

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВЯЗЕЙ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ У ПСИХИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ИСПЫТУЕМЫХ С РАЗЛИЧНОЙ ВЫРАЖЕННОСТЬЮ ШИЗОТИПИИ

© 2022 г. И. С. Лебедева¹ *, Я. Р. Паникратова¹, Е. В. Печенкова²

¹ФГБНУ Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

²Национальный исследовательский университет “Высшая школа экономики”, Москва, Россия

*E-mail: lebedeva-i@yandex.ru

Поступила в редакцию 28.12.2021 г.

После доработки 26.03.2022 г.

Принята к публикации 08.04.2022 г.

Шизотипия как совокупность поведенческих черт, ассоциированных с риском психических заболеваний, является информативной моделью для изучения ранних маркеров предрасположения к заболеванию. Целью исследования являлся поиск корреляций между особенностями функциональной организации головного мозга и выраженностью шизотипии у психически здоровых испытуемых. Регистрировали функциональную магнитно-резонансную томографию (фМРТ) покоя у психически здоровых испытуемых (80 в основной, 32 – в тестовой выборке), которые также заполняли опросник *SPQ-74*. В основной выборке анализировали корреляции функциональной связанности (ФС) внутри и между наиболее часто определяемыми нейронными сетями покоя с 4 факторами шизотипии. Дополнительно в этом же контексте анализировали ФС медиальной лобной коры правого полушария с остальными областями головного мозга (зона интереса была выбрана на основе мультицентрового исследования соотношения шизотипии и особенностей анатомии головного мозга). Статистически значимые результаты проверяли на тестовой выборке. В основной выборке ФС внутри вентральной сети внимания/сети определения значимости коррелировала с негативной шизотипией, а ФС внутри дефолтной сети – с фактором дезорганизации (результаты не прошли поправку на количество анализов). Более низкие показатели ФС медиальной лобной коры в правом полушарии и области височно-затылочных отделах левого полушария ассоциировались с более высокими оценками по когнитивно-перцептивному фактору, что может отражать девиации в эмоционально-мотивационном опосредовании зрительного восприятия. Выявленные закономерности, однако, не подтвердились на тестовой выборке. Продолжение исследований в этом направлении, помимо увеличения объема выборок, требует расширения спектра одновременно тестируемых характеристик, включая психометрические, нейропсихологические и нейровизуализационные показатели.

Ключевые слова: шизотипия, *SPQ-74*, фМРТ покоя, функциональная связанность.

DOI: 10.31857/S0131164622700023

Согласно современным представлениям, такое тяжелое психическое заболевание, как шизофрения, отражает кумулятивный эффект длительных нелинейных многоуровневых процессов, протекающих под влиянием множества различных факторов как внутренней, так и внешней среды. Развитие патологических процессов длится десятилетиями, и очевидно, что решение задачи разработки методов профилактики с как можно более ранним вмешательством требует выделения маркеров риска.

В рамках теории о существовании непрерывного спектра психопатологии широкое распространение получила концепция шизотипии, которую рассматривают как совокупность опре-

деленных, достаточно устойчивых, по крайней мере, в молодом возрасте [1], черт/особенностей поведения, ассоциированных с риском психических заболеваний, в том числе, круга шизофрении [2]. Шизотипия имеет многомерную структуру, что, предположительно, согласуется с симптоматическими доменами шизофрении, однако единого мнения касательно точной ее “архитектуры” пока не существует. Так, описаны двух-, трех-, четырех-, пяти- и семифакторная модели с выделением позитивного, негативного, дезорганизационного факторов и других (подробнее в работе М.В. Алфимовой и др [3]).

Предполагается, что высокие показатели шизотипии даже у психически здоровых людей мо-

гут отражать действие каких-либо патогенетических процессов, хотя — и это следует сразу подчеркнуть, — показатель шизотипии у отдельного человека не является однозначной детерминантой имеющихся или будущих психических расстройств, так как параллельно с патологическими изменениями одновременно разворачиваются защитные механизмы, которые могут нивелировать или полностью остановить развитие заболевания.

Тем не менее, по результатам трехлетнего динамического обследования 103 психически здоровых людей, исходная высокая шизотипия ассоциировалась с появлением за время обследования психотических симптомов, симптомов депрессии и лечением у психиатра в течение последнего года [4]. Выраженная шизотипия у психически здоровых людей, обследованных в возрасте 18 лет, ассоциировалась с риском галлюцинаторно-бредовых расстройств и других психических заболеваний в возрасте 30–40 лет [5].

Предполагается, что в основе повышенной шизотипии лежит ряд особенностей строения и функционирования головного мозга, и выделение подобных паттернов (как потенциальных ранних маркеров риска шизофрении) является одним из ключевых направлений психиатрической нейровизуализации.

Перспективным подходом к решению этой задачи является функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) — регистрация спонтанных колебаний гемодинамических показателей головного мозга, — в условиях т.н. покоя.

Сопоставление показателей шизотипии с параметрами фМРТ покоя уже описано в литературе, при этом основное внимание уделялось анализу данных для областей, которые изменены при шизофрении — к их числу относятся, в том числе, базальные ганглии, гиппокамп, таламус, префронтальная кора [6], хотя описаны также исследования, анализирующие функциональную архитектуру всего головного мозга.

Полученные результаты неоднозначны. В части работ ученые обнаруживали различия между испытуемыми с высокой и низкой шизотипией в виде более низкой ФС в корково-подкорковых и подкорково-подкорковых сетях в первой группе [7, 8], что объяснялось в рамках гипотезы о “*disconnectivity*” (нарушении связанности) как основе патогенеза шизофрении [9]. С другой стороны, в работе *Y. Wang et al.* [10] были получены как прямые, так и обратные корреляции общего балла по *SPQ* с ФС стриатума и корковых зон, а по результатам лонгитюдного исследования [11] именно снижение ФС между дорсальным стриатумом и островком коррелировало со снижением баллов по когнитивно-перцептивной шкале *SPQ*, что авторы интерпретируют как нормализацию процессов приписывания значимости информации.

