

ВЕРБАЛЬНАЯ БЕГЛОСТЬ НА НАЧАЛЬНЫХ ЭТАПАХ ШИЗОФРЕНИИ: СТРУКТУРНЫЕ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ

М.В. Алфимова¹, И.С. Лебедева¹, А.Н. Томышев¹, Т.А. Ахадов²,
Н.А. Семенова^{2,3}, А.Н. Помыткин¹, В.Г. Каледа¹

¹ ФГБНУ НЦПЗ, ² Институт неотложной детской хирургии и травматологии
Департамента здравоохранения г. Москвы,
³ Институт химической физики им. Н.Н.Семенова

Вербальная беглость (ВБ) представляет собой способность быстро извлекать слова из ментального лексикона в соответствии с определенным правилом – принадлежностью к заданной семантической категории (семантическая, или категориальная, ВБ) или начинающихся на определенную букву (фонетическая ВБ). Оба вида ВБ являются многокомпонентными с точки зрения задействованных психических процессов. В первую очередь задачи на ВБ адресованы регуляторно-исполнительным функциям, связанным с лобной корой, поскольку генерация ряда слов требует создания стратегии их поиска в памяти, удержания инструкции, торможения повторений и неподходящих слов, а также переключения между субкатегориями. Кроме того, показатели ВБ отражают структуру и объем ментального лексикона, а также скорость обработки информации. Семантическая беглость в меньшей степени, чем фонетическая, связана с регуляторно-исполнительными процессами и в большей – с семантическими [1, 6, 19].

Нарушения ВБ являются одной из ключевых характеристик когнитивного дефицита при шизофрении. Они ярко выражены уже в момент манифестации психоза, и по ним в существенной степени можно судить об общем уровне когнитивного функционирования пациента [5, 19]. У больных шизофренией нарушены и регуляторная и семантическая составляющие ВБ [3, 20], при этом продуктивность семантической ВБ снижена значительно [19]. Более того, недавно проведенные масштабные исследования продрома шизофрении показали, что оценка семантической беглости является индикатором последующего развития заболевания у лиц из группы высокого клинического риска [9]. Ввиду этого представляет интерес изучение сопряжения нарушений ВБ со структурно-морфологическим субстратом, в первую очередь, серым веществом головного мозга на ранних этапах шизофрении, поскольку оно может

пролить свет на важнейшие патофизиологические процессы, лежащие в основе развития болезни. Наличие структурной патологии головного мозга как до манифестации психоза, так и на начальном этапе заболевания [11, 18] позволяет предположить существование подобных взаимосвязей. На основании данных функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) [38] и изучения больных с локальными поражениями мозга [6] можно было бы ожидать корреляций ВБ, в первую очередь, со структурными особенностями левой префронтальной коры. Однако проведенные к настоящему времени работы не выявили подобных закономерностей у больных с первым эпизодом и в продроме заболевания. Корреляции ВБ с параметрами серого вещества были обнаружены в целом ряде областей височных, теменных, прецентральных и поясных отделов правого или левого полушарий [18, 21, 27]. Подобные результаты, возможно, отражают специфику организации церебральных процессов, обеспечивающих выполнение задачи на ВБ пациентами с недавним началом болезненного процесса, и требуют дальнейшего анализа.

Дополнительную информацию о том, какие патофизиологические процессы лежат в основе предиктивной способности семантической ВБ, может дать изучение ее взаимоотношений с функциональными показателями. На уровне нейрофизиологических маркеров когнитивной деятельности таким общепринятым индикатором является волна P300 слуховых связанных с событиями потенциалов [35]. Снижение амплитуды и увеличение латентности P300 неоднократно описаны при шизофрении [4, 29], в том числе у больных с первым эпизодом [32]. Кроме того, показано, что изменения P300 у лиц из группы высокого клинического риска шизофрении, так же, как и снижение семантической ВБ, могут служить индикатором последующей манифестации

психоза [35]. Однако вопрос о связях между ВБ и P300 в начале развития заболевания остается мало исследованным.

Перед настоящей работой были поставлены следующие **задачи**: 1) выявить связи между вербальной беглостью и особенностями серого вещества мозга у больных, находящихся на начальных этапах шизофрении, 2) оценить корреляции вербальной беглости с параметрами волны P300.

Материал и методы

Исследование осуществляли в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации). Исследование было одобрено Этическим комитетом НЦПЗ. Все испытуемые подписали добровольное информированное согласие на участие в нем.

Объект исследования

В исследование включали больных, страдающих юношеской приступообразной шизофренией (код диагноза F20 согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра), с длительностью болезненного процесса не более 5 лет, перенесших первый или повторный психотический приступ. Критериями исключения при отборе испытуемых были соматические заболевания в состоянии обострения, наркотическая или алкогольная зависимость, тяжелые нейроинфекционные заболевания или черепно-мозговые травмы с потерей сознания более 5 мин в анамнезе, возраст младше 16 и старше 28 лет, леворукость.

