

БАЗОВАЯ КОГНИТИВНАЯ АРХИТЕКТУРА, СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И ИММУННАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

DOI: 10.17691/stm2019.11.3.04

УДК 576.8.097.2:612.2:616.24–089.87:616.895.8

Поступила 6.02.2019 г.



В.Л. Ушаков, к.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник¹; старший научный сотрудник²;
И.К. Малашенкова, к.м.н., начальник лаборатории молекулярной иммунологии и вирусологии¹;
С.А. Крынский, к.м.н., младший научный сотрудник¹;
С.И. Карташов, инженер-исследователь^{1, 2};
В.А. Орлов, инженер-исследователь¹;
Д.Г. Малахов, инженер-исследователь¹;
Н.А. Хайлов, к.м.н., старший научный сотрудник¹;
Д.П. Огурцов, к.м.н., лаборант-исследователь^{1, 3};
Н.В. Захарова, к.м.н., доцент⁴; старший научный сотрудник⁵;
Н.А. Дидковский, д.м.н., профессор, зав. лабораторией клинической иммунологии⁴;
А.В. Масленникова, к.б.н., научный сотрудник⁶;
А.Ю. Архипов, младший научный сотрудник⁶;
В.Б. Стрелец, д.пс.н., главный научный сотрудник⁶;
Б.М. Величковский, д.пс.н., профессор, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник^{1, 7};
старший профессор⁸;
Ю.И. Холодный, к.пс.н., д.ю.н., главный специалист¹; профессор⁹;
Г.П. Костюк, д.м.н., профессор, главный врач⁵

¹Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», пл. Академика Курчатова, 1, Москва, 123182;

²Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Каширское шоссе, 31, Москва, 115409;

³Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины ФМБА России, ул. Малая Пироговская, 1 а, Москва, 119435;

⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ул. Островитянова, 1, Москва, 117997;

⁵Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы, Загородное шоссе, 2, Москва, 117152;

⁶Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, ул. Бутлерова, 5а, Москва, 117485;

⁷Российский государственный гуманитарный университет, Миусская площадь, 6, Москва, 125993;

⁸Technische Universität Dresden, Zellescher Weg 17, Room A221, Dresden, 01069, Germany;

⁹Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана

(национальный исследовательский университет), ул. 2-я Бауманская, 5, стр. 1, Москва, 105005

Цель исследования — оценка архитектуры нейросетей головного мозга при восприятии индивидуальных личностно-значимых по заболеванию стимулов, основных параметров иммунитета, системного воспаления для изучения их связи с маркерами повреждения мозга и паттернами когнитивно-аффективных нарушений у больных шизофренией и добровольцев контрольной группы.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 35 больных параноидной шизофренией и 17 человек без когнитивных нарушений, сопоставимых с больными по полу и возрасту. Использована клиническая информация о больных на основе базы данных, собранной в Психиатрической клинической больнице №1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы. Иммунологическое обследование включало определение концентрации ключевых цитокинов, нейротрофических факторов,

Для контактов: Ушаков Вадим Леонидович, e-mail: ushakov_VL@nrcki.ru

циркулирующих иммунных комплексов, С-реактивного белка, кортизола и иммуноглобулинов в сыворотке крови пациентов. Для регистрации функциональных изменений предложены оригинальные методы подбора стимульного материала и регистрации вегетативных показателей, которые позволяют выявить архитектуру нейросетей, участвующих в продуцировании заболевания.

Результаты. Исследование иммунологических показателей дало возможность впервые выявить у больных шизофренией достоверные изменения гуморального иммунитета, активацию системного воспаления, включая увеличение содержания цитокинов IL-6, IL-8, интерферона γ , которые наблюдались вне зависимости от длительности и характера применявшейся антипсихотической терапии, однако были связаны с фазой болезни и типом клинической динамики, что свидетельствует об их эндогенном характере и обусловленности в первую очередь патогенетическими механизмами заболевания.

Пилотные исследования в области нейровизуализации показали, что применение метода МРТ-совместимой полиграфии позволяет сформировать выборку фМРТ-сигналов для статистического анализа на основе объективной оценки реакций физиологических систем организма испытуемого на предъявление личностно-значимых стимулов. При сравнении условия восприятия личностно-значимых стимулов относительно покоя с учетом данных полиграфии наблюдается выявление активации нейросетей в области ассоциативных зон левого *cuneus* и *precuneus*, в области венстролатерального префронтального кортекса обоих полушарий, ответственных за рабочую память и процессы сознания.

Заключение. Получены новые значимые данные о связи нейрофизиологических показателей, особенностей цитокинового профиля и характера основных изменений иммунного ответа при шизофрении.

Ключевые слова: системное воспаление; гуморальный иммунитет; нейротрофические факторы; фМРТ; нейросети; шизофрения; когнитивная архитектура; архитектура нейросетевой активности.