В исследовании *A. Lagioia et al.* [12] в группе подростков (здесь авторы объединяли психически здоровых испытуемых и пациентов с непсихотическими психическими расстройствами) были найдены статистически значимые прямые корреляции между ФС в зрительной сети и оценками для трех факторов шизотипии. По мнению авторов, повышенная ФС в зрительной сети при шизотипии может отражать нарушение процессов зрительного восприятия и воображения, связанных с социальным познанием (например, интерпретация намерений других людей при восприятии биологического движения, лицевых экспрессий и отслеживании взгляда). *Y.M. Wang et al.* [13] нашли обратные корреляции между оценками по когнитивно-перцептивному фактору опросника *SPQ* и силой ФС между левой средней затылочной извилиной (компонент зрительной сети) и левой нижней теменной долькой (компонент фронто-париетальной сети), что может дополнительно указывать на нарушения процессов регуляции зрительного восприятия. Кроме того, авторы обнаружили изменение ФС между компонентами ряда нейронных сетей, в том числе внутри дефолтной и фронто-париетальной сетей, в группе испытуемых с высокой шизотипией. В работе *Y. Wang et al.* [14] испытуемые с высокой шизотипией демонстрировали повышение ФС между дефолтной сетью (веретеновидная извилина) и сетью определения значимости (дополнительная моторная кора), а также между дефолтной (гиппокамп) и регуляторной сетью (верхняя теменная долька). Последний результат авторы объясняют возможным нарушением избирательности памяти (различение реальных и воображаемых событий).

Очевидно, что число подобных работ все еще невелико (хотя и значительно увеличивается в последние несколько лет), что делает необходимым продолжение исследований. Следует также отметить ограниченное количество публикаций, обращающихся к взаимосвязям между показателями шизотипии и ФС крупномасштабных нейронных сетей покоя.

Все это определило основную задачу настоящей работы — анализ корреляций особенностей функциональной организации головного мозга (ФС внутри и между наиболее часто определяемыми функциональными сетями) с выраженностью шизотипии у психически здоровых испытуемых. Дополнительно (сходный подход уже был использован ранее в других исследованиях [15]) анализировали ФС области мозга, для которой в рамках мультицентрового исследования (в котором принимала участие лаборатория нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ, г. Москва) было выявлено изменение анатомо-морфологических показателей при высокой шизотипии [16].

Также проводился анализ воспроизводимости результатов – выявленные закономерности тестировались в отдельной выборке.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 120 психически здоровых испытуемых. Критерии отбора включали: возраст 18–45 лет, отсутствие в анамнезе психических и неврологических заболеваний, тяжелых черепно-мозговых травм (ЧМТ), на момент обследования – отсутствие соматических заболеваний в стадии обострения и приема лекарственных препаратов (за исключением витаминов и БАД), также отсутствие приема психотропных препаратов и наркотической зависимости (за исключением табакокурения) в течение жизни, отсутствие родственников первой степени родства с психическими расстройствами, уровень образования не ниже среднего. Также использовали стандартные противопоказания к проведению МРТ. Все испытуемые считали себя праворукими.

Данные о 8 испытуемых были исключены в связи с наличием артефактов на изображениях фМРТ. Оставшиеся составили 2 выборки: основную ($n = 80$, 51 женщина, 29 мужчин, возраст 18.0–39.6 лет, ср. возраст 24.8 ± 5.5)¹ и тестовую ($n = 32$, 11 женщин, 21 мужчина, возраст 18.1–41.3 года, ср. возраст 25.9 ± 5.5).

Определение уровня шизотипии проводили с помощью опросника *SPQ* [17], который представляли в электронном или бумажном виде, использовали полную русскоязычную версию [18].

Для анализа использовали четырехфакторную модель *N.C. Stefanis et al.* [19]. Как было показано в исследовании М.В. Алфимовой и др. [3], именно эта модель лучше всего отражает структуру шизотипических черт в российской популяции. В соответствии с моделью, на основании 9 субшкал выделяли 4 фактора:

- 1) когнитивно-перцептивный (объединявший оценки по шкалам “Магическое мышление” и “Необычное восприятие”);
- 2) параноидный (“Идеи отношения”, “Социальная тревожность” и “Подозрительность”);
- 3) негативный (“Социальная тревожность”, “Отсутствие близких друзей”, “Ограниченный аффект” и “Подозрительность”);
- 4) дезорганизационный (“Эксцентричное поведение” и “Странная речь”).

¹ Эта выборка была не тождественна, но практически перекрывалась с выборкой из 81 чел., данные фМРТ покоя которых были собраны ранее с нашим участием в рамках гранта РФФИ 18-00-01598 (18-00-01592) и выложены в открытый доступ (<https://openneuro.org/datasets/ds003469>).

Бóльшие значения по факторам *SPQ* отражают бóльшую выраженность указанных черт.

Магнитно-резонансная томография и обработка изображений. Обследование обеих выборок проводили на одном и том же магнитно-резонансном томографе 3T *Philips Ingenia* (Голландия).

Функциональные T2*-изображения для испытуемых основной выборки были получены с помощью последовательности *EPI*: $TR = 2$ с; $TE = 35$ мс; $FA = 90^\circ$, 300 объемов, 34 среза, матрица 64×64 , размер воксела $3.12 \times 3.12 \times 3.41$ мм, межсрезное расстояние 0.31 мм, время сканирования 10 мин 6 с. Дополнительно были получены изображения с противоположными направлениями фазового кодирования (*anterior-posterior* и *posterior-anterior*) с помощью спин-эхо последовательности (*SE-EPI*) с параметрами: $TR = 2.8$ с; $TE = 70$ мс; $FA = 90^\circ$ и разметкой срезов, дублирующей разметку для функциональных изображений. На основе этих вспомогательных изображений на этапе обработки данных создавали карты однородности магнитного поля (*fieldmap*).

Функциональные T2*-изображения для тестовой выборки получали с помощью последовательности *EPI*: $TR = 3$ с, $TE = 35$ мс, $FA = 90^\circ$, 100 объемов, 35 срезов, матрица 128×128 , размер воксела $1.8 \times 1.8 \times 4$ мм, межсрезное расстояние 0 мм, время сканирования 5 мин 9 с. Использование тестовых выборок с параметрами сканирования, отличающимися от параметров в основной выборке, является распространенным подходом [20–22].