Больные находились на стационарном или амбулаторном лечении в клинике ФГБНУ НЦПЗ и получали индивидуально подобранную антипсихотическую терапию. Большинство больных (в т.ч. все, прошедшие МРТ) были обследованы на этапе становления ремиссии или в ремиссии. Психологическое, нейрофизиологическое и МРТ обследования каждого испытуемого проводили в один и тот же день или с интервалом в один день.

Выборка включала 30 больных мужчин (средний возраст $22,8 \pm 3,3$ года) и 24 психически здоровых мужчины (контроль, средний возраст $21,9 \pm 2,8$ года; межгрупповые различия по возрасту отсутствовали, $t=1,06$, $p=0,29$). Выраженность позитивных и негативных симптомов по Шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) у больных составила 14,4 (6,0) и 17,9 (4,6) баллов соответственно; суммарная оценка по шкале PANSS – 66,6 (16,6) баллов. Из этой выборки у 14 больных (средний возраст $22,4 \pm 3,3$ года) и 17 здоровых (средний возраст $23,4 \pm 2,6$ года; межгрупповые различия по возрасту отсутствовали, $t=0,91$, $p=0,37$), помимо нейропсихологического и нейрофизиологического обследования, была проведена также структурная МРТ.

Оценка вербальной беглости. В выборке, прошедшей МРТ, испытуемым предлагали задачи на семантическую (категории «животные» и «мужские имена») и фонетическую (буквы к, п, р) вербальную беглость. На генерацию слов для каждой категории (буквы) давали 1 минуту. При подсчете результата исключали слова, названные повторно или не соответствующие инструкции. Из названий животных исключали, кроме того, субкатегории, как например слова «рыбы» или «птицы». Показателем ВБ служило суммарное количество верно названных слов обеих категорий (трех букв). Для исследования связи между семантической беглостью и компонентом P300 использовали количество слов, принадлежащих к категории животные.

Магнитно-резонансная томография. Подробно процедура обследования и анализа данных МРТ описана нами ранее [2]. Структурная МРТ была реализована на 3T PhillipsAchieva томографе (Голландия). Было проведено изотропное T1-взвешенное сканирование с покрытием всей головы. Использовалась последовательность турбо-полевого эхо: TR 8,2 мс, TE 3,7 мс, угол поворота 8 градусов (средний), поле обзора (FOV) 240 мм, размер воксела $0,83 \times 0,83 \times 1,0$ мм. T1 – взвешенные изображения были обработаны в пакете FreeSurfer (версия 5.3.0, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) для получения детальных анатомических реконструкций каждого испытуемого. Далее были реконструированы модели кортикальных поверхностей и определены показатели толщины коры и ее объема.

Регистрация связанных с событиями потенциалов проводилась в стандартной слуховой парадигме oddball с вероятностью предъявления целевого стимула (тон, частота 2 кГц, интенсивность 60 дБ) – 0,2 и нецелевого (тон, частота 1 кГц, интенсивность 60 дБ) – 0,8. Стимулы подавали бинаурально, с частотой раз в две секунды, в квазислучайном порядке. Общее число целевых стимулов составляло 30. Межстимульный интервал варьировал в диапазоне 20%. Испытуемые, с закрытыми глазами, должны были нажимать большим пальцем ведущей руки на кнопку в ответ на целевой стимул и игнорировать нецелевой. Перед каждым обследованием проводилась обучающая серия. Компонент P300 выделялся как наибольшая позитивная волна в интервале 280–450 мс. В данной работе анализировали величины амплитуд и латентных периодов волны P300 на целевой стимул в 12 отведениях (F7, F3, F4, F8, T3, C3, CZ, C4, T4, P3, PZ, P4).

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 10.0 и статистического пакета, встроенного в FreeSurfer. Оценки вербальной беглости и параметры P300 были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для межгрупповых сравнений по оценкам ВБ использовали t-тест Стьюдента; в случае получения значимых различий ($p < 0,05$ для

всех видов анализа) использовали поправку Бонферрони на множественность сравнений.

Корреляции между ВБ и анатомическими показателями анализировали отдельно в группах пациентов и здоровых испытуемых методом поверхностно-базированной морфометрии. Для этого рассчитывали общие линейные модели для каждой вершины коры (с использованием статистического пакета, встроенного в FreeSurfer). Корректировку на множественность сравнения осуществляли с помощью кластерной симуляции Монте-Карло с 10 000 перестановками. Кластерный уровень значимости (cluster-wise probability, CWP) устанавливали равным 0,05. Дополнительно, уровень значимости корректировали на количество анализируемых нейрокогнитивных параметров (семантическая и фонетическая ВБ) по методу Бонферрони.

