

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
«ВЫСШАЯ ШКОЛА ЭКОНОМИКИ»

На правах рукописи

Воробьева Алисия Нуньес

**МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ РОЛИ ГИППОКАМПА В  
ФОРМИРОВАНИИ АССОЦИАТИВНОЙ ЭПИЗОДИЧЕСКОЙ ПАМЯТИ**

Резюме диссертации  
на соискание ученой степени  
кандидата когнитивных наук

Научный руководитель:  
PhD, Феурра Маттео

Москва – 2023

## Содержание

ПУБЛИКАЦИИ И АПРОБАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	3
Список сокращений .....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	6
Положения, выносимые на защиту .....	12
ОПИСАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	14
Исследование 1 .....	14
Исследование 2.....	19
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	27
Выводы.....	27
Научная новизна и значимость полученных результатов .....	27
БЛАГОДАРНОСТИ .....	29
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	30

## ПУБЛИКАЦИИ И АПРОБАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Публикации первого уровня<sup>1</sup>

1. Vorobiova AN., Pozdniakov I., & Feurra M. (2019). Transcranial direct current stimulation effects on memory consolidation: timing matters (Транскраниальная стимуляция прямым током в исследованиях консолидации памяти: влияние времени стимуляции). *eNeuro*, 6(3).
2. Pozdniakov, I., Vorobiova, A. N., Galli, G., Rossi, S., & Feurra, M. (2021). Online and offline effects of transcranial alternating current stimulation of the primary motor cortex (Влияние транскраниальной стимуляции переменным током онлайн и оффлайн на возбудимость первичной моторной коры). *Scientific Reports*, 11(1), 1–10.

### Публикации второго уровня<sup>2</sup>

3. А.Н. Воробьева, Т. Феделе, Э.Ф. Павоне, Й. Зарнтайн, Л. Имбах, М. Феурра. Скорость обработки гиппокампом контекстуальной информации связана с ее конгруэнтностью ранее сформированным схемам (2022). //Журнал высшей нервной деятельности имени И.П. Павлова.

---

<sup>1</sup> Публикации первого уровня включают документы, индексируемые в базах данных Web of Science (Q1 или Q2) или Scopus (Q1 или Q2), а также рецензируемые коллекции конференций, которые отображаются в рейтингах CORE (ранги А и А\*).

<sup>2</sup> Публикации второго уровня включают документы, опубликованные в журналах, входящих в списки журналов НИУ ВШЭ А, В или С, или индексируемые в базах данных Web of Science (Q3 or Q4) или Scopus (Q3 or Q4), а также рецензируемые коллекции конференций, которые отображаются в рейтингах CORE (ранг В).

## Другие публикации по теме исследования

4. А.Н. Воробьева. Исследования эпизодической памяти методом иЭЭГ: возможности, ограничения, результаты (2022). //Российский журнал когнитивной науки. (**in press**).

## Доклады на конференциях

25-я ежегодная встреча Организации по картированию человеческого мозга (ОНВМ 2019). Рим, Италия. 9-13 июня 2019 года.

Международная конференция по обучению и памяти 2018 года. Хантингтон-Бич, Калифорния, США. 18-22 апреля 2018 года.

Стимуляция мозга: фундаментальные, прикладные и клинические исследования в нейромодуляции. Барселона, Испания. 5-8 марта 2017 года.

Работа выполнена в Центре нейроэкономики и когнитивных исследований, Институте когнитивных нейронаук федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики».

## **Список сокращений**

М1 – первичная моторная кора

ВП – вызванный потенциал

ДВП – долговременная память

иЭЭГ – интракраниальная электроэнцефалография

КТ – компьютерная томография

МВП – моторный вызванный потенциал

мПФК – медиальная префронтальная кора

МРТ – магнитно-резонансная томография

МЭГ – магнитная энцефалография

НИСМ – неинвазивная стимуляция мозга

сЭЭГ – стереоэлектроэнцефалография

ТМС – транскраниальная магнитная стимуляция

ТСПеТ – транскраниальная стимуляция переменным током

ТСПоТ – транскраниальная стимуляция постоянным током

ТЭС – транскраниальная электрическая стимуляция

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

ЭЭГ – электроэнцефалография

## ВВЕДЕНИЕ

Способность сравнивать и интегрировать информацию о мире, имеющуюся у субъекта, с новой информацией, поступающей извне, является одним из важнейших когнитивных механизмов, обеспечивающих гибкую регуляцию поведения. Установлено, что наличие предварительных знаний (или схематических репрезентаций), с которыми может быть связана новая информация, фасилитирует кодирование, консолидацию и извлечение этой информации из памяти. Гиппокамп является критической структурой, оркестрирующей интеграцию информации в крупномасштабных мозговых сетях в ходе разнообразных мнестических процессов (Geib et al., 2017; Moscovitch et al., 2016; Nadel & Moscovitch, 1997; Squire & Zola-Morgan, 1991). Недавние исследования также демонстрируют роль медиальной префронтальной коры (мПФК) в установлении связей между репрезентациями объектов на основе их взаимного соответствия или соответствия предварительным знаниям субъекта о мире, тем самым фасилитируя их запоминание и извлечение из памяти.

В данной работе мы исследовали возможность применения методов неинвазивной стимуляции мозга (НИСМ) для модуляции работы сети эпизодической памяти. Мы предприняли попытку осуществить подавление активности одного из основных ее центров, -- медиальной префронтальной коры (мПФК), -- в попытке модулировать активность более глубоких структур мозга, недоступные для НИСМ. Методы НИСМ широко используются для изучения когнитивных процессов и их нейрональных оснований, позволяя транзиторно и обратимо модулировать нейрональную активность в определенной области мозга. Такие методы, как транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) и транскраниальная электрическая стимуляция (ТЭС), позволяют проверять каузальные гипотезы о связи между активностью определенной области мозга и той или иной когнитивной функцией.

В качестве первого шага мы рассмотрели возможность применения в транскраниальной электрической стимуляции (ТЭС) для получения свидетельств в пользу или против гипотезы о причинной связи активности мПФК с ассоциативной памятью. Транскраниальная стимуляция постоянным током (ТСПоТ или микрополяризация) – широко используемый метод для изучения нейрокогнитивных функций. Однако, по результатам недавнего метаанализа было показано, что ТСПоТ-исследования долговременной памяти у здоровых испытуемых имеют статистически незначимые или слабые эффекты (Galli et al., 2019). Это связано с высокой разнородностью применяемых протоколов ТСПоТ по таким параметрам, как интенсивность и продолжительность стимуляции, а также с возможным несовпадением по времени эффекта ТСПоТ и исследуемого процесса (Vorobiova et al., 2019).

