

УДК 616.89

## МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ И ИХ ДИНАМИКА ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНОМ ЛЕЧЕНИИ

© 2022 г. И. В. Галанин<sup>1</sup>, А. Г. Нарышкин<sup>1, 3, 4, \*</sup>, И. Ю. Ляскина<sup>1</sup>, Т. А. Скоромец<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>ГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

\*E-mail: naryshkin56@mail.ru

Поступила в редакцию 01.04.2021 г.

После доработки 26.04.2021 г.

Принята к публикации 30.04.2021 г.

В данном обзоре рассматриваются результаты морфометрических исследований головного мозга последних лет, посвященных влиянию нейродегенеративных изменений (негативной нейропластичности) на патогенез основных психических заболеваний: большого депрессивного расстройства и шизофрении. Также рассматриваются современные представления о функциональных изменениях в головном мозге при этих заболеваниях. Анализируется взаимосвязь между основными группами психотропных препаратов: антидепрессантов, нейрорепараторов и нейропротекторов с обнаруженными морфометрическими изменениями.

*Ключевые слова:* морфометрия, головной мозг, нейродегенерация, нейропластичность, депрессия, шизофрения, психотропная терапия, ноотропы, нейромодуляторы.

DOI: 10.31857/S0131164622020060

В связи с определенной стагнацией в вопросах, связанных с медикаментозным лечением психических расстройств, все больше научных исследований посвящается изучению влияния различных видов нейрональной пластичности и процессов нейродегенерации на патогенез этих заболеваний и роли медикаментозной терапии в этих процессах. Основное внимание уделяется депрессивным расстройствам в связи с тем, что они встречаются чаще остальных. Депрессии рассматриваются сегодня, как гетерогенная группа заболеваний с рядом общих клинических проявлений, отличающихся по биологическим механизмам формирования и развития [1]. Это определение подтверждается результатами одного из исследований, в котором на основании изучения 3703 депрессивных больных было выявлено 1030 самостоятельных симптомов [2]. Вполне ожидаемо, что осуществить гомогенную выборку, при таком разнообразии клинических симптомов, представляется проблематичным.

Распространенность депрессивных расстройств, среди населения в развитых странах Европы и США колеблется от 12 до 27%. В РФ на основании обследования более 16 тыс. чел. в 10 различных регионах страны было выявлено, что частота обнаруженных депрессивных расстройств колеблется от 14.5 до 43.4% и в среднем составляет 25.6% [3]. Даже сам факт старения значительно повышает возможность возникновения депрессивного расстройства. Так в одном из мета-анализов обобщены результаты 48 исследований, в процессе которых анализу подверглось более 9 тысяч больных депрессией в возрасте старше 66 лет. Полученные данные подтвердили гипотезу о том, что генерализованная микрососудистая дисфункция связана с более высокими шансами заболевания депрессией [4]. В 40–60% случаев заболевания депрессией она бывает резистентной к традиционной лекарственной терапии. Даже самые современные антидепрессанты, созданные за последние годы, оказываются неэффективными примерно в 30–50% случаев [1, 5].

Под термином нейродегенерация понимается прогрессирующая потеря структуры или функции нейронов, включая их гибель. Это определение чрезвычайно близко к понятию негативной нейропластичности, с которой связывают нарушения нормальной жизнедеятельности нервной ткани, начиная с нарушения метаболизма биогенных аминов (нейромедиаторов), повреждения и гибели синаптических связей, гибель дендритов и самих нейронов, вплоть до атрофических изменений отдельных структур и нейрональных сетей. Разница лишь в том, что нейродегенерация подразумевает необратимость процесса, тогда как при негативной нейропластичности возможны не только стабилизация и приостановление атрофических изменений, но в некоторых случаях и формирование положительной динамики. Нейропластичность, в свою очередь, является неотъемлемой составной частью единого, постоянно протекающего фундаментального биологического процесса, который условно подразделяется на нейрогенез, нейропластичность и нейропротекцию [6]. Нейрогенез – процесс возникновения новых нейронов и синапсов, обуславливает пластическую функцию мозга и продолжается в течение всей жизни человека, например, только в гиппокампе ежедневно формируется от 700 до 1400 новых нейронов [7–9]. Учитывая, что типичный корковый нейрон имеет от тысячи до десяти тысяч синапсов, а в 1 мм<sup>3</sup> серого вещества содержится более ста тысяч нейронов, более 700 миллионов синапсов и более 4 км суммарной протяженности аксонов, можно реально представить влияние на функциональную деятельность мозга даже незначительных нейродегенеративных изменений [10].