Статистический анализ P300 проводили с помощью двухфакторного дисперсионного анализа (2 X 12 ANOVA) для повторных измерений. В качестве зависимых переменных в первую модель вводили показатели латентности в 12 отведениях, во вторую – показатели амплитуды. В обоих случаях межгрупповым фактором служил диагноз, внутригрупповым – отведение. Данные проверяли на сферичность и при необходимости проводили коррекцию уровня значимости с помощью поправки Гринхауза-Гайссера ($p_{GG-corrected}$). Для post-hoc сравнений использовали тест Ньюмана-Кеулса.

Оценку связей между семантической ВБ и параметрами P300 осуществляли в два этапа. На первом вычисляли корреляции Пирсона между семантической ВБ и параметрами волны P300. Затем параметры P300, скоррелированные с ВБ на уровне $p < 0,05$ без коррекции на множественность сравнений, вместе с

общей оценкой PANSS вводили в уравнение множественной линейной регрессии в качестве предикторов ВБ. Использовали обратный пошаговый регрессионный анализ.

Результаты

Больные и здоровые имели сходные показатели фонетической беглости. По семантической беглости они несколько отставали от здоровых, но различия не достигали статистической значимости (табл. 1). В группе больных количество названных животных отрицательно коррелировало с общей выраженностью симптоматики и оценками позитивных и негативных симптомов (во всех случаях $p < 0,01$).

У больных не выявлено корреляций между показателями семантической и фонетической ВБ и структурной МРТ. В контрольной группе фонетическая ВБ положительно коррелировала с толщиной серого вещества двух кластеров коры в левом полушарии и с объемом серого вещества трех кластеров коры в левом и правом полушариях (табл. 2).

Общий эффект диагноза на параметры волны P300 был значим и для латентности ($F=7,30$, $p=0,010$, размер эффекта $\eta^2=0,15$) и для амплитуды ($F=5,93$, $p=0,019$, $\eta^2=0,12$). Унивариантный анализ показал увеличение у больных латентности волны, наиболее выраженное в центральных и теменно-височных регионах обоих полушарий, и снижение ее амплитуды, достигающее порога достоверности в правой гемисфере (табл. 3). Эффект отведения также был значим (для латентности, $F=2,94$, $p_{GG-corrected}=0,007$, $\eta^2=0,06$; для амплитуды, $F=38,38$, $p_{GG-corrected}=0,000$, $\eta^2=0,48$). И у больных, и у здоровых волна была наиболее выражена в отведении Pz. При этом эффект отведения на амплитуду оказался достоверным в

Таблица 1

Средние значения (стандартные отклонения) показателей вербальной беглости в группах больных шизофренией и здоровых и результаты межгруппового сравнения

Проба	Больные	Здоровые	Межгрупповые различия
Группы МРТ, семантическая ВБ	35,1 (7,8)	39,2 (8,4)	T=1,42; p=0,17
Группы МРТ, фонетическая ВБ	42,0 (11,6)	42,1 (7,2)	T=0,02; p=0,99
Группы P300, семантическая беглость (животные)	18,3 (5,7)	20,8 (5,8)	T=1,56; p=0,12

Таблица 2

Кластеры корреляций между фонетической вербальной беглостью и показателями толщины и объема серого вещества коры в группе здоровых испытуемых

Показатель	Кластер №	Локализация по атласу R.S.Desikan и соавт. [13]	CWPa
Левое полушарие, толщина коры	1	Ростральная и каудальная часть средней лобной извилины, верхняя лобная извилина	0.0001
	2	Клин, шпорная борозда	0.0021
Левое полушарие, объем коры	3	Клин, шпорная борозда	0.0006
	4	Прецентральная и постцентральная извилины	0.0193
Правое полушарие, объем коры	5	Каудальная и ростральная часть средней лобной извилины, верхняя лобная и постцентральная извилины	0.0112

Примечания: ^a – приведены значения CWP, полностью скорректированные на множественность сравнений.

Средние значения (стандартные отклонения) латентности и амплитуды волны P300 в группах больных шизофренией и здоровых

Отведение	Латентность P300		Амплитуда P300	
	Больные	Здоровые	Больные	Здоровые
F3	372 (32)	356 (30)	5,56 (3,50)	7,06 (3,31)
F4	370 (32)	350 (28)*	5,54 (2,89)	7,88 (2,98)*
F7	365 (38)	343 (35)	4,25 (2,36)	5,63 (3,11)
F8	355 (34)	337 (29)	4,16 (1,75)	6,65 (3,19)**
C3	370 (34)	348 (37)*	7,06 (2,92)	8,12 (3,50)
Cz	365 (34)	342 (31)*	7,83 (2,23)	9,42 (4,22)
C4	364 (30)	340 (26)**	7,07 (2,06)	9,30 (3,26)**
T3	370 (33)	347 (41)*	4,82 (1,99)	6,07 (2,37)
T4	365 (35)	343 (33)*	2,00 (0,41)	2,72 (0,61)*
P3	367 (31)	342 (34)*	7,51 (2,44)	8,88 (3,18)
Pz	367 (32)	337 (24)*	8,30 (2,48)	10,56 (4,24)*
P4	364 (31)	339 (29)**	7,50 (2,27)	10,17 (4,23)*

Примечания: * – достоверность различий между больными и здоровыми на уровне $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$. Поскольку в ANOVA были включены лица только с полными данными, численность группы больных в этом анализе составила 24 человека, здоровых – 20 человек.

