

# ДИАГНОСТИКА ШИЗОФРЕНИИ ПО ДАННЫМ РАЗЛИЧНЫХ МОДАЛЬНОСТЕЙ: БИОМАРКЕРЫ И МЕТОДЫ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2022.14.5.06

УДК 616.895.8–073.756.6+004

Поступила 20.05.2022 г.



**М.Г. Шараев**, к.ф.-м.н., старший научный сотрудник Центра прикладного искусственного интеллекта<sup>1</sup>; старший научный сотрудник отдела<sup>2</sup>;

**И.К. Малашенкова**, к.м.н., начальник лаборатории молекулярной иммунологии и вирусологии<sup>3</sup>; старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии<sup>4</sup>;

**А.В. Масленикова**, к.б.н., научный сотрудник лаборатории Высшей нервной деятельности человека<sup>5</sup>;

**Н.В. Захарова**, к.м.н., руководитель лаборатории фундаментальных методов исследования Научно-клинического исследовательского центра нейropsychиатрии<sup>2</sup>;

**А.В. Бернштейн**, д.ф.-м.н., профессор, профессор Центра прикладного искусственного интеллекта<sup>1</sup>;

**Е.В. Бурнаев**, д.ф.-м.н., доцент, профессор Центра прикладного искусственного интеллекта<sup>1</sup>;

**Г.Ш. Мамедова**, младший научный сотрудник лаборатории фундаментальных методов исследования Научно-клинического исследовательского центра нейropsychиатрии<sup>2</sup>;

**С.А. Крынский**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии и вирусологии<sup>3</sup>;

**Д.П. Огурцов**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии и вирусологии<sup>3</sup>;

**Е.А. Кондратьева**, аспирант<sup>1</sup>;

**П.В. Дружинина**, аспирант<sup>1</sup>;

**М.О. Зубрихина**, аспирант<sup>1</sup>;

**А.Ю. Архипов**, научный сотрудник лаборатории высшей нервной деятельности человека<sup>5</sup>;

**В.Б. Стрелец**, д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории высшей нервной деятельности человека<sup>5</sup>;

**В.Л. Ушаков**, к.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник Института перспективных исследований мозга<sup>6</sup>; руководитель отдела<sup>2</sup>; старший научный сотрудник<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Сколковский институт науки и технологий (Сколтех), Территория Инновационного центра «Сколково», Большой бульвар, 30, стр. 1, Москва, 121205;

<sup>2</sup>Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева, Загородное шоссе, 2, Москва, 117152;

<sup>3</sup>Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», пл. Академика Курчатова, 1, Москва, 123182;

<sup>4</sup>Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины ФМБА России, ул. Малая Пироговская, 1а, Москва, 119435;

<sup>5</sup>Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, ул. Бутлерова, 5а, Москва, 117485;

<sup>6</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Ломоносовский проспект, 27, кор. 1, Москва, 119192;

<sup>7</sup>Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Каширское шоссе, 31, Москва, 115409

Шизофрения является социально значимым психическим расстройством, зачастую приводящим к тяжелым формам инвалидности. Диагностика, выбор тактики лечения и реабилитации в клинической психиатрии в большей степени основаны на оценке поведенческих паттернов, данных социодемографических и других исследований, таких как клинические наблюдения и нейропсихологическое тестирование, включая обследование пациентов врачом-психиатром, самоотчеты и опросники. Во многом такие данные носят субъективный характер, и поэтому в последние годы появилось значительное количество работ,

**Для контактов:** Шараев Максим Геннадьевич, e-mail: m.sharaev@skoltech.ru

посвященных поиску объективных характеристик (показателей, биомаркеров) процессов, протекающих в организме человека и отражающихся в поведенческих и психоневрологических паттернах пациентов. Такие биомаркеры основаны на результатах инструментальных и лабораторных исследований (нейровизуализационных, электрофизиологических, биохимических, иммунологических, генетических и др.) и успешно используются в нейронауках для понимания механизмов возникновения и развития патологий нервной системы.

В настоящее время в связи с появлением новых эффективных нейровизуализационных, лабораторных и других методов исследования, а также с развитием современных методов анализа данных, машинного обучения и искусственного интеллекта проводится большое количество научных и клинических исследований, посвященных поиску биомаркеров, которые имеют диагностическую и прогностическую значимость при использовании их в клинической практике для объективизации процессов постановки и уточнения диагноза, выбора и оптимизации тактики лечения и реабилитации, а также для построения прогноза течения и исхода заболевания.

В данном обзоре проведен анализ работ, в которых описаны корреляты между установленным врачами диагнозом шизофрении, а также различными проявлениями психического расстройства (его подтипом, вариантом течения, степенью тяжести, наблюдаемыми симптомами и др.) и объективно измеряемыми характеристиками/количественными индикаторами (анатомическими, функциональными, иммунологическими, генетическими и др.), получаемыми при инструментальных и лабораторных обследованиях пациентов.

Значительная часть рассмотренных работ посвящена коррелятам/биомаркерам шизофрении, основанным на данных структурной и функциональной (в состоянии покоя и при когнитивной нагрузке) МРТ, ЭЭГ, трактографии и на иммунологических данных. Найденные корреляты/биомаркеры отражают анатомические нарушения в конкретных областях мозга, нарушения функциональной активности регионов мозга и их взаимосвязей, особенности микроструктуры белого вещества головного мозга и уровни связности между трактами различных структур, изменения электрической активности в различных областях мозга в разных спектральных диапазонах ЭЭГ, а также изменения в естественном и адаптивном звеньях иммунитета.

В обзоре рассмотрены современные методы анализа данных и машинного обучения для поиска биомаркеров шизофрении по данным различных модальностей и их использование при построении и интерпретации предиктивных диагностических моделей шизофрении.

**Ключевые слова:** МРТ/фМРТ при шизофрении; ЭЭГ при шизофрении; иммунология при шизофрении; биомаркеры шизофрении; интерпретируемые модели машинного обучения; машинное обучение в диагностике.

**Как цитировать:** Sharaev M.G., Malashenkova I.K., Maslennikova A.V., Zakharova N.V., Bernstein A.V., Burnaev E.V., Mamedova G.S., Krynskiy S.A., Ogurtsov D.P., Kondrateva E.A., Druzhinina P.V., Zubrikhina M.O., Arkhipov A.Yu., Strelets V.B., Ushakov V.L. Diagnosis of schizophrenia based on the data of various modalities: biomarkers and machine learning techniques (review). *Sovremennyye tehnologii v medicine* 2022; 14(5): 53, <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.5.06>

## English

## Diagnosis of Schizophrenia Based on the Data of Various Modalities: Biomarkers and Machine Learning Techniques (Review)

**M.G. Sharaev**, PhD, Senior Researcher<sup>1</sup>; Department Senior Researcher<sup>2</sup>;  
**I.K. Malashenkova**, MD, PhD, Head of the Laboratory of Molecular Immunology and Virology<sup>3</sup>;  
 Senior Researcher, Laboratory of Clinical Immunology<sup>4</sup>;  
**A.V. Maslennikova**, PhD, Researcher, Laboratory of Human Higher Nervous Activity<sup>5</sup>;  
**N.V. Zakharova**, MD, PhD, Head of the Laboratory for Fundamental Research Methods,  
 Research Clinical Center of Neuropsychiatry<sup>2</sup>;  
**A.V. Bernstein**, DSc, Professor, Professor of the Center of Applied Artificial Intelligence<sup>1</sup>;  
**E.V. Burnaev**, DSc, Associate Professor, Professor of the Center of Applied Artificial Intelligence<sup>1</sup>;  
**G.S. Mamedova**, Junior Researcher, Laboratory for Fundamental Research Methods,  
 Research Clinical Center of Neuropsychiatry<sup>2</sup>;  
**S.A. Krynskiy**, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Immunology and Virology<sup>3</sup>;  
**D.P. Ogurtsov**, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Immunology and Virology<sup>3</sup>;  
**E.A. Kondrateva**, PhD Student<sup>1</sup>;  
**P.V. Druzhinina**, PhD Student<sup>1</sup>;  
**M.O. Zubrikhina**, PhD Student<sup>1</sup>;  
**A.Yu. Arkhipov**, Researcher, Laboratory of Human Higher Nervous Activity<sup>5</sup>;  
**V.B. Strelets**, MD, DSc, Chief Researcher, Laboratory of Human Higher Nervous Activity<sup>5</sup>;  
**V.L. Ushakov**, PhD, Associate Professor, Chief Researcher, Institute for Advanced Brain Research<sup>6</sup>;  
 Head of the Department<sup>2</sup>; Senior Researcher<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Skolkovo Institute of Science and Technology (Skoltech), Territory of Skolkovo Innovation Center, Bldg 1, 30 Bolshoy Boulevard, Moscow, 121205, Russia;

<sup>2</sup>N.A. Alekseyev Psychiatric Clinical Hospital No.1, 2 Zagorodnoye Shosse, Moscow, 117152, Russia;

<sup>3</sup>National Research Center "Kurchatov Institute", 1 Akademika Kurchatova Square, Moscow, 123182, Russia;

<sup>4</sup>Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Federal Medical Biological Agency of Russia, 1A Malaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia;

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

<sup>6</sup>Lomonosov Moscow State University, 27/1 Lomonosov Avenue, Moscow, 119192, Russia;

<sup>7</sup>National Research Nuclear University MEPhI, 31 Kashirskoye Shosse, Moscow, 115409, Russia

Schizophrenia is a socially significant mental disorder resulting frequently in severe forms of disability. Diagnosis, choice of treatment tactics, and rehabilitation in clinical psychiatry are mainly based on the assessment of behavioral patterns, socio-demographic data, and other investigations such as clinical observations and neuropsychological testing including examination of patients by the psychiatrist, self-reports, and questionnaires. In many respects, these data are subjective and therefore a large number of works have appeared in recent years devoted to the search for objective characteristics (indices, biomarkers) of the processes going on in the human body and reflected in the behavioral and psychoneurological patterns of patients. Such biomarkers are based on the results of instrumental and laboratory studies (neuroimaging, electro-physiological, biochemical, immunological, genetic, and others) and are successfully being used in neurosciences for understanding the mechanisms of the emergence and development of nervous system pathologies.

Presently, with the advent of new effective neuroimaging, laboratory, and other methods of investigation and also with the development of modern methods of data analysis, machine learning, and artificial intelligence, a great number of scientific and clinical studies is being conducted devoted to the search for the markers which have diagnostic and prognostic value and may be used in clinical practice to objectivize the processes of establishing and clarifying the diagnosis, choosing and optimizing treatment and rehabilitation tactics, predicting the course and outcome of the disease.

This review presents the analysis of the works which describe the correlates between the diagnosis of schizophrenia, established by health professionals, various manifestations of the psychiatric disorder (its subtype, variant of the course, severity degree, observed symptoms, etc.), and objectively measured characteristics/quantitative indicators (anatomical, functional, immunological, genetic, and others) obtained during instrumental and laboratory examinations of patients.

A considerable part of these works has been devoted to correlates/biomarkers of schizophrenia based on the data of structural and functional (at rest and under cognitive load) MRI, EEG, tractography, and immunological data. The found correlates/biomarkers reflect anatomic disorders in the specific brain regions, impairment of functional activity of brain regions and their interconnections, specific microstructure of the brain white matter and the levels of connectivity between the tracts of various structures, alterations of electrical activity in various parts of the brain in different EEG spectral ranges, as well as changes in the innate and adaptive links of immunity.

Current methods of data analysis and machine learning to search for schizophrenia biomarkers using the data of diverse modalities and their application during building and interpretation of predictive diagnostic models of schizophrenia have been considered in the present review.

**Key words:** MRI/fMRI in schizophrenia; EEG in schizophrenia; immunology in schizophrenia; biomarkers of schizophrenia; interpretable machine learning models; machine learning in diagnosing.

## Введение

Всемирная ассоциация здравоохранения рассматривает шизофрению как социально значимое психическое расстройство, приводящее при отсутствии лечения к тяжелым формам инвалидности. Доля заболевших шизофренией составляет, по разным данным, 1–4% населения, при этом в мире только 31,1% из них получают специализированную психиатрическую помощь [1]. Трудность статистических оценок заболеваемости шизофренией обусловлена невозможностью учета официальной статистикой субклинически протекающих форм этого заболевания, не вызывающих дезадаптации. В ряду проблем, возникающих в ходе помощи таким больным, значителен также трудность дифференциальной диагностики шизофрении от сходных по клинической картине заболеваний.

Медицина XXI в. характеризуется расширением спектра инструментальных и лабораторных исследований, используемых на всех стадиях диагностики, лечения и реабилитации пациентов. Например,

нейровизуализационные исследования прочно вошли в клиническую практику, революционизировав подходы к диагностике заболеваний практически во всех областях медицины, включая неврологию. Эти подходы благодаря МРТ и КТ обогатились уникальным опытом клинико-нейровизуализационных сопоставлений.

Для большого числа нозологий в клинической практике при диагностике и верификации стадии заболевания, выборе тактики лечения и реабилитации, построении долгосрочного прогноза используют различные биомаркеры, выявляемые по результатам инструментальных и лабораторных исследований пациентов. При переходе в эру персонализированной медицины важна идентификация нейровизуализационных и молекулярных биомаркеров, особенно с привязкой к молекулярно-генетическим факторам.

Развитие новых математических методов анализа результатов инструментальных и лабораторных исследований, а также прогресс в области машинного обучения и искусственного интеллекта привели к

стремительной интеграции компьютерных программ и информационных систем в исследовательские проекты и клиническую практику. Алгоритмы машинного обучения — это математические модели, разработанные для изучения закономерностей в экспериментальных данных с целью сделать прогнозы на основе новых данных. Преимуществом методов машинного обучения является их способность учитывать пространственные корреляции в данных одной модальности (что, например, позволяет обнаруживать слабые и пространственно-распределенные эффекты в мозге по данным МРТ), а также объединять и анализировать данные разных модальностей и скрытые связи в них. Зачастую проблемой является отсутствие данных какой-то одной из модальностей у части выборки, что делает невозможным классический анализ различий между группами. Поэтому в настоящее время разработаны методы, позволяющие работать с мультимодальными данными, имеющими пропуски для отдельных модальностей. Более того, в то время как результаты классической статистики объясняют групповые различия, модели машинного обучения позволяют делать статистические выводы на уровне индивидуума, что может помочь в принятии индивидуальных диагностических или прогностических решений.

Однако внедрение этих общемедицинских тенденций в клиническую психиатрическую практику столкнулось с рядом объективных трудностей. Попытки дополнить субъективные результаты специализированного психопатологического обследования пациентов врачом-психиатром объективными показателями состояния пациента, получаемыми в результате проведения инструментальных и лабораторных исследований, осложняются тем, что в самой психиатрии существует неопределенность в понимании патофизиологии различных психических расстройств. Большинство найденных к настоящему времени биомаркеров, показывающих значимые корреляционные зависимости с поведенческими и другими психоневрологическими проявлениями, имеют невысокую клиническую ценность, определяемую в терминах чувствительности, специфичности и прогностической значимости. Выявленные причинно-следственные связи между биологическими маркерами и симптомами пока не установлены на требуемом доказательном уровне, в силу чего в психиатрии использование биомаркеров не предусмотрено в существующих клинических рекомендациях и протоколах лечения. Отсутствие надежных «униmodalных» биомаркеров в психиатрии определяет актуальность поиска «мультимодальных» биомаркеров, основанных на консолидации широкого спектра нейровизуализационных, электрофизиологических, биохимических, иммунологических, генетических и других данных, хотя большой объем, высокая размерность (сотни тысяч и миллионы переменных) и гетерогенность мультимодальных лабораторных данных затрудняют интеграцию всех доступных модальностей в рамках одного исследо-

вания. Поэтому в сообществе клиницистов растет интерес к современным подходам объединения гетерогенных данных с методами машинного обучения и глубокого обучения.

## Материалы и методы

**Целью настоящей работы** является:

обзор клинических задач в области лечения шизофрении, для решения которых востребовано нахождение биомаркеров, позволяющих объективизировать процессы постановки и уточнения диагноза, выбор и оптимизацию тактики лечения и реабилитации, построение прогноза течения и исхода заболевания;

обзор работ, посвященных нахождению коррелятов между результатами клинических наблюдений и нейропсихологического тестирования и данными проведенных инструментальных и лабораторных исследований;

обзор современных методов машинного обучения, анализа и консолидации данных, позволяющих выделять из мультимодальных результатов инструментальных и лабораторных исследований диагностически и прогностически значимые биомаркеры для использования в клинической практике лечения шизофрении.

