

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ГРУППАХ СЕМЕЙНОГО РИСКА ПО РАЗВИТИЮ ШИЗОФРЕНИИ И РАССТРОЙСТВ АФФЕКТИВНОГО СПЕКТРА: ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ МУЛЬТИМОДАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Я.Р. Паникратова, А.С. Томишев, И.В. Клочкова, П.С. Кананович,
А.Н. Помыткин, В.Г. Каледа, И.С. Лебедева

ФГБНУ Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

Сопоставление различных показателей у психически здоровых родственников первой степени родства пациентов с аффективной патологией и шизофренией и психически здоровых людей без наследственного отягощения по психическим расстройствам является высокоинформативным подходом к изучению генетического риска эндогенных психических заболеваний. Подобные исследования позволяют определить особенности, общие для «непораженных» родственников и пробандов, и тем самым выделить так называемые эндофенотипы [32] – разномодальные измеряемые паттерны (нейрофизиологические, психологические, биохимические, эндокринологические, нейроанатомические и др.), ассоциированные с генетической архитектурой болезни. Обнаружение черт, отличающих группу риска как от пациентов, так и от общей популяции, в свою очередь, помогает определить маркеры возможных защитных (resilience) механизмов, благодаря которым родственники пациентов не заболевают, имея генетическую предрасположенность к заболеванию [30].

В настоящей статье приводятся результаты мультимодальных исследований ряда структурно-функциональных характеристик головного мозга в группах семейного риска, состоящих из родственников первой степени родства пациентов с расстройствами аффективного спектра (ГРА) и шизофренией (ГРШ), а также в подобранных по полу и возрасту контрольных группах испытуемых без наследственного отягощения по психическим заболеваниям. Все испытуемые групп семейного риска были квалифицированы психиатрами (двумя соавторами статьи) как психически здоровые и, кроме того, статистически значимо не отличались от контрольных групп по ряду проведенных психологи-

ческих методик (Шкала удовлетворенности жизнью [4], Шкала позитивного и негативного аффекта [3], Симптоматический опросник [7]). Данная серия работ была проведена лабораторией нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ и включала анализ данных структурной (сМРТ) и диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (ДВ-МРТ) [2, 8], функциональной МРТ (фМРТ) [5, 6, 44] и электроэнцефалографии (ЭЭГ) [2]. Хотя результаты по отдельным направлениям исследований были частично опубликованы ранее [2, 5, 6, 8, 44], настоящая работа впервые суммирует полученные в различных модальностях результаты с целью анализа объединенного нейробиологического профиля групп семейного риска в свете концепций об эндофенотипах и процессах, отражающих компенсаторные, защитные механизмы.

Структурная и диффузионно-взвешенная МРТ

Группы семейного риска сравнивались с контрольными¹ по морфометрическим параметрам (толщина серого вещества коры и объемы подкорковых образований) и по показателям диффузии проводящих путей (фракционная анизотропия – ФА; средняя – СД, радиальная – РД и аксиальная – АД диффузия).

В ГРШ были выявлены: кластер с повышенной толщиной серого вещества коры в медиальной части верхней лобной извилины левого полу-

¹ В данном фрагменте исследования приняли участие 13 испытуемых ГРА (ср. возраст 25.6±3.9, 3 женщины) и 15 подобранных по возрасту и полу (ср. возраст 25.3±3.0, 4 женщины) испытуемых контрольной группы; 13 испытуемых ГРШ (ср. возраст 26.7±5.0, 9 женщин) и 16 подобранных по возрасту и полу (ср. возраст 25.3±2.9, 11 женщин) испытуемых контрольной группы, все праворукие.

шария (рис. 1; $p=0,0002$) [8]; бóльшая радиальная диффузия и меньшие показатели фракционной анизотропии в ряде трактов (табл. 1) [8]. Межгрупповых различий по показателям объемов подкорковых образований, прошедших коррекцию на множественность сравнений, выявлено не было.

Обнаруженные аномалии проводящих путей согласуются с результатами ряда исследований [11, 47]. Помимо этого, обнаруженные изменения в

трактах, ассоциированных с префронтальной корой (в том числе в передней таламической лучистости, участвующей в обеспечении кортико-таламо-кортикальных взаимодействий [56]), а также паттерн таких изменений (увеличение РД при неизменной АД), совпадают с результатами наших предыдущих исследований в группе шизофрении [1]. Таким образом, можно предположить, что нарушения структурной связанности в трактах, ассоциированных с префрон-

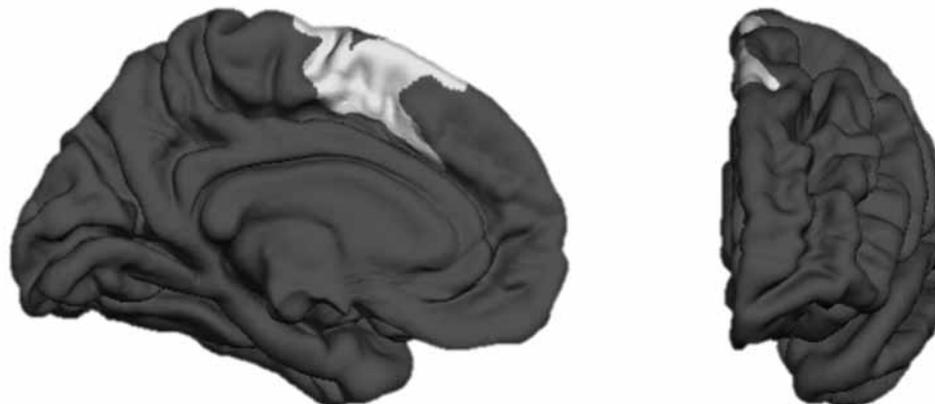


Рис. 1. Статистические карты, на которых показан кластер значимого повышения толщины серого вещества коры в ГРШ, по сравнению с группой контроля

Примечания: кластер нанесен на инфлированный стандартный кортикальный шаблон Freesurfer (fsavgare) светло-серым цветом.