Испытуемым давали инструкцию в течение функционального сканирования избегать любой систематической мыслительной деятельности и лежать неподвижно; в основной выборке – с закрытыми глазами, в тестовой выборке – с открытыми глазами, фиксируя взгляд на белом кресте в центре серого поля монитора.

Для обеих выборок функциональные изображения были дополнены T1-взвешенными изображениями, полученными с использованием последовательности *TFE*: $TR = 8$ мс; $TE = 4$ мс, $FA = 8^\circ$, размер воксела $1 \times 1 \times 1$ мм, 170 срезов, межсрезное расстояние 0 мм.

Предобработку изображений проводили с использованием пакета *SPM12* (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk>). Изображения ориентировали параллельно плоскости, проходящей через переднюю и заднюю комиссуры. Производили корректировку смещения во времени измерений в рамках одного объема головного мозга. Затем корректировали артефакты движения в функциональных изображениях, а в основной выборке дополнительно корректировали метрические искажения за счет применения карт неоднородности магнитного поля. Далее осуществляли совмещение функциональных изображений с анатомическими, сег-

ментацию анатомических изображений на объеме серого, белого вещества и спинно-мозговой жидкости, приведение всех изображений к координатам пространства *MNI*, пространственное сглаживание функциональных изображений с использованием фильтра Гаусса (8 мм).

Дальнейшую обработку данных фМРТ покоя проводили с помощью *CONN-fMRI toolbox 19.c* (<https://web.conn-toolbox.org/>). Сначала корректировали артефакты, связанные с движением головы испытуемых, и физиологические артефакты (*ART-based identification of outlier scans for scrubbing, aCompCor*, частотный фильтр 0.008–0.09 Гц; включение индивидуальных параметров движения в модель в качестве ковариат первого уровня).

Функциональные связи анализировали на уровне функциональных сетей — для каждого испытуемого вычисляли показатели ФС внутри каждой сети между ее отдельными компонентами и между сетями в целом. Для анализа были выбраны сети из атласа [23]: фронто-париетальная (16 компонентов), дефолтная (“дефолт система мозга”, 10 компонентов), лимбическая (4 компонента), сенсомоторная (2 компонента), вентральная сеть внимания/сеть определения значимости (11 компонентов) и дорсальная сеть внимания (6 компонентов).² ФС оценивали с помощью коэффициентов корреляции с трансформацией Фишера (*Z* Фишера). Возраст и пол были включены во все анализы в качестве ковариат второго уровня.

С применением общей линейной модели со случайными эффектами были проанализированы корреляции между:

1) каждым из 4 факторов *SPQ* и ФС внутри каждой из 6 функциональных сетей (*ROI-to-ROI analysis*; компоненты сетей выступали как отдельные зоны интереса). В каждом анализе “фактор/сеть” уровень значимости p корректировали на общее количество связей между всеми парами зон интереса, $p_{FDR} < 0.05$. Кроме того, поскольку отдельные анализы были проведены для каждого фактора шизотипии и каждой сети, статистический порог дополнительно корректировали на количество анализов (всего 24 анализа; $p_{FDR} < 0.05/24$, т.е. $p_{FDR} < 0.002$);

2) каждым из 4 факторов *SPQ* и ФС между шестью сетями (*ROI-to-ROI analysis*; каждая сеть выступала как отдельная зона интереса). В анализах для каждого фактора шизотипии делали поправку на общее количество связей между всеми парами зон интереса, $p_{FDR} < 0.05$. С учетом поправки на количество анализов, пороговый уровень значимости составил $p_{FDR} < 0.05/4$, т.е. $p_{FDR} < 0.0125$.

² Была исключена зрительная сеть, поскольку в основной и тестовой выборках использовались различные варианты инструкции — с открытыми и закрытыми глазами.

В третьем фрагменте работы зоной интереса выступала область правого полушария (обозначаемая в использованном нами атласе *Harvard-Oxford* [24] как медиальная фронтальная кора, мФК), которая перекрывалась с областью, для которой в [16] описывали прямые корреляции между толщиной коры и выраженностью шизотипии. Анализ проводили между каждым из 4 факторов *SPQ* и ФС правой мФК с остальными областями головного мозга (*ROI-to-voxel analysis*; $p < 0.005$ повоксельно, $p_{FDR} < 0.05$ на уровне кластера). С учетом поправки на количество анализов, уровень значимости на уровне кластера составил $p_{FDR} < 0.05/4$, т.е. $p_{FDR} < 0.0125$.

В случае получения статистически значимых результатов в основной выборке проводили их проверку на тестовой подгруппе.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основная выборка. Диапазон суммарной оценки по *SPQ* составлял 0–33 балла, средние по группе величины составляли для когнитивно-перцептивного фактора 2.0 ± 2.0 , негативного — 6.3 ± 4.3 , параноидного — 5.3 ± 3.1 , фактора дезорганизации — 4.3 ± 3.1 балла.

Негативный фактор *SPQ* отрицательно коррелировал с ФС внутри вентральной сети внимания/сети определения значимости, а именно между компонентами в вентральной префронтальной коре правого полушария и в височно-затылочной области левого полушария ($T(76) = -3.54$; $p_{uncorrected} < 0.001$; $p_{FDR} = 0.038$; *Cohen's d* = 0.41; рис. 1, А).

Дезорганизационный фактор *SPQ* отрицательно коррелировал с ФС внутри дефолтной сети, а именно между компонентами в височной и задней поясной коре левого полушария ($T(76) = -3.27$; $p_{uncorrected} = 0.0016$; $p_{FDR} = 0.037$; *Cohen's d* = 0.38), а также между компонентами в височной коре левого полушария и задней поясной коре правого полушария ($T(76) = -3.58$; $p_{uncorrected} < 0.001$; $p_{FDR} = 0.027$; *Cohen's d* = 0.41; рис. 1, Б).

Таким образом, более высокие баллы по негативному и дезорганизационному факторам *SPQ* были ассоциированы с более низкой ФС между указанными областями мозга. Данные результаты прошли поправку на общее количество связей между всеми парами зон интереса внутри каждого анализа, но не прошли поправку на количество анализов ($p_{FDR} < 0.002$).