обеих группах (больные, $F=22,48$, $p_{GG-corrected}=0,000$, $\eta^2=0,49$; здоровые, $F=17,30$, $p_{GG-corrected}$, $\eta^2=0,48$), а на латентность ни в одной из них. Согласно критерию Ньюмана-Кеулса, в группе больных отличия амплитуды P300 в Pz от амплитуды волны в других отведениях были значимыми в лобных и височных регионах ($p < 0,001$), а в группе здоровых во всех, за исключением Cz ($p < 0,05$).

Корреляционный анализ семантической беглости с параметрами P300 в группе контроля выявил ее пограничную положительную связь с амплитудой P300 в левом лобном отведении ($r=0,44$, $p=0,048$). У больных ВБ слабо отрицательно коррелировала с латентностью P300 в отведении F4 ($r=-0,40$, $p=0,033$) и положительно с амплитудой P300 в T3 ($r=0,39$, $p=0,031$), T4 ($r=0,38$, $p=0,049$) и P4 ($r=0,37$, $p=0,047$). Регрессионный анализ показал, что при учете выраженности симптоматики значимыми предикторами семантической вербальной беглости являются показатели латентности P300 в отведении F4 ($\beta=-0,39$, $t=3,09$, $p=0,005$) и амплитуды в T4 ($\beta=0,52$, $t=4,04$, $p=0,0006$).

Обсуждение

Мы не выявили значимых отличий больных от здоровых ни по семантической, ни по фонетической вербальной беглости, что свидетельствует об относительной сохранности психической деятельности молодых пациентов на этапе ремиссии. Однако общий паттерн результатов, указывающий на некоторое снижение семантической беглости у больных, сходен с литературными данными [19].

У больных показатели вербальной беглости не коррелировали с объемом и толщиной коры, но были связаны с латентностью и амплитудой P300. У здоровых фонетическая беглость коррелировала с объемом и толщиной коры в передних регионах обоих полушарий (верхней и средней лобных, прецентральной извилинах, с распространением на область постцентральной извилины левого полу-

шария) и в каудальных левого (в области клина). Корреляции ВБ с P300 в этой группе были слабыми.

Качественный и количественный анализ обобщенных данных о больных с локальными поражениями мозга [6] и функциональной МРТ здоровых людей [38] указывает на важную роль в выполнении задач на фонетическую и семантическую вербальную беглость передних отделов мозга, с фокусом в нижней и средней лобных извилинах левого полушария. При этом обладая высокой чувствительностью к поражению лобных долей, задачи на беглость характеризуются низкой специфичностью, поскольку вовлекают активацию и других зон мозга, таких как височная кора, передняя поясная кора и предклинье, преимущественно в левом полушарии. Данные о связи между задачами на вербальную беглость и морфометрическими показателями, полученными с помощью структурной МРТ, пока малочисленны и менее однозначны. Так, мета-анализ корреляций ВБ с различными отделами префронтальной коры у здоровых показал близкий к нулевому размер эффекта [40]. В то же время результаты отдельных исследований лиц из общей популяции, как правило, указывают на связь между вербальной беглостью и параметрами серого вещества в области средней и нижней лобных извилин и в височных структурах, с некоторыми плохо воспроизводимыми различиями между коррелятами двух видов беглости [14, 17, 28, 33, 41]. При этом для фонетической беглости нередко выявляется дополнительная связь с верхне-лобными и парацентральными отделами, что объясняют большей нагрузкой фонетической задачи на структуры, имеющие отношение к артикуляции [17, 31, 41]. Полученные нами в группе здоровых данные перекликаются с этими результатами и подтверждают важную роль структурных особенностей префронтальной коры, «отвечающих» за когнитивный контроль, а также сенсорных и моторных областей левого полушария, связанных с артику-

ляцией, в фонетической беглости. Нами в группе здоровых выявлена также корреляция показателя фонетической беглости с вторичной зрительной корой (область клина в левом полушарии). Активацию области клина при выполнении задач на ВБ обычно объясняют тем, что на поздних стадиях генерации слов, когда продуктивность падает, люди могут использовать в качестве стратегии извлечения нужных лексических единиц зрительное воображение [16, 37]. Отметим, что ранее в этой же группе здоровых мужчин мы обнаружили аналогичную корреляцию объема области клина со временем называния цветов в тесте Струпа, то есть в отсутствие необходимости привлекать зрительное воображение [2]. В обоих случаях от структурных особенностей этой области коры зависело быстрое извлечение лексических единиц из памяти. Опосредуют ли эти связи разные для разных задач или один и тот же когнитивный процесс еще предстоит установить.

