

# ФАКТОРЫ МОДУЛЯЦИИ ПАМЯТИ ПРИ ЛУЧЕВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ГИППОКАМП

DOI: 10.17691/stm2021.13.4.01

УДК 616.831–006.328–073.7:616.89–008.46

Поступила 3.12.2020 г.

**О.А. Кроткова**, к.псих.н., старший научный сотрудник отделения реабилитации<sup>1</sup>;**А.Ю. Кулёва**, аспирант<sup>2</sup>;**М.В. Галкин**, к.м.н., научный сотрудник отделения радиотерапии<sup>1</sup>;**М.Ю. Каверина**, младший научный сотрудник отделения реабилитации<sup>1</sup>;**Ю.В. Струнина**, ведущий инженер<sup>1</sup>;**Г.В. Данилов**, к.м.н., ученый секретарь<sup>1</sup>; доцент кафедры нейрохирургии<sup>1</sup><sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко Минздрава России, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16, Москва, 125047;<sup>2</sup>Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, ул. Бултерова, 5а, Москва, 117485

Хотя ключевая позиция гиппокампа в процессах памяти не подвергается сомнению, специфика его участия в переработке информации далеко не установлена. Современные возможности нейровизуализации позволяют оперировать точными морфометрическими показателями.

**Цель исследования** — изучение тонких перестроек мнестической функции в условиях механического воздействия на гиппокамп со стороны объема новообразования и лучевого воздействия в ходе проводимой терапии.

**Материалы и методы.** Исследовалась однородная выборка из 28 пациентов с менингиомами хиазмально-селлярной области, прилежащими к гиппокампу. У 10 больных (5 — с левосторонним расположением менингиомы и 5 — с правосторонним) опухоль находилась рядом с гиппокампом, но не оказывала на него механического воздействия. У 18 больных (10 — с левосторонним расположением менингиомы и 8 — с правосторонним) патологическое новообразование сдавливало гиппокамп на стороне расположения. Контрольную группу составили 39 здоровых испытуемых. Все группы были сопоставимы по возрасту, образованию и гендерным характеристикам. С целью остановки роста опухоли больные проходили лучевую терапию, при которой гиппокамп вынужденно получал дозу, сопоставимую с дозой в опухоли (30 сеансов с разовой очаговой дозой 1,8 Гр, суммарной — 54,0 Гр).

На основании данных литературы об участии гиппокампа в мнестических процессах была разработана специальная методика исследования памяти. Ошибочные ответы, которые испытуемые допускали при опознавании ранее запоминавшихся изображений, были классифицированы как нивелирующие фактор новизны опознаваемого стимула или как ошибочно акцентирующие его новизну.

**Результаты.** В первой точке наблюдения (перед началом лучевой терапии) все группы прошли полное стандартизированное нейропсихологическое исследование и выполнили батарею когнитивных тестов. Общая результативность тестов, оценивающих внимание, память, процессы мышления, нейродинамические показатели, соответствовала нормативным показателям. Мягкое компримирующее воздействие опухоли, не вызывающее разрушений макроструктур мозга, не сопровождалось очаговыми нейропсихологическими симптомами и дефицитарными проявлениями в когнитивной сфере. Однако уже в первой точке наблюдения число ошибок pattern separation в клинической группе значимо превышало таковое у здоровых испытуемых.

Вторая точка наблюдения (сразу после лучевой терапии) и третья точка наблюдения — через 6 мес после лечения — показали, что состояние когнитивной сферы пациентов в целом не ухудшается, а по ряду параметров характеризуется положительной динамикой, что может быть обусловлено некоторым уменьшением объема опухоли после проведенного лечения. Однако распределение ошибок в оригинальной методике значимо изменилось. При узнавании ранее запоминавшихся стимулов ошибки, нивелирующие фактор новизны оцениваемого стимула, нарастали, а ошибок с переоценкой новизны стимулов становилось меньше.

Все тенденции, гипотетически (по данным литературы) соотносимые с изменением функциональной активности гиппокампа, были более выражены в подгруппе больных с механическим воздействием опухоли на эту структуру.

**Заключение.** Непрерывный поток впечатлений, сопровождающий человека в любой момент его активного бодрствования, по всей вероятности маркируется гиппокампом в континууме «старый–похожий–новый». Проведенное исследование показало, что

Для контактов: Кроткова Ольга Андреевна, e-mail: OKrotkova@nsi.ru

механическое воздействие на гиппокамп в сочетании с лучевой нагрузкой меняет спектр оценок в сторону преобладания маркировки «старый, ранее виденный, уже знакомый».

**Ключевые слова:** гиппокамп; нейрогенез; нарушения памяти; внимание; радиотерапия менингиом хиазмально-селлярной области.

**Как цитировать:** Krotkova O.A., Kuleva A.Y., Galkin M.V., Kaverina M.Y., Strunina Y.V., Danilov G.V. Memory modulation factors in hippocampus exposed to radiation. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2021; 13(4): 6–15, <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.4.01>

## English

# Memory Modulation Factors in Hippocampus Exposed to Radiation

**O.A. Krotkova**, PhD, Senior Researcher, Rehabilitation Unit<sup>1</sup>;

**A.Y. Kuleva**, PhD Student<sup>2</sup>;

**M.V. Galkin**, MD, PhD, Researcher, Radiotherapy Department<sup>1</sup>;

**M.Y. Kaverina**, Junior Researcher, Rehabilitation Unit<sup>1</sup>;

**Y.V. Strunina**, Managing Engineer<sup>1</sup>;

**G.V. Danilov**, MD, PhD, Scientific Secretary<sup>1</sup>; Associate Professor, Neurosurgery Department<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Ministry of Health of the Russian Federation, 16, 4<sup>th</sup> Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia;

<sup>2</sup>Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, 5A Butlerova St., Moscow, 117485, Russia

Although the key scene of the hippocampus in memory processes is obvious, the specificity of its participation in information processing is far from being established. Current advanced neuroimaging enables to operate with precise morphometric parameters.