**Структура статьи.** Раздел 1 содержит обзор актуальных клинических задач дифференциальной диагностики шизофрении, для решения которых потенциально необходимы клинически значимые биомаркеры, позволяющие объективизировать процессы принятия медицинских решений, а также включает краткий обзор проводимых инструментальных и лабораторных исследований, результаты которых используются для поиска клинически значимых биомаркеров шизофрении.

Раздел 2 является основным, содержит обзор методов и полученных с их помощью результатов в области поиска коррелятов между клиническими проявлениями шизофрении и данными инструментальных и лабораторных исследований. Рассмотренные в разделе результаты классифицированы как по типам используемых данных (структурная и функциональная МРТ, ЭЭГ, данные иммунологии), так и по данным клинической картины психического расстройства (этиология и патогенез наблюдаемого психического расстройства, тип и подтип шизофрении, наблюдаемые симптомы), для объективизации которой могут быть использованы найденные биомаркеры.

Раздел 3 содержит обзор методов анализа данных и машинного обучения, используемых в задаче поиска биомаркеров шизофрении, включая появившиеся в последние годы новые эффективные методы, позволяющие консолидировать биомедицинские данные разных модальностей. Выводы содержат перечень актуальных направлений исследований в области машинного обучения и анализа данных, решение которых перспективно для внедрения результатов исследований в клиническую практику диагностики, лечения шизофрении и реабилитации после лечения.

## Раздел 1. Основные задачи в диагностике шизофрении

Задачи в диагностике шизофрении можно разделить на фундаментальные и практические (клинические, или рутинные).

К фундаментальным задачам относятся:

- установление причин и механизмов развития шизофрении или отдельных ее синдромов и симптомов;
- разработка достоверных способов ранней диагностики.

Клинические (рутинные) задачи включают в себя:

- определение риска развития шизофрении;
- оценку прогноза благоприятного или неблагоприятного исхода;
- установление персонализированных мишеней терапии, профилактики и реабилитации.

В настоящее время для решения этих задач помимо анализа результатов тестирования и опросников могут выполняться инструментальные и лабораторные исследования (основными из которых являются структурная МРТ головного мозга в различных режимах, показывающая анатомическое строение мозга; функциональная МРТ и ЭЭГ, отражающие функциональные изменения), а также использоваться данные исследований параметров естественного и адаптивного иммунитета и др.

Решение основных проблем диагностики шизофрении сопряжено с методологическими особенностями изучения этой патологии. Рассмотрим некоторые из них.

### Особенности согласования диагностических критериев шизофрении

Более ста лет назад Эмиль Крепелин дифференцировал dementia praecox, позже обозначенную как шизофрения, от маниакально-депрессивного психоза, позже названного биполярным расстройством. Эта парадигма нозологического (предполагающего существование двух различных заболеваний с уникальными для каждого этиопатогенетическими механизмами, терапевтическими подходами и прогнозом исхода) отделения шизофрении от аффективных расстройств выступает базисом категориального подхода к классификации психических расстройств, реализованного во всех версиях международных классификаций болезни вплоть до десятого пересмотра — МКБ-10 (World Health Organization, 1993). Доминирование крепелинской парадигмы благоприятствовало достижению консенсуса в процессе дифференциации различных психических расстройств. С опорой на общепринятые критерии этого расстройства согласованность диагноза шизофрении, поставленного двумя врачами-специалистами, достигает 90% и в большинстве случаев остается неизменной на протяжении нескольких лет наблюдения за одним и тем же пациентом [2].

Однако опыт фундаментальных исследований XX в. свидетельствует о том, что результаты работ, проводимых с опорой на критерии МКБ, не допускают однозначных выводов или интерпретаций и не подтверждаются при попытках их репликации. Это объясняется двумя клинико-диагностическими дилеммами. Так, например, проводится поиск биомаркеров у пациентов с шизофренией, чье состояние соответствует критериям рубрики F2 по МКБ-10, а уточнение особенностей этих состояний не проводится. Между тем эта рубрика включает широкий спектр дискретных патологий, различных по клинико-динамическим характеристикам<sup>1</sup>.

Существует и другая диагностическая дилемма: симптомы шизофрении I ранга по К. Шнайдеру — эхо мыслей, отчуждение мыслей и интрапроективные слуховые обманы восприятия — обязательно присущи для параноидной шизофрении (F20.0), но не встречаются при простой, неврозоподобной и психопатоподобной шизофрении (F20.6, F21.3 и F21.4 соответственно).

Другими словами, состояние одного и того же пациента может соответствовать критериям нескольких расстройств или не соответствовать критериям определенного расстройства с точки зрения категориального подхода. Следовательно, ориентирование исключительно на категориальный подход — критерии МКБ — при формировании выборок больных шизофренией может привести к созданию очень разнородной по характеру нарушений выборки пациентов. Указанные дилеммы становятся отправной точкой для инициативных предложений об упразднении термина «шизофрения» с исключением его из перечней болезней [3–5].

### Особенности феноменологической схожести симптомов шизофрении

Эту проблему можно проанализировать на примере схожести и сложности разграничения негативных симптомов и когнитивных нарушений при шизофрении, особенно в аспекте их определяющего влияния на качество повседневного функционирования, социальной и профессиональной реализации пациентов. Так, например, снижение работоспособности в силу нарастания невнимательности можно расценивать и как негативную симптоматику, и как когнитивный дефицит,

<sup>1</sup>Наглядной иллюстрацией противоречий между классификациями выступает спорное положение кататонии, которая в МКБ-10 представлена в виде категории кататонической шизофрении (F20.2), хотя генез этого синдрома включает специфические патологические процессы, не свойственные шизофрении. Эти же замечания справедливы и для широкого спектра аффективных расстройств, которые в МКБ-10 внесены, например, в рубрики F20.4 — постшизофреническая депрессия и F25 — шизоаффективное расстройство.

либо считать «сквозным» проявлением шизофрении, обуславливающим асоциальность [6]. С другой стороны, к асоциальности приводят снижение беглости речи (т.е. дефицит способности оперативно извлекать информацию из памяти), лежащее в основе и паралогичности мышления, и снижения уровня социальной компетенции [7]. О феноменологических пересечениях симптомов свидетельствует и тот факт, что практически у всех пациентов с шизофренией есть когнитивные нарушения, но далеко не у всех выявляются негативные симптомы [8], а сложности выполнения пациентами диагностических тестовых заданий проистекают из снижения воли или аббераций целеполагания [9, 10]. Аналогичные умозаключения правомерны и при сопоставлении негативных симптомов и феноменов концептуальной дезорганизации [3] или когнитивных нарушений и признаков депрессии [11].

### Континуум симптомов и условность границ между расстройствами

Упомянутые выше феноменологические пересечения (сходство проявлений) симптомов шизофрении усложняются тем фактом, что каждый из них может проявляться различной степенью тяжести или выраженности — от крайне тяжелых форм до персистенции на субсиндромальном уровне [12–14], что в некотором смысле «стирает границы» между отдельными категориями психических расстройств в целом и, например, между шизофренией и биполярным расстройством в частности.

Дименсиональный подход в качестве альтернативы категориальному представляется наиболее точным для решения как фундаментальных, так и практических проблем психиатрии. На основании факторного анализа основных проявлений расстройств шизофренического спектра выделены дименсии (домены) их феноменологии или симптоматики, которые включают позитивные расстройства или искажение восприятия реальности (бред и галлюцинации), негативные расстройства или психомоторное обеднение (современное разделение на два домена — абулию/апатию, включая ангедонию, асоциальность и дефиниции снижения выразительности эмоций, включая притупленный аффект и алогию [15, 16]), а также дезорганизацию, включая формальные расстройства мышления, неадекватный аффект и неорганизованное поведение. На дименсиональном подходе базируются современные классификации: DSM-5 (American Psychiatric Association, 2003) и МКБ-11.

Симптомы разных дименсий могут сосуществовать у одного и того же пациента в различных качественных и/или количественных сочетаниях [15, 17–19]. И хотя продолжаются дискуссии относительно количества облигатных дименсий (речь идет о двух- [20], трех- [21], пяти- [22] и мультифакторных [23] моделях шизофрении), дименсиональное объединение симптомов представляется наиболее адекватным для

оценки мультимодальных данных о возможных биомаркерах [24].

В качестве примера повышения качества исследовательских выводов и вклада в понимание этиопатогенеза шизофрении можно привести работу [25], результаты которой свидетельствуют об изменении фракционной анизотропии в девяти трактах белого вещества головного мозга, в значительной мере коррелирующих с отдельными доменами психопатологии. На этой же парадигме базируется проект RDoC, в котором реализуется переход от традиционных нозологических категорий шизофрении к отдельным феноменологическим проявлениям дименсий симптомов этого расстройства [26] с уточнением этапов возможных путей развития психопатологии: от генетической предрасположенности до физиологических и поведенческих проявлений [27].

## Раздел 2. Биомаркеры шизофрении

### Понятие биомаркера

Очерчивая понятия, необходимо уточнить, что биологический маркер — это характеристика, которая объективно измеряется и оценивается как показатель нормальных и патологических биологических процессов, в том числе реакций на терапевтическое (фармакологическое) вмешательство [28]. Другими словами, биомаркер может быть использован в качестве индикатора нормы или патологии на основании изменения биологических функций или служить показателем изменений в организме на фоне терапии<sup>2</sup>. Биомаркерами могут выступать не только молекулы (например, рецепторы, нуклеотиды или иммуноглобулины), но и электрофизиологические показатели или результаты томографии.

В целом в медицинской практике валидность биомаркера подтверждается оценкой его чувствительности, специфичности, положительной прогностической ценности и отрицательной прогностической ценности [29]. Чувствительность и специфичность биомаркеров — это способность на основании анализа маркера определять состояние пациентов. Положительное прогностическое значение — это вероятность того, что субъекты с положительным тестом действительно имеют заболевание, в то время как отрицательное прогностическое значение — вероятность того, что субъекты с отрицательным тестом действительно не имеют заболевания. Значимый уровень доказательности — порог, удовлетворяющий всем критериям Брэдфорда Хилла, предложенным в 1965 г.: сила ассоциации, воспроизводимость, специфичность, фак-

<sup>2</sup> Например, уровень глюкозы в крови — краеугольная точка для диагностики диабета, и по его показателям врач ставит диагноз, просчитывает прогноз, разрабатывает схему терапии.

тор времени, биологическая правдоподобность/градиент и когерентность, согласованность доказательств и экспериментальное подтверждение, аналогичный опыт [30].

Диагностический биомаркер может выявить только истинно положительные случаи, а не ложноотрицательные, и только так можно точно определить распространенность конкретного заболевания [31]. Кроме того, он должен иметь чувствительность и специфичность не менее 80% и положительную прогностическую ценность не менее 90%, более того, должен быть надежным, воспроизводимым, неинвазивным и недорогим и воспроизведенным не менее чем двумя независимыми исследованиями [31].

### Общие направления поиска биомаркеров

Несмотря на то, что биопсихосоциальная парадигма исследований шизофрении остается актуальной, на современном этапе дискуссии о том, какой из факторов играет ключевую роль, постепенно сменяются обсуждением механизмов их взаимодействия. В то же время сохраняется дихотомия изучения патогенеза шизофрении в двух аспектах: с точки зрения нейродегенерации (как следствие воздействия эндогенных или экзогенных факторов) и с точки зрения аномалий нейроонтогенеза (как предрасположенность к заболеванию).

Нейродегенеративная гипотеза предполагает медленно, но неуклонно прогрессирующее по мере развития заболевания разрушение нейрональных тканей [32, 33], связанных как с изменениями функций нейромедиаторных систем, так и с нейроиммунными нарушениями, возникающими либо вследствие оксидативного стресса на стадиях психозов, либо в качестве неблагоприятного влияния антипсихотических препаратов [34, 35]. Для подтверждения этой гипотезы необходимы продольные исследования маркеров, которые могут претерпевать измеримые изменения, сохраняющиеся продолжительное время.

Согласно нейроонтогенетической гипотезе шизофрении [36–38], аномалии, приводящие к психическим расстройствам, заложены генетически и/или формируются в пре-, перинатальном периоде, т.е. задолго до дебюта или манифеста психотических расстройств [39–41], в виде моторных, неврологических и поведенческих отклонений, проявляющихся в раннем возрасте у детей, которые впоследствии заболевают шизофренией [42, 43]. Следовательно, для проверки нейроонтогенетической гипотезы представляется целесообразным использовать маркеры, закладывающиеся на ранних стадиях развития, малоизменяемые и не подверженные влиянию внешних факторов на протяжении последующей жизни. К настоящему времени нейроонтогенетическая гипотеза шизофрении расширена до теории нейроонтогенетического континуума, демонстрирующего различные домены нарушений развития в соотношении с тяжестью психиче-

ских синдромов и степенью ассоциированных с ними когнитивных нарушений (от самых неблагоприятных при врожденной ментальной несостоятельности до относительно легких при биполярном аффективном расстройстве) [44].

На преодоление возможных разногласий и поиск общих путей нейроонтогенеза и нейродегенерации при шизофрении нацелены несколько международных консорциумов, исследования которых соответствуют высочайшему уровню доказательности: проспективный анализ когорт, которые включают тысячи пациентов, обследованных в нескольких независимых научных центрах [45, 46].

Методы позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), однофотонно-эмиссионной томографии (single-photon emission computed tomography, SPECT) и магнитно-резонансной спектроскопии (MRS) могут быть использованы для изучения изменений в клетках с целью поиска биомаркеров текущего состояния, тогда как диффузионно-тензорная визуализация (diffusion tensor imaging, DTI), структурная и функциональная магнитно-резонансная томография (сМРТ и фМРТ соответственно) могут исследовать анатомические и функциональные изменения [47, 48] соответственно и пригодны для проверки обеих гипотез в ходе как кросс-секционных, так и проспективных исследований.

Современные методы анализа больших объемов разнородных данных и машинного обучения позволяют не только эффективно работать в рамках одной модальности, но и проводить объединение данных различных модальностей (например, отражающих текущее состояние в клетках и анатомические изменения больших областей мозга) для поиска в них сложных взаимосвязей, потенциально являющихся биомаркерами. Такой подход позволит в будущем отойти от сложившейся дихотомии патогенеза шизофрении и рассматривать нейроонтогенетические и нейродегенеративные процессы одновременно.

### Нейровизуализационные биомаркеры шизофрении

Современные исследования шизофрении требуют разработки критериев объективной комплексной оценки структурных и функциональных изменений головного мозга как субстрата развития заболевания. За последнее время было проведено несколько комплексных исследований расстройств шизофренического типа, (например, [49, 50]) с целью выделения особенностей проявления заболевания и определения ключевых зон, участвующих в патогенезе, по МРТ-данным, морфометрии, трактографии; активности головного мозга по данным МРТ в состоянии покоя и при когнитивной нагрузке; метаболизма по данным ПЭТ или концентрации нейромедиаторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и глутамата по данным MRS и т.д.

Нейровизуализационные исследования пациентов с диагнозом «шизофрения» со слуховыми галлюцинациями позволили достичь некоторого понимания того, с нарушениями в каких областях и нейросетях мозга связаны эти психопатологические симптомы. Поэтому, несмотря на многообразие симптомов и проявлений шизофрении, в данном разделе мы сконцентрируемся на актуальных исследованиях именно галлюцинаторно-параноидного синдрома шизофрении и осветим механизмы его развития. Эти исследования показали, что слуховые галлюцинации связаны с функциональными и анатомическими нарушениями в областях, ответственных за слуховое восприятие, т.е. в первичной и вторичной слуховой коре, а также с нарушениями в структурах, ответственных за продуцирование речи, т.е. в оперкулярном отделе и передней островковой зоне нижней лобной извилины. Кроме изменений в слуховых и речевых зонах широко обсуждаются изменения в ряде других корковых и подкорковых областей.

