

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ИЗУЧЕНИИ ЦЕНТРОВ НЕЙРОНАЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ В ОТВЕТ НА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ СТРЕСС

Зашезова М.Х.¹, Шария М.А.¹, Устюжанин Д.В.¹, Терновой С.К.^{1,2},
Белькинд М.Б.¹

Ф

ункциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) является важным исследовательским инструментом, который применяется для изучения локальных участков активности коры головного мозга в ответ на различные стимулы. В виду своего высокого пространственного разрешения, неинвазивности и отсутствия необходимости дополнительного контрастирования методика фМРТ довольно быстро получила широкое распространение в области неврологии. В последние годы фМРТ активно используется для исследования активации головного мозга во время процессов, связанных с познавательной и эмоциональной деятельностью. Определенные типы воздействия на человека (такие как боль, тактильное раздражение) вызывают реактивные изменения в вегетативной нервной системе, и могут быть использованы в качестве экспериментальных при изучении влияния стресса. ФМРТ с использованием экспериментальных моделей стрессовых ситуаций поможет обеспечить понимание механизмов влияния стресса. Информация о переводе психоэмоционального стресса в физиологические изменения имеет важное значение, так как открывает перспективы создания маркеров уязвимости и индивидуального лечения, а также способствует созданию новых стратегий и мероприятий, направленных на профилактику заболеваний.

1 - Институт клинической кардиологии им А.А. Мясникова ФГБУ «Российского кардиологического научно-производственного комплекса» Минздрава России.
2 - ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).
г. Москва, Россия.

Ключевые слова: функциональная магнитно-резонансная томография, нейроваскулярное взаимодействие, BOLD-контраст, психоэмоциональный стресс.

Контактный автор: Зашезова Марианна Хамидбиевна, maryann013@mail.ru

Для цитирования: 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. DOI:10.21569/2222-7415-2017-7-1-101-107.

Статья получена: 09.02.2017 Статья принята: 27.02.2017

FUNCTIONAL MRI SIGNAL CHANGES IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN RESPONSE TO PSYCHOEMOTIONAL STRESS

Zashezova M.Kh.¹, Shariya M.A.¹, Ustyuzhanin D.V.¹, Ternovoy S.K.^{1,2}, Belkind M.B.¹

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) is an important research tool, which is widely used to study the regional activity patterns of the cerebral cortex in response to a variety of tasks. fMRI procedure quickly became widespread in neurology because of its high spatial resolution, non-invasiveness and absence of contrast injection requirement. In recent years, fMRT is actively used to study the brain activation, associated with cognitive and emotional processing. Some types of tasks, typically evoking pain, anxiety, elicit reactive changes in autonomic nervous state that can be used as experimental challenges for studying stress. Functional imaging studies of experimental challenges provide insight into brain mechanisms mediating psychoemotional stress responses. The information on the transfer of psychoemotional stress to physiological changes is important, as it opens up prospects for creating vulnerability markers and individual treatment, and promotes the creation of new strategies and activities aimed at preventing diseases.

1 - Federal establishment "Cardiology research center" Ministry of Health of Russian Federation.
2 - I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia.

Keywords: functional magnetic resonance imaging, neurovascular interaction, BOLD-contrast, psychoemotional stress.

Corresponding author: Zashezova M.Kh., maryann013@mail.ru.

For citation: Zashezova M.Kh., Shariya M.A., Ustyuzhanin D.V., Ternovoy S.K., Belkind M.B. Functional mri signal changes in the central nervous system in re-sponse to psychoemotional stress. REJR. 2017; 7 (1):101-107. DOI:10.21569/2222-7415-2017-7-1-101-107.

Received: 09.02.2017 Accepted: 27.02.2017

Психоэмоциональный стресс является фактором риска ряда заболеваний, занимающих ведущую роль в структуре заболеваемости и смертности в настоящее время [1, 2]. Кроме того, эмоциональные нарушения встречаются у многих пациентов, перенесших инфаркт миокарда или ишемический инсульт [3, 4]. Стандартные методы лучевой диагностики не позволяют визуализировать влияние стресса на головной мозг [5]. Новые возможности для изучения головного мозга в ответ на стрессовое воздействие предоставляет функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ).