**The aim of the study** was to reveal fine memory rearrangements under mechanical impact on the hippocampus by a neoplasm and radiation exposure in the course of therapy.

**Materials and Methods.** We used a homogeneous sample of 28 patients with parasellar meningiomas adjacent to hippocampus. In 10 patients (5 with left-sided and 5 with right-sided meningiomas), the tumor was located near the hippocampus but exhibited no mechanical effect on it. In 18 patients (10 with left-sided and 8 with right-sided tumors), the neoplasm compressed the adjacent hippocampus. The control group consisted of 39 healthy subjects. All three groups were comparable in age, education, and gender characteristics. In order to control tumor growth, the patients underwent radiotherapy when the hippocampus involuntarily was exposed to a dose comparable to that in the tumor (30 sessions with a single focal dose of 1.8 Gy, total dose — 54.0 Gy).

Based on the literature data on hippocampus involved in mnemonic processes, a special methodology to investigate memory was developed. Incorrect responses the subjects made when identifying previously memorized images were classified as neutralizing the novelty factor of an identified stimulus or as wrongly emphasizing its novelty.

**Results.** At the first observation point (before radiation therapy) all groups underwent a complete standardized neuropsychological examination and performed a battery of cognitive tests. The overall results of the tests assessing attention, memory, thinking processes, and neurodynamic indicators corresponded to standard values. A mild brain compression by the tumor without brain tissue destruction was not accompanied by focal neuropsychological symptoms and deficit manifestations in the cognitive sphere. However, as early as in the first observation point, the number of “pattern separation” errors in the clinical group was significantly higher than that in healthy subjects.

The second observation point (immediately after radiotherapy) and the third observation point — 6 months after the treatment — showed that, in general, the patients’ cognitive sphere condition was not deteriorating, and in a number of parameters was characterized by positive dynamics, apparently associated with some tumor reduction due to the therapy provided. However, the distribution of errors in the original method significantly changed. When previously memorized stimuli were recognized, the errors neutralizing the novelty factor of the evaluated stimulus increased, while the number of errors with overestimating the stimuli novelty decreased.

All tendencies hypothetically (according to the published data) associated with the changes in functional activity of the hippocampus were more pronounced in the subgroup of patients with mechanical impact of the tumor on hippocampus.

**Conclusion.** The continuous flow of impressions any person has at any moment of his activity is most likely marked by the hippocampus in a continuum “old–similar–new”. The present study has shown that mechanical impact on the hippocampus combined with radiation exposure changes the range of assessments towards the prevailing labeling “old, previously seen, already known”.

**Key words:** hippocampus; neurogenesis; memory impairment; attention; radiotherapy of parasellar meningiomas.

## Введение

Современные представления о мозговой организации мнемических процессов связаны с данными о па-

мяти как функции, обеспечиваемой всеми участками распределенной нейросети мозга, притом что разные ее отделы вносят в запечатление и сохранение информации свой специфический вклад. Исследования

в этой области представляют фундаментальные знания для последующего решения задач модуляции памяти, в том числе с использованием новых нейрокognитивных технологий. Мнестические процессы не унитарны по своей природе, но включают в себя много параметров и звеньев, по-разному откликающихся на изменения функционального состояния мозга. Одну из ключевых позиций здесь занимает область гиппокампа. Интимная связь гиппокампа с мнестическими процессами была установлена давно и никогда не подвергалась сомнению. Хрестоматийное описание пациента [1], которому в целях лечения эпилепсии было проведено двустороннее удаление гиппокамов, продемонстрировало практически полную невозможность запоминания впечатлений текущей жизни. Последующие клинические наблюдения не раз подтверждали эти данные, причем отмечалось, что одностороннее повреждение этого отдела мозга к таким глобальным нарушениям памяти, как правило, не приводит (например, [2]). Повреждение гиппокампа у модельных животных демонстрировало изменения поведения, свидетельствующие о том, что гиппокамп выполняет функции некоторого «компаратора», фильтрующего вновь поступающую информацию путем сравнения ее со старой, «хранение» которой обеспечивается другими отделами мозга [3].

Возможности мультивоксельной магнитно-резонансной спектроскопии высокого разрешения позволили сделать следующие шаги в понимании функциональной включенности гиппокампа в мнестические процессы. Термины разделения и объединения паттернов информации — *pattern separation* и *pattern completion* — здесь оказались наиболее востребованными [4]. Любые впечатления текущего опыта проходят сравнение с впечатлениями предыдущего опыта. Они могут быть оценены как принципиально новые, могут — как сходные, но отличающиеся важными признаками, или же как полностью повторяющие прежний опыт (отличающиеся неважными признаками). Такая оценка впечатлений, по видимому, и происходит на уровне функциональной активности гиппокампа.

Гипотетически к решению столь сложной задачи оказываются причастны и процессы нейрогенеза. Гиппокамп является нейрогенной структурой — областью, в которой осуществляется продукция новых нейронов из прогениторных клеток. Образовавшиеся нейроны, мигрируя из гиппокампа, встраиваются в участки мозговой сети, формируя новые функциональные системы мозга [5]. Процесс дифференциации паттернов информации — различения и разграничения впечатлений текущего опыта — в значительной степени меняется с возрастом. Экспериментально установлено, что как на уровне поведенческих реакций, так и по картине мультивоксельного паттерна в гиппокампе для оценки двух стимулов как похожих, а не идентичных в пожилом возрасте требуется значительно большая степень различий между этими двумя стимулами,

нежели в молодом [6]. Эти данные в контексте снижающегося с возрастом нейрогенеза также косвенно подтверждают значение гиппокампа в анализируемой феноменологии.