Многочисленные нейровизуализационные исследования, появившиеся в последние десятилетия, обнаруживают значимые изменения у депрессивных больных. В связи с этими находками все больший интерес проявляется к изучению и развитию гипотезы о связи патогенеза депрессии с различными проявлениями дезадаптивной (негативной) нейропластичности, такими, как потеря нейронов, а также синаптическими и клеточными структурными изменениями. Эти атрофические изменения в различных кортико-лимбических областях мозга, связывают с патофизиологией депрессивных расстройств, считая их одним из базовых механизмов формирования этого заболевания. При этом предполагается, что от выраженности негативной нейропластичности зависит реакция на применение антидепрессантов [1]. Другие исследователи высказываются еще более категорично, полагая, что нейродегенеративные изменения являются ведущими в процес-

сах формирования патогенеза депрессии, особенно при ее рекуррентном течении [5].

За последние 10–15 лет, с помощью морфологических и прижизненных исследований определены многочисленные области коры и подкорковых структур головного мозга, страдающих при депрессивных расстройствах [11]. Считается, что атрофия лобных отделов коры играет важную роль в развитии депрессии, при этом наиболее часто эти нарушения обнаруживаются в вентромедиальной, дорсолатеральной и орбитофронтальной, префронтальной коре и в вентральном стриатуме [12–14]. При сравнении результатов томографических обследований между группой здоровых людей и недавно заболевших депрессивных больных, у последних помимо атрофии лобных долей были обнаружены аналогичные изменения в путамене с двух сторон и левом таламусе [15]. Формирование этих изменений играет важную роль, особенно в свете того, что депрессивные больные с более сохранным объемом тех же структур реагировали на антидепрессанты значительно лучше и у них реже формировалась терапевтическая резистентность [16].

К наиболее частым находкам при обследовании подкорковых структур у депрессивных больных относится миндалина. Было обнаружено, что при различных нарушениях в функциональной активности этой структуры значительно чаще возникали негативные эмоции и повышенная раздражительность [13]. Помимо этого оказалось, что степень выраженности нейродегенерации миндалины положительно коррелирует с выраженностью симптомов у депрессивных пациентов [17].

Исследования последних лет указывают на то, что как нейродегенерация, так и нарушения функциональной активности парагиппокампальной извилины и гиппокампа приводят к развитию ангедонии и способствует формированию депрессии [13]. Оказалось, что атрофические процессы поражают гиппокамп неравномерно, сильнее всего они выражены в аммоновом роге, зубчатой извилине и его основании. Особенно интересной находкой явилось обнаружение того, что эти изменения и депрессивные симптомы взаимно усиливают и усугубляют состояние друг друга [18].

Достаточно часто у депрессивных больных обнаруживалось изменение еще одной структуры лимбической системы, поясной коры, в которой почти постоянно находили значительное уменьшение объема [19]. Необходимо отметить, что в большинстве случаев эти работы носили пилотный характер и не имели единой методологии.

В последние годы стали появляться фундаментальные работы, в которых обобщается доста-

точно разнородный материал, полученный с помощью нейровизуализационных исследований. В одной из них у 1728 депрессивных больных были выделены 9 базальных структур головного мозга, где атрофические изменения обнаруживались чаще всего. В дальнейшем они сравнивались с результатами измерения тех же структур у 7199 здоровых добровольцев (в качестве контроля). В результате оказалось, что единственным достоверным отличием было снижение объема гиппокампа [20]. Большинство такого рода работ выполнены в рамках крупнейшего международного проекта по изучению мозга (*ENIGMA*), объединяющего исследователей более 70 научно-клинических центров в 35 странах мира. Этот проект, объединяя математиков, генетиков, нейробиологов и врачей, располагает результатами более чем 50 тысяч нейровизуализаций, что позволяет проводить анализ огромного массива данных [21].

В одной из таких работ, проведенной с использованием гармонизированных протоколов в рамках программы *ENIGMA*, были проанализированы результаты структурной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга у 2148 пациентов с депрессией, которые сравнивались с результатами у 7957 здоровых добровольцев. В итоге было показано, что для депрессивных больных типична атрофия в виде истончения передних и задних отделов поясной коры и островков височных долей. Оказалось, что площадь поражения и ее выраженность были максимальны в дебюте заболевания (первый эпизод) и у пациентов старше 21 года. При этом толщина коры и площадь ее поверхности, меняются не одинаково, а зависят от возраста пациента и длительности его заболевания. Сравнение полученных результатов у подростков с сопоставимой контрольной группой показало, что атрофические процессы уменьшали общую площадь поверхности коры (но не толщину) и были максимально выражены в медиальной орбитофронтальной коре и верхней лобной извилине, а также в зрительных, соматосенсорных и моторных областях. Максимальная выраженность этих поражений, обнаружилась у подростков с рекуррентным течением депрессии [22].

