

DOI: 10.24835/1607-0763-2018-1-7-16

# Современные возможности функциональной магнитно-резонансной томографии в нейровизуализации

Беляевская А.А.<sup>1</sup>, Меладзе Н.В.<sup>2\*</sup>, Шария М.А.<sup>2</sup>, Устюжанин Д.В.<sup>2</sup>, Зашезова М.Х.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>2</sup> Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Modern possibilities of functional magnetic resonance imaging in neuroimaging

Belyaevskaya A.A.<sup>1</sup>, Meladze N.V.<sup>2\*</sup>, Sharia M.A.<sup>2</sup>, Ustyuzhanin D.V.<sup>2</sup>, Zashezova M.H.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>2</sup> Myasnikov A.L Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiological Centre, Moscow, Russia

Функциональная МРТ (фМРТ) в настоящее время стала одной из основных методик визуализации мозговой деятельности. Это единственная методика, которая позволяет провести анализ деятельности мозга, изучив активацию локального кровотока коры мозга в покое или в ответ на какие-либо стимулы. В настоящее время фМРТ не получила широкого клинического применения, хотя успешно используется в ведущих неврологических и нейрохирургических клиниках, а также в научных исследованиях, изучающих мозговую деятельность. Наиболее часто в клинической практике фМРТ применяется для предоперационного картирования основных функций перед нейрохирургическими вмешательствами, однако существуют и другие перспективные направления использования фМРТ.

В данной обзорной статье рассмотрены технические аспекты выполнения различных видов фМРТ и представлены возможности методики при различных неврологических заболеваниях.

**Ключевые слова:** функциональная магнитно-резонансная томография, BOLD-контраст.

**Ссылка для цитирования:** Беляевская А.А., Меладзе Н.В., Шария М.А., Устюжанин Д.В., Зашезова М.Х. Современные возможности функциональной магнитно-резонансной томографии в нейровизуализации. *Медицинская визуализация*. 2018; 22 (1): 7–16. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-1-7-16.

\*\*\*

Functional MRI has now become one of the main methods of brain activity imaging. This is the only technique that allows you to analyze brain activity by studying the activation of the local blood flow of the cerebral cortex at rest or in response to any stimulus. Currently, fMRI is not widely used

in routine clinical practice, although it has been successfully used in leading neurological and neurosurgical clinics, as well as in scientific research studies for brain activity evaluation. Main goal of using fMRI in clinical practice is preoperative mapping of the brain functions before neurosurgical interventions; however, there are other promising areas of fMRI.

This review paper describes the technical aspects of the various fMRI techniques and discusses the possibilities of fMRI in different neurological diseases.

**Key words:** functional magnetic resonance imaging, BOLD-contrast.

**Recommended citation:** Belyaevskaya A.A., Meladze N.V., Sharia M.A., Ustyuzhanin D.V., Zashezova M.H. Modern possibilities of functional magnetic resonance imaging in neuroimaging. *Medical Visualization*. 2018; 22 (1): 7–16. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-1-7-16.

\*\*\*

### Введение

Магнитно-резонансная томография (МРТ) на сегодняшний день занимает ведущее место среди методов диагностики патологии головного мозга. Методика МРТ получила широкое применение в клинической практике.

Функциональная МРТ (фМРТ) является одной из разновидностей МРТ. Она позволяет провести функциональный анализ деятельности мозга, изучив активацию коры мозга в покое или в ответ на какие-либо стимулы. Хотя методика фМРТ внедрена в ведущих неврологических и нейрохирургических клиниках нашей страны, ее место в кли-



нической практике до конца не определено. На данном этапе фМРТ – скорее экспериментальная методика, позволяющая получить новые научные данные в изучении такого сложного вопроса, как функционирование головного мозга.

Методика фМРТ основывается на понятиях нейроваскулярного взаимодействия и BOLD-контраста (blood oxygenation level dependent contrast – контраст, зависящий от степени насыщения крови кислородом). Считается, что активация нейронов мозга требует усиления локального кровотока на уровне микроциркуляции. Приток крови, богатой гемоглобином, можно зафиксировать с помощью специальных T2\*-взвешенных импульсных последовательностей, максимально чувствительных к минимальным неоднородностям поля, которые обусловлены притоком крови, содержащей железо в молекулах гемоглобина.

#### **История открытия методики**

В 1881 г. А. Mosso обнаружил взаимосвязь между нейрональной активацией и региональным мозговым кровотоком [1]. А в 1890 г. открытие экспериментально подтвердили С.С. Roy и С.С. Sherrington [2]. Эти открытия легли в дальнейшем в основу появления методики фМРТ.

В 1991 г. исследовательская группа под руководством J.W. Belliveau разработала технику функциональных исследований с помощью МРТ [3]. Исследователи подвергли обследуемых влиянию зрительной стимуляции с одновременным болюсным введением гадолинийсодержащего контрастного препарата, обуславливающего снижение сигнала на эхопланарных последовательностях вследствие динамических различий магнитной

восприимчивости крови и вещества мозга при прохождении болюса контрастного вещества через микроциркуляторное русло. Было показано увеличение объема мозгового кровотока в ответ на нейрональную активацию, вызванную зрительными стимулами. Ученым впервые удалось продемонстрировать изменение мозговой активности с помощью МРТ.

В начале 90-х годов XX века S. Ogawa и соавт. в исследовании на экспериментальных животных обнаружили, что изменение уровня насыщения крови кислородом приводит к изменениям контрастности на МР-изображениях. В основе этого феномена лежит тот факт, что дезоксигемоглобин по сравнению с оксигемоглобином обладает большими парамагнитными свойствами [4, 5]. Данная методика получила название “BOLD-контраст” и легла в основу исследования физиологии мозга при помощи МРТ.

В 1995 году S. Kim и соавт. опубликовали одну из первых статей о выявлении с помощью фМРТ активированных зон двигательной коры головного мозга в ответ на парадигму с движением пальцев [6].

В 1998 году T. Krings и соавт. опубликовали работу, посвященную исследованию сенсорной и двигательной коры у пациентов с локальной патологией головного мозга при двигательной активации рук, стоп и языка [7].

#### **Физические основы и принципы фМРТ**

При проведении фМРТ для получения анатомических данных используют стандартные T1- и T2-взвешенные изображения. T1-взвешенные изображения выполняются в режиме 3D для даль-

**Для корреспонденции\*:** Меладзе Нино Вахтанговна – 121500 Москва, Россия, ул. 3-я Черепковская, 15а. Тел.: +79161733656. E-mail: meladze\_nina@mail.ru

**Беляевская Алена Антоновна** – студентка медико-профилактического факультета по специальности “медицинская биофизика” ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва.