Как цитировать: Ushakov V.L., Malashenkova I.K., Krynskiy S.A., Kartashov S.I., Orlov V.A., Malakhov D.G., Hailov N.A., Ogurtsov D.P., Zakharova N.V., Didkovsky N.A., Maslennikova A.V., Arkhipov A.Y., Strelets V.B., Velichkovsky B.M., Kholodny Yu.I., Kostyuk G.P. Basic cognitive architecture, systemic inflammation, and immune dysfunction in schizophrenia. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2019; 11(3): 32–40, <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.3.04>

English

Basic Cognitive Architecture, Systemic Inflammation, and Immune Dysfunction in Schizophrenia

V.L. Ushakov, PhD, Associate Professor, Leading Researcher¹; Senior Researcher²;

I.K. Malashenkova, MD, PhD, Head of the Laboratory of Molecular Immunology and Virology¹;

S.A. Krynskiy, MD, PhD, Junior Researcher¹;

S.I. Kartashov, Research Engineer^{1, 2};

V.A. Orlov, Research Engineer¹;

D.G. Malakhov, Research Engineer¹;

N.A. Hailov, MD, PhD, Senior Researcher¹;

D.P. Ogurtsov, MD, PhD, Laboratory Researcher^{1, 3};

N.V. Zakharova, MD, PhD, Associate Professor⁴; Senior Researcher⁵;

N.A. Didkovsky, MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Clinical Immunology⁴;

A.V. Maslennikova, PhD, Researcher⁶;

A.Y. Arkhipov, Junior Researcher⁶;

V.B. Strelets, DSc, Chief Researcher⁶;

B.M. Velichkovsky, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher^{1, 7}; Senior Professor⁸;

Yu.I. Kholodny, PhD, DSc, Chief Specialist¹; Professor⁹;

G.P. Kostyuk, MD, DSc, Professor, Chief Physician⁵

¹National Research Center "Kurchatov Institute", 1 Akademika Kurchatova Square, Moscow, 123182, Russia;

²National Research Nuclear University MEPhI, 31 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115409, Russia;

³Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Federal Medical Biological Agency of Russia, 1A Malaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovitianov St., Moscow, 117997, Russia;

⁵Alekseev Psychiatric Clinical Hospital No.1, Moscow Department of Health, 2 Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia;

⁶Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, 5A Butlerova St., Moscow, 117485, Russia;

⁷Russian State University for the Humanities, 6 Miusskaya Square, Moscow, 125993, Russia;

⁸Technische Universität Dresden, Zellescher Weg 17, Room A221, Dresden, 01069, Germany;

⁹Bauman Moscow State Technical University (National Research University), 5/1 Baumanskaya 2-ya St., Moscow, 105005, Russia

The aims of the project were to study the architecture of the brain's neural networks in the process of perceiving individual stimuli that are personally significant, to evaluate the main parameters of immunity and systemic inflammation, and to relate those to brain damage markers and patterns of cognitive-affective disorders in patients with schizophrenia.

Materials and Methods. The study involved 35 patients with paranoid schizophrenia and 17 people without cognitive impairment. Clinical information about patients was obtained from the database created in the Alekseev Psychiatric Clinical Hospital No.1, Moscow Department of Health. The immunological arm of the study included the determination of key cytokines, neurotrophic factors, circulating immune complexes, C-reactive protein, cortisol, and immunoglobulins in the blood serum of patients. To study the cognitive functions, original methods of selecting the stimuli and recording the vegetative reactions were used; those allowed for identifying the architecture of neural networks involved in the pathogenesis of schizophrenia.

Results. In this study, for the first time, changes in humoral immunity and parameters of systemic inflammation were found in patients with schizophrenia. Those changes included an increase in the levels of cytokines IL-6, IL-8, and interferon γ , persisted regardless of the duration and nature of the antipsychotic therapy. Moreover, the immunological deviations were associated with the phase of the disease, it indicating their endogenous nature and connection with the pathogenesis of schizophrenia.

Our pilot neuroimaging studies showed the feasibility of using MRI-compatible polygraphy for creating a group of fMRI images suitable for statistical analysis thus providing an objective assessment of physiological reactions to the presentation of personally-significant stimuli (based on keywords and images from the patient's anamnesis). By using this approach, we were able to detect the activation of neural networks in the associative zones of the left cuneus and precuneus and the ventrolateral prefrontal cortex of both hemispheres, i.e., the areas responsible for the working memory and processes of consciousness.

Conclusion. Important novel data have been obtained on the relations between neurophysiological parameters, the cytokine profile and the immune status in schizophrenia.

Key words: systemic inflammation; humoral immunity; neurotrophic factors; fMRI; neural networks; schizophrenia; cognitive architecture; architecture of neural networks.

Введение

Шизофрения — полиморфное психическое расстройство с характерными нарушениями мышления, восприятия и когнитивных способностей: памяти, внимания, исполнительных функций. Социально-экономическое бремя шизофрении определяется высоким процентом инвалидизации заболевших в трудоспособном возрасте, большими расходами на лечение и содержание больных [1].

