

ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВАЦИИ/ДЕАКТИВАЦИИ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ С ПОМОЩЬЮ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МРТ

Устюжанин Д.В.¹, Беляевская А.А.¹, Морозова Я.В.¹, Зашезова М.Х.¹,
Шария М.А.^{1,2}, Кропотов Ю.Д.³, Коновалов Р.Н.⁴, Смулевич А.А.⁵,
Смирнов В.Н.¹, Терновой С.К.^{1,2}

1 - Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. г. Москва, Россия.

2 – Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет). г. Москва, Россия.

3 - Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН. г. Санкт-Петербург, Россия.

4 - Научный центр неврологии РАН. г. Москва, Россия.

5 - Научный центр психического здоровья. г. Москва, Россия.

Цель исследования. Выявить зоны активации/деактивации коры головного мозга у пациентов с шизофренией методом функциональной МРТ (фМРТ) с использованием двойной парадигмы, включающей когнитивное задание и запоминание.

Материалы и методы. В исследование было включено 15 пациентов с шизофренией (мужчины, средний возраст 30 ± 5 лет) в стадии ремиссии. Всем пациентам выполнялась стандартная и функциональная МРТ с использованием двойной парадигмы с когнитивной нагрузкой (счет – вычитание из 100 по 7) и заданием на запоминание слова. МРТ выполнялась на томографе с напряженностью поля 3 Тл. Обработка полученных данных производилась с помощью программного обеспечения SPM8 – Statistical Parametric Mapping (Wellcome Trust Centre of Neuroimaging, London, UK) на базе MATLAB.

Результаты. У пациентов с шизофренией была выявлена статистически значимая зона деактивации переднего компонента вербальной рабочей памяти, включая поля Бродмана 9 и 10 ($p_{\text{FWECorr}} < 0,001$). Кроме того, исследование показало зону деактивации левой лимбической доли в задних отделах левой поясной извилины, поле Бродмана 23 ($p_{\text{FWECorr}} < 0,001$). В левой нижней теменной извилине (соответствует локализации заднего компонента краткосрочной памяти) была обнаружена статистически значимая зона активации коры головного мозга ($p_{\text{FWECorr}} < 0,001$).

Выводы. Полученные результаты подтверждают эффективность применения двойной парадигмы с когнитивным заданием и запоминанием для диагностики зон активности коры головного мозга у пациентов с шизофренией. Выявленные зоны деактивации в лобной коре и лимбической системе, а также зона активации в теменной коре, важны для понимания патогенеза шизофрении и в будущем могут быть использованы в других исследованиях для изучения влияния различных методов лечения данного заболевания.

Ключевые слова: фМРТ, шизофрения, активация нейронов, краткосрочная рабочая память, лимбическая система.

Контактный автор: Устюжанин Д.В., e-mail: d-ust@yandex.ru,

Для цитирования: Устюжанин Д.В., Беляевская А.А., Морозова Я.В., Зашезова М.Х., Шария М.А., Кропотов Ю.Д., Коновалов Р.Н., Смулевич А.А., Смирнов В.Н., Терновой С.К. Исследование активации/деактивации коры головного мозга у пациентов с шизофренией с помощью функциональной МРТ. REJR 2021; 11(2):83-89. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-83-89.

Статья получена: 12.11.20

Статья принята: 25.03.21

BRAIN ACTIVATION/DEACTIVATION EVALUATION IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA USING FUNCTIONAL MRI

Ustyuzhanin D.¹, Beliaevskaia A.¹, Morozova Ya.¹, Zashezova M.¹, Shariya M.^{1,2}, Kropotov J.³, Konovalov R.⁴, Smulevich A.⁵, Smirnov V.¹, Ternovoy S.^{1,2}

1 - National Research Center of Cardiology. Moscow, Russia.

2 - I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Moscow, Russia.

3 - N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences. Saint-Petersburg, Russia.

4 - Research Center of Neurology. Moscow, Russia.

5 - Mental Health Research Center. Moscow, Russia.

Purpose. To evaluate the brain activation/deactivation patterns using a dual task fMRI with cognitive load and memory exercise in patients with schizophrenia.

