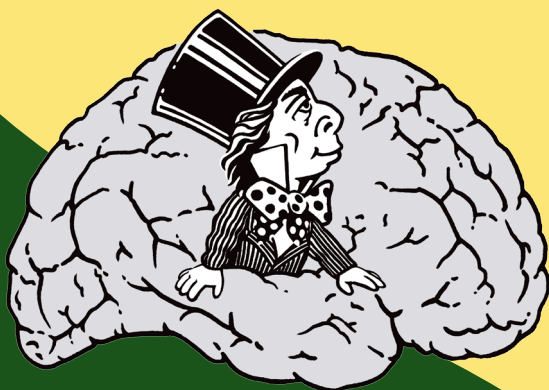


# КОГНИТИВНАЯ НАУКА

В МОСКВЕ



НОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

МАТЕРИАЛЫ  
КОНФЕРЕНЦИИ  
2023

Под ред. Е.В. Печенковой, М.В. Фаликман, А.Я. Койфман

УДК 159.9  
ББК 88.25  
К57

Когнитивная наука в Москве: новые исследования. Материалы конференции 21 – 22 июня 2023 г. Под ред. Е.В. Печенковой, М.В. Фаликман, А.Я. Койфман. – М.: ООО «Буки Веди», Московский институт психоанализа. 2023 г. – 604 стр.

© Авторы статей, 2023

ISBN 978-5-4465-3880-5

УДК 159.9  
ББК 88.25

ISBN 978-5-4465-3880-5

© Авторы статей, 2023

## НЕЙРОКОГНИТИВНАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ШИЗОФРЕНИИ: ВЕРБАЛЬНЫЕ АССОЦИАЦИИ И ИХ МОЗГОВЫЕ КОРРЕЛЯТЫ В ПОКОЕ

Я. Р. Паникратова\*, Е. Г. Абдуллина, Д. В. Тихонов, М. А. Омельченко,  
В. Г. Каледа, И. С. Лебедева  
[panikratova@mail.ru](mailto:panikratova@mail.ru)  
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

**Аннотация.** Целью работы выступал анализ мозговых коррелятов гетерогенной продуктивности вербальных ассоциаций (ВА) при шизофрении. Мы предположили, что классификация на основе этого нейропсихологического показателя найдет отражение в функциональной связанности (ФС) областей мозга, вовлеченных в порождение ВА, в состоянии покоя. Выборка включала 69 пациентов с шизофренией и 60 здоровых испытуемых мужского пола. Все участники исследования выполнили три варианта ВА (фонологический, категориальный, с переключением), 119 прошли фМРТ покоя. Методом *k*-средних были выделены два кластера, каждый из которых включал пациентов и здоровых испытуемых, схожих по продуктивности ВА. Более высокую продуктивность ВА имели 42% пациентов (Ш-вВА) и 90% здоровых испытуемых (З-вВА), более низкую — 58% (Ш-нВА) и 10% (З-нВА), соответственно. Затем Ш-вВА, З-вВА и Ш-нВА сопоставлялись по ФС между зонами интереса в нижней лобной извилине левого полушария и передней поясной коре. Здоровые испытуемые и пациенты с лучшей продуктивностью ВА обнаруживали схожую друг с другом и одновременно более высокую ФС, чем у пациентов с более низкой продуктивностью ВА. Результаты указывают на высокую вариабельность состояния когнитивной сферы при шизофрении, которая согласуется с нейровизуализационными данными. Отсутствие различий по выраженности симптомов, длительности заболевания и уровню личностного/социального функционирования между пациентами с различной продуктивностью ВА может отражать отсутствие линейной взаимосвязи между выявленными нейрокогнитивными типами заболевания и его клинической картиной.

**Ключевые слова:** вербальные ассоциации, нейропсихология, фМРТ покоя, функциональная связанность, шизофрения, гетерогенность

### Введение

Вербальные ассоциации (ВА; англ. *verbal fluency*) — нейропсихологическая проба, чувствительная к состоянию регуляторных функций, речи и скорости переработки информации. Тест является информативным и при этом компактным и простым в применении, поэтому широко используется при оценке когнитивной сферы пациентов неврологического и психиатрического профилей.

