

Обзоры

© ДАМУЛИН И.В., 2017

УДК 616.8-031.81

Дамулин И.В.

СИСТЕМНАЯ ПСИХОНЕВРОЛОГИЯ: ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА КОННЕКТОМ

ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119021, г. Москва;
ГБУЗ «Московский Клинический Научный Центр» Департамента здравоохранения г. Москвы, 111123, г. Москва

♦ В обзорной статье рассматриваются современные аспекты структурной и функциональной деятельности центральной нервной системы. Подчеркивается значение концепции коннектома, построение которого основывается на результатах функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) и заключается в выделении определенных церебральных регионов (областей), оценке связей между этими регионами и детальном анализе сети этих связей. При этом в настоящее время в области нейронаук все большее значение придается не функциональной сегрегации (специализации тех или иных областей головного мозга), а функциональной интеграции, в том числе и на синаптическом уровне. Подчеркивается глобальный принцип функционирования головного мозга — достижение цели (передачи информации) с минимальными энергетическими затратами. Рассматриваются факторы, влияющие на функционирование коннектома. Анализируется изменение этой структуры при старении. Приводятся данные об индивидуальных и гендерных различиях в организации коннектома. Делается вывод о том, что полученные в настоящее время данные позволяют выделить отдельное направление в области нейронаук — системную психоневрологию, которая объединяет в себе и клинические дисциплины, и методы нейровизуализации, и математические подходы. Именно подобный комплексный подход открывает новые возможности для изучения деятельности столь сложно организованной системы, как головной мозг.

Ключевые слова: структурная и функциональная организация головного мозга; коннектом; активность головного мозга в состоянии покоя; методы функциональной нейровизуализации; системная психоневрология.

Для цитирования: Дамулин И.В. Системная психоневрология: основные факторы, влияющие на коннектом. *Российский медицинский журнал*. 2017; 23(5): 263—269. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-5-263-269>

Для корреспонденции: Дамулин Игорь Владимирович, доктор мед. наук, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119021, Москва; ведущий научный сотрудник ГБУЗ «Московский Клинический Научный Центр ДЗМ», 111123, г. Москва, E-mail: damulin@mmascience.ru

Damulin I.V.

THE SYSTEMIC PSYCHO-NEUROLOGY: MAIN FACTORS EFFECTING CONNECTOME

The I.M. Sechenov first Moscow state medical university of Minzdrav of Russia, 119992, Moscow, Russian Federation;
The Moscow clinical research center of the Moscow health department, 111123, Moscow, Russian Federation

♦ The review considers actual aspects of structural and functional functioning of central nervous system. The significance of concept of connectome is emphasized. The constructing of connectome is based on the results of functional magnetic resonance imaging and consists in selecting of particular cerebral regions (areas), evaluating relationships between these regions and minute analysis of network of these relationships. At that, nowadays in neurosciences even more significance is attached not to functional segregation (specialization of one or another areas of brain) but functional integration, including synaptic level. The global principle of functioning of the brain is emphasized — goal achievement (information transfer) with minimal energy spending. The factors impacting on functioning of connectome are considered. The alteration of this structure during aging is analyzed. The data concerning individual and gender differences in organization of connectome are presented. The conclusion is made that obtained actual data permits to establish such a separate direction of neurosciences as systemic psycho-neurology combining clinical disciplines, methods of neurovisualization and mathematical methods. Exactly such a comprehensive approach opens new possibilities in studying functioning of so complicated organized system as brain is.

Keywords: review, structural and functional organization of brain; connectome; activity of brain in rest state; methods of functional neurovisualization; systemic psycho-neurology.

For citation: Damulin I.V. The systemic psycho-neurology: main factors effecting connectome. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2017; 23(5): 263—269. (In Russ.)
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-5-263-269>

For correspondence: Igor V. Damulin, doctor of medical sciences, professor of the chair of diseases of nervous system and neurosurgery the I.M. Sechenov first Moscow state medical university of Minzdrav of Russia, 119992, Moscow, Russian Federation; leading researcher the Moscow clinical research center of the Moscow health department, 111123, Moscow, Russian Federation, E-mail: damulin@mmascience.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 23.03.17
Accepted 28.03.17

Функционирование центральной нервной системы (ЦНС) определяется способностью к наиболее быстрой и точной передаче информации. В основе функционирования головного мозга лежит комплексная система

связей, структурная основа которой обеспечивается более чем 86—100 млрд нейронов и 1 квадриллионом синапсов, с пропускной способностью, эквивалентной 1 триллиону бит в секунду [1, 2]. При этом один нейрон

связан примерно с 10 000 других нейронов [1]. Ключевое значение имеет тот факт, насколько успешно передается информация как между различными близко расположенными нейронами, так и между нейронами, расположенными на расстоянии [3].

Успехи, достигнутые в последнее десятилетие в области точных наук, позволили приблизиться к пониманию того, как эта предельно сложная система — головной мозг — функционирует [1, 3]. Одним из достижений в этой области является построение *коннектома* — системы структурных и функциональных связей между различными церебральными отделами, состояние которых оценивается при помощи мультимодальных методов нейровизуализации [3—9]. Причем в основе функциональных связей лежит оценка временной синхронизации между различными церебральными структурами [2].