**Меладзе Нино Вахтанговна** – канд. мед. наук, лаборант-исследователь отдела томографии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ “НМИЦ кардиологии” Минздрава России, Москва.

**Шария Мераб Арчилович** – доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела томографии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ “НМИЦ кардиологии” Минздрава России, Москва.

**Устюжанин Дмитрий Владимирович** – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела томографии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва.

**Зашезова Марианна Хамидбиевна** – аспирант отдела томографии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ “НМИЦ кардиологии” Минздрава России, Москва.

**Contact\*:** Nino V. Meladze – 121500 Moscow, Russia, 3-rd Cherepkovskaya str. 15a. Phone: +79161733656. E-mail: meladze\_nina@mail.ru

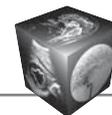
**Alena A. Belyaevskaya** – a student of the medical and preventive faculty, specializing in medical biophysics Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow.

**Nino V. Meladze** – cand. of med. sci., researcher in Tomography department, A.L. Myasnikov Russian cardiology Research Center, Moscow.

**Merab A. Sharia** – dokt. of med. sci., professor, Leading researcher, in Tomography department, A.L. Myasnikov Russian cardiology Research Center, Moscow.

**Dmitry V. Ustyuzhanin** – cand. of med. sci., researcher in Tomography department, A.L. Myasnikov Russian cardiology Research Center, Moscow.

**Marianna K. Zaszheva** – postgraduate student in Tomography department, A.L. Myasnikov Russian cardiology Research Center, Moscow.



нейшего отображения на них данных функциональных исследований. Кроме того, проводится сканирование в режиме функциональных T2\*-взвешенных изображений, которые позволяют оценить изменение мозгового кровотока. T2\*-взвешенные изображения выполняются в покое или с различными парадигмами, приводящими к активации зон головного мозга.

После обработки “сырых” данных функциональные карты накладываются на анатомические срезы и анализируются [8].

Как известно, в функционально активных участках головного мозга из-за активного потребления кислорода оксигенация крови ниже, чем в функционально неактивных зонах. При активации нейронов происходит усиление кровотока, вследствие чего дезоксигемоглобин, обладающий большими парамагнитными свойствами, чем оксигемоглобин [5], вымывается из тканей, а на смену ему приходит оксигенированная кровь, по магнитным свойствам схожая с окружающими тканями и практически не искажающая магнитное поле, – тогда возмущение поля уменьшается, сигнал не подавляется, мы видим его локальное усиление [9].

Количество артериальной крови, которая приходит в ответ на возбуждение нейронов, сильно превышает метаболическое потребление кислорода. Эта своего рода сверхкомпенсация оксигемоглобина ведет к изменению в соотношении оксигемоглобина и дезоксигемоглобина, что измеряется и является основой для BOLD- сигнала при фМРТ [10].

BOLD-контраст сам по себе не отражает степень активности нейронов. После генерации потенциала действия нейронам требуется большое количество аденозинтрифосфата (АТФ) для восстановления необходимой концентрации ионов внутри клетки [11]. Нейроны не имеют местного запаса энергии, вследствие чего нуждаются в постоянном поступлении из крови глюкозы и кислорода, являющихся материалами для синтеза АТФ. Активация нейронов может вызывать изменения в кровотоке, вследствие чего локально изменяется концентрация метаболитов, при этом общий уровень остается почти без изменений.

### **Методология фМРТ**

Существуют различные разновидности фМРТ. В стандартном исследовании фМРТ измерение функциональной активности коры головного мозга производится на фоне выполнения определенного задания по сравнению с его активностью в покое. Второй метод, фМРТ покоя, изучает функциональную активность коры головного мозга в покое, когда пациент не выполняет никаких задач (так называемая resting state fMRI) [12].

При проведении фМРТ с выполнением определенной парадигмы в зависимости от поставленных целей задания, которые выполняет испытуемый, могут быть различными: зрительными, когнитивными, моторными, речевыми и т.д. Существуют два основных типа представления стимулов в задании: в виде блоков – блок-дизайн (block-design) и в виде отдельных разрозненных стимулов – дискретный дизайн (event-related). Возможна комбинация обоих этих вариантов – смешанный дизайн [12]. Каждый тип предполагает наличие двух фаз – покоя и активного состояния. Чаще всего в клинической фМРТ используются парадигмы блок-дизайна. При выполнении блок-дизайна пациент чередует повторяющиеся друг за другом эпизоды активного состояния и покоя, чаще всего все это происходит продолжительности по времени [13].

При выполнении фМРТ в состоянии покоя исследуемый не выполняет никаких заданий и спокойно лежит в МР-томографе с закрытыми глазами; фМРТ покоя позволяет оценить низкочастотные (0,01–0,1 Гц) колебания BOLD-сигнала, основанного на изменении параметров гемодинамики.

Головной мозг – это сложная нейронная сеть. Было продемонстрировано, что в состоянии покоя функциональные сети головного мозга не являются «молчащими», а наоборот, характеризуются высокой спонтанной активностью, которая высоко коррелирует между различными его участками [14]. Данные участки могут быть расположены в разных отделах головного мозга, но функционировать одинаково, т.е. резонировать на одной частоте и образовывать целые “конгломераты” – так называемые сети покоя [15]. На изучение таких сетей и направлена фМРТ покоя.

Существует несколько методов для обработки фМРТ покоя, позволяющих оценить выраженность функциональных связей между различными участками головного мозга.

Анализ амплитуды низкочастотных колебаний (АНК) применяется для оценки региональной нейронной активности путем измерения суммарной мощности низких частот. Низкочастотные колебания, являющиеся BOLD-сигналами в состоянии покоя, оцениваются с помощью анализа независимых компонент (Independent Component Analysis), позволяющего вычлнить из суммарного BOLD-сигнала различные компоненты, представляющие собой карты с разложенным низкочастотным сигналом синхронно активирующихся участков серого вещества головного мозга. Этот метод обладает высоким уровнем надежности для выявления зон, входящих в состав сетей покоя головного мозга [15, 16].



### **Клиническое применение фМРТ**

В настоящее время фМРТ стала одной из ключевых методик визуализации мозговой деятельности. Наиболее широко в клинической практике фМРТ применяется для предоперационного картирования основных функций (двигательных, речевых) перед нейрохирургическими вмешательствами по поводу объемных образований головного мозга.