ФМРТ представляет собой разновидность магнитно-резонансной томографии, которая визуализирует зоны нейрональной активации в ответ на предъявляемые стимулы. При этом фМРТ не позволяет напрямую увидеть электрическую активацию нейронов, а осуществляет это косвенно, через локальное изменение кровотока. В основе метода лежат два основных понятия: нейроваскулярное взаимодействие и BOLD-контраст.

История открытия и основные принципы фМРТ.

Взаимосвязь между нейрональной активацией и региональным кровотоком впервые обнаружил в 1881 г. итальянский физиолог Angelo Mosso, а к 1890 году Чарльз Рой и Чарльз Шеррингтон экспериментально доказали изменение локального кровотока в ответ на активацию близлежащих нейронов [5, 6]. В результате проведенных работ выяснилось, что существует сложная последовательность взаимосвязанных реакций, которые протекают в нейронах, окружающей глии и эндотелии стенки сосудов, которые обуславливают потребность активированных нейронов в большем количестве кислорода и питательных веществ. Эти изменения гемодинамики используются в современной фМРТ для оценки нейрональной активации. Возможным это стало благодаря другому научному открытию.

В 1990 г. Ogawa с соавт. обнаружили, что изменения уровня насыщенности крови кислородом ведут к изменениям контрастности на

МР-изображениях у животных [7, 8]. В основе этого феномена лежит тот факт, что дезоксигемоглобин по сравнению с оксигемоглобином обладает большими парамагнитными свойствами [9]. Энергообеспечение активированных нейронов коры в течение первых 5 минут происходит за счет анаэробного гликолиза, увеличивается транспорт глюкозы из капилляров в нервную ткань – возрастает перфузия. Соотношение оксигемоглобина и дезоксигемоглобина увеличивается, а относительное содержание дезоксигемоглобина в капиллярах и венах снижается. Локальное снижение концентрации дезоксигемоглобина во время активации нейронов ведет к повышению интенсивности сигнала на T2*-взвешенных эхо-планарных и градиентных последовательностях [10]. Методика получила название BOLD-контраст (blood-oxygenation-level-dependent, дословно – контраст, зависящий от уровня оксигенации крови) и положила начало новой эпохе функциональной нейровизуализации.

Применение фМРТ.

К настоящему времени фМРТ стала доминирующей методикой для визуализации мозговой деятельности. В отличие от однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) при проведении фМРТ отсутствует необходимость использования радиоизотопов и маркировки специальных молекул (воды, глюкозы, аналогов нейротрансмиттеров). ОФЭКТ и ПЭТ используют абсолютные измерения метаболической активности и предоставляют информацию о нейронной функции с более высоким временным, но с гораздо меньшим пространственным разрешением.

К настоящему времени фМРТ широко используется в клинической практике: при планировании нейрохирургических вмешательств по поводу объемных образований головного мозга, для изучения функциональной реорганизации коры при демиелинизирующих заболеваниях, болезни Альцгеймера, в период реабилитации после острого нарушения мозгового кровообращения [11 - 17].

Ограничения и недостатки фМРТ.

При планировании эксперимента с применением фМРТ необходимо учитывать основные ограничения и недостатки метода. К ним в первую очередь относятся наличие у обследуемых противопоказаний, общих для всех МРТ исследований (установленный кардиостимулятор, ферромагнитные импланты, кровоостанавливающие клипсы сосудов головного мозга и прочие).

Кроме того, существуют дополнительные ограничения фМРТ:

- технические: повышенные требования к степени однородности магнитного поля и настройке радиочастотных катушек;
- потребность в дополнительных технических приборах для предъявления заданий: визуальных, звуковых, тактильных;
- невозможность стандартизации предъявляемых заданий;
- большая восприимчивость к артефактам (магнитной восприимчивости, движения обследуемого) при сравнении со стандартными МР-исследованиями.