Materials and methods. The study involved 15 patients with schizophrenia (males, aged 30±5 years) in remission. All patients underwent standard and functional 3 T MRI with dual task: backwards counting by 7 from 100 as a cognitive load and instruction to keep in mind the exact word during the test as a memory exercise. The fMRI data was processed using the SPM8 – Statistical Parametric Mapping software (Wellcome Trust Centre of Neuroimaging, London, UK) based on MATLAB.

Results. In patients with schizophrenia, a statistically significant zone of deactivation in the anterior component of the verbal working memory was detected, including Brodmann areas 9 and 10 (pFWEcorr < 0,001). A zone of deactivation of the left limbic lobe in the left posterior cingulate gyrus was revealed, Brodmann area 23 (pFWEcorr < 0,001). A significant activation zone in the posterior component of working memory in the left inferior parietal gyrus was found (pFWEcorr < 0,001).

Conclusions. The results of this study confirm the effectiveness of dual task paradigm with cognitive load and memory exercise for cortical activation evaluation in patients with schizophrenia. Deactivation zones in frontal cortex and in limbic lobe, activation zone in temporal cortex are important for understanding the pathogenesis of schizophrenia, and in the future can be used in other studies to assess the impact of different treatment methods.

Keywords: fMRI, schizophrenia, neuronal activation, short-term working memory, limbic system.

Corresponding author: Ustyuzhanin D., e-mail: d-ust@yandex.ru

For citation: Ustyuzhanin D., Beliaevskaia A., Morozova Ya., Zashezova M., Shariya M., Kropotov J., Konovalov R., Smulevich A., Smirnov V., Ternovoy S. Brain activation/deactivation evaluation in patients with schizophrenia using functional MRI. REJR 2021; 11(2):83-89. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-83-89.

Received: 12.11.20

Accepted: 25.03.21



функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) – метод, позволяющий дополнить стандартные анатомические изображения МРТ высокой качества информацией, иллюстрирующей активность коры головного мозга. Это сыграло важную роль в понимании нейробиологии мозговых процессов, а также сделало возможным визуализацию когнитивных процессов [1, 2].

Шизофрения – это психическое расстройство, характеризующееся значительными изменениями восприятия, мыслей, настроения и поведения. Заболевание определяется сочетанием

продуктивных (галлюцинации, бред и формальные нарушения мышления) и негативных (аволиции, алогии, анергии и ангедонии) симптомов. Кроме того, у пациентов наблюдаются выраженные когнитивные нарушения такие, как нарушения исполнительных функций, рабочей памяти и внимания. Когнитивные нарушения – самые ранние и наиболее часто встречающиеся проявления шизофрении. Они часто появляются задолго до начала болезни на продромальной стадии и могут присутствовать в раннем подростковом или детском возрасте. Вместе позитивные, негативные симптомы и когнитивный дефицит приводят к тому, что у людей, стра-

дающих шизофренией, на всю жизнь возникают интеллектуальные, профессиональные, межличностные и социальные нарушения [3].

Рабочая память – это важнейшая операция когнитивного контроля. Предыдущие исследования показали, что дефицит рабочей памяти у больных шизофренией связан с нарушениями префронтальной коры и лобно-височной дисфункцией [4]. Мозговые механизмы вербальной рабочей памяти были изучены у здоровых людей с помощью фМРТ. Исследования подтвердили модель «фонологической петли» Бэддели [5]. Модель включает моторно-артикуляторный компонент («субвокальная репетиционная система») и объём пассивной памяти («кратковременный фонологический запас»). Первый компонент связан с передней речевой системой (левая нижняя лобная извилина, премоторная кора, передний островок и двусторонняя дополнительная моторная зона. Второй компонент связан с задней речевой системой (левая височно-теменная кора и нижняя теменная кора) [6]. Многочисленные исследования с помощью фМРТ выявили гипоактивацию как лобных, так и задних компонентов при шизофрении [7].

Большинство исследователей в качестве парадигмы для фМРТ у пациентов с шизофренией используют «задачу N-назад» («N-back task»), в которой пациенту показывают ряд визуальных образов, цифр, букв или слов, а он должен в памяти воспроизвести тот образ, который демонстрировался N позиций ранее (чаще всего 1, 2 или 3 позиции назад) [8]. Однако в ряде исследований указывается, что использование этой парадигмы затруднительно у пациентов с шизофренией за счет сложности ее выполнения и ограничения возможностей контроля точности ее осуществления во время фМРТ [9]. Поэтому нами была предложена специально разработанная двойная парадигма для исследования нарушений рабочей памяти и когнитивных процессов у пациентов с шизофренией. Она подразумевает когнитивную нагрузку в виде непрерывного счета (вычитание от 100 по 7), а также задействование краткосрочной памяти в виде запоминания заданного перед экспериментом фМРТ слова.