В направлении перечисленных исследований принципиально новым шагом могло бы стать наблюдение за однородной выборкой пациентов в условиях разных факторов воздействия на гиппокамп. Реализация таких условий стала возможна при наблюдении за выборкой пациентов с менингиомами хиазмально-селлярной области, прилежащими к гиппокампу. Эти внеозговые доброкачественные новообразования располагаются на основании мозга в непосредственной близости к медио-базальным отделам левой или правой височной доли. Опухоль оказывает давление на структуры «своего» полушария, однако не инфильтрирует вещество мозга (не разрушает его). Медленный рост этих новообразований, сопровождаемый компенсаторными перестройками, является еще одним объяснением длительного отсутствия выраженной клинической симптоматики в описываемой выборке [7, 8]. Для остановки роста опухоли больные проходят лучевую терапию, при которой гиппокамп вынужденно получает дозу, сопоставимую с дозой в опухоли [9].

**Целью настоящей работы** явилось установление взаимосвязи между факторами механического воздействия на гиппокамп со стороны объемного новообразования, лучевого воздействия на гиппокамп в ходе проводимой терапии и соответствующими этим двум факторам изменениями памяти пациентов в разных точках лонгитюдного наблюдения.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 39 здоровых испытуемых (средний возраст —  $51 \pm 21$  год), из них 29 женщин (74,4%) и 10 мужчин (25,6%), а также 28 пациентов с менингиомами хиазмально-селлярной области (средний возраст —  $51 \pm 10$  лет), из них 24 женщины (85,7%), 4 мужчины (14,3%). Впоследствии больные с менингиомами были разделены на две подгруппы: пациенты, у которых опухоль сдавливала височную долю, не смещая гиппокамп; пациенты с компримирующим эффектом опухоли на гиппокамп. Все группы были сопоставимы по возрасту, образованию и гендерным характеристикам. Данное исследование проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (2013) и одобрено Этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко Минздрава России.

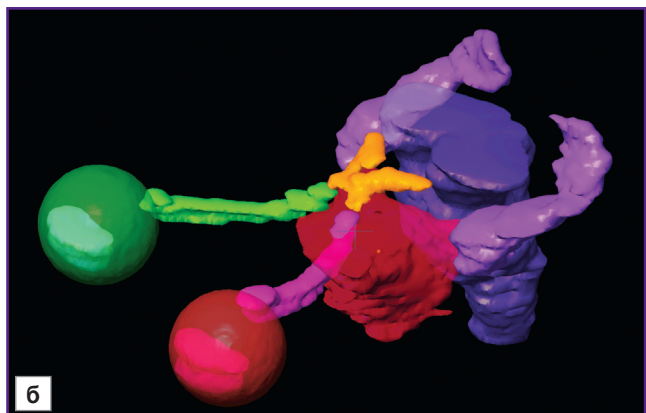
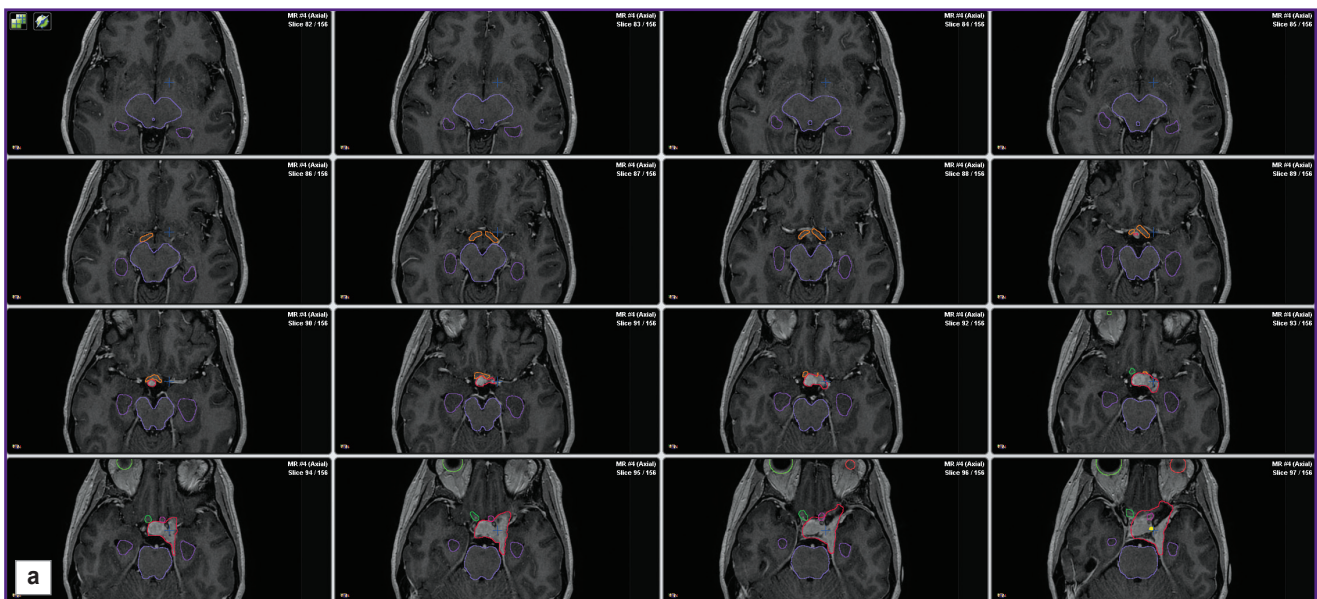
Ни у кого из пациентов с менингиомами в анамнезе не отмечено лучевой терапии и нейрохирургических вмешательств. Во всех случаях диагноз доброкачественной менингиомы установлен на основании типичной клинической картины и данных нейровизуализации. Всем больным проводили топометрическую МРТ головы. Ее выполняли в аксиальной проекции в режи-

ме 3D SPGR (до и после введения контрастного вещества, толщина срезов — 1,0 мм) и в режиме T2 (до введения контраста, толщина срезов — 2,0 мм). Для точной оценки объема опухоли, ее пространственного расположения и степени сдавления гиппокампа осуществляли оконтуривание опухоли и гиппокампа в системе дозиметрического планирования iPlan (Brainlab, Германия). Оконтуривание гиппокампа проводили на основании протокола радиотерапии RTOG 0933 и работы B.S. Chera и соавт. [10] на аксиальных изображениях, последовательно, вручную, на каждом срезе, с использованием всех доступных модальностей. Примеры послойного оконтуривания гиппокампов и опухоли представлены на рис. 1, а.