В другом мета-анализе проанализировано 112 работ, в которых найденные изменения различных структур мозга у 5943 чел., страдающих депрессией сравнивались с размерами тех же структур у 4911 здоровых. Наиболее значимые изменения отмечались у пациентов с поздним началом заболевания или рекуррентной формой течения. Анализ показал значительное уменьшение в размерах скорлупы, паллидума и таламуса. Максимальная атрофия была обнаружена в гиппокампе. При со-

четании депрессии и тревоги отмечалось увеличение объема миндалины. Помимо этого, было выявлено уменьшение внутричерепного объема мозга в целом и значительное уменьшение объема серого вещества коры головного мозга (на 2%). Это больше, чем сумма изменений в гиппокампе и миндалине вместе взятых, что в целом свидетельствует о превалирующем значении поражения этой структуры [23].

Еще в одной работе проводился поиск корреляций между объемом атрофии в подкорковых структурах и клиническими особенностями у депрессивных больных. Для этого у 1781 депрессивных больных и у 2953 здоровых сравнивалась толщина и площадь поверхности семи двухсторонних подкорковых структур: прилежащего ядра, миндалины, хвостатого ядра, гиппокампа, паллидума, путамена и таламуса. Результат показал, что у пациентов в возрасте менее 21 года присутствует атрофия толщины и площади поверхности субкулула (основания) гиппокампа и базолатеральной миндалины. При рекуррентном течении депрессии эти изменения имели более выраженный характер [24].

На основании этой информации вполне обосновано можно предположить, что в основе патогенеза депрессии лежат нарушения нейропластичности (негативная нейропластичность), приводящие к поражению различных участков коры и подкорковых структур. При этом выраженность нейродегенерации зависит от возраста пациента, типа и длительности течения депрессии, что определяется дисфункцией адаптивных возможностей, контролирующей нейрональную пластичность [9]. Таким образом, представляется закономерным одно из последних определений депрессии, где она признается умеренно выраженным нейродегенеративным расстройством [5]. Но основной вопрос о том, являются ли эти дисфункции причиной или следствием депрессии, пока остается открытым.

Еще одним направлением в изучении процессов патогенеза психических расстройств в целом, и депрессии в частности, стало изучение нейрональных сетей, объединенных единой функцией. Под термином функциональная сеть понимается временное объединение нескольких областей мозга. Выделяют, как минимум, три анатомически самостоятельные, функционально специализированные нейрональные системы (сети). Сеть значимости (*SN – saliencenet work*), состоящая из островковой коры, дорсальной передней поясной коры, височного полюса и миндалины, считается, что она отвечает за обнаружение и фильтрацию стимулов, чувство самосознания, социальное поведение и координирует активность между другими сетями.

Центральная исполнительная сеть (*CEN* – *central executive network*), состоящая в основном из дорсолатеральной префронтальной коры, дорсальной передней поясной коры, задней теменной коры и фронтального поля глаза, играет роль в рабочей памяти, решении проблем, целенаправленном поведении и принятии решений. В одной из недавних работ было показано, что у депрессивных больных (по сравнению с контролем) снижается функциональная связь между *CEN* и *DMN* (*default mode network*), в то время как функциональная связь первой с *SN* увеличивается [25]. Третья система – сеть режима по умолчанию *DMN*, которая состоит в основном из медиальной префронтальной коры, задней поясной коры, прекуны и нижней теменной долики. Считается, что она контролирует процессы самоидентификации, а также анализ и синтез информации, основанной на автобиографической памяти, и участвует в планировании будущей деятельности. В настоящее время эта сеть является наиболее изученной при депрессии в связи с тем, что в ней была обнаружена гиперактивность функциональных связей, что, как считают, несет основную ответственность за формирование затяжного течения заболевания. На фоне применения антидепрессантов эта гиперактивность нормализуется в задней части сети, но сохраняется в передней, что, в свою очередь, считается одной из причин более высокой частоты рецидивов [13, 26].

Теорию “модели тройной сети” еще в 2011 г. предложил В. Менон (*V. Menon*), предполагая, что, так как эти сети играют важную роль в когнитивной и эмоциональной обработке информации, то нарушение контактов между ними может приводить к различным психическим расстройствам, включая депрессию. Последующие исследования подтвердили эту гипотезу. Так в одной из работ, на основании изучения нарушений этих связей у 1711 депрессивных больных было не только определено четыре нейрофизиологических подтипа депрессии, но и успешно предсказан эффект от применения антидепрессантов [27]. Это направление активно развивается, опираясь на гипотезу о том, что депрессия состоит из нескольких базовых фенотипов и знание этих фенотипов может дать возможность прогнозировать эффективность терапии [28]. В тоже время нельзя не отметить, что в силу целого ряда организационных и методологических проблем эта гипотеза пока не получила широкого распространения [16].

Одним из наиболее актуальных и современных направлений в изучении патогенеза депрессий является так называемая нейротрофическая теория развития депрессий, согласно которой нейротрофические факторы играют ведущую роль в развитии этого заболевания. Предполагается, что

в основе негативной нейропластичности лежит нарушение синтеза нейротрофинов, осуществляемых регуляторными пептидами, которые в основном состоят из олигопептидов. Они обладают широким спектром активности за счет сопряженности каждого отдельного пептида с деятельностью других регуляторных систем, таких как медиаторы, гормоны и цитокины [29].