Цель исследования.

Выявить зоны активации/деактивации коры головного мозга у пациентов с шизофренией методом фМРТ с использованием новой двойной парадигмы, включающей когнитивное задание и запоминание.

Материалы и методы.

В исследование было включено 15 пациентов с шизофренией (мужчины, возраст 35 ± 5 лет). Критерии включения: подтвержденный диагноз «шизофрения» в стадии ремиссии при

консультации психиатра, наличие предыдущих госпитализаций по поводу основного заболевания, стабильная поддерживающая терапия нейролептиками без изменения дозы в течение предыдущих 3 месяцев, отсутствие сопутствующей неврологической патологии и/или алкогольной/наркотической зависимости. Подбор пациентов проводился в Научном центре психического здоровья, исследование фМРТ выполнялось в Национальном медицинском исследовательском центре кардиологии. Протокол исследования был утвержден Этическим комитетом обоих институтов. Все пациенты давали письменное информированное согласие на включение в исследование и проводимые процедуры.

Участникам была проведена стандартная и функциональная МРТ на магнитно-резонансном томографе Philips Achieva 3 Тл. При фМРТ использовалась блоковая парадигма. Исследование состояло из шести последовательных блоков (рис. 1), каждый из которых включал задание (30 с) и период отдыха (30 с). В качестве задания использовалась двойная парадигма: обратный счет – вычитание из 100 по 7 в качестве когнитивной нагрузки, а также удержание в памяти заданного случайного слова, которое отображалось в течение 10 секунд перед экспериментом фМРТ. В периоде отдыха пациент находился в покое без выполнения каких-либо инструкций. Все участники были заранее обучены выполнению экспериментальных задач. Команды для выполнения задания или отдыха отображались визуально с помощью специального оборудования, проецирующего изображения в канал томографа. Первые 30 секунд сбора данных были исключены из анализа для приведения системы в состояние равновесия.

Протокол фМРТ включал анатомическое (трехмерная T1-взвешенная импульсная последовательность высокого разрешения, TR = 7,5 мс, TE = 3,5 мс, поле изображения 25x25x15 см, матрица 228x228, угол отклонения = 8°, толщина срезов = 1,1 мм, количество срезов 250) и функциональное исследование (T2*-взвешенная градиентная эхо-планарная последовательность, TR = 3000 мс, TE = 35 мс, поле изображения 23x23x12 см, матрица 96x96, угол отклонения = 90°, толщина срезов = 4 мм, количество срезов 30). Каждый период отдыха или задания выполнялось 10 повторений TR (10 x 3000 мс = 30 с), продолжительность каждого блока отдых + задание составила 1 минуту, суммарная продолжительность эксперимента фМРТ составила 6 минут 30 секунд (рис. 1).

Обработка данных проводилась с помощью программы SPM8 – Statistical Parametric Mapping (Wellcome Trust Centre of Neuroimaging,

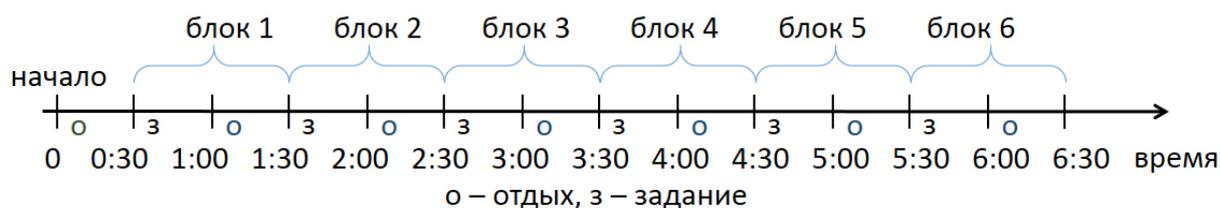


Рис. 1 (Fig. 1)

Рис. 1. Схема эксперимента фМРТ.

Первый период отдыха (помечено зеленой «о») не включался в обработку данных для достижения системой равновесного состояния. Всего анализировалось 6 блоков, состоящих из задания (помечено «з») и отдыха (помечено «о»).

