

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Институт биохимической физики

им. Н. М. Эмануэля Российской Академии Наук

На правах рукописи

УБЛИНСКИЙ МАКСИМ ВАДИМОВИЧ

**ЯМР *in vivo* как метод исследования биохимических и биофизических
процессов головного мозга человека в норме и психопатологии (на
примере шизофрении)**

03.01.02 – «Биофизика»

Диссертация на соискание ученой степени

Кандидата биологических наук

Научный руководитель:

доктор биологических наук

Семенова Наталия Александровна

Москва, 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

Стр.

ТЕРМИНЫ И СОКРАЩЕНИЯ	4
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. МЕТОДЫ ЯМР В ИССЛЕДОВАНИЯХ СТРУКТУРЫ, ФУНКЦИИ И МЕТАБОЛИЗМА МОЗГА БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ	14
1.1. Методы исследования, основанные на явлении ЯМР.	14
1.2. ЯМР. Физические основы.	15
1.3. Принципы построения МР–изображения.	17
1.4. Основы функциональной магнитно-резонансной томографии	20
1.5. Локализационная магнитно-резонансная спектроскопия, протонная(¹ H) МРС	23
1.6. Магнитно-резонансная спектроскопия на ядрах ³¹ P (³¹ P МРС)	32
1.7. Ограничение метода МРС	34
1.8. Основы диффузионно-тензорной трактографии	35
1.9.Нарушения структуры и метаболизма при шизофрении по данным исследований методами ЯМР.	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	45
2.1. Характеристика групп испытуемых	45
2.2. Алгоритмы исследования испытуемых	46
2.3. Анализ полученных данных	53
2.4. Статистическая обработка данных	56
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ДЛПФК ЧЕЛОВЕКА В НОРМЕ И ПСИХОПАТОЛОГИИ (РАННЯЯ СТАДИЯ ШИЗОФРЕНИИ)	57
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ДИФФУЗИИ ТКАНЕВОЙ ВОДЫ В БЕЛОМ ВЕЩЕСТВЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА В НОРМЕ И ПСИХОПАТОЛОГИИ (РАННЯЯ СТАДИЯ ШИЗОФРЕНИИ)	62
4.1. Исследование КСП методом ДТТ	62

4.2. Исследование МТ методом ДТТ	66
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ НЕЙРОСТИМУЛЯЦИИ НА ЛОКАЛЬНЫЕ ГЕМОДИНАМИКУ И МЕТАБОЛИЗМ В МОЗГЕ ЧЕЛОВЕКА В НОРМЕ И ПСИХОПАТОЛОГИИ (РАННЯЯ СТАДИЯ ШИЗОФРЕНИИ)	73
5.1. Исследование BOLD при слуховой нейростимуляции	73
5.2. Особенности церебрального метаболизма при нагрузке в норме и патологии	78
5.2.1. Связь BOLD и метаболизма	78
5.2.2. ¹H МР-спектроскопия в области премоторной коры в норме и патологии при отсутствии нейроактивации.	79
5.2.3. Динамика протонсодержащих метаболитов в моторной коре нормального мозга при нагрузке в периоде BOLD ответа.	82
5.2.4. Динамика протонсодержащих метаболитов в моторной коре при нагрузке в периоде BOLD ответа при патологии.	86
5.3. Особенности ответа энергетического обмена на нагрузку в зрительной коре человека в норме и психопатологии (ранняя стадия шизофрении).	88
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	101
ВЫВОДЫ	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	106

Термины и сокращения

^1H – ядро протона

^{31}P – ядро фосфора

АЦП – аналого-цифровой преобразователь

БСЕ – быстрое спиновое эхо

ВОЗ — всемирная организация здравоохранения

ГЕ – градиентное эхо

ГО (гемодинамический ответ) – изменение МР сигнала при нейрональной активности

ДЛПФК – дорсолатеральная префронтальная кора

ДТТ – диффузионно-тензорная трактография

ИКД – измеряемый коэффициент диффузии

ИП — импульсная последовательность

КСП – кортикоспинальный проводящий путь

МКБ – Международная классификация болезней

МРС— магнитно-резонансная спектроскопия

МРТ – магнитно-резонансная томография

МТ – мозолистое тело

НЦПЗ РАН – Научный центр психического здоровья Российской академии наук

РЧ– радиочастотный

СЕ – спиновое эхо

ФА – коэффициент анизотропии диффузии

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

ЭП – эхопланарная импульсная последовательность

ЯМР — ядерно-магнитный резонанс

AcCoA (acetyl coenzyme A) –ацетил коэнзим А

ASPA (aspartoacylase) – аспартоацилаза

ADP – аденозиндифосфат

ATP — аденозинтрифосфорная кислота

AQ – время сканирования

BOLD (Blood oxygen level dependent) сигнал – МР сигнал при нейрональной активности

CBV– объём церебральной крови на единицу мозговой ткани

CBF – церебральный кровоток

Cho — холинсодержащие метаболиты

CK – креатинкиназа

CMRO₂ – скорость потребления кислорода

Cr— креатин+фосфокреатин

dHB – дезоксигемоглобин

EAAT – астроцитарный транспортер глутамата

EPI factor – фактор ускорения

FOV–поле обзора

Gap – межсрезовое расстояние

Glx —глутамин+глутамат

HB –оксигемоглобин

HRF (Hemodynamic response function) –функция гемодинамического ответа

Lac— лактат

Lip — липиды

mI —миоинозитол

NAA — N-ацетиласпартат

NSA – количество накоплений

PCr – фосфокреатин

PD – коэффициент диффузии вдоль нервных волокон

pH – мера активности ионов водорода в растворе, количественно выражающая его кислотность

pH_{int} – pH внутриклеточной среды

Pi – неорганический фосфат

PME – фосфомоноэфиры

PDE – фосфодиэфиры

RD – коэффициент диффузии поперек нервных волокон

T₁ — время продольной релаксации спина

T₂ — время поперечной релаксации спина

T₂* — постоянная времени потери когерентности спинов, ориентированных под углом к направлению статического магнитного поля

TE — время появления эхо — интервал времени между центрами 90-градусного импульса и эхо-сигналом

TI (время инверсии) — интервал времени между центрами инвертирующего радиочастотного импульса и 90-градусного импульса, используемого для мониторинга величины продольной намагниченности

TR — интервал времени между началом цикла импульсной последовательности и началом следующего цикла импульсной последовательности

VOI (volume of interest — «объем интереса») — чувствительный объем

VGLUT – везикулярный транспортер глутамата

α-ATP, β-ATP, γ-ATP – α-, β-, γ- фосфатные группы ATP

λ_x, λ_y, λ_z – собственные значения тензора диффузии

δ – химический сдвиг резонансной частоты

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Работа посвящена изучению важнейших биофизических аспектов функционирования головного мозга и разработке биофизических подходов к их исследованию с помощью методов ядерного магнитного резонанса (ЯМР) в норме и психопатологии (на примере шизофрении).

Современные представления о функционировании головного мозга в норме и при различных патологических состояниях невозможны без полученных *in vivo* сведений о макро - и микроструктурных особенностях, функциональной гемодинамике и метаболизме церебральных локусов. Метод ЯМР обеспечивает уникальную возможность исследовать анатомическую структуру, гемодинамику, микроструктуру и обменные процессы в выбранных зонах мозга *in vivo*. ЯМР частоты находятся в радиодиапазоне – диапазоне низких энергий, что делает метод ЯМР неинвазивным и биологически безопасным. Современные высокопольные (3Т) томографы, используемые в клинике, позволяют получать эту информацию в одном исследовании. Однако до настоящего времени такая возможность не реализуется: задача дробится на независимые исследования - выявление локусов нейроактивации по гемодинамическим параметрам, выявление нарушений микроструктуры нервных волокон по показателям диффузии тканевой воды, анализ метаболизма по концентрациям ЯМР - видимых участников обменных процессов. Это не позволяет создать полную картину физико-химических механизмов, обеспечивающих функционирование мозга в норме и при различных патологических состояниях, в частности, при таком социально значимом заболевании как шизофрения.

Выбор этого патологического состояния в нашем исследовании объясняется тем, что шизофрения занимает особое место среди всех форм

психической патологии в связи с достаточно высокой распространенностью (распространенность заболевания, по разным данным, составляет 0,8-1,9%) и неблагоприятной динамикой. Шизофрения сопровождается нарушением основных когнитивных функций, таких, как внимание, различные формы памяти. Наблюдаются депрессия и тревога, что приводит к суицидальным исходам. Патологические процессы в мозге начинаются задолго до проявления клинических симптомов. В настоящее время набор экспериментальных моделей для исследования биофизических механизмов возникновения и развития шизофрении крайне ограничен [86, 89, 122].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных поиску структурных аномалий, особенностей гемодинамики при нейростимуляции, выявлению локальных нарушений церебрального метаболизма, до настоящего времени не разработаны основные представления о наличии и причинах метаболических и структурных сдвигов, сопровождающих нарушения функций центральной нервной системы (ЦНС), вызванных шизофренией.

Настоящая работа имеет **целью** создание новых подходов к прижизненным исследованиям биофизических механизмов, позволяющих выявить структурные, функциональные и метаболические особенности локальных зон мозга человека в состоянии покоя и при нейроактивации в норме и психопатологии (ранняя стадия шизофрении).

Задачи исследования:

- 1) Выявление микроструктурных особенностей кортикоспинального проводящего пути (КСП) и мозолистого тела (МТ) мозга человека в норме, характеристика процессов демиелинизации и нарушений функциональной активности аксонов при психопатологии (ранняя стадия шизофрении).

- 2) Построение и анализ функции локального гемодинамического ответа (BOLD) на единичный стимул в норме и психопатологии (ранняя стадия шизофрении).
- 3) Выявление взаимосвязей концентраций протонсодержащих метаболитов в дорсолатеральной префронтальной коре (ДЛПФК) мозга человека в норме и психопатологии (ранняя стадия шизофрении).
- 4) Исследование динамики концентраций церебральных метаболитов в локусах нейроактивации в периоде гемодинамического ответа на единичные стимулы в норме и психопатологии (ранняя стадия шизофрении).
- 5) Влияние нагрузки на уровни фосфатов - участников энергетического обмена в зрительной коре мозга человека в норме и психопатологии (ранняя стадия шизофрении).

Положения, выносимые на защиту:

- 1) Исследование показателей диффузии тканевой воды белого вещества мозга человека в норме и психопатологии (ранняя стадия шизофрении), полученных в неинвазивных исследованиях *in vivo*, выявило, что коэффициент диффузии воды снижается за счет увеличения поперечной диффузии при шизофрении. Согласно данным ^1H ЯМР *in vivo* эффект обусловлен повреждением аксонов и не связан с активной демиелинизацией.
- 2) Создана новая методика функциональной (динамической) спектроскопии, с помощью которой впервые получены и сопоставлены с BOLD временные зависимости концентраций протонсодержащих метаболитов в возбужденном локусе коры мозга человека *in vivo* в норме; выявлено нарушение динамики уровня промежуточного продукта нейронального цикла Кребса N - ацетиласпартата на ранней

стадии шизофрении.

- 3) Методом ^{31}P ЯМР *in vivo* установлено, что в периоде нагрузки (видеостимуляция) снижается уровень фосфокреатина в возбужденной зрительной коре нормы. В аналогичных условиях этот параметр остается постоянным при шизофрении. Нагрузка не изменяет уровень АТР в возбужденной зрительной коре *in vivo* ни в норме, ни при шизофрении.
- 4) Сравнение BOLD при возбуждении моторной коры мозга человека единичным стимулом обнаружило снижение амплитуды функции гемодинамического ответа в условиях шизофрении на ранней стадии.
- 5) Созданный комплексный биофизический подход, включающий в себя одновременный анализ структуры, микроструктуры, функциональной гемодинамики и метаболизма мозга с помощью методов ЯМР *in vivo*, подтверждает выдвигаемую гипотезу о снижении энергозатрат в ответ на нагрузку в стимулированных зонах мозга на ранней стадии шизофрении.

Научная новизна.

Создан новый комплексный подход к биофизическим исследованиям мозга, включающий в себя анализ структуры, микроструктуры, гемодинамики при нейроактивации и метаболизма, что позволило выдвинуть и подтвердить гипотезу о снижении энергозатрат под влиянием нагрузки на ранней стадии шизофрении по сравнению с нормой.

Разработан новый метод динамической спектроскопии, который позволил сопоставить BOLD с динамикой локальных концентраций метаболитов.

Кроме того, также впервые:

- 1) Измерены скорости поперечной диффузии тканевой воды в МТ мозга человека, обнаружено увеличение значений этого показателя в белом веществе на ранней стадии шизофрении, обусловленное повреждением аксонов.
- 2) Выявлено снижение величины максимума функции гемодинамического ответа на единичный стимул в премоторной коре мозга на ранней стадии развития шизофрении.
- 3) С помощью новой методики динамической спектроскопии установлено обратимое, кратковременное снижение концентрации N-ацетиласпартата (NAA) в моторной коре в норме вследствие нейроактивации и отсутствие эффекта на ранней стадии шизофрении.
- 4) Показано, что нейростимуляция в норме снижает концентрацию фосфокреатина ([PCr]) и [NAA] в активированной зоне коры мозга человека в отличие от патологии (ранняя стадия шизофрении). Нагрузка не изменяет [АТР] в зоне активации ни в норме, ни при шизофрении.

Практическая значимость.

Разработан новый биофизический мультимодальный подход к анализу структуры, функции и метаболизма головного мозга, который применен для анализа мозга человека в норме и патологии (ранняя стадия шизофрении). Результаты проведенного исследования установили высокую информативность и значимость предлагаемого комплексного метода анализа физико-химических процессов, протекающих в мозге.

Анализ диффузии тканевой воды и концентраций протонсодержащих метаболитов впервые позволил установить, что развитие шизофрении

является фактором, вызывающим повреждение аксонов, предшествующее демиелинизации, в МТ и КСП мозга человека. Полученный результат открывает перспективы создания адресных терапевтических воздействий.

С помощью анализа BOLD при нейроактивации миллисекундными единичными стимулами впервые выявлено снижение амплитуды функции гемодинамического ответа в области моторной коры мозга на ранней стадии шизофрении. Обнаруженный показатель может использоваться как диагностически значимый.

Благодаря анализу влияния нейроактивации на локальные концентрации метаболитов - участников энергетического обмена впервые выдвинута и подтверждена гипотеза о шизофрении как факторе, снижающем энергозатраты в активированной нагрузкой зоне мозга.

Все вышеупомянутые результаты исследования необходимы для понимания биофизических и биохимических механизмов функционирования локальных структур мозга в норме и анализа влияния психопатологии (ранняя стадия шизофрении) на исследуемые процессы. Полученные данные выявляют потенциальные мишени для терапевтических коррекций функциональных нарушений, вызванных шизофренией.

Апробация работы.

Основные положения и результаты научных исследований доложены на:

1. Первая школа-семинар по новым технологиям МРТ в клинической практике, Москва, 26-29 мая 2013 г.

2. Конгресс ESMRMB 2013 («European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology»), Тулуза, Франция, 03-05 октября 2013 г.

3. XIII Международной Молодежной Конференция ИБХФ РАН-ВУЗЫ "Биохимическая Физика", Москва, 04 ноября 2013 г.

4. Конференция «Биотехнология и качество жизни», Москва, 18-20 марта 2014 г.

5. Конгресс ISMRM-ESMRMB 2014 («European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology»), Милан, Италия, 10-16 мая 2014 г.

6. Семинар "Медико-биологические исследования ИБХФ РАН", Москва, 09 июня 2015 г.

Публикации

По основным результатам исследования опубликовано 5 научных работ в научных рецензируемых журналах (входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки РФ).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на **130** страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения и выводов. Фактические данные проиллюстрированы **37** рисунками и **6** таблицами. Список литературы включает **185** источников (**19** отечественных и **166** иностранных авторов). Все материалы, представленные в диссертации, получены, обработаны и проанализированы с личным участием автора.

ГЛАВА 1. Методы ЯМР в исследованиях структуры, функции и метаболизма у больных шизофренией.

1.1. Методы исследования, основанные на явлении ЯМР.

Для разработки новых подходов к прижизненным исследованиям структуры, гемодинамики при нагрузке и метаболизма мозга необходим краткий обзор имеющихся в настоящее время методов исследования, фундамент которых составляет явление ЯМР.

Структурные исследования (МРТ). Базируются на специфичности времен релаксации протонов воды T_1 и T_2 в тканях различного типа, что позволяет по данным, полученным *in vivo*, построить изображения анатомических структур, необходимые для медицинской диагностики [4]. Получение и анализ МРТ - изображений являются также необходимым элементом в проведении *in vivo* исследований микроструктуры, функциональной гемодинамики и метаболизма МРС: по результатам МРТ локализуют зоны интереса и соотносят данные МРС и функциональной гемодинамики с морфологией мозга.

Функциональная МРТ (фМРТ). Метод использует локальное изменение концентрации парамагнетика дезоксигемоглобина (dHb), обусловленное изменением активности нейронов (нейростимуляцией), позволяет выделить локусы нейроактивации и установить связи между ними. Анализ временной зависимости относительной концентрации dHb позволяет оценить изменения скорости потребления кислорода и глюкозы при нейростимуляции.

Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС). Позволяет измерить внутриклеточные концентрации низкомолекулярных соединений, присутствующих в цитозоле в свободном состоянии, и получить данные об изменениях концентраций этих веществ в динамике метаболических процессов.

Диффузионно-тензорная трактография (ДТТ). Дает возможность оценить особенности микроструктуры проводящих путей по параметрам диффузии протонов тканевой воды.

Основным ограничением перечисленных выше методов является их низкая чувствительность, что особенно существенно для МРС, поскольку в отличие от томографии, где исследуется поведение ЯМР сигнала протонов воды, содержание которой в тканях составляет 90 % , в МРС наблюдают сигналы соединений, присутствующих в клетках в концентрациях на порядки ниже. Даже при работе на самых чувствительных ядрах (^1H , гиромагнитное отношение $\gamma = 42.57 \text{ МГц/Т}$) в полях с максимально разрешенной при исследовании человека напряженностью постоянного магнитного поля (3Т) удастся наблюдать ЯМР-сигналы от соединений, присутствующих в объеме не менее 8 см^3 в концентрации не ниже 1мМ. В клетках в таких количествах содержатся конечные продукты метаболических путей (например, многие аминокислоты, лактат, АТФ), источники энергии (жиры, гликоген), некоторые биохимические предшественники (холин, инозитол, нейротрансмиттеры).

Низкая чувствительность искупается возможностью получения в одном исследовании большого объема разнородной информации о структуре, функции и метаболизме.

1.2. Явление ЯМР. Физические основы.

Эффект магнитного резонанса наблюдается у атомных ядер, содержащих нечетное число протонов, так как они имеют ненулевой спин [13]. Вращение заряженного ядра индуцирует вокруг него слабое магнитное поле (диполь) [1]. При помещении ядер в постоянное однородное магнитное поле, ориентация диполей упорядочится. Для протонов возможны 2

ориентации: вдоль силовых линий магнитного поля (параллельная) и против силовых линий магнитного поля (антипараллельная).

Разность энергий между этими состояниями будет пропорциональна внешнему магнитному полю B_0 : $\Delta E = \gamma \hbar B_0$, а частота переходов ν между состояниями будет удовлетворять соотношению $\hbar 2\pi \nu = \Delta E$, где \hbar – постоянная Планка, ΔE – разность энергий между магнитными уровнями, γ – гиромагнитное отношение, определяющаяся строением ядра. В магнитном поле с напряженностью B_0 частоты, при которых происходит переход, имеют строго фиксированное значение для каждого типа ядер, и называются частотами ядерного магнитного резонанса [13, 1].

Чтобы изменить направление ядерного магнитного момента (\mathbf{M}) необходимо приложить внешнее радиочастотное поле B_1 . После прекращения действия B_1 \mathbf{M} возвращаются в исходное состояние, высвобождая поглощенную энергию в виде сигналов, которые регистрируются приемной катушкой и преобразуются путем компьютерной обработки.

Изменение \mathbf{M} вращающегося ядра в магнитном поле подчиняется уравнениям Блоха:

$$\begin{aligned}\frac{dM_x(t)}{dt} &= \gamma(\mathbf{M}(t) \times \mathbf{B}(t))_x - \frac{M_x(t)}{T_2} \\ \frac{dM_y(t)}{dt} &= \gamma(\mathbf{M}(t) \times \mathbf{B}(t))_y - \frac{M_y(t)}{T_2} \\ \frac{dM_z(t)}{dt} &= \gamma(\mathbf{M}(t) \times \mathbf{B}(t))_z - \frac{M_z(t) - M_0}{T_1}\end{aligned}$$

где, $M_x(t)$, $M_y(t)$, $M_z(t)$ – проекции вектора \mathbf{M} , M_0 – равновесное значение намагниченности, T_1 и T_2 – времена релаксации

$M_{xy} = M_x + iM_y$, называют поперечной намагниченностью, M_z – продольной. (i – мнимая единица)

1.3. Принципы построения МР-изображения.

