

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи



Томышев Александр Сергеевич

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГОЛОВНОГО
МОЗГА ПРИ КЛИНИЧЕСКИ ВЫСОКОМ РИСКЕ РАЗВИТИЯ
ПСИХОЗОВ**

Специальность – 1.5.24 нейробиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Москва – 2023

Работа выполнена в лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья» (ФГБНУ НЦПЗ).

Научный руководитель *Лебедева Ирина Сергеевна* – доктор биологических наук

Официальные оппоненты *Шарова Елена Васильевна* – доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, лаборатория общей и клинической нейрофизиологии, главный научный сотрудник

Латанов Александр Васильевич – доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», биологический факультет, кафедра высшей нервной деятельности, заведующий кафедрой

Брак Иван Викторович – кандидат биологических наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», факультет информационных технологий, научно-техническая проектная лаборатория «Инжевика», ведущий аналитик

Защита диссертации состоится «13» ноября 2023 г. в 15:30 часов на заседании диссертационного совета МГУ 015.7 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119234, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12, биологический факультет, аудитория М-1.

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский проспект д. 27) и на сайте ИАС «ИСТИНА»

<https://istina.msu.ru/dissertations/595568016/> и на сайте Диссовет 2.0

<https://dissovet.msu.ru/dissertation/015.7/2677>

E-mail: bellaum@mail.ru

Автореферат разослан «12» октября 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета МГУ 015.7,
доктор биологических наук



Б.А.Умарова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования.

Шизофрения является одним из наиболее тяжелых психических заболеваний и характеризуется повышенным риском соматических патологий (Костюк et al., 2021), высокой смертностью и уменьшением продолжительности жизни в среднем на 14,5 лет (Correll et al., 2022; Hjørthøj et al., 2017), средней частотой выздоровления 20.8% (Hansen et al., 2023), а также самым высоким уровнем инвалидности среди всех психических расстройств, достигающим 78% (Fakorede et al., 2019). Заболевание обычно возникает в юношеском возрасте (de Girolamo et al., 2019; Häfner, 2019; Еричев and Лутова, 2021; Кекелидзе et al., 2019) и характеризуется позитивными симптомами, такими как бред, галлюцинации, дезорганизация речи и поведения, негативными симптомами в виде нарушений мотивации и снижения эмоциональной экспрессии, а также постепенным снижением когнитивных функций (Tandon et al., 2013).

При этом, в последние годы все большее внимание исследователей привлекает изучение ранних, доманифестных этапов психотических расстройств, выявление специфических биологических и клинических маркеров, позволяющих оценить риск манифестации психоза еще до формирования развернутой картины заболевания, (Ellis et al., 2020; Miller et al., 1999; Oliver et al., 2020; Tomyshev et al., 2019; Woodberry et al., 2016; Каледва et al., 2017; Лебедева et al., 2017a; Лебедева et al., 2017c; Омельченко, 2021; Томышев et al., 2015).

С позиции гипотезы, связывающей патогенез шизофрении с нарушением раннего развития нервной системы (Fatemi and Folsom, 2009; Khandaker et al., 2013), исследования начальных стадий болезни особенно важны для понимания механизмов ее развития и проведения ранних превентивных вмешательств. Как следствие, за последние 25 лет в рамках исследования инициальных этапов шизофрении возникает и постепенно выделяется в отдельный исследовательский конструкт так называемый «клинически высокий риск» развития психоза (КВР) (Fusar-Poli, 2017). В рамках этого конструкта исследуются люди, у которых присутствуют сглаженные, ослабленные симптомы шизофрении, выраженность которых, однако, не достаточна для постановки им психотического диагноза (Омельченко, 2021). При этом у 20-30% пациентов с КВР в течение двух лет после выявления таких симптомов происходит манифестация первого психотического приступа (Fusar-Poli et al., 2012; Jalbrzikowski et al., 2021). Период выявляемого клинически высокого риска является критическим «окном возможностей» для проведения терапевтических интервенций, направленных на замедление или даже предотвращение развития болезни.

Учитывая, что пик заболеваемости шизофренией среди мужчин приходится на 15-25 лет (Häfner, 2019), и то, что данный возрастной период является чрезвычайно значимым для структурно-функционального развития мозга (Frangou et al., 2021; Goddings et al., 2021; Keller et al., 2023), определение биомаркеров начала формирования болезни именно в этом возрастном диапазоне является одним из самых перспективных направлений современной биологической психиатрии. А с учетом большей вариабельности морфометрических показателей головного мозга у мужчин по сравнению с женщинами (Wierenga et al., 2020), изучение именно мужских групп риска позволяет существенно повысить мощность статистического анализа поисковых исследований.

Кроме вышеперечисленного, исследования пациентов с КВР дают уникальную возможность исследовать биологические механизмы шизофрении в условиях, не отягощенных хроническим течением болезни и многолетним приемом нейролептиков,

которые сами по себе оказывают влияние на изучаемые биологические показатели (Tomyshev et al., 2019).

При этом одним из основных направлений исследований патогенеза шизофрении является поиск нейроанатомической и нейрофизиологической патологий, ассоциированных с заболеванием (Ellis et al., 2020; Niznikiewicz, 2019; Sami and Liddle, 2022). В последние годы все большее количество информации о структурных и функциональных аномалиях головного мозга при данном заболевании было накоплено именно благодаря появлению все более совершенных методов визуализации *in vivo* (Ellis et al., 2020).

В связи с этим следует отметить актуальность настоящего исследования и в плане выбора методических подходов. Одними из наиболее информативных и наименее инвазивных методов исследования структурно-функциональных особенностей головного мозга являются магнитно-резонансная томография, включая, в том числе, структурную МРТ (сМРТ) (Jalbrzikowski et al., 2021), диффузионно-взвешенную МРТ (ДВ-МРТ) (Waszczuk et al., 2021), протонную магнитно-резонансную спектроскопию (^1H -МРС) (Nakahara et al., 2021; Simmonite et al., 2023), а также нейрофизиологические методы, включая регистрацию вызванных потенциалов (Hamilton et al., 2021) и фоновую ЭЭГ (Bianciardi and Uhlhaas, 2021).

Более значимым и отвечающим современным трендам, однако, является использование нескольких модальностей на одной группе испытуемых, что позволяет получать комплементарную информацию о структурно-функциональных изменениях и выявлять детали механизмов заболевания, которые не могут быть выявлены с помощью одного метода (Kempton and McGuire, 2015). Исходя из разнообразия результатов не только отдельных исследований, но и мета-аналитических работ, можно предположить, что структурно-функциональная патология при психозах и повышенном риске психоза представляет собой не локальные аномалии, а распределенные по мозгу и частично связанные разноуровневые паттерны нарушений, которые могут существенно различаться и даже иметь разную этиологию. Таким образом, именно мультимодальный дизайн, позволяющий получить широкий профиль структурных и нейрофизиологических показателей, очевидно лучше подходит для определения таких распределенных паттернов нарушений.

Однако, данный подход к исследованию психозов представлен недостаточно. Несмотря на имеющиеся мультимодальные исследования (Chiappelli et al., 2015; Faria et al., 2020; Fusar-Poli et al., 2011; Michael et al., 2011; Oestreich et al., 2019; Pettersson-Yeo et al., 2015; Planchuelo-Gómez et al., 2020; Rasser et al., 2005; Salgado-Pineda et al., 2004; Tian et al., 2011), к настоящему моменту не опубликовано ни одной работы с одновременным использованием методов поверхностно-базированной морфометрии, трактографии, визуализации свободной воды, МР-спектроскопии и нейрофизиологических подходов для исследования структурно-функциональных нарушений и их взаимосвязей в группах высокого клинического риска. Более того, исследованные до настоящего времени в разных модальностях выборки имели различный половой состав, возрастной диапазон и соотношение профилей латеральной организации, что также увеличивало гетерогенность полученных результатов и сложность их сопоставления.

Цель исследования

Выявить структурно-функциональные особенности головного мозга, их взаимосвязи между собой и с психометрическими показателями при клинически высоком риске развития психозов.

Задачи исследования

1. Получить мультимодальный массив структурных, диффузионных, спектроскопических и нейрофизиологических характеристик головного мозга в группе пациентов с клинически высоким риском (КВР) и в двух контрольных группах (психически здоровых испытуемых и пациентов с первым эпизодом шизофрении).
2. Выявить особенности анатомии коры больших полушарий и подкорковых образований, структурной связанности, баланса возбуждающих и тормозных нейромедиаторов и нейрофизиологических маркеров когнитивных процессов, отличающие группу КВР от здоровых испытуемых и/или пациентов с первым эпизодом шизофрении.
3. Установить взаимосвязи между выявленными структурно-функциональными особенностями головного мозга пациентов с КВР, а также их корреляции с клиническими показателями.

Научная новизна работы

Оценивая степень новизны подхода настоящего исследования, следует отметить, что мультимодальные методы в последние годы являются одним из наиболее активно развиваемых подходов (Alemán-Gómez et al., 2023; Chen et al., 2023; Feng et al., 2022; Koike et al., 2022). Настоящая же работа объединяет три метода МРТ (сМРТ, ДВ-МРТ и ¹H-МРС) и два нейрофизиологический метода (слуховые ВП и фоновая ЭЭГ), и, несмотря на растущую популярность мультимодального подхода, аналогов настоящего исследования, насколько известно из имеющейся отечественной и зарубежной литературы, не проводилось ни в группах шизофрении, ни в группах клинического или генетического риска психозов. В целом, совокупность всех применяемых методов в едином исследовании уникальна как для российских, так и для зарубежных научных центров.

Степень новизны также определяется тем, что исследования на группах клинически высокого риска являются относительно новым и развивающимся направлением (Fusar-Poli, 2017; Fusar-Poli et al., 2016), в котором еще не успел сформироваться достаточный массив оригинальных исследований, в том числе в силу гетерогенности применяемых клинических подходов к самому определению клинического риска (Fusar-Poli, 2017; Fusar-Poli et al., 2016). Так, например, в модальности ДВ-МРТ было опубликовано 17 работ (Kristensen et al., 2021; Smigielski et al., 2022; Waszczuk et al., 2021) и 3 исследования автора (Tomyshev et al., 2017; Tomyshev et al., 2019; Лебедева et al., 2017a), 13 работ с использованием поверхностно-базированной морфометрии – (Benetti et al., 2013; Del Re et al., 2021; Fornito et al., 2008; Gisselgard et al., 2018; Jung et al., 2011; Kwak et al., 2019; Takayanagi et al., 2017; Tognin et al., 2014) и 3 исследования с участием автора (Baldwin et al., 2022; Jalbrzikowski et al., 2021; Tomyshev et al., 2019), и около 10-и ¹H-МРС работ, анализирующих концентрации ГАМК и глутаминовой кислоты в префронтальной коре (Simmonite et al., 2023; Smucny et al., 2021). В то же время с использованием различных методов ВП за последние 5 лет было опубликовано не более 10 исследований (см. например (Atkinson et al., 2017; Hamilton et al., 2019a; Hamilton et al., 2021; Hamilton et al., 2019b; Lepock et al., 2018; Oribe et al., 2020) (а также исследования с участием автора – (Лебедева et al., 2017a; Лебедева et al., 2017b; Лебедева et al., 2017c)), а работ, анализирующих спектральную мощность в гамма-диапазоне – всего три ЭЭГ (Andreou et al., 2015; Garakh et al., 2015; Ramyead et al., 2015) и одно МЭГ исследование (Grent-t-Jong et al., 2018).

По итогам настоящей работы был создан уникальный мультимодальный массив структурных, диффузионных и нейрофизиологических показателей головного мозга для 142 испытуемых, включая пациентов с КВР, пациентов с первым эпизодом шизофрении и здоровых испытуемых, что уникально для отечественной науки.

Были не только выявлены особенности группы КВР в отдельных модальностях (снижение толщины и изменения в супрагранулярных слоях серого вещества коры, сохранность подкорковых структур и полей гиппокампа, изменения структурной связанности и неизменность показателей свободной воды, изменение показателей волны P300 ВП, снижение уровня ГАМК и спектральной мощности в гамма-диапазоне), но и впервые обнаружены ассоциации между выявленными особенностями.

Впервые, насколько известно из данных литературы, осуществлен расчет и анализ морфометрических МРТ показателей, косвенно свидетельствующих об изменениях в структуре супрагранулярного слоя коры больших полушарий у пациентов с клинически высоким риском развития психозов.

Таким образом, мультимодальный подход углубляет знания о структурно-функциональных особенностях клинически высокого риска манифестации психоза и впервые демонстрирует ряд важных межуровневых взаимосвязей между данными особенностями и позволяют сделать ряд практических выводов, касающихся оптимизации протоколов нефармакологических видов терапии пациентов со сглаженной психотической симптоматикой.

Теоретическая и научно-практическая значимость работы

Исследование является междисциплинарным и находится на стыке нейроанатомии, нейрофизиологии и психиатрии. Результаты работы свидетельствуют о наличии комплексного распределенного по головному мозгу и частично взаимосвязанного паттерна структурно-функциональных особенностей пациентов с КВР и позволяют развить теоретические положения о нейроморфологическом и нейрофизиологическом базисе клинически высокого риска развития психозов.