С другой стороны, перспективным направлением было использование транскраниальной стимуляции переменным током (ТСПеТ) позволяющей модулировать эндогенную осцилляторную активность. В настоящее время подробно описаны онлайн-эффекты ТСПеТ, однако особенности дизайна нашего исследования требовали использования оффлайн-метода стимуляции, в связи с отсутствием данных о привязанной к времени активности ТСПеТ. Мы исследовали онлайн- и оффлайн-эффекты ТСПеТ на возбудимость моторной коры в дополнительном полномасштабном методическом ТМС-ТСПеТ исследовании. Эта предварительная часть была необходима в качестве основы, потому что тестирование эффектов ТСПеТ на возбудимость моторной коры позволяет записать прямой электрофизиологический ответ мышцы, чтобы проверить надежность эффектов ТСПеТ самого по себе, что невозможно с когнитивными заданиями. Наше исследование не выявило значимых оффлайн-эффектов ТСПеТ на возбудимость моторной коры. Этот результат, несмотря на его высокую методологическую ценность, заставил нас отказаться от использования ТСПеТ в нашем исследовании ассоциативной памяти и обратиться к

более точному методу исследования активности глубоких структур мозга, а именно, к стереоэлектроэнцефалографии (сЭЭГ).

На сегодняшний день сЭЭГ считается наиболее информативным методом для изучения динамики электрофизиологической активности человеческого гиппокампа, связанной с функциями памяти (Johnson et al., 2020; Johnson & Knight, 2015). Однако применение этого метода в рамках фундаментальных нейрокогнитивных исследований имеет ряд потенциальных ограничений и недостатков (Henin et al., 2019; Parvizi & Kastner, 2018; Youngerman et al., 2019). Мы выполнили обзор основных результатов в области механизмов эпизодической памяти, полученных с помощью метода сЭЭГ, а также его основных принципов, преимуществ и ограничений. Наконец, с помощью сЭЭГ мы записали изменения локального полевого потенциала у испытуемых, выполняющих задачу на запоминание ассоциаций.

Эпизодическая память представляет собой память о событиях собственной жизни человека в конкретном пространственно-временном контексте (Ranganath, 2010; Tulving, 1993). Начиная с описания Бехтеревым клинических случаев поражения гиппокампа ((Бехтерев, 1994) и исследования пациентов с резекцией гиппокампа Милнер и Сквилла (Milner, 1972; Milner et al., 1968, 1998; Scoville, 1954; Scoville & Milner, 1957), клинические и нейрофизиологические данные служили основой для теоретических выводов о структуре и механизмах эпизодической памяти. Дальнейшее развитие нейровизуализационных методов привело к новым представлениям о мозговых основах системы долговременной памяти. На сегодняшний день считается, что эпизодическая память поддерживается распределенной сетью кортикальных и субкортикальных структур, включая гиппокампальную формацию, префронтальную и заднюю теменную кору (Buckner et al., 1998; Buckner & Koutstaal, 1998; Kim, 2011; Long et al., 2014; Long & Kahana, 2015; Paller & Wagner, 2002). Предполагается, что структуры медиальной височной доли (включая гиппокамп, миндалину, обонятельную и парагиппокампальную кору) отвечают за начальное формирование

следа памяти (Damasio et al., 1985; Milner et al., 1968; Preston & Eichenbaum, 2013; Scoville & Milner, 1957), тогда как высшие ассоциативные области коры, в частности медиальная префронтальная кора (мПФК), участвуют в объединении деталей и событий в связный след памяти в определенном контексте (Brodie et al., 2016; Eichenbaum, 2017; Moscovitch et al., 2016; Sestieri et al., 2017; Squire, 1992). Кроме того, кортико-гиппокампальные цепочки позволяют строить и восстанавливать эпизодические события, богатые контекстом, на основе семантических структур обеспечивая доступ к взаимосвязанным репрезентациям (Behrens et al., 2008; Blumenfeld & Ranganath, 2007; Ghosh & Gilboa, 2014; Moscovitch & Winocur, 2002; Preston & Eichenbaum, 2013).

Исследования нейрональных основ памяти – это, по ряду причин, сложная область исследований. Эпизодическая память представляет собой реконструктивный процесс, разворачивающийся во времени и вовлекающий большую сеть областей мозга. Именно поэтому для ее изучения требуются методы исследования с высоким временным и пространственным разрешением. В связи с техническими ограничениями при изучении человеческой медиальной височной доли, эта область мозга еще не исследована на таком же уровне специфичности, как для животных моделей.

Методы НИСМ, такие как транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) и транскраниальная электрическая стимуляция (ТЭС), широко распространены для изучения когнитивных процессов и их мозговых основ. НИСМ -- это зонтичный термин для методов, которые позволяют, благодаря различным неинвазивным механизмам, транзиторно и обратимо модулировать нейрональную активность определенной области мозга. Таким образом, они имеют преимущество перед другими техниками нейровизуализации, позволяя перейти от корреляционного подхода к установлению причинно-следственных связей между определенным участком мозга и его функцией. ТМС влияет на ткани мозга, генерируя электрическое

поле, которое вызывает деполяризацию нейронных мембран и индуцирует потенциалы действия в кортикальных структурах непосредственно под зоной индукции (Wagner et al., 2007). Серия импульсов ТМС определенной частоты позволяет безопасно и кратковременно модулировать кортикальную возбудимость (возбуждать или тормозить) (Huang et al., 2005; Rossi et al., 2009). ТЭС, в свою очередь, использует слабый электрический ток для модуляции активности мозга, изменяя его возбудимость при стимуляции постоянным током или синхронизируя эндогенную ритмическую активность в случае стимуляции переменным током.

Интракраниальная электроэнцефалография (иЭЭГ) является основным методом, позволяющим получать данные об электрофизиологической активности медиальной височной доли, в высоком пространственном и временном разрешении (Chiong et al., 2018). Обычно иЭЭГ требует участия пациентов с имплантированными стереотаксическими электродами в связи с фармакорезистентной эпилепсией. Количество электродов в неэпилептических тканях зависит от общего количества электродов и их положения. Обычно считается, что до 80% контактов находятся в неэпилептической нервной ткани (Parvizi & Kastner, 2018). Стереотаксические электроды регистрируют локальный полевой потенциал, то есть суммарную нейрональную (и другую электрофизиологическую) активность с миллиметровым пространственным и миллисекундным временным разрешением (Buzsáki et al., 2012; Parvizi & Kastner, 2018). Высокое отношение сигнала к шуму (по сравнению со скальповой ЭЭГ и магнитоэнцефалографией (МЭГ)) увеличивает наблюдаемые размеры эффектов и позволяет проводить исследования с относительно небольшим количеством участников. Однако, этот метод представляет несколько трудностей, связанных с клиническим состоянием участников. Типичными ограничениями исследования с использованием иЭЭГ являются:

- 1) неудовлетворительное физическое и психологическое состояние и недостаточная вовлеченность участников из-за судорожных приступов, боли,

- приема медикаментов, усталости, нарушений цикла сна и бодрствования, которые позволяют проводить когнитивные исследования только с небольшим количеством проб и относительно простым экспериментальным дизайном;
- 2) отсутствие полного контроля экспериментатора над условиями окружающей среды во время эксперимента;
  - 3) артефакты, вызванные оборудованием больницы, движениями пациента или интериктальной активностью, что приводит к значительной утечке данных;
  - 4) ограниченное время доступности пациентов из-за риска инфицирования и ухудшения качества сигнала со временем (Henin et al., 2019);
  - 5) ограниченный доступ к пациентам и небольшой размер выборки (Youngerman et al., 2019);
  - 6) гетерогенность выборок по диагнозу, возрасту, полу, правшеству и т.д.;
  - 7) влияние фокальной эпилептической активности на нормальную физиологическую активность (Henin et al., 2021), а также возможные функциональные (Alessio et al., 2013; Sidhu et al., 2013; Wilson et al., 2015; Witt et al., 2014; Witt & Helmstaedter, 2012) или структурные (Bonilha et al., 2015; Buckmaster, 2010; Taylor et al., 2015; van Diessen et al., 2013) аномалии в эпилептическом мозге;
  - 8) ограниченное пространственное покрытие мозга схемой имплантации (Johnson et al., 2020; Parvizi & Kastner, 2018);
  - 9) дополнительная массовая утечка данных из-за неоднозначного статуса гиппокампа: с одной стороны, он часто является мишенью сЭЭГ как потенциальный кандидат зоны инициации судорожного приступа, с другой стороны, только данные из неэпилептических гиппокампов могут использоваться в исследовательских целях.