### **Биомаркеры воксельной морфометрии головного мозга**

Нейровизуализационные исследования структур головного мозга с использованием воксельной морфометрии показали, что слуховые галлюцинации связаны с редукцией объема серого вещества в верхней височной извилине [51], которая иногда включает первичную слуховую кору левого полушария, среднюю височную извилину и, в меньшей степени, регионы, не принадлежащие к височной доле [52]. Редукция объема в височной доле подтверждается в метаанализе девяти подобных исследований, в которых изучали нарушения в сером веществе у больных шизофренией со слуховыми галлюцинациями [53]. В работе [54] показано, что выраженность слуховых галлюцинаций связана с редукцией серого вещества верхней височной извилины обоих полушарий, включая первичную слуховую кору. Известно, что левая верхневисочная область обрабатывает информацию, связанную с восприятием речи, а именно с распознаванием фонологических и семантических характеристик речи. Подпороговый эффект восприятия слуховой и речевой информации имеет правая верхняя височная извилина, которая также участвует в обработке этой информации, особенно эмоциональных и просодических аспектов речевых стимулов.

Выраженные нарушения, связанные со слуховыми галлюцинациями, некоторые авторы обнаруживают также в несенсорных отделах, включающих островок, переднюю поясную, заднюю поясную и внутреннюю фронтальную извилины, таламус, мозжечок и предклинье [52, 53]. В исследовании, проведенном на большой выборке пациентов со слуховыми галлюцинациями (99 человек), I. Nenadic и соавт. [55] показали наличие связи между выраженностью слуховых галлюцинаций и редукцией серого вещества в левой

постцентральной и в задней поясной извилинах, т.е. в областях, ответственных за интеграцию персонально значимых стимулов [56]. Редукция объема в областях парагиппокампальной извилины [57] и миндалины [58] подтверждает идею о том, что нарушения в лимбических структурах, значимых для процессов эмоциональной регуляции, т.е. вне речевых зон, тесно связаны с возникновением слуховых галлюцинаций [51]. Эти данные необходимо учитывать при построении нейрокогнитивных моделей, направленных на объяснение слуховых галлюцинаций. Несмотря на некоторые различия между описанными работами, выявление нарушений в слуховой коре и отделах мозга, связанных с речью, является наиболее воспроизводимыми результатами [52].

### **Индекс гирификации головного мозга как биомаркер**

В метаанализе [59] можно найти подробный обзор текущего состояния вопроса о возможности использования индекса гирификации в качестве биомаркера заболевания шизофренией. Анализ поверхности островковой коры у пациентов с первым эпизодом шизофрении, не получавших медикаментозной терапии, позволил выявить корреляцию складчатости коры с наличием бреда и галлюцинаций [60]. Исследование [61] с использованием таких же методов, но с большей выборкой (225 пациентов с расстройствами шизофренического спектра) показало, что выраженность слуховых галлюцинаций связана с размерами поверхности островковой зоны. У больных с галлюцинациями выявлено более частое сходство складчатости в соответствующей извилине Гешля (области в правом полушарии) по сравнению с пациентами без галлюцинаций и здоровыми [62]. Таким образом, уже на ранних этапах шизофрении у больных с галлюцинациями обнаружены специфические нарушения морфогенеза первичной слуховой коры.

Развитие технологий позволяет проводить автоматизированное обследование корковых складок по всей поверхности коры, а также повысить надежность измерения их сложности, вариабельности и трехмерных контуров [63]. Этот подход позволил обнаружить выраженное уменьшение площади извилин речевой коры у 30 пациентов с резистентностью к медикаментозной терапии слуховых галлюцинаций по сравнению с 28 здоровыми испытуемыми [64]. Возникновение истинных галлюцинаций либо псевдогаллюцинаций связано с отклонениями в морфологии борозды между височной и теменной областями правого полушария, проявляющимися в процессе развития мозга [65].

### **Проводящие пути головного мозга как биомаркер**

Важнейшим из нейровизуализационных методов исследования является диффузионно-тензорная ви-

зуализация, которая позволяет выявить особенности микроструктуры белого вещества (WM) головного мозга, а также уровня связности (коннективности) трактов различных структур в норме и его нарушение при шизофрении [66]. Еще в конце XX и в начале XXI вв. с помощью электронного микроскопа у больных были обнаружены микроструктурные нарушения анатомии нейронных связей, синаптических контактов и плотности олигодендроглии в префронтальных областях, мозолистом теле и хвостом ядра на посмертных образцах мозговой ткани [67]. Эти исследования послужили основой для дальнейших работ по изучению патологии белого вещества при шизофрении.

Основные нарушения при шизофрении наблюдаются в нейронной сети, состоящей из лобной области, таламуса, полосатого тела и мозжечка [68]. K.L. Davis с соавт. [69], используя метод воксельного измерения объема белого вещества, показали, что при шизофрении значительно нарушена миелинизация аксонов, ответственная за патологию этого вещества. У больных шизофренией наблюдается редукция фракционной анизотропии в кортикоталамическом тракте, волокна которого соединяются с дорсомедиальными таламическими ядрами, а также в правой верхневисочной области, слуховой интеграционной зоне и правой слуховой ассоциативной области [66]. Кроме того, показано нарушение связей между лобными, височными и теменными отделами и снижение индекса межвоксельной когерентности (IC) у больных со слуховыми галлюцинациями в следующих структурах: гиппокампе, задних отделах и колоне мозолистого тела. Индекс IC у больных с первым эпизодом шизофрении был редуцирован в лобных, теменных и затылочных областях коры [70], а также в стволе и мозолистом теле, дугообразном пучке, внутренней капсуле и ножках мозжечка [71]. В работе A. Federspiel с соавт. [66] подтверждена редукция IC в перечисленных выше структурах и обнаружена еще в левой задней поясной извилине, которая принимает активное участие в выполнении когнитивных функций. L.K. Oestreich с соавт. [72], исследуя больных шизофренией с бредом, обнаружили у них более низкий уровень фракционной анизотропии в мозолистом теле, верхнем продольном пучке, аркообразном пучке, а также в пучках аксонов, проецирующихся от поясной извилины до энторинальной коры. Y. Zhou с соавт. [73], ссылаясь на имеющиеся данные об анатомических повреждениях, обнаруженных при шизофрении, и функциональных нарушениях белого вещества в различных мозговых структурах (продольном и аркообразном пучках, энторинальной коре), считают, что важнейшим является разрыв связей между этими структурами и префронтальной корой, который обуславливает основные продуктивные (бред и галлюцинации) и когнитивные симптомы.

В исследовании [74] показано, что пациенты с хроническими и резистентными к лечению галлюци-

нациями демонстрируют сниженную фракционную анизотропию в дугообразном пучке, связанную с увеличением продуктивной симптоматики и повышением значений «коэффициента магнитного переноса», обозначающих увеличение свободной концентрации воды, которое вызвано снижением цельности аксонов или глиальных клеток. Рост «коэффициента магнитного переноса» в дугообразном пучке также наблюдается у хронических больных с «голосами внутри головы», что указывает на наличие специфической связи этого коэффициента со слуховыми галлюцинациями — в большей степени, чем с другими продуктивными и негативными симптомами [75].

### Функциональные регионы головного мозга как биомаркер

Имеется несколько функциональных нейровизуализационных исследований, анализирующих нейрональные корреляты клинических характеристик больных шизофренией со слуховыми галлюцинациями. A. Vergamten с соавт. [76] изучали субъективные физические характеристики (громкость и реалистичность) слуховых галлюцинаций, используя метрическую оценку, в задаче, определяемой как «задача распознавания реальности» (reality discrimination task), в которой активировались одновременно как регионы, продуцирующие внутреннюю речь, так и перцептивные отделы. Громкость голосов коррелировала со снижением активности в угловой борозде обоих полушарий, передней поясной коре, левой внутрифронтальной извилине и островке, а также в левой височной коре, в то время как слуховые галлюцинации были связаны со сниженной речевой латерализацией [76]. В работе T.T. Raj с соавт. [77] субъективная реалистичность голосов коррелировала с активацией, связанной с галлюцинациями, в левой внутрифронтальной извилине и в связи ее с фронтальной извилиной и другими корковыми и подкорковыми отделами, включая переднюю поясную кору.

Две работы [78, 79] изучали эмоциональную дисфункцию у пациентов со слуховыми галлюцинациями. Во время предъявления эмоциональных слуховых стимулов пациенты без слуховых галлюцинаций и пациенты со слуховыми галлюцинациями демонстрировали повышенное возбуждение в парагиппокампальной извилине и миндалинах по сравнению со здоровым контролем [78]. В аналогичной работе во время проведения исследования, в котором пациенты прослушивали эмоциональные звуки, больные со слуховыми галлюцинациями демонстрировали сниженную активацию миндалины и гиппокампа по сравнению с пациентами без слуховых галлюцинаций [79].

Активация вторичной слуховой коры во время слуховых галлюцинаций также является часто повторяемым результатом и была подтверждена в метаанализе, посвященном галлюцинаторному

синдрому [52]. Эта работа показала, что при галлюцинациях увеличена вероятность активации в обширных латеральных фронто-темпоральных сетях, включающих зону Брока, переднюю островковую зону, прецентральную извилину, фронтальную покрышку, среднюю и верхнюю височные извилины, внутреннюю теменную дольку, гиппокамп и парагиппокампальную область. Работы, исследовавшие корковую активацию, предшествующую возникновению слуховых галлюцинаций, выявили снижение активации в парагиппокампальной коре до возникновения симптома, что противопоставляется возбуждению в момент галлюцинаций [80]. Другие исследования показали, что нарушения в нейросетях фронтальной и височно-теменной речевых зон играют большую роль в возникновении слуховых галлюцинаций [81]. Пациенты со слуховыми галлюцинациями демонстрируют ослабленную активацию в височных, поясных, премоторных, мозжечковых и подкорковых отделах, участвующих во внутренней речи и вербальном воображении.

Исследование К.М.Д. Diederer с соавт. [82] выявило у пациентов с психозом, не получавших медикаментозной терапии, множество связанных со слуховыми галлюцинациями зон, включающих внутреннюю фронтальную борозду, островок, верхнюю височную извилину, супрамаргинальные извилины, постцентральную извилину, левую прецентральную извилину, внутреннюю теменную дольку, верхнюю височную область и правый мозжечок. Используя аналогичные экспериментальные условия на пациентах без медикаментозной терапии, D.E.J. Linden с соавт. [83] обнаружили наличие повышенной активации в областях распознавания речи — верхней височной извилине, фронто-темпоральных речевых областях и в дополнительной моторной области — как во время слуховых галлюцинаций, так и при выполнении задачи на слуховое воображение. Интересно, что эта активация в префронтальной и сенсорной зонах при слуховых галлюцинациях радикально отличалась от таковой при воображении, так как при галлюцинациях наблюдался недостаток произвольного контроля. Во время визуализации активность дополнительной моторной зоны предшествовала возбуждению слуховой зоны, в то время как в момент слуховых галлюцинаций оба процесса происходили одновременно [83]. Исследования, где участников просили запомнить, произносили ли они целевые слова, показали сниженную активацию медиальной префронтальной коры у пациентов с шизофренией [84]. Считается, что этот регион вовлечен в оценку стимулов, имеющих личную персональную важность, и селективно вовлекается в решение задач с такими стимулами [55]. В работе [84] не сопоставлялись напрямую пациенты с наличием и без слуховых галлюцинаций, так что нарушение функции медиальной префронтальной коры может быть основой такой характеристики, как диссоциативные нарушения при шизофрении.

## Биомаркеры функциональной связности нейросетей

Функциональная связность между областями мозга, рассчитанная по данным фМРТ, все чаще используется для уточнения нарушений в нейросетях, играющих важную роль в развитии слуховых галлюцинаций при шизофрении. Функциональная связность отражает корреляцию между динамикой BOLD-активности, определенной для двух и более регионов. В одном из первых исследований, оценивающих функциональную связность в процессе решения задачи на дополнение предложений, были получены результаты о ее снижении между левой дорсолатеральной префронтальной корой и височными отделами у пациентов с шизофренией по сравнению с нормой, причем величина корреляции имела обратную связь с выраженностью слуховых галлюцинаций [85]. А. Mechelli с соавт. [86] изучали пациентов со слуховыми галлюцинациями и без них методом фМРТ в момент, когда испытуемые выполняли задание по оценке записанной речи (своя или чужая). Функциональное воздействие одной области на другую оценивалось в соответствии с условиями стимуляции, с использованием эффективного подхода к расчету связности. У здоровых и больных без слуховых галлюцинаций влияние левой верхней височной области на активность передней поясной коры было больше при восприятии речи, произнесенной другими, по сравнению с собственной речью. У больных с галлюцинациями наблюдалась противоположная картина. Более поздняя работа [87], основанная на задании по определению речи (своя или чужая), демонстрирует идентичные результаты, что, по мнению авторов, доказывает тот факт, что функциональная связность между медиальной префронтальной корой (корковые области по центральной линии, ответственные за процессы самонаблюдения) и левой верхней височной извилиной была нарушена при шизофрении по сравнению с нормой. Однако в этой работе не оценивали разницу между пациентами с галлюцинациями и без них.

Имеются работы, в которых использовалась парадигма имплицитной ситуации или состояния покоя (resting-state). Такой подход обеспечивает возможность выявления спонтанного взаимодействия нейросетей, приводящего к слуховым галлюцинациям, так как в момент регистрации данных не происходит выполнения какой-либо специфической задачи. А. Vercammen с соавт. [88] рассчитали функциональную связность в имплицитных условиях для выбранного «региона интереса», расположенного в правой и левой височно-теменной зонах, сопоставляя пациентов в момент переживания слуховых галлюцинаций и здоровых испытуемых. В группе больных продемонстрирована нарушенная функциональная связность левой височно-теменной зоны с правополушарным аналогом зоны Брока. У пациентов с более выражен-

ными слуховыми галлюцинациями отмечалось понижение связности между левой темпоропариеальной зоной и билатеральными передними поясными отделами, а также миндалиной.

M. Gavrilescu с соавт. [89] изучали межполушарную функциональную связность между первичной слуховой корой и вторичными слуховыми корковыми зонами в состоянии покоя у больных шизофренией со слуховыми галлюцинациями. Такое же исследование проводилось с пациентами без галлюцинаций и здоровыми испытуемыми. Функциональную связность оценивали с помощью фМРТ в состоянии покоя в выделенных «регионах интереса», определяемых для каждого участника по функциональным картам активации в ответ на прослушивание слов. Пациенты с галлюцинациями продемонстрировали редукцию межполушарной связности по сравнению с другими двумя группами.

R.E. Hoffman с соавт. [90] сопоставляли пациентов с расстройствами шизофренического спектра и слуховыми галлюцинациями с пациентами с таким же диагнозом без слуховых галлюцинаций и здоровыми. Функциональная связность была обнаружена в зоне Вернике и соответствующей ей области в правом полушарии. Она образовывала петлю, объединяющую зону Вернике и «регион интереса» в нижней лобной извилине, в то время как скорлупа чечевицеобразного ядра была значительно увеличена у пациентов с галлюцинациями по сравнению с пациентами без галлюцинаций и нормой. У пациентов с и без галлюцинаций функциональная связность была ниже, чем у группы контроля, в зоне Вернике по сравнению с соответствующей ей областью в правом полушарии, а также между зоной Вернике и передней поясной извилиной.

### Нейрофизиологические биомаркеры шизофрении

Метод ЭЭГ имеет преимущество перед МРТ в большей доступности и легкости использования в клинике, а также в регистрации «быстрых» изменений электрической активности мозга. В качестве электрофизиологических показателей, наиболее нозоспецифичных для шизофрении, могут выступать компоненты вызванного потенциала и функциональная связность, или когерентность [91, 92]. Поиск и изучение функций, а также взаимодействия по параметрам связности сетей состояния покоя, салиентности и исполнительного контроля у пациентов с шизофренией в большинстве работ показывают схожие черты: нарушение восприятия, избирательность внимания, выделение значимой информации при данной патологии связаны со снижением взаимосвязей этих сетей [93].

Нарушение восприятия по типу псевдогаллюцинаций, характерное для клинической картины шизофрении, в электрофизиологии находит объяснение в теории копии афферентации, согласно которой у

пациентов страдает оценка стимулов на внешние и внутренние раздражители. По данным J.M. Ford [94], у пациентов с шизофренией не наблюдается характерных для здоровых признаков копии эфферентации при речи и внутренней речи: нет волны N1 вызванного потенциала, отсутствует когерентность между моторными и сенсорными центрами речи; такая ситуация в свою очередь приводит к тому, что внутренняя речь идентифицируется как внешняя и ощущается как «голоса внутри головы».