Нейротрофины синтезируются в клетках нервной ткани и регулируют все виды ее деятельности, включая выживание нейронов, их дифференцировку и пролиферацию. Помимо этого, они защищают мозг от гипоксических, травматических, ишемических и других патологических воздействий [30, 31].

Самым распространенным и наиболее хорошо изученным нейротрофином, является фактор роста (*BDNF*). Он обнаруживается в глиальных и преимущественно в нейрональных клетках. Этот полипептид совместно с тропомиозиновым тирозинкиназным В-рецептором, запускает внутриклеточные каскады, управляющие развитием и пластичностью нейронов, клеточным циклом и апоптозом. Многочисленные исследования продемонстрировали не только снижение концентрации *BDNF* при формировании депрессии и повышение его содержания на фоне терапии антидепрессантами, но и положительную корреляцию между уровнем *BDNF* и степенью улучшения состояния пациента [9, 11, 31]. Большинство исследований подтверждает факт снижения концентрации *BDNF* в плазме периферической крови у больных, страдающих депрессией и последующее его увеличение на фоне лечения антидепрессантами. Более того, его уровень в крови коррелирует с эффективностью терапии и тяжестью текущего депрессивного эпизода [9, 31, 32]. Помимо этого, недавно полученные экспериментальные данные показывают, что *BDNF* обладает собственным антидепрессант-подобным действием [33].

Хотя шизофрения не имеет столь широкого распространения, как депрессия (в РФ 4.2 на 1000 населения), она является одним из наиболее тяжелых и социально значимых заболеваний. Это заболевание рассматривается сегодня, как полиморфное, процессуальное психическое расстройство, имеющее в своей структуре позитивные, негативные и когнитивные расстройства. При этом только когнитивные нарушения обнаруживаются при всех вариантах и типах течения [26, 34]. Это заболевание чрезвычайно сложно для диагностики не только в связи с полиморфным характером своих проявлений, но и в силу постоянного патоморфозоклинических проявлений, чаще всего с нарастанием негативной симптоматики. В связи с отсутствием четкого клинического фенотипа,

акцент проводимых исследований все больше смещается в сторону выделения эндофенотипа на основе нейропсихологических и нейрофизиологических исследований.

В рамках этой гипотезы предложена комплексная эволюционно-дегенеративная модель шизофрении, в структуре которой значительное место занимают нарушения функциональных межнейронных связей и структурных образований [34].

Первое доказательное свидетельство лобной дисфункции при шизофрении было обнаружено почти 50 лет назад двумя исследователями (*D.H. Ingvar, G. Franzen, 1974 г.*). Они обнаружили снижение кровотока в префронтальной коре больных шизофренией, по сравнению со здоровыми лицами. Эта явление получило название “гипофронтальность”.

В дальнейшем дисфункция префронтальной коры и связанная с ней корковых и подкорковых нейронных сетей, были подтверждены многочисленными исследованиями, а наиболее убедительные результаты были получены при выполнении когнитивных тестов [34]. Результатом многочисленных нейровизуализационных исследований у больных шизофренией было обнаружение атрофических нарушений в различных структурах мозга. Наиболее часто встречалось расширение двух боковых и третьего желудочков, атрофия лобной и височной коры, изменения базальных ганглиев, гиппокампа-амигдаларного комплекса и изменение объема мозжечка. Существует несколько современных теорий объясняющих эти нейродегенеративные изменения: 1) они являются продолжением патологии развития, 2) они являются следствием энцефалопатии токсико-гипоксического характера, что связано не только с вирусной инфекцией в структуре клетки, но и с наличием в геноме вирусной ДНК [35].

В одном из последних мета-анализов, куда вошли результаты 246 исследований мозга больных шизофренией с помощью МРТ со средним и высоким размером эффекта по Коэну ( $d \geq 0.4$ ), было подтверждено присущее этому заболеванию уменьшение объема мозга в 13 структурах. Ими оказались: внутричерепной объем (*intracranial volume*), общий объем мозга (*total brain volume*), боковые желудочки (*lateral ventricles*), третий желудочек (*third ventricle*), общая кора (*total gray matter*), лобная кора (*frontal gray matter*), префронтальная кора (*prefrontal gray matter*), височная кора, кора верхней височной извилины, кора височной площадки (*planum temporale*), гиппокамп, веретенообразная извилина и островок [36].

В дальнейшем было обнаружено, что эти изменения сильнее выражены у давно болеющих (по сравнению с впервые заболевшими), а более ран-

ний возраст начала заболевания сопровождался большим дефицитом объема лобных отделов [37].