Следует подчеркнуть, что коннектом — суть биологическая система, аналогия с искусственным интеллектом хотя и прослеживается, но занимает далеко не первое место. В основе функционирования коннектома лежит принцип параллельной, а не последовательной обработки информации. Головному мозгу (во всяком случае, некоторым его отделам) присуща способность к генерации спонтанных неритмичных осцилляций, это приводит к осуществлению базового принципа функционирования ЦНС — минимизации энергозатрат. Кроме того, наличие спонтанных неритмичных осцилляций (принцип «неопределенности»), вероятно, определяет и присущую человеку способность к интуитивному мышлению, выработке новых идей. Косвенным подтверждением этому служит и то, что флюктуации в «покое» (о чем пойдет речь ниже) далеко не всегда коррелируют с флюктуациями, возникающими в ответ на предъявление внешних стимулов.

Следует подчеркнуть, что в настоящее время в области нейронаук всё большее значение придается не функциональной сегрегации (специализации тех или иных областей головного мозга), а функциональной интеграции [3, 10, 11], в том числе и на синаптическом уровне [12]. В значительной мере это связано с тем, что сама по себе узкая специализация церебральных структур не может объяснить весь существующий спектр церебральных реакций в ответ на меняющиеся условия внутренней и внешней среды [8]. В частности, когнитивные процессы, обеспечивающие двигательные, зрительные, эмоциональные и другие функции, характеризуются высокой динамичностью и способностью к системной интеграции [8]. В то же время обеспечение гомеостатических параметров, критически важных для жизнедеятельности организма, требует наличия жестко функционирующих структурных связей, в частности, между ядрами среднего мозга, моста, продолговатого мозга — и передними отделами головного мозга, а также средними отделами ядра шва — и средневисочными отделами [13]. Также значительную роль в этом процессе играет амигдала и ее связи [13].

Коннектом: значение силы связей

С традиционной точки зрения осуществление в первую очередь когнитивных функций в значительной мере определяется силой связей в рамках коннектома. Причем зависимость между функциональными (или, с определенными оговорками, эффективными) и структурными связями определяется модальностью, в которой эти

связи осуществляются [14]. Следует подчеркнуть, что структурные (анатомические, выявляемые в том числе по данным трактографии) связи не в полной мере объясняют связи функциональные, которые характеризуются существенно большей распространенностью [11]. При этом, как показывают эксперименты на животных и результаты клинических наблюдений (например, массивная перерезка мозолистого тела), довольно быстро структурные связи компенсируются за счет формирования анатомически нетипичных связей между двумя полушариями головного мозга [11]. Поэтому попытки моделировать функциональный коннектом на основе хорошо известных анатомических связей (проводящих путей в белом веществе головного мозга) приводят лишь к частичному успеху [11].

Следует отметить еще один аспект рассматриваемой проблемы. Под функциональными связями обычно понимаются связи, выявляемые по данным функциональной МРТ (фМРТ) в состоянии покоя, под эффективными — связи, выявляемые при выполнении заданий (в состоянии реагирования на стимулы) [15]. Строго говоря, функциональные связи являются лишь отражением статистической зависимости между различными церебральными зонами, а эффективные — отражают влияние одних церебральных зон на другие [2, 16]. Таким образом, эффективные связи имеют более важное биологическое/информационное значение, чем связи функциональные [16]. При этом связи в состоянии «покоя» отличны от связей при выполнении заданий, в частности, связанных с движением [15].

Кроме того, функционирование различных корковых зон в значительной степени зависит от наличия так называемых «слабых связей» [17]. Было показано, что более высокий уровень интеллекта определяется не столько более сильными связями в рамках коннектома, сколько наличием многочисленных слабых связей между расположенными на значительном расстоянии церебральными структурами [18]. Это служит еще одним подтверждением глобального принципа функционирования головного мозга — достижения цели (передачи информации) с минимальными энергетическими затратами. Помимо корковых зон в функционировании коннектома важное значение имеют и субкортикальные структуры, обеспечивающие комплексность церебральных реакций [5].

Состояние «покоя»

Интеллект в значительной мере определяется структурной организацией головного мозга, характером активации тех или иных церебральных отделов в состоянии «покоя» [11, 19—21]. Внешние стимулы лишь в некоторой степени влияют на уровень активации церебральных структур, а соотношение «сигнал/шум» при выполнении двигательных, сенсорных или когнитивных тестов в большинстве случаев имеет крайне низкую величину [11]. При этом, как свидетельствуют результаты исследований с использованием методов функциональной нейровизуализации, выполнение, например, арифметических операций «в уме» практически не меняет уровень общего церебрального энергопотребления [11].

Само по себе состояние «покоя» является процессом активным, на который затрачивается большая часть энергии, образующейся в тканях головного мозга. И именно это состояние «покоя» в значительной мере определяет характер реагирования на внешние стимулы.

При этом состоянию «покоя» придается особое значение в осуществлении нейропластических процессов [11], оно определяет/усиливает реагирование всей системы связей головного мозга на внешние стимулы [5]. Для состояния «покоя» характерны флюктуации, регистрируемые при помощи BOLD (сокр. англ. Blood Oxygen Level Dependent)-режима фМРТ головного мозга [22]. Сам по себе BOLD-режим фМРТ непосредственно не измеряет степень нейрональной активности, этот метод регистрирует изменения церебральной перфузии, определяемые данной активностью [23, 24].

Интенсивность флюктуаций сигнала в «покое» менее значительная у подростков и стариков, а их положительная корреляция отмечается с результатами выполнения когнитивных тестов [25]. Было показано, что изменения состояния «покоя» у лиц среднего возраста в условиях депривации сна по некоторым своим проявлениям напоминают изменения, присущие пожилым [26]. При этом сама по себе депривация сна неблагоприятно сказывается в первую очередь на регулирующих функциях [27].