Результаты, касающиеся направления и локализации изменений морфометрических показателей коры больших полушарий, обеспечивают лучшее понимание кортикального дефицита при КВР. Известные физиологические корреляты обнаруженных изменений диффузии позволили предположить, что нарушения структурной связанности между таламусом и префронтальной корой обусловлены скорее патологией миелиновых оболочек, нежели нарушением целостности аксонов или снижением их количества в пучках белого вещества. При этом, отсутствие изменений в концентрации свободной воды позволяет с осторожностью предположить, что такая патология не сопровождается текущим нейровоспалительным процессом.

По результатам анализа фоновой ЭЭГ и спектроскопического МР исследования было обнаружено два маркера, свидетельствующих о дисбалансе системы возбуждения и торможения при КВР: снижение показателя ГАМК/Cr и уменьшение спектральной мощности в гамма-диапазоне по сравнению со здоровыми испытуемыми.

Результаты нейрофизиологического обследования позволили предположить, что в группе КВР сохранены или компенсированы/нормализованы механизмы, опосредуемые амплитудными показателями волны P300. С другой стороны, было обнаружено увеличение латентных периодов волны P300, предположительно связанное с замедлением скорости и эффективности обработки информации у пациентов с КВР. Более того, была подтверждена гипотеза о том, что нарушения в проводящих путях связаны с таким предполагаемым снижением эффективности. Таким образом, обнаруженные топографические и

количественные особенности проводящих путей и параметров волны P300 проясняют потенциальную роль патофизиологических изменений миелиновых оболочек трактов белого вещества, опосредующих кортико-таламо-кортикальные взаимодействия, в замедлении скорости обработки информации у пациентов с аттенуированной психотической симптоматикой.

В настоящей работе, насколько известно из зарубежной и российской литературы, впервые показано, что часть обнаруживаемых у пациентов с КВР изменений в кортикальном сером веществе скорее связана со снижением толщины супрагранулярного, нежели инфрагранулярного слоя, что открывает новое направление для углубленного изучения внутренней структуры слоев коры больших полушарий при повышенном риске психозов.

Что касается практической значимости, то выявленные структурно-функциональные особенности в перспективе могут быть использованы для модификации программ нефармакологической терапии пациентов с КВР и индивидуализации протоколов проведения транскраниальной магнитной стимуляции, успешно проводимой в ФГБНУ НЦПЗ.

Методология и методы исследования

Исследование структурно-функциональных особенностей головного мозга проводилось с помощью методов сМРТ, ДВ-МРТ, ¹H-MPC, ЭЭГ и ВП, которые позволяют неинвазивно и безопасно для здоровья исследовать структурные, диффузионные, нейромедиаторные и нейрофизиологические характеристики головного мозга в норме и при патологических состояниях. Методы сМРТ и ДВ-МРТ обладают хорошим пространственным разрешением для исследования органов и тканей. Метод ¹H-MPC позволяет, в том числе, измерять концентрации ГАМК, GLX (глутамат + глутамин) в заранее определенных областях интереса. Методы слуховых ВП и фоновой ЭЭГ обладают хорошим временным разрешением и позволяют определять параметры волны P300 и показатели спектральной мощности в гамма-диапазоне, являющиеся одними из самых распространенных нейрофизиологических маркеров когнитивной деятельности в исследованиях шизофрении. Для исследования клиническо-поведенческих особенностей испытуемых с КВР использовался психометрический метод, позволяющий представить выявленные психопатологические феномены в числовой форме для их последующей количественной оценки. Такой комплексный, мультимодальный и междисциплинарный (на стыке нейробиологии и биологической психиатрии) подход позволяет расширить представления о структурно-функциональных особенностях головного мозга при клинически высоком риске развития психотических расстройств.

Основные положения, выносимые на защиту

- 1) Нарушения структурной связанности при КВР предположительно обусловлены патологией миелиновых оболочек, а не нарушением целостности аксонов (и/или снижением их количества) в пучках белого вещества, и не сопровождаются повышением концентрации свободной воды.
- 2) Структурный дефицит серого вещества при клинически высоком риске развития психоза является более сглаженным по сравнению с пациентами с шизофренией.
- 3) Пациенты с КВР демонстрируют увеличение латентных периодов волны P300, вероятно отражающее замедление скорости и/или эффективности обработки информации. Возможным структурным коррелятом этого феномена являются микроструктурные нарушения в таламо-префронтальных трактах.

- 4) У пациентов с КВР обнаруживаются нарушения баланса системы возбуждения и торможения, выражающиеся в изменении нейромедиаторных и нейрофизиологических показателей, а также в их корреляциях.

Апробация полученных результатов

Материалы диссертации были апробированы на расширенном заседании лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ 19 мая 2023 года. Результаты исследования были представлены на: всероссийской школе молодых психиатров «Суздаль 2015» (Россия, Суздаль, 19-24 апреля 2015); всероссийской научной конференции: «Фундаментальные и прикладные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность и нейродегенерация» (Россия, Москва, 15-16 декабря 2016 года); научно-практической конференции «Психическое здоровье: социальные, клинико-организационные и научные аспекты» (Россия, Москва, 31 октября 2016 г.); XXIII съезде Физиологического общества имени И.П. Павлова. (Россия, Воронеж, 18-22 сентября 2017); 26th European Congress of Psychiatry, EPA 2018 (Франция, Ницца, 3-6 марта 2019); 27th European Congress of Psychiatry, EPA 2019, (Польша, Варшава, 6-9 апреля 2019); 29th European Congress of Psychiatry, EPA 2021, (Виртуальная конференция, 10-13 апреля 2021).

Публикации

Результаты и материалы диссертации изложены в 21 научной работе общим объемом 13,0 п.л. (авторский вклад – 5,9 п.л.), в том числе, в 12 статьях (объемом 11,0 п.л., авторский вклад – 4,9 п.л.) в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базах Web of Science, Scopus, RSCI и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ 015.7 по специальности 1.5.24 – нейробиология.

Личный вклад автора

Соискатель лично участвовал в следующих этапах работы: разработка дизайна исследований, постановка задач исследований и выбор методов их решения, участие в сборе первичных данных, создание скриптов для воспроизводимых обработки и анализа полученных данных, интерпретация и обобщение научных результатов, подготовка публикаций по выполненной работе, представлении результатов работы на российских и международных конференциях.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 142 страницах; содержит 5 таблиц и 12 рисунков и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение, ограничения исследования, заключение, выводы и список литературы. Список цитируемой литературы содержит 422 источника; из них 407 – на английском языке.

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность результатов исследования обеспечивается применением методов и методик, адекватных поставленным задачам, применением соответствующих поставленным задачам статистических методов обработки данных, а также применением современных и корректных программ и приложений для сбора и анализа данных. Применение нескольких нейровизуализационных и нейрофизиологических модальностей предоставляет комплементарную информацию и может выявлять детали, которые не могут быть определены с помощью одного метода. Обзор литературы написан с использованием ссылок на актуальные и современные научные источники.

Кроме того, автором задокументированы скрипты (на языках bash, R и matlab, предоставляются по запросу) с помощью которых возможно воспроизведение результатов исследования, начиная с препроцессинга и обработки изображений, заканчивая статистическим анализом и представлением результатов в графической форме.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Выборка

Общая выборка составила 142 праворуких испытуемых мужского пола в возрасте 16-28 лет. Группа пациентов с КВР включала 38 больных, первоначально госпитализированных в клинику ФГБНУ НЦПЗ с непсихотическими расстройствами и с выявленными ослабленными, субпсихотическими симптомами шизофрении в структуре расстройства. По нозологическому критерию по МКБ-10 больные были распределены следующим образом: 18 больных (47.3%) – депрессивные расстройства (F32, F34); 9 больных (23.7%) – юношеская декомпенсация психопатии (F61), 11 больных (29.0%) – шизотипическое расстройство (F21). На момент МРТ обследования 31 пациент получали индивидуально подобранную антипсихотическую терапию. Контрольная группа психически здоровых испытуемых включала 54 праворуких испытуемых мужского пола без наследственного отягощения по психическим и неврологическим заболеваниям. Контрольная группа пациентов с первым эпизодом шизофрении включала 50 праворуких больных мужского пола (код диагноза F20 по МКБ-10), все из которых получали индивидуально подобранную антипсихотическую терапию. Общими критериями исключения для всех испытуемых были соматические заболевания в состоянии обострения, наркотическая или алкогольная зависимость, тяжелые нейроинфекционные заболевания или черепно-мозговые травмы с потерей сознания более 5 мин в анамнезе, леворукость. Сводные демографические и клинические данные см. в Таблице 1.

Исследование осуществляли в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все испытуемые подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Таблица 1. Демографическая и клиническая информация.

Общая выборка	КВР	Здоровый контроль	Шизофрения	Статистика	P-значение
Число испытуемых	38	54	50	—	—
Возраст, среднее (σ, мин. – макс.)	20.1 (2.5, 16.3–27.6)	22.4 (2.9, 16.1–27.6)	22.4 (3.3, 16.4–28.8)	КВР-ЗК: $t(90) = -4.0$ КВР-Ш: $t(86) = -3.6$ Ш-ЗК: $t(102) = 0.05$	КВР-ЗК: $p < 0.01$ КВР-Ш: $p < 0.01$ КВР-Ш: $p = 0.96$
Пол (М/Ж)	38/0	54/0	50/0	—	—
Доля праворуких (%)	100	100	100	—	—
Клинические баллы ^a , среднее (σ)					
SOPS всего	25.0 (9.4)	—	—	—	—
SOPS позитивные	3.5 (2.3)	—	—	—	—
SOPS негативные	11.9 (4.4)	—	—	—	—
HDRS	10.0 (5.8)	—	—	—	—
Среднедневная доза антипсихотиков, ХЭ, мг, среднее (σ)	185 (196)	—	946 (471)	КВР-Ш: $t(73) = -9.2$	КВР-Ш: $p < 0.01$
Общая доза антипсихотиков ^b , ХЭ, мг, среднее (σ)	9,230 (10,482)	—	101,990 (150,096)	КВР-Ш: $t(73) = -3.8$	КВР-Ш: $p < 0.01$

Структурная МРТ ^а	КВР	Здоровый контроль	Шизофрения	Статистика	P-значение
Число испытуемых	38	38	40	—	—
Возраст, среднее (σ, мин. – макс.)	20.1 (2.5, 16.3–27.6)	21.1 (2.3, 16.1–24.4)	21.2 (2.5, 16.4–25.5)	КВР-ЗК: $t(74) = -1.8$ КВР-Ш: $t(76) = -2.0$ Ш-ЗК: $t(76) = 0.2$	КВР-ЗК: $p = 0.08$ КВР-Ш: $p = 0.052$ КВР-Ш: $p = 0.81$
ДВ-МРТ	КВР	Здоровый контроль	Шизофрения	Статистика	P-значение
Число испытуемых	30	30	—	—	—
Возраст, среднее (σ, мин. – макс.)	20.4 (2.6, 17.7–27.6)	21.2 (2.7, 16.1–25.4)	—	КВР-ЗК: $t(58) = -1.1$	КВР-ЗК: $p = 0.29$
¹ H-MPC	КВР	Здоровый контроль	Шизофрения	Статистика	P-значение
Число испытуемых	20	19	—	—	—
Возраст, среднее (σ, мин. – макс.)	19.9 (2.7, 16.7–27.6)	21.6 (3.6, 16.1–27.6)	—	КВР-ЗК: $t(37) = -1.7$	КВР-ЗК: $p = 0.10$
Р300 ^в	КВР	Здоровый контроль	Шизофрения	Статистика	P-значение
Число испытуемых	29	32	34	—	—
Возраст, среднее (σ, мин. – макс.)	20.3 (2.6, 16.3–27.6)	21.4 (2.1, 17.7–24.4)	21.4 (2.6, 16.4–25.5)	КВР-ЗК: $t(59) = -1.8$ КВР-Ш: $t(61) = -1.7$ Ш-ЗК: $t(64) = 0.04$	КВР-ЗК: $p = 0.07$ КВР-Ш: $p = 0.10$ КВР-Ш: $p = 0.97$
Гамма-ритм ^в	КВР	Здоровый контроль	Шизофрения	Статистика	P-значение
Число испытуемых	30	32	34	—	—
Возраст, среднее (σ, мин. – макс.)	20.1 (2.5, 16.3–27.6)	21.2 (2.1, 17.7–24.2)	21.2 (2.5, 16.4–25.4)	КВР-ЗК: $t(60) = -1.9$ КВР-Ш: $t(62) = -1.9$ Ш-ЗК: $t(64) = 0.1$	КВР-ЗК: $p = 0.06$ КВР-Ш: $p = 0.06$ КВР-Ш: $p = 0.92$

ХЭ – хлорпромазиновый эквивалент. ^а приведены клинические данные на момент МРТ исследования и использующиеся в корреляционном анализе; ^б накопленная суммарная доза антипсихотиков получена суммированием всех дневных дозировок от даты первого назначения до даты МРТ по имеющимся данным за последние 12 месяцев; ^в для сМРТ, ВП и ЭЭГ исследований в группах контроля (психически здорового и шизофрении) приведено количество испытуемых, подобранных по возрасту для группы КВР, но при сравнении групп здорового контроля и шизофрении между собой использовались данные на всех испытуемых.