Корреляции между факторами шизотипии и показателями ФС между сетями не достигали уровня статистической значимости.

Когнитивно-перцептивный фактор отрицательно коррелировал с ФС мФК в правом полушарии и кластера, включавшего области в задней

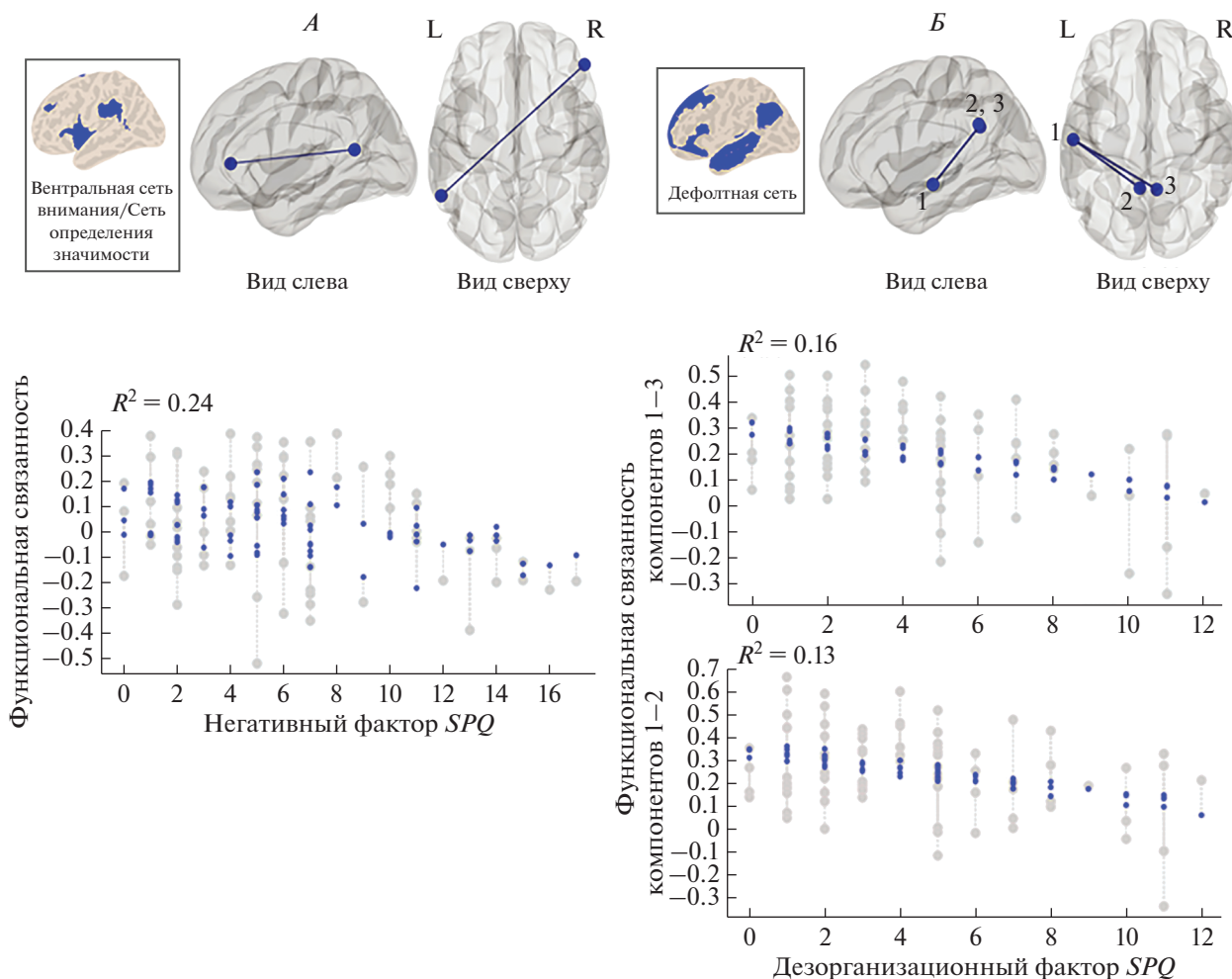


Рис. 1. Корреляции между факторами *SPQ* и функциональной связанностью (ФС) в нейрональных сетях.

A – корреляции между негативным фактором *SPQ* и ФС между компонентами вентральной сети внимания/сети определения значимости в вентральной префронтальной коре правого полушария и височно-затылочной области левого полушария. *B* – корреляции между дезорганизационным фактором *SPQ* и ФС между компонентами дефолтной сети в височной (1) и задней поясной коре (2) левого полушария, в височной коре левого полушария (1) и задней поясной коре правого полушария (3). На диаграммах *A* и *B* показаны значения ФС и баллы по соответствующим факторам *SPQ*; большие светлые точки – реальные значения (*observed values*), маленькие темные точки – предсказания модели (*fitted values*).

части нижней височной извилины, веретеновидной извилине и латеральной затылочной коре левого полушария (объем кластера 6080 мм³, {−56; −64; −24}; $T(76) = -5.21$; $p_{\text{uncorrected}} < 0.001$; $p_{\text{FDR}} = 0.0096$ на уровне кластера; *Cohen's d* = 0.6; рис. 2). Данный результат проходил все поправки ($p_{\text{FDR}} < 0.0125$).

Тестовая выборка. Тестовая выборка отличалась от основной по полу ($\chi^2 = 8.0$, $df = 1$, $p = 0.006$), но не возрасту ($t = 0.9$, $df = 110$, $p = 0.35$).

Диапазон суммарной оценки по *SPQ* составлял 0–40 баллов, средние по группе величины составляли для когнитивно-перцептивного фактора

2.1 ± 2.6 , негативного – 5.8 ± 6.3 , параноидного – 4.7 ± 4.5 , фактора дезорганизации – 3.3 ± 3 балла.

Межгрупповых различий по показателям шизотипии между основной и тестовой выборками выявлено не было.