Всем пациентам проводили стереотаксическую конформную лучевую терапию при помощи фотонного пучка по стандартной методике на аппарате Novalis (Brainlab) — линейном ускорителе электронов (6 МэВ), оснащенный микроногелепестковым коллиматором. Лечение проходило в отделении радиотерапии Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко.

Первым этапом выполняли иммобилизацию головы при помощи индивидуальной термопластической маски. Далее в условиях масочной фиксации проводили топометрическую спиральную компьютерную томографию. Данные проведенной заранее топометрической МРТ и топометрической спиральной компьютерной томографии передавали на планирующую систему iPlan, где выполняли их совмещение и локализацию в системе координат лечебного аппарата. Затем определяли контуры мишени, критических структур и осуществляли дозиметрическое планирование. Индивидуальная программа лучевого лечения предполагала нахождение оптимального соотношения лечебной дозы для опухоли и лучевой нагрузки на близлежащие критические структуры. После одобрения программа передавалась на терапевтический аппарат.

Курс лечения состоял из 30 ежедневных (за исключением выходных и праздничных дней) сеансов облучения в режиме стандартного фракционирования с разовой очаговой дозой 1,8 Гр, суммарной — 54,0 Гр. Дозовая нагрузка на нормальные ткани (15 см<sup>3</sup>) составляла в среднем 47,0±4,0 Гр. Дозовые нагрузки на 10, 30 и 50% объема ипсилатерального гиппокампа



**Рис. 1. Томограммы пациента 3. из первой подгруппы:** а — послойное оконтуривание гиппокампов (фиолетовые контуры) и опухоли (красные контуры) на аксиальных томограммах в режиме T1 с контрастным усилением; б — трехмерная реконструкция опухоли и основных критических структур

составляли соответственно  $40,0 \pm 8,0$ ;  $29,0 \pm 8,0$  и  $21,0 \pm 8,0$  Гр.

День исследования памяти был обозначен как некая временная точка. Первая точка соответствовала исследованию, проводившемуся перед началом лучевой терапии. Вторая точка — исследованию, проводившемуся сразу после окончания лечения (как правило, 45 дней после первой точки). Третья точка соответствовала 6 мес после окончания лучевого лечения.

На основании данных литературы об участии гиппокамп в мнестических процессах нами была разработана оригинальная Методика АВП (айтрекинг–внимание–память). На экране монитора испытуемому последовательно предъявляли 5 стимулов с инструкцией «внимательно на них посмотреть и запомнить». Каждый стимул состоял из трех расположенных в ряд цветных картинок (триплет картинок). Время экспозиции одного триплета — 10 с. Перед началом презентации и в паузах между триплетами испытуемому в течение 10 с экспонировали серый экран (заранее сообщалось, что «во время экспозиции серого экрана надо просто отдыхать, ничего не делать»). Общая длительность презентации — 110 с. Вся презентация сопровождалась записью движений глаз испытуемого. Испытуемые не получали каких-либо указаний по поводу того, в какой части экрана должен находиться их взор перед началом экспозиции стимульного материала и во время пауз. Стратегии распределения зрительного внимания регулировались лишь собственной спонтанной активностью участников исследования.

Через 10 мин после окончания презентации проводили процедуру свободного воспроизведения хранящихся в памяти стимулов. Испытуемый должен был вспомнить и назвать в любом порядке картинки, которые он недавно видел на экране. Ответ испытуемого протоколировался. Еще через 15 мин выполняли процедуру узнавания стимульного материала. На мониторе компьютера в псевдослучайном порядке появлялись одиночные картинки, среди которых были как полностью идентичные исходному образцу, так и несколько отличающиеся от него мелкими деталями, цветом, расположением в пространстве. Также в псевдослучайном порядке возникали и совершенно новые, никак не связанные с исходным образцом изображения. При появлении каждой картинки испытуемый должен был сказать, видел ли он раньше именно эту картинку, видел ли похожую на нее или такой картинки не было совсем. При этом заранее, до экспериментального исследования, различия в ответах «такой же» и «похожий» демонстрировались на примерах. Исследование проводили только с теми испытуемыми, которые понимали смысл данных слов.

Стимульный материал на этапе узнавания состоял из 30 картинок: 15 картинок, идентичных образцу; 10 картинок, похожих на латеральные стимулы в триплетах; 5 новых дистракторов. Три набора стимульного материала Методики АВП в ходе предварительной

апробации на здоровых испытуемых были уравнены по сложности восприятия и трудности удержания в памяти. Во время исследования в трех временных точках испытуемому каждый раз демонстрировался новый набор.

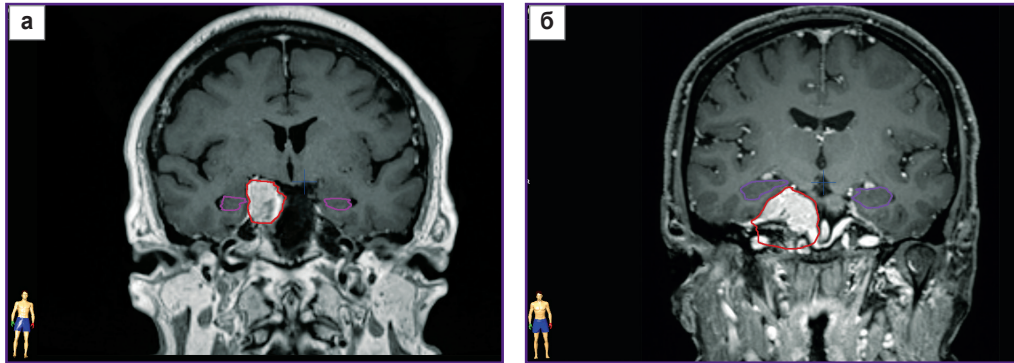
В каждой точке помимо тестирования по Методике АВП проводили полное стандартизированное нейропсихологическое исследование по методу А.Р. Лурии [11] и батарею когнитивных тестов (тесты из шкалы памяти Векслера, методика дихотического прослушивания, теппинг-тест и др.).