Клиническое обследование

Критерием включения в группу КВР было наличие сглаженных, ослабленных феноменов шизофрении, включающих в себя аттенуированные позитивные симптомы бредового и галлюцинаторного регистров, сглаженные негативные симптомы эмоционального и мотивационного спектров, а также ослабленные симптомы дезорганизации речи и поведения. Клиническое обследование проводили специалисты отдела юношеской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ: д.м.н. Омельченко М.А., к.м.н. Румянцев А.О и Помыткин А.Н. Для оценки наличия клинического риска применялась шкала продромальных симптомов (Scale of Prodromal Symptoms, далее SOPS) (Miller et al., 1999). Применялись следующие критерии: 1) наличие 3-5 баллов (аттенуированные по выраженности позитивные симптомы) или 6 баллов (аттенуированные по длительности кратковременные интермиттирующие позитивные симптомы) по крайней мере по одному из 5 пунктов подшкалы позитивных симптомов SOPS (Woods et al., 2001); или 2) наличие 5 и более баллов хотя бы по одному пункту подшкалы негативных симптомов SOPS, соответствующее критерию аттенуированных негативных симптомов (Lencz et al., 2004); или 3) 3 и более баллов по пунктам Д1 (Странное поведение и явления) или Д2 (Причудливое мышление) подшкале симптомов дезорганизации SOPS (Омельченко, 2021).

Шкала оценки депрессивных симптомов (HDRS – Hamilton Depression Rating Scale) (Hamilton, 1960) применялась для определения выраженности депрессивных расстройств при поступлении. Шкала оценки преморбидного функционирования (PAS – Premorbid Adjustment Scale) (Mastriqt and Addington, 2002) применялась для установления уровня функционирования и его динамики в течение жизни пациента на основании оценки социально-учебной адаптации. Шкала оценки социального функционирования (PSP – Personal and Social Performance Scale), разработанная на основании компонента социального функционирования шкалы оценки социального и профессионального функционирования (SOFAS – Social and Occupational Functioning Assessment Scale) (Morosini et al., 2000), включала такие параметры, как социально полезная деятельность, самообслуживание, межличностные отношения, наличие и степень выраженности агрессивного поведения.

МРТ-исследование

Сбор данных. Исследование проводили на магнитно-резонансном томографе 3T Philips Achieva (изображения были получены сотрудниками отделения лучевой диагностики НИИИДХиТ, под руководством зав. отделения д.м.н., профессора Ахадов Т.А.). T1-взвешенные изображения были получены с использованием последовательности турбо-полевого эхо (TR = 8.2 мс; TE = 3.7 мс, угол поворота 8 градусов, поле обзора (FOV) 240 мм, размер вокселя 0.83×0.83×1.0 мм, 170 срезов, межсрезное расстояние 0). Диффузионно-взвешенные изображения были получены с использованием эхо-планарной импульсной последовательности (TR = 6657-7212 мс; TE = 70 мс; угол поворота = 90 градусов, матрица 144/144, поле обзора 240 мм, размер вокселя 1.7×1.7×2 мм, 60-65 срезов, межсрезное расстояние 0). Диффузионные градиенты были приложены в 32 неколлинеарных направлениях с фактором диффузии $b = 800$ с/мм² и в одном направлении с фактором диффузии $b = 0$.

T1-взвешенные изображения. Изображения были обработаны в пакете FreeSurfer (версия 6.0.0) (Fischl, 2012) для получения детальных анатомических реконструкций каждого испытуемого. Используемые алгоритмы FreeSurfer включали, в том числе, устранение интенсивности поля подмагничивания, удаление не мозговой ткани из изображений, присваивание анатомических меток (например, таламус, гиппокамп, желудочки и т.д.) каждому вокселу (Fischl et al., 2002; Fischl et al., 2004a; Segonne et al., 2004). Далее были реконструированы модели кортикальных поверхностей и определены показатели толщины серого вещества коры с использованием алгоритмов, описанных в (Dale et al., 1999; Dale and Sereno, 1993; Fischl et al., 1999; Fischl et al., 2004b). В итоге, для каждого испытуемого были получены средние показатели толщины (в мм) и площади (в мм кв.) серого вещества для двух полушарий согласно атласу (Desikan et al., 2006), а также показатели объема серого вещества (в мм куб.) для 7 подкорковых образований (таламус, хвостатое ядро, скорлупа, бледный шар, гиппокамп, амигдала и прилежащее ядро) в каждом полушарии. Кроме того, с использованием алгоритмов, представленных в (Iglesias et al., 2015), для каждого испытуемого также были реконструированы 13 субрегионов гиппокампа билатерально.

Морфометрия изменений супрагранулярного слоя коры. На первом этапе, как указано выше, с помощью алгоритмов FreeSurfer 6.0.0 для всех сегментов коры согласно атласу (Desikan et al., 2006) были дополнительно получены показатели кривизны на пиальной поверхности и поверхности белого вещества. Для последующего анализа были выбраны области интереса (ROI, region of interest) соответственно результатам проведенного межгруппового сравнения (ROI, для которых были показаны различия в толщине серого вещества между группой КВР и психически здоровым контролем). Кроме того, анализ был

проведен для средних показателей по двум полушариям. На втором этапе, с помощью методов, предложенных в (Wagstyl et al., 2016; Yeo et al., 2011) и реализованных в MATLAB, для указанных областей интереса были получены показатели двух маркеров, косвенно характеризующих изменения в супрагранулярном слое коры: 1) разница в толщине серого вещества извилин и борозд; 2) разница в показателях кривизны поверхности извилин и борозд.

Трактография. Используя полученные в результате обработки T1-изображений реконструкции и модель диффузии, построенную с помощью инструмента BEDPOSTX (часть пакета FSL 5.0.7, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>), при помощи алгоритмов TRACULA (Yendiki et al., 2011) была проведена автоматическая реконструкция 18-ти трактов белого вещества для каждого испытуемого: нижний продольный пучок, крючковидный пучок, передняя таламическая лучистость, передняя часть поясного пучка (вдоль поясной извилины и над мозолистым телом), задняя часть поясного пучка (вдоль парагиппокампальной извилины и под мозолистым телом), теменная часть верхнего продольного пучка, височная часть верхнего продольного пучка, кортикоспинальный тракт, а также пучки волокон, проходящие через колено (лобные щипцы) и валик мозолистого тела (затылочные щипцы). Для каждого тракта были определены показатели фракционной анизотропии (ФА), средней (СД), радиальной (РД) и аксиальной диффузии (АД). Указанные показатели представляли собой средневзвешенные (по вероятности прохождения тракта в данном вокселе) значения по всем вокселям тракта.

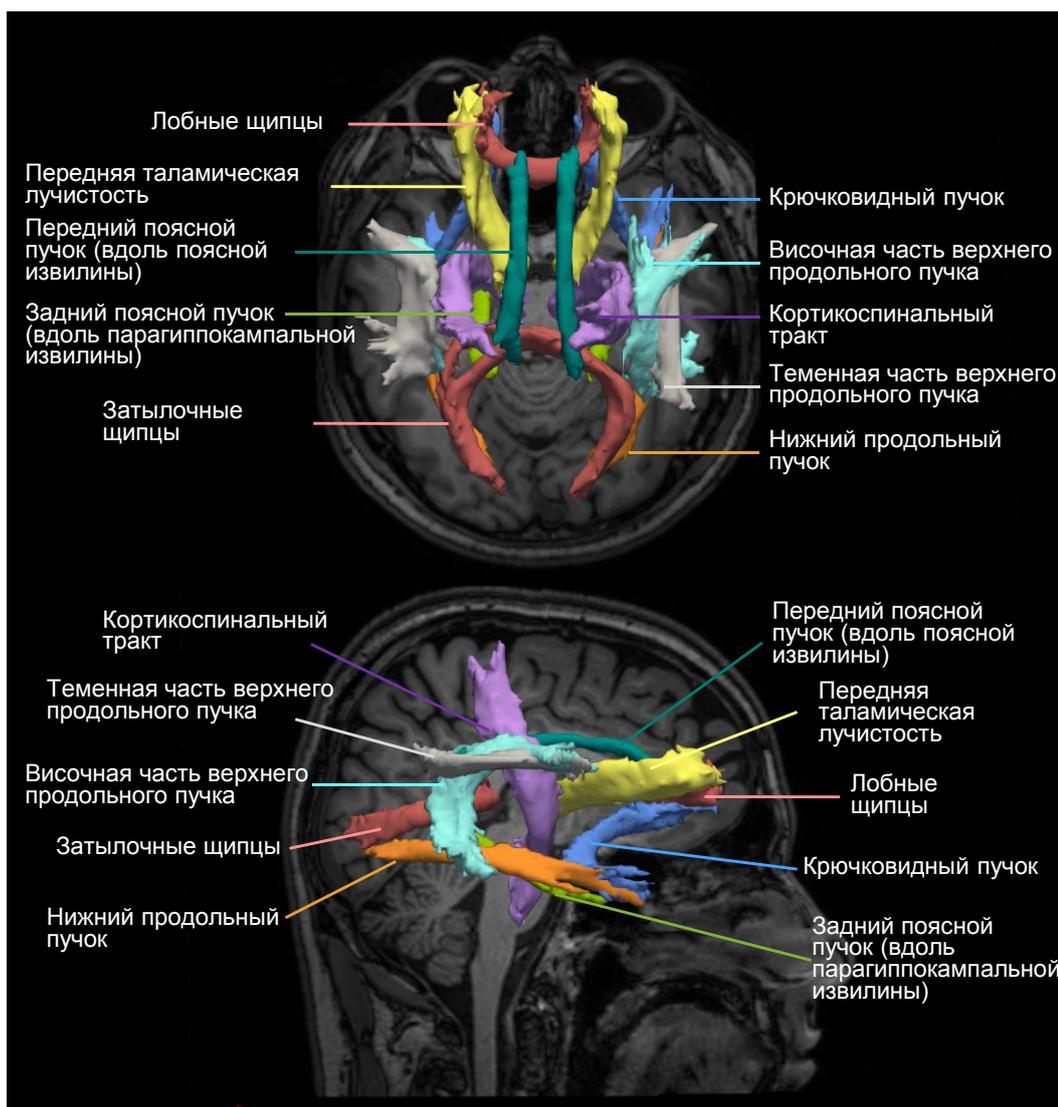


Рис. 1. Пример реконструкции 18-ти трактов одного из испытуемых. Тракты изображены в виде изоповерхностей на фоне T1-взвешенного изображения. Аксиальная и саггитальная проекции.

Исследование свободной воды. Для определения объемов «свободной воды» в белом веществе применен подход (Pasternak et al., 2009), позволяющий смоделировать два компонента диффузии в каждом вокселе: тканевый компонент, моделируемый тензором диффузии и изотропический компонент, который оценивает объем «свободной воды» (СВ), находящийся во внеклеточном пространстве. Таким образом, с использованием алгоритмов, предложенных Pasternak et al. (2009) и реализованных в MATLAB, для каждого испытуемого были построены карты показателей «свободной воды» для всех вокселей мозга. Повоксельный анализ проводился с помощью алгоритма TBSS (Tract-Based Spatial Statistics, часть FSL 5.0.7) (Smith et al., 2006) по протоколам рабочей группы ENIGMA-DTI (<https://enigma.ini.usc.edu/protocols/dti-protocols/>), которые уже применялись автором в опубликованных исследованиях консорциума ENIGMA (van Velzen et al., 2019). Показатели СВ рассчитывались в 20 областях интереса согласно трактографическому атласу Johns Hopkins University (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Atlases>). Для статистического анализа были выбраны области интереса по результатам проведенного межгруппового сравнения (тракты, для которых были показаны различия между группой КВР и психически здоровым контролем).

Протонная магнитно-резонансная спектроскопия. Помимо T1- и ДВ-МРТ, 39 испытуемых (20 пациентов с КВР и 19 здоровых испытуемых) прошли исследование с применением ¹H-MPC. Воксели размером 30×30×30 мм последовательно размещали в области лобных долей в правом и левом полушариях мозга (рис. 2). Спектры регистрировали с помощью импульсной последовательности MEGA-PRESS (TE = 68 мс, TR = 2000 мс, селектирующий импульс с длительностью 14 мс на δ_H 1.9 и 7.56 м.д., число накоплений 32, NSA = 8).

Обработку¹ проводили в программе jMRUi (ver. 5.1 Alpha (Stefan et al., 2009)). Рассчитывали показатели ГАМК/Cr и GLX/Cr – концентрации ГАМК и GLX (глутамат + глутамин с основным вкладом глутамата), отнесенные к концентрации креатин/фосфокреатин (более подробно процедуры количественной обработки спектров см. в (Меньщиков et al., 2015)).