На данных тестовой подвыборки были проверены следующие гипотезы:

1) об отрицательной корреляции негативного фактора *SPQ* с ФС между компонентами вентральной сети внимания/сети определения значимости в вентральной префронтальной коре правого полушария и височно-затылочной области левого полушария;

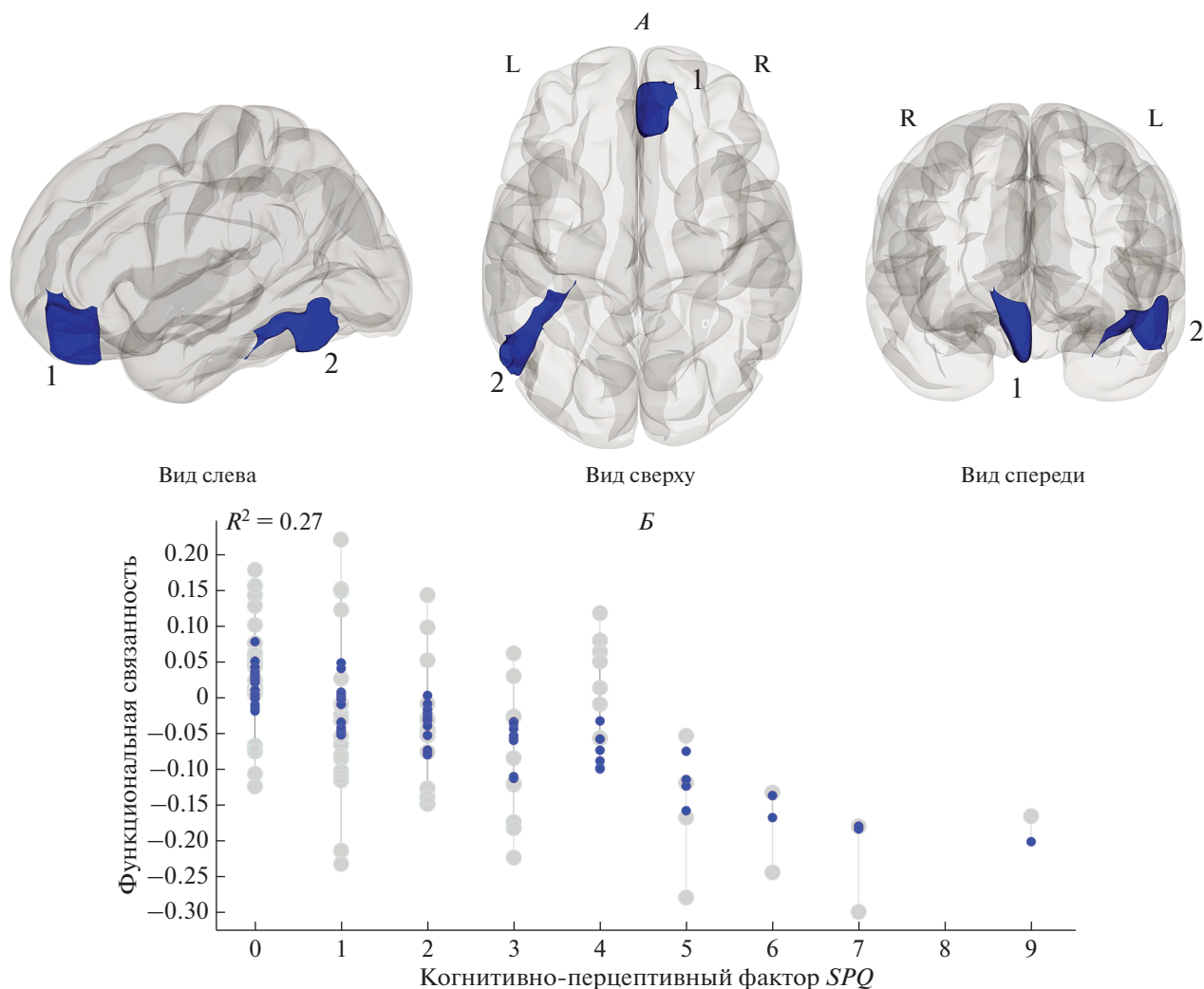


Рис. 2. Корреляции между когнитивно-перцептивным фактором *SPQ* и функциональной связанностью (ФС) между медиальной фронтальной корой (мФК) правого полушария и областью в задней части нижней височной извилины, веретеновидной извилине и латеральной затылочной коре левого полушария. *A* – область интереса (1) и результаты анализа (2), наложенные на шаблон серого вещества в пространстве *MNI*. *Б* – диаграмма значений ФС и баллов по когнитивно-перцептивному фактору *SPQ*. Большие светлые точки – реальные значения (*observed values*), маленькие темные точки – предсказания модели (*fitted values*).

2) об отрицательной корреляции дезорганизованного фактора *SPQ* с ФС между компонентами дефолтной сети в височной и задней поясной коре левого полушария, а также между компонентами в височной коре левого полушария и задней поясной коре правого полушария;

3) об отрицательной корреляции когнитивно-перцептивного фактора *SPQ* с ФС мФК в правом полушарии и области в задней части нижней височной извилины, веретеновидной извилине и латеральной затылочной коре левого полушария.

Ни одна гипотеза не получила данных в свое подтверждение.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В основной группе было показано, что чем ниже ФС мФК в правом полушарии с кластером в височно-затылочных отделах левого полушария, тем больше выраженность шизотипии по когнитивно-перцептивному фактору. Этот фактор, суммирующий оценки по шкалам “Магическое мышление” и “Необычное восприятие”, является элементом т.н. “позитивной” шизотипии, которая ассоциируется с развитием психотических симптомов [4], и, в целом, рассматривается как возможный эндофенотип именно психозов [25].

Анализируемая нами здесь область головного мозга (мФК) является гетерогенной по своим

функциям, вовлечена, в частности, в обеспечение “горячих” регуляторных функций (*hot executive functions*) – контроля эмоций и социального поведения, отторгивания, оценки потенциальных последствий поведения с точки зрения мотивационной значимости [26–28]. Кластер в левой затылочно-височной области (задняя часть нижней височной извилины, веретеновидная извилина и латеральная затылочная кора), обнаруживший более низкую ФС с мФК при более высоких баллах когнитивно-перцептивного фактора шизотипии, с высокой вероятностью связан с обеспечением зрительного восприятия. Нижняя височная кора – ключевая часть вентрального зрительного пути, который участвует в распознавании объектов, лиц, сцен [29]; веретеновидная извилина и латеральная затылочная кора также вовлечены в высокоуровневые процессы зрительного восприятия [30, 31]. И, хотя однозначная трактовка выявленной нами закономерности возможна только после проведения дополнительного исследования, можно предположить, что снижение ФС между указанными областями мозга при повышении баллов по когнитивно-перцептивному фактору шизотипии отражает трудности эмоционально-мотивационной оценки объектов, лиц, окружающей обстановки.