Регулирующие функции представляют собой высокоорганизованные когнитивные процессы, в основном обеспечиваемыми лобными долями головного мозга (префронтальной корой), контролирующие менее высокоорганизованные когнитивные функции, и направлены в первую очередь на достижение поставленной перед индивидуумом цели [28]. Как свидетельствуют полученные в последнее время данные, активация префронтальных структур при выполнении тестов на регулирующие функции в значительной мере определяется уровнем их исходной активации в «покое» [29]. Среди целого ряда разнообразных факторов, определяющих активацию этих зон в «покое», определенное значение имеет влияние мозжечковых структур. Так, имеются довольно тесные функциональные связи между флюктуирующей активацией в «покое» определенных (немоторных) зон мозжечка и активацией в «покое» префронтальной коры, обеспечивающей осуществление регулирующих функций [30], а снижение активирующих влияний мозжечка на префронтальную кору показано, например, с использованием различных методик МРТ при шизофрении [31].

Влияние на выраженность связей оказывают разные факторы. Так, на фоне кофеина отмечается снижение связей моторной и сенсорной коры, однако изменения состояния «покоя» в целом несут разнонаправленный характер, что обусловлено различным характером влияния кофеина на метаболизм нейронов и регионарный церебральный кровоток [32, 33].

Следует заметить, что по некоторым данным флюктуации в «покое» не коррелируют либо отрицательно коррелируют с изменениями активности при выполнении заданий/тестов [34–36]. Связывают появление подобных отрицательных корреляций между состоянием «покоя» и активностью при предъявлении тестов с процессами старения [36]. Особенно это касается церебральных зон, связанных с двигательными функциями – дорсолатеральной и медиальной префронтальной коры, а также некоторыми отделами затылочной зрительной коры.

Диапазон частот, в которых происходят флюктуации в «покое», низкий – от 0,01 до 0,1 Гц [37]. При этом состояние связей головного мозга (т. е. собственно коннектом) в «покое» определяет целый ряд функций – когнитивных и поведенческих [21, 22, 38]. В этом процессе значительную роль играют спонтанно возникающие ос-

цилляции, которые, как считается, могут лежать в основе процесса выработки новых идей [39].

Состояние коннектома в «покое» определяется прошлым опытом, длительностью внешних воздействий; коннектом влияет на характер и степень выраженности нейропластических процессов, а также, в частности, на эффективность (или на неэффективность) тех или иных фармакологических препаратов у данного индивидуума [21]. В частности, на фоне приема кофеина происходит активация связей, обеспечивающих функцию внимания, особенно в зрительной модальности [33]. Причем активирующий эффект кофеина носит дозозависимый характер [40]. В настоящее время активно изучаются и «аппаратные» методы воздействия на коннектом. Так, например, было показано, что структура коннектома в состоянии «покоя» может меняться после проведения транскраниальной электростимуляции [41].

Результаты исследований по изучению влияния длительного использования мобильных телефонов на структуру коннектома на сегодняшний день отсутствуют. Есть данные, свидетельствующие о том, что пожилые люди, длительно пользующиеся мобильными телефонами в течение дня, имеют и более высокий уровень когнитивных функций [42] (работа проводилась в Сингапуре, была спонсирована целым рядом добровольных благотворительных организаций — Geylang East Home for the Aged, Thye Hua Kwan Moral Society, Presbyterian Community Services). К слову, авторы, рассматривая данную проблему – благоприятно или неблагоприятно влияет использование мобильных телефонов на когнитивную сферу, сами отмечают неоднозначность существовавших в то время (2011 г.) представлений. Еще в одной обзорной работе, опубликованной примерно в то же время [43] (основной спонсор этой работы Finnish National Technology Agency (Tekes)), подчеркивается, что влияние мобильных телефонов на когнитивную и поведенческую сферу носит целиком функциональный характер. При этом авторы вскользь замечают их влияние на биоэлектрическую активность головного мозга.

Имеются экспериментальные исследования, свидетельствующие о существенном ухудшении памяти у изучаемых животных под действием излучения, продуцируемого мобильными телефонами [44] (исследование было спонсировано Swedish Council for Working-life and Social Research; Hans and Marit Rausing Charitable Foundation). При этом, как показало дальнейшее наблюдение за экспериментальными животными, происходит нарушение гематоэнцефалического барьера [45].

С учетом низкочастотного спектра аспонтанной активности коннектома в «покое», открытой в последнее время, данный факт представляется весьма любопытным. В исследовании, проведенном в Саудовской Аравии, в которое были включены студенты-медики, среди пользующихся часто мобильными телефонами был выявлен высокий процент лиц, страдающих головными болями, снижением концентрации внимания, мнестическими расстройствами и нарушениями сна [46]. Оценка влияния на коннектом в данном исследовании не проводилась.

Следует заметить, что имеются данные, свидетельствующие о связи между использованием мобильных телефонов и риском развития мужского бесплодия, что связывают с центральными нейроэндокринными расстройствами, возникающими под действием радиочастотного излучения [47, 48].

Индивидуальные и возрастные вариации коннектома

Результаты исследований с использованием методов нейровизуализации свидетельствуют о том, что даже у клинически здоровых людей имеются значительные различия по структурным и функциональным характеристикам головного мозга [20]. Методы функциональной нейровизуализации дают возможность классифицировать индивидуумов, например, по возрасту [49]. При этом сам коннектом имеет определенные индивидуальные особенности строения, варьирующие от индивидуума к индивидууму [20, 38], что позволяет рассматривать его как своеобразные (и уникальные) «отпечатки пальцев» [50, 51]. Эти индивидуальные особенности коннектома лежат в основе весьма точной идентификации конкретного индивидуума среди большой группы лиц и по данным повторных исследований, проведенных в динамике, и по результатам выполнения конкретных заданий/тестов и даже по состоянию «покоя» [50].