Физико-химические исследования биологических систем с применением методов ЯМР требуют знания анатомической структуры изучаемого объекта, т.е. возникает необходимость создания изображения на основе данных сигнала ЯМР, которым, как правило, является сигнал протонов тканевой воды. В разных тканях этот сигнал имеет разные релаксационные характеристики, что позволяет разделить ткани по временам релаксации [2, 3]. Для построения изображения используются градиенты магнитного поля, которые создают распределение фазы и частоты сигнала в объеме образца. Эти данные соотносятся с пространственными координатами с использованием К-пространства [103, 175]. Элемент К-пространства – точка пересечения строки фазового кода со столбцом частотного кода (рисунок 1).

В К-матрице пространственно кодированные МР-сигналы собираются в течение времени действия градиентов. По столбцам К-пространства идет распределение частотнокодирующего градиента ($\omega + \Delta\omega$), по строкам – фазокодирующего градиента ($\phi + \Delta\phi$). Точки, которые находятся в центре этой матрицы первичных данных, соответствуют низким частотам. Удаление от центра соответствует росту частоты. Матрица изображения формируется путем Фурье – преобразования матрицы первичных данных. В последующем изображении низкие пространственные частоты определяют контрастность изображения, а высокие частоты определяют резкость изображения.

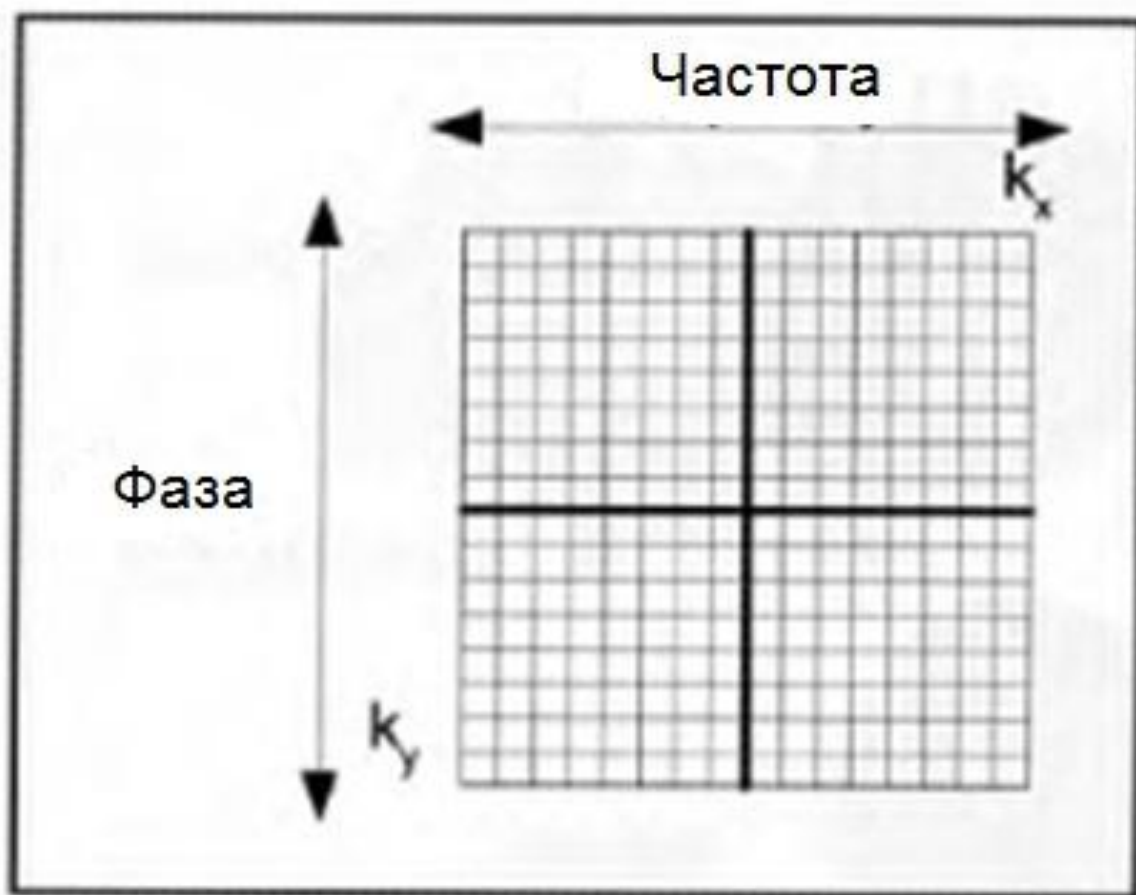


Рисунок 1. К-пространство.

Конкретные задачи исследования требуют специфических способов заполнения К-пространства, что достигается применением специально организованных последовательностей радиочастотных (РЧ) и градиентных импульсов, или импульсных последовательностей (ИП).

Необходимым элементом ИП, использующихся в МРТ, фМРТ, ДТТ и МРС является спиновое эхо (СЕ) [75], которое формируется следующим образом: подается 90° РЧ импульс, поворачивающий вектор \mathbf{M} в плоскость ХУ; ядерные спины синхронизируются, однако, вследствие T_2 синхронность теряется и поперечная составляющая вектора \mathbf{M} смещается по фазе; далее прикладывают 180° импульс, поворачивающий вектор макроскопической намагниченности вокруг оси Х; спины фазируются, и создается поперечная

намагниченность, которая регистрируется как сигнал спинового эха в области локализации - среза (рисунок 2). Время между 90° -импульсом и центром эхо-сигнала носит название временем эха - TE. Далее сигналы обрабатываются с помощью аналого-цифрового преобразователя (АЦП).

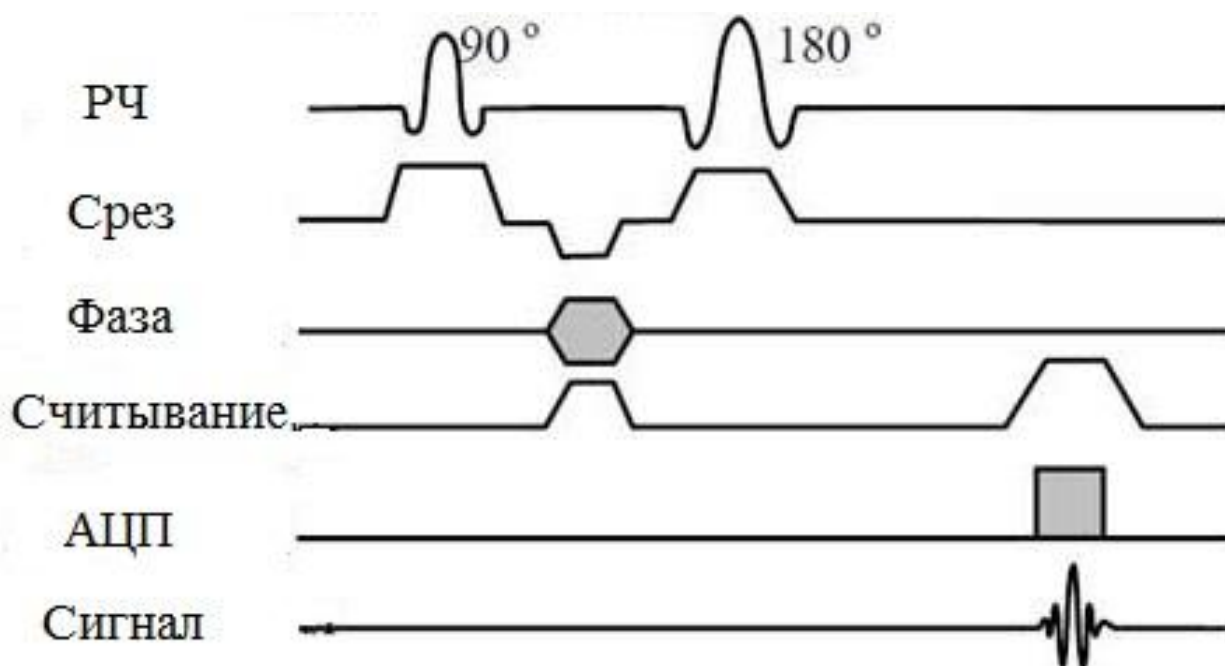


Рисунок 2. Схема последовательности СЕ.

После получения эхо-сигнала происходит потеря синхронности прецессии (сдвиг по фазе) и сигнал снова уменьшается. Если в этот момент снова приложить 180° импульс, то через время TE появится новый эхо сигнал. Такая СЕ последовательность называется мульти-эхо [40]. Восстановление намагниченности вдоль оси приложения магнитного поля B_0 (оси Z) в последовательности СЕ происходит через время T_1 (100-2000 мс). T_1 обычно много большее, чем время T_2 .

Последовательность **быстрое спин-эхо** (БСЕ) [75] позволяет получать данные в двух- и трехмерном режимах и состоит из начального 90° возбуждающего РЧ импульса, за которым следует серия из нескольких 180° рефокусирующих РЧ импульсов в течение периода TR; в результате создается ряд эхо-сигналов (рисунок 3). Таким образом, если в ИП спин - эхо

в течение одного периода TR (релаксационная задержка) 180° импульс создает один эхо сигнал и заполняется только одна строка k-пространства, то в БСЕ за один период TR подается несколько 180° импульсов и заполняется несколько строк k-пространства. Количество рефокусирующих импульсов задается изменением длины мульти-эха (рисунок 3).

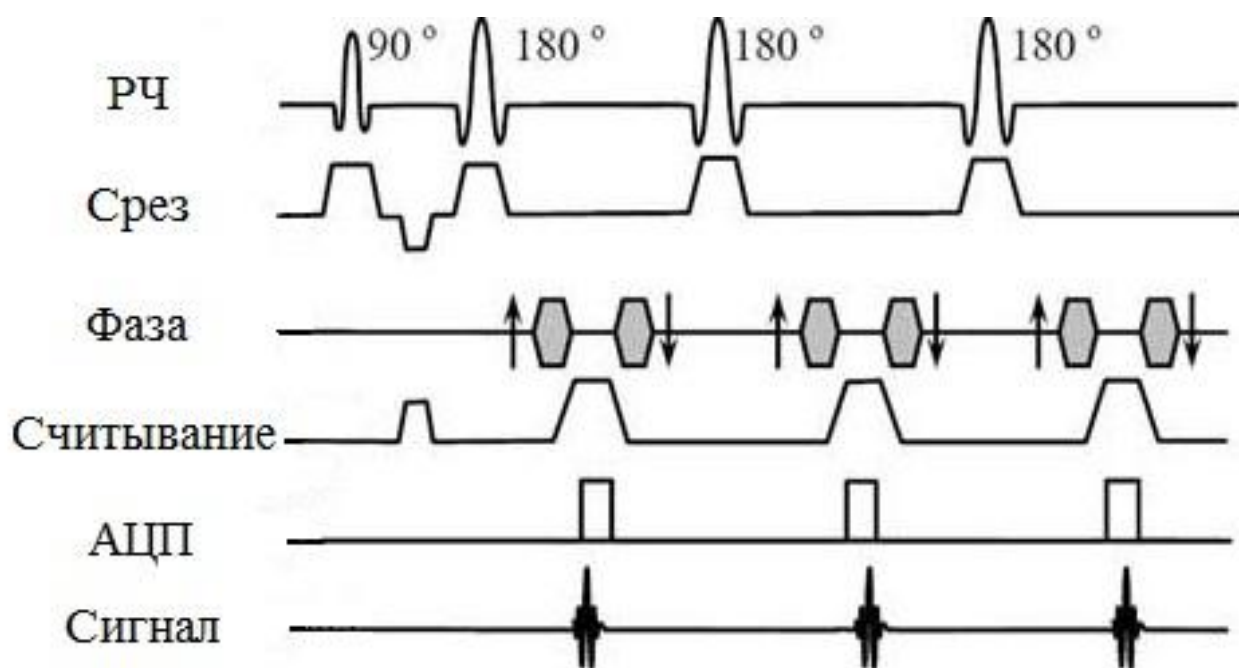


Рисунок 3. Схема последовательности БСЕ.

БСЕ значительно сокращает время исследования.

1.4. Основы функциональной магнитно-резонансной томографии

Выполнение любого задания сопряжено с повышением нейрональной активности, которая, в свою очередь, приводит к увеличению метаболических затрат в головном мозге [62]. С нейрональной активации в локальных областях головного мозга начинается ряд физиологических и физико - химических изменений нервной ткани. К физиологическим эффектам стимуляции относится вазодилатация, в результате которой увеличивается локальный объем крови (объем крови на единицу мозговой

ткани (CBV)) и скорость кровотока (CBF). Физико-химическим эффектом нейроактивации является изменение концентраций дезоксигемоглобина (dNB) и оксигемоглобина (NB), которое детектируется как BOLD (blood oxygen level dependent) сигнал.

Впервые механизм формирования BOLD-сигнала был описан Ogawa и Lee при исследовании головного мозга крыс на магнитах с напряженностью магнитного поля 7Т, авторы заметили, что контраст изображения зависит от региональной нейрональной активности [123]. Вскоре этот эффект был безупречно продемонстрирован на мозге кошек в периоде аноксии [174].

dNB является парамагнетиком [129]. dNB ограничен внутриклеточным пространством эритроцита, который, в свою очередь, ограничен пространством сосуда. dNB создает локальную неоднородность магнитного поля, что приводит к снижению интенсивности BOLD-сигнала. При уменьшении отношения $[dNB]/[NB]$ однородность магнитного поля увеличивается, что приводит к увеличению T_2 и возрастанию интенсивности BOLD - сигнала.

Оценить изменение концентрации dNB/NB позволяет функция гемодинамического ответа (HRF). Необходимо несколько секунд, чтобы церебральный кровоток отреагировал на потребность мозга в кислороде и глюкозе. Расширение сосудов приводит к возрастанию CBF и CBV. Гемодинамическая реакция сосудистой системы компенсирует повышенное потребление кислорода в первые секунды избыточной доставкой NB, что уменьшает соотношение dNB/NB и приводит к росту интенсивности BOLD - сигнала.

Ответ нейронов на возбуждение происходит быстро, спустя несколько сот миллисекунд [80] после совершения действия; BOLD- ответ начинается через 1-2 секунды (рисунок 4) [80]. Следовательно, BOLD прямо не связан с нейрональной активностью и, согласно [104], в первую очередь зависит от

суммы всей синаптической активности нейронов в заданном объеме ткани - локального потенциала поля.[54].

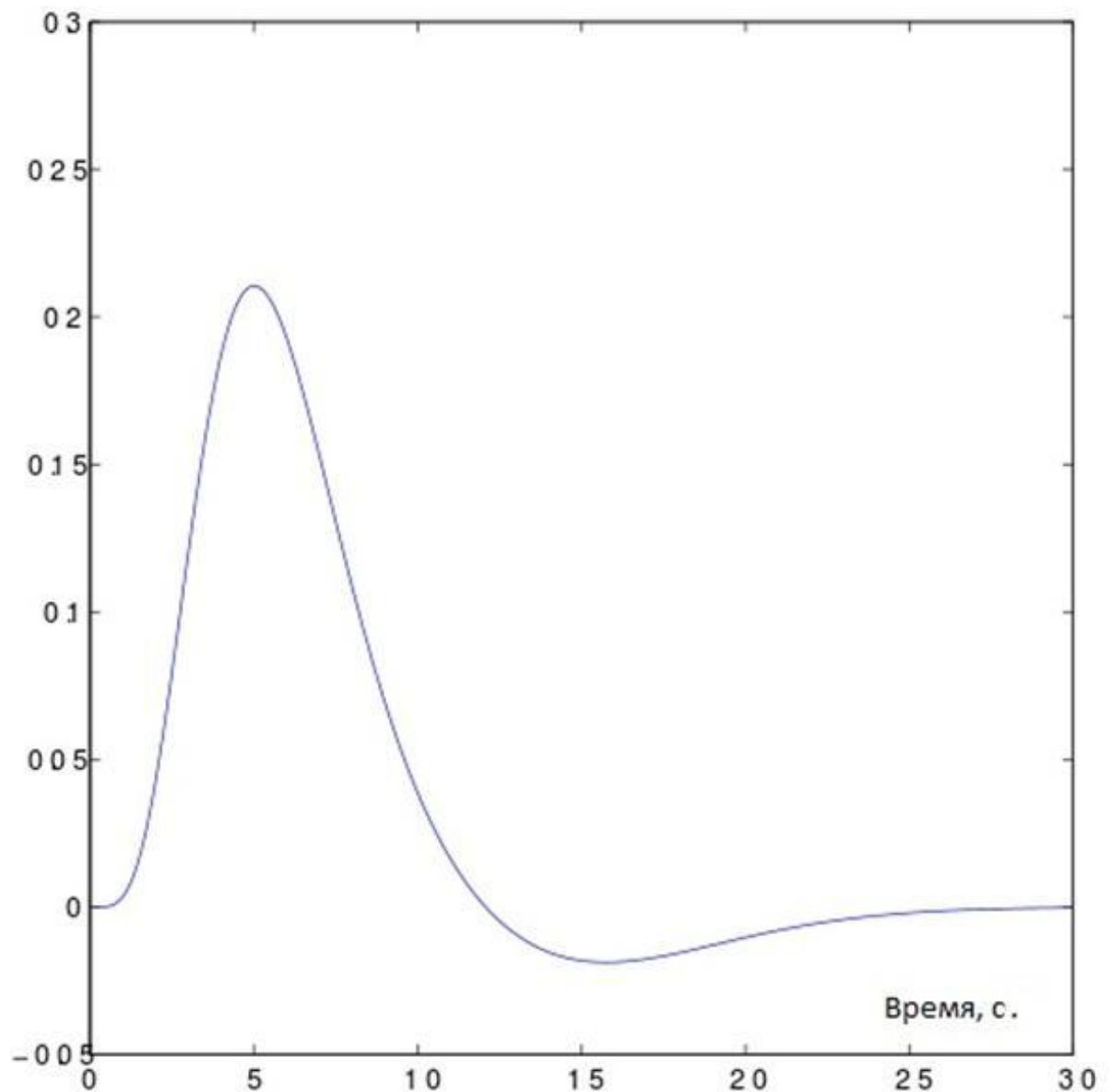


Рисунок 4. Вид графика функции гемодинамического ответа.

Основанная на регистрации BOLD функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) широко используется для выявления зон активности в мозге в норме и при различных заболеваниях центральной нервной системы, в частности при шизофрении [56, 89, 100]. При этом

флуктуации BOLD обычно рассматривается как показатель изменения активности соответствующих нейронных сетей [72].

Известно, что у больных шизофренией нарушены концентрация внимания и рабочая память [100]. В рамках фМРТ исследований часто используют задачу на избирательное внимание - парадигму oddball, которая заключается в предъявлении двух видов стимулов с инструкцией реагировать только на один тип стимулов, называемых целевыми, и игнорировать другой тип стимулов, называемых нецелевыми.

Предъявление чередующихся целевых и нецелевых стимулов позволяет выявить области мозга, активация которых соотносится по времени с предъявлением каждого вида стимулов. Появляется возможность определить локусы, активирующиеся при правильных ответах, отделить их от областей, связанных с ошибками и установить связи между активацией мозга и работой.

1.5. Локализационная магнитно-резонансная спектроскопия, протонная (^1H) МРС

Современные магнитно-резонансные томографы позволяют получать хорошо разрешенные ^1H МР спектры мозга в течение нескольких минут, что делает возможным исследования динамики метаболических процессов. Поскольку разные локусы мозга различаются по клеточному составу и имеют разные метаболические характеристики, для получения адекватных данных необходима локализация чувствительного объема (VOI — Volume of Interest). Локализация достигается с помощью специальных ИП [75, 108, 140], которые включают в себя три ортогональных срез-селективных импульса и градиенты, расфазировавшие ядерные спины и нивелирующие сигнал от окружающих VOI тканей (рисунок 5).