**Статистический анализ данных.** Использован язык статистического программирования R v. 3.6.1 в IDE RStudio v. 1.2.1335. Распределение непрерывных и дискретных количественных переменных в выборке представлено как среднее арифметическое и стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ) для нормально распределенных случайных величин; медиана и квартили ( $Me$  [Q1; Q3]) для величин, распределение которых отличается от нормального. Категориальные показатели представлены как абсолютное число и процентное соотношение ( $n$  (%)). Соответствие выборки нормальному распределению определялось с помощью теста Шапиро–Уилка. Тестирование статистических гипотез о различии в распределении количественных переменных в независимых выборках проводили с помощью метода Манна–Уитни, для зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона для парных сравнений. Различия в распределениях категориальных переменных тестировали с помощью точного критерия Фишера. Нулевую гипотезу в статистических тестах отклоняли на уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

Проводившиеся совместно с использованием Методики АВП полное стандартизированное нейропсихологическое исследование и батарея когнитивных тестов в первой точке наблюдения (перед началом лучевой терапии) не показали отчетливых нарушений в когнитивной сфере пациентов. Общая результативность тестов, оценивающих внимание, память, процессы мышления, нейродинамические показатели, соответствовала нормативным показателям. Медленно развивающееся компримирующее воздействие опухоли, не вызывающее разрушений макроструктур мозга, не сопровождалось очаговыми нейропсихологическими симптомами и дефицитарными проявлениями в когнитивной сфере. Общее число ошибок свободного воспроизведения и узнавания по Методике АВП в первой точке наблюдения у пациентов анализируемой группы не отличалось от числа ошибок, зарегистрированных в контрольной группе здоровых испытуемых.

На основании топометрической МРТ у больных определяли степень механического воздействия опухоли на височную долю и гиппокамп. По этому призна-










**Рис. 2.** Топометрические МРТ в коронарной проекции, демонстрирующие степень механического воздействия опухоли на гиппокамп:

*а* — пациент З., первая подгруппа, гиппокампы симметричны относительно средней линии; *б* — пациент М., вторая подгруппа, гиппокамп на стороне опухоли смещен вверх и кнаружи; *фиолетовые контуры* — оконтуривание гиппокампа; *красные контуры* — оконтуривание опухоли

ку выборка была разделена на две подгруппы. В первую подгруппу попали пациенты, у которых опухоль сдавливала височную долю, но при этом ипсилатеральный гиппокамп не был смещен и располагался симметрично контралатеральному гиппокампу (рис. 2, а). Во вторую подгруппу вошли пациенты с компримирующим эффектом опухоли на гиппокамп. Он был смещен и расположен асимметрично относительно контралатерального (рис. 2, б). В итоге выборка из 28 пациентов с менингиомами хиазмально-селлярной области была разделена следующим образом. У 10 больных (5 — с левосторонним расположением менингиомы и 5 — с правосторонним) опухоль находилась рядом с гиппокампом, но не оказывала на него механического воздействия (первая подгруппа). У 18 больных (10 — с левосторонним расположением менингиомы и 8 — с правосторонним) патологическое новообразование сдавливало гиппокамп на стороне расположения (вторая подгруппа). Подгруппы оказались сопоставимыми по полу, возрасту, уровню образования, стороне расположения опухоли ( $p > 0,05$ ).