При изучении корреляций ВБ с показателями объема и толщины коры в когортах больных шизофренией большинство авторов, как и мы, не обнаружили значимых взаимосвязей как в группах с разной длительностью заболевания [7, 14, 21, 26, 39], так и у пациентов с первым эпизодом [21]. В одной из работ при изучении больных широкого возрастного диапазона найдены корреляции семантической беглости с объемом префронтальных отделов [8], а в другой [18] у больных с первым эпизодом – с толщиной коры в левой межтеменной борозде, а также правой фузиформной и прецентральной извилинах; причем толщина коры в прецентральной извилине коррелировала также с фонетической беглостью. Кроме того, D.Geisler и соавт. [15] показали, что структурные аномалии мозга в группе пациентов, характеризующихся преимущественно снижением ВБ, отличаются от таковых в группах с другими ведущими когнитивными нарушениями. Возможно, что отсутствие корреляций морфометрических и ВБ параметров при шизофрении связано с фактом вариабельности процессов патологического характера или/и стратегий компенсации нарушений. В группе молодых людей это, кроме того, может быть следствием неравномерности созревания релевантных зон коры, поскольку показано, что связи между толщиной коры и вербальной беглостью меняются от детского к взрослому возрасту [31]. Не исключено также, что показатели ВБ у больных отражают в существенной мере обратимое функциональное состояние корковых зон и в гораздо меньшей степени – их структурные аномалии. Отметим, что наши пациенты характеризовались снижением объема и толщины коры преимущественно в лобных и височных отделах правого полушария, тогда как в левом полушарии снижение объема отмечалось в медиальной лобной коре [2]. Таким образом, параметры серого вещества в таких ключевых для ВБ зонах как левая префронтальная и височная кора оставались у них сохраненными.

В согласии с данными мета-анализа аномалий P300 у больных с первым эпизодом [32] изученная нами группа пациентов характеризовалась снижением амплитуды и увеличением латентности P300. При этом значительное снижение амплитуды имело место в правом полушарии, хотя общие закономерности топографии P300 у больных сохранялись. Снижению семантической ВБ соответствовало уменьшение амплитуды P300 в отведении T4 и увеличение латентности в отведении F4. Кортикальными проекциями этих отведений являются средневисочная и среднелобная извилины правого полушария соответственно [23]. Подчеркнем, что хотя генераторы P300 широко распространены в мозге, исследования позволяют считать, что компонент P300 в теменных и височных отведениях отражает электрическую активность мозга в окружающей височно-теменной коре каждого полушария (в то время как фронтальный имеет собственный диполь) [25, 30]. Таким образом, выявленные нами корреляции указывают на связь нарушений семантической беглости пациентов с гипофункцией таких релевантных ВБ зон как лобные и височные отделы правого полушария.

Ранее сообщалось как об отсутствии у больных шизофренией корреляций между ВБ и P300 [22], так и о сопряженности между увеличением латентности P300 и снижением ВБ [34]. Связь между генерацией слов и латентностью P300 отмечена также у больных с локальными поражениями фронтальных отделов левого и правого полушарий [24] и у потребителей экстази [12], что, в совокупности с интерпретацией латентности P300 как индикатора скорости обработки стимула и ментальной скорости в целом [30], согласуется с представлениями о вкладе замедления психических процессов в снижение семантической беглости у больных шизофренией [36]. Что касается височных областей, важнейшая роль в процессах извлечения слов из ментального лексикона, особенно при выполнении задач на семантическую беглость, отводится височным регионам левого полушария [17]. Однако у больных шизофренией с первым эпизодом во время генерации слов отмечено снижение латеральной асимметрии активации фронтальных и височных регионов, связанных с речью [10]. Подобное снижение латерализации речевых функций, возможно, лежит в основе выявленных нами связей между ВБ и амплитудой P300 в височных отделах правой гемисферы. На основании представлений о значении волны P300 в разных отведениях [25, 30] можно предположить, что корреляции семантической беглости с параметрами P300 в правом лобном регионе и с амплитудой в правом височном отражают вклад различных когнитивных процессов в снижение ВБ больных: первый связан с ориентировкой внимания и психической скоростью, а второй – с процессами, имеющими отношение к доступу к семантической памяти.

В целом, проведенное исследование показало, что на начальных этапах шизофрении в период становления ремиссии или в состоянии ремиссии имеется лишь незначительное снижение семантической вербальной беглости, которое не обнаруживает связей с объемом и толщиной коры мозга, однако,

ассоциировано с гипофункцией лобных и височных регионов правого полушария.

Работа выполнена при поддержке грантом Российского Фонда Фундаментальных Исследований № 15-06-05758а.