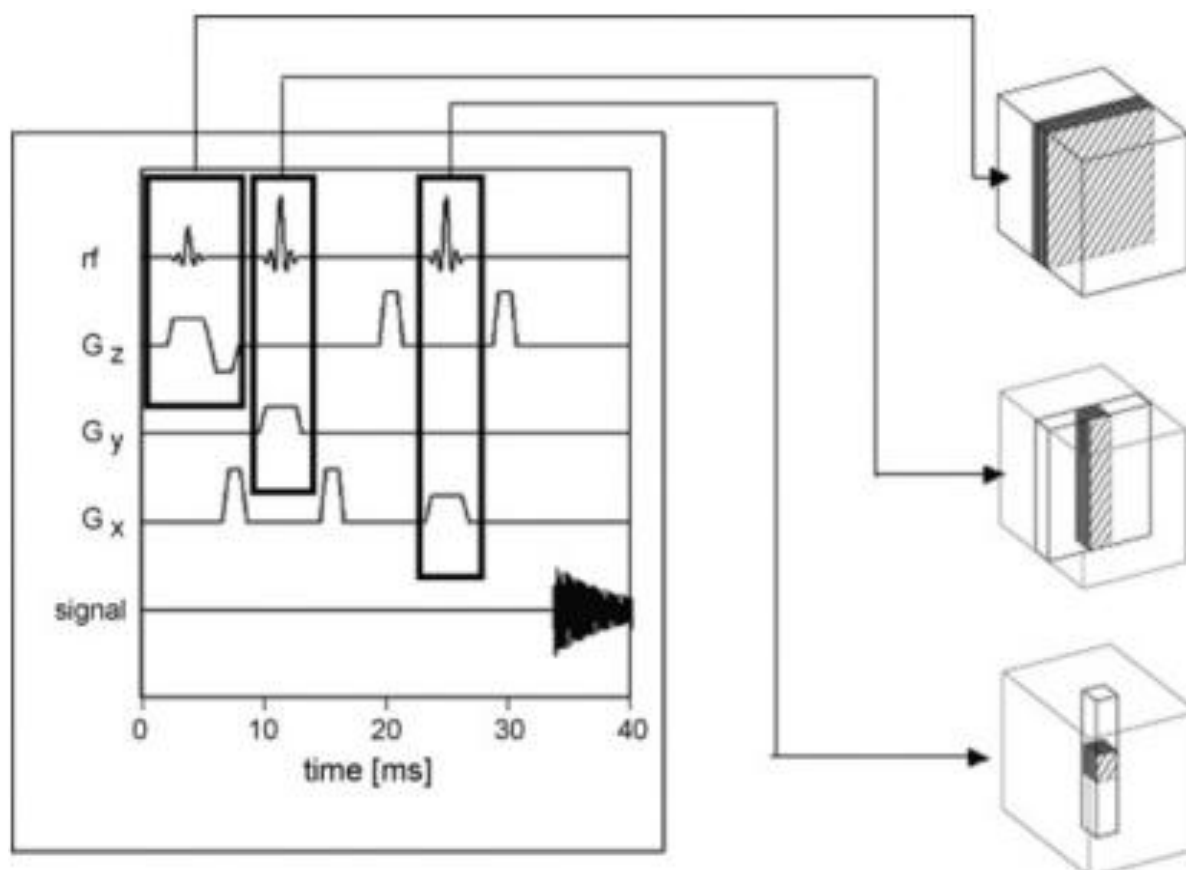


Рисунок 5. Выделение VOI на пересечении ортогональных плоскостей, выбираемых срез-селективными и фазовыми градиентами.

В основном, используется две импульсные последовательности: PRESS [113]— (*PointResolvedSpectroScopy*) и STEAM [115]— *Stimulated Echo Acquisition Mode*).

Наиболее часто используемым методом является PRESS. Эта ИП организована следующим образом: последовательно подаются один 90° и два 180° импульса. Каждый импульс подается одновременно с фазовым градиентом. Время между 90° -ным и 180° -ными импульсы составляет $1/2 TE$ и $3/2 TE$, соответственно. Сигнал спада свободной индукции (ССИ) детектируют через время равное $2 TE$ (рисунок 6).

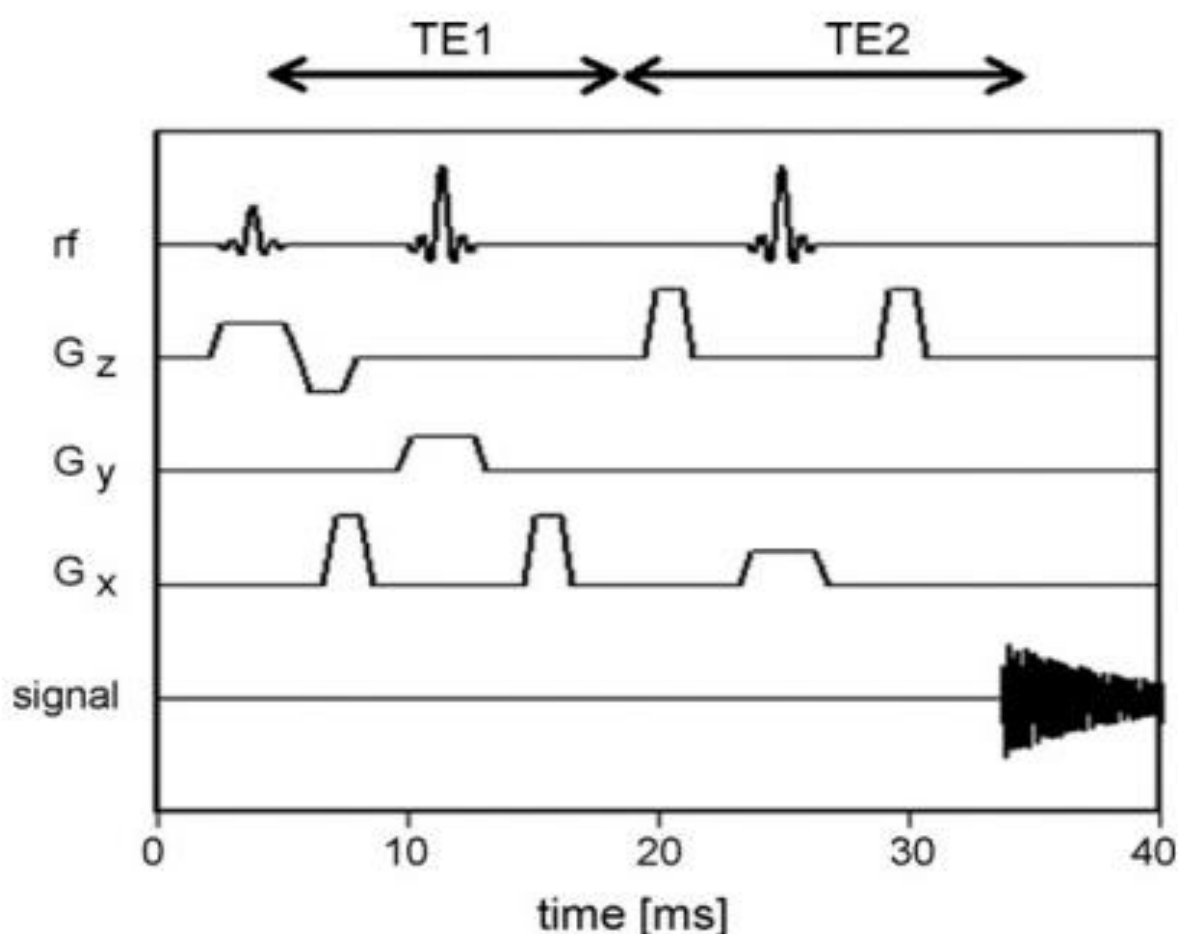


Рисунок 6. PRESS. rf — радиочастотный импульс; G_z, G_y, G_x — селективные импульсы; signal — ССИ, приходящий спустя время, равное $2 TE$ после подачи 90° РЧ-импульса.

Спектр возникает вследствие диамагнитного момента атомов, который обусловлен движением электронов химической связи при наложении внешнего поля. Движение электронов образует эффективные токи и, следовательно, создает вторичное магнитное поле, пропорциональное внешнему магнитному полю и противоположно направленное. Это приводит к появлению константы экранирования (для протонов составляют $\sigma \sim 10^{-5} - 10^{-6}$).

Электронное экранирование вызывает небольшой сдвиг резонансной частоты. Этот сдвиг обусловлен электронами химической связи и поэтому, называется химическим сдвигом δ . Величины δ малы по сравнению с

резонансной частотой ядра и измеряются в миллионных долях от значения резонансной частоты. Величины δ отсчитывают от выбранного стандарта. В ^1H МР спектрах это сигнал протонов воды ($\delta = 4.7$ ppm), в ^{31}P МР спектрах – сигнал фосфатной группы фосфокреатина ($\delta = 0$ ppm).

^1H МРС существенно осложняется наличием в клетках и тканях большого количества воды (около 95%), сигнал которой в ^1H МР - спектрах биологических систем является доминирующим и мешает наблюдению сигналов метаболитов. От сигнала протонов воды избавляются с помощью специальных методов, разработанных в ЯМР – спектроскопии [52]. Наиболее часто используется режим преднасыщения селективными 90° -ми импульсами на частоте протонов воды.

РЧ импульс поворачивает вектор макроскопической намагниченности протонов воды в плоскость, перпендикулярную оси Z (рисунок 7). Градиентный импульс десинхронизирует спины протонов воды. После короткой задержки в плоскости XY наблюдается остаточная намагниченность. Выбор угла поворота вектора макроскопической намагниченности $> 90^\circ$ позволяет минимизировать остаточную намагниченность от протонов воды по оси Z .

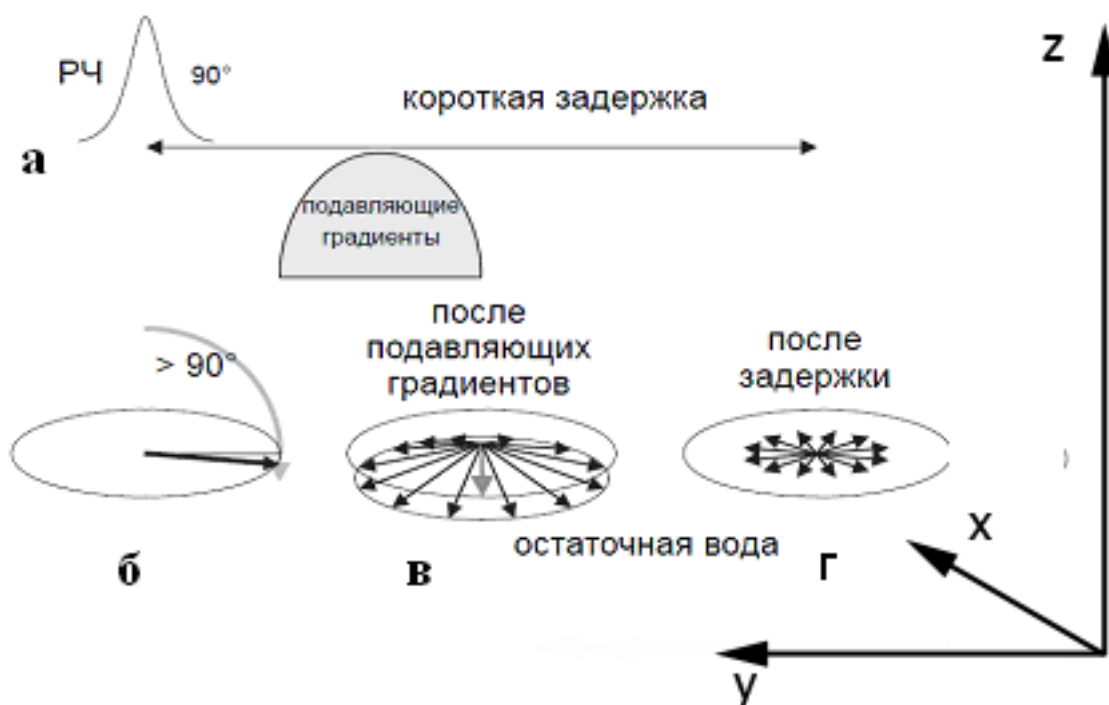


Рисунок 7. Действие РЧ и градиентного импульсов на вектор намагниченности протонов воды.

В ^1H МР спектрах мозга в норме (рисунок 8) детектируется сигналы N-ацетильной группы N-ацетиласпартата (NAA, $\delta = 2.0$ ppm), протонов группы $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ холинсодержащих соединений (Cho, $\delta = 3.2$ ppm), N-метильной группы фосфокреатина и креатина (Cr, $\delta = 3.0$ ppm), $-\text{CH}_2-$ групп глутамата и глутамина (Glx, $\delta = 2.2$ и 3.7 ppm), сигнал 1,3,4,6 – протонов шестичленного кольца инозитола (mI, $\delta = 3.56$ ppm) [52]. В условиях гипоксии и ишемии в спектрах появляются сигналы метильной группы лактата (Lac, $\delta = 1.34$ ppm). Сигнал метильных и метиленовых протонов (Lip, $\delta = 0.9$ и 1.3), возникающий при некоторых патологических состояниях, сопровождающихся гибелью клеток с последующим разрушением клеточной мембраны, обычно относят к жирнокислотным фрагментам липидов [52].

В спектрах мозга *in vivo* каждый из этих сигналов выполняет роль маркера. Два сигнала – NAA и mI используются как клеточные маркеры. NAA –

нейрональный маркер, поскольку в измеряемых методом МРС концентрациях присутствует только в нейронах; интенсивность этого сигнала пропорциональна уровню функционально полноценных нейронов в исследуемом объеме [27]. Сигнал mI - маркер астроцитов; рост интенсивности этого сигнала указывает на активацию глии или активацию пролиферации астроцитов [142]. Остальные сигналы относятся к соединениям, распространенным во всех типах клеток нервной ткани. Их используют как метаболические маркеры [143]. Сигналы Cr и Cho являются показателями энергетического и липидного обмена, соответственно. В нормальном мозге человека концентрация глутамата значительно превышает концентрацию глутамина, поэтому интенсивность сигнала Glx характеризует уровень возбуждающего нейромедиатора глутамата.

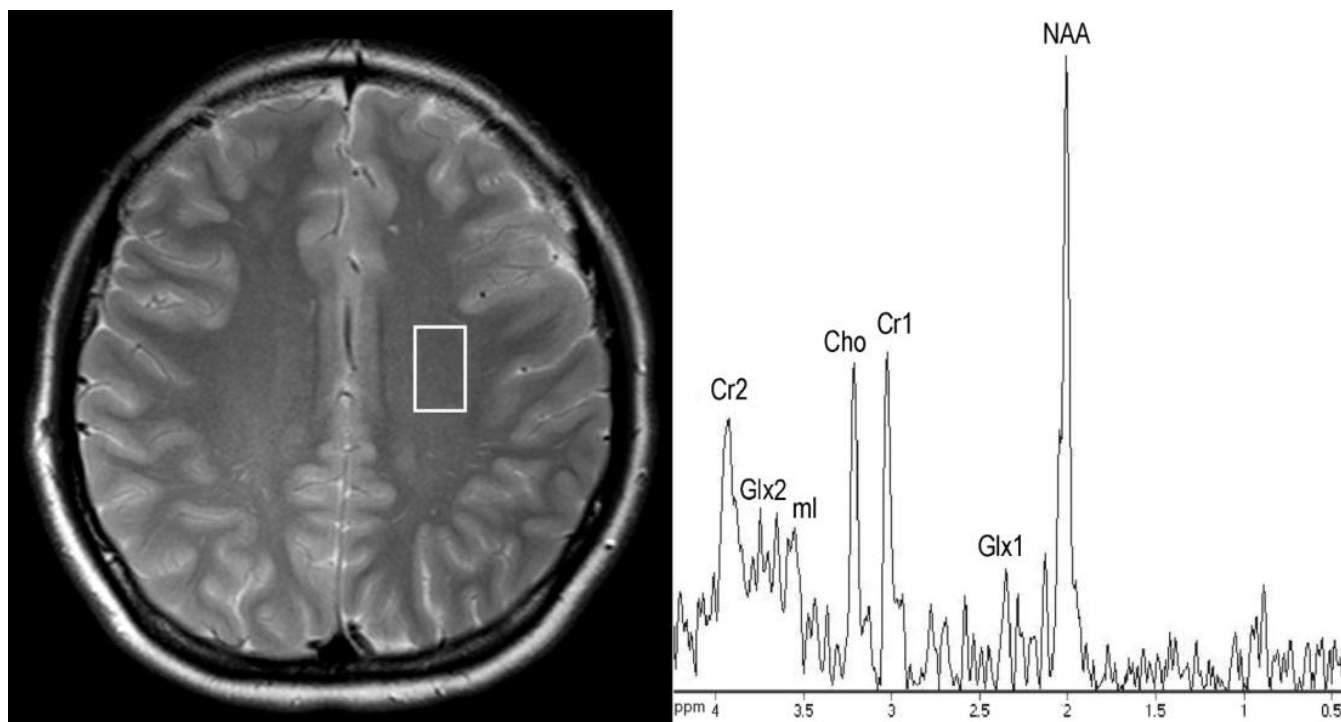


Рисунок 8. Протонный Спектр белого вещества головного мозга (теменная доля), норма. NAA -N-ацетиласпартат, Glx - глутамат и глутамин, Cr - креатин + фосфокреатин, Cho - холинсодержащие соединения, mI - миоинозитол.

1. N-ацетиласпартат (NAA)

NAA – аминокислота, обнаруженная в мозге в высоких концентрациях [169]. Содержание NAA в различных отделах мозга может достигать 10 мМ [115, 127]. Поэтому NAA хорошо детектируется в протонных спектрах мозга [52].

NAA синтезируется в митохондриях нейронов из аспартата и ацетил-коэнзима А под действием L-аспартат-N-ацетилтрансферазы [67, 104, 109, 171] и в незначительных количествах образуется как продукт катаболизма нейротрансмиттера N-ацетил аспартил глутамата [141, 155]. Разлагается NAA путем гидролиза в олигодендроцитах [45, 68].

Несмотря на то, что изучение NAA продолжается более 50 лет, роль, которую исполняет NAA в головном мозге, до сих пор полностью не выяснена.

Ряд данных свидетельствуют, что NAA участвует в транспорте воды, образующейся в нейронах при окислении глюкозы, против градиента концентрации из нейронов в олигодендроциты [29, 30]. Кроме того, NAA служит источником аспартата и ацетильных групп в синтезе миелина, а также участвует в биосинтезе липидов мозга [44, 45]. Предполагается, что NAA выполняет функцию сигнальной молекулы в системе нейроны - глия [31].

NAA обнаруживается в тканях центральной нервной системы и лишь в незначительных количествах присутствует в периферических тканях [52, 96, 116, 121, 169]. Серое вещество мозга содержит больше NAA, чем белое вещество [116, 168]. Исследования экстрактов клеточных культур нейронов и астроцитов [67] и данные иммуногистохимических анализов [117, 153] показали, что NAA локализуется в нейронах. Эти данные и послужили

основанием для использования NAA в качестве клеточного маркера нейронов.

Интенсивность сигнала NAA в спектрах мозга *in vivo* применяют в медицинской диагностике для выявления и мониторинга различных патологических состояний мозга. Снижение уровня NAA интерпретируется как индикатор гибели или дисфункции нейронов, тогда как высокое содержание NAA связывают с высоким уровнем неповрежденных нейронов [58, 60, 70, 101, 131].

Восстановление NAA при лечении заболеваний, причиной которых является не гибель нейронов, а их дисфункция свидетельствует о том, что NAA отражает уровень функционально полноценных нейронов [47, 48, 87].

2. Креатин + фосфокреатин(Cr)

Cr образуется в две стадии с участием аргинин-глицин амидинотрансферазы и гуанидиноацетат метилтрансферазы. Показано, что в нейронах и глиальных клетках в большом количестве экспрессируются гены обоих ферментов [50]. Предполагают, что основное количество церебрального Cr эндогенного происхождения [50].

Фосфокреатин (PCr) образуется путем фосфорилирования Cr с помощью АТФ. Реакция обратима, и при необходимости восполнения АТФ сдвигается в сторону образования АТФ, например, в условиях ишемии под действием креатинкиназы фосфотная группа PCr переносится на ADP, образуется АТФ и Cr. При этом в ^1H МР спектрах интенсивность сигнала Cr+PCr остается постоянной. Поэтому интенсивность резонанса Cr часто используют при анализе спектров мозга как концентрационный стандарт, хотя показано [143], что во множестве патологических состояний интенсивность сигнала Cr в спектрах мозга меняется.