Таблица 1

Значения показателей радиальной диффузии и фракционной анизотропии

	ГРШ ($M \pm SD$)*	Контроль ($M \pm SD$)*	Статистика	
			F(1,26)	p
Левая передняя таламическая лучистость				
РД (10^{-3} мм ² /сек)	0,566 ± 0,021	0,539 ± 0,021	10,0	0,004**
ФА	0,429 ± 0,018	0,452 ± 0,026	6,5	0,017
Правая передняя таламическая лучистость				
РД (10^{-3} мм ² /сек)	0,584 ± 0,019	0,554 ± 0,026	12,0	0,002**
ФА	0,410 ± 0,017	0,442 ± 0,024	16,0	0,0005**
Левый крючковидный пучок				
РД (10^{-3} мм ² /сек)	0,610 ± 0,029	0,576 ± 0,022	11,9	0,002**
ФА	0,399 ± 0,026	0,437 ± 0,024	17,3	0,0003**
Правый крючковидный пучок				
РД (10^{-3} мм ² /сек)	0,612 ± 0,025	0,582 ± 0,025	10,8	0,003**
ФА	0,400 ± 0,024	0,429 ± 0,023	11,0	0,003**
Правый верхний продольный пучок (височная часть)				
РД (10^{-3} мм ² /сек)	0,543 ± 0,028	0,509 ± 0,021	12,7	0,001**
ФА	0,411 ± 0,030	0,450 ± 0,028	11,9	0,002*
Правый верхний продольный пучок (теменная часть)				
РД (10^{-3} мм ² /сек)	0,538 ± 0,028	0,507 ± 0,019	11,0	0,003**
ФА	0,424 ± 0,033	0,459 ± 0,026	8,8	0,007

Примечания: * – средние значения ± стандартные отклонения; представлены значения показателей трактов, в которых межгрупповые различия хотя бы по одному из показателей достигали статистической значимости на уровне 0,05 после коррекции на множественные сравнения; ** – уровни значимости, прошедшие коррекцию на множественность сравнений по методу Холма [8]. Проверка на нормальность распределений проводилась с помощью теста Шапиро-Уилка, гипотез о равенстве дисперсий – с помощью теста Левена, межгрупповые сравнения проводились посредством ковариационного анализа (ANCOVA) с включением фактора возраста в качестве ковариаты (показатели по трактам использовались как зависимая переменная, а группа испытуемых как предиктор).

тальной корой, вероятно, вызванные патологией миелиновых оболочек [12, 54], могут являться эндофенотипом шизофрении.

Выявленное повышение толщины серого вещества в верхней лобной извилине, напротив, контрастирует с результатами наших предыдущих исследований как в группе шизофрении [1], так и в группе высокого клинического риска [56]. Полученный результат также противоположен изменениям, обнаруживаемым в большинстве работ как на разных стадиях шизофрении, так и в группах повышенного риска развития заболевания [18, 57]. В этом отношении заслуживает внимания тот факт, что в соответствии с результатами крупного генетико-нейровизуализационного исследования [37], комплекс однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциируемых с шизофренией, вносит наиболее существенный вклад в дисперсию показателей толщины коры именно в области верхней лобной извилины. Таким образом, наблюдаемая в группе ГРШ повышенная толщина серого вещества в медиальной части верхней лобной извилины, входящей, в том числе в дефолтную и фронтопариетальную сети [61], может отражать некие компенсаторные механизмы [20]. Однако, учитывая, что снижение толщины серого вещества коры в онтогенезе может отражать процесс миелинизации [41], нельзя полностью исключить предположение о том, что обнаруженное увеличение может также указывать на наличие особенностей раннего развития, в том числе маркирующих и некие патологические механизмы.

В отличие от ГРШ, в ГРА межгрупповых различий по показателям трактов, толщине коры и объемам подкорковых образований, прошедших коррекцию на множественность сравнений, выявлено не было.

Отсутствие различий по показателям проводящих путей совпадает с результатами исследований, также не обнаруживших различий в микроструктуре белого вещества в ГРА [27, 28, 55]. Предположительно, это может свидетельствовать о том, что аномалии белого вещества не являются эндофенотипом заболевания. Отсутствие различий по толщине коры и объемам подкорковых образований, в свою очередь, также согласуется с рядом исследований [43], включая крупный мета-анализ [29], однако не совпадает с результатами тех исследований, в которых было показано как уменьшение, так и увеличение структурных показателей в ГРА [43, 45, 50]. Все это пока не позволяет сделать выводов о наличии эндофенотипов или компенсаторных факторов, ассоциированных со структурными характеристиками серого вещества в группах семейного риска аффективных расстройств.

Функциональная МРТ

Анализ функциональной связанности (ФС) структур головного мозга производился в трех отдельных фрагментах исследования [5, 6, 44]. В первом фрагменте исследования [5] анализировали,

имеются ли различия между тремя группами испытуемых (ГРА, ГРШ и контроль)² по ФС внутри двух ключевых функциональных сетей головного мозга: фронтопариетальной и дефолтной [61], аномалии в которых наблюдаются как при шизофрении, так и при аффективной патологии [21, 26, 48]. Второй и третий фрагменты исследования были посвящены проверке более частных гипотез, касающихся группы ГРШ. Так, в связи с тем, что при шизофрении было показано снижение ФС между лобными и височными отделами [9, 17, 35], во втором фрагменте [6] анализировались различия ГРШ и контроля³ по ФС между дорсолатеральной префронтальной корой (ДЛПФК) и височным компонентом речевой сети. Все испытуемые также выполняли нейропсихологическую пробу вербальных ассоциаций [25], с помощью которой можно оценить функционирование как лобных, так и височных областей [16, 58]. Так как при шизофрении также наблюдаются изменения ФС передней поясной коры (ППК), связанные со слабостью оттормаживания [60], в третьем фрагменте исследования [44] мы сравнили ФС зоны в ППК с остальными вокселями во всем объеме головного мозга между ГРШ и контрольной группой⁴. Для оценки оттормаживания с испытуемыми также проводилась модификация теста Струпа (Color-Word Interference test) [25]. Описание зон интереса для анализа фМРТ-данных представлено в табл. 2.

Результаты первого фрагмента исследования показали, что, с учетом коррекции на множественные сравнения (количество анализируемых компонентов), все три группы (ГРА, ГРШ и контроль) значимо не различались по ФС внутри фронтопариетальной и дефолтной сетей (рис. 2) [5].

Выявленное отсутствие различий расходуется с результатами исследований, показывающих односторонние изменения ФС у больных шизофренией и их родственников в дефолтной и фронтопариетальных сетях [21, 39, 59], и разнонаправленные изменения ФС у пациентов с аффективными расстройствами и их родственников в дефолтной сети [26].

² В опубликованном исследовании участвовали 10 испытуемых ГРА (ср. возраст 24±4; 3 женщины), 11 испытуемых ГРШ (ср. возраст 27±5; 7 женщин) и 13 испытуемых контрольной группы (ср. возраст 25±3; 7 женщин). Впоследствии анализ был проведен на расширенной выборке, включавшей 16 испытуемых ГРА (ср. возраст 24,75±4; 5 женщин), 17 испытуемых ГРШ (ср. возраст 27,1±5; 13 женщин) и 22 испытуемых контрольной группы (ср. возраст 25,5±2,7; 14 женщин), все праворукие.

³ Выборка включала 12 испытуемых ГРШ (ср. возраст 24±4; 8 женщин) и 13 испытуемых контрольной группы (ср. возраст 25±3; 7 женщин), все праворукие.

⁴ Выборка включала 13 испытуемых ГРШ (ср. возраст 27,1±4,6; 9 женщин) и 13 испытуемых контрольной группы (ср. возраст 24,7±4,1; 9 женщин), все праворукие.