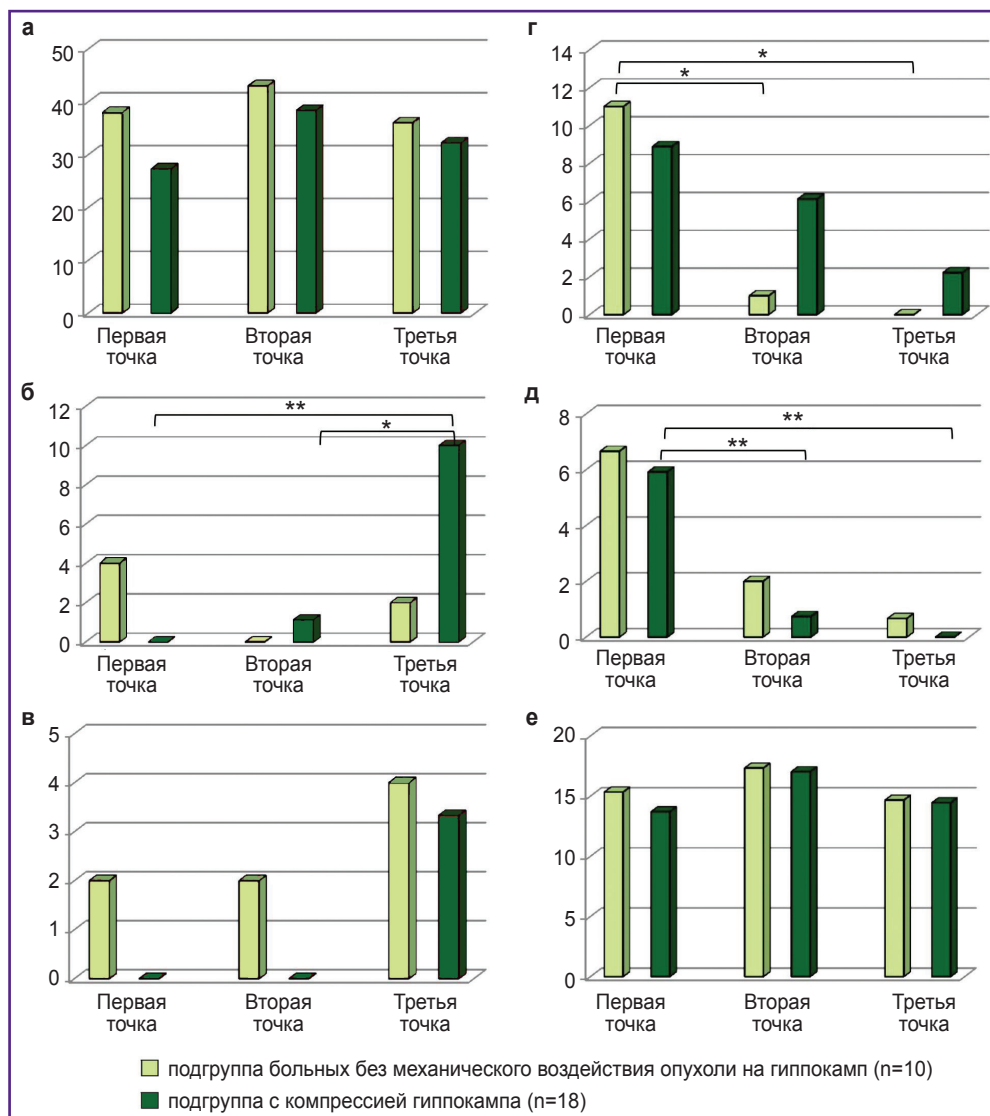
По общему числу ошибок свободного воспроизведения по Методике АВП в первой точке подгруппы не различались. После прохождения лучевой терапии, вынужденно захватывающей зону гиппокампа, некоторое ухудшение памяти регистрировалось более выражено в подгруппе с его сдавливанием: медиана числа ошибок свободного воспроизведения увеличилась с 4 [3; 6] в первой точке до 6 [5; 9] во второй точке ( $p = 0,066$ ). В третьей точке (через 6 мес после проведенного лечения) большие (положительные) изменения регистрировались в подгруппе без механического воздействия на гиппокамп: медиана числа ошибок узнавания уменьшилась с 8 [4; 12] в первой точке до 6 [4; 8] в третьей точке ( $p = 0,082$ ).

#### Шесть возможных типов ошибок во время процедуры узнавания (представлены примеры для одного из стимулов)

Исходный стимул при запоминании 			
Три вида изображений при узнавании исходного стимула	Правильный ответ	Ошибочный ответ	Тип ошибки
	Похожий	«Был»	«Похожий/был»
	Похожий	«Не был»	«Похожий/не был»
	Был	«Не был»	«Был/не был»
	Был	«Похожий»	«Был/похожий»
	Не был	«Был»	«Не был/был»
	Не был	«Похожий»	«Не был/похожий»

Однако наибольший интерес для анализа представляли ошибки узнавания, моделирующие функциональную активность гиппокампа. Все возможные типы ошибок по Методике АВП представлены в таблице. Динамика этих ошибок в точках наблюдения отражена на гистограммах (рис. 3).

Наиболее часто встречалась ошибка «похожий/



**Рис. 3. Динамика разных типов ошибок в подгруппах пациентов с механическим воздействием опухоли на гиппокамп и без него:**

ошибки, нивелирующие фактор новизны: а — «похожий/был»; б — «не был/похожий»; в — «не был/был»; ошибки, усиливающие фактор новизны: г — «похожий/не был»; д — «был/не был»; е — «был/похожий».

По оси ординат — средний процент допущенных в подгруппе ошибок. Статистически значимые различия: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$

был». Только этот тип ошибок значимо превалировал у пациентов при сравнении со здоровыми испытуемыми ( $p=0,0007$  — во второй и  $p=0,038$  — в третьей точках наблюдения).

На рис. 3, а представлена динамика этого типа ошибок при лонгитюдном наблюдении пациентов. Статистически значимое возрастание ошибок «похожий/был» регистрировалось между первой и второй точками наблюдения ( $p=0,047$ ), при этом более выраженным оно было в подгруппе с механическим воздействием опухоли на гиппокамп ( $p=0,055$ ).

Иная динамика регистрировалась для ошибок «похожий/не был». Этот тип ошибок регрессировал в большей степени в подгруппе больных без механиче-

ского воздействия опухоли на гиппокамп (первая подгруппа), значимо снижаясь во второй точке ( $p=0,034$ ), а в третьей точке такие ошибки не регистрировались совсем ( $p=0,034$ ).

Ошибки «не был/похожий» у второй подгруппы больных в первой точке отсутствовали. Во второй точке они появлялись в незначительном количестве, а в третьей точке уже значимо отличались как от первой ( $p=0,008$ ), так и от второй ( $p=0,025$ ) точки.

Ошибки «был/не был» в подгруппе с механическим воздействием на гиппокамп регрессировали от точки к точке статистически значимо ( $p < 0,01$ ).

Ошибки «не был/был» в обеих подгруппах несколько выросли к третьей точке, но в силу их малого коли-

чества тенденция не приобрела статистической значимости.

Ошибки «был/похожий» присутствовали в обеих подгруппах в том же количестве, что и у здоровых испытуемых. Они не различались в двух клинических подгруппах и не обнаруживали динамики от точки к точке.