Перед проведением фМРТ необходимо учитывать любые факторы, воздействующие на гемодинамику и нейроваскулярное взаимодействие и, как следствие, на BOLD-контраст (окклюзии и стенозы магистральных артерий головы, прием вазоактивных препаратов).

Особое значение имеет тщательное планирование эксперимента, правильный подбор парадигмы и активирующего воздействия – все задания должны быть воспроизводимы и выполнимы всеми участниками. Тяжелое состояние пациента, детский или пожилой возраст в определенных случаях могут выступать в качестве ограничений к проведению фМРТ.

Функциональная МРТ в изучении влияния стресса.

Интересным направлением использования фМРТ является изучение ответа головного мозга на стрессовое воздействие. Однако мало исследований проводится в этом направлении, не так много публикаций на эту тему можно встретить в отечественной и зарубежной литературе на сегодняшний день. Во многом это связано с методологическими проблемами воспроизведения эксперимента, а также с практическими сложностями интерпретации полученных данных, дифференцировки участков истинной активации в ответ на стресс от физиологического шума.

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.

Одним из наиболее ранних примеров изучения ответа головного мозга на острую стрессовую реакцию был эксперимент фМРТ с задержкой дыхания.

В 2002 году Karleyton C. Evans и др. при помощи фМРТ на здоровых добровольцах показали активацию передней островковой и передней поясной коры, участков крыши мозга, мозжечка, миндалевидного тела, таламуса и базальных ганглиев в ответ на острую нехватку кислорода (рис. 1) [18].

Тогда впервые было сделано предположение, что островковая кора имеет важное значение в восприятии состояния одышки.

В качестве экспериментальных стресс-тестов они использовали пробу Вальсальвы, упражнения с максимально глубоким вдохом и изометрическую физическую нагрузку [19]. В результате были обнаружены зоны активации в области околосредоводопроводникового серого вещества и ядер шва (рис. 2).

Любопытными оказались результаты исследования, проведенного в 2009 году в Лондоне. Harrison N.A. с соавторами, опираясь на результаты исследований, проведенных на животных, предположили наличие психологических и эмоциональных поведенческих расстройств у людей с активными соматическими заболеваниями. На добровольцах было проведено двойное слепое рандомизированное исследование по изучению особенностей активации головного мозга на фМРТ при выполнении Струп-теста у пациентов с острой воспалительной реакцией, вызванной вакцинацией против брюшного тифа. В ходе исследования обнаружили, что в группе пациентов с острой воспалительной реакцией, в отличие от контрольной группы, определяются дополнительные зоны активации коры в дорсолатеральных отделах правой лобной доли и передних отделах поясной извилины (рис. 3) [20]. Ученые сделали вывод, что существует прямая взаимосвязь между активацией передней части поясной извилины с вегетативной регуляцией сердечно-сосудистой системы.

Подобные данные были получены в результате других фМРТ исследований с регистрацией изменений артериального давления, с одновременной регистрацией ЭКГ во время выполнения когнитивных задач [21, 22]. Ученые не только регистрировали активацию этой зоны во время стрессовых воздействий. На трех пациентах была продемонстрирована обратная связь: у людей с очаговым поражением передней части поясной извилины отмечалось притупление вегетативного возбуждения сердечно-сосудистой системы к аналогичному стрессовому воздействию.