Анатомическая локализация зон интереса для анализа фМРТ-данных

	Компонент	Сеть	Атлас
Исследование 1 [5]	16 компонентов: в теменных (1,2) и височных (3,4) отделах, предклинье (5,6) билатерально; латеральной (7,8), вентральной (9,10), медиальной задней ПФК (11,12), поясной коре (13,14) билатерально; в орбитофронтальной (15) и дорсальной ПФК (16) левого полушария	Фронтотемпоропарietальная сеть (frontoparietal network)	B.T.Yeo et al. [61]
	10 компонентов: в височных (1,2) и теменных (3,4) отделах и задней поясной коре (5,6) билатерально; в ПФК (7) и парагиппокампальной коре (8) левого полушария; вентральной (9) и медиальной (10) ПФК правого полушария	Дефолтная сеть (default mode network)	
Исследование 2 [6]	В ДЛПФК левого полушария	Левосторонняя регуляторная сеть (left executive network)	W.R.Shirer et al. [52]
	В ДЛПФК правого полушария	Правосторонняя регуляторная сеть (right executive network)	
	В задней части средней височной извилины левого полушария	Речевая сеть (language network)	
Исследование 3 [44]	В ППК и дополнительной моторной коре	Передняя сеть определения значимости (anterior salience network)	W.R.Shirer et al. [52]

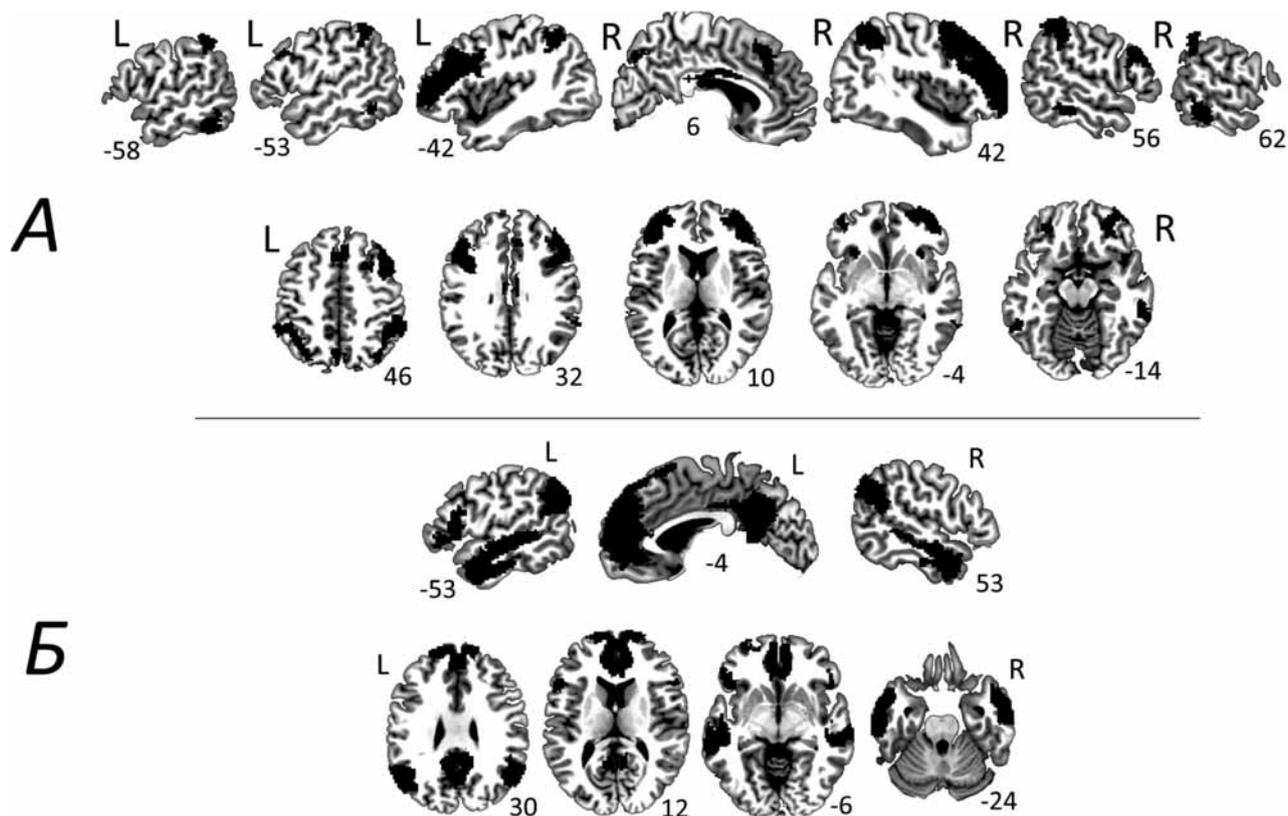


Рис. 2. Фронтотемпоропарietальная сеть (А; frontoparietal network) и дефолтная сеть (Б; default mode network) из атласа [61]. Компоненты сети наложены на шаблон индивидуального мозга в пространстве MNI.

Таким образом, согласно результатам перечисленных исследований, можно предположить, что изменения в ФС в дефолтной и фронтопариетальной сети могут являться эндофенотипами шизофрении [21, 39, 59], в то время как увеличение функциональной интегрированности дефолтной сети может отражать компенсаторные механизмы при аффективной патологии [26]. Однако, согласно другим работам, в которых, как и в нашем исследовании, было показано отсутствие изменений ФС в дефолтной и фронтопариетальной сетях в группах ГРА [40, 54] и ГРШ [54], параметры ФС указанных сетей пока не могут рассматриваться как достоверные маркеры эндофенотипов или компенсаторных механизмов соответствующих расстройств. Такая разница в результатах исследований может объясняться разнообразием методов обработки фМРТ данных и отличиями в подходах к выбору зон интереса, а также разницей в популяционных и демографических характеристиках испытуемых. Тем не менее, существующая гетерогенность результатов пока не позволяет сделать выводов о роли паттернов ФС указанных сетей в качестве эндофенотипов или маркеров компенсаторных механизмов исследуемых расстройств.

По результатам второго и третьего фрагментов исследования в ГРШ, по сравнению с контролем, было выявлено две особенности в анализируемых показателях ФС при отсутствии межгрупповых различий по релевантным нейropsychологическим показателям. Во-первых, в ГРШ была выявлена большая ФС левой ДЛПФК с речевой зоной в височных отделах левого полушария ($p=0,0127$; рис. 3, зоны интереса

А-В) [6]. Межгрупповых различий по выполнению вербальных ассоциаций и корреляций выполнения с показателем ФС между указанными зонами обнаружено не было. Выявленное увеличение ФС в левом полушарии расходится с результатами ряда исследований при шизофрении, в которых было показано снижение ФС между лобными и височными отделами [9, 17, 35]. Таким образом, найденное увеличение ФС может предварительно рассматриваться как проявление неких защитных, компенсаторных факторов.