Шизофрения рассматривается как многофакторное заболевание, в развитии которого важную роль играют генетическая предрасположенность и неблагоприятные воздействия внешней среды, в том числе психосоциальные факторы [2]. Не существует единой общепринятой теории патогенеза шизофрении. Методы нейровизуализации выявляют структурные и функциональные изменения в мозге больных: уменьшение числа нейронов, изменение ответа на нейромедиаторы. Исследования методом позитронно-эмиссионной томографии позволили обнаружить дисбаланс метаболизма различных зон коры, а также повышение экспрессии и уровня дофамина в мозге больных шизофренией [3]. Также данные литературы позволяют предположить важную роль нарушений функциональной связности нейросетей в происхождении продуктивной симптоматики при шизофрении [4–7].

В настоящее время общепринятым считается участие в развитии заболевания нейровоспаления, системного воспалительного ответа и иммунных расстройств. Так, при шизофрении выявлены признаки воспаления в центральной нервной системе, что проявляется хронической избыточной активацией микроглии и астроцитов [8]. Предполагают, что нейровоспаление при шизофре-

нии может иметь инфекционную, аутоиммунную и травматическую природу [8, 9]. Обсуждается ряд доказательств роли системного воспаления в патогенезе этого заболевания [10]. В то же время следует отметить, что большинство результатов исследования клеточных и молекулярных механизмов патогенеза шизофрении были получены на постмортальном мозге, клеточных культурах и модельных животных. Проблемы трансляции этих данных в клинику и получения достоверных результатов исследований связаны с неоднородностью факторов риска шизофрении, многообразием форм заболевания и характера их течения.

В литературе последних лет практически нет междисциплинарных исследований, в которых бы проводилось углубленное изучение иммунитета и нейроиммунных взаимодействий в ассоциации с другими системными факторами патогенеза болезни. Стала очевидной необходимость изучения иммунных расстройств и системного воспаления с детальной клинической характеристикой различных форм и вариантов шизофрении. Также, несомненно, настало время конвергенции медико-биологических исследований с современными методами нейронауки (нейрофизиологические исследования, прижизненная нейровизуализация — функциональная МРТ (фМРТ) и др.). В данной статье представлены промежуточные результаты междисциплинарного проекта, в рамках которого впервые у больных шизофренией одновременно изучали параметры иммунитета, системного воспаления, периферический уровень нейробелков и показатели фМРТ с привлечением развернутого клинического исследования и нейропсихологического тестирования.

Цель исследования — оценка архитектуры нейросетей головного мозга при восприятии индивидуаль-

ных лично-значимых по заболеванию стимулов, основных параметров иммунитета, системного воспаления для изучения их связи с маркерами повреждения мозга и паттернами когнитивно-аффективных нарушений у больных с шизофренией и добровольцев контрольной группы.

Материалы и методы

В исследование вошли 35 больных параноидной шизофренией от 18 до 42 лет (средний возраст — 29 ± 2 года), возраст начала продромальных явлений (инициального этапа) — 18 ± 6 лет, манифестного приступа — 24 ± 6 лет, начала непрерывного течения — 22 ± 6 лет. Продолжительность поддерживающей антипсихотической терапии составляла от 6 мес до 2 лет.

В контрольную группу вошли 17 здоровых испытуемых без когнитивных и ментальных нарушений (9 мужчин, 16 женщин) от 23 до 33 лет, средний возраст — 27 ± 4 года. Для дополнительного контроля иммунологических параметров были включены показатели 40 здоровых добровольцев (норма), среди которых 21 женщина и 19 мужчин, средний возраст — 39 ± 5 лет, обследованных ранее в лаборатории молекулярной иммунологии и вирусологии Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».

Критериями включения в исследование для пациентов основной группы были способность подписать и датировать форму информированного согласия, диагноз «параноидная шизофрения», возраст до 42 лет. Во всех случаях было получено добровольное информированное согласие обследуемых после разъяснения процедуры и дизайна исследования. Работа была одобрена локальным этическим комитетом Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».

В исследовании использована полная клиническая информация о больных на основе базы данных, собранной в Психиатрической клинической больнице №1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы. Массив данных включает более 1000 переменных для каждого пациента. Материал отобран у лиц, обращавшихся за психиатрической помощью и проходивших лечение в стационаре. База данных содержит клинические (психопатологические), социодемографические, психометрические данные пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

Исследовали сывороточные уровни цитокинов (IL-6, IL-8, IL-10, интерферона γ (IFN- γ), фактора некроза опухоли α (TNF- α)) и антагониста рецептора IL-1 β IL-1RA, циркулирующих иммунных комплексов, С-реактивного белка, кортизола и иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) (тест-системы фирм «Цитокин» и «Хема», Россия). Для определения уровня нейротрофических факторов в сыворотке крови использовали ИФА-

наборы производства R&D Systems (США) для BDNF, RayBiotech (США) для фактора роста нервов (NGF- β), нейротрофина 4 (NT-4).

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартных пакетов прикладных программ Excel (Microsoft, 2010), Statistica 10.0 (StatSoft inc., США, 2010). При обработке результатов пользовались стандартными статистическими методами. Для описания данных использовали средние величины (M) и среднеквадратичную ошибку средней (m). Различия считались статистически достоверными при уровне значимости (p) менее 0,05 по критерию Стьюдента.