Таким образом, на всех этапах исследований методом иЭЭГ требуется дополнительный экспериментальный контроль, а также индивидуальный подход к анализу и интерпретации данных.

Таким образом, мы выявили следующие пробелы в данной области исследований, которые мы рассмотрели в ряде исследований: 1) предыдущие исследования убедительно демонстрируют роль конгруэнтности стимулов в их запоминании, но не было проведено ни одного исследования, которое бы каузально исследовало мозговые механизмы этого процесса; 2) результаты исследований памяти методами НИСМ разнородны и противоречивы, поэтому требуется дополнительное методологическое исследование, чтобы определить оптимальные параметры стимуляции, позволяющие модулировать функции памяти; 3) не было проведено исследований электрофизиологической активности гиппокампа у человека для исследования его участия в обработке информации различной конгруэнтности.

### **Положения, выносимые на защиту**

Как показано в нашем методологическом исследовании, транскраниальная стимуляция переменным током частотами 20 Гц и 10 Гц интенсивностью 1000  $\mu$ А ТЭС не вызывает значимых оффлайн-эффектов.

Метод сЭЭГ является ценным, но очень требовательным инструментом исследования эпизодической памяти, как показано в нашей обзорной статье. Основные методологические проблемы связаны с клиническим статусом испытуемых и операционализацией ДВП.

Прямая регистрация электрофизиологической активности гиппокампа у человека указывает на вовлеченность гиппокампа в когнитивную обработку сложной контекстной информации, как согласующейся, так и несогласующейся с ранее сформированным семантическим знанием. Обработка информации, которая согласуется с ранее сформированным семантическим знанием, сопровождается более

ранней активацией гиппокампа по сравнению с обработкой информации, которая требует установления новых ассоциативных связей.

## ОПИСАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ниже приводится краткое описание исследований, составляющих данную диссертацию. В первой части (Исследование 1) мы предприняли методологическое исследование с целью исследования онлайн- и оффлайн-эффектов ТСПеТ и обсудили потенциальные ограничения ТЭС для этой области исследований. Во второй части (Исследование 2) мы провели обзор современного состояния исследований с использованием иЭЭГ, посвященных эпизодической памяти, и провели сЭЭГ-эксперимент для проверки гипотезы о реакции гиппокампа на ассоциативный материал различной конгруэнтности.

### Исследование 1

До сих пор неизученными остаются физиологические механизмы, лежащие в основе эффектов транскраниальной электрической стимуляции переменным током (ТСПеТ). ТСПеТ предполагает синхронизацию эндогенных кортикальных осцилляций с помощью внешних синусоидальных потенциалов. Мы исследовали онлайн и оффлайн-эффекты ТСПеТ в двух слепых плацебо-контролируемых экспериментах (Pozdniakov et al., 2021). Выявление оффлайн-эффектов апробируемого протокола позволило бы в дальнейшем использовать его для модуляции эндогенной ритмической активности сети эпизодической памяти, в частности, опосредованной модуляции активности гиппокампа.

В качестве показателя изменения кортикоспинальной возбудимости использовали наведируемую транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС) первичной моторной коры (M1). В ходе эксперимента участники получали транскраниальную электрическую стимуляцию первичной моторной коры с частотами 10 Гц (альфа) и 20 Гц (бета), а также шэм-стимуляцию (30 с низкочастотной транскраниально электрической стимуляции случайным шумом), порядок условий был рандомизирован и сбалансирован между участниками.

### *Участники исследования*

Все испытуемые (Эксперимент 1: N = 24, 15 женщин, средний возраст: 21.9, SD: 4.2; Эксперимент 2: N = 19, 10 женщин, средний возраст: 21.1, SD: 2.7) были правшами без истории неврологических или психиатрических заболеваний, дали информированное согласие на участие в исследовании; участие в исследовании оплачивалось. В конце каждой экспериментальной сессии участники заполняли опросник побочных эффектов ТСПеТ (русскоязычная версия опросника Fertoni et al. (2015)). После завершения эксперимента испытуемым проводили дебрифинг и просили угадать, в какие из блоков они получали активную ТСПеТ-стимуляцию. По результатам обработки опросника был сделан вывод, что испытуемые были слепы к экспериментальным условиям.

### *Комбинированная ТСПеТ-ТМС*

В Эксперимента 1 ТСПеТ проводилась онлайн, а в Эксперименте 2 – оффлайн. В онлайн-эксперименте ТСПеТ-стимуляция на различных частотах (10 Гц, 20 Гц и шэм) сопровождалась измерением кортикоспинальной возбудимости при помощи ТМС (т.н. комбинированный ТСПеТ-ТМС подход), а в оффлайн эксперименте предшествовала измерению.

Кортикоспинальную возбудимость измеряли посредством ТМС-индуцированных моторных вызванных потенциалов (МВП). МВП регистрировались при помощи электромиографии (ЭМГ) с первой межкостной мышцы руки. В качестве базовой линии для онлайн-эксперимента записывали два блока МВП до и после комбинированных ТСПеТ-ТМС блоков. В оффлайн-эксперименте каждая сессия состояла из двух блоков МВП до ТСПеТ (в качестве базовой линии) и семи блоков после ТСПеТ. Частота ТСПеТ (10 Гц, 20 Гц и шэм) рандомизировалась между тремя блоками, причем для оффлайн-эксперимента разные блоки проводились в разные дни с промежутком не менее трех дней, чтобы минимизировать взаимное влияние стимуляции на различных частотах.

Для определения оптимальной интенсивности ТМС для каждого испытуемого определялся индивидуальный порог возбудимости моторной коры (моторный порог, МП). Для этого первичную моторную кору (переднее и латеральное центральное борозды) стимулировали одиночными ТМС-импульсами, начиная с интенсивности в 45% максимальной интенсивности стимулятора, для определения моторного хотспота. После нахождения хотспота интенсивность стимуляции постепенно понижали для определения МП.