Во-вторых, в ГРШ, по сравнению с группой контроля, было выявлено увеличение ФС между передней поясной корой и кластером в мозжечке, преимущественно в левом полушарии ($p<0,001$ на уровне вокселя, $p(\text{FDRc})<0,05$ на уровне кластера; рис. 4, [44]). Межгрупповых отличий по показателю отторжания, а также его корреляций с ФС между указанными зонами выявлено не было. Результаты исследований пациентов с шизофренией демонстрируют преимущественно противоположный паттерн – снижение ФС между мозжечком и поясной корой [24, 49]. При этом мозжечок, наряду с ППК и префронтальной корой в целом, участвует в обеспечении регуляторных функций [51], а также оказывает модулирующее влияние на функционирование ППК, позволяющее компенсировать когнитивные нарушения, возникающие из-за её дисфункции и наблюдающиеся при шизофрении [46]. Таким образом, обнаруженное увеличение ФС в ГРШ, противоположное паттерну, наблюдаемому у пациентов с шизофренией [24, 49], также может отражать некие

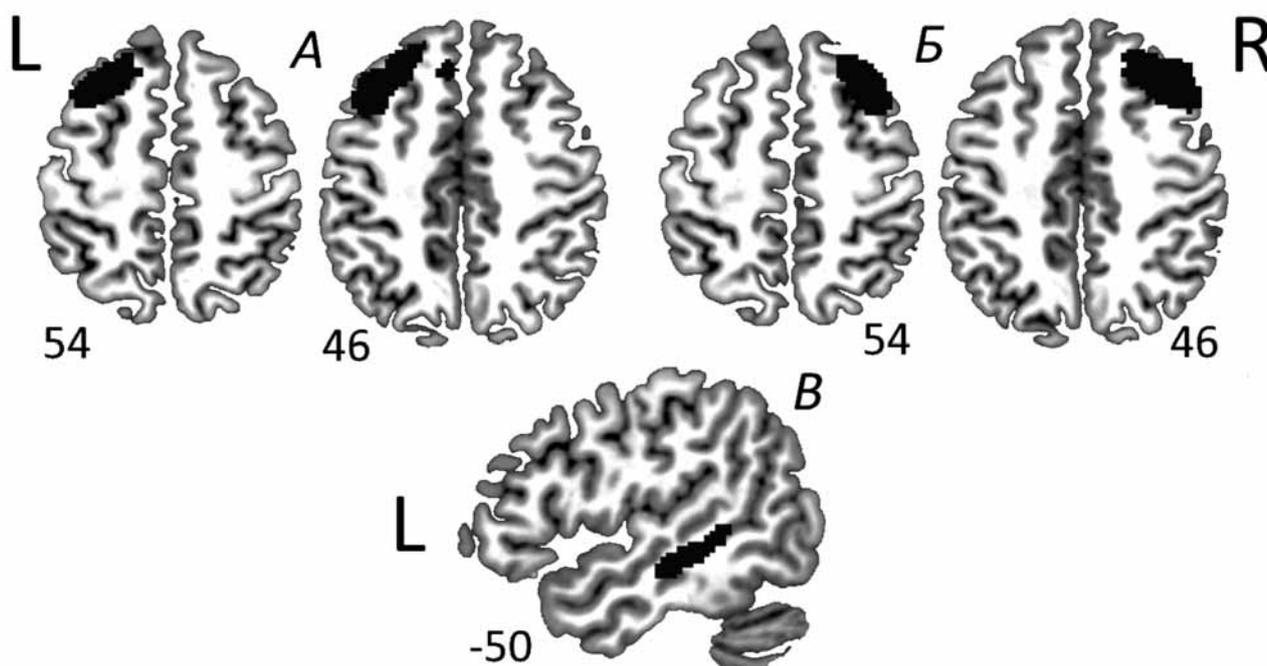


Рис. 3. Зоны интереса для второго фрагмента исследований [6] с применением фМРТ

Примечания: левая (А) и правая (Б) ДЛПФК (соответственно, относящиеся к левой и правой регуляторным сетям), (В) компонент речевой сети в задней части средней височной извилины левого полушария (атлас [52]). Маски зон интереса наложены на шаблон индивидуального мозга в пространстве MNI. Цифрами обозначены номера срезов.

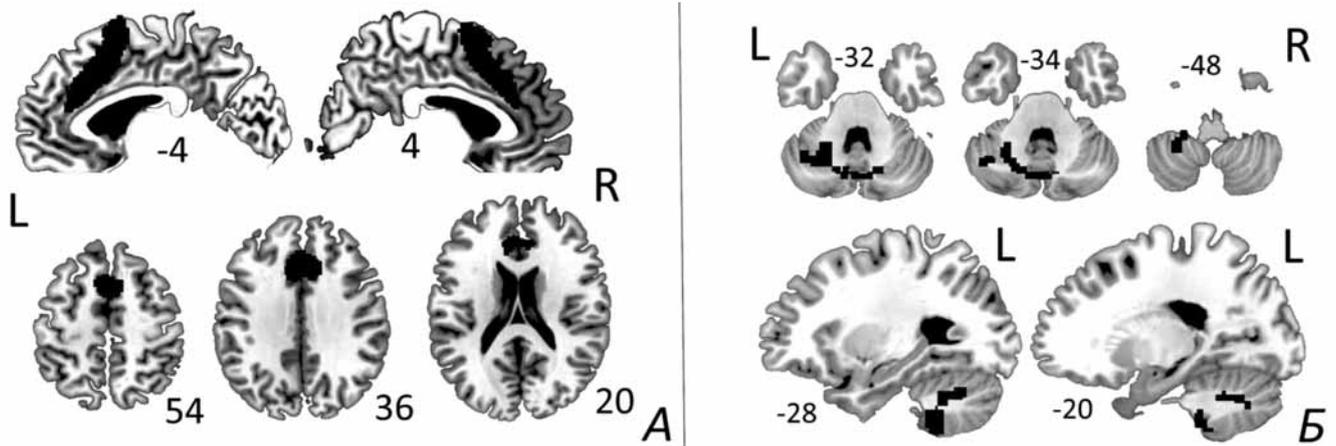


Рис. 4. А: Зона интереса в ППК (anterior salience network; атлас [52]). Б: Кластер в мозжечке.

Примечания: Кластер в мозжечке {-26; -46; -50} (объем кластера 5376 мм³), в котором была выявлена повышенная ФС с компонентом в ППК в ГРШ, по сравнению с контролем ($p < 0,001$ на уровне воксела, $p(FDRc) < 0,05$ на уровне кластера). Компоненты сети наложены на шаблон индивидуального мозга в пространстве MNI.

компенсаторные механизмы, возможно, препятствующие развитию когнитивной дисфункции, наблюдаемой при данной патологии.

Электрэнцефалография

В записях фоновой ЭЭГ (состояние спокойного бодрствования с закрытыми глазами в течение 2–3 мин) анализировали спектральную мощность биоэлектрической активности в диапазонах тета (4–8 Гц), альфа (8–13 Гц) и бета1 (13–20 Гц) ритмов⁵.