Одна из первых работ по фМРТ в России была выполнена в начале 2000-х годов исследовательской группой под руководством С.К. Тернового и была посвящена локализации и предоперационной диагностике различных опухолей головного мозга. В работе анализируются возможности применения фМРТ для оценки рисков неврологических и поведенческих нарушений при хирургическом лечении пациентов. Выявлено, что данные, полученные при фМРТ, в значительной мере влияют на тактику лечения пациентов и дают возможность избежать выраженных стойких нарушений в послеоперационном периоде [17]. Еще одним направлением, вызвавшим интерес у российских ученых, стало картирование функциональных зон головного мозга. Так, при исследовании пациентов с опухолями больших полушарий фМРТ позволила локализовать двигательную кору и зону Брока. Отмечается, что использование методики повлияло на дальнейшую тактику лечения больных [18]. Группа исследователей из НИИ нейрохирургии провела фМРТ-картирование речевых зон у пациентов с внутримозговыми опухолями. В ходе исследования больных с поражением височных и лобных долей было выявлено, что латерализация зоны Брока в большей степени зависит от локализации опухоли, а зоны Вернике – от индивидуальной организации речевой системы, в том числе и профиля функциональной асимметрии. Таким образом, метод фМРТ с речевыми парадигмами возможно использовать для определения локализации речевых зон по отношению к опухоли и прослеживания состояния больных с очаговыми поражениями мозга в динамике [19].

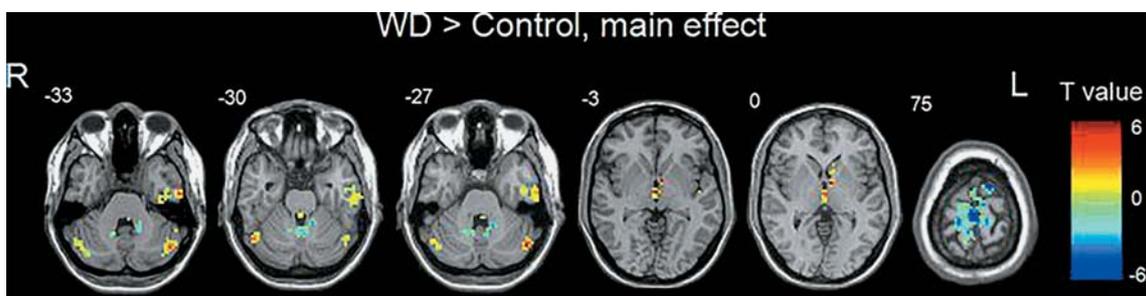
При изучении доминантности полушария по речи у больных с полушарными опухолями были получены следующие результаты: у одной группы пациентов зона Брока обнаружена слева, у другой – справа, также были выявлены двусторонняя активация мозга и отсутствие активности речевой зоны. Авторы связывают трудности обнаружения речевых зон при фМРТ у больных с нарушением сосудистой ауторегуляции в опухолевом полушарии, отеком и особенностями неоангиогенеза, которые уменьшают активность BOLD-сигнала. Двусторонняя активация при речевых нагрузках,

возможно, является отражением пластичности мозга при долго растущих опухолях. Полученные данные позволяют минимизировать последствия оперативного вмешательства [20].

Одним из перспективных направлений использования фМРТ является оценка эффективности реабилитации пациентов после инсульта. Появление ответа в виде активации коры головного мозга на новый исследуемый вид постинсультной реабилитации может позволить выявить эффект от восстановительной методики гораздо раньше, чем он станет явным в виде улучшения двигательной активности. Одной из инновационных методик реабилитации является использование виртуального скелета кисти, позволяющее выполнять тренировку проводящих путей мозга с помощью воображаемого движения. фМРТ может быть использована для оценки эффективности данного метода [21].

В работе Л.А. Добрыниной и соавт. в 2012 г. было показано, что применение фМРТ с парадигмой в виде пассивных движений указательным пальцем для исследования сенсомоторной системы больных с тяжелыми двигательными нарушениями при ишемическом инсульте позволяет судить о прогностическом значении того или иного паттерна активации сенсомоторной сети для восстановления пациента [22].

В совместной работе, выполненной в России учеными НИИ нейрохирургии и Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук 2015 г., было проведено фМРТ-картирование речевых функций у здоровых обследуемых и показано, что наряду с активацией речевых зон в левом полушарии происходит активация и их гомологов в правом полушарии. Также ученые отметили, что у исследуемых наблюдалась активация лимбической коры, подкорковых структур, островка, т.е. вовлечение в осуществление речевой функции больших территорий мозга [9, 23]. Работы с применением фМРТ, посвященные изучению восстановления речи после инсульта, подтверждают гипотезу ученых НИИ неврологии о динамической локализации функций как основы их реорганизации в случаях локального повреждения элементов функциональной системы [24]. Так, было показано, что компенсаторная активность правого полушария находится в обратной зависимости от степени восстановления поврежденной зоны левого полушария. Если отсутствует активация в зоне повреждения, то в аналогичной зоне правого полушария возрастает активация, и наоборот, чем быстрее и эффективнее идет восстановление зоны повреждения, тем менее выражена активность в правом полушарии в аналогичной зоне. Это позволило авторам сделать вывод, что



**Рис. 1.** Регионы с амплитудой низкочастотных колебаний (АНК) и разницей между группой пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова и группой контроля (здоровыми людьми). Красный цвет представляет собой более высокую АНК в группе пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова, чем в группе контроля, а синий цвет – более низкую (приведено по Hu X. и соавт. [27]).

реорганизация левополушарных структур более эффективна, чем компенсаторные возможности только правого полушария.

В настоящее время фМРТ также используется для обследования пациентов с рассеянным склерозом. фМРТ позволяет оценить распределение зон активации головного мозга при выполнении определенных заданий, а также провести корреляцию между анатомической локализацией, степенью повреждения и функциональной активностью с развитием компенсаторных механизмов. Так, в исследовании, выполненном в НИИ неврологии в 2001 г., при фМРТ у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом во время обострения с использованием двигательной парадигмы сгибания-разгибания II–V пальцев кисти были показаны разнонаправленные изменения активации контралатеральной первичной сенсомоторной коры. На основании полученных данных учеными был разработан метод прогнозирования восстановления нарушений мелкой моторики кисти после обострения рассеянного склероза [25].

В последнее время стремительно растет число функциональных нейровизуализационных исследований с использованием фМРТ у людей с депрессией. Депрессивные расстройства относятся к числу наиболее часто встречающихся видов психической патологии.