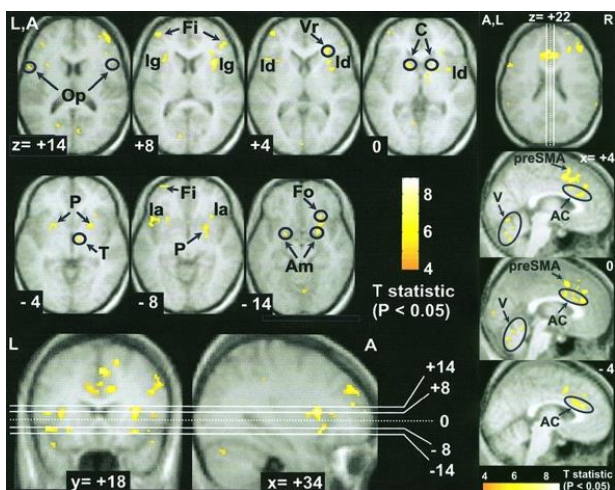


Рис. 1 (Fig. 1)

Рис. 1. Функциональная МРТ. Карты активации головного мозга в ответ на острую нехватку кислорода (Karleyton C. Evans и др., 2002 г.) [18].

Am – миндалевидные тела; С – головки хвостатых ядер; Fi – нижняя лобная извилина; Fo – глазничная часть нижней лобной извилины; Ia, Id, Ig – островковая доля (agranular, dysgranular, granular); Op – покрышечная часть нижней лобной извилины; P – скорлупа; Т – таламус; Vr – восходящая ветвь латеральной борозды.

Fig. 1. Functional MRI. Brain activation areas in response on acute air hunger (Karleyton C. Evans et al., 2002) [18].

Am - amygdala; C - nucleus caudatus; Fi - gyrus frontalis inferior; Fo - pars orbitalis gyrus frontalis inferior; Ia, Id, Ig - insula (agranular, dysgranular, granular); Op - pars opercularis gyrus frontalis inferior; P - Putamen; T - thalamus; Vr - ramus ascendens sulcus lateralis.

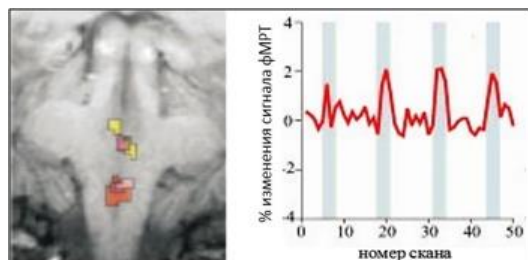


Рис. 2 а (Fig. 2 а)

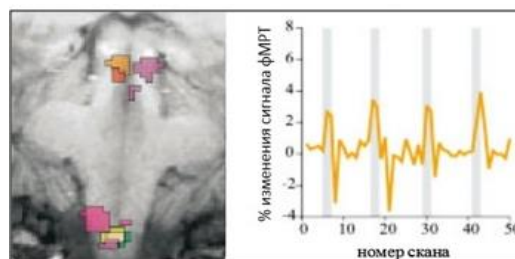


Рис. 2 б (Fig. 2 б)

Рис. 2. Функциональная МРТ. Стволовые центры активации в ответ на разные стресс-задачи (Topolovec J.C. и др., 2004 г.) [19].

а – в ответ на изометрическую физическую нагрузку наблюдалась активация ядер шва; б – в ответ на пробу Вальсальвы отмечалась активация околоводопроводникового серого вещества.

Fig. 2. Functional MRI. Stem activation centers in response to various stress tasks (Topolovec J.C. et al., 2004) [19].

а – raphe nuclei activation in response to isometric exercise; б – activation periaqueductal gray in response to the Valsalva manoeuvre.

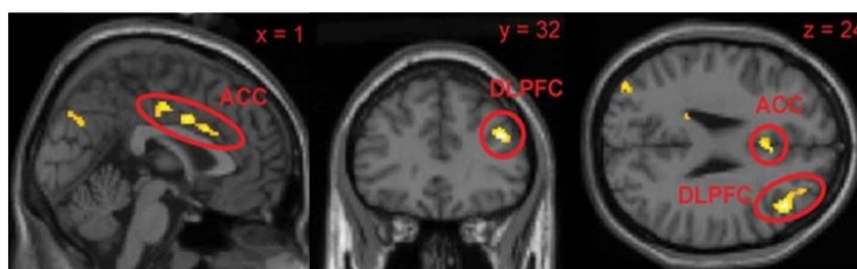


Рис. 3 (Fig. 3)

Fig. 3. Functional MRI. Areas activation in response to Stroop Test in patients with inflammatory complications after typhoid vaccination (Harrison N.A. et al., 2009) [20].