ТСПеТ проводили электрическим стимулятором BrainStim (EMS Medical, Bologna, Italy) с помощью двух губчатых электродов (5 × 7 см). Активный электрод располагался над областью М1, а референт – на ипсилатеральном плече. Протоколы ТСПеТ 10 Гц и 20 Гц применяли онлайн блоками по 4 минуты (Эксперимент 1) или оффлайн блоками по 15 минут (Эксперимент 2). Шэм-стимуляция состояла из 30 с низкочастотной (от 0.1 до 100 Гц) стимуляции случайным шумом. Интенсивность электрической стимуляции составляла 1000  $\mu\text{A}$  с максимальной плотностью тока 14.3  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$  на каждом электроде, разница в фазе составляла 0°. Для обеспечения плавного перехода время нарастания и затухания силы тока было установлено на 10 с. Ряд исследований показал наличие устойчивых онлайн-эффектов от ТСПеТ моторной коры интенсивностью 1000  $\mu\text{A}$  и частотой 20 Гц (Cancelli et al., 2015; Feurra et al., 2011, 2013; Guerra et al., 2016; Heise et al., 2016). В данном исследовании использовалась ТСПеТ такой же интенсивности, для репликации ранее обнаруженных онлайн-эффектов и исследования данного протокола на предмет вызываемых им оффлайн-эффектов. Следует отметить, что ТСПеТ другой интенсивности может вызывать эффекты противоположной направленности (Moliadze et al., 2012), и исследование как ее онлайн-, так и оффлайн-эффектов представляется перспективным направлением дальнейших исследований.

### *Анализ данных*

Обработку ЭМГ-сигнала проводили с помощью скриптов в MATLAB R2014a (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA), статистический анализ полученных данных проводили с помощью скриптов в R 3.6.0 (The R Project for Statistical Computing, Vienna, Austria). После применения фильтра низких частот и сетевого фильтра (50 Гц), МВП определяли в окне 20–62 мс от ТМС-импульса и подвергали полуавтоматической процедуре очистки от артефактов. Сначала артефактные МВП (с высоким предшествующим уровнем шума или мышечной активности амплитудой выше 0.1 мВ) исключали вручную и вслепую по отношению к экспериментальному условию. Затем автоматически исключались МВП, удовлетворяющие по меньшей мере одному из следующих условий: 1) амплитуда меньше 50  $\mu\text{V}$  от пика до пика, 2) латентность больше 2 мс по сравнению с условием базовой линии, 3) амплитуда пика МВП меньше амплитуды шума вне окна в 20-62 мс. Затем амплитуды МВП логарифмировали и рассчитывали усеченное на 10% среднее для каждого блока стимуляции. Наконец, индивидуальные логарифмированные и усредненные данные нормировали по базовой линии.

Для выявления значимых различий между условиями стимуляции был использован однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с повторными измерениями, где независимой переменной было условие стимуляции (20 Гц, 10 Гц и шэм), а логарифмированные изменения МВП - зависимой переменной. Для поправки на нарушение допущения о сферичности данных использовали поправку Гринхауза-Гейссера, в случае обнаружения значимых различий проводили апостериорный тест Тьюки с использованием критерия HSD. Для поправки на множественные сравнения использовали поправку Бонферрони.

### *Результаты*

В эксперименте 1 увеличение размера МВП было максимальным при стимуляции с частотой 20 Гц, однако в эксперименте 2 ни 10-Гц, ни 20-Гц стимуляция не вызывала

оффлайн-эффектов ТСПеТ, по крайней мере в течение 50 мин после окончания стимуляции. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что ТСПеТ влияет на кортикальную возбудимость только во время онлайн-приложения (по крайней мере, применительно к моторной коре и при интенсивности в 1000  $\mu\text{A}$ ), что способствует разработке эффективных протоколов, которые могут применяться к клиническим выборкам. Кроме того, мы обсудили результаты исследования Marián et al. (2018), опубликованные в Cortex, в более широком контексте стимуляции мозга в исследованиях памяти. Мы пришли к выводу, что несмотря на высокий потенциал идеи применения ТСПоТ внутри различных временных окон, связанных с различными этапами консолидации памяти, исследование обладает несколькими особенностями (такими, как выбор места стимуляции, монтажа и статистической обработки результатов), которые затрудняют корректную интерпретацию и дальнейшее применение полученных результатов. Таким образом, наш комментарий подчеркивает важность учета параметров стимуляции при оценке эффектов ТЭС в целом, и такого параметра как время стимуляции в исследованиях долговременной памяти, в частности.

#### *Методологический комментарий*

Кроме того, мы затронули методологические вопросы применения ТЭС, такие как время, место стимуляции, монтаж электродов и параметры стимуляции (интенсивность, продолжительность) в комментарии к недавнему исследованию Marián et al. (2018), которое продемонстрировало нарушение сохранения информации в ДВП после применения ТСПоТ к префронтальной коре. Кроме того, мы рассчитали распределение электрического поля на основе монтажа, примененного в эксперименте, проведенном Marián et al. (2018), где анод был размещен на F4, а катод на Cz (в соответствии с международной системой ЭЭГ 10-20), при помощи свободно распространяемого программного обеспечения SimNIBS 2.1 (Thielscher et al., 2015).

## **Исследование 2**

Второе исследование проводили на пациентах с фармакорезистентной эпилепсией, проходивших суточный сЭЭГ мониторинг и выполнявших задачу на ассоциативную память (Vorobiova et al., 2022).

### *Участники исследования*

В исследовании приняли участие шесть пациентов (пять женщин, средний возраст 31 год, все правши), проходящих суточный инвазивный сЭЭГ мониторинг. Мониторинг и запись экспериментальных данных проводились в университетском госпитале Цюриха, Швейцария. В течение этого времени пациенты принимали леветирацетам, ламотриджин, бриварацетам и лакозамид в дозировках, определенных лечащим врачом. Все пациенты проходили тщательное пре-и постоперационное нейропсихологическое обследование, в том числе, оценку общих когнитивных способностей (IQ), внимания и когнитивного контроля (тесты Go/NoGo и Струпа), вербального и зрительного научения (VLMT и RDVLT) и речевой продукции. Для участия в исследовании были отобраны только пациенты с удовлетворительным или выше уровнем когнитивных функций, на основе до- и постоперационного скрининга. Все пациенты дали свое письменное информированное согласие на участие в исследовании, протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (протокол № PB 2016-02055).

### *Стереозлектроэнцефалография*

Для регистрации сЭЭГ с частотой дискретизации 4 кГц использовали систему записи ATLAS (Neuralynx, [www.neuralynx.com](http://www.neuralynx.com)) и стереотаксические электроды AD-Tech (AD-Tech, [www.adtechmedical](http://www.adtechmedical)). Локализация электродов выполнялась путем наложения преоперационного МРТ-изображения на постоперационное КТ-изображение, и вручную размечалась в нативном МРТ-пространстве пациента хирургом (iPlan Stereotaxy 3.0, Brainlab, Germany). Для целей данного исследования

были выбраны только гиппокампальные электроды (25 контактов на 13 электродах, **Рис. 1А-С**).

### *Дизайн и процедура исследования*

В исследовании использовали модифицированный экспериментальный протокол, разработанный van Kesteren et al. (2013), которые также любезно предоставили стимульный материал для эксперимента. Стимульный материал состоял из 185 пар картинок «предмет – контекст», которые были заранее составлены таким образом, что 10% из них были «конгруэнтными» друг другу (например, «книга – библиотека»), 80% -- «среднеконгруэнтными» (например, «беруши – гостиная», и 10% -- неконгруэнтными (например, «мяч – лаборатория»).