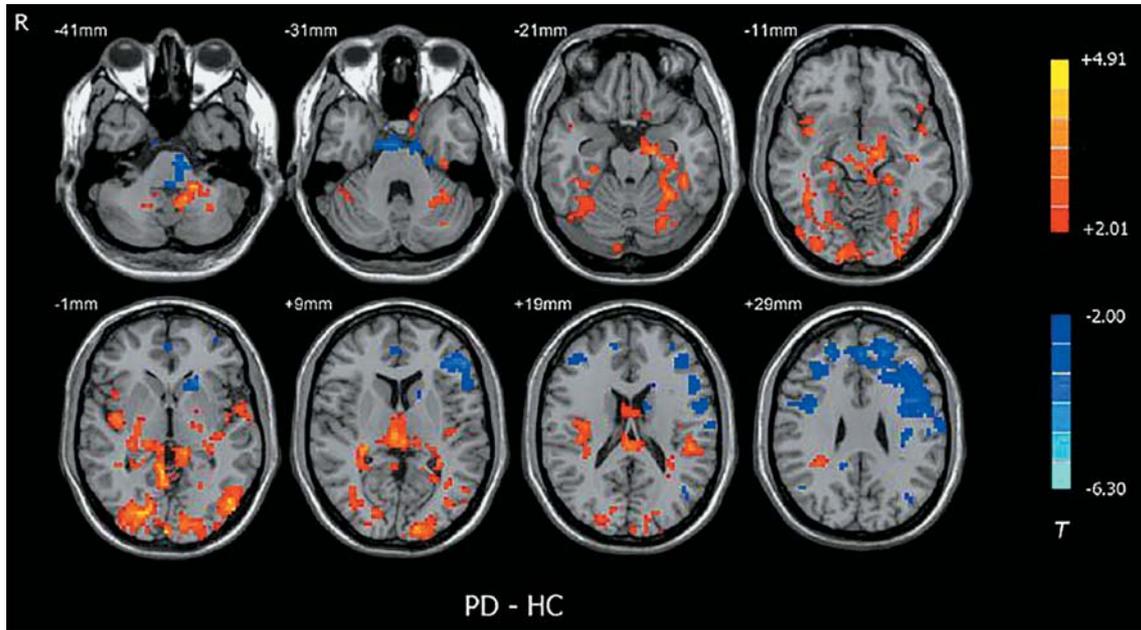
S. Palmer и соавт. (2015) исследовали пациентов с униполярным депрессивным расстройством, у которых выявляются различия между нейрональной активностью в различных регионах головного мозга, и здоровых людей. Полученные данные в целом согласуются с гипотезой о том, что униполярная депрессия характеризуется нарушениями деятельности множества участков мозга, вовлеченных в процессы формирования и контроля эмоций [26].

На сегодняшний день одним из востребованных направлений использования фМРТ являются нейродегенеративные заболевания.

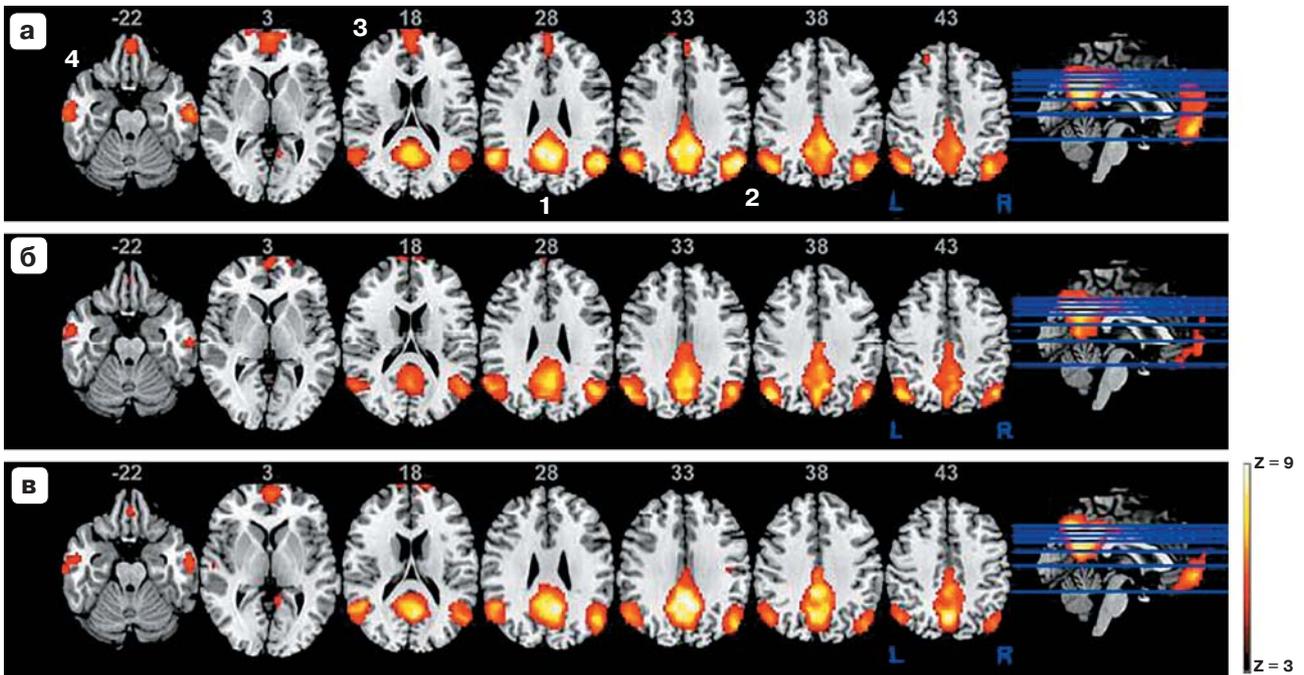
В исследовании, проведенном X. Hu и соавт. (2017), использовавшими данные АНК, предоставляющие дополнительную информацию о том, как болезнь поражает головной мозг, удалось выявить более полную картину о патологии болезни Вильсона–Коновалова. Исследование показало, что пациенты с болезнью Вильсона–Коновалова имели аномальную амплитуду спонтанных низкочастотных колебаний во многих областях мозга, в том числе мозжечке, нижней височной извилине, стволе мозга, базальных ганглиях и медиальной лобной извилине, с различными пространственными структурами (рис. 1). Эти результаты показывают определенную спонтанную нейронную активность в различных частях головного мозга в отличие от здоровых людей [27].

Болезнь Паркинсона – одно из часто встречающихся нейродегенеративных расстройств. Благодаря применению фМРТ покоя стало возможным оценивать функциональные изменения мозга при данной патологии. При болезни Паркинсона происходит поражение базальных ганглиев, что приводит к моторным нарушениям (тремор, изменение мышечного тонуса, непроизвольные движения). Изучив больных с болезнью Паркинсона, ученые выявили у них более низкую функциональную связь между субталамическим ядром, входящим в состав базальных ганглиев, и скорлупой по сравнению со здоровыми людьми (рис. 2). Этим можно объяснить нарушение походки и осанки у пациентов. Также была обнаружена более высокая функциональная связь между субталамическим ядром и зрительной корой. Предполагается, что такое изменение может играть компенсаторную роль у людей с болезнью Паркинсона [28].