⁵ В рамках данного исследования анализ биоэлектрической активности был проведен у 12 родственников больных с аффективной патологией и 14 испытуемых из подобранной по возрасту и полу группы без наследственного отягощения (контроль 1) и у 11 родственников больных шизофренией и 12 испытуемых из подобранной по возрасту и полу группы без наследственного отягощения (контроль 2).

По результатам спектрального анализа, в ГРШ, по сравнению с контролем, были отмечены тенденции к более низким спектральным мощностям в альфа- и бета₁-поддиапазонах (рис. 5Б) [2]. Снижение спектральной мощности в альфа-диапазоне сходным образом наблюдается у больных шизофренией [14, 34, 38], а выявленная нами более низкая мощность бета₁-ритма в ГРШ противоположна особенностям, обнаруженным у больных [34]. Однако М.В.Алфимова и Л.Г.Уварова [10] обнаружили в ГРШ результаты, противоположные нашим (повышение мощности биоэлектрической активности в альфа₁- и бета₁-диапазонах), что не позволяет делать определенных выводов.

Несмотря на отсутствие структурных отличий, по результатам анализа фоновой ЭЭГ в ГРА, по сравнению с контролем, были выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) более низкие спек-

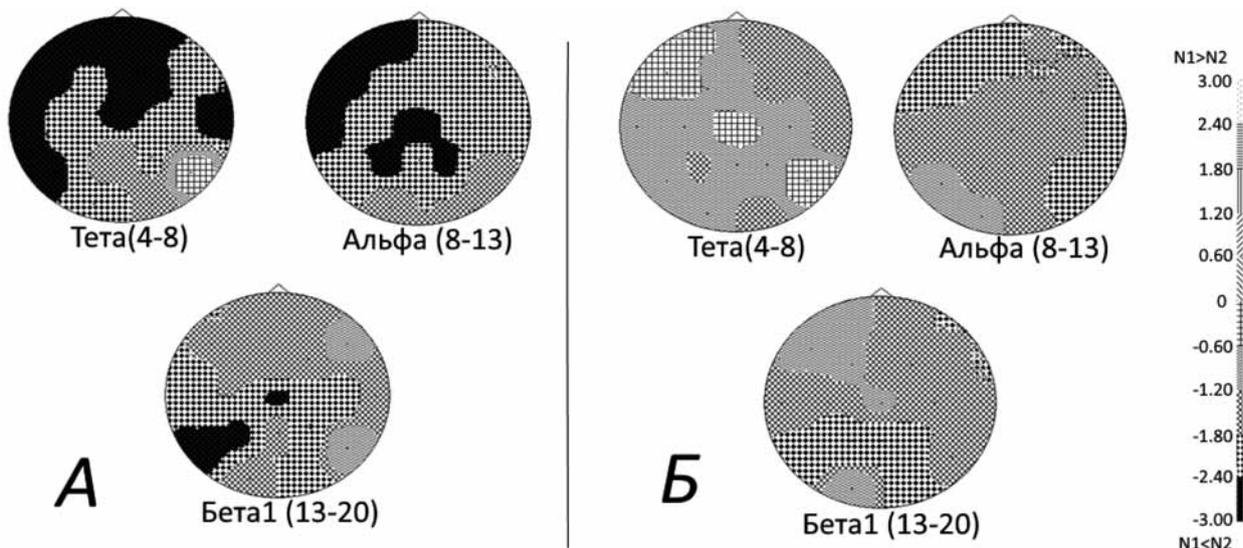


Рис. 5. Результаты межгруппового сравнения (А – ГРА и группа контроля, Б – ГРШ и группа контроля) по данным спектрального анализа ЭЭГ.

Примечания: На картах представлены величины t-критерия Стьюдента ($p < 0,05$, $r > |2,1|$).

тральные мощности во всех тестируемых поддиапазонах (альфа, бета₁, тета) (рис. 5А), и эти отличия от контроля были более отчетливыми, чем в ГРШ. Более низкая мощность альфа-ритма была обнаружена и у пациентов с аффективной патологией [13, 33] и может быть связана со снижением гемодинамики в таламусе и островке и ее повышением в затылочной, височной, лобной и поясной коре [31], являясь вероятным отражением ухудшения функционального состояния головного мозга [36]. Таким образом, анализ литературы позволяет предполагать, что этот показатель является возможным эндофенотипом расстройства. Напротив, выявленные нами в ГРА изменения в бета₁- и тета-диапазонах противоположны тем, которые наблюдались в клинических группах с аффективной патологией [22, 42]. Бета₁-диапазон связывают с процессами возбуждения, активации коры [19], следовательно, более низкие показатели спектральной мощности этого ритма в ГРА могут быть отражением меньшей активности соответствующих процессов. Снижение мощности в тета-диапазоне у больных интерпретируют как нарушение взаимодействия между гиппокампом и префронтальной корой, поскольку тета-ритм ассоциирован с соответствующими процессами [15, 23]. Интересно, что стресс приводит к повышению мощности тета-ритма [53], так что меньшие соответствующие показатели могут отражать большую устойчивость к стрессу в этой группе.

Заключение

В соответствии с целью настоящей работы, в группах с высоким семейным риском развития эндогенных психических расстройств было выделено два типа нейровизуализационных и нейрофизиологических особенностей: 1) сходных с отклонениями, регистрируемыми в группах пациентов (в т.ч. и в предыдущих исследованиях авторов), которые могут представлять собой потенциальные эндофенотипы расстройств; 2) противоположных таким отклонениям «по знаку» (по данным литературы), которые, как предполагается, могут маркировать возможные защитные (resilience), компенсаторные механизмы.

Так, к потенциальным структурным эндофенотипам шизофрении могут относиться нарушения структурной связанности, вероятно, вызванные патологией миелиновых оболочек, в трактах, в том числе ассоциированных с префронтальной корой и участвующих в обеспечении кортико-таламо-кортикальных взаимодействий. В качестве возможных нейровизуализационных характеристик, отражающих компенсаторные механизмы в ГРШ, можно рассматривать несколько особенностей. Во-первых, увеличенную толщину серого вещества в медиальной части верхней лобной извилины – области, участвующей, в том числе, в структурном обеспечении функцио-

нирования фронтопариетальной и дефолтных сетей. Во-вторых, увеличенную ФС между префронтальной корой и областями в височной доле и мозжечке левого полушария при отсутствии межгрупповых различий по релевантным нейropsychологическим показателям. Несмотря на то, что мы не обнаружили корреляций между указанным увеличением ФС и нейropsychологическими показателями, исходя из данных литературы можно предположить, что такое увеличение ФС может препятствовать формированию когнитивного дефицита, наблюдаемого при шизофрении. А одним из возможных объяснений отсутствия корреляций является то, что действующий компенсаторный механизм может быть ассоциирован с комплексом структурных и функциональных особенностей, нежели с отдельными, локальными изменениями функциональной связанности.