Участников исследования просили оценить эти пары картинок по степени «конгруэнтности»: «насколько хорошо предмет подходит к контексту; какова вероятность встретить такой предмет в таком контексте в реальной жизни?» Во время каждой пробы испытуемому предъявляли фиксационный крест на 350 мс, за которым следовали пустой экран в течение 100 мс и затем одновременное предъявление пары картинок в течение 2500 мс. Затем, после еще одного предъявления пустого экрана в течение 100 мс, появлялась зрительная аналоговая шкала, и на которой нужно было отметить субъективную степень конгруэнтности между картинками от «не подходит» до «хорошо подходит». Затем предъявлялся пустой экран в течение 1500 мс, и начиналась следующая проба. Зрительная аналоговая шкала представляла собой 100-балльную шкалу, которая зрительно воспринималась как непрерывная. Таким образом, участники исследования оценивали пары картинок по степени конгруэнтности по 100-балльной шкале. После этого пары картинок делили на три категории, в соответствии с ответами участников исследования: «Неконгруэнтные» (от 0 до 33 баллов), «Средние» (34-66 баллов) и «Конгруэнтные» (67-100 баллов). Предъявление стимулов и регистрация ответов участников исследования

осуществлялось с помощью программы E-Prime 2.0.10.147 (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA). Дизайн поведенческой задачи показан на Рис. 1, D.

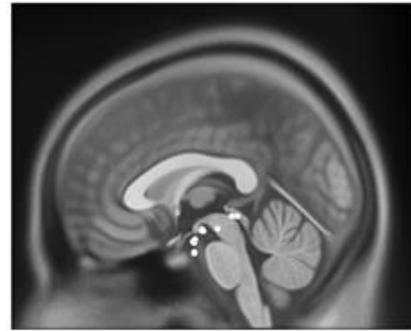
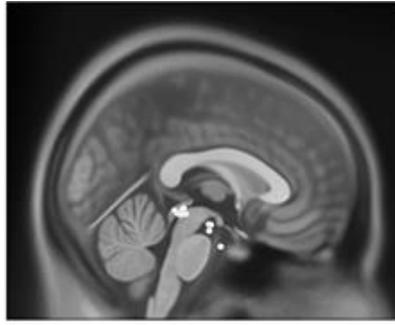
### *Анализ данных*

Обработка сигнала и статистический анализ поведенческих и сЭЭГ данных проводились в программной среде MatLab (версия R2017b) с использованием пользовательских скриптов и специализированных тулбоксов. Предобработка сЭЭГ данных осуществлялась с использованием пакета Brainstorm (Tadel et al., 2011). Частоту дискретизации исходного сигнала понизили до 200 Гц с помощью алгоритма каскадного ресэмплинга. Общий референсный электрод при регистрации сигнала располагался в белом веществе мозга. В дальнейшем анализе в качестве референса использовался суммарный усредненный потенциал со всех контактов. СЭЭГ данные визуально проверялись на наличие эпилептических разрядов и других артефактов. Пробы и контакты, содержащие артефакты, исключались из дальнейшего анализа, таким образом, окончательный анализ включал 25 каналов и 73% проб. Затем сигнал разделяли на эпохи от -2000 до 3000 мс относительно момента предъявления стимула. Пробы, записанные с каждого канала у каждого пациента, объединялись и включались в дальнейший анализ как принадлежащие одному "псевдо-пациенту".

Дальнейший анализ сЭЭГ данных был проведен с использованием пакета FieldTrip (Oostenveld et al., 2011; <http://fieldtriptoolbox.org>). Амплитуды локальных полевых потенциалов в пробах, соответствующих каждому экспериментальному условию, нормализовали по среднему значению активности до стимула (от -1500 до -100 мс) и усреднены в диапазоне от 0 до 2000 мс после предъявления стимула. ВП были рассчитаны с использованием абсолютных значений амплитуд, так как при объединении данных от нескольких испытуемых невозможно установить положение источника сигнала относительно каждого из регистрирующих контактов. Парные сравнения между экспериментальными условиями проводились с использованием *t*-теста Стьюдента для независимых выборок. Значимые различия между

экспериментальными условиями определялись с помощью метода Монте-Карло с 500 пермутациями. Уровень значимости для всех тестов составлял  $p < 0.05$ .

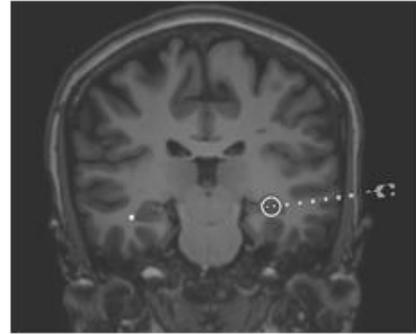
**A**



**B**

ID	N electrodes	N contacts
1	2	2
2	5	8
3	2	5
4	1	2
5	2	3
6	3	5

**C**



**D**

185 "object – context" pairs

*Congruence evaluation:* how well does the object fits the context?

Doesn't fit                      Probably fits

Doesn't fit                      Probably fits                      Fits well

Task adopted from van Kesteren, Beul et al., 2013

+	Blank screen	Object + context	Visual analogue scale	Blank screen
350 ms	100 ms	2500 ms	until response	1500 ms

**Рисунок 1. А** Контакты, включенные в анализ ( $n = 25$ ) в левом и правом полушариях, отмеченные в проекции на сагиттальный срез мозга. **В** Количество электродов и контактов, включенных в анализ, по всем испытуемым. **С** Пример стереотаксического электрода на корональном срезе мозга. Изображение получено путем наложения постоперационного КТ-изображения на преоперационный МРТ-снимок. Контакты, расположенные в гиппокампе, отмечены кружком. **Д** Пример стимульного материала и таймлайн эксперимента.

### *Результаты*

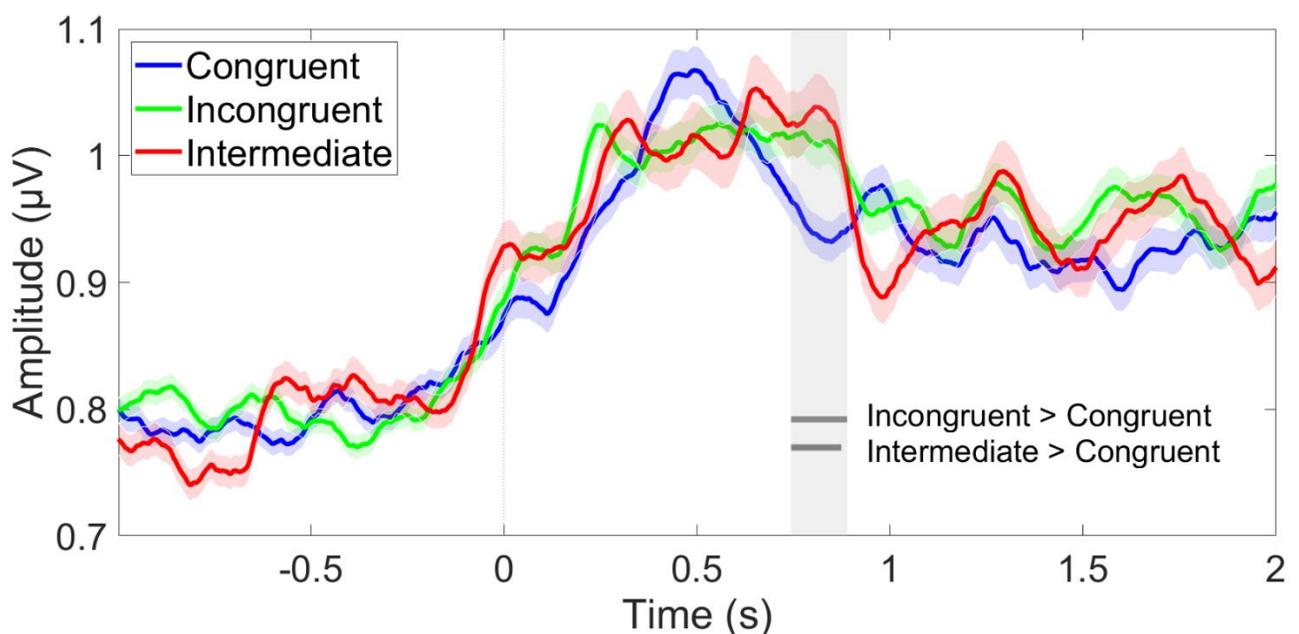
Во-первых, в результате анализа имеющихся методик мы представили аргументы в пользу метода иЭЭГ как ключевого метода, позволяющего исследовать частотно-временную динамику активности гиппокампа, связанной с эпизодической памятью, и описали его преимущества перед другими нейровизуализационными методами.