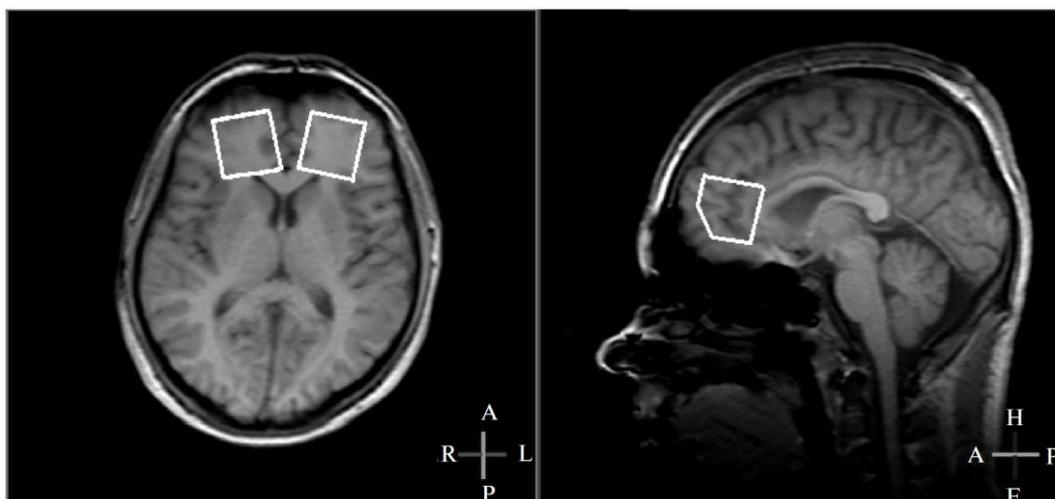


Рис. 2. Расположение областей интереса (ROI) в левой и правой лобных долях. Аксиальная и саггитальная проекции.

¹ Количественную обработку спектров проводил Меньщиков Петр Евгеньевич (ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук, г Москва), статистический анализ – автор представленного диссертационного исследования.

Нейрофизиологическое исследование

Регистрацию биоэлектрической активности проводили сотрудники лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа под руководством зав. лаборатории д.б.н. Лебедевой И.С. на аппаратно-программном комплексе топографического картирования биопотенциалов мозга NeuroKM (НМФ «Статокин», Россия) в комплекте с аудиогенератором (НМФ «МБН», Россия). Биоэлектрическую активность регистрировали в 16 отведениях (система 10–20), с референтным объединенным ушным электродом. Полоса пропускания составляла 0.3–70 Гц (с последующей off-line фильтрацией, диапазон 1.6–45 Гц для фоновой ЭЭГ, 1.6–30 Гц для вызванных потенциалов), частота оцифровки – 500 Гц. Удаление артефактов проводилось «вручную» одним из сотрудников лаборатории.

Фоновая ЭЭГ. Фоновую ЭЭГ (в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами) регистрировали в течение двух минут. Обработка была проведена с помощью программы Brainsys (НПО «Нейрометрикс», Россия). Проводили спектральный анализ с выделением спектральной мощности гамма-диапазона (30–45 Гц).

Вызванные потенциалы. Исследование слуховых ВП проводили в стандартной слуховой парадигме oddball с вероятностью предъявления целевого стимула (тон, частота 2 кГц, интенсивность 60 дБ) – 0.2 и нецелевого (тон, частота 1 кГц, интенсивность 60 дБ) – 0.8. Стимулы подавали бинаурально, с частотой раз в две секунды, в квазислучайном порядке. Межстимульный интервал варьировал в диапазоне 20%. Испытуемые, с закрытыми глазами, должны были нажимать большим пальцем ведущей руки на кнопку в ответ на целевой стимул и игнорировать нецелевой. Перед каждым обследованием проводилась обучающая серия.

Проводили усреднение (у каждого испытуемого отдельно) фрагментов биоэлектрической активности в ответ на первые 30 правильно распознанных «целевых» стимулов, эпоха анализа составляла 700 мс, престаимульный интервал (относительно которого проводили коррекцию данных) – 200 мс.

Компонент P300 выделялся как наибольшая позитивная волна в интервале 280–450 мс. В работе анализировали величины амплитуд и латентных периодов волны P300 (на целевой стимул) в 12 отведениях (F7, F3, F4, F8, T3, C3, CZ, C4, T4, P3, PZ, P4).

Статистический анализ

Межгрупповые сравнения по диффузионным, морфометрическим, нейрофизиологическим и спектроскопическим показателям проводились в R (версия 4.2.1). Был проведен множественный ковариационный анализ (или его непараметрический аналог, вычисленный в пакете R *sm* 2.2-5.6) с включением фактора возраста в качестве ковариаты, а в случае сравнений по показателям объемов, в качестве ковариаты дополнительно учитывался показатель интракраниального объема. Уровни значимости корректировались на множественные сравнения отдельно для диффузионных, морфометрических, спектроскопических и нейрофизиологических показателей по модифицированному методу FDR ($q = 0.05$) (TSBH – two-stage step-up FDR-controlling procedure (Benjamini et al., 2006)) с помощью функции *mt.rawp2adjp* пакета R *multtest* 2.52.0.

Для проведения корреляционного анализа использовались только те показатели (кроме клинических), для которых были показаны межгрупповые различия. Применялся метод линейной регрессии, расчеты проводились в R (версия 4.2.1). Все исследуемые показатели были центрированы, нормированы и преобразованы методом Бокса-Кокса с автоматическим определением параметра лямбда (пакет R *caret* версия 6.0-81). Показатели возраста, хлорпромазинового эквивалента и интракраниального объема (в случае

волюметрических показателей) включались в модели как дополнительные независимые переменные. Уровни значимости коэффициентов корреляции корректировались на множественные сравнения по количеству анализируемых корреляций также по модифицированному методу FDR ($q = 0.05$) (Benjamini et al., 2006).

Кроме того, в соответствии с заранее выдвинутыми гипотезами, проверялись корреляции между измененными показателями трактов и латентностей P300, а также между измененными показателями спектральной мощности в гамма-диапазоне и показателями ГАМК/Cr и GLX/Cr. Уровни значимости данных корреляций на множественность сравнений не корректировались. Также представлены и описаны статистически значимые ($p < 0.05$) нескорректированные результаты корреляционного анализа измененных структурно-функциональных показателей с клиническими данными.

Результаты и обсуждение

Увеличение радиальной диффузии в левой передней таламической лучистости

Единственным различием между группой КВР и здоровыми испытуемыми, прошедшим коррекцию на множественные сравнения, стала большая величина радиальной диффузии (РД) в левой передней таламической лучистости (0.572 ± 0.018 vs 0.555 ± 0.024 ; $F(1,57) = 9.6$, $p = 0.003$; Cohen's $d = 0.8$, 95% CI: 0.26 до 1.34) (рис. 3).

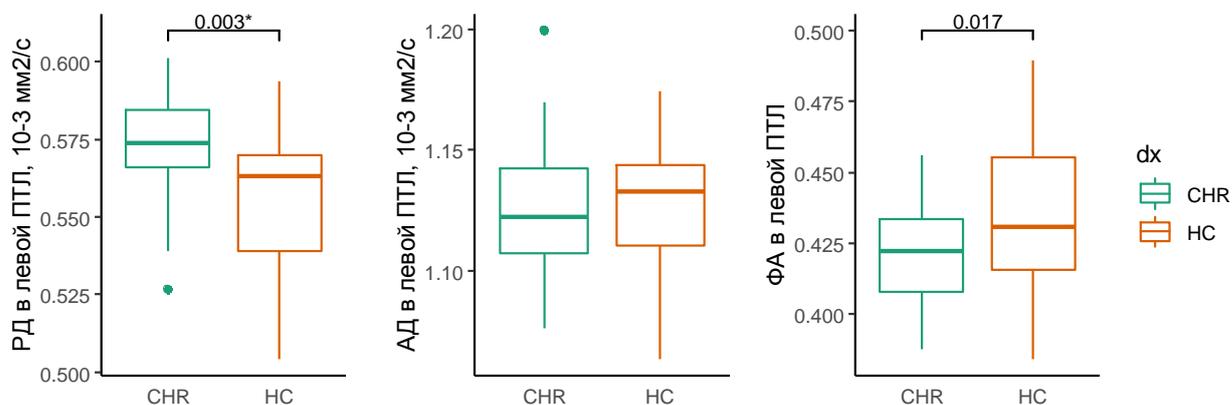


Рис. 3. Боксплоты показателей РД, АД и ФА левой таламической лучистости для групп КВР и здорового контроля. * – отмечены нескорректированные уровни значимости, прошедшие коррекцию на множественность сравнений. CHR – КВР, HC – здоровый контроль.

ПТЛ проходит через переднюю ножку внутренней капсулы и соединяет дорсомедиальные и передние ядра таламуса с префронтальной корой, вероятнее всего, с её дорсолатеральной и орбитофронтальной областями (Coenen et al., 2012). Таким образом, ПТЛ предположительно является частью дорсолатеральной префронтально-подкорковой сети (Middleton and Strick, 2001), функциональные и структурные нарушения которой могут быть связаны с когнитивными нарушениями при шизофрении (Sui et al., 2015). Несколько исследований выявили снижение таламо-префронтальной функциональной связанности как у пациентов с КВР, так и у пациентов с шизофренией (Anticevic et al., 2015; Giraldo-Chica and Woodward, 2017), что может быть связано со нарушениями структурной связанности в ПТЛ (Marenco et al., 2012).

Исходя из имеющихся представлений о физиологической природе изменений диффузии в белом веществе (Aung et al., 2013; Song et al., 2005; Sun et al., 2006), увеличение РД может быть следствием патологии миелиновых оболочек (разрушение миелина и/или патологические изменения процессов миелинизации (Mighdoll et al., 2015)), поскольку она способствует повышенной диффузии воды в направлении, перпендикулярном аксону. В тоже время неизменные показатели аксиальной диффузии могут указывать на отсутствие аксонального повреждения.

Следует отметить, что только в 5 аналогичных исследованиях других авторов анализировался показатель РД, при этом в четырех были получены отрицательные результаты (Carletti et al., 2012; Krakauer et al., 2017; Smigielski et al., 2022; Wang et al., 2016), хотя Wang et al. (2016) и Krakauer et al. (2017) сообщали об аномалиях (снижении ФА) в левой ПТЛ. Возможными причинами расхождений в результатах могли стать как принципиально иной подход к обработке изображений (воксель-базированный анализ TBSS (Smith et al., 2006)), так и половой состав выборок – в описанных выше случаях группы включали 28-51% испытуемых женского пола, а, как было показано, онтогенетические изменения РД проводящих путей различаются по половому признаку (Kumar et al., 2012). Что касается трактографических исследований то в одном исследовании было post-hoc обнаружено снижение ФА в пучке, соединяющем таламус и орбитофронтальную кору (Cho et al., 2016), и который, предположительно, являлся частью передней таламической лучистости (Coenen et al., 2012).

При post-hoc анализе среднего показателя «свободной воды» (интерпретируемого как отражение процессов нейровоспаления (Di Biase et al., 2021b)) в вокселях, попадающих в область левой передней таламической лучистости согласно трактографическому атласу Johns Hopkins University, различий между группой КВР и здоровым контролем обнаружено не было. Данный «отрицательный» результат согласуется с данными двух других научных групп, полученными на выборках пациентов с КВР (Di Biase et al., 2021; Nägele et al., 2020). Таким образом, можно предположить, что обнаруженное нами увеличение РД в левой ПТЛ, вероятно являющееся следствием патологии миелиновых оболочек, не сопровождается текущим нейровоспалительным процессом. Однако, к данному предположению стоит относиться с осторожностью, так как для анализа радиальной диффузии и свободной воды использовались различные атласы (атлас TRACULA и трактографический атлас Johns Hopkins University), что могло привести к некоторым расхождениям в анатомических локализациях при трактографическом исследовании РД и повоксельном исследовании «свободной воды».

Снижение толщины кортикального серого вещества

Проведенное исследование показало снижение толщины серого вещества в 8 областях лобной, височной и теменной коры у пациентов с КВР по сравнению с группой контроля (см. рис. 4, таблица 2), что согласуется с результатами исследований других авторов (Benetti et al., 2013; Del Re et al., 2021; Gisselgard et al., 2018; Jalbrzikowski et al., 2021; Jung et al., 2011; Kwak et al., 2019; Takayanagi et al., 2017).

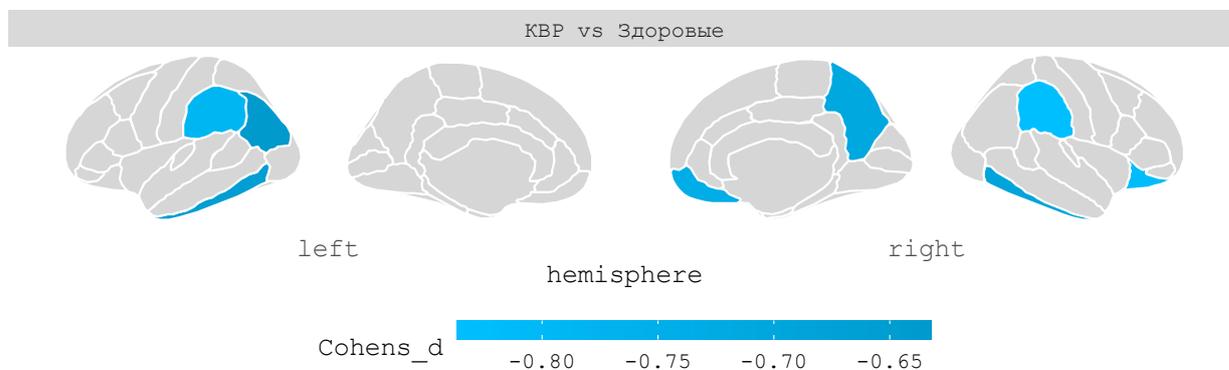


Рис. 4. Показаны кластеры снижения толщины коры в двух полушариях (согласно атласу R. S. Desikan et al. (2006)) в группе КВР по сравнению с группой здорового контроля. Уровни значимости результатов (Cohen's *d*) нанесены на кластеры в соответствии с цветовой шкалой.