Анализ мировых данных показал, что чувствительными параметрами при шизофрении являются структурные и функциональные изменения мозга [11]. Для регистрации этих изменений нами предложен оригинальный метод подбора лично-значимого стимульного аудио- и видеоматериала, связанного с фабулой галлюцинаторно-бредового синдрома. Для регистрации вегетативных показателей был адаптирован метод МРТ-совместимой полиграфии [12]. Эти методы (подходы) позволяют, как мы считаем, оценить степень объективного воздействия лично-значимых стимулов на испытуемого. Таким образом, для статистического сравнения формировалось несколько выборок лично-значимых стимулов. В первую выборку были включены все предъявляемые лично-значимые стимулы, во вторую — все стимулы из первой, для которых существовало объективное подтверждение личной значимости на основе анализа полиграфических данных.

Предъявление стимулов происходило попарно для групп больных и здоровых испытуемых группы контроля. Использовали блоковую парадигму предъявления стимулов. До начала предъявления при каждом исследовании фМРТ испытуемым предоставлялось 20 с покоя. Каждое исследование фМРТ включало три блока продолжительностью 64 с. Каждый блок состоял из 16 с предъявления лично-значимых стимулов и 16 с покоя, 16 с предъявления нейтральных стимулов и 16 с покоя. Исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе Magnetom Verio 3T (Siemens, Германия) с использованием 32-канальной головной МРТ-катушки. Для регистрации BOLD-сигнала (blood oxygen level dependent) во время просмотра визуальных стимулов использовали стандартную эхо-планарную последовательность (time repetition, TR=2000 мс; размер воксела — $2 \times 2 \times 2$ мм). Для каждого испытуемого были также получены анатомические данные с высоким разрешением на основе T1-взвешенной последовательности (TR=1900 мс; time echo, TE=2,21 мс; 176 срезов; размер воксела — $1 \times 1 \times 1$ мм).

В рамках каждой из блоковых парадигм были рассчитаны попарные сравнения на основании критерия Стьюдента и получены индивидуальные статистические карты для каждого человека с помощью программы SPM12. Для каждой группы — контроля и больных — были также рассчитаны групповые

статистические карты на основе one-sample T-test. Межгрупповые сравнения проводили на основе two-sample T-test. Все полученные статистические карты были нанесены на шаблонное T1-взвешенное изображение. Была произведена повоксельная анатомическая привязка активных вокселей к атласу AAL2.

Результаты и обсуждение

Исследование показателей иммунитета, активации системного воспаления и уровня основных цитокинов. В настоящее время считается, что психотропная терапия снижает активность иммунной системы. Анализ полученных данных показал, что, несмотря на наличие клинического улучшения под воздействием стационарного лечения, у большинства больных в среднем были повышены уровни маркеров системного воспаления и активации гуморального иммунитета. Так, оценка показателей гуморального иммунитета (уровень основных иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG) позволила выявить, что у пациентов с параноидной формой шизофрении отмечалось повышение уровня общего IgM в сыворотке крови (рис. 1). При этом содержание IgA и IgG было повышено по сравнению с нормой, но не с показателями группы контроля. Повышенное содержание основного протективного иммуноглобулина адаптивного иммунитета IgG наблюдалось у 21 из 35 больных шизофренией.

У больных параноидной шизофренией установлено повышение основных маркеров системного воспалительного ответа: уровень С-реактивного белка, кортизола, а также провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8 и IFN- γ был существенно повышен по сравнению как с контрольной группой, так и с нормальными

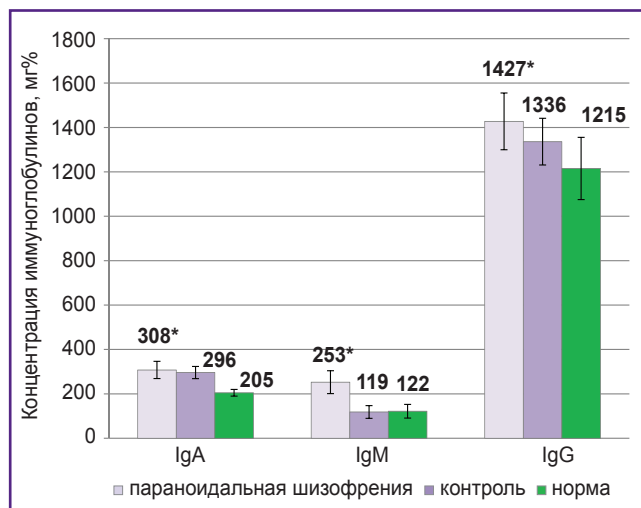


Рис. 1. Показатели концентрации иммуноглобулинов А, М, G у больных параноидной шизофренией (n=35), в контрольной группе (n=17) и у здоровых добровольцев (n=40); * — статистически значимые различия с нормой (p<0,05)