Результаты одних из первых работ, исследующих влияние нейролептиков на морфометрию мозга, показали не однозначные результаты. В процессе двухлетнего исследования одной и той же группы больных давались попеременно типичные и атипичные нейролептики и фиксировалось их влияние на базальные ганглии: хвостатое, лентиккулярное ядро и ядра таламуса. Оказалось, что при приеме атипичных нейролептиков, происходило уменьшение размеров вышеперечисленных базальных ядер, а при приеме типичных – их увеличение [38, 39].

Одно из недавних исследований подтвердило гипотезу о том, что эффективность терапии связана с нарушениями в допаминергической системе, а формирование терапевтической резистентности зависит, скорее всего, от дисфункции глутаматергической системы [40]. К сожалению, данные о влиянии нейролептиков на атрофические нарушения при шизофрении остаются разноречивыми и неопределенными до настоящего времени. Так, например, клозапин считается единственным эффективным препаратом в случаях терапевтической резистентности. Однако в одной из работ последних лет появились сведения о том, что уже после шестимесячного перехода на прием этого препарата (у резистентных больных) на фоне редукции психопатологической симптоматики обнаружилось значительное увеличение боковых желудочков, за счет уменьшения объема таламуса, хвостатого ядра, скорлупы и гиппокампа. Авторы считают, что прогрессирующая нейродегенерация с уменьшением объема в таламусе и полосатом теле, связана с улучшением симптомов после воздействия клозапина и может отражать адаптивную реакцию, связанную с улучшением результата [41]. Наиболее современным и активно развивающимся направлением, изучающим патогенетические механизмы развития шизофрении (как и при депрессии), является изучение нарушений активности функциональных нервных сетей мозга. Считается, что нарушение взаимодействия между *SN*, *CEN* и *DMN* является характерной чертой патогенеза шизофрении [26]. В одном из последних исследований, на основании анализа 78 работ сравниваются результаты обследования между 2588 больных шизофренией и 2567 здоровых испытуемых. Полученный результат подтвердил, что в основе патофизиологии шизофрении лежат разнообразные нарушения связей между этими сетями [42].

Изучение роли *BDNF* у больных шизофренией показало, что он не оказывает никакого действия на вероятность развития параноидной шизофре-

нии, но оказывает заметное влияние на выраженность продуктивной симптоматики в фенотипе [43–45].

Помимо антидепрессантов и нейролептиков в психиатрической и неврологической практике применяются ноотропы и нейропротекторы. Эта категория лекарственных средств является одной из самых востребованных и назначаемых в клинической практике [46].

Между тем, это разделение остается весьма условным, так как действие большинства препаратов, обеих лекарственных групп оказывают многообразное воздействие на метаболизм и микроциркуляцию, активируя множество нейромедиаторных систем всего мозга. Зачастую одно и то же лекарственное вещество обладает свойствами, как ноотропа так и нейропротектора [47, 48].

Препараты этой группы широко применяются при нейродегенеративных заболеваниях [29, 49] при когнитивных нарушениях после инсультов и черепно-мозговой травмы [46]. Появились сообщения об эффективном применении этих лекарственных веществ при некоторых формах шизофрении [50, 51].

Помимо успешного использования препаратов этой группы, во всех вышеперечисленных случаях они с успехом используются для лечения соматогенных, депрессий, астенических и гиперсомнических состояний, а также для купирования и профилактики кардионевротических и неврастенических симптомокомплексов [48, 52].

Помимо прямого воздействия на мозг препараты этой группы действуют и опосредованно. Так, например, присоединяя к антидепрессивной терапии нейропротекторы и ноотропы, мы активируем процессы нейрогенеза. При этом известно, что длительность развития и специализации (нейрогенез) нейронов составляет около двух недель, что, примерно, соответствует длительности “отсроченности” действия антидепрессантов [53]. Вряд ли такое совпадение является случайным. Активируя нейрогенез, мы сокращаем его длительность, получая в результате более выраженный антидепрессивный эффект и значительное сокращение пресловутого “отсроченного” эффекта, представляющего одну из проблем лечения депрессивных состояний [54].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на неослабевающий интерес и все увеличивающееся количество исследований, посвященных проблеме взаимозависимости патофизиологии психических расстройств, нейродегенеративным изменениям формирующимся при этих расстройствах и влиянию на эти процессы психотропных препаратов, количество возника-