Следует отметить, что результаты представленной работы не позволяют в настоящий момент сделать однозначных выводов о наличии или отсутствии эндофенотипов и компенсаторных факторов, ассоциированных с нейровизуализационными особенностями в группе семейного риска аффективных расстройств. Такая неопределенность согласуется с тем, что по данным литературы в ГРА, по сравнению с ГРШ, указанные особенности обнаруживаются существенно реже, а результаты отдельных исследований оказываются в целом более противоречивыми. Несмотря на отсутствие нейровизуализационных отличий, по результатам анализа фоновой ЭЭГ было выявлено несколько особенностей ГРА, отличающих их от контроля. Так, обнаруженное снижение спектральной мощности альфа-ритма может являться маркером ухудшения функционального состояния и служить потенциальным эндофенотипом аффективной патологии. С другой стороны, снижение мощности в тета-диапазоне может отражать большую устойчивость к стрессу в ГРА и являться защитным фактором, препятствующим развитию аффективных нарушений. Более низкие показатели спектральной мощности бета₁-ритма в ГРА могут быть связаны со снижением активации коры и противоположны особенностям, выявленным у больных.

Суммируя, можно сказать, что, несмотря на необходимость продолжения исследований, в том числе для подтверждения указанных выводов, полученные к настоящему моменту результаты представляются значимыми с нескольких точек зрения. Во-первых, проведенное исследование является одним из немногих по спектру модальностей, тестируемых показателей и используемых методов анализа. Во-вторых, количество исследований групп семейного риска эндогенных психических расстройств, представленных как в зарубежной, так и в российской литературе, относительно невелико, в том числе, потому что родственники больных неохотно соглашаются на обследование. В-третьих, важность выявления эндофенотипов и защитных механизмов

обусловлена задачами совершенствования системы ранней диагностики (на доклиническом этапе) и профилактики шизофрении и расстройств аффективного спектра. Так, полученные результаты в перспективе могут быть использованы для разработки вспомогательных диагностических и прогностических тест-систем, а также методов профилактики, основанных на нефармакологическом таргетном

воздействии на нейробиологические мишени, обнаруженные в настоящем исследовании (биологическая обратная связь, транскраниальная магнитная стимуляция, транскраниальная стимуляция постоянным током).

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 17-06-00985).

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедева И.С., Томышев А.С., Ахадов Т.А. и др. О корреляциях ряда структурных и функциональных характеристик головного мозга при высоком риске манифестации шизофрении // Физиология человека. 2017. Т. 4, № 4. С. 35-41.
2. Лебедева И.С., Томышев А.С., Паникратова Я.Р. На пути к поиску протективных механизмов при эндогенных психозах – мультидисциплинарное исследование групп семейного риска // Международный конгресс “Современные технологии в диагностике и терапии психических и неврологических расстройств”. Санкт-Петербург, 2019.
3. Осин Е.Н. Измерение позитивных и негативных эмоций: разработка русскоязычного аналога методики PANAS // Психология. Журнал Высшей школы экономики. 2012. Т. 9, № 4.
4. Осин Е.Н., Леонтьев Д.А. Апробация русскоязычных версий двух шкал экспресс-оценки субъективного благополучия // Материалы III Всероссийского социологического конгресса М: Институт социологии РАН, Российское общество социологов, 2008.
5. Паникратова Я.Р., Кананович П.С., Попович У.О. и др. Функциональные связи внутри фронтотемпоральной и дефолтной сетей головного мозга (фМРТ покоя) у родственников больных расстройствами аффективного спектра и шизофренией // Клиническая психиатрия 21 века: интеграция инноваций и традиций для диагностики и оптимизации терапии психических расстройств: материалы конференции. Альфа Астра, 2018. С. 142-144.
6. Паникратова Я.Р., Лебедева И.С., Помыткин А.Н. и др. Функциональная связанность (по данным фМРТ покоя) дорсолатеральной префронтальной коры и левой височной речевой области у психически здоровых родственников первой степени родства больных шизофренией // Физиология человека. 2019. Т. 45, № 6. С. 44-51.
7. Практикум по психологии посттравматического стресса. Глава 11: Опросник выраженности психопатологической симптоматики (Symptom Check List-90-Revised—SCL-90-R) / Тарабрина Н. В. Санкт-Петербург: Питер, 2001.
8. Томышев А.С., Лебедева И.С., Кананович П.С. Мультимодальное МРТ исследование особенностей проводящих путей и анатомии серого вещества головного мозга при семейном риске расстройств аффективного спектра и шизофрении // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины (статья подана в журнал в 2019 г.)
9. Alderson-Day B., McCarthy-Jones S., Fernyhough C. Hearing voices in the resting brain: A review of intrinsic functional connectivity research on auditory verbal hallucinations // Neurosci. Biobehav. Rev. 2015. Vol. 55. P. 78-87.
10. Alfimova M., Uvarova L. Cognitive peculiarities in relatives of schizophrenic and schizoaffective patients: heritability and resting EEG-correlates // Inter. J. Psychophysiol. 2003. Vol. 49, N 3. P. 201-216.
11. Arat H.E., Chouinard V.A., Cohen B.M. et al. Diffusion tensor imaging in first degree relatives of schizophrenia and bipolar disorder patients // Schizophr. Res. 2015. Vol. 161, N 2-3. P. 329-339.
12. Aung W.Y., Mar S., Benzinger T.L. Diffusion tensor MRI as a biomarker in axonal and myelin damage // Imaging Med. 2013. Vol. 5, N 5. P. 427-440.
13. Basar E., Schmiedt-Fehr C., Mathes B. et al. What does the broken brain say to the neuroscientist? Oscillations and connectivity in schizophrenia, Alzheimer's disease, and bipolar disorder // Int. J. Psychophysiol. 2016. Vol. 103. P. 135-148.
14. Begić D., Popović-Knapić V., Grubišić J. et al. Quantitative electroencephalography in schizophrenia and depression // Psychiatr. Danub. 2011. Vol. 23, N 4. P. 355-362.
15. Benchenane K., Tiesinga P.H., Battaglia F.P. Oscillations in the prefrontal cortex: a gateway to memory and attention // Curr. Opin. Neurobiol. 2011. Vol. 21, N 3. P. 475-485.
16. Biesbroek J.M., van Zandvoort M.J., Kappelle L.J. et al. Shared and distinct anatomical correlates of semantic and phonemic fluency revealed by lesion-symptom mapping in patients with ischemic stroke // Brain Struct. Funct. 2016. Vol. 221, N 4. P. 2123-2134.
17. Bohlken M.M., Hugdahl K., Sommer I.E. Auditory verbal hallucinations: neuroimaging and treatment // Psychol. Med. 2017. Vol. 47, N 2. P. 199-208.
18. Brent B.K., Thermenos H.W., Keshavan M.S. et al. Gray matter alterations in schizophrenia high-risk youth and early-onset schizophrenia: a review of structural MRI findings // Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am. 2013. Vol. 22, N 4. P. 689-714.
19. Introduction to quantitative EEG and neurofeedback: Advanced theory and applications. / Budzynski T.H., Budzynski H.K., Evans J.R. et al.: Academic Press, 2009.
20. Chang M., Womer F.Y., Bai C. et al. Voxel-Based Morphometry in Individuals at Genetic High Risk for Schizophrenia and Patients with Schizophrenia during Their First Episode of Psychosis // PLoS One. 2016. Vol. 11, N 10. P. e0163749.
21. Chang X., Shen H., Wang L. et al. Altered default mode and frontoparietal network subsystems in patients with schizophrenia and their unaffected siblings // Brain Res. 2014. N 1562. P. 87-99.
22. Clementz B.A., Sponheim S.R., Iacono W.G. et al. Resting EEG in first-episode schizophrenia patients, bipolar psychosis patients, and their first-degree relatives // Psychophysiology. 1994. Vol. 31, N 5. P. 486-494.
23. Colgin L.L. Oscillations and hippocampal-prefrontal synchrony // Curr. Opin. Neurobiol. 2011. Vol. 21, N 3. P. 467-74.
24. Collin G., Hulshoff Pol H.E., Haijma S.V. et al. Impaired cerebellar functional connectivity in schizophrenia patients and their healthy siblings // Front. Psychiatry. 2011. Vol. 2. P. 73.
25. Delis D.C., Kramer J.H., Kaplan E. et al. Reliability and validity of the Delis-Kaplan Executive Function System: an update // J. Int. Neuropsychol. Soc. 2004. Vol. 10, N 2. P. 301-3.
26. Doucet G.E., Bassett D.S., Yao N. et al. The Role of Intrinsic Brain Functional Connectivity in Vulnerability and Resilience to Bipolar Disorder // Am. J. Psychiatry. 2017. Vol. 174, N 12. P. 1214-1222.
27. Emsell L., Chaddock C., Forde N. et al. White matter microstructural abnormalities in families multiply affected with bipolar I disorder: a diffusion tensor tractography study // Psychol. Med. 2014. Vol. 44, N 10. P. 2139-2150.
28. Forde N.J., O'Donoghue S., Scanlon C. et al. Structural brain network analysis in families multiply affected with bipolar I disorder // Psychiatry Res. 2015. Vol. 234, N 1. P. 44-51.
29. Fusar-Poli P., Howes O., Bechdolf A. et al. Mapping vulnerability to bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of neuroimaging studies // J. Psychiatry Neurosci. 2012. Vol. 37, N 3. P. 170-184.
30. Ganella E.P., Seguin C., Bartholomeusz C.F. et al. Risk and resilience brain networks in treatment-resistant schizophrenia // Schizophr. Res. 2018. Vol. 193. P. 284-292.
31. Goldman R.I., Stern J.M., Engel J., Jr. Simultaneous EEG and fMRI of the alpha rhythm // Neuroreport. 2002. Vol. 13, N 18. P. 2487-2492.
32. Gottesman I.I., Gould T.D. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions // Am. J. Psychiatry. 2003. Vol. 160, N 4. P. 636-645.
33. Handayani N., Khotimah S.N., Haryanto F. et al. Resting state EEG power, intra-hemisphere and inter-hemisphere coherence in bipolar disorder. 2017. 1817: 040012.
34. Itil T.M. Qualitative and quantitative EEG findings in schizophrenia // Schizophr. Bull. 1977. Vol. 3, N 1. P. 61-79.
35. Khadka S., Meda S.A., Stevens M.C. et al. Is aberrant functional connectivity a psychosis endophenotype? A resting state functional magnetic resonance imaging study // Biol. Psychiatry. 2013. Vol. 74, N 6. P. 458-466.
36. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis // Brain Res. Rev. 1999.