3. Холинсодержащие соединения (Cho)

Сигнал Cho представляет собой сумму сигналов холинсодержащих соединений: фосфохолина, глицерофосфохолина и холина. Основной вклад в сигнал Cho в мозге вносит глицерофосфохолин. Глицерофосфохолин и фосфохолин являются продуктами синтеза и гидролиза мембранных фосфолипидов [30]. Для выяснения источников изменения интенсивности сигнала Cho необходимо использование ^{31}P МРС, где сигналы этих соединений имеют различные δ , и могут быть исследованы каждый в отдельности. В протонных спектрах мозга увеличение интенсивности сигнала Cho является признаком демиелинизации, деградации клеточных мембран или активации пролиферации клеток (опухолеобразование) [98, 134, 154].

4. Лактат (Lac)

Сигнал лактата не обнаруживается в спектрах нормального мозга. Lac возникает при гипоксии и ишемии или при митохондриальных дисфункциях, как конечный продукт анаэробного гликолиза.

Увеличение интенсивности сигнала Lac также обнаруживается в зоне накопления макрофагов (например, при остром воспалении) [161].

5. Липиды (Lip)

Сигналы Lip не детектируются в нормальной ткани мозга и возникают вследствие разрушения клеточной мембраны в зонах некроза [92].

6. Мио-инозитол (mI)

Глиальный маркер mI является осмолитом в астроцитах [46]. mI - участник липидного метаболизма и метаболизма вторичных полифосфатных мессенджеров [68].

8. Глутамат-глутамин (Glx)

Glx— это суперпозиция сигналов глутамата (Glu), глутамина (Gln) и Глутамат — это основной возбуждающий нейромедиатор. Глутамин является продуктом гидролиза и предшественником синтеза глутамата.

1.6. Магнитно - резонансная спектроскопия на ядрах ^{31}P

(^{31}P МРС)

Атом фосфора является идеальным элементом для МРС. ^{31}P - ЯМР сигналы соединений, обычно наблюдаемых в спектрах биологических тканей, лежат в диапазоне химических сдвигов (от $\delta = 250$ ppm до $\delta = -250$ ppm), значительно более широком, чем у ядра ^1H . Ядро ^{31}P обладает гироманитным отношением в 17,24 МГц/Тл, в отличие от протонов, для которых гироманитное отношение равняется 42,58 МГц/Тл. Следовательно, при одном и том же магнитном поле ларморовская частота ^{31}P равна 0.405 от частоты ^1H . Поэтому чувствительность ^{31}P ЯМР ниже, чем ^1H ЯМР. Это существенно ограничивает возможности одновоксельной ^{31}P МРС: для получения удовлетворительного соотношения сигнал/шум при одном и том же времени сканирования необходимо увеличивать объем вокселя.

Другим способом увеличить качество полученных спектральных данных является использование двухмерной (2D) ^{31}P спектроскопии. В отличие от одномерной МРС, где вслед за возбуждающими импульсами сразу следуют стадии считывания сигнала, в 2D спектроскопии между возбуждающими импульсами есть дополнительная промежуточная стадия, которая характеризуется так называемым временем эволюции t_1 . За счёт планомерного изменения времени задержки между группами импульсов процесс сбора данных представляет собой большое количество спектров, которые затем в результате двумерного Фурье-преобразования преобразуются в топографическую карту. В итоге, в отличие от одномерной спектроскопии, где абсцисса спектра представляет собой частотную ось, несущую информацию о химических сдвигах, а ордината отображает интенсивности сигналов, в 2D-спектроскопии как абсцисса, так и ордината являются частотными осями, значения которых зависят от t_1 а интенсивности образуют третье измерение. Таким образом, спектральная информация может

быть представлена как функция двух переменных. Это позволяет достигнуть достаточно хорошего разрешения в таких сложных спектрах, которые в одномерном случае представляют собой наложение перекрывающихся линий.

В ^{31}P спектрах мозга регистрируются сигналы от фосфатных групп участников энергетического метаболизма фосфокреатина (PCr , $\delta_{\text{PCr}} = 0$ ppm), АТФ и АДФ ($\beta\text{-ATP}$, $\delta = -16.4$ ppm; $\alpha\text{-ATP} + \alpha\text{-ADP}$, $\delta = -7.6$ ppm; $\gamma\text{-ATP} + \beta\text{-ADP}$, $\delta = -2.6$ ppm), неорганического фосфата (P_i , $\delta_{\text{P}_i} = 4.7$ ppm), участников липидного обмена, фосфомоноэфиров фосфохолина и фосфоэтаноламина (PME , $\delta = 6.5$ ppm) и фосфодиэфиров глицерофосфохолина и глицерофосфоэтаноламина (PDE , $\delta = 2.5$ ppm). По величине δ_{P_i} , измеренной относительно δ_{PCr} можно вычислить значение рН внутриклеточной среды (pH_{int}) [57]. Значение δ_{PCr} является константой в диапазоне рН, наблюдаемом в биологических системах ($\text{pK}_{\text{a PCr}} = 4.6$), $\text{pK}_{\text{a P}_i} = 6.75$ и δ_{P_i} зависит от кислотности среды в этом диапазоне рН. Регистрируемый в спектрах сигнал P_i относится к цитоплазматическому неорганическому фосфату, поэтому δ_{P_i} является индикатором кислотности внутриклеточной среды.

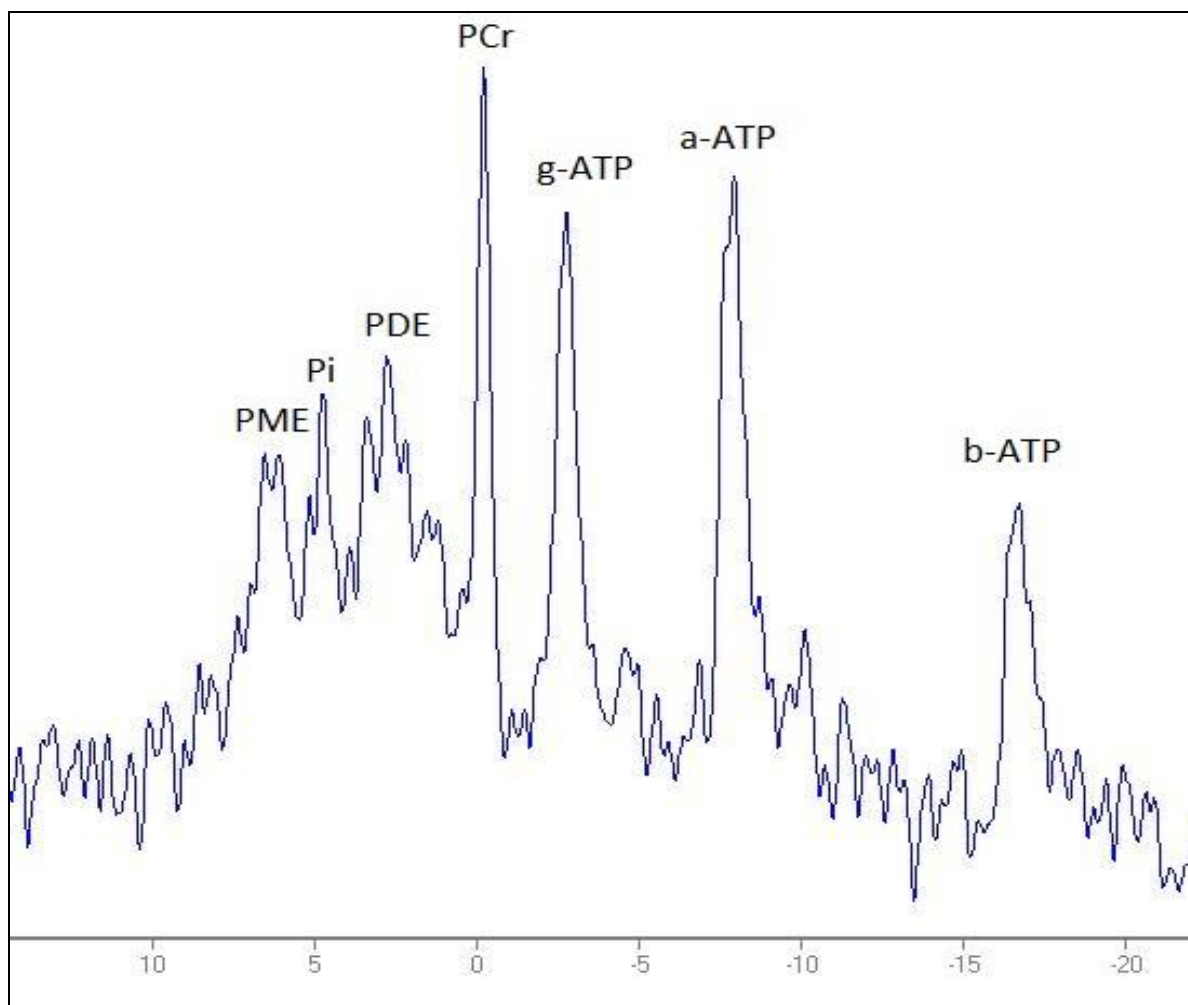


Рисунок 9. ^{31}P МР спектр белого вещества. PCr – фосфокреатин, α -АТФ, β -АТФ, γ -АТФ – АТФ, P_i – неорганический фосфат, PME – фосфомоноэфиры (фосфохолин+фосфоэтаноламин), PDE – фосфодиэфиры (глицерофосфохолин+глицерофосфоэтаноламин).

1.7. Ограничение метода МРС.

Метод МРС имеет целый ряд ограничений, сопряженных с методическими проблемами. К таким проблемам относится, в первую очередь, низкая чувствительность метода. Многие метаболические процессы регулируются веществами, присутствующими в цитозоле клеток в микромолярных концентрациях, тогда как в настоящее время практически невозможно наблюдать ЯМР – сигналы соединений в концентрации ниже 0,1

mM. В условиях *in vivo* порог чувствительности метода снижается еще на порядок, до миллимолярных концентраций. В таких количествах в клетках содержатся конечные продукты метаболических путей (например, многие аминокислоты, лактат, АТФ), источники энергии (жиры, гликоген), некоторые биохимические предшественники (холин, инозитол, нейротрансмиттеры).

Часто из-за низкой чувствительности ЯМР область локализации не может быть уменьшена до желаемых размеров. Так, в настоящее время удовлетворительное соотношение сигнал/шум в спектрах ^1H *in vivo* удается получить, если спектр регистрируется в объеме порядка 10 см^3 . И в норме, и при патологических состояниях в таком объеме могут присутствовать клетки, с разными метаболическими потребностями. О метаболизме каждого типа клеток в таком случае можно получить только косвенную информацию.

Метод ЯМР не позволяет наблюдать метаболиты, находящиеся в связанном состоянии. Для определения концентраций таких «ЯМР – невидимых» соединений также используются косвенные оценки [78].

В исследованиях быстрых процессов необходимо учитывать временное разрешение.

Наконец, интерпретация экспериментальных данных существенно осложняется тем, что многие метаболические процессы *in vivo* изучены чрезвычайно плохо, особенно с точки зрения выявления связи между метаболизмом и биологической функцией. Это обстоятельство, безусловно, стимулирует развитие метода, но осложняет его практическое использование.

1.8. Основы диффузионно-тензорной трактографии

Измерение коэффициента диффузии тканевой воды в трех ортогональных плоскостях позволяет построить матрицу векторов диффузии. Диффузионно-взвешенные изображения получают с помощью быстрой (0,1

с) эхо-планарной (ЭП) ИП [114]. В отличие от СЕ ИП имеет добавочную пару кодирующих градиентов, которые позволяют оценить малые изменения фазы МР-сигнала, возникающие за счет хаотического теплового движения протонов воды (рисунок 10).

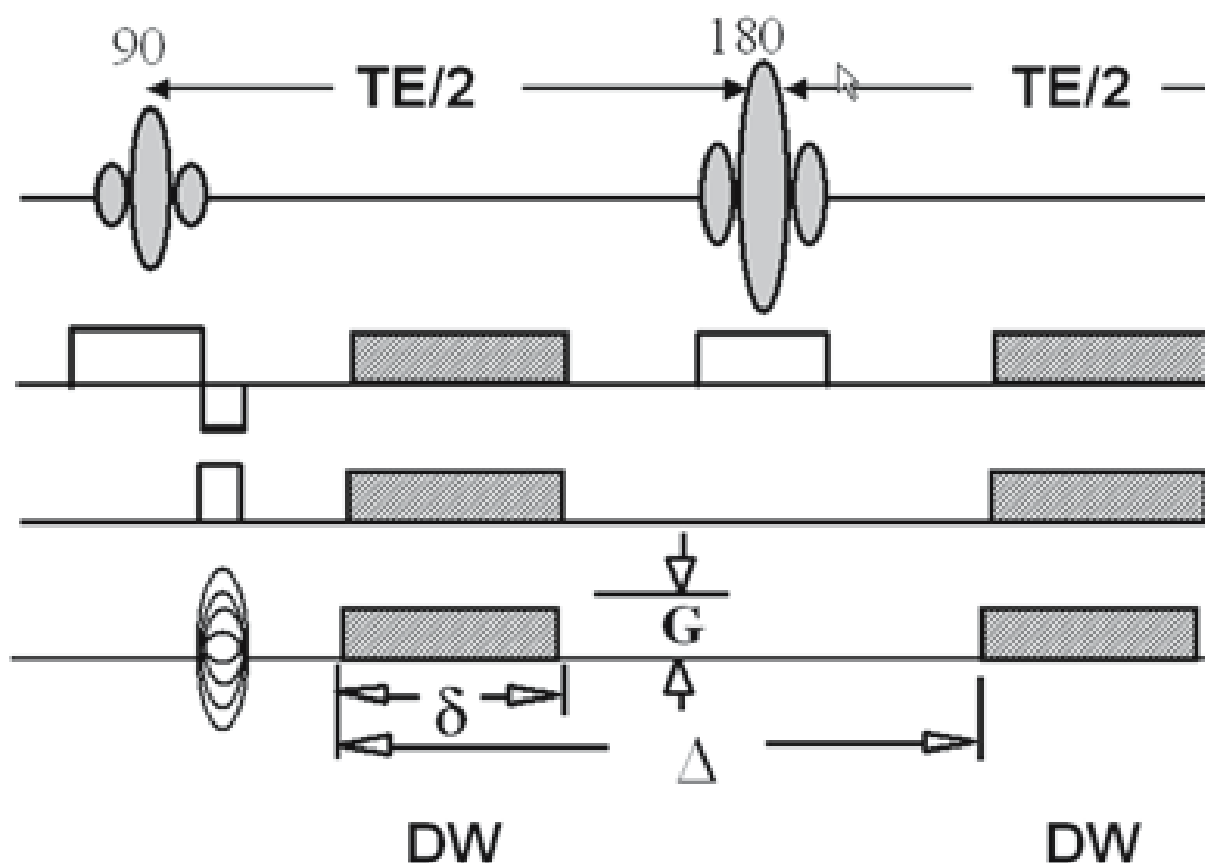


Рисунок 10. Схематическое представление диффузионной ЭП ИП. Во время TE выполняется пара градиентов диффузионного кодирования. Длительность каждого градиента – δ , амплитуда - G . Следующий градиент диффузионного кодирования подается через время Δ .

Изменения фазы вследствие диффузии приводят к снижению интенсивности МР-сигнала.

Фактор диффузии b , определяющий контрастность ЭП ИП изображений, вычисляется по формуле: $b = g^2 \cdot G^2 \cdot (\Delta - \frac{\delta}{3})$, где g – гиромагнитное отношение [140].

Поскольку МР-сигнал зависит одновременно от T_2 тканей и скорости диффузии, сбор сигнала проводят 2 раза: первый раз получают изображение, взвешенное только по T_2 , при этом задают значение $b=0$ с/мм², второй раз исследование проводят при отличном от нуля b факторе (для головного мозга $b=1000$ с/мм²) и задают направление, вдоль которого измеряется изменение фазы сигнала за счет диффузии [140]. Снижение интенсивности сигнала определяется формулой:

$$\ln\left(\frac{A(b)}{A(0)}\right) = -b \cdot D,$$

где $A(0)$ – амплитуда эхо-сигнала при $b=0$ с/мм², $A(b)$ -амплитуда эхо-сигнала при $b=1000$ с/мм². D –коэффициент диффузии вдоль направления градиентов диффузионного кодирования [114]. Коэффициент D определяет исчисляемый коэффициент диффузии (ИКД).

Диффузия молекул воды в веществе полностью описываются девятью значениями (D_{xx} , D_{xy} , D_{xz} ...) переменной D_{ij} и представляет тензор второго порядка [162]:

$$D = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix}$$

Шесть коэффициентов тензора диффузии точно определяют форму эллипсоида диффузии, его размеры и ориентацию в пространстве. Изотропность диффузии означает, что движение молекул не зависит от выбранного направления и за время наблюдения молекула не выйдет за пределы сферы радиуса r :

$$r = (D_{xx}+D_{yy}+D_{zz})/3$$

После преобразования тензора диффузии в диагональную матрицу тензор диффузии принимает вид:

$$D = \begin{bmatrix} \lambda_x & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_y & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_z \end{bmatrix},$$

где $\lambda_x, \lambda_y, \lambda_z$ –собственные значения тензора, соответственно, вдоль трех взаимно перпендикулярных главных осей X,Y,Z [162].

Геометрически $\lambda_x, \lambda_y, \lambda_z$ представляют собой длины отрезков, образованных точками пересечения эллипсоида диффузии с осями X,Y,Z (рисунок 11).

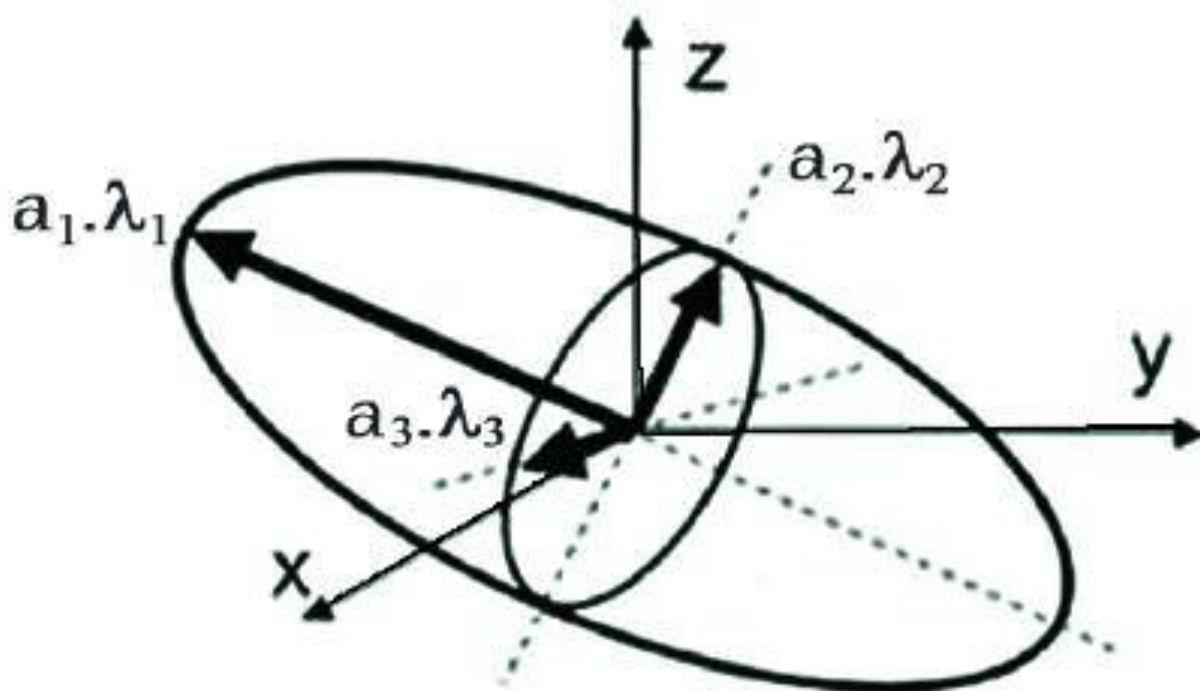


Рисунок 11. Эллипсоид диффузии в VOI. $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ – собственные значения диффузионного тензора, a_1, a_2, a_3 – собственные значения вектора диффузионного тензора.