ющих вопросов значительно превышает число полученных ответов. В рамках одной работы невозможно охватить весь комплекс проблем, сопутствующих решению этой проблемы. В частности, обращает на себя внимание некоторое сходство процессов, формирующих два заболевания: депрессию и шизофрению. Действительно, в обоих случаях возникают нейродегенеративные изменения, и при этом часто страдают одни и те же структуры. Однако при шизофрении на первый план выходят атрофические изменения в коре и в перивентрикулярных отделах головного мозга. При депрессии этот процесс затрагивает преимущественно отдельные участки коры и лимбической системы. При шизофрении не найдено корреляций между объемом нейродегенеративных изменений и выраженностью клинических симптомов или заметном влиянии терапии на атрофические процессы, в то время как при депрессивных расстройствах это влияние гораздо заметнее и не зависит от характера анатомических или функциональных изменений. Наконец, при депрессиях очень часто отмечают регресс (вплоть до полной нормализации) нейродегенеративных изменений под влиянием терапии, а при шизофрении эти процессы протекают с обратной закономерностью. Возможно, при депрессиях все анатомические и функциональные нарушения ограничивается негативной нейропластичностью, которая не достигает состояния необратимости и именно этим объясняется позитивное влияние антидепрессантов. При шизофрении эти процессы носят более сложный характер, что пока не позволяет обнаружить понятную связь между прогрессирующей нейродегенерацией, динамикой клинических изменений и влиянием нейролептиков на эти процессы. Возможно, это связано с тем, что начальные проявления негативной нейропластичности, протекающие на субклеточном и клеточном уровнях, имеют при этих заболеваниях принципиальную разницу, хотя и приводят к почти идентичным морфометрическим структурным изменениям головного мозга. Рассматривая психические расстройства как мультисистемные заболевания, создается возможность нового базисного подхода к их систематике, что в перспективе может иметь как теоретическое, так и практическое значение [55].

На основании полученных результатов, складывается впечатление, что совместный прием ноотропов и нейропротекторов с антидепрессантами или нейролептиками остается недооцененным, хотя может значительно снизить количество “терапевтически резистентных” случаев.

**Финансирование работы.** Работа выполнена по теме: “Механизмы формирования физиологических функций в фило- и онтогенезе и влияние на

них эндогенных и экзогенных факторов”. Госзадание № АААА-А18-118012290373-7.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мазо Г.Е., Кибитов А.О., Рукавишников Г.В. и др. Терапевтическая резистентность при депрессии как объект междисциплинарного биомедицинского исследования // Социальная и клиническая психиатрия. 2017. Т. 27. № 4. С. 70.
2. Fried E.I., Nesse R.M. Depression is not a consistent syndrome: An investigation of unique symptom patterns in the STARnD study // J. Affect Disord. 2015. V. 172. P. 96.
3. Шальнова С.А., Евстафьева С.Е., Деев А.Д. и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ) // Терапевтический архив. 2014. Т. 86. № 12. С. 53.
4. van Agtmaal M.J.M., Houben A.J.H.M., Pouwer F. et al. Association of microvascular dysfunction with late-life depression: A Systematic Review and Meta-analysis // JAMA Psychiatry. 2017. V. 74. № 7. P. 729.
5. Афтанас Л.И. Депрессия и нейродегенерация: новые стратегии диагностики и терапии // Наука из первых рук. 2017. № 1(73). С. 40.
6. Нарышкин А.Г., Галанин И.В., Горелик А.Л. и др. Частные вопросы нейропластичности. Вестибулярная дерекцепция. СПб.: Фолиант, 2017. 189 с.
7. Boldrini M., Fulmore C.A., Tartt A.N. et al. Human hippocampal neurogenesis persists throughout aging // Cell. Stem. Cell. 2018. V. 22. № 4. P. 589.