Различные участки головного мозга характеризуются разной индивидуальной вариабельностью. Так, гетеромодальная ассоциативная кора характеризуется более значительной вариабельностью по своим функциональным связям, чем унимодальная, в частности сенсомоторная кора [20]. Следует заметить, что наиболее выражены индивидуальные особенности лобно-теменных связей [50], которым отводится особая роль в осуществлении регулирующих функций [52] и интеллекта в целом [53]. Как было показано, индивидуальные различия по характеру спонтанной активности головного мозга в «покое» могут лежать в основе различий в характере реагирования на внешние стимулы [20, 54]. Таким образом, выявленные индивидуальные особенности коннектома, как считается, могут объяснять и различия в характере реагирования/поведения индивидуума, а детальная оценка лобно-теменных связей классифицировать различные группы людей в соответствии с их ожидаемым/прогнозируемым поведением (так называемый поведенческий фенотип) [50].

На состоянии связей головного мозга (коннектом) влияет возраст. Результаты МРТ свидетельствуют о том, что примерно до 9—13 лет происходит ежегодное увеличение массы головного мозга примерно на 1%, примерно с 18 и до 35 лет масса головного мозга не меняется, начиная с 35 лет она снижается на 0,2% в год, а с 65 лет — на 0,5% [55]. К 86 годам головной мозг имеет наименьшую массу [55]. Причем с увеличением возраста происходит не только потеря нейронов и уменьшение числа синапсов, но и изменение миелина в силу различных механизмов (свободнорадикальное окисление и др.) [56]. Сами по себе возрастные изменения проводящих путей головного мозга при старении известны давно. Так, известно, что в детстве происходит активное развитие белого вещества полушарий головного мозга, включая U-образные волокна, расположенные в коре. В последующем — при старении — происходит их уменьшение в объеме. С возрастом теряется от 10 до 15% всех миелиновых путей [56].

К возрастным изменениям топологической структуры головного мозга интерес возник недавно [3, 57, 58]. Этот процесс происходит от рождения и до старости и протекает по определенным правилам/алгоритмам, имеющим биологическую основу [3]. Показано, что пик активности (сила связей, топологическая эффективность и т.п.) достигается на третьем десятилетии жизни [58].

Затем происходит снижение не только интенсивности, но и характера связей. Так, наиболее активно снижается активность хабов (втулок) в лобных отделах головного мозга [58]. Нелинейные/диспропорциональные изменения в основном захватывают участки коннектома, локализованные в префронтальной и височной коре, и связи между этими зонами наиболее существенно снижаются при старении [58]. Можно предположить, что при «успешном старении» интенсивность связей существенно не меняется, сопровождаясь уменьшением числа ошибок в процессе передачи информации. Однако достигается это в основном за счет уменьшения спонтанных аритмичных осцилляций, что в свою очередь приводит к снижению творческих способностей (генерации новых, необычных/нетривиальных, идей).

Гендерные вариации коннектома

Головной мозг у мужчин и женщин различается по своим морфологическим характеристикам — у мужчин его масса больше в среднем на 9—13% [59]. У мужчин большие размеры имеют гиппокамп, амигдала, базальные ганглии, а у женщин — серое вещество прецентральной коры, прецентральной и постцентральной извилин [60]. Также имеются определенные гендерные различия коннектома, причем с увеличением возраста коннектом у мужчин и женщин меняется по-разному [61]. Показано, что у мужчин функционально значимые зоны располагаются более диффузно как в корковых отделах, так и в субкортикальных зонах [62]. Наиболее значительно различалась у мужчин и женщин активность в передних отделах таламуса (без разницы сторон), при этом межполушарных различий в зависимости от пола не выявлено [62]. Полученные данные позволили авторам высказать предположение не только о более значительных анатомических связях в головном мозге женщин, но и о более высоком у них уровне энергопотребления церебральной ткани по сравнению с мужчинами [62]. Однако более высокий уровень энергопотребления функционально значимых зон объясняет и их большую подверженность повреждающим воздействиям, например, развитию нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера [62].

Высказывается предположение, что функционально-структурная организация головного мозга у мужчин позволяет им лучше выполнять более узкоспециализированные функции (в частности, ориентирование в пространстве), а функционально-структурная организация головного мозга у женщин позволяет им выполнять функции, требующие интеграции и синхронизации обширных церебральных связей (в частности, речевые функции) [62], что находит и экспериментальное подтверждение [63]. В этой связи следует заметить, что выполнение тестов, оценивающих зрительно-пространственные функции, лучше осуществляется мужчинами-правшами и женщинами-левшами, и напротив, тестов, оценивающих вербальные функции, — мужчинами-левшами и женщинами-правшами [64]. Возникновение, например, алекситимии связано с дисфункцией правого полушария и межполушарного взаимодействия у мужчин, для женщин это нехарактерно [65].

В целом головной мозг мужчин носит более асимметричный характер, а у женщин межполушарные различия более сглажены [59]. Показано, что структура коннектома у женщин носит более интегрированный характер по сравнению со строением коннектома у мужчин

[66]. Поэтому неудивительно, что задания, требующие вербальных навыков, женщинами выполняются, как правило, лучше. Кроме того, высказанное выше предположение отчасти объясняет тот факт, что мужчины страдают, например, аутизмом в 5—10 раз чаще, чем женщины [62]. Отмечено, что при старении у мужчин наблюдается более значительное снижение силы связей между различными участками головного мозга, чем у женщин [61].