При $\lambda_x \gg \lambda_y, \lambda_z$ эллипсоид имеет «игольчатую» форму, он вытянут вдоль оси X, при $\lambda_x \approx \lambda_y, \lambda_z \rightarrow 0$ эллипсоид будет сплюснен в направлении оси Z. Сумма диагональных компонент любого тензора (эта сумма называется следом тензора) является постоянной величиной:

$$D_{xx} + D_{yy} + D_{zz} = \text{след} (D) = \text{const}$$

Это свойство тензора диффузии использовано при вычислении параметрической карты по средней диффузионной способности – D_{av} , численно равной следу диффузионного тензора [99, 162]:

$$1/3 \text{ След } (D) = 1/3(D_{xx} + D_{yy} + D_{zz}) = 1/3 (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) = D_{av}$$

Ориентация эллипсоида диффузии (степень анизотропии), определяемая дисперсией диффузии, оценивается величиной коэффициента анизотропии (ФА)[83,84]:

$$1/3 \text{ След}(D^2) = \frac{(\lambda_1 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle \lambda \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle \lambda \rangle)^2}{3} = \text{дисперсия}(\lambda) = \text{ФА}.$$

Величина собственного значения λ_x определяет продольную диффузию (PD). Поперечная диффузия (RD) вычисляется как среднее между λ_y и λ_z .

Диффузия тканевой воды в белом веществе ограничена миелином. Если аксоны миелинизированы, вода диффундирует преимущественно вдоль направления нервных волокон. Следовательно, диффузия воды в белом веществе пространственно анизотропна.

Вышеуказанные методики ЯМР обеспечивают уникальную возможность исследовать анатомическую структуру, гемодинамику, микроструктуру и обменные процессы в выбранных зонах мозга *in vivo*. Однако, до сих пор отсутствует единый подход к анализу биофизических и биохимических процессов мозга в норме и при различных патологических состояниях, в том числе такого распространенного, остросоциального заболевания, как шизофрения.

1.9. Нарушения структуры и метаболизма при шизофрении по данным исследований методами ЯМР.

Изучение шизофрении с помощью структурной МРТ

Множество данных структурной МРТ свидетельствует о том, что на поздних стадиях развития шизофрении уменьшается объем серого вещества головного мозга - в средних височных структурах, в боковых височных долях, таламусе и лобных долях [55, 84, 182]. Значительно меньший прогресс достигнут в оценке структурных аномалий белого вещества. Так, небольшое

число исследований МРТ выявили редукцию объема белого вещества у больных шизофренией [164, 179] в височной доле и лобных долях [126, 150].

Малая изученность нарушения структуры белого вещества обусловлена в первую очередь отсутствием разработанных подходов к исследованию проблемы. Так, при построении изображений (см. главу 1.2) белое вещество головного мозга представляется однородным, организация и направление нервных волокон не визуализируется. ДТТ позволяет оценить структурные нарушения по скорости и направлению диффузии протонов воды в нервных волокнах.

Изучение нарушений структуры белого вещества при шизофрении с помощью ДТТ

При анализе диффузии у больных шизофренией большинство исследований направлено на изучение ФА. Снижение ФА, наряду с увеличением ИКД наблюдаются в различных локусах мозга на поздней стадии шизофрении в лобных и височных долях [35, 36]. Отдельно стоит обратить внимание на результаты изучения диффузии мозолистого тела (МТ). Это одна из важнейших структур, обеспечивающая связи между полушариями головного мозга. Наиболее существенна роль МТ при выполнении когнитивных задач, при обработке информации, концентрации внимания, в процессах памяти. Нарушения этих функций являются основными симптомами шизофрении [66]. Поэтому структурные особенности МТ у больных шизофренией интенсивно изучаются. Полученные данные противоречивы. В ряде работ отмечается снижение ФА и увеличение ИКД в колене и валике МТ [94, 135, 144]. Согласно другим исследованиям ФА снижается только в области валика [21, 41, 59, 128] или только в области колена МТ [37, 76, 95, 136]. Встречаются работы, в которых нарушения показателей диффузии в МТ вообще не наблюдаются [132, 178].

Следует отметить, что большинство результатов получено у пациентов с хронической формой заболевания. Так, в [97] нашли изменения в колоне МТ у пациентов с хронической формой шизофрении, но не выявили значимых различий у пациентов с первым эпизодом шизофрении.

Изменение ФА может быть следствием разнонаправленных изменений PD и RD. Однако вклад PD и RD в снижение ФА практически не изучен. Тем более, не установлено, какие процессы могут быть причиной изменений PD и RD в локусах МТ при шизофрении. Выявить эти процессы позволяют исследования ^1H МРС, поскольку различные типы нарушений микроструктуры белого вещества сопровождаются специфическими сдвигами метаболизма (см. 1.5. *Локализационная магнитно-резонансная спектроскопия, протонная (^1H) МРС*). До настоящего времени не было исследований, посвященных одновременно анализу локальных нарушений микроструктуры и метаболизма.

Изучение шизофрении с помощью ^1H и ^{31}P МРС

Несмотря на то, что исследования обменных процессов в мозге больных шизофренией исчисляются сотнями, полученные результаты не дают четких представлений ни о нарушениях метаболизма, ни об их локализации. Данные, полученные с помощью ^1H МРС, различаются в зависимости от продолжительности заболевания, наличия или отсутствия медикаментозной терапии, зоны интереса.

В [159] обнаружено снижение уровня NAA, а следовательно, снижение уровня нормально функционирующих нейронов, в височных структурах, гиппокампе, лобных структурах и мозжечке; тогда как в базальных ганглиях, затылочной коре и задней части поясной извилины этот показатель не отличается от нормы. Авторы [159] отмечают тенденцию к увеличению NAA по мере развития болезни. У хронических больных найден сниженный по сравнению с нормой уровень NAA в гиппокампе [81, 125], префронтальной

коре [120, 166], в дорсолатеральной префронтальной коре [120, 166]. Обнаружены межполушарные различия: в дорсолатеральной префронтальной коре левого полушария содержание NAA в ниже, чем в норме, а в том же локусе правого полушария значения этого показателя от нормы не отличаются [119].

Согласно [125] у пациентов после первого приступа шизофрении, не принимавших нейролептики, снижен уровень NAA в лобных долях, тогда как по данным [119] этот показатель не отличается от нормы. В таламусе [26, 34], в лобной и височной коре [50, 65] не обнаружено метаболических сдвигов. Однако по данным [170] в лобной и височной коре у больных после первого приступа шизофрении найдено снижение NAA, а уменьшенное содержание этого метаболита в таламусе предлагается авторами [167] как предиктор шизофрении.

Данные об уровне Glx у больных, страдающих шизофренией, также весьма противоречивы: в ряде работ зафиксировано увеличение Glx в префронтальной, затылочной коре и гиппокампе [23, 39, 137]. Другие исследования указывают на уменьшение уровня Glx в префронтальной коре [135].

По данным [49, 91] не выявлено изменений уровней mI, Cr и Cho у больных шизофренией.

Ранние ^{31}P МРС исследования обнаружили снижение уровня PME и повышение уровня PDE лобных долях головного мозга у пациентов больных шизофренией [63]. Недавние исследования не подтвердили этот факт [85, 156, 183].

фМРТ - исследования особенностей функциональной гемодинамики при шизофрении

Одним из наиболее простых подходов в нейрофизиологии для исследования функциональной гемодинамики является использование парадигмы oddball [83].

Исследования психически здоровых испытуемых с применением парадигмы oddball обнаружили достоверные различия HRF на предъявление целевых и нецелевых слуховых стимулов в различных отделах головного мозга, в том числе, в префронтальной коре, верхней височной извилине, передней и задней поясной извилине, средней и верхней лобных извилинах, премоторной коре, островке, гиппокампе и ряде других зон [89, 90, 181]. Согласно [185] у больных шизофренией в сравнении с нормой снижена HRF на предъявление целевых слуховых стимулов в дорсолатеральной префронтальной коре обоих полушарий, орбитофронтальной коре, средней лобной и верхней височной извилинах, передней части поясной извилины, субгенуальной области в правом полушарии, а также в хвостатом ядре и таламусе левого полушария. Эти данные расходятся с результатами исследования [61], где при выполнении аналогичной задачи не выявлено измененного HRF у больных по сравнению с контролем ни в одном из локусов мозга. Отмеченные расхождения могут быть обусловлены тем, что в [61] анализ данных проводится с использованием сегментации коры в пространстве Талайраха, которое не учитывает индивидуальные особенности анатомии мозга и игнорирует вид функции HRF; в [185] исследована HRF для каждого индивидуума. Последний подход позволяет оценивать временные зависимости и амплитуду HRF, которые отражают изменения в потреблении глюкозы и кислорода, вызванные нейрональной активностью [93]. По данным позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) у пациентов после первого приступа шизофрении BOLD в различных зонах коры

коррелирует со скоростью потребления глюкозы [185]. Согласно [51] потребление фтор-дезоксиглюкозы в премоторной коре у больных шизофренией выше, чем у нормы.

Итак, обзор литературы, посвященной изучению шизофрении методами ЯМР, показал, что имеющиеся в настоящее время данные носят противоречивый и фрагментарный характер. Наиболее неоднозначные результаты характерны для исследований ранней стадии заболевания. Возможная причина такого состояния лежит в отсутствии единого подхода к анализу структуры, микроструктуры, гемодинамики и метаболизма в покое и при нагрузке, что крайне важно для понимания механизмов развития болезни. Именно поэтому возникает необходимость формирования мультимодального подхода к изучению патогенеза данного заболевания методами ЯМР.

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследований

2.1. Характеристика групп испытуемых

В исследованиях приняли участие 146 испытуемых юношеского возраста, мужчин правшей, без нарушений слуха. Группу из 65 человек (средний возраст 22.7 ± 3.2) с диагнозом шизофрении (F20, МКБ-10 [11]) набирали из числа пациентов НЦПЗ РАМН и проводили МР - исследования мозга на этапе становления ремиссии или в ремиссии. Пациенты получали индивидуально подобранную медикаментозную терапию, включавшую нейролептики, антихолинэргические препараты, в некоторых случаях антидепрессанты, противосудорожные препараты, анксиолитики.

Группа из 81 психически и неврологически здоровых мужчин (средний возраст 22 ± 2.8), без наследственного отягощения по психическим заболеваниям явилась группой контроля.

Все исследование состоит из пяти частей.

Первая часть (*Исследование 1*) - анализ нарушений метаболизма префронтальной коры мозга человека после первого приступа шизофрении. Группа (*I*) состоит из 22 больных в возрасте от 16 до 28 лет (ср. возраст 23 ± 3.4). Контрольную группу (*I к*) составили 26 испытуемых в возрасте 16 - 28 лет (ср. возраст 21 ± 2.5).

Вторая часть (*Исследование 2*) представляет собой исследование особенностей микроструктуры кортикоспинального проводящего пути, колена и валика мозолистого тела, и анализ метаболических сдвигов, соответствующих структурным нарушениям белого вещества.

Обследовано две группы испытуемых. Группу патологии (*II*) составили 13 больных в возрасте 17-27 лет (ср.возраст 22.0 ± 3.1). Контрольную группу (*IIк*) (ср. возраст 23 ± 2.4) составили 15 испытуемых.

Третья часть исследования (*Исследование 3*) - анализ HRF на аудио возбуждение единичными стимулами в локусах мозга пациентов после первого приступа шизофрении.

Группа патологии (*III*) состояла из 9 пациентов (ср. возраст 22.8 ± 3.2 г.). Контрольная группа (*IIIк*) включала 9 испытуемых (ср. возраст 22.1 ± 1.9 г.).

Четвертая часть исследования (*Исследование 4*) - Анализ динамики протонсодержащих метаболитов в моторной коре в периоде гемодинамического ответа на единичные стимулы в норме и на ранней стадии шизофрении.

Группа патологии (*IV*) состояла из 9 пациентов (ср. возраст 21.8 ± 3.4 г.). Контрольная группа (*IVк*) включала 9 испытуемых (ср. возраст 20.1 ± 1.7 г.).

Пятая часть исследования (*Исследование 5*) представляет собой анализ влияния видеостимуляции на [PCr] и [АТР] в активированной зоне зрительной коры мозга на ранней стадии шизофрении.

Группа патологии (*V*) состояла из 12 пациентов (ср. возраст 22.8 ± 3.2). Контрольная группа (*Vк*) включала 22 испытуемых (ср. возраст 22.1 ± 1.9).

2.2. Алгоритмы исследования

Исследования проводились на МР томографе Achieva Philips Голландия, с напряженностью магнитного поля 3.0 Т, оснащенном градиентной системой Dual Quasar и 8 - канальной приемной радиочастотной катушкой для головы (рисунок 12).



Рисунок 12. Внешний вид камеры МР томографа Achieva 3.0T.

Необходимый этап - исследование анатомических структур мозга проводили с использованием стандартного протокола [9]:

- 1) Прескан — получение 9 изображений в трех взаимно перпендикулярных плоскостях для дальнейшего расположения срезов основного сканирования, AQ - 1 минута.
- 2) Получение изображения по T_2 с помощью ИП БСЕ (TR 3000 мс, TE 80 мс, матрица 400/255, FOV 240 мм, размер вокселя 0.575 x 0.72 мм, толщина среза 4 мм, число срезов 31, AQ — 2 мин. 33 с.)
- 3) T_2 взвешенные изображения в аксиальной плоскости в режиме FLAIR (восстановление инверсии сигнала изображения с подавления сигнала воды) с использованием БСЕ (TR 10000 мс, TI 2800 мс, TE 125 мс,

матрица 350/215, FOV = 240 мм, размер вокселя 0.65 x 0.87 мм, толщина среза 4 мм, число срезов 31, AQ — 2 мин. 56 с.)

- 4) T₂ взвешенные изображения в сагиттальной плоскости в режиме FLAIR с использованием BCE (TR 10000 мс, TI 2800 мс, TE 125 мс, матрица 350/215, FOV 240 мм, размер вокселя 0,65 x 0,87 мм, толщина среза 4 мм, число срезов 31, AQ — 2 мин. 56 с.)
- 5) T₂ взвешенные изображения в коронарной плоскости в режиме FLAIR с использованием BCE (TR=10000 мс, TI = 2800 мс, TE =125 мс, матрица 370/215, FOV 240 мм, размер вокселя 0.65 x 0.87 мм, толщина среза 4 мм, число срезов 31, AQ — 2 мин. 56 с.)
- 6) T₁ взвешенные изображения в коронарной плоскости в режиме FLAIR с использованием BCE (TR = 2000 мс, TI = 1000 мс, TE = 45 мс, матрица 220/120, FOV = 240 мм, размер вокселя 1 x 1.38 мм, толщина среза 4 мм, число срезов 34, AQ — 3 мин. 58 с.)

Программы (2) – (6) необходимы для точного анализа полученных анатомических изображений в трех ортогональных проекциях.

- 7) ДТ - изображения получены в аксиальной плоскости с использованием ИП ЭП: (TR= 2800 мс; TE= 67 мс, матрица 96/77 пикс., FOV= 240 мм, размер вокселя 2x2x2 мм, EPI factor =41, gap = 0, NSA = 1, время сканирования — 1 мин.) Диффузионные градиенты были приложены в 6 неколлинеарных направлениях.

Для Исследования I дополнительно использовались следующие программы:

- 1) Спектроскопический VOI получали с помощью последовательности PRESS с TE = 35 мс и TR = 2000 мс, NSA = 32, AQ – 1 мин 40 с. VOI объемом 300 мм³ (20x15x10 мм) локализовали в средней части средней

лобной извилины (область ДЛПФК) с наибольшим захватом серого вещества в выбранном объёме.

Для *Исследования 2* дополнительно использовались следующие программы:

- 1) Сканирование в режиме изотропного T_1 - сканирования с разрешением по трем координатам – 1 мм и покрытием всей головы. Использовалась последовательность BCE ($TR = 8200$ мс, $TE = 3.7$ мс, $FA = 8^\circ$, $TI = 1021$ мс, EPI factor = 240, FOV = 240 мм, NSA=1, AQ - 8 мин).
- 2) ДТ – изображения, полученные в аксиальной плоскости с использованием ЭП ИП: ($TR = 9431$ мс; $TE = 70$ мс, матрица 120/144 пикс., FOV = 240 мм, размер вокселя $2 \times 2 \times 2$ мм³, EPI factor = 63, gap = 0, NSA = 2). Диффузионные градиенты были приложены в 32 неколлинеарных направлениях.
- 3) Выделение VOI для получения 1H спектра осуществлялось с помощью ИП PRESS с $TE = 35$ мс и $TR = 2000$ мс. Спектроскопический воксель ($2 \times 1 \times 1$ см³) помещали в область колена и валика МТ.

Для *Исследования 3* дополнительно использовались следующие программы:

- 1) Получение изображения по T_1 с разрешением по трем координатам – 1 мм и покрытием всей головы. Использовали ИП BCE ($TR = 8200$ мс, $TE = 3.7$ мс, $FA = 8^\circ$, $TI = 1021$ мс, EPI factor = 240, FOV = 240 мм, NSA = 1, AQ-8 мин).
- 2) Для проведения фМРТ использовалась ЭП ИП: ($TR = 3000$ мс, $TE = 30$ мс, EPI factor - 240, количество срезов - 30, толщина среза - 4 мм, NSA = 1, число динамик 210, длительность одной динамики 3 с).

Стимуляцию проводили с применением приставки Eloquence (*In vivo* Phillips, Нидерланды). Использовали стимулы в слуховой модальности парадигмы oddball. Вероятность предъявления целевого стимула (тон, частота 2 кГц) составляла 0.2 и нецелевого (тон, частота 1 кГц) 0.8, громкость звука была около 70 – 80 дБ, интервал между стимулами 2 с с вариацией в пределах 20%. Испытуемые получали инструкцию нажимать на кнопку большим пальцем правой руки при предъявлении целевого стимула. фМРТ данные, полученные в ходе сканирования, сохраняли в формате DICOM 3.0.

Для *Исследования 4* разработан новый метод динамической спектроскопии:

Область спектроскопического исследования размером $20 \times 10 \times 15 \text{ мм}^3$ располагали в зоне активированной премоторной коры. Спектры снимали в состоянии покоя (без предъявления стимуляции, PRESS, TE = 30 мс, TR = 3000 мс, NSA = 16). Затем предъявляли стимул, повторяя его 98 раз с интервалом 18 с, и через каждые 3 с после предъявления записывали в виде отдельного файла сигнал спада свободной индукции (ССИ). Файлы сортировали по временным точкам, соответствующим времени $t = 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18$ с после выполнения действия. В каждой временной точке накапливалось 98 сигналов и производилось их усреднение. Схема проведения фМРТ и динамической ^1H МРС представлена на рисунке 13.

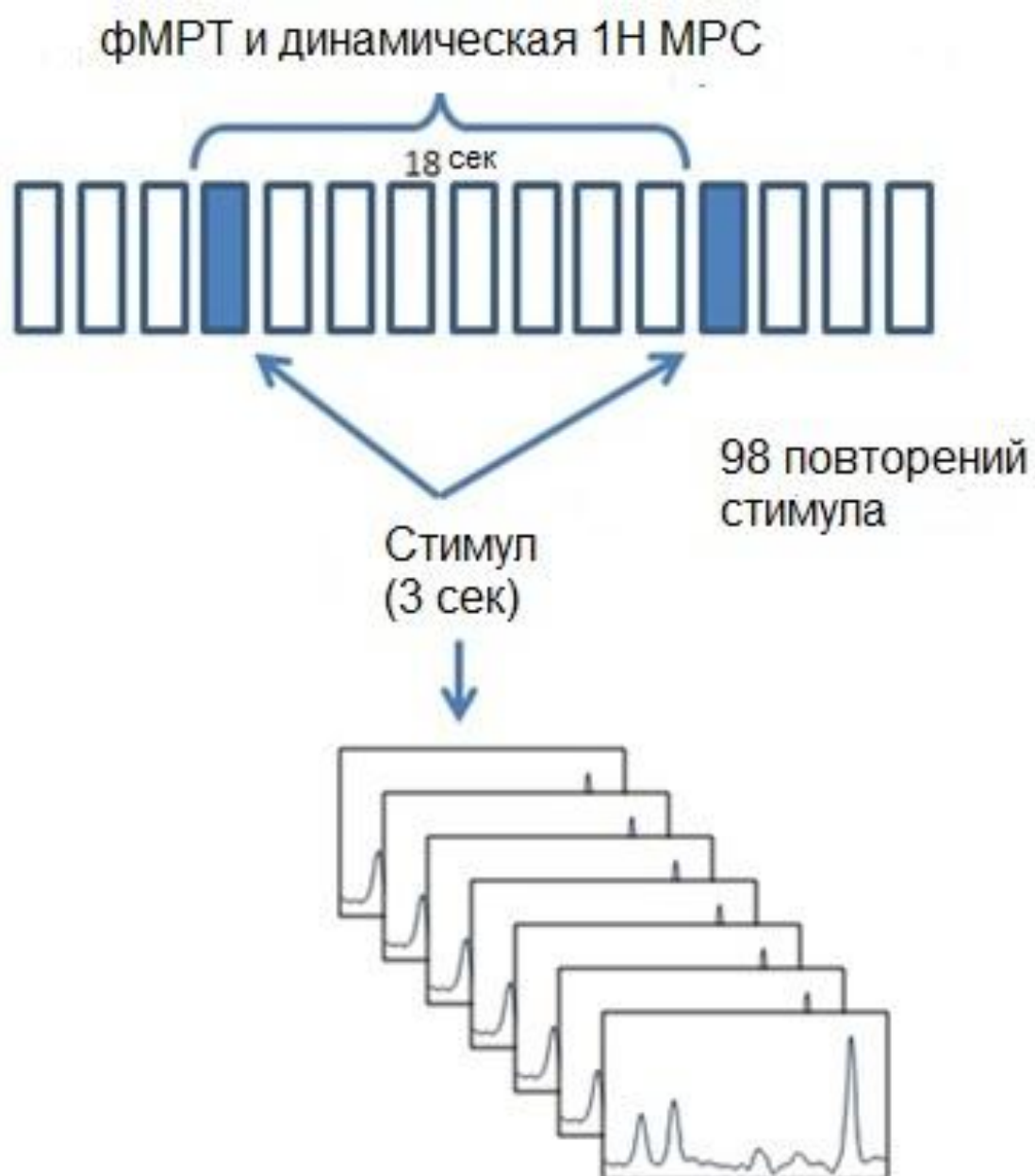


Рисунок 13. Схема проведения фМРТ и динамической ^1H МРС.