Полученные в основной группе результаты указывают также на более низкую ФС в дефолтной сети и вентральной сети внимания/сети определения значимости при более высоких показателях шизотипии (дезорганизационной и негативной соответственно) – хотя стоит отметить, что данные результаты не прошли поправку на количество анализов.

Фактор дезорганизации, который суммирует оценки по шкалам *SPQ* “Эксцентричное поведение” и “Странная речь”, ассоциирует с нарушением коммуникации [32]. Дефолтная сеть вносит значимый вклад в процессы социального познания и обработку эмоциональной информации [33], чем, вероятно, может объясняться найденная корреляция. Негативный фактор шизотипии (“Социальная тревожность”, “Отсутствие близких друзей”, “Ограниченный аффект” и “Подозрительность”) связывают со сниженным позитивным аффектом, ангедонией, снижением социальных контактов и интересов [34]. Сеть определения значимости/вентральная сеть внимания обеспечивает процессы выявления значимых для индивида (на основе предыдущего опыта, текущего состояния, целей и мотивов) стимулов [35]; ее активация обнаруживается в ситуациях отслеживания эмоциональных экспрессий других людей и ассоциирована с социальной тревожностью [36]. Изменения в ее функционировании ассоциируются с ангедонией у пациентов с депрессией и людей без психиатрического диагноза [37], в то время как снижение ФС внутри данной сети

связано с социальной изоляцией у пациентов с шизофренией [38].

Если обратиться к литературе касательно дефолтной сети и вентральной сети внимания/значимости при расстройствах круга шизофрении, можно найти результаты, указывающие на их аномалии. Так, снижение ФС (гипоконнеktivность) в вентральной сети внимания/определенности значимости и дефолтной сети показано при шизофрении, хотя при этом заболевании выявлялись и межсетевые изменения [39]. Также у подростков из общей популяции, сообщавших о единичных психотических симптомах, было выявлено снижение ФС в дефолтной сети и сети определения значимости, хотя и между иными, чем в нашей работе, узлами [40].

С другой стороны, при шизотипическом расстройстве личности не были выявлены отклонения внутри сетей, а только между сетями [41]. В то же время, в смешанной группе молодых людей (включая как больных, так и здоровых испытуемых) вообще не находили корреляций между ФС в дефолтной сети и показателями шизотипии [12]. Однако в работе [13] были получены результаты относительно дефолтной сети, сходные с нашими: снижение ФС между височными областями левого полушария и предклинье (в нашей работе – задняя поясная кора, прилегающая к предклинье) в группе испытуемых с высокой шизотипией.

Предпринятая в настоящей работе попытка репликации полученных результатов на тестовой выборке, однако, оказалась неудачной.

Подобный “нулевой” результат, безусловно, может проистекать из нескольких причин. С одной стороны, отсутствие закономерностей, аналогичных тем, что были выявлены в основной группе, может отражать их относительно случайный характер. С другой, имеется целый ряд факторов, потенциально влияющих на результаты, включая, например, и стохастический характер попадания в ту или иную выборку испытуемых с патогенетическими процессами, определяющими предрасположение к психическим заболеваниям.

Следует отметить, что объем тестовой выборки был достаточен для проверки эффекта с *Cohen's d* = 0.6 (т.е. для выявленной корреляции ФС между правой мФК и кластером в височно-затылочных отделах левого полушария с уровнем когнитивно-перцептивной шизотипии), и слишком мал для других найденных корреляций (впрочем, они исходно не проходили коррекцию на множественный анализ в основной, существенно большей по объему выборке).

Также стоит упомянуть, что тестовая выборка отличалась по полу. Межполовые различия описаны для показателей шизотипии – например,

известно, что психически здоровые мужчины характеризуются большими оценками по негативной [42, 43] и дезорганизационной [3, 43] шизотипии, однако межгрупповых различий по факторам *SPQ* выявлено не было.

Аналогично, межполовые различия определяются и относительно показателей *ФС*. Так, были показаны большие ее значения внутри сетей для лобных и височных субкомпонентов у женщин, и теменных и затылочных — у мужчин [44], или, напротив, большая *ФС* у мужчин в лобных, височных и теменных отделах [45], хотя существуют и данные об отсутствии подобных различий [46].

В нашей работе анализ проводился с коррекцией на фактор пола (пол включали во все анализы в качестве ковариаты второго уровня), что должно было нивелировать возможное его влияние, хотя проблема, безусловно, требует дальнейшего изучения.

И, наконец, в связи с представленными данными стоит отметить, что в работе использовали только один, хотя и наиболее популярный, опросник шизотипии (*SPQ-74*) и только одну МРТ-модальность — фМРТ. Очевидно, что понимание мозговых коррелятов шизотипии требует многоуровневого анализа, и продолжение исследований в этом направлении невозможно без расширения спектра одновременно тестируемых характеристик, в том числе, психометрических, нейропсихологических и нейровизуализационных показателей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ соотношений между особенностями функциональной организации головного мозга и выраженностью шизотипии у психически здоровых испытуемых позволил выявить ряд потенциально значимых корреляций, в том числе между *ФС* мФК в правом полушарии и области в височно-затылочных отделах левого полушария и оценками по когнитивно-перцептивному фактору шизотипии, что может отражать девиации в эмоционально-мотивационном опосредовании зрительного восприятия. Продолжение исследований в этом направлении, помимо увеличения объема выборок, требует расширения спектра одновременно тестируемых характеристик, включая психометрические, нейропсихологические и нейровизуализационные показатели.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях и одобрены Межвузовским этическим комитетом г. Москвы.