Важным фактором, влияющим на эмоциональный статус человека, являются связи определенных участков амигдалы с различными отделами головного мозга [2]. Так, при проведении фМРТ головного мозга было показано, что в состоянии «покоя» правые и левые латеробазальные и центромедиальные отделы амигдалы по своим связям, особенно с префронтальной корой, различаются у мужчин и женщин, причем на состояние этих связей влияет уровень эстрогенов [67]. По мнению авторов [67], эти данные объясняют большую склонность к развитию негативных эмоциональных реакций (страха, тревоги, боли) у женщин по сравнению с мужчинами. Сила связей в «покое» между амигдалой и префронтальной корой зависит, в частности, от уровня окситоцина [68, 69]. Причем окситоцин (и вазопрессин) не только модулируют активность тех или иных отделов головного мозга, но и способствуют изменению их связей, оказывая влияние на коннектом [70, 71]. Полученные данные свидетельствуют о механизмах действия окситоцина и вазопрессина на выработку мотиваций и эмоциональный статус [71]. Также было отмечено, что связи правой амигдалы с другими участками головного мозга более значительны, чем левой, у мужчин, и, напротив, у женщин более выражены связи левой амигдалы [72].

На морфологические характеристики головного мозга женщин оказывают влияние гормональные контрацептивные препараты. Так, у женщин, принимающих гормональные контрацептивы, отмечаются большие размеры префронтальной, пре- и постцентральной коры, парагиппокампальной области и некоторых других церебральных областей [60]. При этом состояние коннектома в «покое» у женщин меняется в различные периоды менструального цикла [73, 74]. Эти изменения коннектома затрагивают связи, обуславливающие осуществление когнитивных функций, эмоциональную сферу, обоняние, слух, зрение [73, 74]. Показано, что на фоне гормональных контрацептивных препаратов меняются связи головного мозга, и в некоторых своих проявлениях у женщин они становятся похожими на связи у мужчин [75]. Впрочем, указанные выше особенности подтверждаются не всеми исследователями [76].

Таким образом, следует подчеркнуть, что современные успехи в области нейронаук в значительной степени связаны с пониманием строения иерархически организованной и динамичной системы — коннектома [2, 11]. Подобный подход дал возможность взглянуть как функционирует головной мозг, какие механизмы обеспечивают весь комплекс поведенческих и когнитивных реакций в норме и при патологии. Причем структуры, формирующие коннектом, имеются уже у новорожденного, в дальнейшем, по мере развития, происходит их все более тонкая «настройка» [77]. Рассматривая нарушения коннектома, можно провести параллель с широко распространенной во второй половине прошлого века концепцией «разобщения», однако между ними имеется существенное различие. Концепция «разобщения»

основывалась исключительно на нарушениях анатомических связей. Нарушения коннектома, который сам по себе представляет систему связей, является в первую очередь ярким выражением функционального разобщения, к возникновению которого, разумеется, может приводить и поражение анатомических связей.

Полученные в настоящее время данные позволяют выделить отдельное направление в области нейронаук — *системную психоневрологию*, которая объединяет в себе и клинические дисциплины, и методы нейровизуализации, и математические подходы. Именно подобный комплексный подход открывает новые возможности для изучения деятельности столь сложно организованной системы, как головной мозг. Впрочем, системная психоневрология находится еще в самом начале своего пути.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1-3, 5-77 см. REFERENCES)

4. Дамулин И.В. Особенности структурной и функциональной организации головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2016; 116(11): 163-8.

REFERENCES

1. Haken H. The Brain as a Synergetic and Physical System. In: Pelster A., Wunner G., eds. *Selforganization in Complex Systems: The Past, Present, and Future of Synergetics. Proceedings of the International Symposium, Hanse Institute of Advanced Studies, 2012*. Delmenhorst: Springer; 2016: 147-63.
2. Mears D., Pollard H.B. Network science and the human brain: Using graph theory to understand the brain and one of its hubs, the amygdala, in health and disease. *J. Neurosci. Res.* 2016; 94(6): 590-605.
3. Collin G., van den Heuvel M.P. The ontogeny of the human connectome. *Neuroscientist*. 2013; 19(6): 616-28.
4. Damulin I.V. Characteristics of structural and functional organization of the brain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im.S.S. Korsakova*. 2016; 116(11): 163-8. (in Russian)
5. Bell P.T., Shine J.M. Estimating large-scale network convergence in the human functional connectome. *Brain Connect.* 2015; 5(9): 565-74.
6. Bullmore E., Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009; 10(3): 186-98.
7. Petersen S.E., Sporns O. Brain networks and cognitive architectures. *Neuron*. 2015; 88(1): 207-19.
8. Van den Heuvel M.P., Sporns O. Network hubs in the human brain. *Trends Cogn. Sci.* 2013; 17(12): 683-96.
9. Van den Heuvel M.P., Bullmore E.T., Sporns O. Comparative connectomics. *Trends Cogn. Sci.* 2016; 20(5): 345-61.
10. Friston K.J. Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connect.* 2011; 1(1): 13-36.
11. Snyder A.Z. Intrinsic Brain Activity and Resting State Networks. In: Pfaff D.W., Volkow N.D., eds. *Neuroscience in the 21st Century. From Basic to Clinical*. 2nd edition. New York: Springer; 2016: 1625-76.
12. Gurcan O. Effective connectivity at synaptic level in humans: a review and future prospects. *Biol. Cybern.* 2014; 108(6): 713-33.
13. Edlow B.L., McNab J.A., Witzel T., Kinney H.C. The structural connectome of the human central homeostatic network. *Brain Connect.* 2016; 6(3): 187-200.
14. Meier J., Tewarie P., Hillebrand A., Douw L., van Dijk B.W., Stufflebeam S.M., et al. A Mapping between structural and functional brain networks. *Brain Connect.* 2016; 6(4): 298-311.
15. Rehme A.K., Eickhoff S.B., Grefkes C. State-dependent differences between functional and effective connectivity of the human cortical motor system. *Neuroimage*. 2013; 67: 237-46.
16. Bringmann L.F., Scholte H.S., Waldorp L.J. Matching structural, effective, and functional connectivity: a comparison between structural equation modeling and ancestral graphs. *Brain Connect.* 2013; 3(4): 375-85.