После этого исследования регистрировали спектры в динамике покоя, используя ту же методику, но без предъявления стимула.

Для *Исследования 5* дополнительно применялась $^{31}\text{P}/^1\text{H}$ головная приемопередающая РЧ катушка - "птичья клетка" производства Rapid Biomed, Germany. Также применялись следующие программы:

- 1) Получение изображения по T_1 с разрешением по трем координатам – 1 мм и покрытием всей головы. Использовали ИП БСИ ($TR = 8200$ мс, $TE = 3.7$ мс, $FA\ 8^\circ$, $TI = 1021$ мс, EPI factor - 240, FOV - 240 мм, NSA = 1, AQ -8 мин)
- 2) Для проведения фМРТ использовалась ИП ЭП: ($TR = 3000$ мс, $TE = 35$ мс, EPI - factor 240, количество срезов - 24, толщина среза - 4 мм, NSA = 1, число динамик 80, длительность одной динамики 3 с).
- 3) Для проведения двумерной ^{31}P -МРС использовали ИП ISIS (Image Selected In vivo Spectroscopy) [109]. ($TR = 1200$ мс, $TE = 0.21$ мс, $FA = 35^\circ$, NSA = 16). Выбирали спектроскопический объем: FOV = 200x200 мм, размеры вокселей 40x40 мм, при реконструкции уменьшающиеся до 20x20 мм, толщину среза = 30 мм.

В качестве стимула при фМРТ применялась изображение шахматной доски, мигающее с частотой 1 Гц. Для контроля выполнения задания в видеостимуле появлялись случайно расположенные большие красные кресты с временем экспозиции 0.5 с. Испытуемые получали инструкцию нажимать на специальную кнопку указательным пальцем правой руки при появлении креста, при этом раздавался звуковой сигнал.

В периоде накопления ^{31}P МР спектров использовалось изображение шахматной доски, мигающее с частотой 6 Гц. До стимуляции в течение 6 мин регистрировали сигнал ^{31}P МР от спектроскопического объема. В это время испытуемый лежал с закрытыми глазами, освещение в томографе было отключено. Затем через телеочки в течение 6 мин подавали зрительный стимул, во время демонстрации которого регистрировали сигнал от того же

объема. Испытуемые получали инструкцию нажимать на специальную кнопку указательным пальцем правой руки при появлении креста. Исследователь видел предъявляемую стимуляцию и слышал звуковой сигнал, возникающий при нажатии кнопки, что позволяло контролировать бодрствование испытуемых.

2.3. Анализ полученных данных.

Исследование 1:

Для обработки ССИ использовали встроенный программный пакет SpectroView, где автоматически производилось сужение линий с параметрами – 1.5 для экспоненциального множителя и 3 для гауссовой кривой. Базовая линия корректировалась автоматически и дорабатывалась вручную. Сигналы метаболитов аппроксимировались гауссовыми линиями, и рассчитывалась их амплитуда. Амплитуды каждого сигнала нормировались на амплитуду сигнала подавленной воды, записываемого в отдельном файле для каждого спектра. Рассчитывали коэффициенты линейной корреляции между парами переменных NAA/H₂O и Cr/H₂O, NAA/H₂O и Cho/H₂O, Cr/H₂O и Cho/H₂O (число значений переменных равно числу наблюдений в выборке) для групп *I* и *I_k* в правом и левом полушариях.

Исследование 2:

Обработка ДТ - изображений мозга проводилась на рабочей станции Philips EWS (Extended MR Workspace) с применением опции «Fiber Track» и наложением на трехмерные анатомические изображения. Для получения локальных величин ФА, RD, PD и ИКД вручную на ДТ - изображениях мозга выделяли области интереса: структуры КСП (моторная область, лучистый

венец, задняя ножка внутренней капсулы, ножки мозга, пирамиды продолговатого мозга), колено и валик МТ.

Исследование 3:

Анализ данных фМРТ проводили с помощью встроенного пакета обработки iViewBOLD на графической станции EWS, а также обрабатывали в программном приложении SPM8, функционирующем в оболочке Matlab “The FIL methods group”, Великобритания. В этом программном приложении индивидуальные данные о трехмерной структуре мозга нормализовали в соответствии с международным анатомическим атласом Талайраха, результаты фМРТ совмещали с временными интервалами подачи стимулов в парадигме oddball, используя общую линейную модель (General Linear Model) [111]. В результате получена карта активации мозга.

Для построения HRF в области моторной коры, соответствующей активации движения большого пальца, и в области слуховой коры проводили анализ нативного BOLD сигнала. Для этого вручную выделяли зоны активации на ФМ томограммах в моторной и слуховой коре (области определяли согласно [175]). Данные экспортировали в текстовый формат, используя приложение Quantitative analysis, EWS. Определяли амплитуды HRF, нормируя их на базовые значения сигнала. Кривую гемодинамического ответа получали сложением значений увеличения контраста на карте активации для времени $t = 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18$ с после выполнения действия. При построении временной зависимости значение BOLD для времени t нормировали на начальное значение, соответствующее времени $t=0$.

Исследование 4:

Для обработки ССИ, полученных с помощью стандартной одновоксельной спектроскопии в статике покоя, использовали такой же метод обработки, как и в *Исследовании 1*.

При обработке ССИ, полученных методом динамической спектроскопии на ядрах ^1H в динамике покоя и предъявления стимула, применяли собственную программу, созданную к. ф-м н. Батовой С. А. на основе языка программирования C++, которая позволяет группировать и суммировать ССИ по временным точкам, включает умножение на экспоненту и функцию Гаусса, преобразование Фурье, коррекцию фазы вручную и измерение амплитуд сигналов.

Амплитуды, полученные в спектрах для времени t , нормировали на соответствующие значения для времени $t = 0$ и на объем клеток в вокселе. Последний получали, вычитая из объема вокселя объем цереброспинальной жидкости, который определяли вручную на аксиальных T_2 - взвешенных изображениях, используя программный пакет Extended MR Workspace.

Исследование 5:

Обработку ^{31}P МР спектров проводили в программе jMRUI 5.1 alpha [160]. Предварительная обработка включала в себя коррекцию фазы и аподизацию с целью избавления от высокочастотных шумов. Из всего спектроскопического объема выбирали и усредняли спектры из двух вокселей, соответствующих возбужденной зоне зрительной коры. Для количественных измерений использовался алгоритм AMARES [176], который позволяет скорректировать базовую линию, а также получить значения δ и величины интегральных интенсивностей сигналов спектра. Для дальнейшего анализа использовали данные для Pi , PCr и $\beta\text{-ATP}$. Значения pH_{int} определяли в соответствии с формулой [57]:

$$pH_{\text{int}} = 6.77 + \log \{ (\delta_{\Phi_H} - 3.29) / (5.68 - \delta_{\Phi_H}) \}$$

В подгруппах V и V_k интенсивности сигналов в спектрах активированной коры нормировали на соответствующие величины в спектрах коры без

стимуляции. Для оценки энергетического статуса зрительной коры больных и нормы получали значения $[PCr/\beta\text{-ATP}]$ в покое.

2.4. Статистическая обработка данных.

Для статистической обработки результатов использовали программный пакет Statistica 6.0. Межгрупповые различия определяли по непараметрическому критерию Манна-Уитни [110]. Для проверки гипотезы о нормальности распределений использовался критерий Шапиро-Уилка. Для оценки достоверности коэффициентов корреляций использовали критерий Спирмена [5].

ГЛАВА 3. Особенности метаболизма ДЛПФК человека в норме и психопатологии (ранняя стадия шизофрении)

На рисунке 14 представлены типичные ^1H МР спектры, полученные в ДЛПФК правого и левого полушарий мозга у одного испытуемого.

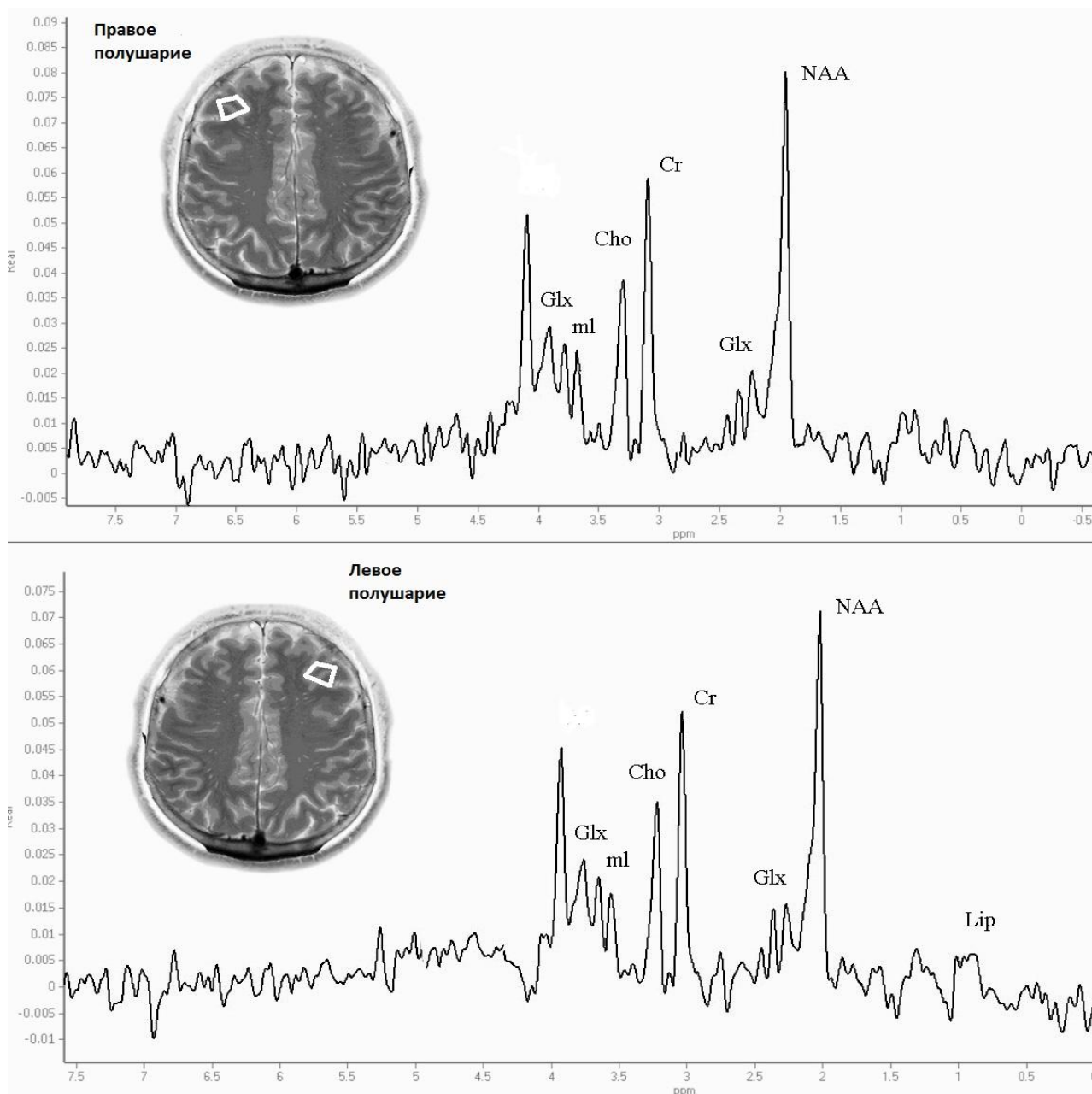


Рисунок 14. Типичный ^1H -МР спектр, полученный в области ДЛПФК в правом (сверху) и левом полушарии мозга у одного испытуемого. NAA -N-ацетиласпартат, Glx - глутамат и глутамин, Cr - креатин + фосфокреатин, Cho - холинсодержащие соединения, ml - миоинозитол.

Средние значения интенсивности сигналов метаболитов в левой и правой ДЛПФК у испытуемых групп I (пациенты) и I_к (норма) представлены в таблице 1. Можно видеть, что статистически значимых межгрупповых различий не зафиксировано.

Таблица 1. Средние значения (\pm стандартное отклонение) интенсивности сигнала метаболитов ^1H - МР спектра в области левой и правой ДЛПФК в группах I(пациенты)и I_к (норма).

		NAA/H ₂ O	Cr/H ₂ O	Cho/H ₂ O	mI/H ₂ O	Glx/H ₂ O
Левая ДЛПФК	I	0.83 \pm 0.12	0.54 \pm 0.11	0.35 \pm 0.07	0.20 \pm 0.10	0.20 \pm 0.06
	I _к	0.87 \pm 0.09	0.58 \pm 0.08	0.36 \pm 0.09	0.24 \pm 0.10	0.22 \pm 0.08
Правая ДЛПФК	I	0.83 \pm 0.08	0.53 \pm 0.07	0.34 \pm 0.07	0.18 \pm 0.07	0.19 \pm 0.04
	I _к	0.87 \pm 0.07	0.53 \pm 0.09	0.31 \pm 0.06	0.19 \pm 0.95	0.20 \pm 0.08

Отсутствие статистически значимых межгрупповых различий уровней метаболитов может отражать неотличимый от нормы метаболический статус дорсолатеральной префронтальной коры в начальной стадии шизофрении, или быть результатом воздействия нейролептиков. По данным [112] содержание NAA, Cr и Cho в этом локусе снижено у пациентов, долговременно получавших лечение нейролептиками, в отличие от нелеченых больных, что может быть не столько результатом терапии, сколько следствием развития шизофрении. Действительно, согласно [44] длительный прием типичных и атипичных нейролептиков не влияет на содержание NAA в различных структурах мозга, в том числе, и во фронтальной коре. По данным [45], лечение антипсихотиками не оказывает

воздействия на уровни протонсодержащих метаболитов в ДЛПФК. Не получено доказательства влияния нейролептиков на уровень NAA в коре мозга при исследованиях экспериментальных животных [121].

Таким образом, на основании имеющихся в литературе данных можно сделать вывод, что неотличимые от нормы значения для NAA, Cr, Cho, mI и Glx в ДЛПФК, полученные в нашем исследовании, характеризуют метаболический статус этой структуры в ранней стадии шизофрении.

Измеренные величины являются метаболическими и клеточными маркерами, следовательно, с их помощью могут быть описаны определенные обменные процессы в клетках определенного вида. Как правило, процессы обмена веществ исследуют как независимые, не связанные друг с другом метаболические потоки, и соответствующие метаболические маркеры рассматривают также вне связи друг с другом. Вместе с тем, не вызывает сомнений, что метаболические потоки взаимосвязаны множеством метаболических систем, в которых участвуют метаболиты, относящиеся к разным типам обменных процессов. Информация об этих связях важна для понимания регуляции обмена веществ. Кроме, того взаимосвязи между метаболитами могут отличать норму от патологии при отсутствии межгрупповых различий средних значений и дисперсий исследуемых показателей.

Связи между переменными выявляет корреляционный анализ. В исследованиях префронтальной коры при шизофрении корреляционный анализ использовался для выявления связей между метаболическими показателями и функциональными нарушениями, между метаболическими показателями и оценками выраженности клинических симптомов. Так, в лобной коре левого полушария у хронических больных найдена прямая корреляция между содержанием NAA и данными тестов обучения и памяти [110], положительная корреляция выявлена между NAA/Cr и выраженностью

негативной симптоматики шизофрении [61]. Обнаружены прямые корреляции между уровнем mI в префронтальной коре левого полушария, когнитивными нарушениями и оценками отрицательной симптоматики шизофрении [58].

Исследование метаболизма мозга у больных шизофренией с использованием корреляционного анализа ограничиваются [45], в этой работе в префронтальной коре больных найдена корреляция между метаболитами ГАМК-шунта - γ -аминомасляной кислотой и глутаматом [45].

Использование корреляционного анализа в нашем исследовании выявило статистически значимую корреляцию между интенсивностями сигналов Cr и Cho в правом полушарии как в группе I, так и в группе Iк (коэффициент корреляции $R = 0.41$ и 0.46 , соответственно), а также значимые корреляции Cr - Cho, Cr - NAA, Cr - mI в исследуемой области левого полушария. Коэффициенты корреляции между интенсивностями сигналов метаболитов в ^1H МР спектрах левой ДЛПФК в группе Iк представлены в таблице 2.

Таблица 2. Статистически значимые коэффициенты корреляции между значениями интенсивностей сигналов метаболитов в ^1H -МР спектре левой ДЛПФК в группе I (больные).

Пары метаболитов	Cr-Cho	Cr-NAA	Cr-mI
Коэффициент корреляции R	0.63	0.58	-0.51

Результаты корреляционного анализа, проведенного в работе, показывают, что в правом полушарии как в норме, так и у больных Cr и Cho связаны прямой корреляцией. Других статистически значимых корреляционных связей в правом полушарии нет. Таким образом, в правом

полушарии у больных не отличаются от нормы не только концентрации метаболитов, но и связи между метаболическими процессами, в которых эти метаболиты участвуют. Так, взаимосвязанными оказались два метаболических потока – энергетический обмен, участниками которого являются Cr и PCr, и липидный обмен, в котором участвуют холинсодержащие соединения (Cho). Наличие связи между Cr и Cho отмечалось ранее в нормальной коре у детей и в неповрежденной коре после ЧМТ [67, 168]. Корреляция Cr – Cho может отражать роль энергозависимого синтеза мембранных фосфолипидов в липидном обмене клеток коры.

В левом полушарии у больных корреляция Cr – Cho сохраняется ($R = 0.63$), однако возникают новые статистически значимые корреляционные связи: NAA и Cr ($R = 0.58$), mI и Cr ($R = -0.51$).

Корреляция NAA и Cr означает, что в группе больных в левом полушарии NAA тем выше, чем выше Cr (и наоборот, более низким значениям NAA отвечают более низкие значения Cr). Отрицательная корреляция mI и Cr отражает обратную взаимосвязь: чем выше уровень Cr, ниже уровень mI и наоборот, чем ниже mI, тем выше Cr. Таким образом, согласно данным корреляционного анализа, обменные процессы в левом полушарии у больных после первого приступа шизофрении имеют специфические взаимосвязи, отличающие их от нормы. Уровень Cr оказался связанным с клеточными маркерами NAA и mI, следовательно, корреляция NAA - Cr указывает на связь NAA с энергетикой нейронов, а корреляция mI - Cr - на связь mI с энергетикой глиальных клеток в ДЛПФК левого полушария.

Появление корреляций между Cr, NAA и mI в мозге больных может быть следствием нарушений энергетического обмена астроцитов и нейронов ДЛПФК левого полушария в начальной стадии шизофрении.

ГЛАВА 4. Особенности диффузии тканевой воды в белом веществе головного мозга человека в норме и психопатологии (ранняя стадия шизофрении)

4.1. Исследование КСП методом ДТТ

Наиболее важным из трактов пирамидных путей головного мозга, отвечающих за проведение импульсов в процессе регуляции движений, является кортикоспинальный путь (КСП) [8].