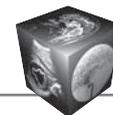
Болезнь Паркинсона характеризуется разными проявлениями, в том числе гипокинезией, ригидностью, тремором покоя и постуральными нарушениями. Клинические проявления болезни достаточно разнообразны и связаны с различными вариантами развития когнитивных нарушений.



**Рис. 2.** Карта мозга для сравнения функциональных связей в субталамическом ядре между группой больных болезнью Паркинсона и группой здоровых людей. Холодный цвет отражает более низкую функциональную связь у группы с болезнью Паркинсона, теплый – более высокую (приведено по Wang Z. и соавт. [28]).



**Рис. 3.** Сеть пассивного режима работы мозга у здоровых людей – контроль (а), больных с преобладающей ригидностью (б), больных с преобладающим тремором (в). Представлены результаты о различии активности у групп людей с разными клиническими проявлениями болезни Паркинсона, а также у группы здоровых людей. 1 – кора задней части поясной извилины, 2 – билатеральная нижняя теменная кора головного мозга, 3 – медиальная префронтальная кора/ передняя поясная кора, 4 – височная доля (приведено по Karunanayaka P.R. и соавт. [29]).



Наблюдение за больными болезнью Паркинсона показало, что пациенты с ригидностью более склонны к развитию мыслительных нарушений, чем пациенты, у которых преобладает тремор. Известно, что когнитивные расстройства при болезни Паркинсона могут быть связаны с изменением в сети пассивного режима работы мозга (СПРРМ). P.R. Karunanayaka и соавт. (2016) решили выяснить, как отличается целостность СПРРМ у пациентов с ригидностью и тремором. В результате было выявлено снижение активности в левой нижней теменной области и левой задней части поясной извилины коры головного мозга в СПРРМ у группы пациентов с ригидностью по сравнению с группой, в которой преобладал тремор, и с группой здоровых людей (рис. 3) [29].

В работе Е.В. Селиверстова и соавт., выполненной в России в 2015 г., было показано, что при болезни Паркинсона имеет место изменение, а возможно, и реорганизация паттерна активности в пределах сети пассивного режима работы головного мозга. Эти данные могут свидетельствовать как о текущем нейродегенеративном процессе, так и о наблюдающихся при этом компенсаторных явлениях нейропластичности. Выявленные изменения нейрональной активности потенциально могут являться биомаркерами нейродегенеративного процесса при болезни Паркинсона [30].

Болезнь Альцгеймера – быстро развивающееся дегенеративное заболевание головного мозга, влияющее на память, мышление, поведение и эмоции. Болезнь Альцгеймера – наиболее распространенная форма слабоумия и одна из главных социальных проблем в развитых странах мира. Возможность диагностики нейродегенеративных изменений еще до клинических проявлений крайне необходима для определения наиболее ранних очагов дистрофий головного мозга. На сегодняшний день фМРТ покоя широко применяется при исследовании болезни Альцгеймера. Восприятие информации, обработка и анализ (мышление), хранение (память), а также ее воспроизведение (речь) – все это в той или иной мере подвержено большому риску нарушения при возникновении болезни Альцгеймера. Появление когнитивных изменений является определяющим показателем для постановки диагноза. R. Nuttall и соавт. (2016) удалось визуализировать участки головного мозга, влияющие на развитие отрицательной динамики когнитивных функций. Исследовали ухудшение внутренних функциональных связей в крупнейших нейронных сетях мозга, в том числе и в режиме СПРРМ, ухудшение которых тесно связано с широким спектром когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера [31].

У больных болезнью Альцгеймера достаточно часто возникают депрессии из-за осознания необратимой прогрессирующей неполноценности своего мышления. Однако известно, что у людей с болезнью Альцгеймера, подверженных депрессии, идет более быстрое развитие не только структурных изменений головного мозга, но и когнитивных расстройств. S.J. Teipel и соавт. (2017) удалось установить снижение функционального соединения между дорсальной передней поясной извилиной и правой затылочной и правой язычной извилиной, которое может играть важную роль в патофизиологии депрессии при болезни Альцгеймера [32].

Одно из перспективных направлений использования фМРТ – изучение ответа головного мозга на стрессовое воздействие. В работах по изучению влияния стресса основное внимание уделяется активации вегетативной нервной системы. Для экспериментального моделирования стресса используются определенные типы воздействия, такие как беспокойство, напряжение, боль, которые вызывают реактивные изменения в вегетативной нервной системе.

L. Wang и соавт. (2017), используя фМРТ покоя при исследовании подростков с интернет-зависимостью, обнаружили снижение функциональных связей в сетях головного мозга, которые могут служить нейронной основой поведения неконтролируемого использования интернета [33]. Также было выявлено увеличение функциональной плотности соединения в состоянии покоя в областях мозга, участвующих в рабочей памяти, пространственной ориентации и обработки внимания. Предполагается, что такое увеличение может отражать компенсаторный механизм для поддержания нормального поведения подростков с зависимостью по сравнению со здоровой контрольной группой [34].

Еще одним примером применения фМРТ покоя при физиологической норме головного мозга человека является исследование функциональной анатомии таламуса в состоянии покоя путем применения анализа независимых компонент. Ученые определили 15 функционально различных таламических участков, которые отличались по размеру, им удалось охарактеризовать структурную связь в определении путей коры головного мозга. Также исследователи оценили проекции коры головного мозга, корковые и подкорковые схемы для каждого участка, которые представлены в соответствии с таламокортикальными картами [35].

Существует множество предположений о том, что заикание, в основе которого лежит развитие речевых расстройств, связано с тревожностью че-



ловека. Y. Yang и соавт. (2016) задались вопросом: активирует ли тревожность участки головного мозга, отвечающие за заикание. При помощи фМРТ во время выполнения задания “речь” (повторение трех слогов в течение некоторого времени в определенной последовательности) люди, которые заикаются, показали повышенную функциональную связность в правой миндалине с префронтальной извилиной по сравнению с контрольной группой. В покое были получены данные, показывающие более сильные функциональные связи между правой частью гиппокампа и левой орбитальной лобной извилиной, а также между левой частью гиппокампа и левой моторной областью у группы людей, страдающих нарушением речи, чем в контрольной группе. Результаты исследования указывают на повышенный уровень тревожности во время речи у группы заикавшихся людей, что может быть признаком, предрасполагающим к заиканию [36].