ЛИТЕРАТУРА

- Алфимова М.В. Семантическая вербальная беглость: нормативные данные и особенности выполнения задания больными шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20, № 3. С. 20–25.
- Алфимова М.В., Томышев А.С., Лебедева И.С., Ахадов Т.А., Семенова Н.А., Ублинский М.В., Каледа В.Г. Управляющие функции, психическая скорость и толщина коры головного мозга в норме и на начальных этапах шизофрении // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П.Павлова. 2016. Т. 66. № 4. (в печати).
- Дроздова К.А., Рупчев Г.Е., Семенова Н.Д. Нарушение вербальной беглости у больных шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 2015. Т. 25. № 4. С. 9–19.
- Лебедева И.С. Нейрофизиологические маркеры нарушения когнитивных функций при шизофрении // Психиатрия. 2009. № 3. Т. 39. С. 48–57.
- Шмуклер А.Б., Семенкова Е.А. Возрастные особенности нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра на начальных этапах заболевания // Социальная и клиническая психиатрия. 2013. Т. 23. № 4. С. 19–23.
- Alvarez J.A., Emory E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review // Neuropsychol. Review. 2006. Vol. 16. P. 17–42.
- Antonova E., Kumari V., Morris R., Halari R., Anilkumar A., Mehrotra R., Sharma T. The relationship of structural alterations to cognitive deficits in schizophrenia: a voxel-based morphometry study // Biol. Psychiatry. 2005. Vol. 58. P. 457–467.
- Baaré W.F., Hulshoff Pol H.E., Hijman R., Mali W.P., Viergever M.A., Kahn R.S. Volumetric analysis of frontal lobe regions in schizophrenia: relation to cognitive function and symptomatology // Biol. Psychiatry. 1999. Vol. 45. P. 1597–1605.
- Becker H.E., Nieman D.H., Dingemans P.M., van de Fliert J.R., De Haan L., Linszen D.H. Verbal fluency as a possible predictor for psychosis // Eur. Psychiatry. 2010. Vol. 25. P. 105–110.
- Bleich-Cohen M., Hendlar T., Kotler M., Strous R.D. Reduced language lateralization in first-episode schizophrenia: an fMRI index of functional asymmetry // Psychiatry Res. 2009. Vol. 171. P. 82–93.
- Brent B.K., Thermenos H.W., Keshavan M.S., Seidman L.J. Gray matter alterations in schizophrenia high-risk youth and early onset schizophrenia: a review of structural MRI findings // Child. Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am. 2013. Vol. 22. P. 689–714.
- De Sola S., Tarancón T., Peña-Casanova J., Espadaler J.M., Langohr K., Poudevida S., Farré M., Verdejo-García A., de la Torre R. Auditory event-related potentials (P3) and cognitive performance in recreational ecstasy polydrug users: evidence from a 12-month longitudinal study // Psychopharmacology. 2008. Vol. 200. P. 425–437.
- Desikan R.S., Ségonne F., Fischl B., Quinn B.T., Dickerson B.C., Blacker D., Buckner R.L., Dale A.M., Maguire R.P., Hyman B.T., Albert M.S., Killiany R.J. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest // Neuroimage. 2006. Vol. 31. P. 968–980.
- Ehrlich S., Brauns S., Yendiki A., Ho B.C., Calhoun V., Schulz S.C., Gollub R.L., Sponheim S.R. Associations of cortical thickness and cognition in patients with schizophrenia and healthy controls // Schizophr. Bull. 2012. Vol. 38. P. 1050–1062.
- Geisler D., Walton E., Naylor M., Roessner V., Lim K.O., Charles Schulz S., Gollub R.L., Calhoun V.D., Sponheim S.R., Ehrlich S. Brain structure and function correlates of cognitive subtypes in schizophrenia // Psychiatry Res. 2015. pii: S0925-4927(15)30060-3. doi:10.1016/j.psychres.2015.08.008
- Golestanirad L., Das S., Schweizer T.A., Graham S.J. A preliminary fMRI study of a novel self-paced written fluency task: observation of left-hemispheric activation, and increased frontal activation in late vs. early task phases // Front. Hum. Neurosci. 2015. Vol. 9:113. doi: 10.3389/fnhum.2015.00113
- Grogan A., Green D.W., Ali N., Crinion J.T., Price C.J. Structural Correlates of Semantic and Phonemic Fluency Ability in First and Second Languages // Cerebral Cortex. 2009. Vol. 19. P. 2690–2698.
- Hatton S.N., Lagopoulos J., Hermens D.F., Scott E., Hickie I.B., Bennett M.R. Cortical thinning in young psychosis and bipolar patients correlate with common neurocognitive deficits // Int. J. Bipolar. Disord. 2013. Vol. 1: 3. doi: 10.1186/2194-7511-1-3