КСП начинается от больших пирамидных клеток передней центральной извилины, далее проходит через область лучистого венца и идет в нисходящем направлении, в виде компактного пучка направляется во внутреннюю капсулу, занимая передние 2/3 задней ножки внутренней капсулы. Далее волокна КСП проходят через середину основания ножек мозга, вентральный отдел моста и на уровне продолговатого мозга по вентральной его поверхности (в основании ствола мозга) формируют пирамиды.

На рисунке 15 можно видеть значимые зоны прохождения КСП.

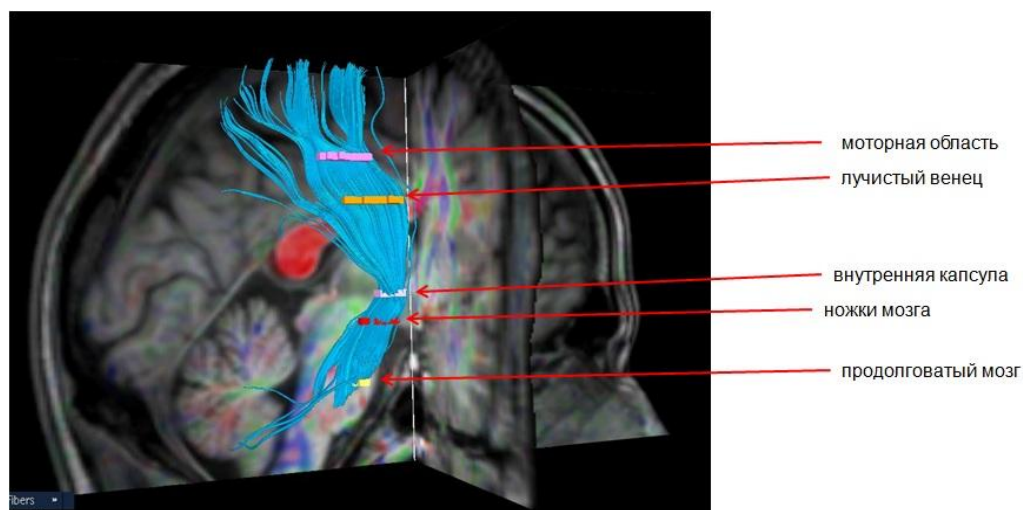


Рисунок 15. Значимые зоны прохождения КСП. 1- моторная область, 2 - лучистый венец, 3 - задняя ножка внутренней капсулы, 4 - ножки мозга, 5- пирамиды продолговатого мозга.

Единственное найденное в литературе исследование различных областей КСП проведено на здоровых добровольцев; авторы методом ДТТ измерили ФА и ИКД на всем протяжении КСП в левом и правом полушариях [184]. Исследования шизофрении, нацеленные на подробное изучение КСП, до настоящего времени не опубликованы, однако, есть данные о достоверном уменьшении ФА у больных по сравнению с нормой в некоторых областях головного мозга, в том числе и КСП, без указания локализации [145].

При исследовании КСП в настоящей работе проведен сравнительный анализ ФА и ИКД для контрольной группы и группы патологии. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3. Сравнительный анализ двух групп II и IIк. (указаны средние значения \pm стандартное отклонение)

регион	левый КСП		р	правый КСП		р
	ФА			ФА		
	<i>IIк</i>	<i>II</i>		<i>IIк</i>	<i>II</i>	
Моторная область	0,495±0,044	0,473±0,061	0,27	0,501±0,067	0,765±0,028	0,136
Лучистый венец	0,599±0,06	0,618±0,052	0,377	0,593±0,063	0,742±0,023	0,89
Внутренняя капсула	0,759±0,024	0,725±0,045	0,024	0,735±0,046	0,739±0,284	0,164
Ножки мозга	0,769±0,051	0,775±0,045	0,698	0,777±0,051	0,8±0,051	0,25
Продолговатый мозг	0,461±0,074	0,463±0,081	0,957	0,431±0,078	0,817±0,114	0,5

Из данных таблице 4 следует, что статистически значимое снижение ФА при шизофрении по сравнению с контрольной группой наблюдается в области задней ножки внутренней капсулы слева ($p=0,024$). В других регионах КСП различий не выявлено.

Таблица 4. Сравнение средних значений исчисляемого коэффициента диффузии (ИКД) в области левого кортикоспинального пути для групп II и IIк.

регион	левый КСП		р	правый КСП		р
	ИКД (М ± s)			ИКД (М ± s)		
	<i>IIк</i>	<i>II</i>		<i>IIк</i>	<i>II</i>	
1	0,719±0,026	0,743±0,032	0,044	0,731±0,029	0,765±0,028	0,004
2	0,720±0,014	0,724±0,023	0,765	0,721±0,028	0,742±0,023	0,04
3	0,747±0,034	0,745±0,032	0,87	0,737±0,031	0,739±0,284	0,85
4	0,791±0,061	0,765±0,059	0,26	0,778±0,053	0,8±0,051	0,27
5	0,8±0,067	0,822±0,072	0,43	0,809±0,058	0,817±0,114	0,82

Значения ИКД в зонах КСП собраны в таблице 4. Можно видеть, что в сравнении с нормой этот параметр достоверно выше в моторной области КСП левого ($p=0,044$) и правого ($p=0,004$) полушарий, а также в области лучистого венца справа ($p=0,029$) при шизофрении. В других областях КСП достоверных различий по ИКД в группах нормы и патологии не выявлено.

Достоверные различия между исследованными регионами прохождения КСП слева и справа при шизофрении не найдены. Из этого можно заключить, что латерализация ИКД мозга в начальной стадии шизофрении отсутствует.

Из определения ФА следует, что уменьшение значений этого показателя обусловлено повышением скорости поперечной диффузии по отношению к продольной [133]. Причиной может быть ряд факторов, в том числе, и нормальные онтогенетические изменения. По данным авторов [28, 124, 148], рост ФА коррелирует с процессом созревания мозга: в диапазоне от 5 до 18

лет наблюдали увеличение ФА в таламусе, мозолистом теле, базальных ганглиях и задней ножке внутренней капсулы. Исходя из этих данных, можно предположить, что ФА в области внутренней капсулы является одним из показателей уровня структуризации и развития белого вещества головного мозга.

С другой стороны, снижение ФА проводящих путей, соединяющих внутреннюю капсулу и ряд зон коры больших полушарий, было ранее показано у хронически больных шизофренией [53]. Согласно результатам настоящей работы, изменения ФА в кортикоспинальном тракте присутствуют уже на ранней стадии заболевания. Здесь причина лежит, скорее всего, в патологии, связанной с гибелью аксонов или их повреждением, нарушением процессов миелинизации или изменением пространственной организации волокон [17].

В этой связи следует отметить, что нарастание ИКД отражает увеличение подвижности воды из-за снижения структурированности белого вещества в лучистом венце и моторной коре. При этом, преимущественное направление диффузии в данных областях КСП не изменилось, о чем свидетельствуют величины ФА, неотличимые от нормы. Следовательно, повышение ИКД обеспечивается снижением плотности нервных волокон КСП. Напротив, отсутствие у больных изменения значения ИКД во внутренней капсуле при сниженной величине ФА указывает на нарушение микроструктуры нервных волокон при сохранении их плотности.

Показано, что внутренняя капсула является областью, отражающей деградацию ряда проводящих путей головного мозга у больных в хронической стадии шизофрении [28]. Необходимо подчеркнуть, что внутренняя капсула представляет собой одну из ключевых структур в системе проводящих путей головного мозга, и изменение микроструктуры белого вещества именно в этом локусе может быть одним из биофизических факторов, связанных с патогенезом шизофрении. Исследования в этом

направлении, очевидно, крайне перспективны с точки зрения ранней диагностики патологических состояний головного мозга, связанных с предрасположенностью к психическим заболеваниям.

В [133] показано, что в задней ножке внутренней капсулы и МТ значение ФА увеличивается с возрастом по мере созревания структуры белого вещества. Следовательно, эти зоны показательны для оценки степени созревания и структурирования белого вещества. По ФА, измеренному в ножке внутренней капсулы, структура белого вещества на ранних стадиях шизофрении дезорганизована. Для подтверждения этой гипотезы необходимы данные ФА и ИКД в МТ.

4.2. Исследование МТ методом ДТТ

При исследовании диффузии в области МТ получены следующие результаты: статистический анализ не выявил аномалий показателей диффузии в валике МТ после первого приступа шизофрении (группа II)

Таблица 5. Средние значения (\pm стандартное отклонение) коэффициентов ИКД, ФА, RD, PD в области МТ для групп II и IIк.

	ИКД	ФА	RD	PD
IIк	0.87 \pm 0.08	0.76 \pm 0.03	0.200 \pm 0.025	1.86 \pm 0.09
II	0.92 \pm 0.06	0.72 \pm 0.03	0.245 \pm 0.014	1.85 \pm 0.09
p	0.02	0.008	0.008	0.879

Напротив, в колоне МТ обнаружены статистически значимые изменения показателей диффузии (рисунки 16-17). Особого внимания заслуживает снижение ФА (рисунок 17). Этот параметр у больных уменьшен по сравнению с нормой не только в задней ножке внутренней капсулы КСП, как это показано в предыдущем разделе настоящей главы, но и в колоне МТ, что

служит подтверждением гипотезы о дезорганизации белого вещества уже на ранних стадиях шизофрении.

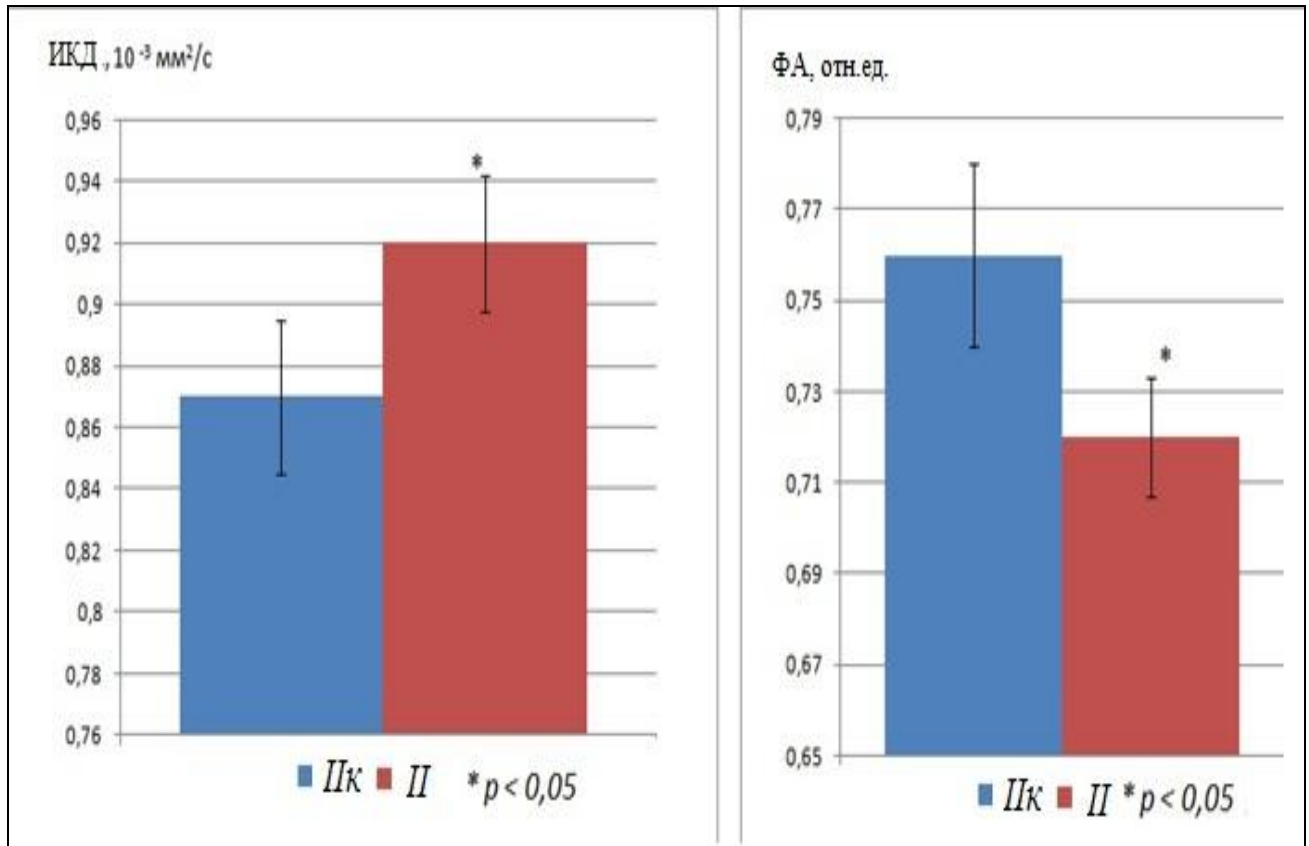


Рисунок 17. Средние значения (\pm стандартное отклонение) коэффициентов ИКД и ФА в области колена МТ для групп II и IIк.

Причиной снижения ФА может быть как увеличение RD, так и снижение PD. Возможно и одновременное изменение значений RD и PD. Значения RD и PD в колоне МТ для групп больных и нормы представлены на рисунке 18. Можно видеть, что в начальной стадии шизофрении в колоне МТ растёт RD, а значения PD не отличаются от нормы.

Рост RD в колоне мозолистого тела может быть обусловлен несколькими факторами: нарушением миелиновых оболочек, повреждением аксонов, вызванным нарушением их цитоскелета, изменением организации волокон. На модели ишемии оптического нерва установлено, что повреждение

аксонов вызывает снижение PD, а демиелинизация - увеличение RD [157]. Установить роль каждого из этих процессов позволяет ^1H МРС. Повреждение аксонов и разрушение миелиновых оболочек сопровождается снижением уровня NAA [113] и ростом Cho [180].

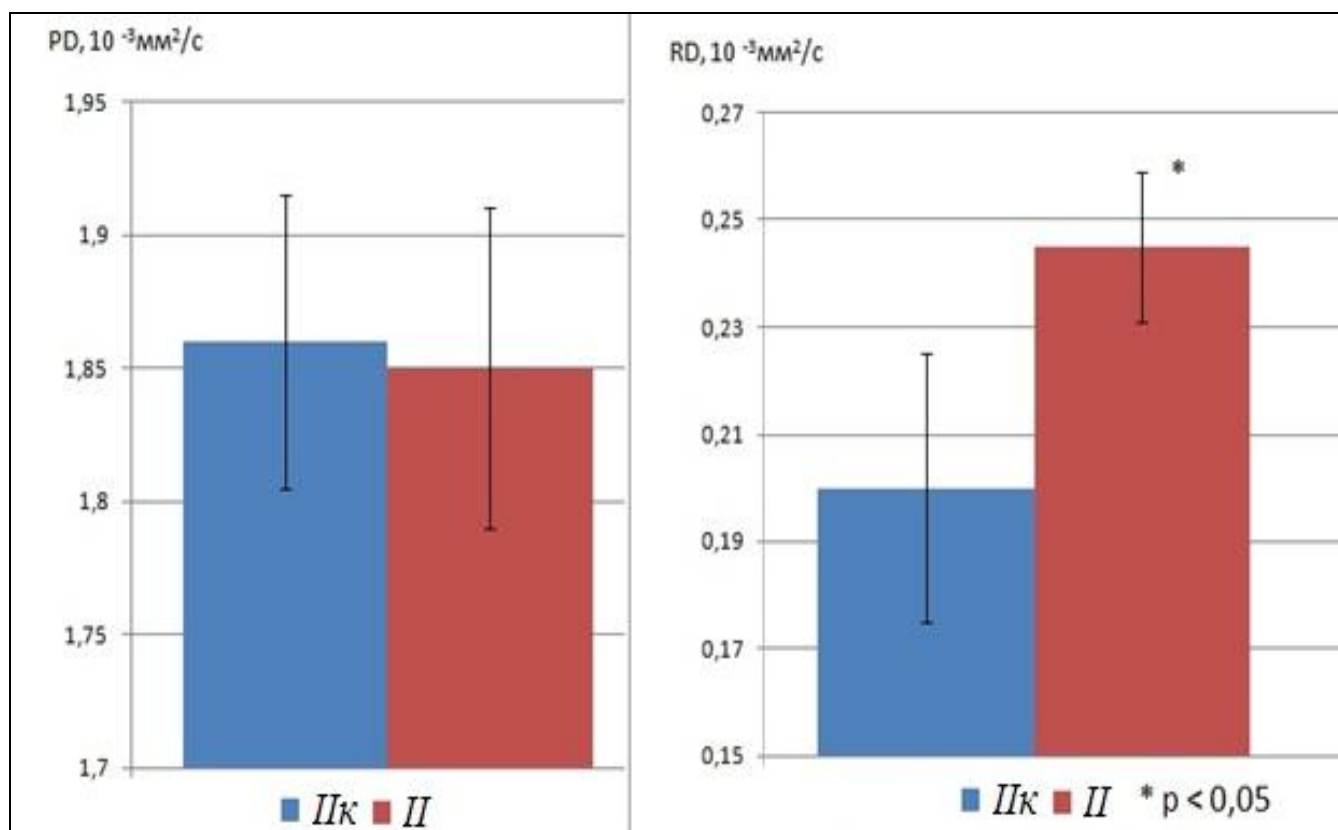


Рисунок 18. Средние значения (\pm стандартное отклонение) коэффициентов RD и PD в области колена МТ для групп II и IIк.

Типичные ^1H МР спектры колена и валика МТ представлены на рисунках 20 и 21. Статистический анализ интенсивностей сигналов метаболитов для больных и контроля в колоне МТ (рисунок 22) показывает, что у больных уровень нейронального маркера NAA достоверно ниже нормы. Статистически значимых изменений Cho по сравнению с нормой в колоне МТ у больных не обнаружено.

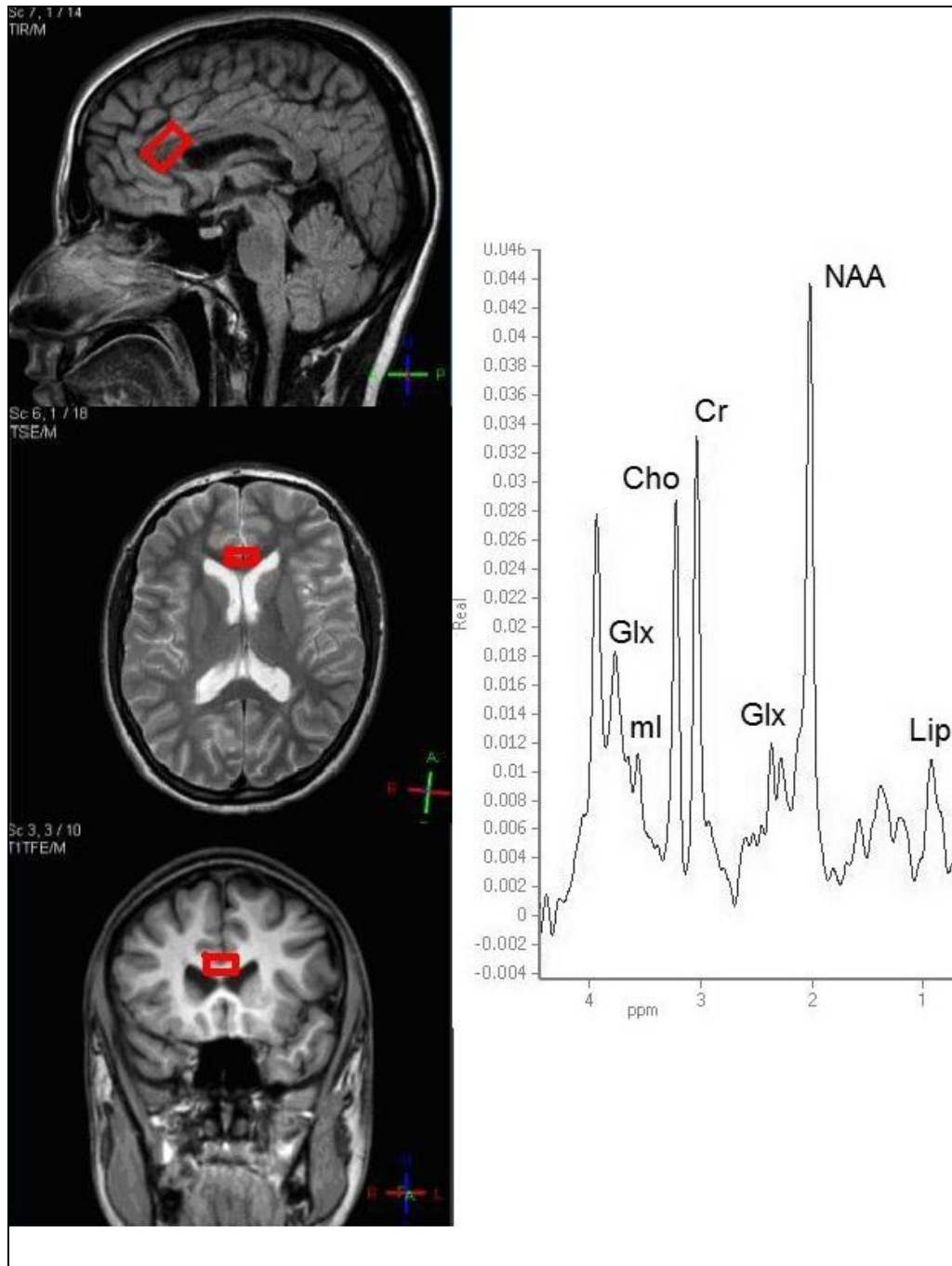


Рисунок 20. ^1H - МР спектр в области колена мозолистого тела. NAA -N-ацетиласпартат, Glx - глутамат и глутамин, Cr - креатин + фосфокреатин, Cho - холинсодержащие соединения, ml - миоинозитол .