8. Нарышкин А.Г., Галанин И.В., Егоров А.Ю. Управляемая нейропластичность // Физиология человека. 2020. Т. 46. № 2. С. 112.  
Naryshkin A.G., Galanin I.V., Egorov A.Yu. Controlled Neuroplasticity // Human Physiology. 2020. V. 46. № 2. P. 216.
9. Левчук Л.А., Вялова Н.М., Михалицкая Е.В. и др. Роль BDNF в патогенезе неврологических и психических расстройств // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 6. С. 58.
10. Дамулин И.В. Корковые связи, синдром “разобщения” и высшие мозговые функции // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115. № 11. С. 107.
11. Levy M.J.F., Boulle F., Steinbush H.W. et al. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathway in the pathophysiology and treatment of depression // Psychopharmacology. 2018. V. 235. № 8. P. 2195.
12. Bludau S., Bzdok D., Gruber O. et al. Medial prefrontal aberration in major depressive disorder revealed by cytoarchitecturally informed voxel-based morphometry // Am. J. Psychiatry. 2016. V. 173. № 3. P. 291.
13. Dai L., Zhou H., Xu X. et al. These findings provide an opportunity to understand the biological mechanisms of depression // Peer J. 2019. V. 7. P. e8170.
14. Manelis A., Huppert T., Rogers E. et al. The role of the right prefrontal cortex in recognition of facial emotional expressions in depressed individuals: fNIRS study // J. Affect. Disord. 2019. V. 258. P. 151.
15. Lu Y., Liang H., Han D. et al. The volumetric and shape changes of the putamen and thalamus in first episode, untreated major depressive disorder // Neuroimage Clin. 2016. V. 11. P. 658.
16. Fonseka T.M., MacQueen G.M., Kennedy S.H. Neuroimaging biomarkers as predictors of treatment outcome in Major Depressive Disorder // J. Affect. Disord. 2018. V. 233. P. 21.
17. Zhang H., Li L., Wu M. et al. Brain gray matter alterations in first episodes of depression: A meta-analysis of whole-brain studies // Neurosci. Biobehav. Rev. 2016. V. 60. P. 43.
18. Roddy D.W., Farrell C., Doolin K. et al. The hippocampus in depression: more than the sum of its parts. Advanced hippocampal substructure segmentation in depression // Biol. Psychiatry. 2019. V. 85. № 6. P. 487.
19. Wise T., Radua J., Via E. et al. Common and distinct patterns of grey-matter volume alteration in major depression and bipolar disorder: evidence from voxel-based meta-analysis // Mol. Psychiatry. 2017. V. 22. № 10. P. 1455.
20. Schmaal L., Veltman D.J., van Erp T.G. et al. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA major depressive disorder working group // Mol. Psychiatry. 2016. V. 21. № 6. P. 806.
21. Зельман В.Л. “Википедия мозга” против слабости, психических заболеваний и мозговых “катастроф” // Наука из первых рук. 2016. № 1(67). С. 18.
22. Schmaal L., Hibar D.P., Sämann P.G. et al. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA major depressive disorder working group // Mol. Psychiatry. 2017. V. 22. № 6. P. 900.
23. Espinoza Oyarce D.A., Shaw M.E., Alateeq K., Cherbuin N. Volumetric brain differences in clinical depression in association with anxiety: a systematic review with meta-analysis // J. Psychiatry Neurosci. 2020. V. 45. № 6. P. 406.
24. Ho T.G., Gutman B., Pozzi E. et al. Subcortical shape alterations in major depressive disorder: Findings from the major depressive disorder working group // Hum. Brain Mapp. 2020.  
<https://doi.org/10.1002/hbm.24988>
25. Young K.D., Sigle G.J., Zotev V. et al. Randomized Clinical Trial of Real-Time fMRI Amygdala Neurofeedback for Major Depressive Disorder: Effects on Symptoms and Autobiographical Memory Recall // Am. J. Psychiatry. 2017. V. 174. № 8. P. 748.
26. Куренская А.В., Сторожева З.И., Ткаченко А.А. Нейрофизиологические эндотипы шизофрении как инструмент для изучения внимания и кон-