Во-вторых, мы провели обширный систематический обзор иЭЭГ-исследований эпизодической памяти. Мы проанализировали соответствующую литературу, чтобы выявить общие черты и расхождения в наблюдаемых нейрокоррелятах кодирования и извлечения информации об одиночных элементах и ассоциативной информации, сфокусировавшись на 1) их временной динамике, 2) осцилляционных паттернах, 3) операционализации эпизодической памяти, 4) функциональных различиях между структурами медиальной височной области. Мы подчеркнули, что тета-гамма активность в гиппокампе играет ключевую роль для функций памяти, где тета-осцилляции координируют активность разных областей мозга, а гамма-активность поддерживает локальную обработку информации, предположительно, путем кодирования деталей обрабатываемой информации. Мы заключили, что механизмы мозга, участвующие в эпизодической долговременной памяти, требуют дальнейшего исследования для дифференциации роли разделов гиппокампа и уточнения их функционального взаимодействия. Однако большинство исследований

сосредоточены на относительно простых явлениях эпизодической памяти, что в значительной мере связано с ограничениями метода сЭЭГ.

Наконец, мы рассмотрели гипотезу о том, что вызванные ответы гиппокампа при обработке существующих ассоциаций, знакомых человеку, будут отличаться от тех, которые получаются, когда ассоциация должна быть установлена впервые.

Полученные результаты указывают на то, что гиппокамп участвует в обработке информации о согласованности предмета с контекстом. Обработка информации, согласующейся с ранее сформированными семантическими знаниями, сопровождается более ранней активацией гиппокампа по сравнению с обработкой информации, требующей установления новых ассоциативных связей (**Рис. 2**).



**Рисунок 2.** Средние абсолютные значения локального полевого потенциала для каждой группы стимулов. Сигнал сглажен с временным окном 100 мс. Заштрихованные области вокруг кривых показывают стандартную ошибку среднего (SEM). Горизонтальные полосы под графиком показывают временные интервалы, в которых абсолютные значения амплитуд для "согласованных" стимулов были

значимо ( $p < 0,05$ ) ниже, чем амплитуды для "несогласованных" и "промежуточных" стимулов. Уровень активности до стимула не равен нулю, так как используются усредненные абсолютные значения амплитуд.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Выводы**

В данной работе мы предприняли попытку применить неинвазивные методы стимуляции мозга для модуляции работы сети эпизодической памяти, подавляя активность одного из ключевых центров ее сети - медиальной части лобной коры (мПФК), с целью ингибировать активность более глубоких структур, недоступных для НИСМ. Кроме того, мы провели методологическое исследование, направленное на определение оптимальных параметров стимуляции НИСМ.

Кроме того, мы выполнили обзор преимуществ и ограничений интракраниальной электроэнцефалографии для исследования эпизодической памяти у людей и описали основные результаты, полученные этим методом. Основываясь на результатах обзора, мы выдвинули гипотезу о том, что обработка согласованной информации отражается в активности гиппокампа. Далее мы проверили эту гипотезу в исследовании с участием пациентов с эпилепсией, проходящих инвазивный сЭЭГ-мониторинг. Результаты указывают на более быструю обработку согласованной информации гиппокампом по сравнению с несогласованной.

### **Научная новизна и значимость полученных результатов**

Результаты нашего проекта вносят вклад в область теоретических моделей эпизодической памяти, что позволяет уточнить интерпретацию экспериментальных результатов. Кроме того, в нашей статье-комментарии мы выделили несколько следствий этих моделей, которые могут объяснить несогласованности ранее полученных данных, тем самым критикуя применение ТСПоТ в исследованиях долговременной памяти.

Наш проект вносит важный вклад в методологические дискуссии относительно применения НИСМ для изучения функций мозга. В частности, мы представили важные данные относительно онлайн/оффлайн эффектов ТСПеТ, что может лечь в

основу дальнейших исследований мозговых механизмов когнитивных функций. Следует отметить, что наш обзор и эмпирические исследования являются одними из первых в России, которые занимаются сЭЭГ как методом фундаментальных исследований когнитивных процессов (в дополнение к его диагностическим целям).

Мы исследовали ассоциативную память как процесс связывания предмета с контекстом, в отличие от более упрощенного подхода к ассоциативной памяти как установлению связи между репрезентациями предметов. Наше ВП-исследование с использованием сЭЭГ предоставило первые свидетельства того, что гиппокамп человека обрабатывает согласованную, или схематически связанную информацию быстрее, чем несогласованную или несвязанную.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Я хотела бы выразить мою искреннюю благодарность моему научному руководителю, Маттео Феурра PhD, а также Томмазо Феделе PhD, за предоставленную мне возможность провести и завершить данное исследование в рамках диссертационного исследования.

Я искренне благодарю профессора Йоханнеса Зарнтайна, Леннарта Стиглицца PD Dr. med, и Лукаса Имбаха PD Dr. med, за неоценимый вклад в полученные результаты.

Я хотела бы поблагодарить моих соавторов Ивана Позднякова, Джулию Галли PhD и профессора Симоне Росси.

Я бы также хотела поблагодарить Марлиек ван Кестерен PhD за любезно предоставленный стимульный материал для эксперимента.