Большое значение проба ВА приобрела в клинике шизофрении. ВА включены в популярные батареи для оценки когнитивных функций у пациентов с этим заболеванием: например, «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией» (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS) и «Консенсусная когнитивная батарея MATRICS» (MATRICS Consensus Cognitive Battery, MCCB). Снижение продуктивности ВА у пациентов с шизофренией

было показано во многих исследованиях (Acar et al., 2018). Кроме того, данный дефицит может являться эндофенотипом<sup>1</sup> заболевания (Liang et al., 2016) и предсказывает манифестацию психоза в группах клинически высокого риска (Addington et al., 2019).

В то же время известно, что пациенты с шизофренией гетерогенны по состоянию когнитивных функций. Например, по данным Helldin et al. (2020), 24% пациентов обнаруживали лучшие показатели состояния некоторых когнитивных доменов, чем здоровые люди. Анализ гетерогенности пациентов по такому значимому когнитивному показателю, как продуктивность ВА, и мозговых коррелятов этой гетерогенности представляет интерес с точки зрения выявления возможных нейрокогнитивных типов заболевания и, следовательно, индивидуализации терапевтических стратегий и прогноза.

Согласно результатам метаанализа исследований с применением фМРТ, связанной с задачей (Wagner et al., 2014), при порождении и фонологических, и категориальных ВА наблюдается активация в нижней лобной извилине левого полушария и передней поясной коре. Мы предположили, что функциональная связанность между данными областями в покое может отражать индивидуальные различия по продуктивности ВА.

Задачи нашего исследования включали (1) кластеризацию смешанной выборки пациентов с шизофренией и здоровых испытуемых на группы, схожие по продуктивности ВА, (2) анализ различий подгрупп пациентов и здоровых испытуемых с разной продуктивностью ВА по выбранному нейровизуализационному показателю, (3) анализ различий подгрупп пациентов с различной продуктивностью ВА по клиническим показателям.

## Методика

В исследовании приняли участие 129 мужчин, включая 60 здоровых испытуемых (средний возраст  $29.52 \pm 10.46$ ) и 69 пациентов с расстройствами шизофренического спектра (диагнозы F20, F25 по МКБ-10; средний возраст  $31.06 \pm 10.89$ ). В клинической группе выраженность симптомов оценивалась по шкале PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), уровень функционирования – по шкале PSP (Personal and Social Performance Scale). Все участники исследования выполняли три варианта ВА, в каждом из которых требовалось назвать как можно больше слов в течение одной минуты в соответствии с инструкцией: категориальный тест (растения; Ахутина, 2016), фонологический тест (слова на букву К, кроме однокоренных, числительных и имен собственных) и тест с переключением между категориями (фрукты и мебель поочередно; Delis et al., 2001). В каждом из заданий оценивалась продуктивность, то есть количество верно названных слов без повторов и потеря инструкции.

Большинство участников исследования (54 здоровых участников исследования и 65 пациентов с шизофренией) также прошли МРТ (томограф Philips

1 Эндофенотип – наследуемый паттерн устойчивых фенотипических черт (нейрофизиологических, биохимических, когнитивных и пр.), который определяется набором генов, входящих в пул, детерминирующий развитие заболевания (Gottesman, Gould, 2003). Наличие эндофенотипа заболевания подразумевает риск его развития.

Ingenia 3T). Функциональные T2\*-изображения (TR/TE/FA = 3 с/35 мс/90°, 35 срезов, матрица 128 × 128, воксел 1.8 × 1.8 × 4 мм, 100 объемов) были получены с помощью последовательности EPI. Непосредственно перед получением данных изображений участникам исследования давалась инструкция не засыпать, избегать систематической мыслительной деятельности (не концентрироваться на одной мысли, думать о разном) и фиксировать взгляд на белом кресте в центре серого поля монитора. Структурные T1-взвешенные изображения (TR/TE/FA = 7.9 мс/3.5 мс/8°, 170 срезов, воксел 1 × 1 × 1 мм) были получены с использованием последовательности TFE.

