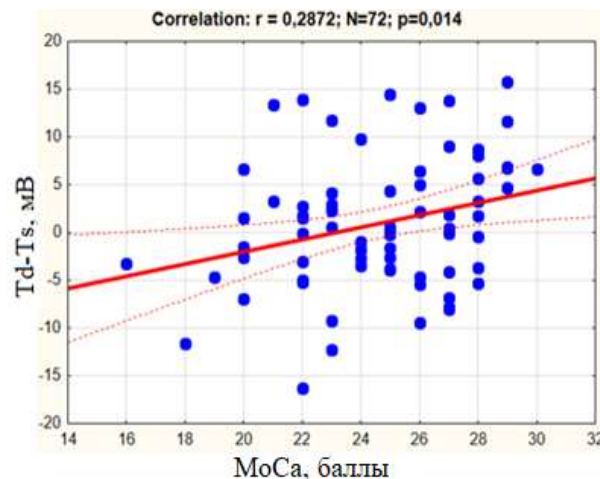


Рис.2 Корреляция теста МоСа с межполушарной разностью УПП в височных областях.

На Рис. 2 видно, что существует невысокая, но достоверная связь между более высокими баллами по шкале МоСа и положительными значениями межполушарной разности УПП.

Таким образом, при более высоких значениях УПП в правом полушарии интегративный уровень когнитивных функций по тесту МоСа выше. Естественно, можно ожидать, что

более высокими показателями по тесту МоСа будет выше. Действительно, оказалось, что в том случае, когда УПП был выше в правом полушарии, именно коннеktivность правого полушария с другими областями была достоверно выше, по сравнению с коннеktivностью этих образований у больных ДЭ с более высокими значениями УПП в левой височной области. Рис.3., Табл 1.

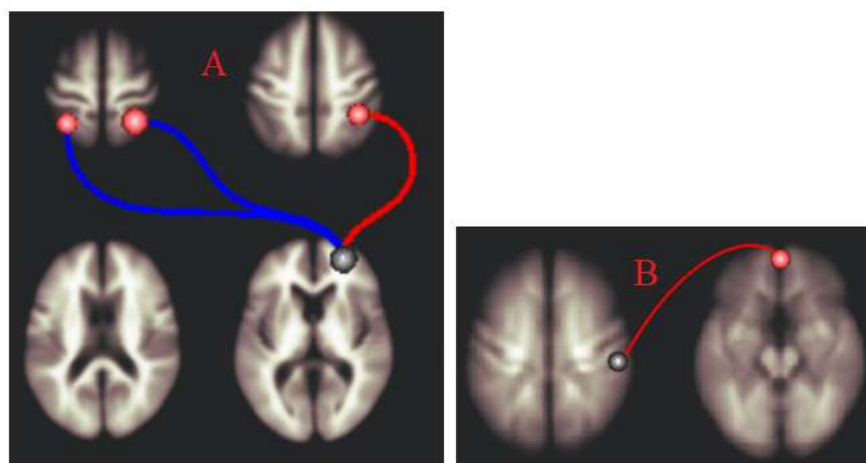


Рис. 3. Разность коннеktivности двух групп больных ДЭ, у которых УПП выше или ниже в височной области правого по сравнению с левым полушарием.

Более выраженная коннективность имеет место в структурах правого полушария (лобном полюсе - А и височной площадке -В). Красные линии – положительная корреляция, синии – отрицательная.

Различия имеют место в двух областях правого полушария: в лобном полюсе (А) и височной площадке (В), соответствующие

мишени приведены в Таблице. На Рис.3 показаны коннективности, которые по абсолютной величине выше при сравнении обеих групп испытуемых (в Таблице они выделены жирным шрифтом и курсивом)

Количественные статистические оценки приведены в Табл.