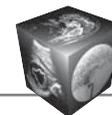
### Заключение

фМРТ является важной современной методикой нейровизуализации, которая позволяет визуализировать усиление локального мозгового кровотока и оценивать активацию нейронов головного мозга. На настоящий момент фМРТ не получила широкого клинического применения, хотя успешно используется в ведущих неврологических и нейрохирургических клиниках, а также в научных исследованиях, изучающих мозговую деятельность.

Как показывает анализ зарубежной и отечественной литературы, дальнейшее изучение возможного применения методики фМРТ у пациентов с различными расстройствами психики и неврологическими заболеваниями является крайне перспективным направлением лучевой диагностики. Для достижения наилучших результатов при планировании научных исследований с применением фМРТ для оценки активации головного мозга необходимо вовлечение не только врачей-рентгенологов, но и нейрофизиологов, биофизиков и клиницистов – неврологов или нейрохирургов.

### Список литературы

1. Mosso A. *Über den Kreislauf des blutes im menschlichen Gehirn*. Leipzig: Veit, 1881. 222 S.
2. Roy C.S., Sherrington C.S. On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *J. Physiol.* 1890; 11 (2): 85–108.
3. Belliveau J.W., Kennedy D.N., Jr., McKinstry R.C., Buchbinder B.R., Weisskoff R. M., Cohen M. S., Vevea J. M., Brady T.J., Rosen B.R. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*. 1991; 254: 716–719. <https://doi.org/10.1126/science.1948051>.
4. Ogawa S., Lee T.M., Nayak A.S., Glynn P. Oxygenationsensitive contrast in magnetic resonance imaging of rodent brain at high magnetic fields. *Magn. Reson. Med.* 1990; 14: 68–78. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910140108>.
5. Ogawa S., Menon R.S., Tank D.W., Menon R., Ellermann J. M., Kim S. G., Merkle H., Ugurbil K. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation – functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1992; 89: 5951–5955.
6. Kim S.-G., Jennings J.E., Strupp J.P., Andersen P., Ugurbil K. Functional MRI of human cortices during overt and imagined finger movements. *Int. J. Imaging Syst. Technol.* 1995; 6: 271–279. <http://dx.doi.org/10.1002/ima.1850060218>.
7. Krings T., Reul J., Spetzger U., Klusmann A., Roessler F., Gilsbach J. M., Thron A. Functional magnetic resonance mapping of sensory motor cortex for image-guided neurosurgical intervention. *Acta Neurochir.* 1998; 140 (3): 215–222. <https://doi.org/10.1007/s007010050088>.
8. Зашезова М.Х., Шария М.А., Устюжанин Д.В., Терновой С.К., Белькинд М.Б. Функциональная магнитно-резонансная томография в изучении центров нейрональной активации в ответ на психоэмоциональный стресс. *REJR.* 2017; 7 (1): 101–107. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2017-7-1-101-107>.
9. Кремнева Е.И., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Кадыков А.С., Боголепова И.Н., Белопасова А.В. Картирование речевых структур головного мозга у здоровых людей с помощью фМРТ. *Лучевая диагностика и терапия.* 2012; 2 (3): 65–72.
10. Беляев А., Пек Кюнг К., Бреннан Н., Холодный А. Применение функциональной магнитно-резонансной томографии в клинике. *REJR.* 2014; 1: 14–23.
11. Attwell D., Iadecola C. The neural basis of functional brain imaging signals. *Trends Neurosci.* 2002; 25 (12): 621–625. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(02\)02264-6](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(02)02264-6).
12. Пирадов М.А., Танашян М.М., Кротенкова М.В., Брюхов В.В., Кремнева Е.И., Коновалов Р.Н. Передовые технологии нейровизуализации. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2015; 9 (4): 11–18.
13. Vogomolny D.L., Petrovich N.M., Hou V.L., Peck K.K., Kim M.J., Holodny A. I. Functional MRI in the brain tumor patient. *Top. Magn. Reson. Imaging.* 2004; 15 (5): 325–335.
14. Buckner R.L., Vincent J.L. Unrest at rest: default activity and spontaneous network correlations. *Neuroimage.* 2007; 37 (4): 1091–1096. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.01.010>.
15. Doucet G., Naveau M., Petit L., Delcroix N., Zago L., Crivello F., Jobard G., Tzourio-Mazoyer N., Mazoyer B., Mellet E., Joliot M. Brain activity at rest: a multiscale hierarchical functional organization. *J. Neurophysiol.* 2011; 105: 2753–2763. <https://doi.org/10.1152/jn.00895.2010>.
16. McKeown M.J., Hansen L.K., T.J. Sejnowski, Independent Component Analysis of Functional MRI: What Is Signal and What Is Noise? *Curr. Opin. Neurobiol.* 2003; 13: 620–629. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2003.09.012>.
17. Терновой С.К., Сеницын В.Е., Морозов С.П., При- тыко А.Г., Симерницкий Б.П. Функциональная магнитно-резонансная томография в нейрохирургии супратенториальных опухолей головного мозга. *Современная онкология.* 2002; 4 (2): 5–10.
18. Терновой С.К., Сеницын В.Е., Евзиков Г.Ю., Морозов С.П., Холодов Б.В. Локализация моторной и речевой зон коры головного мозга с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2002; 11: 1412–1422.