Нарушение процесса мышления в виде искажения избирательности или релевантности информации подробнее изучены на материале фМРТ. Однако есть электрофизиологические данные о статистически значимых различиях паттернов синхронизации у пациентов из целевой и контрольной группы. Авторы с помощью анализа межчастотной фазовой связности выделили лобно-височные функциональные сети с центральными и теменными компонентами в тета- и альфа-диапазонах частот, которые могут отражать различия в обнаружении релевантности. Ошибка оценки значимости стимула у пациентов с шизофренией подтверждается и в теории предсказательного кодирования.

Большое количество работ включают анализ различий на разных этапах вызванной активности у пациентов с шизофренией и здоровых. Здесь можно выделить исследования, направленные на изучение нарушений ранних компонентов вызванного потенциала, ответственных за анализ сенсорных компонентов стимула, и исследования, посвященные позднему этапу обработки, — семантическому анализу, оценке значимости. Несмотря на трудности выделения чувствительных электрофизиологических параметров по ЭЭГ и зачастую противоречивые данные исследований, можно выделить несколько основных признаков, стабильно значимо отличающихся в группах нормы и шизофрении, которые представлены в таблице. В клинической практике зарекомендовала себя оценка амплитуды компонента P300, связанного с начальной обработкой значимости стимула, избирательным вниманием и выражено отличающегося у пациентов с шизофренией от группы здоровых.

Существуют попытки выделения маркеров шизофрении по ЭЭГ на основе машинного обучения. Так, при выделении информативных признаков для машинного обучения довольно хорошо зарекомендовал себя метод построения связности по фазосвязанной активности (phase-locking value). Анализ, построенный на этом методе для разных групп психических заболеваний, показал основные маркеры для шизофрении в диапазоне альфа-ритма [95]. Согласно данным J.Y. Kim и соавт. [96], с помощью машинного обучения возможно определить основные нейрофизиологические характеристики больных шизофренией с высокими и низкими баллами по когнитивным тестам и с высокими баллами позитивной/негативной симптоматики по шкале позитивных и негативных симптомов PANSS.

## Основные электрофизиологические биомаркеры по ЭЭГ и их характеристики для больных шизофренией

	Тип биомаркера по ЭЭГ	Характеристики биомаркеров при шизофрении в отличие от группы здоровых
Компоненты вызванного потенциала	Ранние компоненты — P50, N100	Снижение амплитуды, увеличение латентности Инверсия пика для эмоционально значимых стимулов
	Средние компоненты — P300	Снижение амплитуды, увеличение латентности для слуховых вызванных потенциалов
	Поздние компоненты — N400, P600	Удлинение латентности для сложных стимулов
	Волна ожидания CNV	Негативность рассогласования (MMN) меньше по амплитуде для слуховых вызванных потенциалов
Функциональная связность	Когерентность (фазосвязанная активность)	Снижение когерентности у больных шизофренией с преобладанием негативной симптоматики и повышение — у пациентов с преобладанием позитивной симптоматики при условии низкой межполушарной связности, а также большая (по сравнению с нормой) величина связности лобной и теменной областей, затылочных областей между полушариями, височных и теменных областей
	Межчастотная связность	Снижение связности тета- и бета-диапазонов, альфа- и бета-диапазонов
Дипольные источники вызванного потенциала	Для компонента вызванного потенциала	Снижение амплитуд P300 височно-базальных диполей, соответствующих в основном диполю P3b. Выраженная продуктивная симптоматика положительно коррелирует с активностью височно-базального диполя P300, тогда как отрицательные симптомы положительно коррелируют с активностью верхневисочного диполя
	Для потенциала MMN	При шизофрении изменяется переключение произвольных процессов слухового восприятия на произвольные, что отражается в смещении височных дипольных источников компонента MMN в дебюте заболевания на источники в левой цингулярной извилине
	Для ритмов ЭЭГ	У больных шизофренией значительно больше дипольных локализаций источников альфа-ритма в кластерах, локализованных в лимбической коре и гиппокампе. Для тета-ритма отмечается увеличение дипольного момента источников в кластерах, находящихся в областях височной, лобной коры и в гиппокампе

Полученные этими авторами данные показали связь структур лимбической системы, в частности островковой коры, а также признаки различий ритмов тета, альфа-1, альфа-2 и бета-2 электроэнцефалограммы у пациентов с различным уровнем сохранности когнитивных функций. Было выделено семь областей (центров связности) фазосвязанной активности. Наиболее точную классификацию здоровых и пациентов с шизофренией показали величины связности лобной и теменной долей, затем по степени значимости следовала связность затылочных областей, лимбической системы, височных и теменных долей.

Значимые различия показателей коннективности в лимбической системе подтверждаются и другими исследованиями без использования машинного обучения [97]. Внутри целевой группы при классификации пациентов с высоким когнитивным уровнем и тех, кто набрал низкий балл, также наибольшую точность давал этот показатель. Признак, наиболее точно классифицировавший пациентов с преобладанием позитивной и негативной симптоматики, — показатель связности лобных, височно-затылочных и теменных долей, а также островка. В целом функциональная связность у

пациентов с преобладанием негативной симптоматики и снижением когнитивных функций меньше, чем у пациентов с преобладанием позитивной симптоматики и сохранными когнитивными функциями.

Что касается выделенных признаков по основным ритмам ЭЭГ, то из 11 частотных диапазонов при классификации целевой и контрольной групп с помощью алгоритма машинного обучения наиболее часто выбирались характеристики мощности тета- и бета-диапазонов. При классификации внутри группы пациентов с шизофренией по сохранности когнитивной сферы алгоритм выделял мощность альфа-ритма, а также дельта- и (в меньшей степени) тета-, бета- и гамма-ритмов. Связность тета- и бета-диапазонов довольно подробно описана в группе здоровых при решении когнитивных задач, а также при восприятии эмоционально значимой информации [98].

Исследования, направленные на проблему диффе-

рениальной диагностики шизофрении от депрессии с помощью биомаркеров, полученных по ЭЭГ, представляют интерес скорее методический, а не практический [99], так как в клинике чаще стоит задача дифференциальной диагностики шизофрении и шизоаффективного расстройства, нежели депрессии, имеющей выражено отличающуюся клиническую картину. Однако проводятся и такие исследования. Например, в той же работе [99] получены маркеры отличия шизофрении от большого депрессивного расстройства по параметрам когнитивных вызванных потенциалов, а именно дипольных источников, выделенных по алгоритму LORET и связанных как с выраженностью позитивной симптоматики, так и с уровнем когнитивного функционирования. Были выделены 28 признаков для источников, при этом для латентности пика вызванных потенциалов N100 и P300а их было 12, а для амплитуд мощности по диапазонам ритмов — всего 8. Авторы делают вывод, что анализ дипольных источников для выявления шизофрении более информативен, чем другие методы. Z.M.A. Vázquez с соавт. [100] выделили маркеры по двум параметрам функциональной связности. Для общей связности каналов ЭЭГ используется характеристика «частичная направленная когерентность» (generalized partial directed coherence, GPDC) в диапазоне альфа-ритма для связности отведений O1 и O2, а также в диапазоне тета-ритма для тех же отведений. Для межканальной связности (direct directed transfer function, dDTF) признаком являлась связность отведений T3 и C3 в диапазоне гамма-ритма, O1 и C3, T5 и O2 — в диапазоне бета-ритма и Fz и O2 — в диапазоне тета-ритма.

Подход, в основе которого лежат предварительная классификация шизофрении по профилю нарушения основных психических функций, а затем — с помощью алгоритмов машинного обучения — поиск объективных физиологических маркеров состояния, в том числе по ЭЭГ, представляется довольно перспективным. Поиск биомаркеров по комплексу данных — микробиоте, иммунологическим показателям крови и ЭЭГ — показан в статье [101]. В этом исследовании в результате обработки большого количества комплексных параметров выделены сочетания — профиль биомаркеров — для группы пациентов с шизофренией. В качестве признаков в результате машинного обучения были отобраны 34 параметра. Из них получено несколько основных сочетаний, наиболее значимые из которых:

- связность с центром в правой париетальной области (P4) в диапазоне альфа-2 ритма (от 10 до 13 Гц) и количество моноцитов;

- коэффициент кластеризации в правой височной области (T6) в диапазоне тета-ритмов ЭЭГ (от 4 до 8 Гц) и концентрация *Ruminococcus* в микробиоте;

- степень централизации связности в диапазоне бета-2-ритмов (от 20 до 30 Гц) в правой фронтальной области (Fp2) и показатели лейкоцитарной формулы;

- степень централизации связности в диапазоне бета-2-ритмов (от 20 до 30 Гц) в правой затылочной

области (O2) и соотношение нейтрофилов и лимфоцитов.

S. Tikka с соавт. [102] использовали ЭЭГ высоко-го разрешения (256 каналов), выделяя из нее другие признаки: максимальную и минимальную амплитуду пиков спектральной мощности в диапазонах дельта (0–4 Гц), тета (4–8 Гц), альфа (8–12 Гц), бета (16–32 Гц) и гамма (32–64 Гц) и выполняя вейвлет-анализ в этих диапазонах ритмов. Были выбраны следующие регионы интереса: проекции на кору левой нижней фронтальной извилины (IFG), дорсолатеральной префронтальной коры (DLPFC), нижнетеменной области (IPL) и верхневисочной извилины (STG). С помощью классификатора SVM выделены следующие признаки, показавшие межгрупповую разницу пациентов с шизофренией и здоровых: гамма-активность в областях над правой IFG, левой DLPFC и правой STG. Наиболее точным признаком, определяющим подгруппу с преобладанием позитивной симптоматики над негативной, по данным авторов, явилось увеличение мощности дельта-ритма в области левой IFG.

Таким образом, в качестве вывода следует констатировать: ЭЭГ-биомаркеры можно выделить по нейрофизиологическим параметрам, таким как характеристики функциональной связности, амплитуда и латентность компонентов вызванного потенциала, параметры ритмических паттернов и дипольных источников (см. таблицу).

### Иммунологические биомаркеры шизофрении

Изучение молекулярно-генетических основ шизофрении показало, что существенная роль в развитии и прогрессировании этого заболевания принадлежит нарушениям системного иммунного ответа и иммунных процессов в ЦНС, хроническому нейровоспалению. Доказательства этого получены при изучении постмортального мозга, при клинических исследованиях, а также при выполнении полногеномных исследований [103–107]. Изучается связь иммунологических расстройств с прогнозом шизофрении [108] и характером симптоматики. Так, при обострении болезни в крови больных повышаются уровни провоспалительных цитокинов IL-8 и TNF- $\alpha$ , а также белка острой фазы СРБ (С-реактивного белка) [105]. Другими авторами показано, что высокий уровень СРБ ассоциирован с более тяжелым течением психоза при шизофрении и последующим снижением когнитивных функций [105, 106].

Интенсивно изучаются механизмы влияния иммунных нарушений на патогенез шизофрении (см., например, обзор И.К. Малашенковой с соавт. [107]). Описаны пути, посредством которых системные иммунные нарушения влияют на иммунные процессы в ЦНС, стимулируя нейровоспаление. Они включают активный транспорт цитокинов через гематоэнцефалический барьер, активацию окончаний блуждающего нерва в условиях воспалительного микроокружения, секрецию цитокинов эндотелиоцитами ГЭБ под воздействием

медиаторов воспаления в периферическом кровотоке и др. Нейровоспаление способствует избыточной активации в ЦНС компонента комплемента C4 — одного из медиаторов уменьшения числа синаптических связей у больных. Кроме того, дисбаланс иммунных процессов в ЦНС при нейровоспалении вызывает изменение метаболизма триптофана в сторону увеличения синтеза кинурениновой кислоты (KYNA), действующей как основной эндогенный антагонист NMDA-рецепторов глутамата и способствующей глутаматергической гиподисфункции у больных. Широко изучается взаимосвязь между избыточной активацией гуморального иммунного ответа, серологическими признаками нейротропных инфекций, формированием аутоантител к белкам мозга и шизофренией [104]. Предположения о взаимосвязи нейровоспаления со структурными изменениями головного мозга изложены в литературе [109]. В настоящее время изучается эффективность противовоспалительной терапии при шизофрении, однако результаты этих исследований противоречивы [110].

Несмотря на то, что, по современным представлениям, существенная роль в развитии и прогрессировании шизофрении принадлежит нарушениям системного иммунного ответа и иммунных процессов в мозге, лишь небольшое число работ посвящено изучению связи между показателями иммунитета и клиническими данными при шизофрении, причем в этой области методы машинного обучения до сих пор систематически не применялись [103–107]. По данным работы [111], в которой анализ полученных результатов проводили методом множественной регрессии, уровень провоспалительного цитокина IL-6 имеет отрицательную корреляцию с показателями когнитивных функций у амбулаторных пациентов с шизофренией ( $r=-0,395$ ), в то время как уровни IL-2, IL-4, IL-10, IL-17A, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  не ассоциированы с когнитивным функционированием.

В работе [112] с использованием алгоритмов машинного обучения изучали взаимосвязь активации регуляторных сетей стресса и иммунного ответа с когнитивными нарушениями при шизофрении. В исследование вошли 37 больных с хронической шизофренией и 35 здоровых добровольцев. Оценивали сывороточный уровень маркеров иммунной активации и маркеров активации симпатоадреналовой оси (TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-8, кортизол) по шкале PANSS. Комплекс показателей кортизол, TNF- $\alpha$  и IL-8 позволял с наибольшей чувствительностью (более 90%) и специфичностью (более 90%) идентифицировать больных с хронической шизофренией. Кроме того, эти показатели положительно коррелировали с выраженностью когнитивных симптомов по шкале PANSS. По результатам пошагового линейного регрессионного анализа, выраженность когнитивных симптомов по шкале PANSS коррелировала с длительностью заболевания и показателями кортизол, TNF- $\alpha$  и IL-8.

В работе [113] на основе уровня иммунологических показателей в крови (CCL-2, CCL-11, IL-1 $\beta$ , sIL-1RA, TNF- $\alpha$ , sTNFR1, sTNFR2) и результатов когнитивных

тестов определяли индекс, отражающий нарушения нейроиммунных взаимодействий, у 120 больных шизофренией с когнитивным дефицитом и у 54 здоровых добровольцев. Для статистической обработки использовали метод частичных наименьших квадратов (partial least squares, PLS) и метод формального независимого моделирования аналогий классов (soft independent modeling of class analogy, SIMCA). При анализе методом PLS индекс, отражающий нарушения нейроиммунных взаимодействий, объяснял 75% вариативности психотических симптомов, агрессивности, возбуждения, манерности и негативных симптомов. Результаты анализа SIMCA, по трактовке авторов, позволяют обосновать выделение шизофрении с нейрокогнитивным дефицитом в качестве отдельного класса заболевания.

Также недостаточно изучен вопрос взаимосвязи иммунологических нарушений при шизофрении с нейрофизиологическими данными. В международной литературе встретились лишь единичные исследования на эту тему. Так, по данным работы [114], повышенный уровень IL-6 у амбулаторных больных шизофренией ассоциируется с нарушениями толщины серого вещества в ряде областей коры больших полушарий. Статистическую обработку результатов проводили методом анализа ковариации (ANCOVA). Однако клиническая интерпретация результатов исследования затруднена.

Представляют интерес данные работы [115], в которой создана модель, на основании генотипа больных предсказывающая экспрессию в мозге компонентов комплемента C4A и C4B, участвующих в патогенезе шизофрении, и полученный результат был соотнесен с результатами нейровизуализации и когнитивных тестов. Были выявлены негативные ассоциации между предсказанной экспрессией C4A и результатами некоторых когнитивных тестов, а также значимые ассоциации с толщиной и площадью поверхности некоторых областей коры по данным МРТ.