Таблица. Статистические показатели при сравнении коннективности в двух группах больных ДЭ

		бета			Т - критерий			р FDR		
Источники	Мишени	dT+	dT-	dT	dT+	dT-	dT	dT+	dT-	dT
FPr	rSPL	0,13	-0,16	0,29	3,18	-3,12	4,46	0,0138	0,0122	0,0114
	rDA	0,18	-0,06	0,24	5,07	-1,02	3,63	0,0003	0,4146	0,0496
	IPS									
	ISPL	-0,01	-0,22	0,21	-0,19	-5,16	3,60	0,9077	0,0003	0,0496
PITr	DMN	0,13	-0,12	0,25	3,76	-2,67	4,46	0,0061	0,0522	0,0117
	mPFC									

бета – нормированный коэффициент регрессии, р FDR – уровень значимости при оценке ложно-положительных решений. dT+ - группа больных с преобладанием УПП в правом полушарии; dT- - то же, но УПП выше в левом полушарии; dT – оценка разности статистических характеристик двух групп; r, l – правая, левая; DA –дорсолатеральная сеть внимания, IPS – интрапариетальная борозда; SPL – верхняя теменная (superior parietal) доля; FP – Frontal Polus (лобный полюс); PIT – planum temporale (височная площадка), DMN mPFC – сеть пассивного режима работы мозга, медиальная префронтальная кора (medial prefrontal cortex).

В группе dT+ наблюдается значимая положительная коннективность с учетом множественности сравнений, в группе dT- коннективность отрицательная (иногда используется термин антикорреляция). Во всех случаях, с учетом, знака коннективность выше в группе с положительными значениями УПП в правом полушарии, по сравнению со

второй группой, в которой значения УПП выше в левом полушарии.

Обсуждение результатов

Функциональные связи мозга сложны, требуют больших энергетических затрат, в частности, эффективного использования глюкозы, основного источника энергии мозга, а также кислорода. Предполагается, что области мозга с высокой степенью функциональной

коннективности более энергoeffективны, благодаря снижению потребления глюкозы и ее кислородному окислению. Однако, в настоящее время связь между функциональной коннективностью и потреблением энергии в мозге плохо изучена. Более высокая степень коннективности обусловлена ростом энергетического метаболизма, эта связь носит нелинейный характер. Базальный метаболизм (при отсутствии связности) сопровождается 30% утилизацией глюкозы в мозге, при спонтанной активности мозга и выраженной коннективности потребление составляет 70% от всей энергии, потребляемой мозгом. Энергетическая эффективность соединительных узлов коннективности выше для предклинья, мозжечка и подкорковых узлов, чем для кортикальных узлов. Поэтому при нейродегенеративных и сосудистых заболеваниях часто страдает корковая коннективность [7]. И глюкоза, и кислород поступают в мозг с током крови, поэтому неудивительна связь локального мозгового кровотока и коннективности [8]. В то же время локальный мозговой кровоток в известных пределах обусловлен движением крови по магистральным сосудам головы. Например, в работе [9] функциональная коннективность, определяемая по ЭЭГ, была связана с

интенсивностью кровотока по средней мозговой артерии. При стенозах СМА коннективность снижалась, а после реваскуляризации увеличивалась.

В большом количестве работ указывается на возрастное снижение функциональной асимметрии. По многим электрофизиологическим показателям (ЭЭГ, ВП, УПП) межполушарные различия сглаживаются, это происходит на фоне атрофических изменений в мозолистом теле, через которое осуществляются тормозные влияния на противоположное полушарие. Это приводит к тому, что процессы, преобладающие в молодом возрасте в правом или левом полушарии, например, вербальная память и пространственная память становятся равнополушарными [3]. В любом случае атрофия мозолистого тела способствует эквипотенциализации и растормаживанию правого полушария. Кроме того, уменьшение левополушарного контроля может способствовать большей вовлеченности правого полушария в процессы, которые в молодом возрасте присущи левому полушарию. Это может носить компенсаторный характер. По-видимому, этим объясняется тот факт, что более высокий УПП в правой височной области ассоциируется с более высокими баллами в тесте МоСа.

Многие нейросети имеют асимметричную структурно-функциональную организацию. Динамические асимметрии свойственны и нейросетям, таким как СПРРМ, фронто-париетальным и другим [10,11]. Под влиянием возраста меняется организация нейросетей, у больных дисциркуляторной энцефалопатии в СПРРМ также наблюдается асимметрия с преобладанием активных вокселей в правом полушарии. Это подтверждается и нашими данными о более высокой коннективности и когнитивной сохранности при преобладании УПП в правом полушарии.