- троля поведения: перспективы исследований и диагностики. СПб.: Нестор-История, 2015. С. 336.
27. *Drysdale A.T., Grosenick L., Downar J. et al.* Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression // *Nat. Med.* 2017. V. 23. № 1. P. 28.
  28. *Dinga R., Schmaal L., Penninx B. et al.* Evaluating the evidence for bio types of depression: Methodological replication and extension of depression // *Neuroimage Clin.* 2019. V. 22. P. 101796.
  29. *Клюшников А.С., Вереютин И.А., Иллариошкин С.Н.* Нейродегенеративные заболевания и регуляторные пептиды // *Нервные болезни.* 2017. № 1. С. 41.
  30. *Гусева Е.И., Боголепова А.Н.* Роль процессов нейропластичности в развитии депрессивных расстройств // *Трудный пациент.* 2010. Т. 8. № 10. С. 11.
  31. *Боголепова А.Н.* Роль нейротрофических факторов в развитии постинсультной депрессии // *Consilium Medicum.* 2019. Т. 21. № 2. С. 18.
  32. *Polyakova M., Stuke K., Schuemberg K. et al.* BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic quantitative meta-analysis // *J. Affect. Disord.* 2015. V. 174. P. 432.
  33. *Deyama S., Bang E., Kato T. et al.* Neurotrophic and antidepressant action of brain-derived neurotrophic factor require vascular endothelial growth factor // *J. Biol. Psychiatry.* 2019. V. 86. № 2. P. 143.
  34. *Краснов В.Н.* Заболевания шизофренического спектра / *Психиатрия. Национальное руководство* // Под ред. Александровского Ю.А., Незнанова Н.Г. М.: Гэотар-Медиа, 2018. С. 252.
  35. *Орлова В.А., Серикова Т.М., Чернищук С.Н. и др.* К проблеме нейродегенерации при шизофрении: данные спектрально-динамического анализа // *Социальная и клиническая психиатрия.* 2010. Т. 20. № 2. С. 67.
  36. *Kuo S.S., Pogue-Geile M.F.* Variation in fourteen brain structure volumes in schizophrenia: A comprehensive meta-analysis of 246 studies // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019. V. 98. P. 85.
  37. *Torres U.S., Duran F.L.S., Schaufelberger M.S. et al.* Patterns of regional gray matter loss at different stages of schizophrenia: A multisite, cross-sectional VBM study in first-episode and chronic illness // *Neuroimage Clin.* 2016. V. 12. P. 1.
  38. *Corson P.W., Nopoulos P., Miller D.D.* Change in basal ganglia volume over 2 years in patients with schizophrenia: typical versus atypical neuroleptics // *Am. J. Psychiatry.* 1999. V. 156. № 8. P. 1200.
  39. *Scheepers F.E., Gispén C.C., Wied C.C.* The effect of clozapine on caudate nucleus volume in relation to symptoms of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2001. V. 158. № 4. P. 644.
  40. *Vanes L.D., Mouchlianitis E., Collier T. et al.* Differential neural reward mechanisms in treatment-responsive and treatment-resistant schizophrenia // *Psychol. Med.* 2018. V. 48. № 14. P. 2418.
  41. *Tronchin G., Akujedu T.N., Ahmed M. et al.* Progressive subcortical volume loss in treatment-resistant schizophrenia patients after commencing clozapine treatment // *Neuropsychopharmacology.* 2020. V. 45. № 8. P. 1353.
  42. *Li S., Hu N., Zhang W. et al.* Dysconnectivity of Multiple Brain Networks in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Resting-State Functional Connectivity // *Front. Psychiatry.* 2019. V. 10. P. 482.
  43. *Schweiger J., Bilek E., Schafer A. et al.* Effects of BDNF Val<sup>66</sup> Met genotype and schizophrenia familial risk on a neural functional network for cognitive control in humans // *Neuropsychopharmacology.* 2019. V. 44. № 3. P. 509.
  44. *Колесниченко Е.В., Барыльник Ю.Б., Голимбет В.Е.* Влияние гена BDNF на фенотипическую экспрессию параноидной жизофрении // *Социальная и клиническая психиатрия.* 2015. Т. 25. № 2. С. 45.
  45. *Di Carlo P., Punzi G., Ursini G.* Brain-derived neurotrophic factor and schizophrenia // *Psychiatr. Genet.* 2019. V. 29. № 5. P. 200.
  46. *Танащян М.М., Коновалов Р.Н., Лагода О.В.* Новые подходы к коррекции когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018. Т. 12. № 3. С. 36.
  47. *Сафонова М.Н., Коваленко А.В., Мизюркина О.А.* Комбинированная нейропротекция в лечении постинсультных афазий // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019. Т. 119. № 7. С. 20.
  48. *Мамчур В.И., Дронов С.И., Жилук В.И.* Фармакотерапевтические грани Олатропина // *Международный неврологический журн.* 2018. Т. 101. № 7. С. 49.
  49. *Fekete R., Jankovic J.* Revisiting the relationship between essential tremor and Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2011. V. 26. № 3. P. 391.
  50. *Доровских И.В.* Новый взгляд на терапевтические возможности известного нейропротектора в психиатрии // *Неврология.* 2015. № 5. С. 66.
  51. *Медведев В.Э.* Ноотропные препараты и нейропротекторы в лечение психических расстройств: Учебно-методическое пособие. М.: Издательство РУДН, 2015. 152 с.
  52. *Медведев В.Э., Фролова В.И., Епифанов А.В.* Новые возможности фармакотерапии психических расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014. Т. 114. № 9. С. 30.
  53. *Maletic V., Robinson M., Oakes T.* Neurobiology of depression: an integrated view of key findings // *Int. J. Clin. Pract.* 2007. V. 61. № 12. P. 2030.
  54. *Autry A.E., Adachi M., Noyreva E. et al.* NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioral antidepressant responses // *Nature.* 2011. V. 475. № 7354. P. 91.
  55. *Незнанов Н.Г., Руковишников Г.В., Касьянов В.Д. и др.* Новый подход к систематике психических заболеваний: точка опоры или точка зрения? // *Обзорные психиатрии и медицинской психологии.* 2020. № 3. С. 3.



## **Morphometric and Functional Changes of the Brain in Mental Disorders and Their Dynamics During Drug Treatment**

**I. V. Galanin<sup>a</sup>, A. G. Naryshkin<sup>a, c, d, \*</sup>, I. Yu. Liaskina<sup>a</sup>, T. A. Skoromets<sup>a, b</sup>**

<sup>a</sup>*Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia*

<sup>b</sup>*Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia*

<sup>c</sup>*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the RAS, St. Petersburg, Russia*

<sup>d</sup>*Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg, Russia*

*\*E-mail: naryshkin56@mail.ru*

This review examines the results of morphometric studies of the brain in recent years, devoted to the influence of neurodegenerative changes (negative neuroplasticity) on the pathogenesis of major mental diseases: major depressive disorder and schizophrenia. Also, modern ideas about functional changes in the brain in these diseases are considered. The relationship between the main groups of psychotropic drugs: antidepressants, neuroleptics and neuroprotectors with the detected morphometric changes were analyzed.

*Keywords:* morphometry, brain, neurodegeneration, neuroplasticity, depression, schizophrenia, psychotropic therapy, nootropics, neuromodulators.