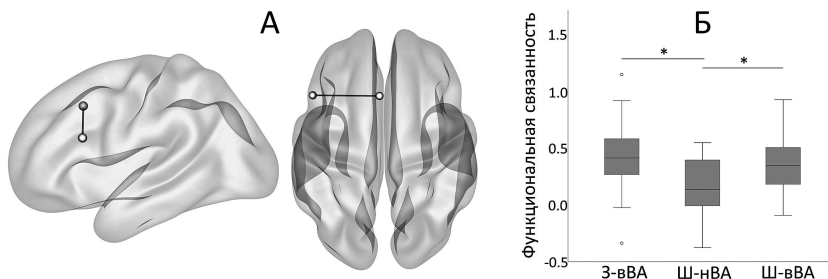
Для разделения всей выборки ( $n=129$ ) на две группы, различающиеся по продуктивности ВА, использовалась кластеризация методом  $k$ -средних на основе стандартизованных показателей продуктивности в трех тестах ВА. Кластер 1, в который вошли 6 здоровых испытуемых и 40 пациентов, характеризовался статистически значимо худшей (ANOVA,  $p < .0001$ ) продуктивностью выполнения всех тестов по сравнению с Кластером 2, включающим 54 здоровых испытуемых и 29 пациентов.

Данные фМРТ покоя анализировались для трех групп: здоровые испытуемые и пациенты с шизофренией с более высокой продуктивностью ВА (З-вВА,  $n=50$ ; Ш-вВА,  $n=27$ , соответственно), а также пациенты с более низкой продуктивностью ВА (Ш-нВА,  $n=38$ )<sup>2</sup>. Три группы не различались по возрасту, но различались по уровню образования (З-вВА > Ш-нВА;  $U=728$ ,  $p=.004$ ). Клинические группы не различались по дозировке антипсихотических препаратов первого и второго поколения в хлорпромазиновом эквиваленте (мг/сут).

Предварительная обработка изображений выполнялась с использованием пакета SPM12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk>) и включала стандартные процедуры. Последующие этапы обработки проводились с применением CONN-fMRI toolbox 19.c (<https://www.nitrc.org/projects/conn>). Корректировались физиологические и двигательные артефакты (ART-based identification of outlier scans for scrubbing, aCompCor, частотный фильтр 0.008–0.09 Гц; включение в модель индивидуальных параметров движения в качестве ковариат первого уровня и переменной с количеством искаженных из-за движения объемов — в качестве ковариаты второго уровня). Основной анализ предполагал сравнение 3 групп по функциональной связанности между двумя зонами интереса с применением общей линейной модели со случайными эффектами (one-way ANCOVA).

Зоны интереса, созданные на основании данных метаанализа (Wagner et al., 2014), представляли собой сферы радиусом 7 мм. Поскольку в метаанализе области активации представлены для фонологических и категориальных ВА по отдельности, нами выбирались области (поля Бродмана в одноименном полушарии), активация в которых наблюдалась в обеих пробах; затем для каждой области подсчитывались средние координаты. Таким образом были получены две зоны интереса — в нижней лобной извилине левого полушария и передней поясной коре — с координатами центра {–51; 19.5; 22.5} и {–3; 19; 43}.

2 Группа здоровых испытуемых с более низкой продуктивностью ВА была исключена из анализа из-за малочисленности.



**Рисунок 1.** А: схематичное изображение зон интереса и функциональной связанности между ними. Б: диаграмма значений функциональной связанности в трех группах; звездочками отмечены значимые межгрупповые различия

## Результаты

Группы Ш-вВА и Ш-нВА не различались по выраженности позитивных, негативных симптомов и симптомов общей психопатологии, по длительности заболевания и уровню личностного и социального функционирования. Группы 3-вВА, Ш-вВА и Ш-нВА различались по функциональной связанности между зонами интереса ( $F(2, 111) = 8.71; p = .0003$ ). По результатам *post hoc* анализа группы 3-вВА и Ш-вВА обнаруживали более высокую функциональную связанность, чем группа Ш-нВА ( $T(85) = 4.1; p < .0001$  и  $T(62) = 2.78; p = .0072$ ), при этом не отличаясь друг от друга ( $T(74) = 0.96; p = .3417$ ; рис. 1). Показатели функциональной связанности не коррелировали с уровнем образования ( $r_s = .054; p = .558$ ).

## Обсуждение и выводы

Результаты кластеризации указывают на высокую гетерогенность состояния когнитивной сферы при шизофрении: 58% и 42% пациентов попали, соответственно, в кластеры с более низкой и высокой продуктивностью ВА. Группа здоровых участников исследования оказалась намного более однородной: всего 10% испытуемых оказались похожими на пациентов с шизофренией с низкой продуктивностью ВА, а 90% демонстрировали более высокую продуктивность ВА. Когнитивная гетерогенность пациентов нашла отражение в выбранном нами на основании данных литературы нейровизуализационном параметре. Пациенты с шизофренией, имеющие более высокую и сходную с большей частью здоровых испытуемых продуктивность ВА, обнаруживали также сходные с ними показатели более высокой функциональной связанности между нижней лобной извилиной левого полушария и передней поясной корой.