Заключение

У больных ДЭ наблюдается инволюция межполушарных отношений, в результате которой латерализация когнитивных функций значительно снижается. Наблюдается большая вовлеченность структур правого полушария в когнитивную деятельность, чем у здоровых испытуемых. По-видимому, этот процесс носит компенсаторный характер, поскольку при большем УПП в правом полушарии, по сравнению с левым, у пациентов наблюдается более высокая коннективность, по данным фМРТ покоя, и лучшая сохранность когнитивных функций, по тесту МоСа.

Литература

1. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Технология исследования церебральной асимметрии. В кн.: М.А. Пирадов, С.Н. Иллариошкин, М.М. Танащян (ред.) Неврология XXI века. Диагностические лечебные и исследовательские технологии. Руководство для врачей. М.: АТМО, 2015; 3: 350–375.
2. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 53(4): 695–9. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.5322.
3. Cabeza R. Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults: The HAROLD Model. *Psychology and Aging.* 2002; 17(1): 85–100. DOI: 10.1037//0882-7974.17.1.85.
4. Танащян М.М., Максимова М.Ю., Домашенко М.А. Дисциркуляторная энцефалопатия. Путеводитель врачебных назначений. Терапевтический справочник. 2015; 2: 1–25.
5. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечения // *Consilium medicum.* 2007; № 8: 72-79.
6. Селиверстова Е.В., Селиверстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н. Реорганизация сети пассивного режима работы головного мозга у

- пациентов с болезнью Паркинсона: анализ индивидуальных компонент по данным фМРТ покоя. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2015; 9 (2): 4- 9.
7. Tomasi D., Wang G-J, Volkow ND. Energetic cost of brain functional connectivity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Aug 13; 110(33): 13642–13647.
8. Xia Liang, Qihong Zou, Yong He, Yihong Yang. Coupling of functional connectivity and regional cerebral blood flow reveals a physiological basis for network hubs of the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* v. 2013;110(5): 1929-1934.
9. Quandt F., Fischer F., Schröder J., et al. Normalization of reduced functional connectivity after revascularization of asymptomatic carotid stenosis *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2019; doi: 10.1177/0271678X19874338.
10. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Медведев Р.Б., Лагода О.В., Танашян М.М. Динамическая асимметрия сети пассивного режима работы мозга у больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Асимметрия.*-2019.- 13(1).- 51-57. DOI:10.25692/ASY.2019.13.1.004.
11. В.Ф. Фокин, Н.В. Пономарева, Р.Н. Коновалов, М.В. Кротенкова, Р.Б. Медведев, О.В. Лагода, М.М. Танашян. Асимметрия лобно-теменных нейросетей покоя у больных с хронической сосудистой энцефалопатией. *Асимметрия.* 2019; 13(2): 50-58. DOI: 10.25692/ASY.2019.13.2.006

Юбилей Ирины Николаевны Боголеповой



Ирина Николаевна Боголепова - руководитель лаборатории анатомии и архитектоники мозга Отдела исследования мозга Научного центра неврологии, в 1962 году окончила с отличием 1-й Московский медицинский институт им. Сеченова, в 1965 году защитила кандидатскую диссертацию "Онтогенез гипоталамуса человека", а в 1978 - докторскую диссертацию "Сравнительный онтогенез лимбических структур мозга человека и обезьян". В 1994 году Боголеповой И.Н. было присуждено звание профессор, в 2005 году избрана членом-корреспондентом РАМН, а в 2016 году - академиком РАН.

Профессор И.Н. Боголепова является крупным нейроморфологом, внесшим большой вклад в изучение мозга, способствующим плодотворному развитию отечественной нейрогистологии, обладающим широкой эрудицией и глубоким научным обобщением важнейших проблем науки о мозге.

Боголеповой И.Н. успешно разрабатывается новое направление по изучению морфологических основ функциональной межполушарной асимметрии мозга.

Боголепова И.Н. возглавляет школу нейрогистологов по изучению индивидуальной вариабельности мозга человека. В течение многих лет И.Н. Боголепова принимает

активное участие в развитии исследований единственной и уникальной в мире коллекции мозгов выдающихся людей.