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное пись-

менное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Исследование было выполнено при финансовой поддержке РФФИ (грант № 20-013-00748), фрагмент работы был выполнен при финансовой поддержке РФФИ (грант № 18-00-01598 (18-00-01592)).

Благодарности. Авторы выражают искреннюю благодарность врачам-рентгенологам Д.А. Баженовой, А.Д. Суслиной.

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

Вклад авторов в публикацию. И.С. Лебедева — разработка концепции, организация исследования, написание статьи; Я.Р. Паникратова — анализ данных фМРТ и *SPQ*, написание статьи; Е.В. Печенкова — организация исследования, консультации по методам анализа, написание статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Venables P.H., Raine A.* The stability of schizotypy across time and instruments // *Psychiatry Res.* 2015. V. 228. № 3. P. 585.
2. *Barrantes-Vidal N., Grant P., Kwapił T.R.* The role of schizotypy in the study of the etiology of schizophrenia spectrum disorders // *Schizophr. Bull.* 2015. V. 41. Suppl 2. P. S408.
3. *Алфимова М.В., Лежейко Т.В., Сергеев Н.В. и др.* Структура шизотипических черт в российской популяции // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* 2020. Т. 120. № 7. С. 94.
4. *Racioppi A., Sheinbaum T., Gross G.M. et al.* Prediction of prodromal symptoms and schizophrenia-spectrum personality disorder traits by positive and negative schizotypy: A 3-year prospective study // *PLoS One.* 2018. V. 13. № 11. P. e0207150.
5. *Lenzenweger M.F.* Schizotypy 17 years on: Psychotic symptoms in midlife // *J. Abnorm. Psychol.* 2021. V. 130. № 4. P. 399.
6. *Zhao W., Guo S., Linli Z. et al.* Functional, Anatomical, and Morphological Networks Highlight the Role of Basal Ganglia-Thalamus-Cortex Circuits in Schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2020. V. 46. № 2. P. 422.
7. *Waltmann M., O'Daly O., Egerton A. et al.* Multi-echo fMRI, resting-state connectivity, and high psychometric schizotypy // *Neuroimage Clin.* 2019. V. 21. P. 101603.
8. *Kozhuharova P., Saviola F., Diaconescu A., Allen P.* High schizotypy traits are associated with reduced hippocampal resting state functional connectivity // *Psychiatry Res. Neuroimaging.* 2021. V. 307. P. 111215.
9. *Pettersson-Yeo W., Allen P., Benetti S. et al.* Dysconnectivity in schizophrenia: Where are we now? // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2011. V. 35. № 5. P. 1110.
10. *Wang Y., Ettinger U., Meindl T., Chan R.C.K.* Association of schizotypy with striatocortical functional con-

- nectivity and its asymmetry in healthy adults // *Hum. Brain Mapp.* 2018. V. 39. № 1. P. 288.
11. Wang L.L., Sun X., Chiu C.D. et al. Altered cortico-striatal functional connectivity in people with high levels of schizotypy: A longitudinal resting-state study // *Asian. J. Psychiatr.* 2021. V. 58. P. 102621.
 12. Lagioia A., Van De Ville D., Debbane M. et al. Adolescent resting state networks and their associations with schizotypal trait expression // *Front. Syst. Neurosci.* 2010. V. 4. P. 35.
 13. Wang Y.M., Cai X.L., Zhang R.T. et al. Altered brain structural and functional connectivity in schizotypy // *Psychol. Med.* 2022. V. 52. № 5. P. 834.
 14. Wang Y.M., Cai X.L., Zhou H.Y. et al. Altered default mode network functional connectivity in individuals with co-occurrence of schizotypy and obsessive-compulsive traits // *Psychiatry Res. Neuroimaging.* 2020. V. 305. P. 111170.
 15. Wang Y., Yan C., Yin D.Z. et al. Neurobiological changes of schizotypy: evidence from both volume-based morphometric analysis and resting-state functional connectivity // *Schizophr. Bull.* 2015. V. 41. Suppl 2. P. S444.
 16. Kirschner M., Hodzic-Santor B., Antoniadou M. et al. Cortical and subcortical neuroanatomical signatures of schizotypy in 3004 individuals assessed in a worldwide ENIGMA study // *Mol. Psychiatry.* 2022. V. 27. № 2. P. 1167.
 17. Raine A., Reynolds C., Lencz T. et al. Cognitive-perceptual, interpersonal, and disorganized features of schizotypal personality // *Schizophr. Bull.* 1994. V. 20. № 1. P. 191.
 18. Ефремов А.Г., Ениколопов С.Н. Апробация биосоциальной методики Клонинджера – структура характера и темперамента (ТСИ-125) и методики выраженности шизотипических черт (SPQ-74) // *Вестник МГУ. Серия 14. (Психология).* 2002. № 1. С. 92.
 19. Stefanis N.C., Smyrnis N., Avramopoulos D. et al. Factorial composition of self-rated schizotypal traits among young males undergoing military training // *Schizophr. Bull.* 2004. V. 30. № 2. P. 335.
 20. Hanaie R., Mohri I., Kagitani-Shimono K. et al. Aberrant Cerebellar-Cerebral Functional Connectivity in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder // *Front. Hum. Neurosci.* 2018. V. 12. P. 454.
 21. Yoo K., Rosenberg M.D., Hsu W.T. et al. Connectome-based predictive modeling of attention: Comparing different functional connectivity features and prediction methods across datasets // *Neuroimage.* 2018. V. 167. P. 11.
 22. Ren J., Hubbard C.S., Ahveninen J. et al. Dissociable Auditory Cortico-Cerebellar Pathways in the Human Brain Estimated by Intrinsic Functional Connectivity // *Cereb. Cortex.* 2021. V. 31. № 6. P. 2898.
 23. Yeo B.T., Krienen F.M., Sepulcre J. et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity // *J. Neurophysiol.* 2011. V. 106. № 3. P. 1125.
 24. Desikan R.S., Segonne F., Fischl B. et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest // *Neuroimage.* 2006. V. 31. № 3. P. 968.
 25. Grant P. Is Schizotypy per se a Suitable Endophenotype of Schizophrenia? - Do Not Forget to Distinguish Positive from Negative Facets // *Front. Psychiatry.* 2015. V. 6. P. 143.
 26. Spechler P.A., Chaarani B., Orr C. et al. Neuroimaging Evidence for Right Orbitofrontal Cortex Differences in Adolescents With Emotional and Behavioral Dysregulation // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2019. V. 58. № 11. P. 1092.
 27. Nejati V., Salehinejad M.A., Nitsche M.A. Interaction of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex (l-DLPFC) and Right Orbitofrontal Cortex (OFC) in Hot and Cold Executive Functions: Evidence from Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) // *Neuroscience.* 2018. V. 369. P. 109.
 28. Rudebeck P.H., Rich E.L. Orbitofrontal cortex // *Curr. Biol.* 2018. V. 28. № 18. P. R1083.
 29. Conway B.R. The Organization and Operation of Inferior Temporal Cortex // *Annu. Rev. Vis. Sci.* 2018. V. 4. P. 381.
 30. Weiner K.S., Zilles K. The anatomical and functional specialization of the fusiform gyrus // *Neuropsychologia.* 2016. V. 83. P. 48.
 31. Zeng H., Fink G.R., Weidner R. Visual Size Processing in Early Visual Cortex Follows Lateral Occipital Cortex Involvement // *J. Neurosci.* 2020. V. 40. № 22. P. 4410.
 32. Cicero D.C., Kerns J.G. Can disorganized and positive schizotypy be discriminated from dissociation? // *J. Pers.* 2010. V. 78. № 4. P. 1239.
 33. Smallwood J., Bernhardt B.C., Leech R. et al. The default mode network in cognition: a topographical perspective // *Nat. Rev. Neurosci.* 2021. V. 22. № 8. P. 503.
 34. Kwapil T.R., Brown L.H., Silvia P.J. et al. The expression of positive and negative schizotypy in daily life: an experience sampling study // *Psychol. Med.* 2012. V. 42. № 12. P. 2555.
 35. Uddin L.Q. Salience processing and insular cortical function and dysfunction // *Nat. Rev. Neurosci.* 2015. V. 16. № 1. P. 55.
 36. Rosen M.L., Sheridan M.A., Sambrook K.A. et al. Salience network response to changes in emotional expressions of others is heightened during early adolescence: relevance for social functioning // *Dev. Sci.* 2018. V. 21. № 3. P. e12571.
 37. Pisoni A., Davis S.W., Smoski M. Neural signatures of saliency-mapping in anhedonia: A narrative review // *Psychiatry Res.* 2021. V. 304. P. 114123.
 38. Limongi R., Jeon P., Mackinley M. et al. Glutamate and Dysfunction in the Salience Network: Neurochemical, Effective Connectivity, and Computational Evidence in Schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* 2020. V. 88. № 3. P. 273.
 39. Dong D., Wang Y., Chang X. et al. Dysfunction of Large-Scale Brain Networks in Schizophrenia: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity // *Schizophr. Bull.* 2018. V. 44. № 1. P. 168.
 40. Amico F., O'Hanlon E., Kraft D. et al. Functional Connectivity Anomalies in Adolescents with Psychotic Symptoms // *PLoS One.* 2017. V. 12. № 1. P. e0169364.