Activation zones were observed in dorsolateral prefrontal cortices (DLPF) and anterior cingulate cortices (ACC).

Рис. 3. Функциональная МРТ. Зоны активации головного мозга в ответ на выполнение Струп-теста у пациентов с воспалительной реакцией после вакцинации против брюшного тифа (Harrison N.A. и др., 2009 г.) [20].

Зоны активации отмечались в дорсолатеральных отделах правой лобной доли (DLPF – dorsolateral prefrontal cortices) и передних отделах поясной извилины (ACC – anterior cingulate cortices.).

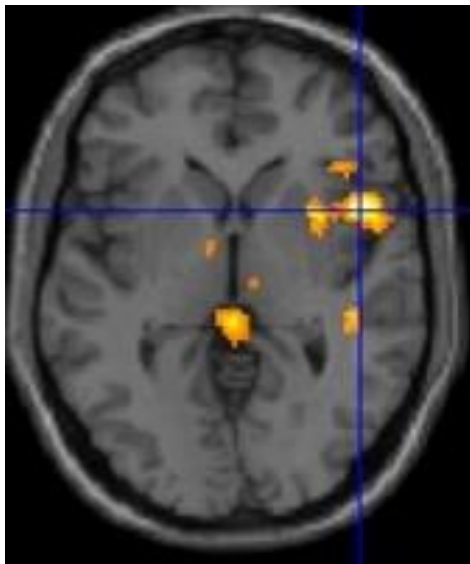


Рис. 4 а (Fig. 4 а)

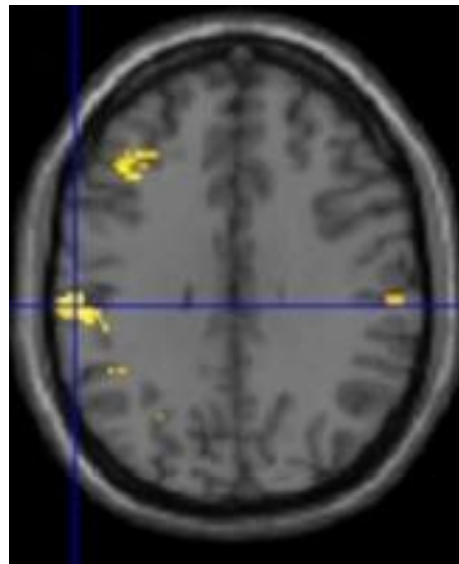


Рис. 4 б (Fig. 4 б)

Рис. 4. Функциональная МРТ. Зоны активации головного мозга в ответ на тактильное воздействие электрическим импульсом (собственное наблюдение) [24].

Определялись зоны значимой активации в области левого островка (а) и прецентральной извилине правого полушария (б).

Fig. 4. Functional MRI. Areas activation in response to electricity stimulation (own observation) [24].

Activation zones were observed in the left hemisphere insula (a) and precentral gyrus of the right hemisphere (b).

Результаты этих работ согласуются с результатами ПЭТ-исследования, опубликованного в 2000 году, по изучению нейронных центров регуляции сердечно-сосудистой системы. Для вегетативной активации в качестве стрессорного воздействия в эксперименте использовали изометрические физические упражнения и сложные арифметические вычисления, при выполнении которых наблюдалось увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД). Полученные данные сопоставлялись с контрольными данными мозговой активности в отсутствие влияний. При этом были выявлены зоны активации в передней части поясной извилины, правой островковой коре и варолиевом мосту [23].

В нашей стране первые результаты фМРТ исследования зон активации головного мозга в ответ на стрессовое воздействие были получены в институте клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова в 2016 г. В исследование были включены 34 добровольца мужского пола. В качестве стрессового воздействия использовался электрический тактильный раздражитель. При

выполнении фМРТ было выявлено две зоны значимой активации: в левом полушарии островка и в области коры прецентральной извилины правого полушария (рис. 4) [24].