Я благодарю Программу фундаментальных исследований Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики» (НИУ ВШЭ) и программу государственной поддержки ведущих университетов Российской Федерации "5-100" за финансовую поддержку, оказываемую исследовательскому центру.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Alessio, A., Pereira, F. R. S., Sercheli, M. S., Rondina, J. M., Ozelo, H. B., Bilevicius, E., Pedro, T., Covolan, R. J. M., Damasceno, B. P., & Cendes, F. (2013). Brain plasticity for verbal and visual memories in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: An fMRI study. *Human Brain Mapping, 34*(1), 186–199. <https://doi.org/10.1002/hbm.21432>
- Behrens, T. E. J., Hunt, L. T., Woolrich, M. W., & Rushworth, M. F. (2008). Associative learning of social value. *Nature, 456*(7219), 245–249. <https://doi.org/10.1038/nature07538>
- Blumenfeld, R. S., & Ranganath, C. (2007). Prefrontal Cortex and Long-Term Memory Encoding: An Integrative Review of Findings from Neuropsychology and Neuroimaging. *The Neuroscientist, 13*(3), 280–291. <https://doi.org/10.1177/1073858407299290>
- Bonilha, L., Jensen, J. H., Baker, N., Breedlove, J., Nesland, T., Lin, J. J., Drane, D. L., Saindane, A. M., Binder, J. R., & Kuzniecky, R. I. (2015). The brain connectome as a personalized biomarker of seizure outcomes after temporal lobectomy. *Neurology, 84*(18), 1846–1853. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001548>
- Brodts, S., Pöhlchen, D., Flanagin, V. L., Glasauer, S., Gais, S., & Schönauer, M. (2016). Rapid and independent memory formation in the parietal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 113*(46), 13251–13256. <https://doi.org/10.1073/pnas.1605719113>
- Buckmaster, P. S. (2010). Mossy fiber sprouting in the dentate gyrus. *Epilepsia, 51*(SUPPL. 5), 39–39. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02825.x>
- Buckner, R. L., & Koutstaal, W. (1998). Functional neuroimaging studies of encoding, priming, and explicit memory retrieval. *Proceedings of the National Academy of*

- Sciences of the United States of America*, 95(3), 891–898.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.95.3.891>
- Buckner, R. L., Koutstaal, W., Schacter, D. L., Wagner, A. D., & Rosen, B. R. (1998). Functional-anatomic study of episodic retrieval using fMRI. I. Retrieval effort versus retrieval success. *NeuroImage*, 7(3), 151–162. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0327>
- Buzsáki, G., Anastassiou, C. A., & Koch, C. (2012). The origin of extracellular fields and currents — EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(6), 407–420. <https://doi.org/10.1038/nrn3241>
- Cancelli, A., Cottone, C., Di Giorgio, M., Carducci, F., & Tecchio, F. (2015). Personalizing the electrode to neuromodulate an extended cortical region. *Brain Stimulation*, 8(3), 555–560. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.01.398>
- Chiong, W., Leonard, M. K., & Chang, E. F. (2018). Neurosurgical Patients as Human Research Subjects: Ethical Considerations in Intracranial Electrophysiology Research. *Clinical Neurosurgery*, 83(1), 29–37. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx361>
- Damasio, A. R., Eslinger, P. J., Damasio, H., Van Hoesen, G. W., & Cornell, S. (1985). Multimodal amnesic syndrome following bilateral temporal and basal forebrain damage. *Archives of Neurology*, 42(3), 252–259. <https://doi.org/10.1001/archneur.1985.04060030070012>
- Eichenbaum, H. (2017). On the Integration of Space, Time, and Memory. *Neuron*, 95(5), 1007–1018. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.036>
- Fertonani, A., Ferrari, C., & Miniussi, C. (2015). What do you feel if I apply transcranial electric stimulation? Safety, sensations and secondary induced effects. *Clinical Neurophysiology*, 126(11), 2181–2188. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.03.015>
- Feurra, M., Bianco, G., Santarnecchi, E., Del Testa, M., Rossi, A., & Rossi, S. (2011). Frequency-Dependent Tuning of the Human Motor System Induced by Transcranial

- Oscillatory Potentials. *Journal of Neuroscience*, 31(34), 12165–12170.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0978-11.2011>
- Feurra, M., Pasqualetti, P., Bianco, G., Santarnecchi, E., Rossi, A., & Rossi, S. (2013). State-dependent effects of transcranial oscillatory currents on the motor system: What you think matters. *Journal of Neuroscience*, 33(44), 17483–17489.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1414-13.2013>
- Galli, G., Vadillo, M. A., Sirota, M., Feurra, M., & Medvedeva, A. (2019). A systematic review and meta-analysis of the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on episodic memory. *Brain Stimulation*, 12(2), 231–241.  
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.11.008>
- Geib, B. R., Stanley, M. L., Dennis, N. A., Woldorff, M. G., & Cabeza, R. (2017). From hippocampus to whole-brain: The role of integrative processing in episodic memory retrieval. *Human Brain Mapping*, 38(4), 2242–2259.  
<https://doi.org/10.1002/hbm.23518>
- Ghosh, V. E., & Gilboa, A. (2014). What is a memory schema? A historical perspective on current neuroscience literature. *Neuropsychologia*, 53(1), 104–114.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.11.010>
- Guerra, A., Pogosyan, A., Nowak, M., Tan, H., Ferreri, F., Di Lazzaro, V., & Brown, P. (2016). Phase Dependency of the Human Primary Motor Cortex and Cholinergic Inhibition Cancellation during Beta tACS. *Cerebral Cortex*, 26(10), 3977–3990.  
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhw245>
- Heise, K. F., Kortzorg, N., Saturnino, G. B., Fujiyama, H., Cuypers, K., Thielscher, A., & Swinnen, S. P. (2016). Evaluation of a Modified High-Definition Electrode Montage for Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS) of Pre-Central Areas. *Brain Stimulation*, 9(5), 700–704. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.04.009>

- Henin, S., Shankar, A., Borges, H., Flinker, A., Doyle, W., Friedman, D., Devinsky, O., Buzsáki, G., & Liu, A. (2021). Spatiotemporal dynamics between interictal epileptiform discharges and ripples during associative memory processing. *Brain*, *144*(5), 1590–1602. <https://doi.org/10.1093/brain/awab044>
- Henin, S., Shankar, A., Hasulak, N., Friedman, D., Dugan, P., Melloni, L., Flinker, A., Sarac, C., Fang, M., Doyle, W., Tcheng, T., Devinsky, O., Davachi, L., & Liu, A. (2019). Hippocampal gamma predicts associative memory performance as measured by acute and chronic intracranial EEG. *Scientific Reports*, *9*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37561-z>
- Huang, Y., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). *of the Human Motor Cortex*. *45*, 201–206. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033>
- Johnson, E. L., Kam, J. W. Y., Tzovara, A., & Knight, R. T. (2020). Insights into human cognition from intracranial EEG: A review of audition, memory, internal cognition, and causality. *Journal of Neural Engineering*, *17*(5), 051001. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/abb7a5>
- Johnson, E. L., & Knight, R. T. (2015). Intracranial recordings and human memory. *Current Opinion in Neurobiology*, *31*, 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.07.021>
- Kim, H. (2011). Neural activity that predicts subsequent memory and forgetting: A meta-analysis of 74 fMRI studies. *NeuroImage*, *54*(3), 2446–2461. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.045>
- Long, N. M., Burke, J. F., & Kahana, M. J. (2014). Subsequent memory effect in intracranial and scalp EEG. *NeuroImage*, *84*, 488–494. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.08.052>
- Long, N. M., & Kahana, M. J. (2015). Successful memory formation is driven by contextual encoding in the core memory network. *NeuroImage*, *119*, 332–337.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.06.073>