41. Hur J.W., Kim T., Cho K.I.K., Kwon J.S. Attenuated Resting-State Functional Anticorrelation between Attention and Executive Control Networks in Schizotypal Personality Disorder // *J. Clin. Med.* 2021. V. 10. № 2. P. 312.
42. Fonseca-Pedrero E., Lemos-Giraldez S., Muniz J. et al. Schizotypy in adolescence: the role of gender and age // *J. Nerv. Ment. Dis.* 2008. V. 196. № 2. P. 161.
43. Bora E., Baysan Arabaci L. Effect of age and gender on schizotypal personality traits in the normal population // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2009. V. 63. № 5. P. 663.
44. Filippi M., Valsasina P., Misci P. et al. The organization of intrinsic brain activity differs between genders: a resting-state fMRI study in a large cohort of young healthy subjects // *Hum. Brain Mapp.* 2013. V. 34. № 6. P. 1330.
45. Zhang C., Cahill N.D., Arbabshirani M.R. et al. Sex and Age Effects of Functional Connectivity in Early Adulthood // *Brain Connect.* 2016. V. 6. № 9. P. 700.
46. Weissman-Fogel I., Moayedil M., Taylor K.S. et al. Cognitive and default-mode resting state networks: do male and female brains “rest” differently? // *Hum. Brain Mapp.* 2010. V. 31. № 11. P. 1713.

Brain Functional Connectivity in Mentally Healthy Individuals with Different Levels of Schizotypy

I. S. Lebedeva^{a, *}, Ya. R. Panikratova^a, E. V. Pechenkova^b

^a*Mental Health Research Center, Moscow, Russia*

^b*HSE University, Moscow, Russia*

*E-mail: lebedeva-i@yandex.ru

Schizotypy, a set of behavioral traits related to an enhanced risk for mental disorders, is an informative model for the investigation of early predisposition markers. We aimed to analyze correlations between the characteristics of functional brain organization and schizotypy in mentally healthy individuals. Mentally healthy participants (n = 80 in the main sample and n = 32 in the replication sample) underwent resting-state fMRI and filled out the Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ-74). Correlations between functional connectivity (FC) within and between the brain neuronal networks and four factors of schizotypy were analyzed. Additionally, we tested the whole-brain FC of the right medial frontal cortex for correlations with schizotypy (the region of interest was chosen on the basis of multicenter study of schizotypy associations with brain anatomy). Statistically significant results were tested in the replication sample. The FC within the ventral attention/salience network correlated with negative schizotypy, whilst the FC within the default mode network was associated with disorganization schizotypy (the results did not survive the correction for multiple analyses). Lower FC between the right medial frontal cortex and a temporal-occipital region in the left hemisphere correlated with higher cognitive-perceptual schizotypy, which may reflect deviations in emotional and motivational mediation of visual perception. These results, however, were not replicated in the second sample. Further research in this direction should engage larger samples and take into account a wider spectrum of parameters (psychometric, neuropsychological, and neuroimaging).

Keywords: schizotypy, SPQ-74, resting-state fMRI, functional connectivity.