Кроме того, полученные нами результаты указывают на соответствие между данными фМРТ, связанной с выполнением задачи, и фМРТ покоя относительно мозговых механизмов ВА. Области, в которых наблюдается активация при порождении ВА, в соответствии с нашими результатами также являются

элементами независимой от задачи функциональной архитектуры головного мозга, связи между которыми ассоциированы с индивидуальными различиями по продуктивности ВА.

Отсутствие различий между группами Ш-вВА и Ш-нВА по выраженности симптомов, длительности заболевания и уровню личностного и социального функционирования может отражать нелинейный характер взаимосвязи между выявленными нейрокогнитивными типами заболевания и его клинической картиной.

## Литература

Ахутина Т.В., Корнеев А.А., Матвеева Е.Ю. Методы нейропсихологического обследования детей 6–9 лет / под ред. Т. В. Ахутиной. М.: В. Секачев, 2016.

Acar S., Chen X., Cayirdag N. Schizophrenia and creativity: A meta-analytic review // *Schizophrenia Research*. 2018. Vol. 195. P. 23–31. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.08.036>

Addington J., Farris M., Stowkowy J., Santesteban-Echarri O., Metzack P., Kalathil M. Predictors of transition to psychosis in individuals at clinical high risk // *Current Psychiatry Reports*. 2019. Vol. 21. No. 6. P. 39:1–10. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1027-y>

Delis D.C., Kaplan E., Kramer J.H. Delis–Kaplan Executive Function System: Examiner's manual. San Antonio, TX: The Psychological Corporation, 2001.

Gottesman I.I., Gould T.D. The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions // *American Journal of Psychiatry*. 2003. Vol. 160. No. 4. P. 636–645. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.636>

Helldin L., Mohn C., Olsson A.-K., Hjärthag F. Neurocognitive variability in schizophrenia spectrum disorders: Relationship to real-world functioning // *Schizophrenia Research: Cognition*. 2020. Vol. 20. P. 100172. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2020.100172>

Liang S., Deng W., Wang Q., Ma X., Li M., Brown M., Hu X., Li X., Greenshaw A., Li T. Performance of verbal fluency as an endophenotype in patients with familial versus sporadic schizophrenia and their parents // *Scientific Reports*. 2016. Vol. 6. No. 1. P. 32597:1–10. <https://doi.org/10.1038/srep32597>

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 Neuroscience*. 2014. Vol. 15. No. 1. P. 19:1–13. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-15-19>

## NEUROCOGNITIVE HETEROGENEITY OF SCHIZOPHRENIA: VERBAL FLUENCY AND ITS BRAIN CORRELATES AT REST

Ya. R. Panikratova\*, E. G. Abdullina, D. V. Tikhonov,  
M. A. Omelchenko, V. G. Kaleda, I. S. Lebedeva

[panikratova@mail.ru](mailto:panikratova@mail.ru)

Mental Health Research Center, Moscow

**Abstract.** We aimed to analyze the brain correlates of heterogeneous verbal fluency (VF) in schizophrenia patients. We hypothesized that classification based on this neuropsychological measure is reflected in resting-state functional connectivity (FC) between the brain regions involved in VF. Sixty-nine schizophrenia patients and 60 healthy controls, all males, completed three VF tasks (phonological, category, and category-switching), and 119 of them

underwent resting-state fMRI. K-means clustering identified two clusters, each comprising both patients and healthy individuals with similar VF productivity. Better VF characterized 42% of patients (P-bVF) and 90% of controls (C-bVF), whereas worse VF characterized 58% (P-wVF) and 10% (C-wVF) of them, respectively. Next, P-bVF, C-bVF, and P-wVF were compared in terms of FC between the left inferior frontal gyrus and anterior cingulate cortex. Healthy individuals and schizophrenia patients with better VF had similar FC values, which were higher than those in schizophrenia patients with worse VF. The results indicate pronounced heterogeneity of cognition in schizophrenia, coinciding with neuroimaging data. Absent differences in symptom severity, illness duration, and personal/social functioning among schizophrenia patients with diverse VF may reflect the lack of linear associations between the revealed neurocognitive types of the disease and its clinical picture.

**Keywords:** verbal fluency, neuropsychology, resting-state fMRI, functional connectivity, schizophrenia, heterogeneity