Научная деятельность И.Н. Боголеповой характеризуется новаторством. Коллектив, руководимый профессором И.Н. Боголеповой, одним из первых в нашей стране включился в разработку и внедрение в нейрогистологию современных количественных методов с помощью использования компьютерной морфометрии.

Научные исследования Боголеповой И.Н. направлены на решение одной из актуальных проблем современной морфологии – структурных основ высших психических функций человека. Она создала новое направление по изучению гендерных различий структурной организации мозга мужчин и женщин. В результате проведенных исследований были получены принципиально новые факты, указывающие на большие особенности цитоархитектоники корковых и подкорковых формаций мозга мужчин и женщин.

Боголепой И.Н. присуще чувство нового, коллектив сотрудников под руководством Боголеповой И.Н. одним из первых включился в разработку комплексных цитоархитектонических и МРТ-исследований мозга человека, результатом чего явилась публикация научного труда «Архитектоника коры мозга человека: МРТ-атлас». Это первый отечественный МРТ-атлас, детально анализирующий все борозды и извилины мозга человека на непрерывных МРТ-изображениях в сагиттальной, коронарной и аксиальной плоскостях. Атлас имеет большое значение для дальнейшего развития исследований по функциональному картированию мозга человека и установлению точной локализации патологического очага.

Исследования Боголеповой И.Н. внесли большой вклад в изучение онтогенеза мозга. Она разрабатывает новые направления по исследованию пренатального и постнатального онтогенеза корковых и подкорковых структур лимбической системы мозга человека и приматов. Впервые в литературе был установлен ряд цитоархитектонических отличий, характеризующих структурную организацию и ход формирования мозга глухонемых людей.

Важное значение для медицины имеют труды И.Н. Боголеповой по изучению болезни Альцгеймера. И.Н. Боголеповой была выдвинута оригинальная гипотеза о принципах развития патоморфологических изменений в корковых и подкорковых структурах мозга при болезни Альцгеймера.

Научные труды И.Н. Боголеповой широко известны. Она является автором около 360 публикаций, автором многих книг и атласов. «Строение и развитие гипоталамуса человека» (1968), «Архитектоника волокон коры большого мозга человека» (в соавторстве, 1972), «Структурная асимметрия корковых формаций мозга человека» (в соавторстве, 2003), «История института мозга. Часть I. 1925—1945» (2004), методическое письмо «Использование системы интерактивного анализа изображений MOP-VIDEOPLAN в цитоархитектонических исследованиях мозга человека» (в соавторстве, 2003). И.Н. Боголеповой написаны 2 главы в 2 крупные зарубежные монографии:

"Principales of neurol aging" Elverer, Amsterdam (1997), "The Neurcongitions of language" совместно с Н. Uyling, L.Malofeeva, К. Lille, К. Amunz — Elverer, Amsterdam (1999).

И.Н. Боголеповой издана монография «Сравнительный онтогенез корковых формаций мозга человека и обезьян» (2005), монография "Цитоархитектоника мозга выдающихся людей" (в соавторстве, 2006), книга «Музей эволюции мозга НЦН РАМН» (2009), атлас «Архитектоника коры мозга человека: МРТ-атлас» (2010). И.Н. Боголепова входила в редакционную коллегию по изданию «Руководства по функциональной межполушарной асимметрии» (2009). В 2014 году издана в соавторстве монография «Мозг мужчины, мозг женщины». Была руководителем и ответственным исполнителем многих грантов РФФИ и международного русско-голландского гранта, а также совместных исследований с США и Германией.

За цикл работ по проблеме «Асимметрия мозга человека» И.Н. Боголеповой Л.И. Малофеевой в 2004 году был присужден диплом премии РАМН им. Б.И.Лаврентьева за лучшую научную работу в области гистологии.

Боголепова И.Н. ведет большую научно-организационную и общественную работу, является членом редколлегии журнала «Анатомии и гистопатологии», «Асимметрия», «Сложные системы» и других.

Редколлегия журнала «Асимметрия» желает Ирине Николаевне крепкого здоровья, дальнейших творческих достижений в изучении нейроморфологии, развитии Музея эволюции мозга и педагогической деятельности.