17. Goulas A., Schaefer A., Margulies D.S. The strength of weak connections in the macaque cortico-cortical network. *Brain Struct. Funct.* 2014; 220(5): 2939-51.
18. Santarnecchi E., Galli G., Polizzotto N.R., Rossi A., Rossi S. Efficiency of weak brain connections support general cognitive functioning. *Human Brain Mapping.* 2014; 35(9): 4566-82.
19. Hilger K., Ekman M., Fiebach C.J., Basten U. Efficient hubs in the intelligent brain: Nodal efficiency of hub regions in the salience network is associated with general intelligence. *Intelligence.* 2017; 60: 10-25.
20. Mueller S., Wang D., Fox M.D., Yeo B.T.T., Sepulcre J., Sabuncu M.R., et al. Individual variability in functional connectivity architecture of the human brain. *Neuron.* 2013; 77(3): 586-95.
21. Vaidya C.J., Gordon E.M. Phenotypic variability in resting-state functional connectivity: current status. *Brain Connect.* 2013; 3(2): 99-120.
22. Scheinost D., Tokoglu F., Shen X., Finn E.S., Noble S., Papademetris X., et al. Fluctuations in global brain activity are associated with changes in whole-brain connectivity of functional networks. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2016; 63(12): 2540-9.
23. Pouratian N., Bookheimer S.Y. Clinical challenges of fMRI. In: Faro S.H., Mohamed F.B., eds. *BOLD fMRI: A Guide to Functional Imaging for Neuroscientists.* New York: Springer; 2010: 93-116.
24. Tak S., Polimeni J.R., Wang D.J.J., Yan L., Chen J.J. Associations of resting-state fMRI functional connectivity with flow-BOLD coupling and regional vasculature. *Brain Connect.* 2015; 5(3): 137-46.
25. Mak L.E., Minuzzi L., MacQueen G., Hall G., Kennedy S.H., Milev R. The default mode network in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis. *Brain Connect.* 2017; 7(1): 25-33.
26. Zhou X., Wu T., Yu J., Lei X. Sleep deprivation makes the young brain resemble the elderly brain: a large-scale brain networks study. *Brain Connect.* 2017; 7(1): 58-68.
27. Martella D., Casagrande M., Lupianez J. Alerting, orienting and executive control: the effects of sleep deprivation on attentional networks. *Exp. Brain Res.* 2011; 210(1): 81-9.
28. Friedman N.P., Miyake A. Unity and diversity of executive functions: Individual differences as a window on cognitive structure. *Cortex.* 2017; 86: 186-204.
29. Connolly J., McNulty J.P., Boran L., Roche R.A.P., Delany D., Bokde A.L.W. Identification of resting state networks involved in executive function. *Brain Connect.* 2016; 6(5): 365-74.
30. Caulfield M.D., Zhu D.C., McAuley J.D., Servatius R.J. Individual differences in resting-state functional connectivity with the executive network: support for a cerebellar role in anxiety vulnerability. *Brain Struct. Funct.* 2015; 221(6): 3081-93.
31. Liu H., Fan G., Xu K., Wang F. Changes in cerebellar functional connectivity and anatomical connectivity in schizophrenia: A combined resting-state functional MRI and diffusion tensor imaging study. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2011; 34(6): 1430-8.
32. Rack-Gomer A.L., Liao J., Liu T.T. Caffeine reduces resting-state BOLD functional connectivity in the motor cortex. *Neuroimage.* 2009; 46(1): 56-63.
33. Wu W.C., Lien S.H., Chang J.H., Yang S.C. Caffeine alters resting-state functional connectivity measured by blood oxygenation level-dependent MRI. *NMR Biomed.* 2014; 27(4): 444-52.
34. Carbonell F., Bellec P., Shmuel A. Global and system-specific resting-state fMRI fluctuations are uncorrelated: principal component analysis reveals anti-correlated networks. *Brain Connect.* 2011; 1(6): 496-510.
35. Murphy K., Birn R.M., Handwerker D.A., Jones T.B., Bandettini P.A. The impact of global signal regression on resting state correlations: Are anti-correlated networks introduced? *Neuroimage.* 2009; 44(3): 893-905.
36. Wu J.T., Wu H.Z., Yan C.G., Chen W.X., Zhang H.Y., He Y., et al. Aging-related changes in the default mode network and its anti-correlated networks: A resting-state fMRI study. *Neurosci. Lett.* 2011; 504(1): 62-7.
37. Li J.M., Bentley W.J., Snyder L.H. Functional connectivity arises from a slow rhythmic mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2015; 112(19): E2527-35.
38. Stevens W.D., Spreng R.N. Resting-state functional connectivity MRI reveals active processes central to cognition. *Wiley Interdiscip. Rev. Cogn. Sci.* 2014; 5(2): 233-45.
39. Bob P. Chaos, cognition and disordered brain. *Act. Nerv. Super. (Praha).* 2008; 50(4): 114-7.
40. Chen Y., Parrish T.B. Caffeine dose effect on activation-induced BOLD and CBF responses. *Neuroimage.* 2009; 46(3): 577-83.
41. Sours C., Alon G., Roys S., Gullapalli R.P. Modulation of resting state functional connectivity of the motor network by transcranial pulsed current stimulation. *Brain Connect.* 2014; 4(3): 157-65.
42. Ng T.P., Lim M.L., Niti M., Collinson S. Long-term digital mobile phone use and cognitive decline in the elderly. *Bioelectromagnetics.* 2011; 33(2): 176-85.
43. Kwon M.S., Hamalainen H. Effects of mobile phone electromagnetic fields: Critical evaluation of behavioral and neurophysiological studies. *Bioelectromagnetics.* 2010. 32(4): 253-72.
44. Nittby H., Grafstrom G., Tian D.P., Malmgren L., Brun A., Persson B.R.R., et al. Cognitive impairment in rats after long-term exposure to GSM-900 mobile phone radiation. *Bioelectromagnetics.* 2008; 29(3): 219-232.
45. Nittby H., Brun A., Eberhardt J., Malmgren L., Persson B.R.R., Salford L.G. Increased blood-brain barrier permeability in mammalian brain 7 days after exposure to the radiation from a GSM-900 mobile phone. *Pathophysiology.* 2009; 16(2-3): 103-12.
46. Khan M. Adverse effects of excessive mobile phone use. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health.* 2008; 21(4): 289-93.
47. Derias E.M.B., Stefanis P., Drakeley A., Gazvani R., Lewis-Jones D.I. Growing concern over the safety of using mobile phones and male fertility. *Arch. Androl.* 2006; 52(1): 9-14.
48. Fejes I., Zavaczki Z., Koloszar S., Szollosi J., Daru J., Kovacs L., Pal A. Hypothesis: safety of using mobile phones on male fertility. *Arch. Androl.* 2007; 53(2): 105-6.
49. Ramezani M., Abolmaesumi P., Marble K., Trang H., Johnsrude I. Fusion analysis of functional MRI data for classification of individuals based on patterns of activation. *Brain Imaging Behav.* 2014; 9(2): 149-61.
50. Finn E.S., Shen X., Scheinost D., Rosenberg M.D., Huang J., Chun M.M., et al. Functional connectome fingerprinting: identifying individuals using patterns of brain connectivity. *Nat. Neurosci.* 2015; 18(11): 1664-71.
51. Hahn A., Kranz G.S., Sladky R., Ganger S., Windischberger C., Kasper S., et al. Individual diversity of functional brain network economy. *Brain Connect.* 2015; 5(3): 156-65.
52. Reineberg A.E., Banich M.T. Functional connectivity at rest is sensitive to individual differences in executive function: A network analysis. *Human Brain Mapp.* 2016; 37(8): 2959-75.
53. Hearne L.J., Mattingley J.B., Cocchi L. Functional brain networks related to individual differences in human intelligence at rest. *Sci. Rep.* 2016; 6: 32328.
54. Baldassarre A., Lewis C.M., Committeri G., Snyder A.Z., Romani G.L., Corbetta M. Individual variability in functional connectivity predicts performance of a perceptual task. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2012; 109(9): 3516-21.
55. Hedman A.M., van Haren N.E.M., Schnack H.G., Kahn R.S., Hulshoff Pol H.E. Human brain changes across the life span: a review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Human Brain Mapp.* 2011; 33(8): 1987-2002.
56. Kohama S.G., Rosene D.L., Sherman L.S. Age-related changes in human and non-human primate white matter: from myelination disturbances to cognitive decline. *AGE.* 2011; 34(5): 1093-110.
57. Meunier D., Achard S., Morcom A., Bullmore E. Age-related changes in modular organization of human brain functional networks. *Neuroimage.* 2009; 44(3): 715-23.
58. Zhao T., Cao M., Niu H., Zuo X.N., Evans A., He Y., et al. Age-related changes in the topological organization of the white matter structural connectome across the human lifespan. *Human Brain Mapp.* 2015; 36(10): 3777-92.
59. Grabowska A. Sex on the brain: Are gender-dependent structural and functional differences associated with behavior? *J. Neurosci. Res.* 2016; 95(1-2): 200-12.
60. Pletzer B., Kronbichler M., Aichhorn M., Bergmann J., Ladurner G., Kerschbaum H.H. Menstrual cycle and hormonal contraceptive use modulate human brain structure. *Brain Res.* 2010; 1348: 55-62.
61. Scheinost D., Finn E.S., Tokoglu F., Shen X., Papademetris X., Hampson M., et al. Sex differences in normal age trajectories of functional brain networks. *Human Brain Mapping.* 2014; 36(4): 1524-35.
62. Tomasi D., Volkow N.D. Gender differences in brain functional connectivity density. *Human Brain Mapp.* 2011; 33(4): 849-60.