Fig. 1. fMRI paradigm design.

The first rest period (indicated green “o”) was discarded to ensure reaching the equilibrium. Six consecutive blocks were analyzed. Each block included task (indicated “з”) and rest (indicated “o”) periods.

London, UK) на базе MATLAB. Анатомические изображения каждого пациента приводились к стандартизованному пространству по электронному атласу анатомических структур (использовался атлас Монреальского неврологического института – Montreal Neurological Institute MNI 152). Нормализованные изображения сглаживались с использованием изотропного гауссова ядра 8 мм. Для каждого вокселя была построена линейная модель для отображения изменения сигнала BOLD вследствие выполнения задания. Групповые карты строились с помощью t-теста (one-sample t-test), достоверной считалась активация/деактивация при статистической значимости $p_{FWEcorr} < 0,05$ (с использованием наиболее жесткой коррекции Family wise error – corrected), при пороге (T) $\geq 2,8$. Просмотр и представление зон активации осуществлялись в приложении SPM xjView 8.4 (Human Neuroimaging Lab, Baylor College of Medicine).

Результаты исследования.

На стандартных анатомических изображениях МРТ головного мозга у всех пациентов не было выявлено структурных патологических изменений.

При анализе данных функциональной МРТ у пациентов с шизофренией была выявлена статистически значимая зона деактивации в лобной коре в области, соответствующей проекции переднего компонента рабочей памяти, включая поля Бродмана 9 и 10: MNI координаты пика зоны [-16; 54; 30], $p_{FWEcorr} < 0,001$ (рис. 2).

Кроме того, у данных пациентов была обнаружена зона деактивации левой лимбической доли в задних отделах левой поясной извилины,

поле Бродмана 23: MNI координаты пика зоны [-2; -46; 22], $p_{FWEcorr} < 0,001$ (рис. 3).

В левой нижней теменной извилине (соответствует заднему компоненту кратковременной рабочей памяти) была выявлена статистически значимая зона активации: MNI координаты пика зоны [-34; -50; 40], $p_{FWEcorr} < 0,001$ (рис. 4).

Обсуждение результатов.

Данное исследование показало эффективность использования двойной парадигмы для функциональной МРТ с наличием когнитивной нагрузки и запоминания для пациентов с шизофренией. Парадигма позволила показать деактивацию переднего компонента краткосрочной рабочей памяти. Префронтальная кора играет важную роль в работе высших когнитивных функций таких, как планирование, решение проблем, рассуждение и восстановление эпизодической памяти [10]. Предыдущие исследования показали, что нарушение рабочей памяти у больных шизофренией тесно связано с деактивацией префронтальной коры. Поле Бродмана 10 участвует в модели рабочей памяти Бэддели [11]. Поле Бродмана 9 задействовано в краткосрочной памяти [12], а также участвует в функциях, важных в патогенезе шизофрении (самокритика и внимание к отрицательным эмоциям) [10].

В большинстве исследований для оценки рабочей памяти используется задача N-назад [8], что для пациентов с шизофренией чаще всего трудновыполнимо [9]. В данном исследовании мы использовали стандартную задачу для вовлечения когнитивной памяти – непрерывный счет с вычитанием от 100 по 7 [13], усовершенствовав ее дополнительным заданием

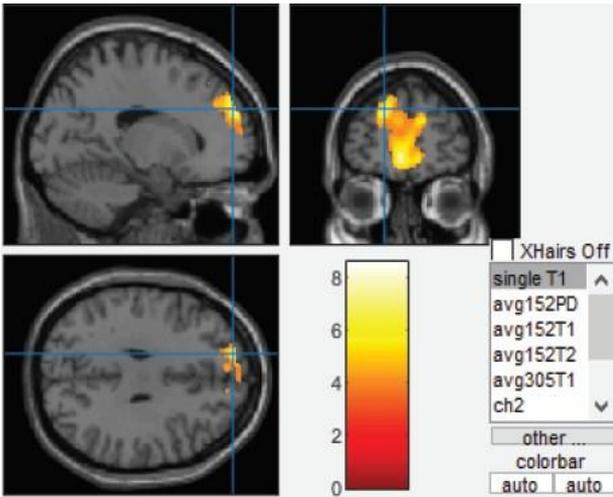


Рис. 2 (Fig. 2)

Рис. 2. фМРТ.