- Vol. 29, N 2-3. P. 169-195.
37. Lee P.H., Baker J.T., Holmes A.J. et al. Partitioning heritability analysis reveals a shared genetic basis of brain anatomy and schizophrenia // *Mol. Psychiatry*. 2016. Vol. 21, N 12. P. 1680-1689.
 38. Lifshitz K., Lee K.L., Susswein S. Long-term replicability of EEG spectra and auditory evoked potentials in schizophrenic and normal subjects // *Neuropsychobiology*. 1987. Vol. 18, N 4. P. 205-211.
 39. Liu H., Kaneko Y., Ouyang X. et al. Schizophrenic patients and their unaffected siblings share increased resting-state connectivity in the task-negative network but not its anticorrelated task-positive network // *Schizophr. Bull.* 2012. Vol. 38, N 2. P. 285-294.
 40. Meda S.A., Clementz B.A., Sweeney J.A. et al. Examining Functional Resting-State Connectivity in Psychosis and Its Subgroups in the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes Cohort // *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging*. 2016. Vol. 1, N 6. P. 488-497.
 41. Natu V.S., Gomez J., Barnett M. et al. Apparent thinning of human visual cortex during childhood is associated with myelination // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2019. Vol. 116, N 41. P. 20750-20759.
 42. Newson J.J., Thiagarajan T.C. EEG Frequency Bands in Psychiatric Disorders: A Review of Resting State Studies // *Front. Hum. Neurosci.* 2018. Vol. 12. P. 521.
 43. Ozerdem A., Ceylan D., Can G. Neurobiology of Risk for Bipolar Disorder // *Curr. Treat. Options Psychiatry*. 2016. Vol. 3, N 4. P. 315-329.
 44. Panikratova Y., Abdullina E., Klochkova I. et al. Response inhibition and resting-state functional connectivity of anterior cingulate cortex in unaffected first-degree relatives of patients with schizophrenia // *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.* 2019. Vol. 269, Suppl 1.
 45. Pappmeyer M., Giles S., Sussmann J.E. et al. Cortical Thickness in Individuals at High Familial Risk of Mood Disorders as They Develop Major Depressive Disorder // *Biol. Psychiatry*. 2015. Vol. 78, N 1. P. 58-66.
 46. Parker K.L., Narayanan N.S., Andreasen N.C. The therapeutic potential of the cerebellum in schizophrenia // *Front. Syst. Neurosci.* 2014. Vol. 8. P. 163.
 47. Parnanzone S., Serrone D., Rossetti M.C. et al. Alterations of cerebral white matter structure in psychosis and their clinical correlations: a systematic review of Diffusion Tensor Imaging studies // *Riv. Psichiatr.* 2017. Vol. 52, N 2. P. 49-66.
 48. Posner J., Cha J., Wang Z. et al. Increased Default Mode Network Connectivity in Individuals at High Familial Risk for Depression // *Neuropsychopharmacology*. 2016. Vol. 41, N 7. P. 1759-1767.
 49. Repovs G., Csernansky J.G., Barch D.M. Brain network connectivity in individuals with schizophrenia and their siblings // *Biol. Psychiatry*. 2011. Vol. 69, N 10. P. 967-973.
 50. Roberts G., Lenroot R., Frankland A. et al. Abnormalities in left inferior frontal gyral thickness and parahippocampal gyral volume in young people at high genetic risk for bipolar disorder // *Psychol. Med.* 2016. Vol. 46, N 10. P. 2083-2096.
 51. Schmahmann J.D. The cerebellum and cognition // *Neurosci. Lett.* 2019. Vol. 688. P. 62-75.
 52. Shirer W.R., Ryali S., Rykhlevskaia E. et al. Decoding subject-driven cognitive states with whole-brain connectivity patterns // *Cereb. Cortex*. 2012. Vol. 22, N 1. P. 158-165.
 53. Singh Y., Sharma R. Individual alpha frequency (IAF) based quantitative EEG correlates of psychological stress // *Ind. J. Physiol. Pharmacol.* 2015. Vol. 59, N 4. P. 414-421.
 54. Sole-Padullés C., Castro-Fornieles J., de la Serna E. et al. Altered Cortico-Striatal Connectivity in Offspring of Schizophrenia Patients Relative to Offspring of Bipolar Patients and Controls // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, N 2. P. e0148045.
 55. Sprooten E., Barrett J., McKay D.R. et al. A comprehensive tractography study of patients with bipolar disorder and their unaffected siblings // *Hum. Brain Mapp.* 2016. Vol. 37, N 10. P. 3474-3485.
 56. Tomyshev A.S., Lebedeva I.S., Akhadov T.A. et al. Alterations in white matter microstructure and cortical thickness in individuals at ultra-high risk of psychosis: A multimodal tractography and surface-based morphometry study // *Psychiatr. Res. Neuroimaging*. 2019. Vol. 289. P. 26-36.
 57. Van Erp T.G.M., Walton E., Hibar D.P. et al. Cortical Brain Abnormalities in 4474 Individuals With Schizophrenia and 5098 Control Subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium // *Biol. Psychiatry*. 2018. Vol. 84, N 9. P. 644-654.
 58. Wagner S., Sebastian A., Lieb K. et al. A coordinate-based ALE functional MRI meta-analysis of brain activation during verbal fluency tasks in healthy control subjects // *BMC Neurosci.* 2014. Vol. 15. P. 19.
 59. Whitfield-Gabrieli S., Thermenos H.W., Milanovic S. et al. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2009. Vol. 106, N 4. P. 1279-1284.
 60. Yan H., Tian L., Yan J. et al. Functional and anatomical connectivity abnormalities in cognitive division of anterior cingulate cortex in schizophrenia // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, N 9. P. e45659.
 61. Yeo B.T., Krienen F.M., Sepulcre J. et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity // *J. Neurophysiol.* 2011. Vol. 106, N 3. P. 1125-1165.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ГРУППАХ СЕМЕЙНОГО РИСКА ПО РАЗВИТИЮ ШИЗОФРЕНИИ И РАССТРОЙСТВ АФФЕКТИВНОГО СПЕКТРА: ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ МУЛЬТИМОДАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