19. Буклина С.Б., Баталов А.И., Фадеева А.М., Смирнов А.С., Горяинов С.А., Жуков В.Ю., Поддубская А.А., Огурцова А.А., Куликов А.С., Чумакова А.П., Пронин И.Н., Корниенко В.Н., Потапов А.А. Структура активации речевых зон у больных с внутримозговыми опухолями по данным функциональной магнитно-резонансной томографии в сопоставлении с локализацией опухоли и профилем функциональной асимметрии. *Журнал вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2015; 3: 60–68. <https://doi.org/10.17116/neiro201579360-68>.
20. Буклина С.Б., Подопригора А.Е., Пронин И.Н., Шишкина А.В., Болдырева Г.Н., Бондаренко А.А., Фадеева Л.М., Корниенко В.Н., Жуков В.Ю. Функциональные МРТ-исследования доминантности полушария по речи у больных с опухолями головного мозга. *Журнал вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2013; 5: 30–37.
21. Calvert G.A., Brammer M.J., Morris R.G., Williams S.C., King N., Matthews P. M. Using fMRI to study recovery from acquired dysphasia. *Brain and Language*. 2000; 71: 391–399.
22. Добрынина Л.А., Коновалов Р.Н., Кремнева Е.И., Кадыков А.С. МРТ в оценке двигательного восстановления больных с супратенториальными инфарктами. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012; 2: 4–10.
23. Болдырева Г.Н., Шарова Е.В., Жаворонкова Л.А., Челяпина М. В., Дубровская Л.П., Смирнов А.С., Трошина Е.М., Пронин И.Н., Корниенко В.Н. Сопоставление фМРТ-реакций мозга здоровых людей при активных, пассивных и воображаемых движениях рукой. *Медицинская визуализация*. 2015; 5: 100–112.
24. Боголепова И.Н., Малофеева Л.И. Гендерные особенности цитоархитектоники речедвигательных полей 44 и 45 мозга. *Морфология*. 2011; 140 (6): 19–24.
25. Кротенкова М.В., Кугоев А.И., Коновалов Р.Н., Трифанова В.А., Завалишин И.А., Переседова А.В. Магнитно-резонансная томография при рассеянном склерозе. *Медицинская визуализация*. 2001; 1: 62–66.
26. Palmer S.M., Crewther S.G., Carey L.M. A meta-analysis of changes in brain activity in clinical depression. *Front. Hum. Neurosci.* 2015; 14(8): 1045. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.01045>.
27. Hu X., Chen S., Huang C. B., Qian Y., Yu Y. Frequency-dependent changes in the amplitude flow-frequency fluctuations in patients with Wilson's disease: a resting-state fMRI study. *Metab. Brain Dis.* 2017; 32(3): 685–692. <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9946-3>.
28. Wang Z., Chen H., Ma H., Ma L., Wu T., Feng T. Resting-state functional connectivity of subthalamic nucleus in different Parkinson's disease phenotypes. *J. Neurol Sci.* 2016; 371: 137–147. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.10.035>.
29. Karunanayaka P.R., Lee E.Y., Lewis M.M., Sen S.K., Eslinger P.J., Yang Q. X., Huang X. Default mode network differences between rigidity- and tremor-predominant Parkinson's disease. *Cortex*. 2016; 81: 239–250. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.04.021>.
30. 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*. 2015; 2: 4–9.
31. Nuttall R., Pasquini L., Scherr M., Sorg C. Degradation in intrinsic connectivity networks across the Alzheimer's disease spectrum. *Alzheimer's Dement.* 2016; 5: 35–42. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2016.11.006>.
32. Teipel S.J., Wohler A., Metzger C., Grimmer T., Sorg C., Ewers M., Meisenzahl E., Klöppel S., Borchardt V., Grothe M. J., Walter M., Dyrba M. Multi center stability of resting state fMRI in the detection of Alzheimer's disease and amnesic MCI. *Neuroimage Clin.* 2017; 14: 183–194. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.01.018>.
33. Wang L., Shen H., Lei Y., Zeng L. L., Cao F., Su L., Yang Z., Yao S., Hu D. Altered default mode, fronto-parietal and salience networks in adolescents with Internet addiction. *Addict. Behav.* 2017; 70: 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2017.01.021>.
34. Du X., Yang Y., Gao P., Qi X., Du G., Zhang Y., Li X., Zhang Q. Compensatory increase of functional connectivity density in adolescents with internet gaming disorder. *Brain Imaging Behav.* 2016; 1 (6): 1901–1909. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9655-x>.
35. Kumar V.J., Van Oort E., Scheffler K., Beckmann C.F., Grodd W. Functional Anatomy of the Human Thalamus at Rest. *Neuro Image*. 2017; 147: 678–691. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.12.071>.
36. Yang Y., Jia F., Siok W.T., Tan L.H. The role of anxiety in stuttering: Evidence from functional connectivity. *Neuroscience*. 2016; 346: 216–225. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.11.033>.

## References

1. Mosso A. Uber den Kreislauf des blutes im menschlichen Gehirn. Leipzig: Veit, 1881. 222 S.
2. Roy C.S., Sherrington C.S. On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *J. Physiol.* 1890; 11 (2): 85–108.
3. Belliveau J.W., Kennedy D.N., Jr., McKintstry R.C., Buchbinder B.R., Weisskoff R. M., Cohen M. S., Vevea J. M., Brady T.J., Rosen B.R. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*. 1991; 254: 716–719. <https://doi.org/10.1126/science.1948051>.
4. Ogawa S., Lee T.M., Nayak A.S., Glynn P. Oxygenationsensitive contrast in magnetic resonance imaging of rodent brain at high magnetic fields. *Magn. Reson. Med.* 1990; 14: 68–78. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910140108>.
5. Ogawa S., Menon R.S., Tank D.W., Menon R., Ellermann J. M., Kim S. G., Merkle H., Ugurbil K. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation – functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1992; 89: 5951–5955.
6. Kim S.-G., Jennings J.E., Strupp J.P., Andersen P., Ugurbil K. Functional MRI of human cortices during overt and imagined finger movements. *Int. J. Imaging Syst. Technol.* 1995; 6: 271–279. <http://dx.doi.org/10.1002/ima.1850060218>.
7. Krings T., Reul J., Spetzger U., Klusmann A., Roessler F., Gilsbach J. M., Thron A. Functional magnetic resonance mapping of sensory motor cortex for image-guided neurosurgical intervention. *Acta Neurochir.* 1998; 140 (3): 215–222. <https://doi.org/10.1007/s007010050088>.
8. Zaszczova M.Kh., Shariya M.A., Ustyuzhanin D.V., Ternovoy S.K., Belkind M.B. Functional magnetic resonance imaging in the study of neuronal activation centers in response to psychoemotional stress. *REJR*. 2017; 7 (1): 101–107. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2017-7-1-101-107>. (In Russian)
9. Kremneva E.I., Konovalov R.N., Krotenkova M.V., Kadykov A.S., Bogolepova I.N., Belopasova A.V. Mapping speech structures of the brain in healthy people with fMRI. *Luhevaya diagnostika i terapiya*. 2012; 2 (3): 65–72. (In Russian)