Таблица 2. Результаты межгрупповых сравнений между группой КВР и психически здоровым контролем, прошедшие коррекцию на множественные сравнения

	КВР Среднее±SD, мм	Контроль Среднее±SD, мм	p-value	F	Cohen d	Cohen d ДИ 95%
Левое полушарие						
Нижняя теменная кора	2.46±0.11	2.52±0.09	0.0065	7.9	-0.6	-1.10 -0.16
Нижняя височная извилина	2.82±0.13	2.90±0.12	0.0049	8.4	-0.7	-1.13 -0.19
Супрамаргинальная извилина	2.54±0.11	2.62±0.11	0.0007	12.4	-0.8	-1.26 -0.31
Правое полушарие						
Нижняя височная извилина	2.83±0.13	2.91±0.08	0.0036	9	-0.7	-1.16 -0.22
Латеральная орбитофронтальная кора	2.70±0.15	2.08±0.12	0.0006	12.8	-0.8	-1.30 -0.35
Медиальная орбитофронтальная кора	2.55±0.12	2.63±0.09	0.0015	10.9	-0.7	-1.21 -0.27
Предклинье	2.41±0.09	2.47±0.09	0.0021	10.2	-0.7	-1.18 -0.24
Супрамаргинальная извилина	2.54±0.11	2.63±0.09	0.0004	13.9	-0.8	-1.31 -0.36

Обнаруженные нарушения в кортикальной анатомии у пациентов с КВР могут быть связаны с рядом патологических процессов как нейродегенеративной, так и онтогенетической природы и, кроме того, могут отражать адаптивные, но неэффективные процессы реорганизации кортикальной анатомии в ответ на функциональные и/или поведенческие отклонения (Palaniyappan, 2017; Palaniyappan and Sukumar, 2020). Так, указанные патологические процессы, приводящие к дефициту серого вещества, могут быть связаны со снижением числа мелких интернейронов (Benes, 1991), кальбиндин-содержащих интернейронов во II-ом кортикальном слое (Chance et al., 2005), изменениями в плотности рецепторов (Curley and Lewis, 2012), в размерах пирамидальных нейронов и плотности их дендритных шипиков (Cullen et al., 2006; Garey et al., 1998; Hu et al., 2015), с изменениями экспрессии мРНК в интернейронах (Joshi et al., 2015), а также нарушениями в интракортикальном миелине (Palaniyappan et al., 2017).

В рамках нейропсихологических интерпретаций, локализация обнаруженных нарушений (таблица 2) может опосредовать дефицит в различных когнитивных доменах, включая исполнительные функции (Koutsouleris et al., 2010), рабочую память (Falkenberg et al., 2017; Fusar-Poli et al., 2010; Schmidt et al., 2014) и социальное познание (Adolphs, 2009; Lee et al., 2015; Lincoln et al., 2017).

Важно отметить, что большая часть выявленных областей снижения толщины коры пересекается с описанным в литературе анатомическим расположением нейронных сетей, выделенных методом фМРТ – фронто-париетальной, дефолтной, дорсальной и вентральной сетей внимания (Yeo et al., 2011). Учитывая прямую связь между функциональным дефицитом и структурными аномалиями у пациентов с КВР (Fusar-Poli et al., 2011), можно предположить, что дисфункция так называемых «внутренних» (Yeo et al., 2011) сетей покоя, наблюдаемая при КВР (Fryer et al., 2013; Shim et al., 2010; Wotruba et al., 2014), может развиваться взаимосвязано с прогрессом структурных аномалий кортикального серого вещества и опосредовать разнообразные когнитивные нарушения, наблюдаемые у пациентов с КВР (Mam-Lam-Fook et al., 2017).

Выявленные нарушения в микроструктуре левой ПТЛ также могут рассматриваться в русле гипотезы о дисрегуляции сетей покоя и сетей, связанных с выполнением задач. Действительно, ПТЛ соединяет медиодорсальный и передний таламус с префронтальными областями как дефолтной, так и фронто-париетальной сетей (Coenen et al., 2012; Yeo et al.,

2011). Более того, предполагается, что медиодорсальные ядра таламуса являются одним из центральных компонентов кортико-таламо-кортикальных сетей (circuits), обеспечивая взаимодействие различных областей коры, включая части сетей покоя, для реализации различных когнитивных функций (Dwyer et al., 2014; Sherman, 2016). При этом важно, что дефицит таламо-префронтальной структурной и функциональной связанности обнаруживается как у пациентов с шизофренией, так и у пациентов с клинически высоким риском (Anticevic et al., 2015; Cho et al., 2016; Giraldo-Chica et al., 2018; Giraldo-Chica and Woodward, 2017; Wang et al., 2016). Эти данные позволяют предположить, что выявленные аномалии в структурной связанности между таламусом и ПФК у пациентов с КВР могут играть роль в патофизиологических механизмах дисбаланса взаимодействия между дефолтной сетью и сетями, связанными с выполнением задач. Однако, для анализа такой потенциальной роли и взаимосвязей между указанными нарушениями функциональной и структурной связанности необходимы дальнейшие мультимодальные исследования (с использованием структурной, функциональной МРТ и ДВ-МРТ).

Также было выявлено 28 областей большей толщины серого вещества коры в группе КВР по сравнению с группой шизофрении (рис. 5). Такой результат согласуется с данными, полученными в двух наиболее крупных исследованиях пациентов с КВР (Jalbrzikowski et al., 2021) и шизофренией (van Erp et al., 2018), в первом из которых размер эффекта отличий от здорового контроля (по всей коре в целом) составил -0.18 , а в то время как аналогичный показатель для шизофрении составил -0.53 .

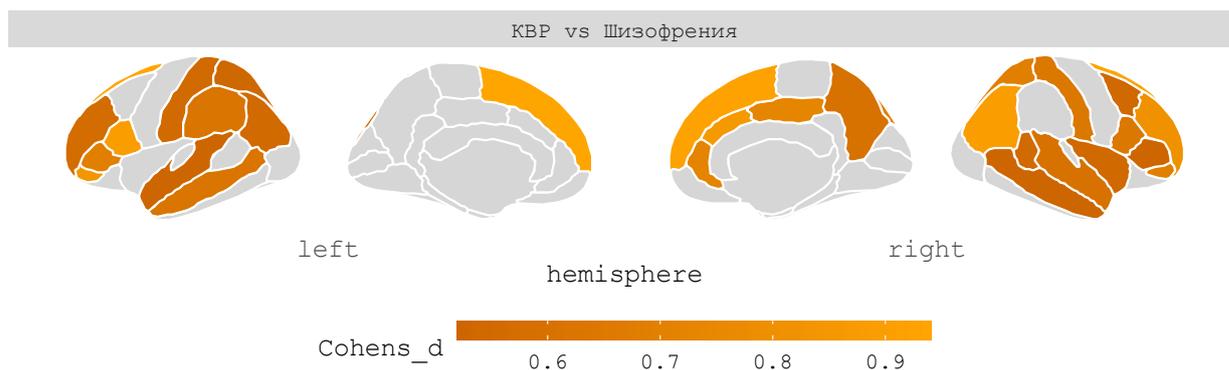


Рис. 5. Показаны кластеры большей толщины коры в двух полушариях согласно атласу R. S. Desikan et al. (2006) в группе КВР по сравнению с группой шизофрении. Уровни значимости результатов (Cohen's d) нанесены на кластеры в соответствии с цветовой шкалой.

Морфометрия изменений супрагранулярного слоя коры

При post-hoc анализе областей коры, по которым были показаны различия в толщине серого вещества между группой КВР и здоровым контролем (рис. 4, таблица 2), в группе КВР была обнаружена одна область – нижняя теменная доля левого полушария – для которой было показано одновременное увеличение разницы в толщинах серого вещества извилин и борозд ($F(1,73) = 8.1$, $p = 0.006$; Cohen's $d = 0.66$, 95% CI: 0.19 до 1.13) и увеличение разницы кривизны пиальных поверхностей извилин и борозд ($F(1,73) = 10.4$, $p = 0.002$; Cohen's $d = 0.74$, 95% CI: 0.27 до 1.22) по сравнению с группой контроля (рис. 6). В группе шизофрении по сравнению с группой здорового контроля одновременное увеличение двух указанных показателей обнаружено в трех из анализируемых областей (левая нижняя теменная доля, левая нижняя височная извилина, латеральная орбитофронтальная кора справа). Различий между группами КВР и шизофрении не выявлено.

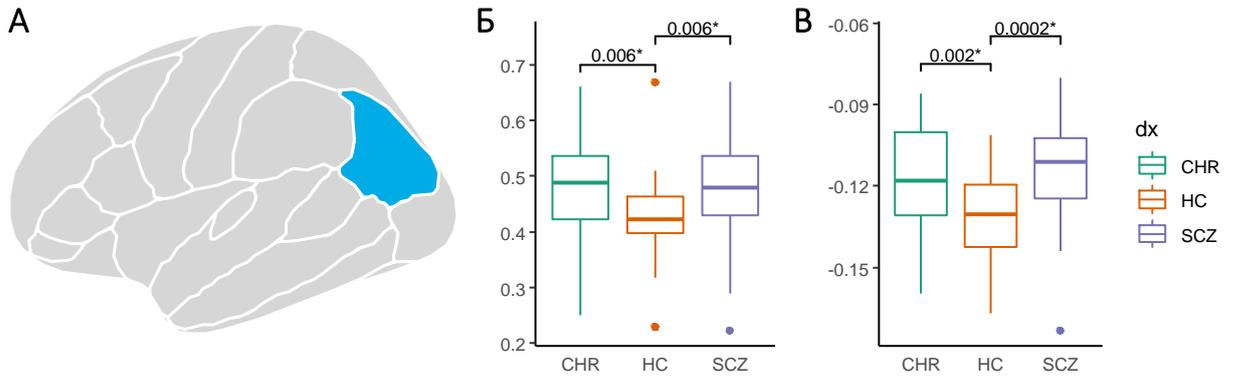


Рис. 6. А: Синим цветом выделена нижняя теменная доля согласно атласу R. S. Desikan et al. (2006). Б: Боксплоты разниц кривизны пиальных поверхностей извилин и борозд (мм) для трех группы. В: Боксплоты показателей разниц толщин серого вещества в бороздах и извилинах (мм²) для трех групп. * – отмечены нескорректированные уровни значимости, прошедшие коррекцию на множественность сравнений. CHR – КВР, HC – здоровый контроль, SCZ – шизофрения.

Таким образом, при исследовании показателей, косвенно характеризующих изменения в структуре отдельных слоев коры, обнаруженные нами при КВР изменения совпадают по знаку с изменениями, обнаруживаемыми при шизофрении (Wagstyl et al., 2016). Однако, стоит отметить, что, хотя толщина коры в левой нижней теменной доле и была среди наиболее измененных (по величине эффекта) показателей при КВР по данным крупнейшего мега-анализа (Jalbrzikowski et al., 2021), данная аномалия не являлась предиктором манифестации психоза. Учитывая отсутствие прогностического значения, мы не можем сделать определенных выводов об изменениях в супрагранулярном слое теменных областей как о потенциальном факторе риска развития эндогенных психозов.

Увеличение латентных периодов волны P300

Исследование волны P300 слуховых вызванных потенциалов в парадигме “oddball” выявило статистически более высокие значения латентности в отведениях F8 (366 ± 28 vs 337 ± 39 ; $F(1,57) = 11.1$, $p = 0.0015$; Cohen’s $d = 0.86$, 95% CI: 0.32 до 1.40) и C4 (360 ± 23 vs 337 ± 34 ; $F(1,58) = 8.1$, $p = 0.006$; Cohen’s $d = 0.73$, 95% CI: 0.20 до 1.26) в группе КВР по сравнению с группой здорового контроля (рис. 7, 8). Латентность P300 в отведении F8 была выше в группе КВР также по сравнению с шизофренией (366 ± 28 vs 346 ± 31 ; $F(1,56) = 6.6$, $p = 0.013$; Cohen’s $d = 0.66$, 95% CI: 0.12 до 1.20), однако данное различие не прошло коррекцию на множественные сравнения (рис. 8). При этом даже номинальных изменений амплитуды волны P300 в отведениях F8 и C4 обнаружено не было. А в группе шизофренией не было обнаружено изменений ни в амплитуде ни в латентности волны P300 во всех 12 отведениях.