**Я.Р. Паникратова, А.С. Томышев, И.В. Клочкова, П.С. Кананович,
А.Н. Помыткин, В.Г. Каледва, И.С. Лебедева**

В статье представлен обзор итогов первого этапа исследований структурно-функциональных параметров головного мозга у психически здоровых испытуемых из групп семейного риска по расстройствам аффективного спектра (ГРА) и шизофрении (ГРШ), выполненных лабораторией нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ. Целью работы являлось выявление структурно-функциональных особенностей, отражающих как эндофенотипы расстройств, так защитные, компенсаторные механизмы, благодаря которым родственники пациентов не заболевают, несмотря на повышенный генетический риск. В рамках указанных исследований были получены и проанализированы данные структурной, диффузионно-взвешенной и функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ), электроэнцефалографии и ряда психологических методик. В ГРА, по сравнению с контролем, наблюдались более низкие показатели спектральной

мощности биоэлектрической активности в ряде поддиапазонов, а в ГРШ были выявлены изменения в структурной и функциональной связанности и увеличение толщины серого вещества коры. Статистически значимых отличий обеих групп семейного риска от контроля по психологическим показателям выявлено не было. Полученные результаты привлекают внимание к нескольким нейрофизиологическим показателям как к возможным эндофенотипам и защитным факторам при аффективной патологии. В то же время, ряд показателей морфометрии и функциональной связанности могут рассматриваться как потенциальные маркеры защитных, компенсаторных процессов, а измененные параметры диффузии в ряде проводящих путей – как возможные эндофенотипы шизофрении.

Ключевые слова: группа семейного риска, шизофрения, расстройство аффективного спектра, МРТ, ЭЭГ, эндофенотипы.

STRUCTURAL-FUNCTIONAL PARAMETERS OF BRAIN IN FAMILY RISK GROUPS FOR SCHIZOPHRENIA AND AFFECTIVE SPECTRUM DISORDERS: REVIEW OF MULTI-MODAL RESEARCH RESULTS

Ya.R. Panikratova, A.S. Tomyshev, I.V. Klochkova, P.S. Kananovich,
A.N. Pomytkin, V.G. Kaleda, I.S. Lebedeva

The article presents a review of the first stage of the structural-functional parameters of brain research in mentally healthy subjects in family risk groups for affective spectrum disorders (RGA) and schizophrenia (RGS). The study was conducted by the laboratory of neuroimaging and multimodal analysis of FSBSI MHRC. The aim of the work was to identify structural-functional parameters that reflect both endophenotypes of the disorders, and protective, compensatory mechanisms, because of which patients' relatives do not become ill, despite the increased genetic risk. Within these studies, data from structural, diffusion-weighted, and functional magnetic resonance imaging (MRI), electroencephalography, and a number of psychological techniques were obtained and analyzed. In the RGA, compared to the control, lower values of the spectral power of bioelectric activity were

observed in a number of sub-ranges, and in the RGS, changes in structural and functional connectivity and an increase in the thickness of the gray matter of the cortex were detected. There were no statistically significant differences between both family risk groups and control in psychological parameters. The results attract attention to several neurophysiological indicators as possible endophenotypes and protective factors in affective pathology. At the same time, a number of indicators of morphometry and functional connectivity can be considered as potential markers of protective, compensatory processes, and altered diffusion parameters in a number of pathways – as possible endophenotypes of schizophrenia.

Key words: family risk group, schizophrenia, affective spectrum disorders, MRI, EEG, endophenotypes

Паникратова Яна Романовна – младший научный сотрудник лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ; e-mail: panikratova@mail.ru

Томышев Александр Сергеевич – младший научный сотрудник лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ

Клочкова Инна Валериевна – младший научный сотрудник лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ

Кананович Павел Сергеевич – младший научный сотрудник отдела по изучению эндогенных психических расстройств ФГБНУ НЦПЗ

Помыткин Артем Николаевич – младший научный сотрудник лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ

Каледва Василий Глебович – доктор мед. наук, главный научный сотрудник отделения психической патологии юношеского возраста ФГБНУ НЦПЗ

Лебедева Ирина Сергеевна – доктор биол. наук, руководитель лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