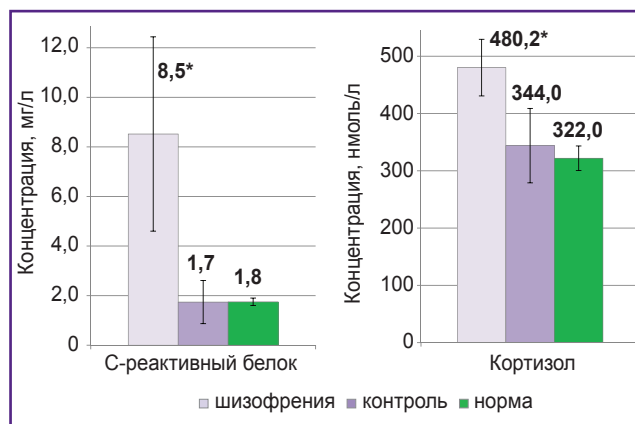


Рис. 2. Показатели концентраций С-реактивного белка и кортизола у больных шизофренией (n=35), в контрольной группе (n=17) и у здоровых добровольцев (n=40); * — статистически значимые различия с нормой (p<0,05)

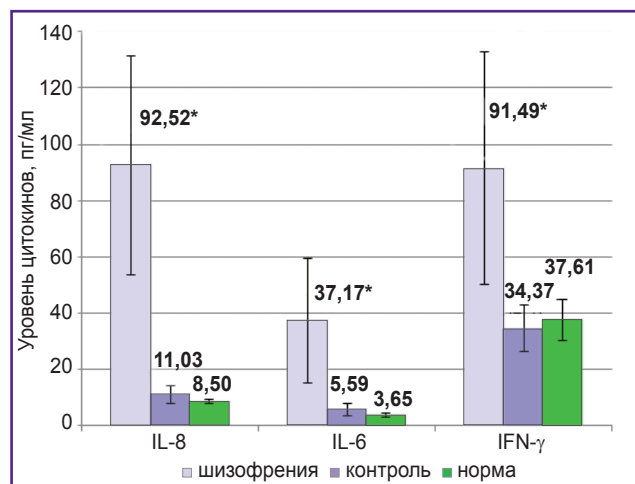


Рис. 3. Уровень цитокинов IL-8, IL-6, IFN- γ при шизофрении (n=35) по сравнению с контрольной группой (n=17) и показателями нормы (n=40); * — статистически значимые различия с нормой (p<0,05)

значениями (рис. 2, 3). Уровень IL-8 повышался в 27 из 35 случаев, IL-6 — в 26 из 35, IFN- γ — в 19 из 35 (p<0,05). Увеличение содержания гормона стресса и мощного противовоспалительного белка кортизола также было достоверным (см. рис. 2).

Таким образом, степень изменений изученных параметров воспаления и гуморального иммунитета у больных шизофренией свидетельствует о наличии у них активного системного воспаления, несмотря на проведенную терапию и достигнутый положительный клинический эффект.

Содержание нейротрофических факторов: NT-4, NGF- β и нейротропного фактора мозга (BDNF) в крови у больных шизофренией в среднем не отличалось от нормы, по-видимому, вследствие выраженной гетерогенности данных показателей. Так, уровень NT-4

был ниже нормы у 18 человек, у 8 был повышен и только у 9 человек соответствовал нормальным пределам. Повышение уровня NGF-β свыше 15 пг/мл выявлено в четверти случаев (9 человек), в остальных случаях он соответствовал норме. Меньшую вариабельность проявлял уровень BDNF, который был повышен у 6 больных, снижен — в 7 случаях и в среднем по группе не отличался от нормы. При предварительном анализе установлено, что содержание NT-4 и NGF-β ассоциировано с уровнем провоспалительного цитокина IL-6: при значительном повышении содержания IL-6 оказался увеличен и уровень данных нейротрофинов (рис. 4). Требуются дальнейшие исследования, чтобы выяснить, с каким иммунологическим и воспалительным профилем и клиническим фенотипом ассоциируется изменение содержания сывороточного уровня BDNF и других нейротрофинов у больных шизофренией и с чем это связано.

Анализ мировой литературы показал, что исследования, в которых бы у больных шизофренией проводилась многофакторная оценка уровня медиаторов иммунитета в сочетании с параметрами системного воспаления, а также нейротрофическими факторами, до сих пор отсутствуют [1]. По данным работы

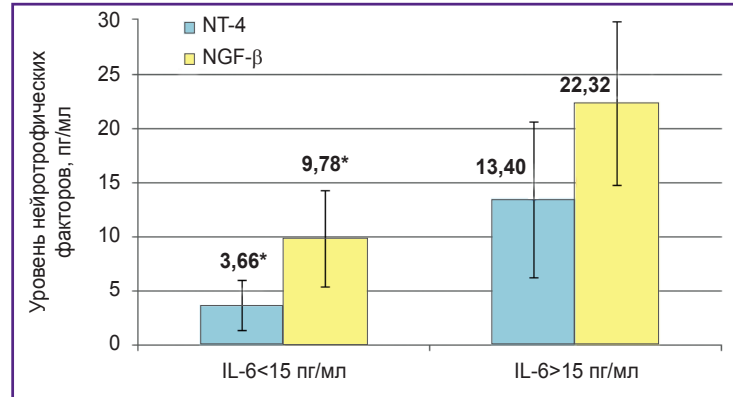


Рис. 4. Уровень нейротрофических факторов NT-4 и NGF-β при шизофрении в зависимости от уровня IL-6; * — статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$)