63. Weiss E.M., Kemmler G., Deisenhammer E.A., Fleischhacker W.W., Delazer M. Sex differences in cognitive functions. *Pers. Individ. Dif.* 2003; 35(4): 863-75.
64. Gordon H.W., Kravetz S. The influence of gender, handedness, and performance level on specialized cognitive functioning. *Brain Cogn.* 1991; 15(1): 37-61.
65. Lumley M.A., Sielky K. Alexithymia, gender, and hemispheric functioning. *Compr. Psychiatry.* 2000; 41(5): 352-9.
66. Zhang C., Cahill N.D., Arbabshirani M.R., White T., Baum S.A., Michael A.M. Sex and age effects of functional connectivity in early adulthood. *Brain Connect.* 2016; 6(9): 700-13.
67. Engman J., Linnman C., Van Dijk K.R.A., Milad M.R. Amygdala subnuclei resting-state functional connectivity sex and estrogen differences. *Psychoneuroendocrinology.* 2016; 63: 34-42.
68. Ebner N.C., Chen H., Porges E., Lin T., Fischer H., Feifel D., et al. Oxytocin's effect on resting-state functional connectivity varies by age and sex. *Psychoneuroendocrinology.* 2016; 69: 50-9.
69. Fan Y., Herrera-Melendez A.L., Pestke K., Feeser M., Aust S., Otte C., et al. Early life stress modulates amygdala-prefrontal functional connectivity: Implications for oxytocin effects. *Human Brain Mapp.* 2014; 35(10): 5328-39.
70. Bethlehem R.A.I., van Honk J., Auyeung B., Baron-Cohen S. Oxytocin, brain physiology, and functional connectivity: A review of intranasal oxytocin fMRI studies. *Psychoneuroendocrinology.* 2013; 38(7): 962-74.
71. Febo M., Ferris C.F. Oxytocin and vasopressin modulation of the neural correlates of motivation and emotion: results from functional MRI studies in awake rats. *Brain Res.* 2014; 1580: 8-21.
72. Kilpatrick L.A., Zald D.H., Pardo J.V., Cahill L.F. Sex-related differences in amygdala functional connectivity during resting conditions. *Neuroimage.* 2006; 30(2): 452-61.
73. Petersen N., Kilpatrick L.A., Goharad A., Cahill L. Oral contraceptive pill use and menstrual cycle phase are associated with altered resting state functional connectivity. *Neuroimage.* 2014; 90: 24-32.
74. Pletzer B., Crone J.S., Kronbichler M., Kerschbaum H. Menstrual cycle and hormonal contraceptive-dependent changes in intrinsic connectivity of resting-state brain networks correspond to behavioral changes due to hormonal status. *Brain Connect.* 2016; 6(7): 572-85.
75. Pletzer B., Kronbichler M., Nuerk H.-C., Kerschbaum H. Hormonal contraceptives masculinize brain activation patterns in the absence of behavioral changes in two numerical tasks. *Brain Res.* 2014; 1543: 128-42.
76. De Bondt T., Smeets D., Pullens P., Van Hecke W., Jacquemyn Y., Parizel P.M. Stability of resting state networks in the female brain during hormonal changes and their relation to premenstrual symptoms. *Brain Res.* 2015; 1624: 275-85.
77. Uddin L.Q. *Saliency Network of the Human Brain.* Amsterdam: Elsevier Inc.; 2017.