Зона деактивации в лобной коре в области переднего компонента рабочей памяти, включая поля Бродмана 9 и 10 у пациентов с шизофренией.

Fig. 2. fMRI.

Deactivation zone in patients with schizophrenia in frontal cortex in the anterior component of the working memory, including Brodmann areas 9 and 10.

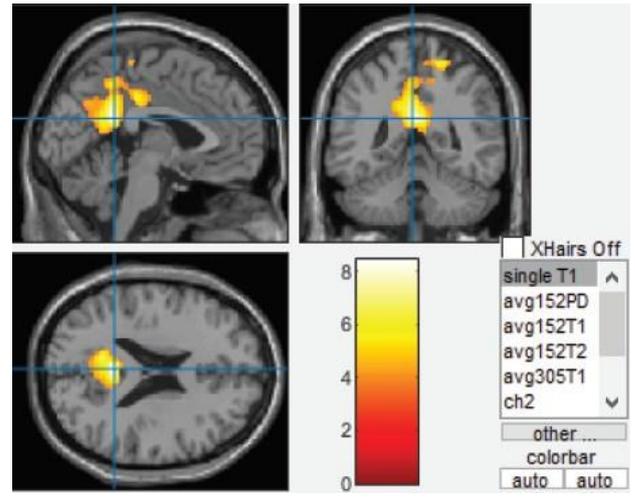


Рис. 3 (Fig. 3)

Рис. 3. фМРТ.

Зона деактивации левой лимбической доли в задних отделах левой поясной извилины у пациентов с шизофренией.

Fig. 3. fMRI.

Deactivation zone in patients with schizophrenia in the left limbic lobe in the left posterior cingulate gyrus.

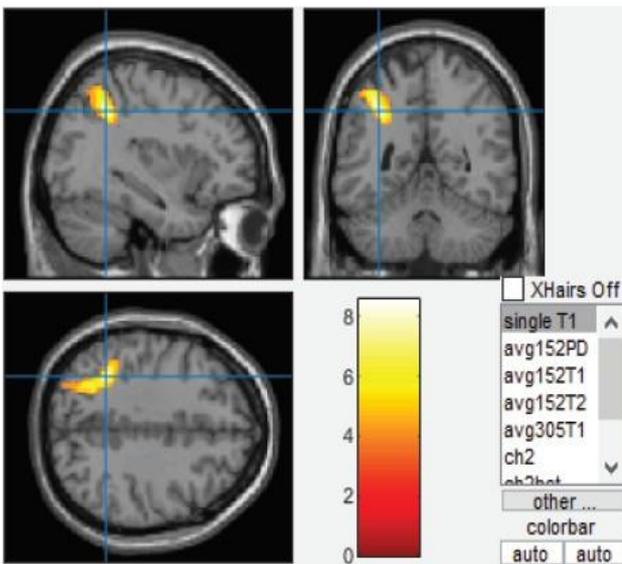


Рис. 4 (Fig. 4)

Рис. 4. фМРТ.

Зона активации в левой нижней теменной извилине у пациентов с шизофренией.

Fig. 4. fMRI.

Activation zone in patients with schizophrenia in the left inferior parietal gyrus. .

на запоминание слова. Именно с этим может быть связан тот результат, что на фоне стандартной для шизофрении деактивации переднего компонента памяти в лобной коре, в исследовании была выявлена зона активации, соответствующая заднему компоненту рабочей памяти в левой теменной доле.

Нарушение функционирования лимбической системы у пациентов с шизофренией хорошо известно из клинических проявлений заболевания. В некоторых исследованиях удалось показать морфологические изменения, которые могут быть основой этих нарушений. Так, в работе М. Хазнедара и соавт. было показано снижение метаболизма фтордезоксиглюкозы у пациентов с шизофренией в задних отделах поясной извилины с помощью ПЭТ [14]. В нашем исследовании удалось подтвердить эти данные, выявив зону деактивации коры в задних отделах левой поясной извилины.

Данная работа является частью более масштабного исследования, посвященного изучению клеточной терапии у пациентов с шизофренией. Предварительные результаты исследования опубликованы в журнале Schizophrenia Research [15].