Заключение.

Функциональная магнитно-резонансная томография по праву является важной современной методикой нейровизуализации в виду высокого пространственного разрешения, неинвазивности и отсутствия необходимости дополнительного контрастирования. Правильно спланированное и проведенное исследование, с учетом всех ограничений, позволяет успешно использовать фМРТ для изучения нейрональной активации в ответ на стрессовое воздействие. Полученные в ходе вышеописанных экспериментов результаты имеют большое значение и могут быть использованы для изучения роли стресса в патогенезе различных заболеваний.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список литературы:

1. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART

study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 937-952. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.

2. Акимова Е.В., Каюмова М.М., Гакова Е.И., Смазнов В.Ю.,

Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Ассоциации ишемической болезни сердца с некоторыми психосоциальными факторами риска в мужской популяции 25-64 лет. *Кардиология*. 2012; №12: 12-16.

3. Alsen P., Eriksson M. Illness perceptions of fatigue and the association with sense of coherence and stress in patients one year after myocardial infarction. *J Clin Nurs*. 2016; 25: 526-33. DOI: 10.1111/jocn.13088.

4. Starchina Y.A., Parfenov V.A., Chazova I.E., Sinitsyn V.E., Pustovitova T.S., Kolos I.P., Ustyuzhanin D.V. Cognitive function and the emotional state of stroke patients on antihypertensive therapy. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2007; 37 (1): 13-17. DOI: 10.1007/s11055-007-0143-z.

5. Основы лучевой диагностики и терапии. Национальное руководство. Главный редактор тома С.К. Терновой. Москва, 2013. Сер. Национальные руководства по лучевой диагностике и терапии. Главный редактор серии С.К. Терновой.

6. Mosso A. *Über den Kreislauf des blutes im menschlichen Gehirn*. Leipzig: von Veit. 1881.

7. Roy C.S., Sherrington C.S. On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *J Physiol*. 1890; 11 (1-2): 85-108.

8. Ogawa S., Lee T.M., Nayak A.S., Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance imaging of rodent brain at high magnetic fields. *Magn. Reson. Med*. 1990; 14: 68-78.

9. Ogawa S., Menon R.S., Tank D.W. et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation – functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1992; 89: 5951-5955.

10. Pauling L., Coryell C.D. The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 1936; 22: 210-216.

11. Hoppel B.E., Weisskoff R.M., Thulborn K.R., Moore J.B., Kwong K.K., Rosen B.R. Measurement of regional blood oxygenation and cerebral hemodynamics. *Magn. Reson. Med*. 1993; 30: 715–723.

12. Practice guideline for the performance of functional magnetic resonance imaging of the brain (fMRI). ACR practice guideline. American College of Radiology. 2007; 3: 153– 156.

13. Беляев А., Пек Кюнг К., Бреннан Н., Холодный А. Применение функциональной магнитно-резонансной томографии в клинике. *Russian electronic journal of radiology*. 2014; 1: 14-23.

14. Куликова С.Н., Переседова А.В., Кротенкова М.В., Брюхов В.В., Трифонова О.В., Завалишин И.А. Динамическое исследование реорганизации коры и структуры проводящих

путей при ремиттирующем рассеянном склерозе с парезом кисти. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014; 1: 22-29.

15. Wang K., Liang M., Wang L., Tian L., Zhang X., Li K., Jiang T. Altered functional connectivity in early Alzheimer's disease: a resting-state fMRI study. *Hum. Brain Mapp*. 2007; 28: 967-978. DOI: 10.1007/s12264-014-1489-1.

16. Diamond E.L., Miller S., Dickerson B.C., Atri A., DePeau K., Fenstermacher E. et al. Relationship of fMRI activation to clinical trial memory measures in Alzheimer disease. *Neurology*. 2007; 69: 1331-1341. DOI: 10.1212/01.wnl.0000277292.37292.69.