Задачей работы [116] послужило выявление ассоциаций между повышением уровня маркеров воспаления в плазме крови и подтипом воспаления, когнитивными нарушениями и структурными изменениями мозга у больных с психозами. В исследование вошли больные с шизофренией ( $n=50$ ), шизоаффективным расстройством ( $n=29$ ), биполярным расстройством I типа с психозом ( $n=61$ ), здоровые добровольцы ( $n=60$ ). Изучали уровень маркеров воспаления (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12/IL-23p40, IL-12p70, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , CPB, Flt-1, VEGF, VEGF-C, VEGF-D, TGF $\beta$ -1, C4A) в сыворотке крови, показатели нейровизуализации (толщина коры, объем подкоркового вещества), клинические показатели (число баллов по шкалам PANSS, YMRS, MADRS, BACS, подшкале «пространственное сложение» шкалы памяти Векслера, dot pattern expectancy test, тесту ER40). Для идентификации паттернов воспаления использовали комбинацию эксплораторного факторного анализа и иерархической клас-

теризации. Авторы показали, что уровни IL-6, TNF- $\alpha$ , VEGF и CRP были статистически значимо повышены при психозах. Авторы также установили, что уровни отдельных маркеров воспаления и паттерны воспаления ассоциированы с результатами нейровизуализации, когнитивными нарушениями, выраженностью симптомов. Была выделена группа больных с выраженным системным воспалением (повышение уровня 7 маркеров у 36% испытуемых основной группы и у 20% — в контрольной группе). У этих больных отмечены статистически значимо худшие результаты когнитивных тестов на зрительно-пространственную оперативную память и торможение ответа, а также увеличенный объем гиппокампа, миндалины, скорлупы, таламуса и признаки увеличения толщины коры по сравнению с больными без повышения уровня маркеров воспаления. Результаты таких работ показывают перспективность более масштабных междисциплинарных исследований, посвященных изучению взаимосвязей между клиническими, иммунологическими нарушениями и данными нейровизуализации при шизофрении, а также важность разработки новых подходов к интерпретации полученных в таких исследованиях данных.

Таким образом, анализ биомаркеров шизофрении позволяет сделать вывод, что в связи с большим объемом данных, получаемых при нейровизуализации головного мозга и иммунологических исследованиях, а также с учетом сложного, описываемого многими переменными характера клинической картины при шизофрении использование в этой области методов машинного обучения позволит прийти к новым научным данным о механизмах патогенеза, нарушениях нейроиммунных взаимодействий при заболевании, глубже понять роль иммуновоспалительных расстройств и дисбаланса иммунитета в многофакторном патогенезе шизофрении. С практической точки зрения, результаты анализа данных методом машинного обучения позволят разработать новые панели маркеров, имеющих диагностическое/прогностическое значение, создать прототип системы поддержки принятия врачебных решений на базе отобранных признаков. Для решения указанных задач важно установление взаимосвязей между факторами, влияющими на патогенетические механизмы (медиаторы и клетки иммунной системы), структурными изменениями мозга (результаты нейровизуализации) и клиническими проявлениями заболевания.

### Раздел 3. Методы анализа данных и машинного обучения в задаче поиска биомаркеров

#### Особенности данных и предобработки

В настоящее время методы машинного обучения и интеллектуального анализа данных применяются в медицинских исследованиях для обнаружения диагностических биомаркеров и прогнозирования резуль-

татов лечения с использованием данных нейровизуализации, электрофизиологических или иммунных данных, собранных для целевых групп пациентов или здоровых добровольцев [117]. Одной из проблем успешного применения автоматизированной диагностики, основанной на машинном обучении, в клинических условиях является обеспечение максимально возможного качества исходного сигнала, используемого для принятия решений моделью. Очистка данных от шума, связанного, например, с особенностями сканирования, считается необходимой, поскольку наличие таких шумов резко снижает эффективность распознавания, делая невозможным идентификацию нейровизуализационных маркеров психических расстройств, таких как шизофрения. С целью очистки данных необходимо использовать надежные схемы их предварительной обработки, которые включают всестороннее исследование пространственно-временных составляющих исходного сигнала и идентификацию соответствующих компонентов полезного сигнала, как, например, это предложено в работе [118].

Большой проблемой является малый размер и гетерогенность выборок отдельных научных групп. В настоящее время развивается несколько проектов открытых пополняемых баз данных, где помимо верифицированных клинических данных и историй болезни содержатся нейровизуализационные данные в унифицированном формате, а также некоторые модальности данных «мокрой» биологии (например, биохимические и иммунологические анализы крови, результаты генотипирования), см., например, <http://schizconnect.org/>.

#### Извлечение признаков и классические модели

Помимо проблемы очистки данных, существует еще одна важная проблема — анализ мультимодальных данных мозга, которая связана с их большой размерностью. Например, при использовании МРТ стандартные размеры вокселей находятся в пределах 0,5–2,0 мм<sup>3</sup> в случае структурной визуализации (что дает  $\sim 10^7$  вокселей на весь объем мозга). МРТ-изображение, состоящее из большого числа вокселей малого размера, имеет более высокое пространственное разрешение и, следовательно, большую размерность. То же самое относится к записям ЭЭГ, которые обычно состоят из десятков временных рядов (по одному от каждого отведения) и тысяч измеренных значений по каждому электроду. Чтобы избежать «проклятия размерности», методы машинного обучения обычно применяются к признакам меньшей размерности, извлеченным из исходных данных с помощью процедур извлечения признаков. Эти процедуры также зачастую входят в стадию предварительной обработки.

Примерами таких низкоразмерных признаков могут быть структурно-морфометрические параметры (объем, толщина, кривизна) выделенных анатомических областей из МРТ-изображения, которые вместе

образуют вектор признаков. Например, инструментальный анализ МРТ с помощью программы FreeSurfer разделяет МРТ-изображения на области, соответствующие выбранному анатомическому атласу, рассчитывает 7 объемных характеристик для каждой области коры и 9 геометрических характеристик подкорковых областей.

Многообещающий путь к извлечению информативных признаков для клинической неврологии и психиатрии — расчет функциональной связности мозга, т.е. некоторого математического представления функциональной архитектуры мозга, которое определяется набором вершин и ребер. Паттерны аномальной функциональной связности могут служить индикатором той или иной дисфункции. Некоторые модели функциональной связности включают вероятностные графовые модели [119] и разреженные функциональные мозговые сети низкого ранга (FBN) [120]. Представляя области мозга в виде вершин на основе некоторого атласа мозга, можно построить графическое представление взаимосвязей между этими областями. После построения такого графа из него извлекаются основные графовые описания (признаки), например степень вершины или глобальная эффективность сети, для дальнейшего использования в задачах классификации пациентов. На некоторых задачах показана эффективность подхода в случае наличия высококачественных данных, также метод позволяет получить интерпретируемые с физиологической точки зрения результаты [121].

### Модели глубокого обучения

Описанный выше подход с извлечением информативных признаков обладает рядом недостатков: помимо дополнительных ресурсов на предобработку данных от исследователя требуется также понимание, какие именно признаки извлекать. Если же какие-то признаки не были извлечены из исходных данных, то они никак не будут использованы в построении моделей машинного обучения, что может негативно сказаться на точности и устойчивости этих моделей. Альтернативой этому является так называемое глубокое обучение (deep learning, DL), где на вход моделям могут подаваться высокоразмерные исходные данные без какой-либо предобработки: полноразмерное МРТ-изображение, вся запись ЭЭГ или весь набор иммунологических данных.

Сверточные нейронные сети показали хорошие результаты классификации в задачах, связанных с рядом психоневрологических заболеваний [122]. В этой работе были предложены две разные архитектуры трехмерной сверточной сети для решения проблемы различения пациентов с болезнью Альцгеймера от здорового контроля на основе их структурных МРТ-изображений. Предложенные авторами модели глубокого обучения продемонстрировали сходную точность — 0,88 и 0,87 ROC AUC соответствен-

но — в задаче классификации пациентов с болезнью Альцгеймера по сравнению с легким когнитивным снижением и группой здоровых. Эти результаты сопоставимы с более ранними подходами, использующими предварительно извлеченные низкоразмерные признаки. Результат показывает, что сверточные сети можно применять непосредственно к необработанным данным нейровизуализации без потери производительности классификации, что позволяет пропустить этап предварительной обработки.

Применительно к медицинским задачам рекуррентные нейронные сети можно эффективно использовать для анализа временных рядов, таких как данные ЭЭГ или фМРТ-сканирования. В работе N.C. Dvornek с соавт. [123] использованы рекуррентные сети типа LSTM для поиска биомаркеров расстройств аутистического спектра по данным фМРТ в состоянии покоя. Авторы продемонстрировали точность классификации порядка 0,69 в задаче классификации пациентов с таким нарушением и здоровых. Более того, авторы провели сравнение с предыдущими подходами на самом большом наборе данных, доступном для расстройств аутистического спектра, которое показало, что рекуррентные нейронные сети превзошли по точности существующие результаты на 9%. Однако рассмотренная рекуррентная сеть принимает в качестве входных данных временные ряды, полученные из областей интереса, которые должны быть предварительно извлечены из необработанных данных фМРТ, что в какой-то степени также можно считать извлечением признаков, пусть и высокоразмерных.

J. Dakka и соавт. [124] предложили модель, сочетающую преимущества рекуррентных и сверточных сетей, для классификации пациентов с шизофренией по исходным данным фМРТ непосредственно в виде последовательности трехмерных МРТ-изображений. Авторы рассмотрели несколько конфигураций, состоящих из нескольких сверточных блоков с 3D-фильтрами и двух слоев LSTM-сети. Наиболее успешная из их моделей позволила получить точность классификации 0,65 и показала значительное улучшение производительности по сравнению с базовыми методами прогнозирования, такими как метод опорных векторов (SVM) и др.

### Объединение данных различных модальностей

В настоящее время в машинном обучении много работ посвящено мультимодальным и мультитазовым исследованиям. Объединение мультимодальных данных может обеспечить модели машинного обучения большим объемом информации о каждом субъекте из выборки по сравнению с унимодальными данными, а также позволит выделять кросс-доменную информацию и сложные взаимосвязи между различными типами данных, не доступные в унимодальных исследованиях.

Для объединения мультимодальных данных используются различные архитектуры: глубокие сети

доверия, автокодировщики, сверточные нейронные сети, рекуррентные нейронные сети. В последнее время также распространилось использование так называемых трансформеров: Transformers, Multimodal transformer (MMT) [125], LayoutLMv2 [126], DALL-E [127], Perceiver [128], Perceiver IO [129], OmniNet [130]. Глубокие нейронные сети такого типа позволяют выявить и закодировать сложные взаимосвязи между данными, а также уменьшить их размерность.

Пример архитектуры, где мультимодальные данные объединяются с помощью глубоких сетей доверия, рассмотрен в статье N.I. Suk с соавт. [131] для решения задачи диагностирования болезни Альцгеймера. Нейронная сеть получает на вход данные из двух модальностей — МРТ и ПЭТ, после чего для каждой модальности строится ее векторное представление. Далее эти представления объединяются и подаются на вход следующему линейному слою для построения мультимодального представления. В статье [132] на основе мультимодальных данных (МРТ, генетические и клинические данные) диагностируется болезнь Альцгеймера на ранних стадиях. На первом этапе обработки выделяются промежуточные сжатые представления для каждого типа данных: для МРТ — при помощи трехмерных сверточных нейронных сетей, для генетических и клинических данных — автоэнкодеров. Далее промежуточные признаки передаются в линейный слой для классификации по стадиям болезни Альцгеймера.

В статье [133] утверждается, что применение мультимодальных данных при психических заболеваниях может обеспечить исследование большей информацией об индивидуальных особенностях пациента и дать ключ к пониманию недостающих звеньев в психических заболеваниях. В статье разбирается наглядный пример синергии от одновременного анализа данных различных модальностей. Авторы рассматривают признаки из нескольких модальностей: например, объем гиппокампа и активность сети состояния покоя (default mode network, DMN) по данным фМРТ. В таком случае посчитать корреляцию одной модальности (объем гиппокампа) с активностью всех вокселей мозга у испытуемых в другой модальности, а затем провести тестирование групповых различий относительно этих корреляций — это не то же самое, что отдельно оценить, какие объемы мозга показывают групповые изменения активности и какие области в сети DMN демонстрируют групповые различия. Первый вариант можно рассматривать как объединение данных, поскольку оба набора данных используются для оценки совместного результата. Такой подход во многих случаях улучшает способность различать пациентов и контрольную группу.

В статьях [134, 135] мультимодальные данные МРТ позволяют сделать некоторые оригинальные выводы по ключевым клиническим аспектам шизофрении. Многие психопатологические исследования уже указывали на взаимосвязь между структурой и функцией

мозга при психических расстройствах. В частности, авторы работы [136] обнаружили три области, включая таламус, переднюю поясную и нижнюю теменную извилины, которые показали как структурные, так и функциональные нарушения, связанные с функцией внимания при шизофрении.

В статьях [137, 138] авторы объединяют данные различных модальностей для классификации здоровых испытуемых и пациентов с шизофренией. В первой работе для решения этой задачи объединяют функциональные и структурные МРТ с помощью глубоких моделей и механизма внимания, которые позволяют выявить сложные взаимосвязи между признаками разных модальностей. Во второй работе используется мультимодальная модель глубокого обучения, которая объединяет генетические данные (однонуклеотидный полиморфизм), структурные и функциональные МРТ. Объединение данных улучшает качество модели с 81% (что присуще для лучшей унимодальной модели по фМРТ) до 88% точности, и это показывает эффективность использования такого подхода.

Помимо решения мультимодальных задач в последнее время активно развивается создание архитектур, способных выполнять различные задачи как на отдельных модальностях данных, так и на мультимодальных данных. К таким архитектурам можно отнести модели OmniNet, Perceiver, Perceiver IO. Perceiver и Perceiver IO могут строить представления для произвольной информации и произвольных задач. Perceiver — это архитектура на базе трансформеров, основанная на принципах внимания, которая на вход может принимать любые данные, такие как изображения, видео, аудио, облака точек и их мультимодальные комбинации без каких-либо предварительных преобразований. Она использует механизм внимания для сопоставления входных данных разных типов модальностей с латентным пространством фиксированного размера, которое затем обрабатывается глубокой сетью с полным вниманием. Этот процесс делает независимым основную часть обработки сети от размера и модальности входных данных, что позволяет масштабировать ее до больших и мультимодальных данных.

### **Интерпретируемость моделей машинного обучения**

В медицинской диагностике интерпретация прогнозов моделей глубоких нейронных сетей является особо важной и необходимой частью процесса обучения и валидации. Это объясняется требованием прозрачности модели для ее практического использования в здравоохранении: принимаемые ею решения должны быть понятны клиницистам, в том числе другой специализации. В частности, при интерпретации медицинских изображений возникает сложность между тем, насколько хорошо метод может создавать объяснения, показывающие, как модель понимает

изображение, и тем, насколько хорошо объяснение соответствует интерпретируемым областям изображения. Существующие техники зачастую способны справиться лишь с чем-то одним.

Рассмотрим пример интерпретации предсказаний модели на нейровизуализационных данных. К одному из классических методов интерпретации предсказаний модели относят метод множественных возмущений (multiple perturbations) [139]. Метод основан на детекции изменений в выходных данных (предсказаниях) модели при контролируемых возмущениях во входных выборках и, как правило, создает размытые карты с низким разрешением. Объяснения вывода модели на основе градиента (CAM [140], Grad-CAM [141], Guided Backpropagation, Deep Taylor [142], DeepLIFT [143], LRP [144]) игнорируют признаки с относительно низкой различающей способностью и выделяют только те, что обладают высокой важностью, либо, наоборот, ограничены присвоением каждому отдельному пикселю изображения оценки без крупномасштабной пространственной когерентности. Более современные модификации LIME [145], RISE [146], XRAI [147], использующие «суперпиксели» (совокупность пикселей, когнитивных фрагментов) в качестве основы для объяснения, добавляют гибкости, но слишком дорогостоящи в вычислительном отношении.

В последнее время развиваются также подходы для одновременной классификации и атрибуции признаков за счет использования общего скрытого пространства атрибутов с классификационным слоем: VA-GAN [148], ICAM [149]. Эти методы подразумевают обучение на основе генеративных сетей, что не всегда удается на, как правило, небольшой выборке данных медицинских задач. Кроме того, для клинического использования недостаточно генерации карт значимости мозговой патологии, поскольку для диагностики важна динамика болезни (например, в каких областях происходит атрофия, с какой скоростью развивается и т.д.), что невозможно определить из одного временного среза, т.е. по статичным данным.

Популярность классических методов, таких как Grad-CAM или meaningful perturbations, предполагает, что решения на основе регионов (выделяющие область объекта) позволяют достичь более высокого уровня интерпретируемости, т.е. дают объяснение, которое легче понять человеку. В случае данных нейровизуализации это может быть, например, совокупность анатомических областей мозга. Однако это приводит к падению пространственной точности объяснения, что на медицинских изображениях, например мозга человека или легких, отражается выделением слишком больших зон, т.е. низкой специфичностью, а потому малой информативностью для клиницистов. Поэтому для таких задач, как диагностика шизофрении, поиск метода, могущего генерировать одновременно точные и интерпретируемые объяснения и подходящего под особенности данных, остается актуальной нерешенной проблемой.