Исследование имеет несколько ограничений, которые необходимо упомянуть. Работа была запланирована в качестве пилотного проекта, поэтому контрольная группа не набира-

лась. Однако, полученные результаты позволяют планировать дальнейшее исследование, в котором результаты фМРТ с использованием двойной парадигмы будут сопоставлены со стандартными задачами «N-назад». Также мы планируем исследование этой парадигмы в группе здоровых добровольцев. Вторым ограничением можно назвать небольшой объем исследованной группы пациентов – 15 человек. Тем не менее, такого объема материала оказалось достаточно для получения статистически значимых результатов с использованием наиболее жесткой коррекции (Family wise error correction).

Выводы.

Полученные результаты подтверждают эффективность применения двойной парадиг-

мы с когнитивным заданием и запоминанием для диагностики зон активности коры головного мозга у пациентов с шизофренией. Выявленные зоны деактивации в лобной коре и лимбической системе, а также зона активации в теменной коре, важны для понимания патогенеза шизофрении и в будущем могут быть использованы в других исследованиях для изучения влияния различных методов лечения данного заболевания.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список литературы:

1. Беляев А., Пек Кюнг К., Бреннан Н., Холодный А. Применение функциональной магнитно-резонансной томографии в клинике. Российский электронный журнал лучевой диагностики 2014; 1: 14-23.
2. Пирадов М.А., Танашиян М.М., Кротенкова М.В., Брюхов В.В., Кремнева Е.И., Коновалов Р.Н. Передовые технологии нейровизуализации. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2015; 4 (9): 11-18.
3. Tsung-Ung W. Woo. *Neurobiology of Schizophrenia Onset; Curr Top Behav Neurosci.* 2014; 16: 267-295. doi: 10.1007/7854_2013_243.
4. Kraguljac N.V., Srivastava A., Lahti A.C. *Memory Deficits in Schizophrenia: A Selective Review of Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) Studies. Behav. Sci.* 2013; 3: 330-347.
5. Baddeley A. *Working memory: theories, models, and controversies. Annu Rev Psychol.* 2012; 63: 1-29.
6. Smith EE, Jonides J. *Neuroimaging analyses of human working memory. Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95: 12061-12068.
7. R. Hashimoto, K. Lee, A. Preus, RW. McCarley, CG. Wible. *An fMRI Study of Functional Abnormalities in the Verbal Working Memory System and the Relationship to Clinical Symptoms in Chronic Schizophrenia. Cereb Cortex.* 2010; 20 (1): 46-60.
8. Yaple ZA, Stevens WD, Arsalidou M. *Meta-analyses of the n-back working memory task: fMRI evidence of age-related changes in prefrontal cortex involvement across the adult lifespan. Neuroimage.* 2019; 196: 16-31. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.03.074. Epub 2019 Apr 4.
9. J.M. Jansmaa, N.F. Ramseyb, N.J.A. van der Weeb, R.S.

References:

1. Belyaev A., Peck Kyung K., Brennan N., Holodny A. *Clinical Application of Functional magnetic resonance imaging. Russian electronic journal of radiology,* 2014; 1: 14-23 (in Russian).
2. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Krotenkova M.V., Bryukhov V.V., Kremneva E.I., Kononov R.N. *State-of-the-art neuroimaging techniques. Annaly Nevrologii* 2015;4:9:11-18 (in Russian).
3. Tsung-Ung W. Woo. *Neurobiology of Schizophrenia Onset; Curr Top Behav Neurosci.* 2014; 16: 267-295. doi: 10.1007/7854_2013_243 1