- Henry J.D., Crawford J.R. A meta-analytic review of verbal fluency deficits in schizophrenia relative to other neurocognitive deficits // Cogn. Neuropsychiatry. 2005. Vol. 10. P. 1–33.
- Juhász B.J., Chambers D., Shesler L.W., Haber A., Kurtz M.M. Evaluating lexical characteristics of verbal fluency output in schizophrenia // Psychiatry Res. 2012. Vol. 200. P. 177–183.
- Jung W.H., Jang J.H., Shin N.Y., Kim S.N., Choi C.H., An S.K., Kwon J.S. Regional brain atrophy and functional disconnection in Broca's area in individuals at ultra-high risk for psychosis and schizophrenia // PLoS One. 2012. Vol. 7: e51975. doi: 10.1371/journal.pone.0051975
- Kim M.S., Kang S.S., Youn T., Kang D.H., Kim J.J., Kwon J.S. Neuropsychological correlates of P300 abnormalities in patients with schizophrenia and obsessive-compulsive disorder // Psychiatry Res. 2003. Vol. 123. P. 109–123.
- Koessler L., Maillard L., Benhadid A., Vignal J.P., Felblinger J., Vespignani H., Braun M. Automated cortical projection of EEG sensors: Anatomical correlation via the international 10–10 system // NeuroImage. 2009. Vol. 46. P. 64–72.
- Lai C.L., Lin R.T., Liou L.M., Yang Y.H., Liu C.K. The role of cognitive event-related potentials in executive dysfunction // Kaohsiung J. Med. Sci. 2013. Vol. 29. P. 680–686.
- Li Y., Hu Y., Liu T., Wu D. Dipole source analysis of auditory P300 response in depressive and anxiety disorders // Cogn. Neurodin. 2011. Vol. 5. P. 221–229.
- Liao J., Yan H., Liu Q., Yan J., Zhang L., Jiang S., Zhang X., Dong Z., Yang W., Cai L., Guo H., Wang Y., Li Z., Tian L., Zhang D., Wang F. Reduced paralimbic system gray matter volume in schizophrenia: Correlations with clinical variables, symptomatology and cognitive function // J. Psychiatr. Res. 2015. Vol. 65. P. 80–86.
- Meijer J.H., Schmitz N., Nieman D.H., Becker H.E., van Amelsvoort T.A., Dingemans P.M., Linszen D.H., de Haan L. Semantic fluency deficits and reduced grey matter before transition to psychosis: a voxel wise correlational analysis // Psychiatry Res. 2011. Vol. 194. P. 1–6.
- Newman L.M., Trivedi M.A., Bendlin B.B., Ries M.L., Johnson S.C. The Relationship Between Gray Matter Morphometry and Neuropsychological Performance in a Large Sample of Cognitively Healthy Adults // Brain Imaging Behavior. 2007. Vol. 1. P. 3–10.
- Onitsuka T., Oribe N., Nakamura I., Kanba S. Review of neurophysiological findings in patients with schizophrenia // Psychiatry Clin. Neurosci. 2013. Vol. 67. P. 461–470.
- Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b // Clin. Neurophysiol. 2007. Vol. 118. P. 2128–2148.
- Porter J.N., Collins P.F., Muetzel R.L., Lim K.O., Luciana M. Associations between cortical thickness and verbal fluency in childhood, adolescence, and young adulthood // Neuroimage. 2011. Vol. 55. P. 1865–1877.
- Qiu Y.Q., Tang Y.X., Chan R.C., Sun X.Y., He J. P300 aberration in first-episode schizophrenia patients: a meta-analysis // PLoS One. 2014. Vol. 9: e97794. doi: 10.1371/journal.pone.0097794
- Roehrich-Gascon D., Small S.L., Tremblay P. Structural correlates of spoken language abilities: A surface-based region-of-interest morphometry study // Brain Lang. 2015. Vol. 149. P. 46–54.
- Souza V.B., Muir W.J., Walker M.T., Glabus M.F., Roxborough H.M., Sharp C.W., Dunan J.R., Blackwood D.H. Auditory P300 event-related potentials and neuropsychological performance in schizophrenia and bipolar affective disorder // Biol. Psychiatry. 1995. Vol. 37. P. 300–310.
- Turetsky B.I., Dress E.M., Braff D.L., Calkins M.E., Green M.F., Greenwood T.A., Gur R.E., Gur R.C., Lazzaroni L.C., Nuechterlein K.H., Radant A.D., Seidman L.J., Siever L.J., Silverman J.M., Sprock J., Stone W.S., Sugar C.A., Swerdlow N.R., Tsuang D.W., Tsuang M.T., Light G. The utility of P300 as a schizophrenia endophenotype and predictive biomarker: clinical and socio-demographic modulators in COGS-2 // Schizophr. Res. 2015. Vol. 163. P. 53–62.
- Vinogradov S., Kirkland J., Poole J.H., Drexler M., Ober B.A., Shenaut G.K. Both processing speed and semantic memory organization predict verbal fluency in schizophrenia // Schizophr. Res. 2003. Vol. 59. P. 269–275.