17. Mintzopoulos D., Khanicheh A., Konstas A.A., Astrakas L.G., Singhal A.B., Moskowitz M.A., et al. Functional MRI of Rehabilitation in Chronic Stroke Patients Using Novel MR-Compatible Hand Robots. *Open Neuroimag J*. 2008; 2: 94–101. DOI: 10.2174/1874440000802010094.

18. Evans K.C., Banzett R.B., Adams L., McKay L., Frackowiak R.S., Corfield D.R. BOLD fMRI Identifies Limbic, Paralimbic, and Cerebellar Activation During Air Hunger. *Journal of Neurophysiology* Published. 2002; 88: 1500-1511.

19. Topolovec J.C., Gati J.S., Menon R.S., Shoemaker J.K., Cechetto D.F. Human cardiovascular and gustatory brainstem sites observed by functional magnetic resonance imaging. *J Comp Neurol*. 2004; 471(4): 446-61. DOI: 10.1002/cne.20033.

20. Harrison N.A., Brydon L., Walker C., Gray M.A., Steptoe A., Dolan R.J., Critchley H.D. Neural origins of human sickness in interoceptive responses to inflammation. *Biol Psychiatry*. 2009; 66 (5): 415-22. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.03.007.

21. Gianaros P.J., Derbyshire S.W., May J.C., Siegle G.J., Gamalo M.A., Jennings J.R. Anterior cingulate activity correlates with blood pressure during stress. *Psychophysiology*. 2005; 42: 627-635. DOI: 10.1111/j.1469-8986.2005.00366.x.

22. Critchley H.D., Mathias C.J., Josephs O., O'Doherty J., Zanini S., Dewar B.K., et al. Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence. *Brain*. 2003; 126: 2139-52. DOI: 10.1093/brain/awg216.

23. Critchley H.D., Corfield D.R., Chandler M.P., Mathias C.J., Dolan R.J. Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: a functional neuroimaging investigation in humans. *J Physiol*. 2000; 523: 259–270. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00259.x.

24. Zaszczova M., Ustyuzhanin D., Konovalov R., Ternovoy S. K. Functional MRI signal changes in the central nervous system in response to emotional stress. *ECR 2016; Poster No.: C-1292*. DOI: 10,1594/ecr2016/C-1292.

References:

1. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 937-952. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.

2. Akimova E.V., Kayumov M., Gakova E.I., Smaznov V.Y., Gafarov V.V., Kuznetsov V.A. Association of coronary heart disease with some of psychosocial risk factors in the male population aged 25-64. *Cardiology*. 2012; №12: 12-16 (in Russian).

3. Alsen P., Eriksson M. Illness perceptions of fatigue and the association with sense of coherence and stress in patients one year after myocardial infarction. *J Clin Nurs*. 2016; 25: 526-33.

DOI: 10.1111/jocn.13088.

4. Starchina Y.A., Parfenov V.A., Chazova I.E., Sinitsyn V.E., Pustovitova T.S., Kolos I.P., Ustyuzhanin D.V. Cognitive function and the emotional state of stroke patients on antihypertensive therapy. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2007; 37(1): 13-17. DOI: 10.1007/s11055-007-0143-z.

5. Basics of radiology and therapy. National manual. The main reviewer Ternovoy S.K. Moscow, 2013 (in Russian).

6. Mosso A. *Über den Kreislauf des blutes im menschlichen Gehirn*. Leipzig: von Veit. 1881.

7. Roy C.S., Sherrington C.S. On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *J Physiol*. 1890; 11 (1-2): 85-108.