10. Kahn D. *Working memory capacity in schizophrenia: a parametric fMRI study. Schizophrenia Research.* 2004; 68 (2-3): 159-171. doi:10.1016/S0920-9964(03)00127-0
11. Todd S.Braver, Susan R.Bongiolatti. *The Role of Frontopolar Cortex in Subgoal Processing during Working Memory. NeuroImage.* 2002; 15 (3): 523-536. doi:10.1006/nimg.2001.1019
12. Vanes, L.D., Mouchlianitis, E., Patel, K. et al. *Neural correlates of positive and negative symptoms through the illness course: an fMRI study in early psychosis and chronic schizophrenia. Sci Rep* 9, 14444 (2019) doi:10.1038/s41598-019-51023-0
13. Babiloni C, Ferretti A, Del Gratta C, et al. (May 2005). "Human cortical responses during one-bit delayed-response tasks: an fMRI study". *Brain Research Bulletin.* 65 (5): 383-90. doi:10.1016/j.brainresbull.2005.01.013
14. Yarets M. Y., Sharova E. V., Smirnov A. S., Pogozbekyan A. L., Boldyreva G. N., Zaytsev O. S., Enikolopova E. V. *Analysis of the Structural-Functional Organization of a Counting Task in the Context of a Study of Executive Functions. Neuroscience and Behavioral Physiology* 2019; 49 (6): 694-703. DOI 10.1007/s11055-019-00789-x
15. Haznedar MM, Buchsbaum MS, Hazlett EA, Shihabuddin L, New A, Siever LJ. *Cingulate gyrus volume and metabolism in the schizophrenia spectrum. Schizophr Res.* 2004; 71: 249-62.
16. Ternovoy S., Ustyuzhanin D., Morozova Ya., Shariya M., Roldan-Valadez E., Smirnov V. *Functional MRI evince the safety and efficacy of umbilical cord blood cells therapy in patients with schizophrenia. Schizophrenia Research* 2020; 224-225C: 177-179. DOI 10.1016/j.schres.2020.09.028.

4. Kraguljac N.V., Srivastava A., Lahti A.C. *Memory Deficits in Schizophrenia: A Selective Review of Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) Studies. Behav. Sci.* 2013; 3: 330-347.
5. Baddeley A. *Working memory: theories, models, and controversies. Annu Rev Psychol.* 2012; 63: 1-29.
6. Smith EE, Jonides J. *Neuroimaging analyses of human working memory. Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95:12061-12068.
7. R. Hashimoto, K. Lee, A. Preus, RW. McCarley, CG. Wible. *An*

fMRI Study of Functional Abnormalities in the Verbal Working Memory System and the Relationship to Clinical Symptoms in Chronic Schizophrenia. Cereb Cortex. 2010; 20 (1): 46-60.

8. Yaple ZA, Stevens WD, Arsalidou M. *Meta-analyses of the n-back working memory task: fMRI evidence of age-related changes in prefrontal cortex involvement across the adult lifespan. Neuroimage 2019; 196: 16-31. doi: 10.1016/j.neuroimage.2019.03.074. Epub 2019 Apr 4.*

9. J.M. Jansmaa, N.F. Ramseyb, N.J.A. van der Weeb, R.S. Kahnb. *Working memory capacity in schizophrenia: a parametric fMRI study. Schizophrenia Research 2004; 68 (2-3): 159-171. 10.1016/S0920-9964(03)00127-0*

10. Todd S.Braver, Susan R.Bongiolatti. *The Role of Frontopolar Cortex in Subgoal Processing during Working Memory. NeuroImage. 2002; 15 (3): 523-536. doi:10.1006/nimg.2001.1019*

11. Vanes, L.D., Mouchlianitis, E., Patel, K. et al. *Neural correlates of positive and negative symptoms through the illness course: an fMRI study in early psychosis and chronic schizophrenia. Sci Rep 9, 14444 (2019) doi:10.1038/s41598-019-*

51023-0

12. Babiloni C, Ferretti A, Del Gratta C, et al. (May 2005). "Human cortical responses during one-bit delayed-response tasks: an fMRI study". *Brain Research Bulletin. 65 (5): 383-90. doi:10.1016/j.brainresbull.2005.01.013*

13. Yarets M. Y., Sharova E. V., Smirnov A. S., Pogozbekyan A. L., Boldyreva G. N., Zaytsev O. S., Enikolopova E. V. *Analysis of the Structural-Functional Organization of a Counting Task in the Context of a Study of Executive Functions. Neuroscience and Behavioral Physiology 2019; 49(6): 694-703. DOI 10.1007/s11055-019-00789-x*

14. Haznedar MM, Buchsbaum MS, Hazlett EA, Shihabuddin L, New A, Siever LJ. *Cingulate gyrus volume and metabolism in the schizophrenia spectrum. Schizophr Res. 2004;71:249-62.*

15. Ternovoy S., Ustyuzhanin D., Morozova Ya., Shariya M., Roldan-Valadez E., Smirnov V. *Functional MRI evince the safety and efficacy of umbilical cord blood cells therapy in patients with schizophrenia. Schizophrenia Research 2020; 224-225C: 177-179. DOI 10.1016/j.schres.2020.09.028.*