## Обсуждение

Результаты нейропсихологического исследования и смоделированного для решения поставленных задач тестирования пациентов подтвердили наши клинические наблюдения о том, что доброкачественные менингиомы хиазмально-селлярной области, по всей вероятности, в силу их расположения и медленного роста, не сопровождаются выраженными когнитивными дефицитами и отчетливой нейропсихологической симптоматикой. Лонгитюдное наблюдение за больными показало, что состояние их когнитивной сферы в целом не ухудшается, а по ряду параметров характеризуется положительной динамикой, возможно связанной с некоторым уменьшением объема опухоли и степени ее компримирующего воздействия на прилежащие структуры после проведенной терапии. Эти результаты, с одной стороны, подтверждают относительную безопасность используемого протокола лучевого лечения для когнитивной сферы, а с другой — позволяют провести анализ тонких изменений в протекании психических процессов при воздействии на гиппокамп двух факторов: фактора мягкого сдавления этой структуры внемозговым новообразованием и фактора радиации, которая может привести к комплексу негативных изменений в веществе головного мозга (хроническому воспалению, дистрофическому и апоптотическому изменению в глиальных, эндотелиальных и нервных клетках) и оказать ингибирующее действие на процессы нейрогенеза в гиппокампе [12, 13]. Эти два фактора оказывали свое воздействие у разных больных и в разных временных точках. При этом первый фактор оказался значимым лишь во второй подгруппе пациентов. Второй фактор присутствовал лишь во второй и третьей точках.

Многочисленные литературные источники [3, 4, 14, 15–17] представляют косвенные данные о функциональной активности гиппокампа и его участии в переработке информации у человека. В обобщенном виде это участие можно было бы описать следующим образом. Непрерывный поток впечатлений, сопровождающий человека в любой момент его активного бодрствования, должен определенным образом маркироваться. Принцип экономии ресурсов предполагает, что часть впечатлений должна сразу забываться (отсеиваться) как уже имеющаяся в опыте. Небольшая часть текущего опыта должна восприниматься как сходная с тем, что когда-либо воспринималось индивидом ранее, но отличающаяся важными признаками.

И лишь очень незначительная часть впечатлений маркируется как принципиально новая информация текущего функционирования. Происходящая на уровне гиппокампа маркировка впечатлений вызывает разные изменения в нейрональной сети. Дальнейшая уровневая переработка непрерывных информационных потоков зависит от значимости (старый/похожий/новый), присвоенной им гиппокампом. Экспериментальная модель Методики АВП отчасти воспроизводит данные сложные аспекты его активности. Рассмотрим полученные в работе результаты с этих теоретических позиций.

Ошибка «похожий/был» — это ошибка, которую допускает испытуемый, если при восприятии похожего изображения не может по памяти сличить признаки ранее виденного стимула с тем, что находится перед ним в данный момент времени. Стимул маркируется как старый, ранее виденный. Это так называемая ошибка *pattern separation*. Дифференциация паттернов информации происходит огрубленно. Именно такие ошибки связывают с ухудшением функциональной активности гиппокампа [14, 18, 19]. В нашем исследовании в первой точке только эти ошибки значимо преобладали в клинической группе по сравнению с группой здоровых испытуемых. Этот факт можно рассматривать как еще один признак, указывающий на связь таких ошибок с гиппокампом. В динамике сразу после лучевой терапии нарастание числа ошибок «похожий/был» наблюдалось более выражено во второй подгруппе. Можно предположить, что именно одновременное действие двух патологических факторов — сдавления гиппокампа и лучевого на него воздействия — приводило к таким последствиям.

Две относительно редко встречающиеся ошибки «не был/был» и «не был/похожий» — это ошибочная маркировка новых стимулов как ранее виденных, старых или похожих. Пожалуй, эти ошибки того же порядка, хотя в литературе они не получили названия *pattern separation*. Количество обоих типов таких ошибок также выросло в третьей точке, более выражено — у пациентов с механическим воздействием опухоли на гиппокамп.

Другой механизм возникновения ошибок — «был/не был» и «похожий/не был». Здесь, наоборот, старый стимул вместо маркировки «старый, уже был» начинает восприниматься новым, ранее не виденным. Маркировка усиливается в сторону новизны. Оба этих типа ошибок регрессировали от точки к точке в обеих подгруппах: статистически значимо частота ошибок «был/не был» уменьшалась в подгруппе с механическим воздействием, «похожий/не был» — в подгруппе без воздействия.

И, наконец, последний тип ошибок — «был/похожий». Эта маркировка также «усиливает новизну» стимула. Он воспринимается не как старый, уже виденный, а как несколько видоизмененный, имеющий какие-то отличительные признаки от старого объекта.



Этот тип ошибок встречался с одинаковой частотой у здоровых лиц и пациентов обеих подгрупп. Причем количественно он не менялся от точки к точке.

Таким образом, у пациентов с менигиомами хиазмально-селлярной области в ходе лучевой терапии наблюдается нарастание ошибок, нивелирующих фактор новизны в предъявляемых стимулах, и, наоборот, регресс ошибок, подчеркивающих фактор новизны. Такие тенденции, когда для оценки двух стимулов как похожих, а не идентичных требовалась значительно бóльшая степень различий между ними, регистрировались при снижающемся нейрогенезе в гиппокампе [6].

В целом проведенный анализ показывает, что ошибки узнавания стимулов, которые связываются с функциональной активностью гиппокампа, могут чувствительно отзываться на разные факторы воздействия на гиппокамп, причем сочетание двух факторов патологического воздействия сопровождается более выраженным проявлением этих закономерностей. При этом отсутствие снижения общей эффективности показателей когнитивного и нейропсихологического тестирования, сохранная социально-бытовая адаптация пациентов, получавших лучевое лечение, позволяют сделать заключение о том, что облучение доброкачественных внеозговых образований хиазмально-селлярной области дозами 50–54 Гр в режиме стандартного фракционирования не вызывает значимых когнитивных изменений, ухудшающих качество жизни пациентов.

## Заключение

Факторы механического сдавления гиппокампа и его терапевтического облучения приводят к нарастанию ошибок, нивелирующих новизну информационного потока. Обратная тенденция наблюдается для маркеров, ошибочно усиливающих новизну стимулов. Эти факторы модуляции памяти раскрывают фундаментальную роль гиппокампа в дифференциации впечатлений текущего опыта и могут служить теоретической основой для последующих терапевтических воздействий на мнестическую функцию.