10. Belyaev A., Peck Kyung K., Brennan N., Holodny A. Clinical application of functional magnetic resonance imaging. *REJR*. 2014; 1: 14–23. (In Russian)
11. Attwell D., Iadecola C. The neural basis of functional brain imaging signals. *Trends Neurosci*. 2002; 25 (12): 621–625. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(02\)02264-6](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(02)02264-6).
12. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Krotenkova M.V., Bryukhov V.V., Kremneva E.I., Konovalov R.N. Advanced technologies of neuroimaging. *Annali clinicheskoy i experimentalnoy neurologii*. 2015; 9 (4): 11–18. (In Russian)
13. Bogomolny D.L., Petrovich N.M., Hou B.L., Peck K.K., Kim M.J., Holodny A. I. Functional MRI in the brain tumor patient. *Top. Magn. Reson. Imaging*. 2004; 15 (5): 325–335.
14. Buckner R.L., Vincent J.L. Unrest at rest: default activity and spontaneous network correlations. *Neuroimage*. 2007; 37 (4): 1091–1096. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.01.010>.
15. Doucet G., Naveau M., Petit L., Delcroix N., Zago L., Crivello F., Jobard G., Tzourio-Mazoyer N., Mazoyer B., Mellet E., Joliot M. Brain activity at rest: a multiscale hierarchical functional organization. *J. Neurophysiol*. 2011; 105: 2753–2763. <https://doi.org/10.1152/jn.00895.2010>.
16. McKeown M.J., Hansen L.K., Sejnowski T.J., Independent Component Analysis of Functional MRI: What Is Signal and What Is Noise? *Curr. Opin. Neurobiol*. 2003; 13: 620–629. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2003.09.012>.
17. Ternovoy S.K., Sinitsyn V.E., Morozov S.P., Prityko A.G., Simernitsky B.P. Functional magnetic resonance imaging in neurosurgery of supratentorial tumors of the brain. *Sovremennaya oncologiya*. 2002; 4 (2): 5–10. (In Russian)
18. Ternovoy S.K., Sinitsyn V.E., Evzikov G.Yu., Morozov S.P., Holodov B.V. Localization of motor and speech zones of the cerebral cortex by means of functional magnetic resonance imaging. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal. im. I.M. Sechenova*. 2002; 11: 1412–1422. (In Russian)
19. Buclina S.B., Batalov A.I., Fadeeva A.M., Smirnov A.S., Goryainov S.A., Zhukov V.Yu., Poddubskaya A.A., Ogurtsova A.A., Kulikov A.S., Chumakova A.P., Pronin I.N., Kornienko V.N., Potapov A.A. Structure of activation of speech zones in patients with intracerebral tumors according to functional magnetic resonance imaging in comparison with tumor localization and the functional asymmetry profile. *Zhurnal voprosi neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko*. 2015; 3: 60–68. <https://doi.org/10.17116/neiro201579360-68>. (In Russian)
20. Buclina S.B., Podoprigena A.E., Pronin I.N., Shishkina A.V., Boldyreva G.N., Bondarenko A.A., Fadeeva L.M., Kornienko V.N., Zhukov V.Yu. Functional MRI studies of the dominance of the hemisphere in speech in patients with brain tumors. *Zhurnal voprosi neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko*. 2013; 5: 30–37. (In Russian)
21. Calvert G.A., Brammer M.J., Morris R.G., Williams S.C., King N., Matthews P. M. Using fMRI to study recovery from acquired dysphasia. *Brain and Language*. 2000; 71: 391–399.
22. Dobrynina L.A., Konovalov R.N., Kremneva E.I., Kadykov A.S. MRI in the assessment of motor recovery of patients with supratentorial infarcts. *Annali clinicheskoy i experimentalnoy neurologii*. 2012; 2: 4–10. (In Russian)
23. Boldyreva G.N., Sharova E.V., Zhavoronkova L.A., Chelyapina M.V., Dubrovskaya L.P., Smirnov A.S., Troshina E.M., Pronin I.N., Kornienko V.N. Comparison of fMRI reactions of the brain of healthy people with active, passive and imaginary hand movements. *Medical Visualization*. 2015; 5: 100–112. (In Russian)
24. Bogolepova I.N., Malofeeva L.I. Gender peculiarities of cytoarchitectonics of speech motor fields 44 and 45 of the brain. *Morphologiya*. 2011; 140 (6): 19–24. (In Russian)
25. Krotenkova M.V., Kugoev A.I., Konovalov R. N., Trifanova V.A., Zavalishin I.A., Peresedova A.V. Magnetic resonance imaging for multiple sclerosis. *Medical Visualization*. 2001; 1: 62–66. (In Russian)
26. Palmer S.M., Crewther S.G., Carey L.M. A meta-analysis of changes in brain activity in clinical depression. *Front. Hum. Neurosci*. 2015; 14(8): 1045. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.01045>.
27. Hu X., Chen S., Huang C. B., Qian Y., Yu Y. Frequency-dependent changes in the amplitude flow-frequency fluctuations in patients with Wilson's disease: a resting-state fMRI study. *Metab. Brain Dis*. 2017; 32(3): 685–692. <https://doi.org/10.1007/s11011-016-9946-3>.
28. Wang Z., Chen H., Ma H., Ma L., Wu T., Feng T. Resting-state functional connectivity of subthalamic nucleus in different Parkinson's disease phenotypes. *J. Neurol Sci*. 2016; 371: 137–147. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.10.035>.
29. Karunanayaka P.R., Lee E.Y., Lewis M.M., Sen S.K., Eslinger P.J., Yang Q. X., Huang X. Default mode network differences between rigidity- and tremor-predominant Parkinson's disease. *Cortex*. 2016; 81: 239–250. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.04.021>.
30. Seliverstova E.V., Seliverstov Yu.A., Konovalov R.N., Krotenkova M.V., Illarionishkin S.N. Reorganization of the network of passive mode of brain work in patients with Parkinson's disease. *Analisis individualnikh komponent*. 2015; 2: 4–9. (In Russian)
31. Nuttall R., Pasquini L., Scherr M., Sorg C. Degradation in intrinsic connectivity networks across the Alzheimer's disease spectrum. *Alzheimers Dement*. 2016; 5: 35–42. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2016.11.006>.
32. Teipel S.J., Wohler A., Metzger C., Grimmer T., Sorg C., Ewers M., Meisenzahl E., Klöppel S., Borchardt V., Grothe M. J., Walter M., Dyrba M. Multi center stability of resting state fMRI in the detection of Alzheimer's disease and amnesic MCI. *Neuroimage Clin*. 2017; 14: 183–194. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.01.018>.
33. Wang L., Shen H., Lei Y., Zeng L. L., Cao F., Su L., Yang Z., Yao S., Hu D. Altered default mode, fronto-parietal and salience networks in adolescents with Internet addiction. *Addict. Behav*. 2017; 70: 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2017.01.021>.
34. Du X., Yang Y., Gao P., Qi X., Du G., Zhang Y., Li X., Zhang Q. Compensatory increase of functional connectivity density in adolescents with internet gaming disorder. *Brain Imaging Behav*. 2016; 1 (6): 1901–1909. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9655-x>.
35. Kumar V.J., Van Oort E., Scheffler K., Beckmann C.F., Grodd W. Functional Anatomy of the Human Thalamus at Rest. *Neuro Image*. 2017; 147: 678–691. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.12.071>.
36. Yang Y., Jia F., Siok W.T., Tan L.H. The role of anxiety in stuttering: Evidence from functional connectivity. *Neuroscience*. 2016; 346: 216–225. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.11.033>.

Поступила в редакцию 30.11.2017.  
Принята к печати 12.01.2018.

Received on 30.11.2017.  
Accepted for publication on 12.01.2018.