- Marián, M., Szöllösi, Á., & Racsmány, M. (2018). Anodal transcranial direct current stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex impairs long-term retention of reencountered memories. *Cortex*, *108*, 80–91. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.07.012>
- Milner, B. (1972). Disorders of Learning and Memory after Temporal Lobe Lesions in Man. *Neurosurgery*, *19*(CN\_suppl\_1), 421–446. [https://doi.org/10.1093/neurosurgery/19.CN\\_suppl\\_1.421](https://doi.org/10.1093/neurosurgery/19.CN_suppl_1.421)
- Milner, B., Corkin, S., & Teuber, H.-L. (1968). Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year follow-up study of H.M. *Neuropsychologia*, *6*(3), 215–234. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(68\)90021-3](https://doi.org/10.1016/0028-3932(68)90021-3)
- Milner, B., Squire, L. R., & Kandel, E. R. (1998). Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron*, *20*(3), 445–468. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80987-3](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80987-3)
- Moliadze, V., Atalay, D., Antal, A., & Paulus, W. (2012). Close to threshold transcranial electrical stimulation preferentially activates inhibitory networks before switching to excitation with higher intensities. *Brain Stimulation*, *5*(4), 505–511. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.11.004>
- Moscovitch, M., Cabeza, R., Winocur, G., & Nadel, L. (2016). Episodic memory and beyond: the hippocampus and neocortex in transformation. *Annual Review of Psychology*, *67*(1), 105–134. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143733>
- Moscovitch, M., & Winocur, G. (2002). The Frontal Cortex and Working with Memory. In D. T. Stuss & R. T. Knight (Eds.), *Principles of Frontal Lobe Function* (Issue August 2002, pp. 188–209). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195134971.003.0012>
- Nadel, L., & Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the

- hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, 7(2), 217–227. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(97\)80010-4](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(97)80010-4)
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., & Schoffelen, J.-M. (2011). FieldTrip: Open Source Software for Advanced Analysis of MEG, EEG, and Invasive Electrophysiological Data. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2011/156869>
- Paller, K. A., & Wagner, A. D. (2002). Observing the transformation of experience into memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 6(2), 93–102. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01845-3](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01845-3)
- Parvizi, J., & Kastner, S. (2018). Promises and limitations of human intracranial electroencephalography. *Nature Neuroscience*, 21(4), 474–483. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0108-2>
- Pozdniakov, I., Vorobiova, A. N., Galli, G., Rossi, S., & Feurra, M. (2021). Online and offline effects of transcranial alternating current stimulation of the primary motor cortex. *Scientific Reports*, 11(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83449-w>
- Preston, A. R., & Eichenbaum, H. (2013). Interplay of Hippocampus and Prefrontal Cortex in Memory. *Current Biology*, 23(17), R764–R773. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.05.041>
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., Avanzini, G., Bestmann, S., Berardelli, A., Brewer, C., Canli, T., Cantello, R., Chen, R., Classen, J., Demitrack, M., Di Lazzaro, V., Epstein, C. M., George, M. S., Fregni, F., Ilmoniemi, R. J., Jalinous, R., ... Ziemann, U. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, 120(12), 2008–2039. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
- Scoville, W. B. (1954). The Limbic Lobe in Man. *Journal of Neurosurgery*, 11(1), 64–66.

<https://doi.org/10.3171/jns.1954.11.1.0064>

Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 20(1), 11–21. <https://doi.org/10.1136/jnnp.20.1.11>

Sestieri, C., Shulman, G. L., & Corbetta, M. (2017). The contribution of the human posterior parietal cortex to episodic memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(3), 183–192. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.6>

Sidhu, M. K., Stretton, J., Winston, G. P., Bonelli, S., Centeno, M., Vollmar, C., Symms, M., Thompson, P. J., Koepp, M. J., & Duncan, J. S. (2013). A functional magnetic resonance imaging study mapping the episodic memory encoding network in temporal lobe epilepsy. *Brain*, 136(6), 1868–1888. <https://doi.org/10.1093/brain/awt099>

Squire, L. R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychological Review*, 99(2), 195–231. <https://doi.org/10.1037/0033-295x.99.2.195>

Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253(5026), 1380–1386. <https://doi.org/10.1126/science.1896849>

Tadel, F., Baillet, S., Mosher, J. C., Pantazis, D., & Leahy, R. M. (2011). Brainstorm: A user-friendly application for MEG/EEG analysis. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2011/879716>

Taylor, P. N., Han, C. E., Schoene-Bake, J.-C., Weber, B., & Kaiser, M. (2015). Structural connectivity changes in temporal lobe epilepsy: Spatial features contribute more than topological measures. *NeuroImage: Clinical*, 8, 322–328. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.02.004>

Thielscher, A., Antunes, A., & Saturnino, G. B. (2015). Field modeling for transcranial magnetic stimulation: a useful tool to understand the physiological effects of TMS?

*Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2015 37th Annual International Conference of the IEEE, 222–225.*

- van Diessen, E., Diederens, S. J. H., Braun, K. P. J., Jansen, F. E., & Stam, C. J. (2013). Functional and structural brain networks in epilepsy: What have we learned? *Epilepsia*, *54*(11), 1855–1865. <https://doi.org/10.1111/epi.12350>
- van Kesteren, M. T. R., Beul, S. F., Takashima, A., Henson, R. N., Ruiters, D. J., & Fernández, G. (2013). Differential roles for medial prefrontal and medial temporal cortices in schema-dependent encoding: From congruent to incongruent. *Neuropsychologia*, *51*(12), 2352–2359. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.05.027>
- Vorobiova, A. N., Fedele, T., Pavone, E. F., Sarnthein, J., Imbach, L., & Feurra, M. (2022). Hippocampus-Located Processing Speed of Contextual Information Is Associated With Its Congruence To the Previously Developed Schemas. *Zhurnal Vyssei Nervnoi Deyatel'nosti Imeni I.P. Pavlova*, *72*(3), 360–369. <https://doi.org/10.31857/S0044467722030108>
- Vorobiova, A. N., Pozdniakov, I., & Feurra, M. (2019). Transcranial Direct Current Stimulation Effects on Memory Consolidation: Timing Matters. *Eneuro*, *6*(3), ENEURO.0481-18.2019. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0481-18.2019>
- Wagner, T., Valero-Cabre, A., & Pascual-Leone, A. (2007). Noninvasive Human Brain Stimulation. *Annual Review of Biomedical Engineering*, *9*(1), 527–565. <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.9.061206.133100>
- Wilson, S. J., Baxendale, S., Barr, W., Hamed, S., Langfitt, J., Samson, S., Watanabe, M., Baker, G. A., Helmstaedter, C., Hermann, B. P., & Smith, M.-L. (2015). Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: Report of the ILAE Neuropsychology Task Force, Diagnostic Methods Commission, 2013-2017.

*Epilepsia*, 56(5), 674–681. <https://doi.org/10.1111/epi.12962>

Witt, J. A., & Helmstaedter, C. (2012). Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients. *Journal of Neurology*, 259(8), 1727–1731. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6526-2>

Witt, J. A., Werhahn, K. J., Krämer, G., Ruckes, C., Trinka, E., & Helmstaedter, C. (2014). Cognitive-behavioral screening in elderly patients with new-onset epilepsy before treatment. *Acta Neurologica Scandinavica*, 130(3), 172–177. <https://doi.org/10.1111/ane.12260>

Youngerman, B. E., Khan, F. A., & McKhann, G. M. (2019). Stereoelectroencephalography in epilepsy, cognitive neurophysiology, and psychiatric disease: safety, efficacy, and place in therapy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Volume 15, 1701–1716. <https://doi.org/10.2147/NDT.S177804>

Бехтерев, В. М. (1994). *Мозг: структура, функция, патология, психика*. М.: Поматур.