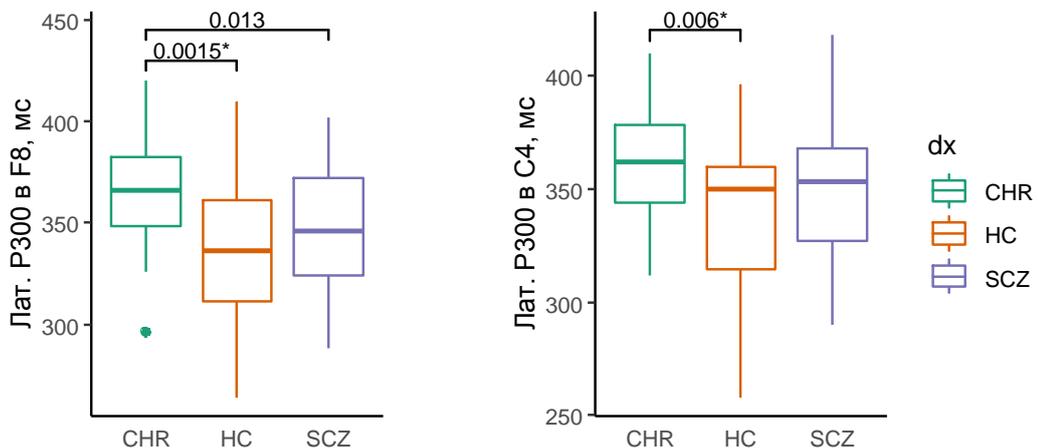


Рис. 7. Боксплоты показателей латентности волны P300 в отведениях F8 и C4 для трех групп. * – отмечены нескорректированные уровни значимости, прошедшие коррекцию на множественность сравнений. CHR – КВР, HC – здоровый контроль, SCZ – шизофрения.

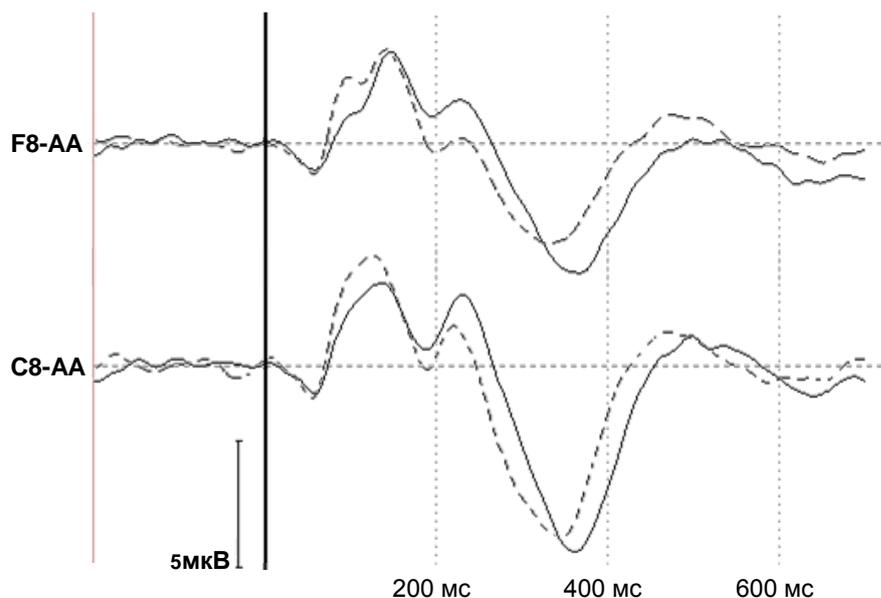


Рис. 8. Усредненные по группам ВП на целевой стимул. Сплошная линия – данные для группы КВР, пунктирная линия – группы контроля. Черная вертикальная линия – момент подачи стимула.

Волна P300 связана с нарушением таких когнитивных процессов как рабочая память, распределение ресурсов внимания и принятие решений (Hamilton et al., 2019a; Lebedeva et al., 2021). Предполагается, что амплитудные показатели P300 отражают процессы распределения ресурсов, фазическое переключение внимания, обновление стимульного контекста в рабочей памяти, значимость стимула и/или нарушения ожиданий (ошибки предсказаний) (Donchin and Coles, 2010; Duncan-Johnson and Donchin, 1977; Hamilton et al., 2019a; Johnson, 1986). Латентность же волны P300 отражает скорость и/или эффективность обработки информации при оценке стимула (Duncan-Johnson and Donchin, 1980; Hamilton et al., 2019a; McCarthy and Donchin, 1981).

Нами были выявлены лишь более высокие показатели латентности в отведениях F8 и C4 в группе КВР по сравнению с группой контроля, что согласуется с данными ряда исследований в зрительной парадигме «oddball» в группах КВР (Oribe et al., 2013; Oribe et al., 2020). Стоит также отметить определенные расхождения с данными других авторов. Так, в ряде работ было обнаружено снижение амплитуды волны P300 у пациентов с КВР (del Re et al., 2015; Frommann et al., 2008; Hamilton et al., 2019a; Hamilton et al., 2019b; Lee et al., 2010; Özgürdal et al., 2008), а некоторые исследователи показали отрицательный результат и не обнаружили отклонений в параметрах P300 в группе КВР по всем исследуемым показателям (Atkinson et al., 2017).

Полученные нами «отрицательные» результаты по амплитудам в группах шизофрении и КВР можно рассматривать в русле гипотезы о «нормализации» параметров волны P300 у значительной доли пациентов, принимающих нейролептики, что связано с более сфокусированным на когнитивных нарушениях подходе современной психиатрии и психофармакологии (Lebedeva et al., 2021). Впрочем, в группе КВР и шизофрении корреляций между нейрофизиологическими показателями и среднесуточной дозой нейролептиков в хлорпромазиновом эквиваленте выявлено не было.

Также считаем важным подчеркнуть, что мы впервые подтвердили заранее выдвинутое предположение о том, что патофизиологические изменения, проявляющиеся в виде нарушений в белом веществе, могут играть роль в уменьшении скорости и/или

эффективности обработки информации у пациентов с КВР, выражающиеся в увеличенных латентных периодах волны P300 (Oribe et al., 2020). Так, в группе клинического риска была обнаружена положительная корреляция между увеличенными латентностями в отведении F8 и показателями радиальной диффузии в передней таламической лучистости (левая ПТЛ: $r = 0.42$, $p\text{-value} = 0.035$, 95% ДИ: 0.06–0.69; правая ПТЛ: $r = 0.44$, $p\text{-value} = 0.025$, 95% ДИ: 0.085–0.70). Учитывая, что ПТЛ охватывает, в том числе, нейроны нижней лобной извилины (Coenen et al., 2012), являющейся анатомически коррелятом отведения F8 (Koessler et al., 2009), можно предположить, что патофизиологические изменения миелиновых оболочек передней таламической лучистости играют роль в замедлении скорости обработки информации, отражаемой увеличением латентных периодов волны P300.

Снижение показателя ГАМК/Сг

Межгрупповой анализ данных протонной МР спектроскопии выявил снижение показателя ГАМК/Сг в вокселе левого полушария в группе КВР по сравнению со здоровым контролем (0.137 ± 0.041 vs 0.180 ± 0.042 ; $F(1,36) = 11.1$, $p = 0.002$; Cohen's $d = -1.1$, 95% CI: -1.8 до -0.4) и неизменность показателя GLX/Сг в обоих полушариях (рис. 9). Также была обнаружена отрицательная корреляция ГАМК/Сг в левом полушарии с баллами подшкалы позитивных симптомов SOPS ($r = -0.45$; CI: -0.75 до -0.013 ; $p_{\text{нескорр}} = 0.038$).

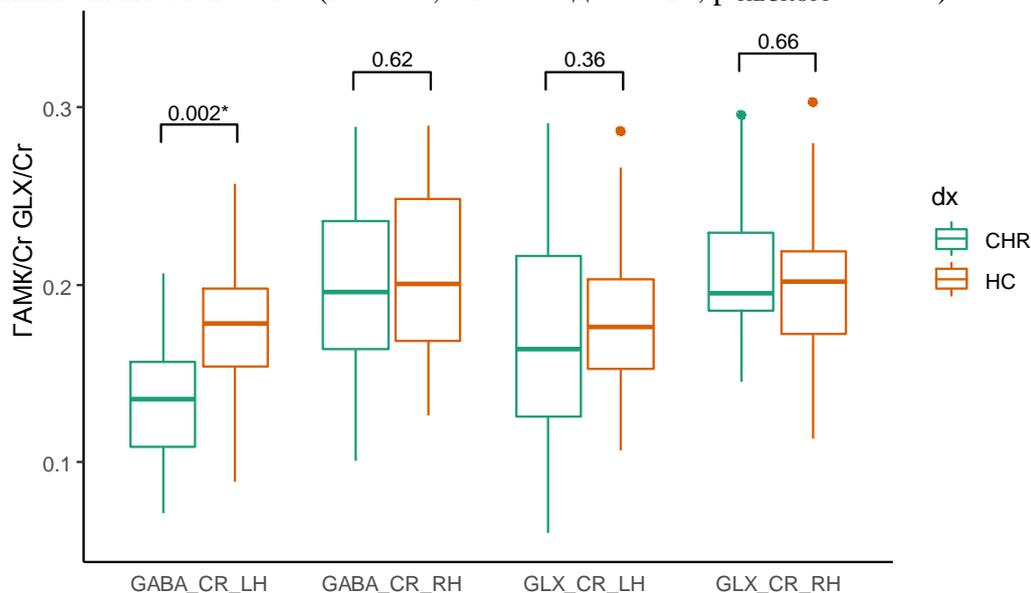


Рис. 9. Боксплоты показателей ГАМК/Сг и GLX/Сг в двух полушариях для групп КВР и здорового контроля. * – отмечен нескорректированный уровень значимости, прошедший коррекцию на множественность сравнений. CHR – КВР, HC – здоровый контроль, SCZ – шизофрения.

Полученные по ГАМК/Сг результаты не совпадают с данными ряда предыдущих исследований КВР. Так, в 6 работах, а также мета-анализе, исследующем этот показатель в префронтальной коре, достоверных изменений обнаружено не было (Simmonite et al., 2023). Однако, несмотря на отсутствие межгрупповых различий, показано, что более высокие уровни ГАМК ассоциированы с клиническим улучшением (Wenneberg et al., 2020a), более высокими показателями управляющих функций (Wenneberg et al., 2020c) и более низкими показателями негативной симптоматики у пациентов с КВР (Modinos et al., 2018). Указанные ассоциации согласуются с обнаруженной в настоящей работе негативной корреляцией между ГАМК/Сг и баллами позитивных симптомов SOPS. Более того, обнаруженная корреляция совпадает с предсказаниями преคลินิกеских моделей, предполагающих, что дисфункция ГАМК-эргической системы приводит к

продуцированию именно позитивной психотической симптоматики (Bianciardi and Uhlhaas, 2021; Modinos et al., 2018).

В тоже время, как подчеркивается в одном из последних мета-аналитических исследований ¹H-MPC, существует большая проблема гетерогенности выборок испытуемых с КВР (Wenneberg et al., 2020b), касающаяся клинических критериев отбора, коморбидности с другими непсихотическими расстройствами, медикаментозного статуса и длительности симптомов, что затрудняет прямое сопоставление между работами и требует дальнейших исследований. При этом в группах шизофрении эта проблема стоит менее остро и последний мета-анализ показал снижение ГАМК в префронтальной коре у пациентов с этим заболеванием (Simmonite et al., 2023).

«Отрицательный» результат по показателю GLX/Cr, в свою очередь, согласуется с результатами последних доступных мета-анализов, не обнаружившего кортикальных различий этого показателя между пациентами с КВР и здоровым контролем (Nakahara et al., 2021; Wenneberg et al., 2020b).

Снижение спектральной мощности в гамма диапазоне

При сравнении групп по данным фоновой ЭЭГ было выявлено снижение спектральной мощности гамма-ритма в отведениях F3, F8, C3, Cz, Pz, P4 в группе КВР по сравнению с группой здорового контроля (таблица 3А, рис. 10), и в отведениях C3, Cz, С4, P3, Pz, P4, Т6, О2 в группе КВР по сравнению с группой шизофрении (таблица 3Б). В группе шизофрении по сравнению с группой здорового контроля изменений обнаружено не было.