- 8.Ogawa S., Lee T.M., Nayak A.S., Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance imaging of rodent brain at high magnetic fields. *Magn. Reson. Med.* 1990; 14: 68-78.
- 9.Ogawa S., Menon R.S., Tank D.W. et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation – functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1992; 89: 5951-5955.
- 10.Pauling L., Coryell C.D. The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. *Proc.Natl. Acad. Sci.* 1936; 22: 210-216.
- 11.Hoppel B.E., Weisskoff R.M., Thulborn K.R., Moore J.B., Kwong K.K., Rosen B.R. Measurement of regional blood oxygenation and cerebral hemodynamics. *Magn. Reson. Med.* 1993; 30: 715–723.
- 12.Practice guideline for the performance of functional magnetic resonance imaging of the brain (fMRI). ACR practice guideline. American College of Radiology. 2007; 3: 153– 156.
- 13.Belyaev A., Peck Kyung K., Brennan N., Kholodny A. Clinical application of functional magnetic resonance imaging, Russian electronic journal of radiology. 2014; 1: 14-23 (in Russian).
- 14.Kulikova S.N., Peresedova A.V., Krotenkova M.V., Bryukhov V.V., Trifonov O.V., Zavalishin I.A. Longitudinal cortex reorganization and white matter tracts structural changes analysis in relapsing-remitting multiple sclerosis patient with hand palsy. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2014; 1: 22-29 (in Russian).
- 15.Wang K., Liang M., Wang L., Tian L., Zhang X., Li K., Jiang T. Altered functional connectivity in early Alzheimer's disease: a resting-state fMRI study. *Hum. Brain Mapp.*, 2007; 28: 967-978. DOI: 10.1007/s12264-014-1489-1.
- 16.Diamond E.L., Miller S., Dickerson B.C., Atri A., DePeau K., Fenstermacher E. et al. Relationship of fMRI activation to clinical trial memory measures in Alzheimer disease. *Neurology.* 2007; 69: 1331-1341. DOI: 10.1212/01.wnl.0000277292.37292.69.
- 17.Mintzopoulos D., Khanicheh A., Konstas A.A, Astrakas L.G., Singhal A.B., Moskowitz M.A., et al. Functional MRI of Rehabilitation in Chronic Stroke Patients Using Novel MR-Compatible Hand Robots. *Open Neuroimag J.* 2008; 2: 94–101. DOI: 10.2174/1874440000802010094.
- 18.Evans K.C., Banzett R.B., Adams L., McKay L., Frackowiak R.S., Corfield D.R. BOLD fMRI Identifies Limbic, Paralimbic, and Cerebellar Activation During Air Hunger. *Journal of Neurophysiology* Published. 2002; 88: 1500-1511.
- 19.Topolovec J.C., Gati J.S., Menon R.S., Shoemaker J.K., Cechetto D.F. Human cardiovascular and gustatory brainstem sites observed by functional magnetic resonance imaging. *J Comp Neurol.* 2004; 471(4): 446-61. DOI: 10.1002/cne.20033.
- 20.Harrison N.A., Brydon L., Walker C., Gray M.A., Steptoe A., Dolan R.J., Critchley H.D. Neural origins of human sickness in interoceptive responses to inflammation. *Biol Psychiatry.* 2009; 66 (5): 415-22. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.03.007.
- 21.Gianaros P.J., Derbyshire S.W., May J.C., Siegle G.J., Gama-lo M.A., Jennings J.R. Anterior cingulate activity correlates with blood pressure during stress. *Psychophysiology.* 2005; 42: 627-635. DOI: 10.1111/j.1469-8986.2005.00366.x.
- 22.Critchley H.D., Mathias C.J., Josephs O., O'Doherty J., Zanini S., Dewar B.K., et al. Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence. *Brain.* 2003; 126: 2139-52. DOI: 10.1093/brain/awg216.
- 23.Critchley H.D., Corfield D.R., Chandler M.P., Mathias C.J., Dolan R.J. Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: a functional neuroimaging investigation in humans. *J Physiol.* 2000; 523: 259–270. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00259.x.
- 24.Zashezova M., Ustyuzhanin D., Konovalov R., Ternovoy S. K. Functional MRI signal changes in the central nervous system in response to emotional stress. *ECR 2016; Poster No.: C-1292.* DOI: 10,1594/ecr2016/C-1292.