Поступила 23.03.17
Принята к печати 28.03.17

© ФИЛИППОВА А.В., ЧЖАО В., КОЛБИН А.С., 2017

УДК 615.357:577.175.722].038

Филиппова А.В.¹, Чжао В.¹, Колбин А.С.^{1,2}

КЛИНИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА БИОСИМИЛЯРНЫХ ПРОДУКТОВ ИНСУЛИНА И ЕГО АНАЛОГОВ: СОВРЕМЕННЫЙ ЭТАП РАЗВИТИЯ

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, 197022, г. Санкт-Петербург;

²Санкт-Петербургский государственный университет, 199106, г. Санкт-Петербург

♦ В настоящей статье представлен обзор данных по клинической разработке биосимилярных продуктов рекомбинантного инсулина человека и его аналогов по состоянию на начало 2017 г. Выполнен обзор регуляторных требований, проведён анализ реестров клинических исследований на территории Российской Федерации, Европейского союза (ЕС) и США. Также проведён обзор статей в информационной базе MEDLINE (Pubmed).

Выяснено, что в целом в мире сформированы регуляторные подходы к проведению клинических исследований биосимилярных продуктов инсулина, тем не менее данное направление представляет собой динамично развивающуюся область знаний, требования к клиническим исследованиям данного типа проходят стадию формирования и адаптации. На начало 2017 г. на указанных территориях зарегистрировано только два биосимилярных зарегистрированных лекарственных препарата и реестра инсулина гларгин, в то же время некоторые клинические исследования в настоящий момент ожидают своего завершения. Это свидетельствует о том, что рассматриваемая проблема является одной из наиболее актуальных и перспективных областей медицинской науки.

Ключевые слова: обзор; генно-инженерный инсулин человека; аналоги инсулина; биосимилярные лекарственные препараты; клэм-исследования; иммуногенность; регистрация.

Для цитирования: Филиппова А.В., Чжао В., Колбин А.С. Клиническая разработка биосимилярных продуктов инсулина и его аналогов: современный этап развития. *Российский медицинский журнал.* 2017; 23(5): 269—274.
DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-5-269-274>

Для корреспонденции: Филиппова (Гурьянова) Анастасия Владимировна, аспирант кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова», 197022, Санкт-Петербург, E-mail: a.v.filippova2012@gmail.com

Philippova A.V.¹, Chzhao V.¹, Kolbin A.S.^{1,2}

THE CLINICAL DEVELOPMENT OF BIO-SIMILAR PRODUCTS OF INSULIN AND ITS ANALOGUES: MODERN STAGE OF PROGRESSING

¹The I.P. Pavlov first St. Petersburgsky state medical university of Minzdrav of Russia,
197022, St. Petersburg, Russian Federation

²The St. Petersburgsky state university, 199106, St. Petersburg, Russian Federation

♦ The article presents a review of data concerning clinical development of bio-similar products of recombinant human insulin and its analogues according beginning of 2017. The review is implemented concerning regulative requirements. The analysis is implemented concerning registries of registered medications and registries of clinical studies at the territory of the Russian Federation, European Union and USA. The review of articles in the information database MEDLINE (PubMed) is implemented too.

It is established that in whole in the world regulative approaches are developed related to implementation of clinical studies of bio-similar products of insulin. However, this direction represents a new field of knowledge. The requirements to clinical