[13], при шизофрении отмечается повышение сывороточного уровня маркеров активации нейтрофилов (лейкоцитарной эластазы, α1-протеиназного ингибитора), коррелирующее с активностью заболевания. При этом у больных с непсихотическими психическими расстройствами аналогичные изменения уровня маркеров активации нейтрофилов отмечаются лишь в половине случаев [14]. А.М. Заботиной и соавт. при изучении уровня цитокинов IL-6, IL-1β и TGF-β у боль-

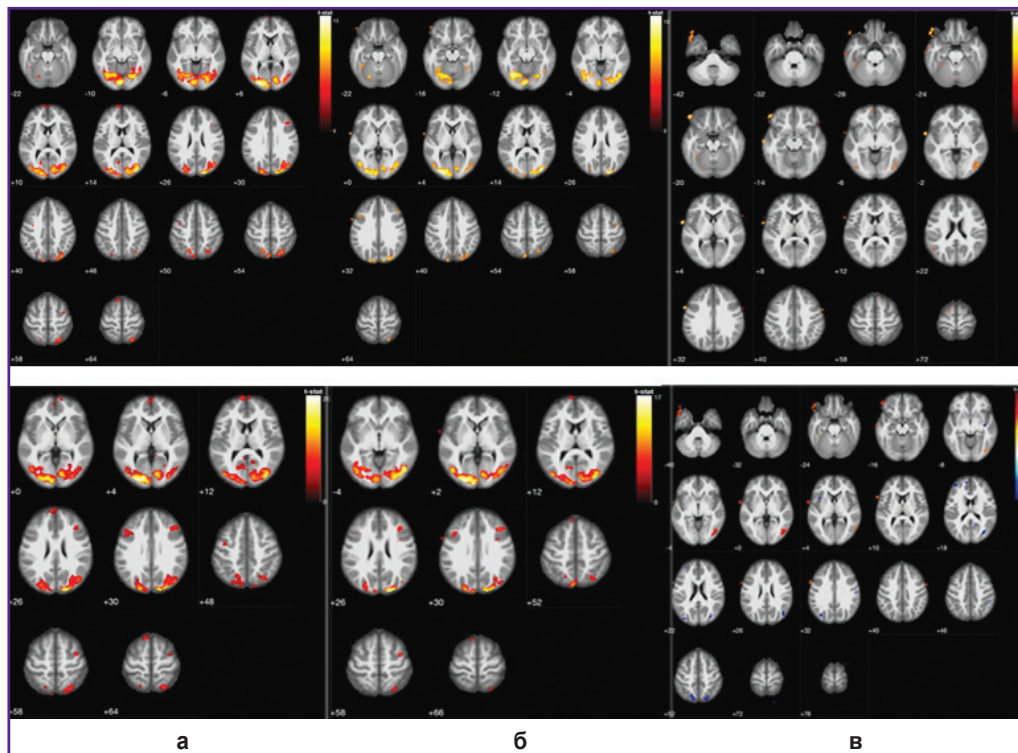


Рис. 5. Индивидуальные статистические карты, нанесенные на шаблонное T1-взвешенное изображение Парадигма со зрительными стимулами, сравнение с учетом анализа физиологических показателей (сверху) и в рамках экспериментальной парадигмы (снизу): а — сравнение нейтральных стимулов с состоянием покоя; б — сравнение лично-значимых стимулов с состоянием покоя; в — сравнение нейтральных и лично-значимых стимулов; $p < 0,05$ с поправкой на множественные сравнения

ных шизофренией при первом психотическом эпизоде обнаружено повышение содержания указанных белков [15]. Уровень нейротрофических факторов BDNF, NGF-β, NT-4 при шизофрении отечественными и зарубежными авторами в последние годы комплексно не оценивался.

Следует отметить, что выявленные иммунологические изменения у пациентов отмечались вне зависимости от длительности и характера применявшейся антипсихотической терапии, однако они были связаны с фазой болезни и типом клинической динамики, что свидетельствует об ассоциации нарушений иммунитета с патогенетическими механизмами заболевания.

Исследование архитектуры нейросетевой активности при восприятии лично-значимых стимулов пациентами. Экспертный анализ физиологических показателей с помощью МРТ-совместимого полиграфа позволил выявить для каждого испытуемого эмоциональную или нейтральную реакцию на предъявляемые стимуляции. На рис. 5 приведены примеры статистических карт активностей головного мозга человека, полученных в ходе анализа/отсутствия анализа этих состояний (т.е. с учетом и без учета данных томографа) в рамках используемой парадигмы. В таблице приведена анатомическая привязка полученных активностей.