Таблица 3. Результаты межгрупповых сравнений между группой КВР и здоровым контролем, КВР и шизофренией, прошедшие коррекцию на множественные сравнения

А						
Отведение	КВР мкВ ² (Среднее±SD)	Контроль мкВ ² (Среднее±SD)	p-value	F	Cohen d	Cohen d ДИ 95%
F3	0.97±0.62	1.4±0.64	0.0097	7.2	-0.7	-1.22 -0.16
F8	0.84±0.61	1.45±1.03	0.0072	7.8	-0.7	-1.24 -0.19
C3	0.97±0.55	1.44±0.64	0.0026	9.9	-0.8	-1.32 -0.27
Cz	1.03±0.61	1.42±0.52	0.0074	7.7	-0.7	-1.22 -0.18
Pz	1.17±0.7	1.62±0.63	0.0098	7.1	-0.7	-1.2 -0.16
P4	1.04±0.66	1.53±0.66	0.0051	8.5	-0.7	-1.27 -0.22

Б						
Отведение	КВР мкВ ² (Среднее±SD)	Шизофр. мкВ ² (Среднее±SD)	p-value	F	Cohen d	Cohen d ДИ 95%
C3	0.97±0.55	1.38±0.6	0.0059	8.2	-0.7	-1.24 -0.2
Cz	1.03±0.61	1.56±0.69	0.002	10.5	-0.8	-1.34 -0.29
C4	0.97±0.61	1.42±0.65	0.0071	7.7	-0.7	-1.22 -0.19
P3	1.13±0.71	1.8±0.99	0.0033	9.3	-0.8	-1.29 -0.25
Pz	1.17±0.7	1.93±1.21	0.0039	9	-0.8	-1.27 -0.24
P4	1.04±0.66	1.82±1.12	0.0017	10.8	-0.8	-1.35 -0.31
T6	1.15±1.13	1.99±1.29	0.0085	7.4	-0.7	-1.21 -0.16
O2	1.65±1.29	2.65±1.14	0.0023	10.1	-0.8	-1.35 -0.28

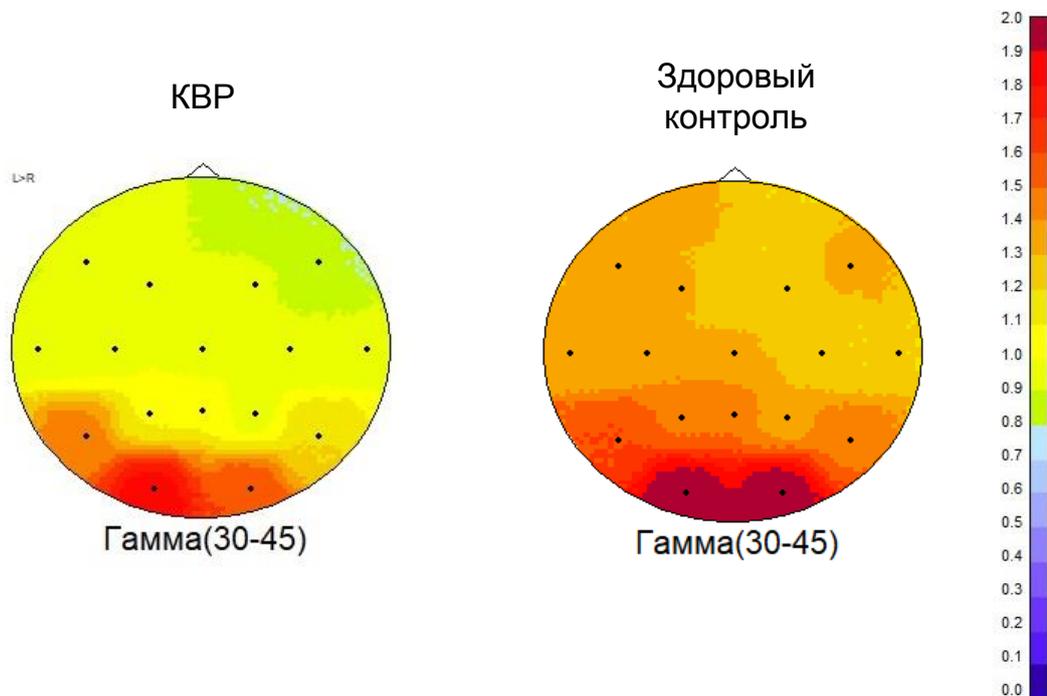


Рис. 10. Карты усредненной спектральной мощности в гамма диапазоне для групп KBP и психически здорового контроля.

Помимо традиционного внимания к дофаминовой гипотезе шизофрении (Howes and Karur, 2009), в настоящее время все больший интерес в исследовании психозов привлекает глутаматэргическая система. Так, предполагается, что дисфункция NMDA (N-метил-D-аспартат) рецепторов (далее NMDA-R) является одним из ключевых компонентов патофизиологии шизофрении (Kantrowitz and Javitt, 2010). Согласно одной из ведущих гипотез, гиподисфункция NMDA-рецепторов в парвальбумин-положительных (PV+) ГАМК-эргических интернейронах приводит к угнетению их активности и сдвигу баланса возбуждения/торможения (В/Т) в корковых и подкорковых сетях (Cohen et al., 2015; Grent-'t-Jong et al., 2018; Lisman, 2012; Lisman et al., 2008; Uhlhaas and Singer, 2012). В рамках биологической психиатрии эта гипотеза поддерживается данными о снижении концентрации ГАМК во фронтальных долях при шизофрении (Simmonite et al., 2023).

При этом, одним из ключевых последствий искажения баланса возбуждения/торможения являются измененные паттерны ритмической активности, в первую очередь, гамма ритма (Jadi et al., 2016). Известно, что гамма-осцилляции участвуют в синхронизации активности нейронов (Singer, 2009) и играют важную роль в таких когнитивных функциях как произвольное внимание, мультисенсорная обработка, перцептивное связывание и рабочая память (Senkowski and Gallinat, 2015; Singh et al., 2020). Нарушения гамма ритма обнаруживаются при шизофрении и KBP (Bianciardi and Uhlhaas, 2021; Javitt et al., 2020) и рассматриваются как один из главных сопутствующих факторов когнитивных нарушений (Senkowski and Gallinat, 2015). При этом, однако, данные по мощности гамма-ритма фоновой ЭЭГ существенно различаются. Так, при шизофрении в 8 работах показано снижение (включая исследования российских авторов (Магомедов et al., 2010; Стрелец et al., 2006)), в 11 – увеличение, а в 8 – неизменность спектральной мощности (Bianciardi and Uhlhaas, 2021; Reilly et al., 2018; Tanaka-Koshiyama et al., 2020). В группах KBP – в одной работе получены отрицательные результаты (Andreou et al., 2015), в одной обнаружено увеличение мощности только у пациентов с KBP, у которых позже был манифестирован психоз (Ramyeed et al., 2015), и еще в одном исследовании показано увеличение мощности только в верхнем гамма-субдиапазоне (64-90 Гц) (Grent-'t-Jong et al., 2018).

Таким образом, обнаруженное в настоящей работе снижение спектральной мощности гамма-диапазона (30-45 Гц) в ряде лобно-теменных отведений, вкупе с обнаруженным снижением показателя ГАМК/Сr и его отрицательной корреляцией с позитивной психотической симптоматикой в группе КВР, хорошо соотносится с предположением о дисбалансе процессов возбуждения / торможения у пациентов с КВР.

Кроме того, считаем важным подчеркнуть, что в настоящей работе мы впервые подтвердили ранее выдвинутое предположение о том, что в группе КВР будут обнаружены нейрофизиологические (мощность гамма-ритма) и/или спектроскопические (ГАМК/Сr и/или GLX/Сr) маркеры нарушений баланса системы возбуждения и торможения, а также будут найдены корреляции между такими маркерами. Действительно, мы не только обнаружили снижение спектральной мощности в гамма-диапазоне и уменьшение показателя ГАМК/Сr, но и обнаружили положительные корреляции между измененной при КВР мощностью гамма-ритма во всех отведениях (кроме Cz) и показателем GLX/Сr (F3: $r=0.51$, $p=0.006$; F8: $r=0.54$, $p=0.004$; C3: $r=0.37$, $p=0.037$; Pz: $r=0.51$, $p=0.039$; P4: $r=0.56$, $p=0.009$) в вокселе, в котором было обнаружено снижение ГАМК/Сr. И не обнаружили таких корреляций гамма-GLX/Сr в вокселе с сохранным при КВР показателем ГАМК/Сr (правое полушарие) и в группе здоровых испытуемых. Такие корреляции согласуются с данными о связи глутамата и когнитивных функций при КВР (Wenneberg et al., 2020c) и могут служить дополнительным свидетельством, что сниженные показатели гамма-ритма отражают дисбаланс системы возбуждения и торможения у пациентов с КВР.

Анализ подкорковых образований

При исследовании подкорковых образований и субполей гиппокампа различий между группой КВР и здоровым контролем обнаружено не было. При сравнении групп КВР и шизофрении, в группе клинического риска обнаружены большие объемы левого таламуса и миндалины билатерально (рис. 11), а также большие объемы гиппокампа билатерально (рис. 12) и большие объемы следующих субполей билатерально: СА1, СА4, молекулярный слой гиппокампа и гранулярный слой зубчатой фасции.

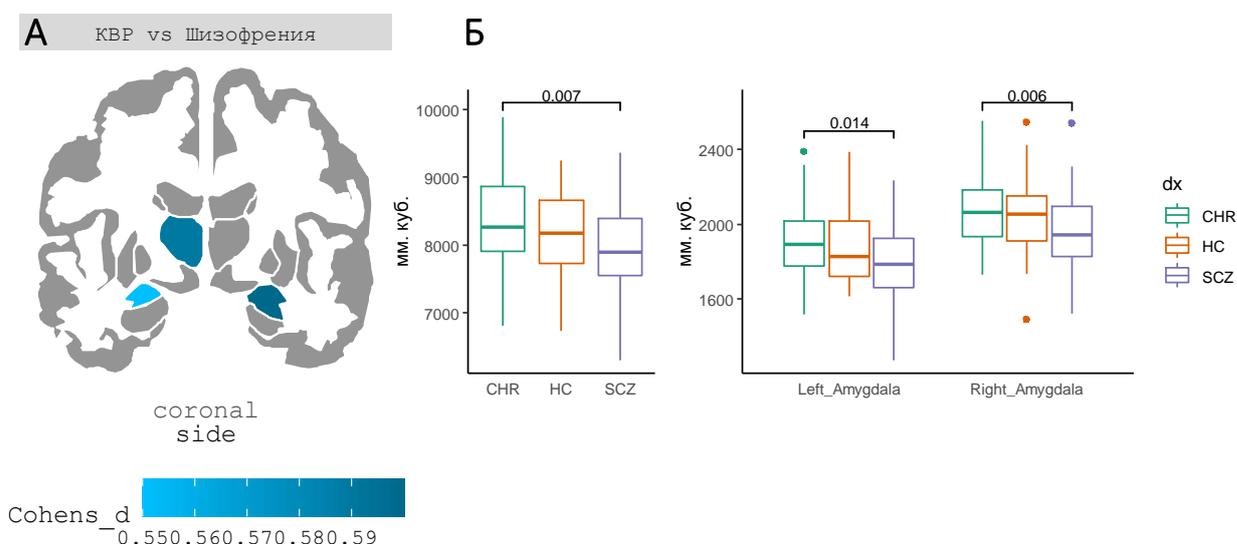


Рис. 11. А: Аксиальный срез головного мозга проходящий через левый таламус и левую и правую миндалину (изображение среза получено с помощью пакета ggseg v.1.6.5 и атласа подкорковых образований FreeSurfer 6.0). Б: Боксплоты объемов левого таламуса и левой и правой миндалины для трех группы. * – отмечены нескорректированные уровни значимости, прошедшие коррекцию на множественность сравнений. CHR – КВР, HC – здоровый контроль, SCZ – шизофрения.

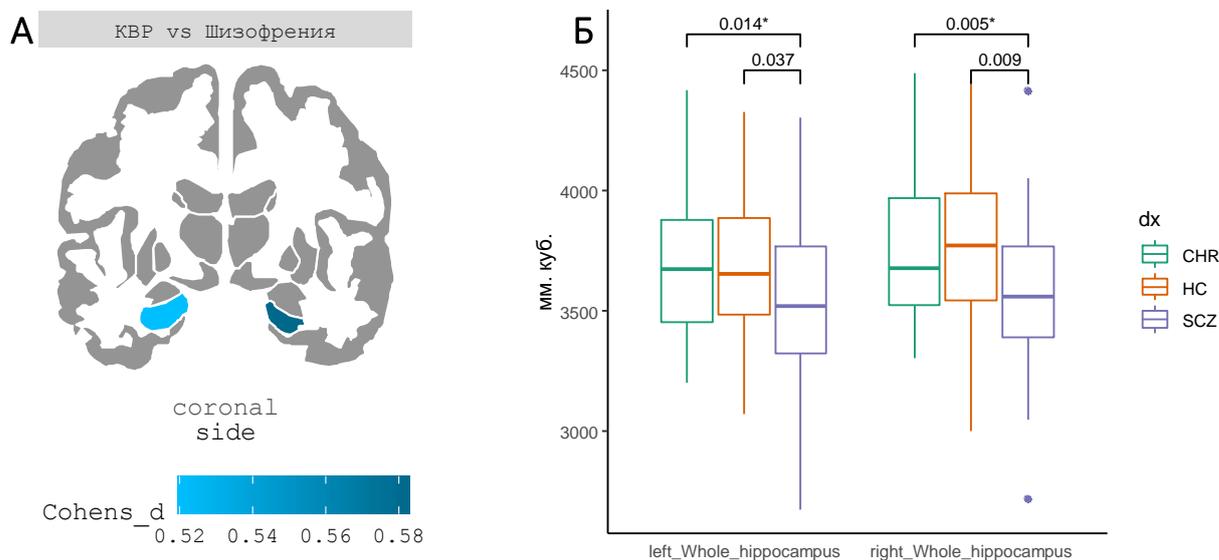


Рис. 12. А: Аксиальный срез головного мозга проходящий через левый и правый гиппокамп. **Б:** Боксплоты объемов левого и правого гиппокампа для трех групп. CHR – KBR, HC – здоровый контроль, SCZ – шизофрения.

Результаты настоящего исследования согласуются с данным ряда работ (Brunner et al., 2022), включая крупнейшее к настоящему моменту мега-аналитическое исследование KBR (Jalbrzikowski et al., 2021), которое также показало отсутствие различий по всем подкорковым образованиям, за исключением правого гиппокампа, между KBR и здоровым контролем. Обнаруженные большие объемы таламуса, миндалины и гиппокампа в группе KBR в сравнении с шизофренией также согласуются с данными крупнейшего к настоящему моменту исследования подкорковых образований у пациентов с шизофренией, в котором размеры отличий (Cohen's d) от здорового контроля составили -0.31 (ДИ 95%: от -0.44 до -0.18), -0.31 (ДИ 95%: от -0.43 до -0.19) и -0.46 (ДИ 95%: от -0.58 до -0.34) для таламуса, амигдалы и гиппокампа соответственно (van Erp et al., 2015).