**Финансирование исследования.** Работа поддержана грантом Российского научного фонда 17-15-01426.

**Конфликт интересов** отсутствует.

## Литература/References

1. Scoville W.B., Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957; 20(1): 11–21, <https://doi.org/10.1136/jnnp.20.1.11>.
2. Буклина С.Б. *Нарушения высших психических функций при поражении глубоких и стволовых структур мозга*. М: МЕДпресс-информ; 2016.  
Buklina S.B. *Narusheniya vysshikh psikhicheskikh funktsiy pri porazhenii glubinnykh i stvolovykh struktur mozga* [Violations of higher mental functions with damage to the deep and stem structures of the brain]. Moscow: MEDpress-inform; 2016.
3. Виноградова О.С. *Гиппокамп и память*. М: Наука; 1975.  
Vinogradova O.S. *Gippokamp i pamyat'* [Hippocampus and memory]. Moscow: Nauka; 1975.
4. Yassa M.A., Stark C.E.L. Pattern separation in the hippocampus. *Trends Neurosci* 2011; 34(10): 515–525, <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.06.006>.
5. Encinas J.M., Michurina T.V., Peunova N., Park J.H., Fishell G., Koulakov A., Enikolopov G. Division-coupled astrocytic differentiation and age-related depletion of neural stem cells in the adult hippocampus. *Cell Stem Cell* 2011; 8(5): 566–579, <https://doi.org/10.1016/j.stem.2011.03.010>.
6. Tolentino J.C., Pirogovsky E., Luu T., Toner C.K., Gilbert P.E. The effect of interference on temporal order memory for random and fixed sequences in nondemented older adults. *Learn Mem* 2012; 19(6): 251–255, <https://doi.org/10.1101/lm.026062.112>.
7. Fountain D.M., Soon W.C., Matys T., Guilfoyle M.R., Kirolos R., Santarius T. Volumetric growth rates of meningioma and its correlation with histological diagnosis and clinical outcome: a systematic review. *Acta Neurochir (Wien)* 2017; 159(3): 435–445, <https://doi.org/10.1007/s00701-016-3071-2>.
8. Alekseeva A., Enikolopova E., Krotkova O., Danilov G., Galkin M. Dynamics of cognitive functions in patients with parasellar meningiomas undergoing radiotherapy. In: *The Fifth International Luria Memorial Congress "Lurian Approach in International Psychological Science"*. Glozman J., Vindeker O. (editors). Netherlands: KnE Life Sciences; 2018; p. 42–48, <https://doi.org/10.18502/kls.v4i8.3261>.
9. Rogers L., Barani I., Chamberlain M., Kaley T.J., McDermott M., Raizer J., Schiff D., Weber D.C., Wen P.Y., Vogelbaum M.A. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg* 2015; 122(1): 4–23, <https://doi.org/10.3171/2014.7.jns131644>.
10. Chera B.S., Amdur R.J., Patel P., Mendenhall W.M. A radiation oncologist's guide to contouring the hippocampus. *Am J Clin Oncol* 2009; 32(1): 20–22, <https://doi.org/10.1097/jco.0b013e318178e4e8>.
11. Лурья А.Р. *Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга*. М: Издательство МГУ; 1969; 504 с.  
Lurija A.R. *Vysshie korkovye funktsii cheloveka i ikh narusheniya pri lokal'nykh porazheniyakh mozga* [Human higher cortical functions and their disorders in local brain lesions]. Moscow: Izdatel'stvo MGU; 1969; 504 p.
12. Balentova S., Adamkov M. Molecular, cellular and functional effects of radiation-induced brain injury: a review. *Int J Mol Sci* 2015; 16(11): 27796–27815, <https://doi.org/10.3390/ijms161126068>.
13. Makale M.T., McDonald C.R., Hattangadi-Gluth J., Kesari S. Mechanisms of radiotherapy-associated cognitive disability in patients with brain tumours. *Nat Rev Neurol* 2017; 13(1): 52–64, <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.185>.
14. Stevenson R.F., Reagh Z.M., Chun A.P., Murray E.A., Yassa M.A. Pattern separation and source memory engage

distinct hippocampal and neocortical regions during retrieval. *J Neurosci* 2020; 40(4): 843–851, <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0564-19.2019>.

15. Velichkovsky B.M., Krotkova O.A., Kotov A.A., Orlov V.A., Verkhlyutov V.M., Ushakov V.L., Sharaev M.G. Consciousness in a multilevel architecture: evidence from the right side of the brain. *Conscious Cogn* 2018; 64: 227–239, <https://doi.org/10.1016/j.concog.2018.06.004>.

16. Quian Quiroga R. No pattern separation in the human hippocampus. *Trends Cogn Sci* 2020; 24(12): 994–1007, <https://doi.org/10.1016/j.tics.2020.09.012>.

17. Li Q., Tavakol S., Royer J., Larivière S., Vos De Wael R., Park B., Paquola C., Zeng D., Caldairou B., Bassett D.S., Bernasconi A., Bernasconi N., Frauscher B., Smallwood J., Caciagli L., Li S., Bernhardt B.C. Human brain

function during pattern separation follows hippocampal and neocortical connectivity gradients. *bioRxiv* 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.165290>.

18. Zheng J., Stevenson R.F., Mander B.A., Mnatsakanyan L., Hsu F.P.K., Vadera S., Knight R.T., Yassa M.A., Lin J.J. Multiplexing of theta and alpha rhythms in the amygdala-hippocampal circuit supports pattern separation of emotional information. *Neuron* 2019; 102(4): 887–898.e5, <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.025>.

19. Riphagen J.M., Schmiedek L., Gronenschild E.H.B.M., Yassa M.A., Prievooulos N., Sack A.T., Verhey F.R.J., Jacobs H.I.L. Associations between pattern separation and hippocampal subfield structure and function vary along the lifespan: a 7T imaging study. *Sci Rep* 2020; 10(1): 7572, <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64595-z>.