Нейросети головного мозга индивидуального испытуемого, выявленные при попарном сравнении заданных условий (нейтральные лично-значимые стимулы между собой и относительно состояния условного покоя — restingstate) с учетом или без учета данных МРТ-совместимого полиграфа (тест Стьюдента, $p < 0,05$ с поправкой на множественные сравнения)

Использование данных	Условия сравнения		
	Нейтральные стимулы относительно покоя	Лично-значимые стимулы относительно покоя	Лично-значимые стимулы относительно нейтральных
С учетом данных с полиграфических каналов	L. middle occipital gyrus R. superior occipital gyrus L. precuneus L. superior parietal lobule L. superior frontal gyrus L. calcarine gyrus L. superior medial gyrus L. IFG (p. triangularis) R. middle frontal gyrus L. cerebellum (VI) L. precentral gyrus L. superior occipital gyrus R. fusiform gyrus	L. inferior occipital gyrus L. fusiform gyrus L. cerebellum (crus 1) R. middle occipital gyrus R. superior occipital gyrus R. inferior temporal gyrus L. precuneus L. cuneus L. middle occipital gyrus R. superior parietal lobule R. fusiform gyrus L. cerebellum (VI) R. middle frontal gyrus L. IFG (p. triangularis) R. IFG (p. triangularis)	R. inferior temporal gyrus L. inferior occipital gyrus R. precentral gyrus L. mid orbital gyrus L. superior frontal gyrus L. middle temporal gyrus L. cerebellum (VI) L. superior medial gyrus R. IFG (p. opercularis) L. cerebellum (crus 1) L. superior medial gyrus L. inferior temporal gyrus Cerebellar vermis
Без учета данных с полиграфических каналов	L. superior occipital gyrus R. superior occipital gyrus R. middle occipital gyrus L. superior frontal gyrus R. middle frontal gyrus L. superior medial gyrus R. superior medial gyrus Precentral gyrus L. middle frontal gyrus L. precuneus R. calcarine R. precuneus	L. calcarine R. superior occipital gyrus R. inferior temporal gyrus R. middle frontal gyrus L. superior medial gyrus L. inferior frontal gyrus L. superior occipital gyrus R. inferior frontal gyrus	R. IFG (p. triangularis) L. hippocampus L. IFG (p. triangularis) L. fusiform gyrus R. middle occipital gyrus L. middle frontal gyrus R. putamen L. superior occipital gyrus R. superior occipital gyrus L. middle occipital gyrus R. postcentral L. insula L. superior frontal gyrus R. precuneus L. superior medial gyrus R. cerebellum (VI) R. supramarginal gyrus L. superior occipital gyrus R. inferior frontal gyrus R. calcarine

Из данных таблицы следует, что учет показателей полиграфических каналов приводит к коррекции роли распределенных систем нейросетей, участвующих в восприятии нейтральных и личностно-значимых стимулов. Например, при сравнении условия восприятия личностно-значимых стимулов относительно покоя с учетом данных полиграфии наблюдается активация нейросетей в области ассоциативных зон левого *cuneus* и *precuneus*, в области венстролатерального префронтального кортекса обоих полушарий, ответственных за рабочую память и процессы сознания. При восприятии личностно-значимых стимулов по отношению к нейтральным наблюдается активация нейросетей в области *I. superior frontal gyrus*, ответственной за самосознание человека, и в областях правого и левого полушарий *superior medial gyrus*, отвечающих за исполнительные функции головного мозга (данные получены с учетом оценки личностной значимости стимулов с помощью полиграфии). Тем не менее стоит отметить, что без использования полиграфических данных при сравнении личностно-значимых стимулов по отношению к нейтральным выявляется активация в лимбических системах *I. hippocampus*, *g. precuneus*, *g. putamen*, а также обширные зоны активации во фронтальных районах. Таким образом, применение метода МРТ-совместимой полиграфии, с одной стороны, позволяет сформировать выборку фМРТ-сигналов для статистического анализа на основе объективной оценки реакций физиологических систем организма на предъявление личностно-значимых стимулов, с другой стороны, наличие или отсутствие физиологической реакции на личностно-значимые стимулы может говорить о разной степени поражения лимбической системы человека. Предложенный дополнительный метод МРТ-совместимой полиграфии показывает свою перспективность для оценки активации нейросетей, принимающих участие в процессах восприятия личностно-значимой (эмоциональной) информации.

Заключение

Исследования, в которых проводилась бы многофакторная оценка нейрофизиологических показателей, уровня медиаторов иммунитета в сочетании с параметрами системного воспаления, а также нейротрофическими факторами, до сих пор отсутствовали. Данная работа на ее первом этапе позволила получить новые значимые данные о нейрофизиологических изменениях, особенностях цитокинового профиля и характере основных изменений иммунного ответа при шизофрении.

Полученные первичные результаты по визуализации архитектуры коннектома при восприятии личностно-значимых стимулов с применением МРТ-совместимой полиграфии позволяют предположить перспективность данного подхода для объективной оценки восприятия личностно-значимой информации, формирования выборки фМРТ-сигналов с целью ста-

тистического анализа. На следующем этапе работы планируется комплексный анализ нейрофизиологических и иммунологических данных на индивидуальном и групповом уровнях.