В целом, отсутствие различий между KBR и группой здорового контроля и большие объемы по сравнению с группой первого эпизода шизофрении говорит о сохранности подкорковых структур у пациентов с KBR и не позволяет рассматривать их как структурные маркеры клинически высокого риска психоза (Jalbrzikowski et al., 2021).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе впервые применен мультимодальный подход, объединяющий три метода МРТ (сМРТ, ДВ-МРТ и ^1H -МРС) и два нейрофизиологических метода (слуховые ВП и фоновая ЭЭГ) в рамках единого кросс-секционного исследования пациентов с клинически высоким риском и первым эпизодом шизофрении. Создан уникальный массив структурных, диффузионных и нейрофизиологических показателей головного мозга для 142 испытуемых. Использование указанных модальностей позволило получить комплементарную информацию и обнаружить детали, которые не могли быть выявлены с помощью одного метода. Так, показано, что структурно-функциональные особенности, ассоциированные с KBR, являются не локальными изменениями, а распределенным по головному мозгу паттерном аномалий, часть из которых коррелирует между собой. Кроме того, часть структурно-функциональных изменений, ассоциированных с KBR, наблюдались в группе пациентов с первым эпизодом шизофрении, однако являлись более выраженными.

В данной работе был впервые применен метод автоматической трактографии TRACULA с анализом полного спектра характеристик диффузии (средняя, радиальная,

аксиальная диффузия и фракционная анизотропия) для исследования пациентов с КВР. Было выявлено, что аномалии микроструктуры трактов, ассоциированных с лобными долями, предположительно, вызваны патологией миелиновых оболочек, а не нарушением целостности аксонов. Кроме того, дополнительно был проведен анализ содержания т.н. «свободной воды», результаты которого позволили предположить, что указанная патология не сопровождается текущим нейровоспалительным процессом.

Также в настоящей работе впервые проанализированы межуровневые корреляции между измененными показателями проводящих путей и латентных периодов волны P300. Так, впервые подтверждена гипотеза, что патофизиологические изменения, проявляющиеся в виде нарушений в миелинизации белого вещества, ассоциированы с замедлением скорости обработки информации, выражаемым увеличенной латентностью P300.

В исследовании впервые осуществлен анализ морфометрических МРТ показателей, косвенно свидетельствующих об изменениях в структуре супрагранулярного слоя коры больших полушарий при КВР. Впервые показано, что изменения в разнице толщин серого вещества и разнице кривизны пиальных поверхностей извилин и борозд совпадают по знаку с изменениями, обнаруживаемыми при шизофрении и свидетельствуют о преобладании снижения толщины супрагранулярного слоя по сравнению со снижением толщины инфрагранулярного слоя коры.

По результатам анализа фоновой ЭЭГ и спектроскопического МР исследования было обнаружено два маркера, свидетельствующих о дисбалансе системы возбуждения и торможения при КВР – снижение показателя ГАМК/Сг и спектральной мощности в гамма-диапазоне по сравнению со здоровыми испытуемыми. Дополнительными свидетельствами в пользу предположения о дисбалансе В/Т стали обнаруженные отрицательные корреляции ГАМК/Сг с позитивной психотической симптоматикой и положительные корреляции между мощностью гамма-ритма и показателем GLX/Сг.

В то же время, мы не обнаружили корреляций между прочими выявленными структурно-функциональными изменениями и тестируемыми психометрическими показателями, что, вероятно, связано как с недостаточной чувствительностью использованных шкал, так и с нелинейным и крайне сложным (включающим влияние и других, не анализируемых нами факторов) характером взаимосвязей между структурно-функциональными особенностями головного мозга и клиническими характеристиками больного человека. Таким образом, в качестве одного из перспективных направлений настоящего исследования представляется использование инструментов оценки поведенческих, когнитивных и функциональных нарушений, разрабатываемых в рамках таких подходов как RDoC (англ., Research Domain Criteria) и PRISM (англ. Psychiatric Ratings using Intermediate Stratified Markers) (Kas et al., 2019; Kozak and Cuthbert, 2016; Pacheco et al., 2022), с целью определения поведенческих и когнитивных маркеров, которые теснее связаны с инструментально регистрируемыми нейрофизиологическими и нейроморфологическими показателями (Pacheco et al., 2022), нежели рутинные клинические шкалы. Кроме того, перспективными направлениями развития настоящего исследования являются: изучение манифестировавших в катamnестическом периоде пациентов с КВР, включение дополнительных измерений анализа (кривизна внутренней поверхности коры, повертексные морфометрические показатели) и дополнительных, вновь появившихся атласов как белого, так и серого вещества, включая более детальные атласы стволовых образований, ядер таламуса и амигдалы, а также мультимодальные, основанные на показателях структурно-функциональной связанности, атласы корковых областей интереса.

Результаты настоящего исследования вносят существенный вклад в понимание нейрофизиологической и нейроанатомической патологии при расстройствах шизофренического спектра и углубляют представления о структурно-функциональных особенностях головного мозга, связанных с повышенным клиническим риском манифестации психозов.

ВЫВОДЫ

1. Изменения структурной связанности при КВР затрагивают таламо-кортикальные тракты левого полушария и предположительно вызваны патологией миелиновых оболочек, не сопровождающейся текущим нейровоспалительным процессом. Данные микроструктурные аномалии могут быть вовлечены в механизмы функционального дисбаланса нейрональных сетей.
2. Клинически высокий риск развития психозов связан с распределенным структурным дефицитом кортикального серого вещества, в том числе, вызванным снижением толщины супрагранулярных слоев коры. При этом данные изменения являются более сглаженными по сравнению с больными шизофренией.
3. Пациенты с КВР демонстрируют увеличение латентных периодов волны P300, вероятно отражающее замедление скорости и/или эффективности обработки информации.
4. Возможным структурным коррелятом такого замедления скорости обработки информации являются микроструктурные нарушения в таламо-префронтальных трактах.
5. Клинически высокий риск развития психозов характеризуется нарушениями баланса системы возбуждения и торможения, выражающимися в снижении показателя ГАМК/Cr и спектральной мощности в гамма-диапазоне, а также в корреляциях между ГАМК/Cr и позитивной психотической симптоматикой, и между GLX/Cr и мощностью гамма-ритма.
6. Ряд структурно-функциональных показателей головного мозга (объемы подкорковых образований и субполей гиппокампа, амплитуды P300, концентрация свободной воды в белом веществе, соотношение GLX/Cr) при клинически высоком риске являются сохранными и/или компенсированными.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в журналах Web of Science, Scopus, RSCI и в изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ 015.7 по специальности 1.5.24 – Нейробиология:

1. **Tomyshev A. S.**, Lebedeva I. S., Akhadov T. A., Omelchenko M. A., Rumyantsev A. O. [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 // *Psychiatry Res Neuroimaging*. — 2019. — Jul 30. — Т. 289. — С. 26-36. (Web of Science; IF 2.493) (1,28/1,0)*
2. **Tomyshev A. S.**, Lebedeva I. S., Omelchenko M. A., Kaleda V. G. MRI-based markers of supragranular cortical layer changes in individuals at clinical high risk of endogenous psychosis // *Bull Exp Biol Med*. — 2021. — Т. 171. — С. 483-488. (Web of Science; IF 0.815) (0,7/0,55)*

3. **Tomyshev A. S.**, Lebedeva I. S., Akhadov T. A., Omel'chenko M. A., Ublinskii M. V. [et al.] MRI Study for the Features of Brain Conduction Pathways in Patients with an Ultra-High Risk of Endogenous Psychoses // *Bull Exp Biol Med.* — 2017. — Feb. — Т. 162, № 4. — С. 425-429. (Web of Science; IF 0.815) (0,60/0,48)*
4. **Томышев А. С.**, Мигалина В. В., Баженова Д. А. МРТ-исследование супрагранулярного слоя коры у пациентов с клинически высоким риском развития психоза с аттенуированными позитивными и негативными симптомами // *Психиатрия.* — 2022. — Т. 20, № 3. — С. 42-44. (Scopus; IF 0.282) (0,35/0,3)*
5. Manyukhina V. O., **Tomyshev A. S.**, Kaleda V. G., Lebedeva I. S. Structural Characteristics of the Thalamocortical System and α Rhythm in Mentally Healthy Subjects and Schizophrenic Patients. // *Human Physiology.* — 2020. — Т. 46, № 6. — С. 627-635. (Web of Science; IF 1.134) (1,05/0,6)*
6. Алфимова М. В., **Томышев А. С.**, Лебедева И. С., Ахадов Т. А., Семенова Н. А. [et al.] Связь управляющих функций и скорости обработки информации со структурными особенностями коры головного мозга в норме и на начальных этапах шизофрении // *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.* — 2016. — Т. 66, № 4. — С. 448-457. (Web of Science; IF 0.939) (1,06/0,37)*
7. Lebedeva I. S., **Tomyshev A. S.**, Akhadov T. A., Omeltchenko M. A., Semenova N. A. [et al.] Correlations between some structural and functional brain parameters in subjects with high risk of schizophrenia // *Human Physiology.* — 2017. — Т. 43, № 4. — С. 385-390. (Web of Science; IF 1.134) (0,68/0,3)*
8. Лебедева И. С., **Томышев А. С.**, Омельченко М. А., Румянцев А. О., Ахадов Т. А. [et al.] Нейробиологический профиль ультравысокого риска развития шизофрении: обзор итогов мультидисциплинарного МРТ-ЭЭГ-ВП исследования // *Социальная и клиническая психиатрия.* — 2017. — Т. 27, № 1. — С. 55-61. (RSCI; IF 0.789) (0,8/0,28)*
9. Лебедева И. С., **Томышев А. С.**, Ахадов Т. А., Каледа В. Г. О корреляциях особенностей серого и белого вещества головного мозга при шизофрении // *Психиатрия.* — 2017. — Т. 75, № 3. — С. 22-25. (Scopus; IF 0.282) (0,44/0,18)*
10. Alfimova M. V., Kondratyev N. V., **Tomyshev A. S.**, Lebedeva I. S., Lezheiko T. V. [et al.] Effects of a GWAS-Supported Schizophrenia Variant in the DRD2 Locus on Disease Risk, Anhedonia, and Prefrontal Cortical Thickness // *J Mol Neurosci.* — 2019. — Aug. — Т. 68, № 4. — С. 658-666. (Web of Science; IF 3.444) (1,05/0,26)*
11. Клочкова И. В., Паникратова Я. Р., Алфимова М. В., **Томышев А. С.**, Куприянов Д. А. [et al.] Показатели диффузии трактов головного мозга, функциональная связанность во фронто-париетальной сети и параметры управляющих функций у молодых здоровых испытуемых // *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.* — 2019. — Т. 69, № 5. — С. 549-560. (Web of Science; IF 0.939) (1,4/0,5)*
12. Jalbrzikowski M., Hayes R. A., Wood S. J., Nordholm D., Zhou J. H., ... **Tomyshev A. S.** [et al.] Association of Structural Magnetic Resonance Imaging Measures With Psychosis Onset in Individuals at Clinical High Risk for Developing Psychosis // *JAMA Psychiatry.* — 2021. — Т. 78, № 7. — С. 753. (Web of Science; IF 21.596) (1,6/0,075)*

* – объем в условных печатных листах/ вклад автора в условных печатных листах.

Тезисы докладов на всероссийских и международных конференциях:

1. **Tomyshev A.**, Lutsyak N., Belyaev M., Kaleda V., Lebedeva I. Classification of first-episode schizophrenia patients, individuals at ultra-high risk for psychosis, and healthy

- controls using structural mri, eeg, and machine learning // *European Psychiatry*. — 2021. — Т. 64, № S1. — С. S410-S411. (Web of Science; IF 7.8)
2. **Tomyshev A.**, Omelchenko M., Kaleda V., Lebedeva I. A surface-based morphometry study of risk and resilience markers associated with supramarginal thickness in schizophrenia // *European Psychiatry*. — 2021. — Т. 64, № S1. — С. S409-S409. (Web of Science; IF 7.8)
 3. **Tomyshev A.**, Menshchikov P., Omelchenko M., Kaleda V., Kupriyanov D. [et al.] Multimodal magnetic resonance spectroscopy and surface-based morphometry study of individuals at ultra-high-risk for psychosis // *European Psychiatry*. — 2021. — Т. 64, № S1. — С. S130-S130. (Web of Science; IF 7.8)
 4. Omelchenko M., **Tomyshev A.**, Lebedeva I., Kaleda V., Akhadov T. To the search of clinical and neuroanatomical predictors of functional outcome in individuals at risk of psychosis // *European Psychiatry*. — 2019. — Т. 56, № S1. — С. S581. (Web of Science; IF 7.8)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

сМРТ – структурная магнитно-резонансная томография

ДВ-МРТ – диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография

¹H-MPC – протонная магнитно-резонансная спектроскопия

ВП – вызванные потенциалы

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

GLX – глутамат + глутамин

Cr – креатин + креатинфосфат

ФА – фракционная анизотропия

СД – средняя диффузия

РД – радиальная диффузия

АД – аксиальная диффузия

ПТЛ – передняя таламическая лучистость