## Заключение

Несмотря на широкое распространение и социальную значимость шизофрении, а также на десятилетия исследований и большое число публикаций отдельных научных групп, диагностика и прогноз заболевания до сих пор по большей части основываются на наблюдении и опросе, интерпретация которых может быть субъективна. Такая ситуация в психиатрии сложилась благодаря нескольким факторам. С точки зрения клиники решение фундаментальных и практических задач в диагностике шизофрении осложнено, с одной стороны, особенностями согласования диагностических критериев шизофрении: состояние одного и того же пациента может соответствовать критериям нескольких расстройств или не соответствовать критериям определенного расстройства с точки зрения превалирующего категориального подхода, с другой — особенностями феноменологической схожести симптомов шизофрении: зачастую сложно разграничить схожие негативные симптомы и когнитивные нарушения при этом заболевании. Более того, сходство проявлений симптомов шизофрении осложняется тем фактом, что каждый из них может проявляться с различной степенью тяжести или выраженности. Наличие таких дилемм даже приводит к предложениям упразднения термина «шизофрения» с исключением его из перечней болезней. И лишь переход к размерному подходу — когда на основании факторного анализа основных проявлений расстройств шизофренического спектра выделены измерения (домены) их феноменологии или симптоматики, по мнению некоторых авторов, может позволить значительно повысить точность решения как фундаментальных, так и практических проблем психиатрии.

С каждым годом растет число работ, посвященных поиску биомаркеров шизофрении по разным модальностям лабораторных исследований. Описанная гетерогенность болезни и частая схожесть симптомов приводят к обнаружению большого числа малоинформативных биомаркеров с низкой клинической значимостью. Например, по данным нейровизуализации даже в более узком выделенном галлюцинозно-параноидном синдроме обнаружены множественные структурные и функциональные нарушения областей коры и подкорковых структур. Иногда результаты научных групп противоречат друг другу и не воспроизводятся. Как было сказано, это может быть связано с гетерогенностью клинической картины заболевания, влиянием таких факторов, как возраст начала болезни, динамика течения, прием лекарственной терапии, сопутствующее развитие негативной симптоматики. Кроме того, во многих исследованиях показано, что биомаркерами шизофрении выступают как структурные изменения, например объем серого вещества в мозжечке, субкортикальных структурах, корковых структурах, так и изменения в функциональной связности нейросетей состояния покоя. По некоторым

данным, для диагностики оказались даже более информативны не локальные характеристики областей мозга, а описания структуры связей между этими областями, или коннектомы: структурные, полученные по данным трактографии (DTI), и функциональные, полученные по данным фМРТ. Описанные биомаркеры МРТ, как и специфичность изменения параметров ЭЭГ, могут быть входными параметрами для классификационных задач в методах машинного обучения.

Несмотря на имеющиеся доказательства о наличии нейровоспаления и иммунных нарушений при шизофрении, недостаточно изучены их спектр, причины, связь с нейрофизиологическими изменениями. Использование в клинической практике данных о связи изменений иммунитета с характером симптоматики и их влиянии на прогноз остается на данный момент весьма ограниченным, при этом, как правило, не применяются доступные клиническим специалистам критерии для интерпретации результатов исследований при большом числе изучаемых показателей, что способствует публикации работ, посвященных анализу результатов лишь по отдельным показателям иммунитета, не отражающим в достаточной степени состояние иммунной системы. Следует также отметить, что в целом в литературе очень мало междисциплинарных исследований шизофрении с анализом данных клинических исследований и нейровизуализации в совокупности с результатами иммунологических исследований.

Состояние иммунитета и показатели воспаления при шизофрении интенсивно изучаются, в том числе в рамках, предполагающих анализ больших массивов данных междисциплинарных исследований, с целью выявления прогностических маркеров при различных вариантах данного заболевания. В то же время использование результатов этих исследований в клинической практике затруднено ввиду отсутствия алгоритмов, дающих понятную для клинических специалистов интерпретацию полученных результатов. Однако такие алгоритмы необходимы, учитывая различия подходов к анализу и представлению результатов в биомедицинских науках и в нейронауках, а также нередко абстрактный с клинической точки зрения характер результатов математической обработки больших массивов данных. Их создание значимо для фундаментальной науки, так как позволит достичь более глубокого понимания роли иммунновоспалительных нарушений в многофакторном патогенезе шизофрении, и актуально с практической точки зрения для дальнейшей разработки критериев оценки прогноза заболевания, новых персонализированных подходов к профилактике и терапии, основанных на клиническом, нейрофизиологическом и иммунологическом обследовании.

Наконец, с точки зрения науки о данных зашумленность, гетерогенность и большая размерность мультимодальных лабораторных данных при малых размерах выборок в исследованиях отдельных научных групп зачастую не позволяют эффективно при-

менять конвенциональные методы анализа данных и машинного обучения в задачах диагностики и поиска стабильных биомаркеров. В настоящее время международными консорциумами создаются открытые пополняемые базы данных пациентов с различными модальностями данных, однако для повторения успехов, достигнутых машинным обучением (и особенно глубоким обучением) в других областях, необходимо развивать как методы и модели, построенные на высокоразмерных унимодальных данных, так и новые способы объединения данных разных модальностей.

Внедрение полученных моделей и методов в реальную клиническую практику крайне затруднено без их интерпретируемости для клиницистов, поэтому отдельным направлением исследований в области искусственного интеллекта и машинного обучения стоит выделить разработку методов интерпретаций сложных моделей, построенных на мультимодальных данных. Более того, применение методов машинного обучения и синтеза данных, отражающих текущее состояние клеток и анатомические изменения больших областей мозга, позволит в будущем отойти от сложившейся дихотомии патогенеза шизофрении и рассматривать нейроонтогенетические и нейродегенеративные процессы одновременно, что, несомненно, будет большим шагом вперед для психиатрии как науки.

**Вклад авторов.** М.Г. Шараев — общая концепция статьи, введение, раздел 3 «Методы анализа данных и машинного обучения в задаче поиска биомаркеров», заключение; А.В. Бернштейн — введение, раздел 3 «Методы анализа данных и машинного обучения в задаче поиска биомаркеров», заключение; Е.В. Бурнаев, Е.А. Кондратьева, П.В. Дружинина, М.О. Зубрихина — раздел 3 «Методы анализа данных и машинного обучения в задаче поиска биомаркеров»; А.Ю. Архипов, В.Б. Стрелец, В.Л. Ушаков — раздел 2 «Биомаркеры шизофрении»; И.К. Малашенкова, С.А. Крынский, Д.П. Огурцов — раздел «Имунологические биомаркеры шизофрении»; А.В. Масленникова — раздел «Нейрофизиологические биомаркеры шизофрении»; Н.В. Захарова — введение, раздел 1 «Основные задачи в диагностике шизофрении», раздел 2 «Биомаркеры шизофрении», заключение; Г.Ш. Мамедова — раздел 1 «Основные задачи в диагностике шизофрении», раздел 2 «Биомаркеры шизофрении».

**Финансирование.** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №21-71-10136, <https://rscf.ru/project/21-71-10136/>

**Конфликта интересов нет.**

## Литература/References

1. Jaeschke K., Hanna F., Ali S., Chowdhary N., Dua T., Charlson F. Global estimates of service coverage for severe mental disorders: findings from the WHO Mental Health Atlas

2017. *Glob Ment Health (Camb)* 2021; 8: e27, <https://doi.org/10.1017/gmh.2021.19>.
2. Harvey P.D., Heaton R.K., Carpenter W.T. Jr., Green M.F., Gold J.M., Schoenbaum M. Diagnosis of schizophrenia: consistency across information sources and stability of the condition. *Schizophr Res* 2012; 140(1–3): 9–14, <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.03.026>.
  3. de Gracia Dominguez M., Viechtbauer W., Simons C.J., van Os J., Krabbendam L. Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic review of their associations. *Psychol Bull* 2009; 135(1): 157–171, <https://doi.org/10.1037/a0014415>.
  4. Doi N., Hoshi Y., Itokawa M., Yoshikawa T., Ichikawa T., Arai M., Usui C., Tachikawa H. Paradox of schizophrenia genetics: is a paradigm shift occurring? *Behav Brain Funct* 2012; 8: 28, <https://doi.org/10.1186/1744-9081-8-28>.
  5. George B., Klijn A. Psychosis susceptibility syndrome: an alternative name for schizophrenia. *Lancet Psychiatry* 2014; 1(2): 110–111, [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(14\)70249-4](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(14)70249-4).
  6. Marder S.R., Galderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry* 2017; 16(1): 14–24, <https://doi.org/10.1002/wps.20385>.
  7. Galderisi S., Mucci A., Buchanan R.W., Arango C. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions. *Lancet Psychiatry* 2018; 5(8): 664–677, [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(18\)30050-6](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(18)30050-6).
  8. Foussias G., Agid O., Fervaha G., Remington G. Negative symptoms of schizophrenia: clinical features, relevance to real world functioning and specificity versus other CNS disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24(5): 693–709, <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.10.017>.
  9. Nakagami E., Xie B., Hoe M., Brekke J.S. Intrinsic motivation, neurocognition and psychosocial functioning in schizophrenia: testing mediator and moderator effects. *Schizophr Res* 2008; 105(1–3): 95–104, <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.06.015>.
  10. Nakagami E., Hoe M., Brekke J.S. The prospective relationships among intrinsic motivation, neurocognition, and psychosocial functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2010; 36(5): 935–948, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq043>.
  11. Liang S., Vega R., Kong X., Deng W., Wang Q., Ma X., Li M., Hu X., Greenshaw A.J., Greiner R., Li T. Neurocognitive graphs of first-episode schizophrenia and major depression based on cognitive features. *Neurosci Bull* 2018; 34(2): 312–320, <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0190-6>.
  12. Javanbakht A. A brief review of a brain model for schizophrenia and other psychotic disorders which might suggest novel treatment modalities. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2007; 1(3): 283–285.
  13. Padmanabhan J.L., Tandon N., Haller C.S., Mathew I.T., Eack S.M., Clementz B.A., Pearlson G.D., Sweeney J.A., Tamminga C.A., Keshavan M.S. Correlations between brain structure and symptom dimensions of psychosis in schizophrenia, schizoaffective, and psychotic bipolar I disorders. *Schizophr Bull* 2015; 41(1): 154–162, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu075>.
  14. McKnight R., Price J., Geddes J. Schizophrenia and related psychotic disorders. In: *Psychiatry*. Oxford University Press; 2019, <https://doi.org/10.1093/oso/9780198754008.003.0030>.
  15. Peralta V., Cuesta M.J. How many and which are the psychopathological dimensions in schizophrenia? Issues influencing their ascertainment. *Schizophr Res* 2001; 49(3): 269–285, [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(00\)00071-2](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(00)00071-2).
  16. Strik W., Stegmayer K., Walther S., Dierks T. Systems neuroscience of psychosis: mapping schizophrenia symptoms onto brain systems. *Neuropsychobiology* 2017; 75: 100–116, <https://doi.org/10.1159/000485221>.
  17. Liddle P.F. The symptoms of chronic schizophrenia: a re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 1987; 151(2): 145–151, <https://doi.org/10.1192/bjp.151.2.145>.
  18. Mortimer A.M., Lund C.E., McKenna P.J. The positive-negative dichotomy in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1990; 157(1): 41–49, <https://doi.org/10.1192/bjp.157.1.41>.
  19. Demjaha A., Morgan K., Morgan C., Landau S., Dean K., Reichenberg A., Sham P., Fearon P., Hutchinson G., Jones P.B., Murray R.M., Dazzan P. Combining dimensional and categorical representation of psychosis: the way forward for DSM-V and ICD-11? *Psychol Med* 2009; 39(12): 1943–1955, <https://doi.org/10.1017/s0033291709990651>.
  20. Crow T.J. The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophr Bull* 1985; 11(3): 471–488, <https://doi.org/10.1093/schbul/11.3.471>.
  21. Liddle P.F., Barnes T.R., Morris D., Haque S. Three syndromes in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* 1989; 7: 119–122.
  22. Lindenmayer J.P., Bernstein-Hyman R., Grochowski S., Bark N. Psychopathology of schizophrenia: initial validation of a 5-factor model. *Psychopathology* 1995; 28(1): 22–31, <https://doi.org/10.1159/000284896>.
  23. Lehman A.F. Improving treatment for persons with schizophrenia. *Psychiatr Q* 1999; 70(4): 259–272, <https://doi.org/10.1023/a:1022082031007>.
  24. Mucci A., Galderisi S., Amodio A., Dierks T. Neuroimaging of schizophrenia and other primary psychotic disorders. In: *Neuroimaging and psychopathological domains*. Galderisi S., DeLisi L.E., Borgwardt S. (editors). Cham: Springer International Publishing; 2019; p. 57–155. URL: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-97307-4\\_2](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-97307-4_2).
  25. Bopp M.H.A., Zöllner R., Jansen A., Dietsche B., Krug A., Kircher T.T.J. White matter integrity and symptom dimensions of schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Schizophr Res* 2017; 184: 59–68, <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.11.045>.
  26. Cuthbert B.N., Kozak M.J. Constructing constructs for psychopathology: the NIMH research domain criteria. *J Abnorm Psychol* 2013; 122(3): 928–937, <https://doi.org/10.1037/a0034028>.
  27. Cohen A.S., Le T.P., Fedechko T.L., Elvevåg B. Can RDoC help find order in thought disorder? *Schizophr Bull* 2017; 43(3): 503–508, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx030>.
  28. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69(3): 89–95, <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>.
  29. First M.B., Drevets W.C., Carter C., Dickstein D.P., Kasoff L., Kim K.L., McConathy J., Rauch S., Saad Z.S., Savitz J., Seymour K.E., Sheline Y.I., Zubieta J.K. Clinical applications of neuroimaging in psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 2018; 175(9): 915–916, <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.1750701>.
  30. Hill A.B. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965; 58(5): 295–300.
  31. Takeda M., Tanaka T., Cacabelos R. (editors). *Molecular*

*neurobiology of Alzheimer disease and related disorders*. Karger AG; 2004.

32. Ho B.C., Andreasen N.C., Ziebell S., Pierson R., Magnotta V. Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68(2): 128–137, <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.199>.

33. Meyer-Lindenberg A. Neuroimaging and the question of neurodegeneration in schizophrenia. *Prog Neurobiol* 2011; 95(4): 514–516, <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.07.007>.

34. Fusar-Poli P., Smieskova R., Kempton M.J., Ho B.C., Andreasen N.C., Borgwardt S. Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37(8): 1680–1691, <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.06.001>.

35. Sarpal D.K., Malhotra A.K. Structural and functional neuroimaging biomarkers of antipsychotic treatment response in early-course and chronic schizophrenia. In: *Neuroimaging in schizophrenia*. Kubicki M., Shenton M.E. (editors). Cham: Springer International Publishing; 2020; p. 355–366. URL: [https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-35206-6\\_18](https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-35206-6_18).

36. Weinberger D.R. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44(7): 660, <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1987.01800190080012>.

37. Sallet P.C., Elkis H., Alves T.M., Oliveira J.R., Sassi E., Campi de Castro C., Busatto G.F., Gattaz W.F. Reduced cortical folding in schizophrenia: an MRI morphometric study. *Am J Psychiatry* 2003; 160(9): 1606–1613, <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.9.1606>.

38. Owen M.J., O'Donovan M.C., Thapar A., Craddock N. Neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2011; 198(3): 173–175, <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.084384>.

39. Done D.J., Johnstone E.C., Frith C.D., Golding J., Shepherd P.M., Crow T.J. Complications of pregnancy and delivery in relation to psychosis in adult life: data from the British perinatal mortality survey sample. *BMJ* 1991; 302(6792): 1576–1580, <https://doi.org/10.1136/bmj.302.6792.1576>.

40. Fish B., Marcus J., Hans S.L., Auerbach J.G., Perdue S. Infants at risk for schizophrenia: sequelae of a genetic neurointegrative defect: a review and replication analysis of pandsmaturation in the Jerusalem Infant Development Study. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(3): 221–235, <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820030053007>.

41. Marcus J., Hans S.L., Auerbach J.G., Auerbach A.G. Children at risk for schizophrenia: the Jerusalem Infant Development Study: II. Neurobehavioral deficits at school age. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50(10): 797–809, <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820220053006>.