37. Vitali P., Abutalebi J., Tettamanti M., Rowe J., Scifo P., Fazio F., Cappa S.F., Perani D. Generating animal and tool names: An fMRI study of effective connectivity // *Brain Lang.* 2005. Vol. 93. P. 32–45.
38. Wagner S., Sebastian A., Lieb K., Tüscher O., Tadić A. A coordinate-based ALE functional MRI meta-analysis of brain activation during verbal fluency tasks in healthy control subjects // *BMC Neurosci.* 2014. Vol. 15:19. doi: 10.1186/1471-2202-15-19
39. Yeo R.A., Martinez D., Pommy J., Ehrlich S., Schulz S.C., Ho B.C., Bustillo J.R., Calhoun V.D. The impact of parent socio-economic status on executive functioning and cortical morphology in individuals with schizophrenia and healthy controls // *Psychol. Med.* 2014. Vol. 44. P. 1257–1265.
40. Yuan P., Raz N. Prefrontal cortex and executive functions in healthy adults: a meta-analysis of structural neuroimaging studies // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014. Vol. 42. P. 180–192.
41. Zhang H., Sachdev P.S., Wen W., Kochan N.A., Crawford J.D., Brodaty H., Slavin M.J., Reppermund S., Kang K., Trollor J.N. Grey Matter Correlates of Three Language Tests in Non-demented Older Adults // *PLoS One.* 2013. Vol. 8: e80215. doi: 10.1371/journal.pone.0080215

ВЕРБАЛЬНАЯ БЕГЛОСТЬ НА НАЧАЛЬНЫХ ЭТАПАХ ШИЗОФРЕНИИ: СТРУКТУРНЫЕ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ

**М.В. Алфимова, И.С. Лебедева, А.Н. Томышев, Т.А. Ахадов,
Н.А. Семенова, А.Н. Помыткин, В.Г. Каледа**

Целью данной работы явилось изучение у мужчин, находящихся на ранних этапах развития шизофрении, корреляций вербальной беглости со структурными и функциональными характеристиками мозга: объемом и толщиной серого вещества и параметрами волны P300 слуховых связанных с событиями потенциалов. 30 больных и 24 здоровых молодых мужчины участвовали в нейропсихологическом и нейрофизиологическом обследовании; 14 пациентов и 17 здоровых из этой выборки прошли также обследование методом структурной магнитно-резонансной томографии. У больных выявлено незначи-

тельное снижение семантической вербальной беглости, которое коррелировало с объемом и толщиной серого вещества, но было связано с увеличением латентности P300 в правом лобном отведении и снижением амплитуды в правом височном. Полученные результаты позволяют предположить, что на начальных этапах шизофрении снижение семантической вербальной беглости сопряжено с гипофункцией лобных и височных регионов правого полушария.

Ключевые слова: фонетическая беглость, семантическая беглость, шизофрения, P300, поверхностно-базированная морфометрия.

VERBAL FLUENCY AT INITIAL STAGES OF SCHIZOPHRENIA: STRUCTURAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL CORRELATIONS

M.V. Alfimova, I.S. Lebedeva, A.N. Tomyshev, T.A. Akhadov, N.A. Semyonova, A.N. Pomytkin, V.G. Kaleda

Goal: Exploring correlations between verbal fluency and structural and functional brain characteristics like grey matter volume and thickness and parameters of auditory P300 event-related potentials in male patients at initial stages of schizophrenia. Material and methods: 30 patients and 24 healthy controls underwent neuropsychological and neurophysiological investigation; 14 patients and 17 controls also had a structural MRI-investigation. The patients demonstrated slightly reduced semantic verbal fluency that showed

no correlation with grey matter volume and thickness but had an association with increased P300 latency in the right frontal site and lower amplitude in the right temporal one. The data obtained suggest an association between reduced semantic verbal fluency at initial stages of schizophrenia with decreased function of frontal and temporal areas of the right hemisphere.

Key words: phonetic fluency, semantic fluency, schizophrenia, P300, surface-based morphometry

Алфимова Маргарита Валентиновна – доктор психологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической генетики ФГБНУ НЦПЗ; e-mail: m.alfimova@gmail.com

Лебедева Ирина Сергеевна – доктор биологических наук, руководитель лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ; e-mail: lebedeva-i@yandex.ru

Томышев Александр Николаевич – младший научный сотрудник лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ; e-mail: alexander.tomyshev@gmail.com

Ахадов Толибджон Абдуллаевич – профессор, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией института неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения г. Москвы; e-mail: akhadov@mail.ru

Семенова Наталия Александровна – доктор биологических наук, главный научный сотрудник института неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения г. Москвы; e-mail: nmr-semen@mail.ru

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

Каледа Василий Глебович – заместитель директора по инновациям ФГБНУ; e-mail: kaleda-vg@ya.ru