Финансирование исследования. Работа выполнена при поддержке Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» (НИР «Иммуногенетические стратегии диагностики и терапии шизофрении», приказ №1604 от 5 июля 2018 г.), при частичной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований: грант 17-29-02518 офи_м («Нейроиммунологический статус и особенности базовых когнитивно-эффективных архитектур головного мозга в норме и у больных шизофренией») и грант 18-29-23020 мк («Исследование функциональной архитектуры нейросетей головного мозга человека в состоянии покоя как базовой модели низкоэнергетических информационных процессов сознания»).

Конфликт интересов отсутствует.

Литература/References

1. 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. 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.
2. Howes O.D., McCutcheon R. Inflammation and the neural diathesis-stress hypothesis of schizophrenia: a reconceptualization. *Transl Psychiatry* 2017; 7(2): e1024–e1024, <https://doi.org/10.1038/tp.2016.278>.
3. Jacob A., Cohen S., Alavi A. Abnormal brain circuitry and neurophysiology demonstrated by molecular imaging modalities in schizophrenia. *J Alzheimers Dis Parkinsonism* 2013; 3: 114, <https://doi.org/10.4172/2161-0460.1000114>.
4. 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>.
5. 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>.
6. 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>.
7. Downar J., Crawley A.P., Mikulis D.J., Davis K.D. A multimodal cortical network for the detection of changes in the sensory environment. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 3(3): 277–283, <https://doi.org/10.1038/72991>.
8. Bechter K. Updating the mild encephalitis hypothesis of

schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 42: 71–91, <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.06.019>.

9. Kinney D.K., Hintz K., Shearer E.M., Barch D.H., Riffin C., Whitley K., Butler R. A unifying hypothesis of schizophrenia: abnormal immune system development may help explain roles of prenatal hazards, post-pubertal onset, stress, genes, climate, infections, and brain dysfunction. *Med Hypotheses* 2010; 74(3): 555–563, <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.09.040>.

10. Müller N., Weidinger E., Leitner B., Schwarz M.J. The role of inflammation in schizophrenia. *Front Neurosci* 2015; 9: 372, <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00372>.

11. Vita A., Minelli A., Barlati S., Deste G., Giacomuzzi E., Valsecchi P., Turrina C., Gennarelli M. Treatment-resistant schizophrenia: genetic and neuroimaging correlates. *Front Pharmacol* 2019; 10: 402, <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00402>.

12. Ushakov V.L., Malakhov D.G., Orlov V.A., Kartashov S.I., Kholodny Y.I. Research of neurocognitive mechanisms of revealing of the information concealing by the person. *Advances in Intelligent Systems and Computing* 2018; 310–315, https://doi.org/10.1007/978-3-319-99316-4_41.

13. Зозуля С.А., Олейчик И.В., Андросова Л.В., Отман И.Н., Сарманова З.В., Столярков С.А., Бизяева А.С., Юнилайнен О.А., Ключник Т.П. Мониторинг течения эндогенных психозов по иммунологическим показателям. *Психическое здоровье* 2017; 15(1): 11–18. Zozulya S.A.,

Oleichik I.V., Androsova L.V., Otman I.N., Sarmanova Z.V., Stolyarov S.A., Bizyaeva A.S., Yunilainen O.A., Klyushnik T.P. Monitoring trend of endogenous psychoses by immunological parameters. *Psikhicheskoe zdorov'e* 2017; 15(1): 11–18.

14. Ключник Т.П., Андросова Л.В., Зозуля С.А., Отман И.Н., Никитина В.Б., Ветлугина Т.П. Сравнительный анализ воспалительных маркеров при эндогенных и непсихотических психических расстройствах. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии* 2018; 2(99): 64–69. Klyushnik T.P., Androsova L.V., Zozulya S.A., Otman I.N., Nikitina V.B., Vetlugina T.P. Comparative analysis of inflammatory markers in endogenous and non-psychotic mental disorders. *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii* 2018; 2(99): 64–69.

15. Заботина А.М., Белинская М.А., Журавлев А.С., Насырова Р.Ф., Сосин Д.Н., Ершов Е.Е., Тараскина А.Е., Крупицкий Е.М. Влияние полиморфных вариантов ГЭ6311 и ГЭ6313 гена рецептора серотонина 2А (HTR2A) на уровень его мРНК и белка в лейкоцитах периферической крови при терапии антипсихотиками. *Цитология* 2018; 60(5): 381–389. Zobotina A.M., Belinskaya M.A., Zhuravlev A.S., Nasyrova R.F., Sosin D.N., Ershov E.E., Taraskina A.E., Krupitsky E.M. Serotonin 2A receptor (HTR2A) gene polymorphisms RS6311 and RS6313 modulate mRNA and protein expression in peripheral blood leukocytes during antipsychotic administration. *Tsitologiya* 2018; 60(5): 381–389.