42. Crow T.J., Done D.J., Sacker A. Childhood precursors of psychosis as clues to its evolutionary origins. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995; 245(2): 61–69, <https://doi.org/10.1007/bf02190732>.

43. Hirjak D., Meyer-Lindenberg A., Kubera K.M., Thomann P.A., Wolf R.C. Motor dysfunction as research domain in the period preceding manifest schizophrenia: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 87: 87–105, <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.01.011>.

44. Owen M.J., O'Donovan M.C. Schizophrenia and the neurodevelopmental continuum: evidence from genomics.

*World Psychiatry* 2017; 16(3): 227–235, <https://doi.org/10.1002/wps.20440>.

45. the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; EPIGEN Consortium; IMAGEN Consortium; Saguenay Youth Study (SYS) Group. The ENIGMA Consortium: large-scale collaborative analyses of neuroimaging and genetic data. *Brain Imaging Behav* 2014; 8(2): 153–182, <https://doi.org/10.1007/s11682-013-9269-5>.

46. van Erp T.G., Hibar D.P., Rasmussen J.M., Glahn D.C., Pearlson G.D., Andreassen O.A., Agartz I., Westlye L.T., Haukvik U.K., Dale A.M., Melle I., Hartberg C.B., Gruber O., Kraemer B., Zilles D., Donohoe G., Kelly S., McDonald C., Morris D.W., Cannon D.M., Corvin A., Machielsen M.W., Koenders L., de Haan L., Veltman D.J., Satterthwaite T.D., Wolf D.H., Gur R.C., Gur R.E., Potkin S.G., Mathalon D.H., Mueller B.A., Preda A., Macciardi F., Ehrlich S., Walton E., Hass J., Calhoun V.D., Bockholt H.J., Sponheim S.R., Shoemaker J.M., van Haren N.E., Pol H.E., Ophoff R.A., Kahn R.S., Roiz-Santiañez R., Crespo-Facorro B., Wang L., Alpert K.I., Jönsson E.G., Dimitrova R., Bois C., Whalley H.C., McIntosh A.M., Lawrie S.M., Hashimoto R., Thompson P.M., Turner J.A. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry* 2016; 21(4): 547–553, <https://doi.org/10.1038/mp.2015.118>.

47. Birnbaum R., Weinberger D.R. Functional neuroimaging and schizophrenia: a view towards effective connectivity modeling and polygenic risk. *Dialogues Clin Neurosci* 2013; 15(3): 279–289, <https://doi.org/10.31887/dcn.2013.15.3/rbirnbaum>.

48. Abi-Dargham A., Horga G. The search for imaging biomarkers in psychiatric disorders. *Nat Med* 2016; 22(11): 1248–1255, <https://doi.org/10.1038/nm.4190>.

49. Hugdahl K. Auditory hallucinations: a review of the ERC “VOICE” project. *World J Psychiatry* 2015; 5(2): 193–209, <https://doi.org/10.5498/wjp.v5.i2.193>.

50. Galderisi S., DeLisi L.E., Borgwardt S. (editors). *Neuroimaging of schizophrenia and other primary psychotic disorders: achievements and perspectives*. Cham: Springer International Publishing; 2019. URL: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-319-97307-4>.

51. Allen P., Larøi F., McGuire P.K., Aleman A. The hallucinating brain: a review of structural and functional neuroimaging studies of hallucinations. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32(1): 175–191, <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.07.012>.

52. Jardri R., Pouchet A., Pins D., Thomas P. Cortical activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a coordinate-based meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2011; 168(1): 73–81, <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09101522>.

53. Modinos G., Costafreda S.G., van Tol M.J., McGuire P.K., Aleman A., Allen P. Neuroanatomy of auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a quantitative meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Cortex* 2013; 49(4): 1046–1055, <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.01.009>.

54. Downar J., Crawley A.P., Mikulis D.J., Davis K.D. A multimodal cortical network for the detection of changes in the sensory environment. *Nat Neurosci* 2000; 3(3): 277–283, <https://doi.org/10.1038/72991>.

55. Nenadic I., Smesny S., Schlösser R.G.M., Sauer H., Gaser C. Auditory hallucinations and brain structure in schizophrenia: voxel-based morphometric study. *Br J*

- Psychiatry* 2010; 196(5): 412–413, <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.070441>.
56. Northoff G., Bermpohl F. Cortical midline structures and the self. *Trends Cogn Sci* 2004; 8(3): 102–107, <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.01.004>.
57. Martí-Bonmatí L., Lull J.J., García-Martí G., Aguilar E.J., Moratal-Pérez D., Poyatos C., Robles M., Sanjuán J. Chronic auditory hallucinations in schizophrenic patients: MR analysis of the coincidence between functional and morphologic abnormalities. *Radiology* 2007; 244(2): 549–556, <https://doi.org/10.1148/radiol.2442060727>.
58. García-Martí G., Aguilar E.J., Lull J.J., Martí-Bonmatí L., Escartí M.J., Manjón J.V., Moratal D., Robles M., Sanjuán J. Schizophrenia with auditory hallucinations: a voxel-based morphometry study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32(1): 72–80, <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.07.014>.
59. Zakharova N.V., Mamedova G.S., Bravve L.V., Kaydan M.A., Syunyakov T.S., Kostyuk G.P., Ushakov V.L. Brain gyrfication index in schizophrenia (review, systematic review and meta-analysis). *Procedia Comput Sci* 2021; 190: 825–837, <https://doi.org/10.1016/j.procs.2021.06.097>.
60. Crespo-Facorro B., Kim J., Andreasen N.C., O'Leary D.S., Bockholt H.J., Magnotta V. Insular cortex abnormalities in schizophrenia: a structural magnetic resonance imaging study of first-episode patients. *Schizophr Res* 2000; 46(1): 35–43, [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(00\)00028-1](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(00)00028-1).
61. Crespo-Facorro B., Roiz-Santiáñez R., Quintero C., Pérez-Iglesias R., Tordesillas-Gutiérrez D., Mata I., Rodríguez-Sánchez J.M., Gutiérrez A., Vázquez-Barquero J.L. Insular cortex morphometry in first-episode schizophrenia-spectrum patients: diagnostic specificity and clinical correlations. *J Psychiatr Res* 2010; 44(5): 314–320, <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.08.014>.
62. Hubl D., Dougoud-Chauvin V., Zeller M., Federspiel A., Boesch C., Strik W., Dierks T., Koenig T. Structural analysis of Heschl's gyrus in schizophrenia patients with auditory hallucinations. *Neuropsychobiology* 2010; 61(1): 1–9, <https://doi.org/10.1159/000258637>.
63. Mangin J.F., Jouvent E., Cachia A. In-vivo measurement of cortical morphology: means and meanings. *Curr Opin Neurol* 2010; 23(4): 359–367, <https://doi.org/10.1097/wco.0b013e32833a0afc>.
64. Cachia A., Paillère-Martinot M.L., Galinowski A., Januel D., de Beaurepaire R., Bellivier F., Artiges E., Andoh J., Bartrés-Faz D., Duchesnay E., Rivière D., Plaze M., Mangin J.F., Martinot J.L. Cortical folding abnormalities in schizophrenia patients with resistant auditory hallucinations. *Neuroimage* 2008; 39(3): 927–935, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.08.049>.
65. Plaze M., Paillère-Martinot M.L., Penttilä J., Januel D., de Beaurepaire R., Bellivier F., Andoh J., Galinowski A., Gallarda T., Artiges E., Olié J.P., Mangin J.F., Martinot J.L., Cachia A. "Where do auditory hallucinations come from?" — a brain morphometry study of schizophrenia patients with inner or outer space hallucinations. *Schizophr Bull* 2011; 37(1): 212–221, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp081>.
66. Federspiel A., Bégre S., Kiefer C., Schroth G., Strik W.K., Dierks T. Alterations of white matter connectivity in first episode schizophrenia. *Neurobiol Dis* 2006; 22(3): 702–709, <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2006.01.015>.
67. Uranova N., Orlovskaya D., Vikhрева O., Zimina I., Kolomeets N., Vostrikov V., Rachmanova V. Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness. *Brain Res Bull* 2001; 55(5): 597–610, [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(01\)00528-7](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(01)00528-7).
68. Andreasen N.C., Nopoulos P., O'Leary D.S., Miller D.D., Wassink T., Flaum M. Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol Psychiatry* 1999; 46(7): 908–920, [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00152-3](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00152-3).
69. Davis K.L., Stewart D.G., Friedman J.I., Buchsbaum M., Harvey P.D., Hof P.R., Buxbaum J., Haroutunian V. White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin-related dysfunction. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(5): 443–456, <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.5.443>.
70. Kubicki M., Park H., Westin C.F., Nestor P.G., Mulkern R.V., Maier S.E., Niznikiewicz M., Connor E.E., Levitt J.J., Frumin M., Kikinis R., Jolesz F.A., McCarley R.W., Shenton M.E. DTI and MTR abnormalities in schizophrenia: analysis of white matter integrity. *Neuroimage* 2005; 26(4): 1109–1118, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.03.026>.
71. Okugawa G., Nobuhara K., Minami T., Takase K., Sugimoto T., Saito Y., Yoshimura M., Kinoshita T. Neural disorganization in the superior cerebellar peduncle and cognitive abnormality in patients with schizophrenia: a diffusion tensor imaging study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30(8): 1408–1412, <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.05.014>.
72. Oestreich L.K., Pasternak O., Shenton M.E., Kubicki M., Gong X.; Australian Schizophrenia Research Bank, McCarthy-Jones S., Whitford T.J. Abnormal white matter microstructure and increased extracellular free-water in the cingulum bundle associated with delusions in chronic schizophrenia. *Neuroimage Clin* 2016; 12: 405–414, <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.08.004>.
73. Zhou Y., Fan L., Qiu C., Jiang T. Prefrontal cortex and the dysconnectivity hypothesis of schizophrenia. *Neurosci Bull* 2015; 31(2): 207–219, <https://doi.org/10.1007/s12264-014-1502-8>.
74. de Weijer A.D., Mandl R.C., Diederens K.M., Neggers S.F., Kahn R.S., Hulshoff Pol H.E., Sommer I.E. Microstructural alterations of the arcuate fasciculus in schizophrenia patients with frequent auditory verbal hallucinations. *Schizophr Res* 2011; 130(1–3): 68–77, <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.05.010>.
75. de Weijer A.D., Neggers S.F., Diederens K.M., Mandl R.C., Kahn R.S., Hulshoff Pol H.E., Sommer I.E. Aberrations in the arcuate fasciculus are associated with auditory verbal hallucinations in psychotic and in non-psychotic individuals. *Hum Brain Mapp* 2013; 34(3): 626–634, <https://doi.org/10.1002/hbm.21463>.
76. Vercammen A., Knegeting H., Bruggeman R., Aleman A. Subjective loudness and reality of auditory verbal hallucinations and activation of the inner speech processing network. *Schizophr Bull* 2011; 37(5): 1009–1016, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq007>.
77. Raji T.T., Valkonen-Korhonen M., Holi M., Therman S., Lehtonen J., Hari R. Reality of auditory verbal hallucinations. *Brain* 2009; 132(Pt 11): 2994–3001, <https://doi.org/10.1093/brain/awp186>.
78. Escartí M.J., de la Iglesia-Vayá M., Martí-Bonmatí L., Robles M., Carbonell J., Lull J.J., García-Martí G., Manjón J.V., Aguilar E.J., Aleman A., Sanjuán J. Increased amygdala and

parahippocampal gyrus activation in schizophrenic patients with auditory hallucinations: an fMRI study using independent component analysis. *Schizophr Res* 2010; 117(1): 31–41, <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.12.028>.

79. Kang J.I., Kim J.J., Seok J.H., Chun J.W., Lee S.K., Park H.J. Abnormal brain response during the auditory emotional processing in schizophrenic patients with chronic auditory hallucinations. *Schizophr Res* 2009; 107(1): 83–91, <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.08.019>.

80. Diederer K.M., Neggess S.F., Daalman K., Blom J.D., Goekoop R., Kahn R.S., Sommer I.E. Deactivation of the parahippocampal gyrus preceding auditory hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2010; 167(4): 427–435, <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09040456>.

81. Shergill S.S., Bullmore E., Simmons A., Murray R., McGuire P. Functional anatomy of auditory verbal imagery in schizophrenic patients with auditory hallucinations. *Am J Psychiatry* 2000; 157(10): 1691–1693, <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1691>.

82. Diederer K.M.J., Daalman K., de Weijer A.D., Neggess S.F.W., van Gastel W., Blom J.D., Kahn R.S., Sommer I.E. Auditory hallucinations elicit similar brain activation in psychotic and nonpsychotic individuals. *Schizophr Bull* 2012; 38(5): 1074–1082, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr033>.

83. Linden D.E.J., Thornton K., Kuswanto C.N., Johnston S.J., van de Ven V., Jackson M.C. The brain's voices: comparing nonclinical auditory hallucinations and imagery. *Cereb Cortex* 2011; 21(2): 330–337, <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq097>.

84. Vinogradov S., Luks T.L., Schulman B.J., Simpson G.V. Deficit in a neural correlate of reality monitoring in schizophrenia patients. *Cereb Cortex* 2008; 18(11): 2532–2539, <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn028>.

85. Lawrie S.M., Buechel C., Whalley H.C., Frith C.D., Friston K.J., Johnstone E.C. Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations. *Biol Psychiatry* 2002; 51(12): 1008–1011, [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01316-1](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01316-1).

86. Mechelli A., Allen P., Amaro E. Jr., Fu C.H., Williams S.C., Brammer M.J., Johns L.C., McGuire P.K. Misattribution of speech and impaired connectivity in patients with auditory verbal hallucinations. *Hum Brain Mapp* 2007; 28(11): 1213–1222, <https://doi.org/10.1002/hbm.20341>.

87. Wang L., Metzack P.D., Woodward T.S. Aberrant connectivity during self-other source monitoring in schizophrenia. *Schizophr Res* 2011; 125(2–3): 136–142, <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.11.012>.

88. Vercammen A., Knegtering H., den Boer J.A., Liemburg E.J., Aleman A. Auditory hallucinations in schizophrenia are associated with reduced functional connectivity of the temporo-parietal area. *Biol Psychiatry* 2010; 67(10): 912–918, <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.11.017>.

89. Gavrilescu M., Rossell S., Stuart G.W., Shea T.L., Innes-Brown H., Henshall K., McKay C., Sergejew A.A., Copolov D., Egan G.F. Reduced connectivity of the auditory cortex in patients with auditory hallucinations: a resting state functional magnetic resonance imaging study. *Psychol Med* 2010; 40(7): 1149–1158, <https://doi.org/10.1017/s0033291709991632>.

90. Hoffman R.E., Fernandez T., Pittman B., Hampson M. Elevated functional connectivity along a corticostriatal loop and the mechanism of auditory/verbal hallucinations in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2011; 69(5): 407–414, <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.050>.

91. Galderisi S., Mucci A., Volpe U., Boutros N. Evidence-based medicine and electrophysiology in schizophrenia. *Clin EEG Neurosci* 2009; 40(2): 62–77, <https://doi.org/10.1177/155005940904000206>.

92. Medkour T., Walden A.T., Burgess A.P., Strelets V.B. Brain connectivity in positive and negative syndrome schizophrenia. *Neuroscience* 2010; 169(4): 1779–1788, <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.05.060>.

93. Hare S.M., Ford J.M., Mathalon D.H., Damaraju E., Bustillo J., Belger A., Lee H.J., Mueller B.A., Lim K.O., Brown G.G., Preda A., van Erp T.G.M., Potkin S.G., Calhoun V.D., Turner J.A. Salience–default mode functional network connectivity linked to positive and negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2019; 45(4): 892–901, <https://doi.org/10.1093/schbul/sby112>.

94. Ford J.M., Mathalon D.H. Electrophysiological evidence of corollary discharge dysfunction in schizophrenia during talking and thinking. *J Psychiatr Res* 2004; 38(1): 37–46, [https://doi.org/10.1016/s0022-3956\(03\)00095-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3956(03)00095-5).

95. Park S.M., Jeong B., Oh D.Y., Choi C.H., Jung H.Y., Lee J.Y., Lee D., Choi J.S. Identification of major psychiatric disorders from resting-state electroencephalography using a machine learning approach. *Front Psychiatry* 2021; 12: 707581, <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.707581>.

96. Kim J.Y., Lee H.S., Lee S.H. EEG source network for the diagnosis of schizophrenia and the identification of subtypes based on symptom severity — a machine learning approach. *J Clin Med* 2020; 9(12): 3934, <https://doi.org/10.3390/jcm9123934>.

97. Ferri J., Ford J.M., Roach B.J., Turner J.A., van Erp T.G., Voyvodic J., Preda A., Belger A., Bustillo J., O'Leary D., Mueller B.A., Lim K.O., McEwen S.C., Calhoun V.D., Diaz M., Glover G., Greve D., Wible C.G., Vaidya J.G., Potkin S.G., Mathalon D.H. Resting-state thalamic dysconnectivity in schizophrenia and relationships with symptoms. *Psychol Med* 2018; 48(15): 2492–2499, <https://doi.org/10.1017/s003329171800003x>.

98. Tortella-Feliu M., Morillas-Romero A., Balle M., Llabrés J., Bornas X., Putman P. Spontaneous EEG activity and spontaneous emotion regulation. *Int J Psychophysiol* 2014; 94(3): 365–372, <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.09.003>.

99. Jang K.I., Kim S., Kim S.Y., Lee C., Chae J.H. Machine learning-based electroencephalographic phenotypes of schizophrenia and major depressive disorder. *Front Psychiatry* 2021; 12: 745458, <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.745458>.

100. Vázquez M.A., Maghsoudi A., Mariño I.P. An interpretable machine learning method for the detection of schizophrenia using EEG signals. *Front Syst Neurosci* 2021; 15: 652662, <https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.652662>.

101. Ke P.F., Xiong D.S., Li J.H., Pan Z.L., Zhou J., Li S.J., Song J., Chen X.Y., Li G.X., Chen J., Li X.B., Ning Y.P., Wu F.C., Wu K. An integrated machine learning framework for a discriminative analysis of schizophrenia using multi-biological data. *Sci Rep* 2021; 11(1): 14636, <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94007-9>.

102. Tikka S., Singh B., Nizamie Sh., Garg S., Mandal S., Thakur K., Singh LK. Artificial intelligence-based classification of schizophrenia: a high density electroencephalographic and support vector machine study. *Indian Journal of Psychiatry* 2020; 62(3): 273, [https://doi.org/10.4103/psychiatry.indianjpsychiatry\\_91\\_20](https://doi.org/10.4103/psychiatry.indianjpsychiatry_91_20).

103. The Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium. Genome-wide

- association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet* 2011; 43(10): 969–976, <https://doi.org/10.1038/ng.940>.
- 104.** de Witte L.D., van Mierlo H.C., Litjens M., Klein H.C., Bahn S., Osterhaus A.D.; GROUP Investigators. The association between antibodies to neurotropic pathogens and schizophrenia: a case-control study. *NPJ Schizophr* 2015; 1: 15041, <https://doi.org/10.1038/npschz.2015.41>.
- 105.** Goldsmith D.R., Rapaport M.H., Miller B.J. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry* 2016; 21(12): 1696–1709, <https://doi.org/10.1038/mp.2016.3>.
- 106.** Johnsen E., Fathian F., Kroken R.A., Steen V.M., Jørgensen H.A., Gjestad R., Løberg E.M. The serum level of C-reactive protein (CRP) is associated with cognitive performance in acute phase psychosis. *BMC Psychiatry* 2016; 16: 60, <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0769-x>.
- 107.** Малашенкова И.К., Крынский С.А., Огурцов Д.П., Мамошина М.В., Захарова Н.В., Ушаков В.Л., Величковский Б.М., Дидковский Н.А. Роль иммунной системы в патогенезе шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2018; 118(12): 72–80, <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812172>.
- Malashenkova I.K., Krynskiy S.A., Ogurtsov D.P., Mamoshina M.V., Zakharova N.V., Ushakov V.L., Velichkovsky B.M., Didkovsky N.A. A role of the immune system in the pathogenesis of schizophrenia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 2018; 118(12): 72–80, <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812172>.
- 108.** Malashenkova I.K., Ushakov V.L., Zakharova N.V., Krynskiy S.A., Ogurtsov D.P., Hailov N.A., Chekulaeva E.I., Ratushnyy A.Y., Kartashov S.I., Kostyuk G.P., Didkovsky N.A. Neuro-immune aspects of schizophrenia with severe negative symptoms: new diagnostic markers of disease phenotype. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2021; 13(6): 24, <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.6.03>.
- 109.** Tomasik J., Rahmoune H., Guest P.C., Bahn S. Neuroimmune biomarkers in schizophrenia. *Schizophr Res* 2016; 176(1): 3–13, <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.07.025>.
- 110.** Fond G., Lançon C., Korchia T., Auquier P., Boyer L. The role of inflammation in the treatment of schizophrenia. *Front Psychiatry* 2020; 11: 160, <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00160>.
- 111.** Ribeiro-Santos R., de Campos-Carli S.M., Ferretjans R., Teixeira-Carvalho A., Martins-Filho O.A., Teixeira A.L., Salgado J.V. The association of cognitive performance and IL-6 levels in schizophrenia is influenced by age and antipsychotic treatment. *Nord J Psychiatry* 2020; 74(3): 187–193, <https://doi.org/10.1080/08039488.2019.1688389>.
- 112.** Zhang Q., He H., Cao B., Gao R., Jiang L., Zhang X., Dai J. Analysis of cognitive impairment in schizophrenia based on machine learning: interaction between psychological stress and immune system. *Neurosci Lett* 2021; 760: 136084, <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.136084>.
- 113.** Al-Hakeim H.K., Almulla A.F., Al-Dujaili A.H., Maes M. Construction of a neuro-immune-cognitive pathway-phenotype underpinning the phenome of deficit schizophrenia. *Curr Top Med Chem* 2020; 20(9): 747–758, <https://doi.org/10.2174/1568026620666200128143948>.
- 114.** Wu D., Lv P., Li F., Zhang W., Fu G., Dai J., Hu N., Liu J., Xiao Y., Li S., Shah C., Tao B., Zhao Y., Gong Q., Lui S. Association of peripheral cytokine levels with cerebral structural abnormalities in schizophrenia. *Brain Res* 2019; 1724: 146463, <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.146463>.
- 115.** O'Connell K.S., Sønderby I.E., Frei O., van der Meer D., Athanasiu L., Smeland O.B., Alnæs D., Kaufmann T., Westlye L.T., Steen V.M., Andreassen O.A., Hughes T., Djurovic S. Association between complement component 4A expression, cognitive performance and brain imaging measures in UK Biobank. *Psychol Med* 2021, <https://doi.org/10.1017/s0033291721000179>. Online ahead of print.
- 116.** Lizano P., Lutz O., Xu Y., Rubin L.H., Paskowitz L., Lee A.M., Eum S., Keedy S.K., Hill S.K., Reilly J.L., Wu B., Tamminga C.A., Clementz B.A., Pearson G.D., Gershon E.S., Keshavan M.S., Sweeney J.A., Bishop J.R. Multivariate relationships between peripheral inflammatory marker subtypes and cognitive and brain structural measures in psychosis. *Mol Psychiatry* 2021; 26(7): 3430–3443, <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00914-0>.
- 117.** Sharaev M., Artemov A., Kondrateva E., Sushchinskaya S., Burnaev E., Bernstein A., Akzhigitov R., Andreev A. MRI-based diagnostics of depression concomitant with epilepsy: in search of the potential biomarkers. In: *2018 IEEE 5th International Conference on Data Science and Advanced Analytics (DSAA)*. Turin: IEEE; 2018; p. 555–564. URL: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8631407>.
- 118.** Sharaev M., Andreev A., Artemov A., Burnaev E., Kondratyeva E., Sushchinskaya S., Samotaeva I., Gaskin V., Bernstein A. Pattern recognition pipeline for neuroimaging data. In: *Artificial neural networks in pattern recognition*. Pancioni L., Schwenker F., Trentin E. (editors). Cham: Springer International Publishing; 2018; p. 306–319. URL: [https://link.springer.com/10.1007/978-3-319-99978-4\\_24](https://link.springer.com/10.1007/978-3-319-99978-4_24).
- 119.** Varoquaux G., Gramfort A., Poline J.B., Thirion B. Brain covariance selection: better individual functional connectivity models using population prior. *Advances in Neural Information Processing Systems* 2010. URL: <https://arxiv.org/abs/1008.5071>.
- 120.** Wang X., Ren Y., Zhang W. Depression disorder classification of fMRI data using sparse low-rank functional brain network and graph-based features. *Comput Math Methods Med* 2017; 2017: 3609821, <https://doi.org/10.1155/2017/3609821>.
- 121.** Sharaev M., Artemov A., Kondrateva E., Ivanov S., Sushchinskaya S., Bernstein A., Cichocki A., Burnaev E. Learning connectivity patterns via graph kernels for fMRI-based depression diagnostics. In: *2018 IEEE International Conference on Data Mining Workshops (ICDMW)*. Singapore: IEEE; 2018; p. 308–314. URL: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8637372>.
- 122.** Pominova M., Artemov A., Sharaev M., Kondrateva E., Bernstein A., Burnaev E. Voxelwise 3D convolutional and recurrent neural networks for epilepsy and depression diagnostics from structural and functional MRI data. In: *2018 IEEE International Conference on Data Mining Workshops (ICDMW)*. Singapore: IEEE; 2018; p. 299–307. URL: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8637478>.
- 123.** Dvornek N.C., Ventola P., Pelphrey K.A., Duncan J.S. Identifying autism from resting-state fMRI using long short-term memory networks. *Mach Learn Med Imaging* 2017; 10541: 362–370, [https://doi.org/10.1007/978-3-319-67389-9\\_42](https://doi.org/10.1007/978-3-319-67389-9_42).
- 124.** Dakka J., Bashivan P., Gheiratmand M., Rish I., Jha S., Greiner R. Learning neural markers of schizophrenia disorder using recurrent neural networks. *arXiv* 2017. URL: <http://arxiv.org/abs/1712.00512>.

125. Gabeur V., Sun C., Alahari K., Schmid C. Multi-modal transformer for video retrieval. *Lecture Notes in Computer Science* 2020, [https://doi.org/10.1007/978-3-030-58548-8\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-030-58548-8_13).
126. Xu Y., Xu Y., Lv T., Cui L., Wei F., Wang G., Lu Y., Florencio D., Zhang C., Che W., Zhang M., Zhou L. LayoutLMv2: multi-modal pre-training for visually-rich document understanding. *Proceedings of the 59th Annual Meeting of the Association for Computational Linguistics and the 11th International Joint Conference on Natural Language Processing (Volume 1: Long Papers)* 2021, <https://doi.org/10.18653/v1/2021.acl-long.201>.
127. Ramesh A., Pavlov M., Goh G., Gray S., Voss C., Radford A., Chen M., Sutskever I. Zero-shot text-to-image generation. *International Conference on Machine Learning. PMLR* 2021. URL: <https://arxiv.org/abs/2102.12092>.
128. Jaegle A., Gimeno F., Brock A., Zisserman A., Vinyals O., Carreira J. Perceiver: general perception with iterative attention. *International Conference on Machine Learning. PMLR* 2021. URL: <https://arxiv.org/abs/2103.03206>.
129. Jaegle A., Borgeaud S., Alayrac J.B., Doersch C., Ionescu C., Ding D., Koppula S., Zoran D., Brock A., Shelhamer E., Hénaff O., Botvinick M.M., Zisserman A., Vinyals O., Carreira J. Perceiver IO: a general architecture for structured inputs & outputs. *arXiv* 2021. URL: <https://arxiv.org/abs/2107.14795>.
130. Tay Y., Dehghani M., Aribandi V., Gupta J., Pham P., Qin Z., Bahri D., Juan D.C., Metzler D. OmniNet: omnidirectional representations from transformers. *International Conference on Machine Learning. PMLR* 2021. URL: <https://arxiv.org/abs/2103.01075>.
131. Suk H.I., Lee S.W., Shen D.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Hierarchical feature representation and multimodal fusion with deep learning for AD/MCI diagnosis. *Neuroimage* 2014; 101: 569–582, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.06.077>.
132. Venugopalan J., Tong L., Hassanzadeh H.R., Wang M.D. Multimodal deep learning models for early detection of Alzheimer's disease stage. *Sci Rep* 2021; 11(1): 3254, <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74399-w>.
133. Calhoun V.D., Sui J. Multimodal fusion of brain imaging data: a key to finding the missing link(s) in complex mental illness. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2016; 1(3): 230–244, <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2015.12.005>.
134. Skudlarski P., Jagannathan K., Anderson K., Stevens M.C., Calhoun V.D., Skudlarska B.A., Pearlson G. Brain connectivity is not only lower but different in schizophrenia: a combined anatomical and functional approach. *Biol Psychiatry* 2010; 68(1): 61–69, <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.03.035>.
135. Isobe M., Miyata J., Hazama M., Fukuyama H., Murai T., Takahashi H. Multimodal neuroimaging as a window into the pathological physiology of schizophrenia: current trends and issues. *Neurosci Res* 2016; 102: 29–38, <https://doi.org/10.1016/j.neures.2015.07.009>.
136. Salgado-Pineda P., Junqué C., Vendrell P., Baeza I., Bargalló N., Falcón C., Bernardo M. Decreased cerebral activation during CPT performance. *Neuroimage* 2004; 21(3): 840–847, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.10.027>.
137. Plis S.M., Amin M.F., Chekroud A., Hjelm D., Damaraju E., Lee H.J., Bustillo J.R., Cho K., Pearlson G.D., Calhoun V.D. Reading the (functional) writing on the (structural) wall: multimodal fusion of brain structure and function via a deep neural network based translation approach reveals novel impairments in schizophrenia. *Neuroimage* 2018; 181: 734–747, <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.07.047>.
138. Rahaman M.A., Chen J., Fu Z., Lewis N., Iraj A., Calhoun V.D. Multi-modal deep learning of functional and structural neuroimaging and genomic data to predict mental illness. In: *2021 43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC)* 2021; p.3267–3272, <https://doi.org/10.1109/embc46164.2021.9630693>.
139. Fong R., Vedaldi A. Interpretable explanations of black boxes by meaningful perturbation. *IEEE International Conference on Computer Vision (ICCV)* 2017, <https://doi.org/10.1109/iccv.2017.371>.
140. Zhou B., Khosla A., Lapedriza A., Oliva A., Torralba A. Learning deep features for discriminative localization. *IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)* 2016, <https://doi.org/10.1109/cvpr.2016.319>.
141. Selvaraju R.R., Cogswell M., Das A., Vedantam R., Parikh D., Batra D. Grad-CAM: visual explanations from deep networks via gradient-based localization. *Int J Comput Vis* 2020; 128(2): 336–359, <https://doi.org/10.1007/s11263-019-01228-7>.
142. Montavon G., Bach S., Binder A., Samek W., Müller K.R. Explaining nonlinear classification decisions with deep taylor decomposition. *Pattern Recognit* 2017; 65: 211–222, <https://doi.org/10.1016/j.patcog.2016.11.008>.
143. Shrikumar A., Greenside P., Kundaje A. Learning important features through propagating activation differences. *arXiv* 2019. URL: <https://arxiv.org/abs/1704.02685>.
144. Bach S., Binder A., Montavon G., Klauschen F., Müller K.R., Samek W. On pixel-wise explanations for non-linear classifier decisions by layer-wise relevance propagation. *PLoS One* 2015; 10(7): e0130140, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130140>.
145. Ribeiro M.T., Singh S., Guestrin C. "Why should i trust you?": explaining the predictions of any classifier. *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining* 2016. URL: <https://arxiv.org/abs/1602.04938>.
146. Petsiuk V., Das A., Saenko K. RISE: randomized input sampling for explanation of black-box models. *British Machine Vision Conference* 2018. URL: <https://arxiv.org/abs/1806.07421>.
147. Kapishnikov A., Bolukbasi T., Viégas F., Terry M. XRAI: better attributions through regions. *IEEE/CVF International Conference on Computer Vision* 2019, <https://doi.org/10.1109/iccv.2019.00505>.
148. Baumgartner C.F., Koch L.M., Tezcan K.C., Ang J.X., Konukoglu E. Visual feature attribution using Wasserstein GANs. *IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition* 2018, <https://doi.org/10.1109/cvpr.2018.00867>.
149. Bass C., da Silva M., Sudre C., Tudosiu P.D., Smith S.M., Robinson E.C. ICAM: interpretable classification via disentangled representations and feature attribution mapping. *Advances in Neural Information Processing Systems* 2020. URL: <https://arxiv.org/abs/2006.08287>.