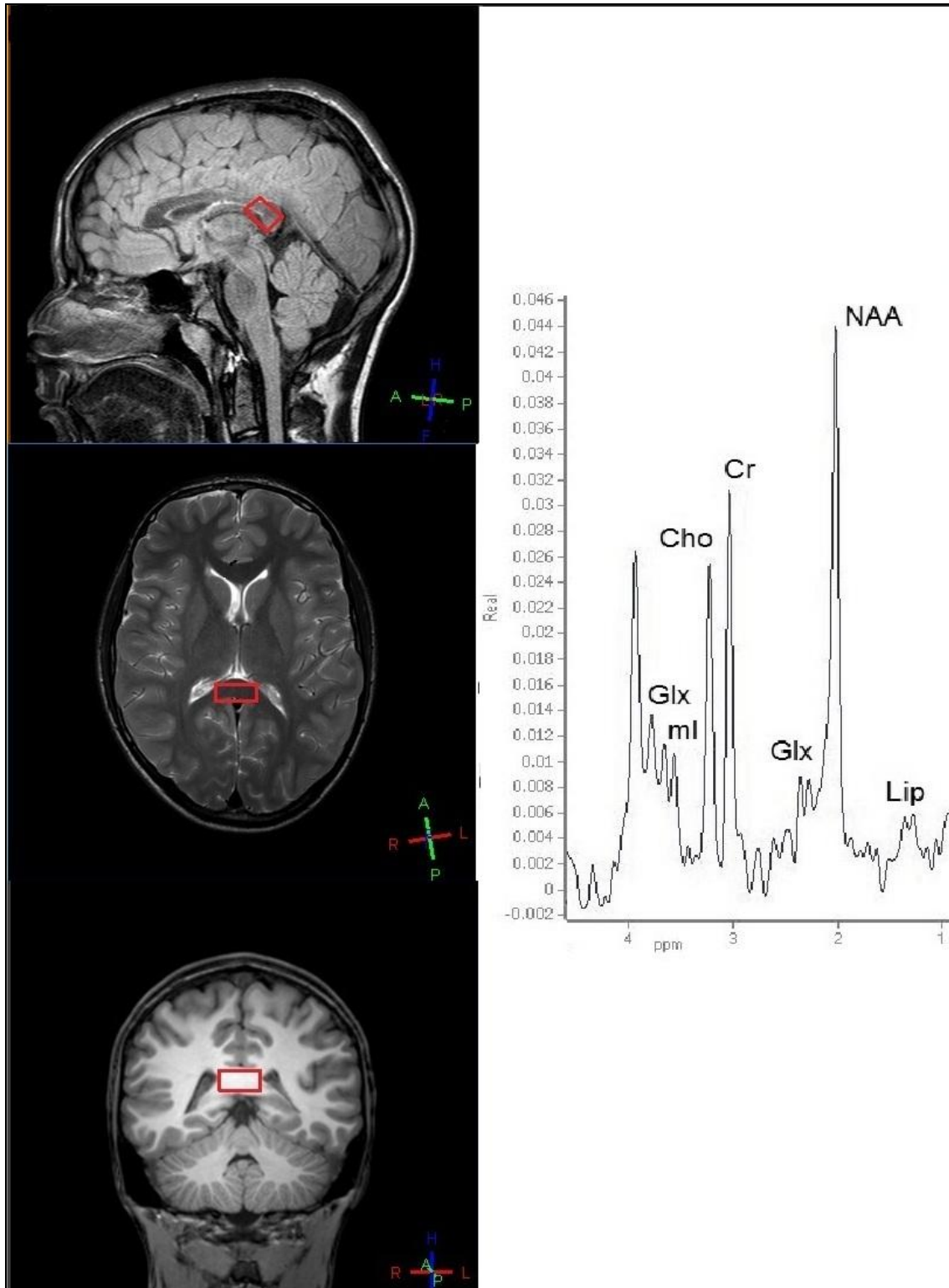


Рисунок 21. ^1H - МР спектр в области валика мозолистого тела. NAA -N-ацетиласпартат, Glx - глутамат и глутамин, Cr - креатин + фосфокреатин, Cho - холинсодержащие соединения, ml - миоинозитол.

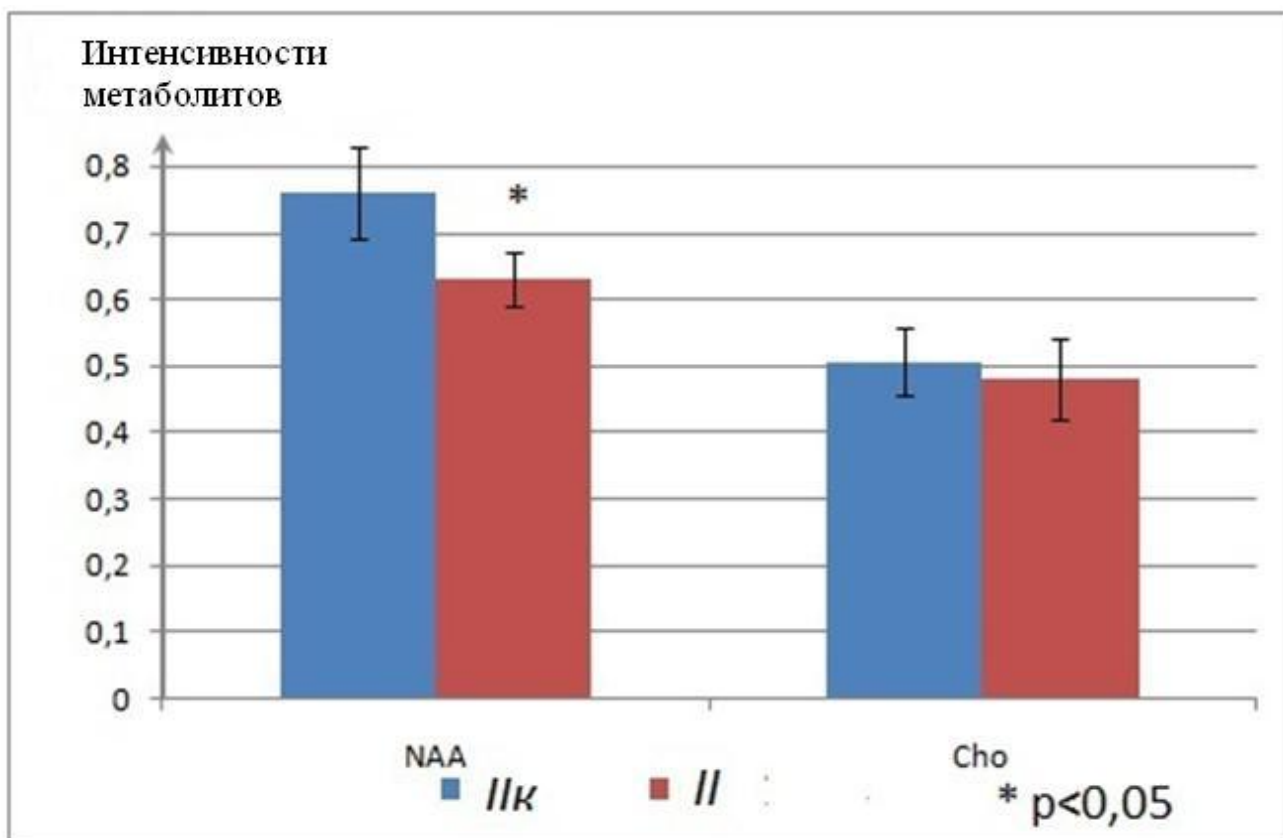


Рисунок 22. Средние значения (\pm стандартное отклонение) интенсивностей сигналов NAA и Cho в колене MT в группе II и IIк.

Из сопоставления полученных нами результатов исследования колена MT методами ДТ-MPT и ^1H MPTC следует, что у больных на ранней стадии шизофрении увеличение RD не соответствует активной демиелинизации, о чем свидетельствует нормальный уровень Cho, а повреждение аксонов, индикатором которого служит сниженный уровень NAA, не приводит к снижению PD [18].

На экспериментальных животных [158] показано, что введение купризона вызывает демиелинизацию и сопровождается одновременным увеличением RD в MT; PD при этом не изменяется, хотя купризон вызывает внутриклеточный отек и повреждение аксонов, причем развитие аксональных повреждений предшествует активной демиелинизации.

Выявленное нами снижение уровня NAA указывает на аксональное повреждение в колоне МТ больных на ранней стадии шизофрении. Это не вызывает статистически достоверного изменения RD, что согласуется с данными [158]. Увеличение RD при нормальном уровне Cho свидетельствует скорее о нарушениях цитоскелета аксонов, чем об активной демиелинизации.

Таким образом, снижение показателя анизотропии диффузии в областях внутренней капсулы и колена мозолистого тела на ранней стадии шизофрении может являться признаком начального процесса нарушения целостности белого вещества головного мозга. Обнаруженный эффект вызван, по-видимому, особенностями цитоскелета аксонов.

ГЛАВА 5. Влияние нейростимуляции на локальную гемодинамику и метаболизм в мозге человека в норме и психопатологии (ранняя стадия шизофрении)

Данные, изложенные в главах 3, 4 (отсутствие в сером веществе мозга изменений стационарных уровней NAA, mI и Cr, возникновение корреляционной связи между этими показателями, свидетельствующее об особенностях энергетического обмена нейронов и глии при шизофрении, дезорганизация белого вещества, обусловленная, вероятно, особенностями строения аксонов) делают необходимым исследование влияния нейростимуляции на локальную гемодинамику и обменные процессы в норме и при шизофрении. Части этого исследования - получение характеристик функции гемодинамического ответа на стимул в различных локусах мозга; характеристика локальных обменных процессов в динамике BOLD ответа на единичные стимулы; характеристика влияния нагрузки на уровни макроэргических фосфатов.

5.1 Исследование BOLD при слуховой нейростимуляции

Мы использовали наиболее простой вид стимуляции - короткие единичные стимулы в звуковой модальности парадигмы oddball, в ответ на которые испытуемый нажимал кнопку пальцем правой руки. Все испытуемые выполняли задание без ошибок. Межгрупповое различие во времени между подачей звукового стимула и выполнением задания (нажатие кнопки) отсутствовало. Задержка не превышала 100 мс, что составляет пренебрежимо малую часть (менее 1/30) от времени сбора данных в рамках одной динамики.

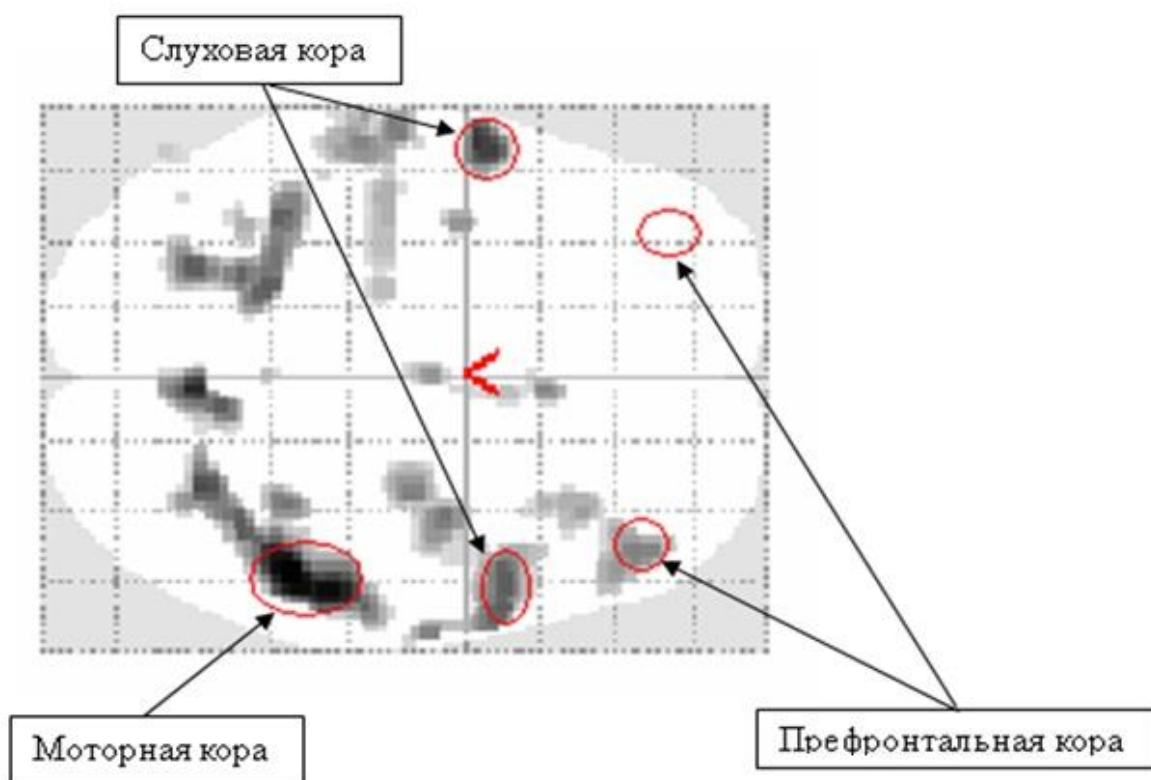


Рисунок 23. Гемодинамический ответ на предъявление звуковых стимулов в парадигме oddball (SPM8).

На рисунке 23 представлена аксиальная проекция типичных данных объемного BOLD на предъявление звуковых стимулов, полученная с помощью программного пакета SPM8. Можно видеть, что наиболее выраженными зонами активации HRF являются зоны слуховой и моторной коры, область префронтальной коры активирована значительно слабее. Межгрупповой анализ этих данных был проведен в [15], где мы выявили отсутствие статистически достоверных различий HRF в функционально значимых областях: слуховой коре, моторной коре и префронтальной коре. Поэтому в настоящем исследовании мы использовали анализ нативного BOLD сигнала, ожидая получить дополнительную информацию об особенностях HRF, связанных, в первую очередь, с временной зависимостью относительной концентрации dHb в условиях предъявления стимула. Такой

анализ проведен в максимально активированных областях (рисунок 23) – в зонах премоторной и слуховой коры.

График HRF (BOLD) в зоне, ответственной за активацию движений большого пальца правой руки, представлен на рисунке 24. Вид функции для обеих групп соответствует литературным данным: максимум наблюдается на 6 с, к 10 с значения возвращаются к исходным [104]. Временной задержки HRF у больных по сравнению с нормой не наблюдается, но амплитуда BOLD сигнала на 4–8 с в группе патологии достоверно ниже, чем у нормы. Таким образом, отличительной особенностью HRF на целевые стимулы в моторной коре у пациентов является сниженная амплитуда сигнала. На рисунке 25 представлены суммарный BOLD ответ – площадь под кривыми HRF – для групп *III* и *IIIк*.

Наблюдаемый эффект может быть следствием воздействия терапии. Анализ амплитуды, вида и временных характеристик HRF моторной коры в ответ на целевые стимулы в используемой нами парадигме показал, что антипсихотики не изменяют исследуемые параметры [27]. Таким образом, можно полагать, что наблюдаемое в нашем исследовании снижение амплитуды BOLD в моторной коре не обусловлено действием терапии, а является характеристикой моторной коры в начальной стадии шизофрении. Анализ HRF в области слуховой коры – локусе, в котором мы также обнаружили значительную активацию, не выявил достоверных межгрупповых различий. Тем не менее, можно утверждать, что наблюдается о тренд снижения HRF в области слуховой коры. Недостоверность полученных различий может быть объяснена шумом градиентов, накладывающимся на предъявляемые звуковые стимулы.

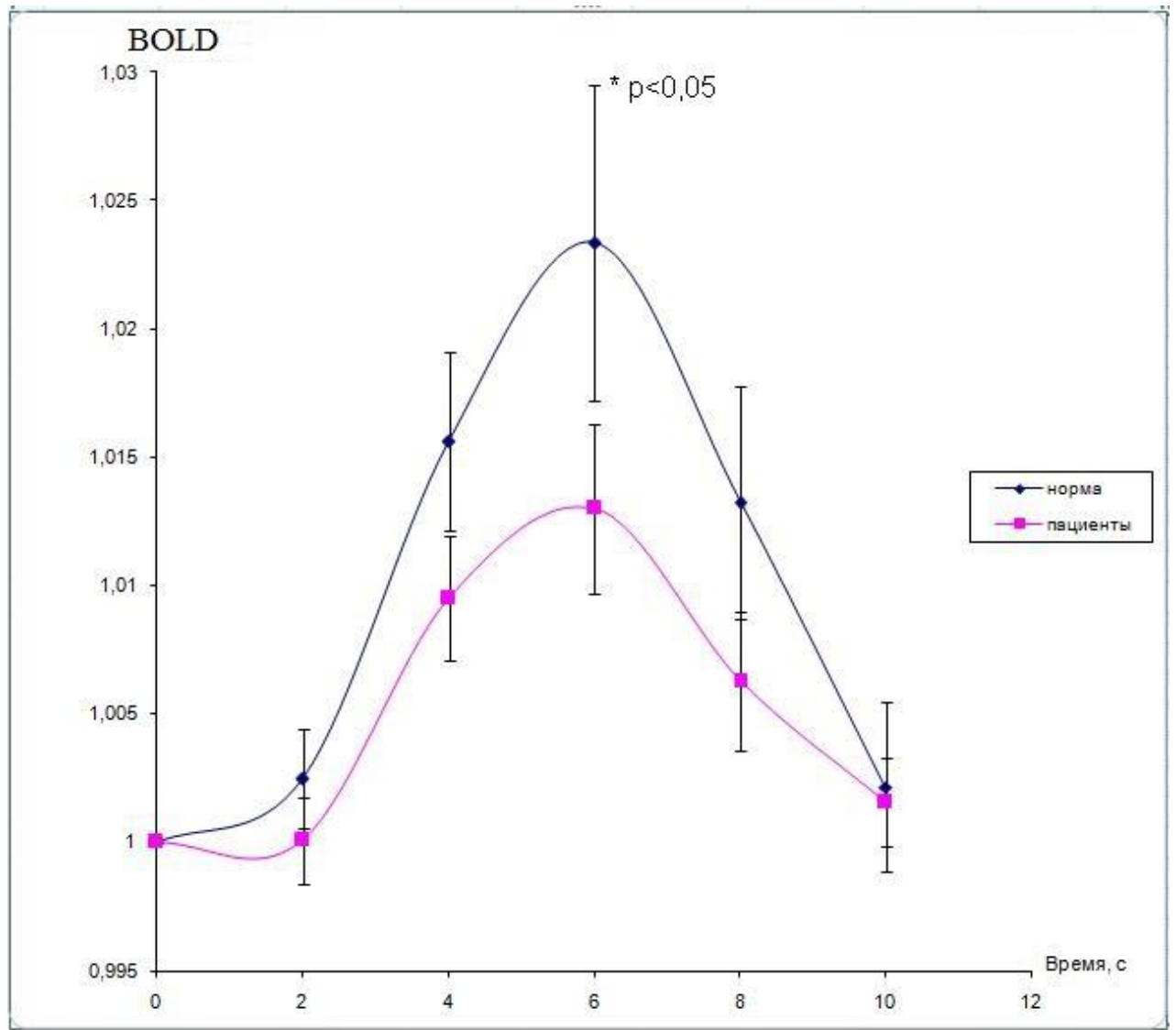


Рисунок 24. BOLD в премоторной коре в группах больных и контроля.

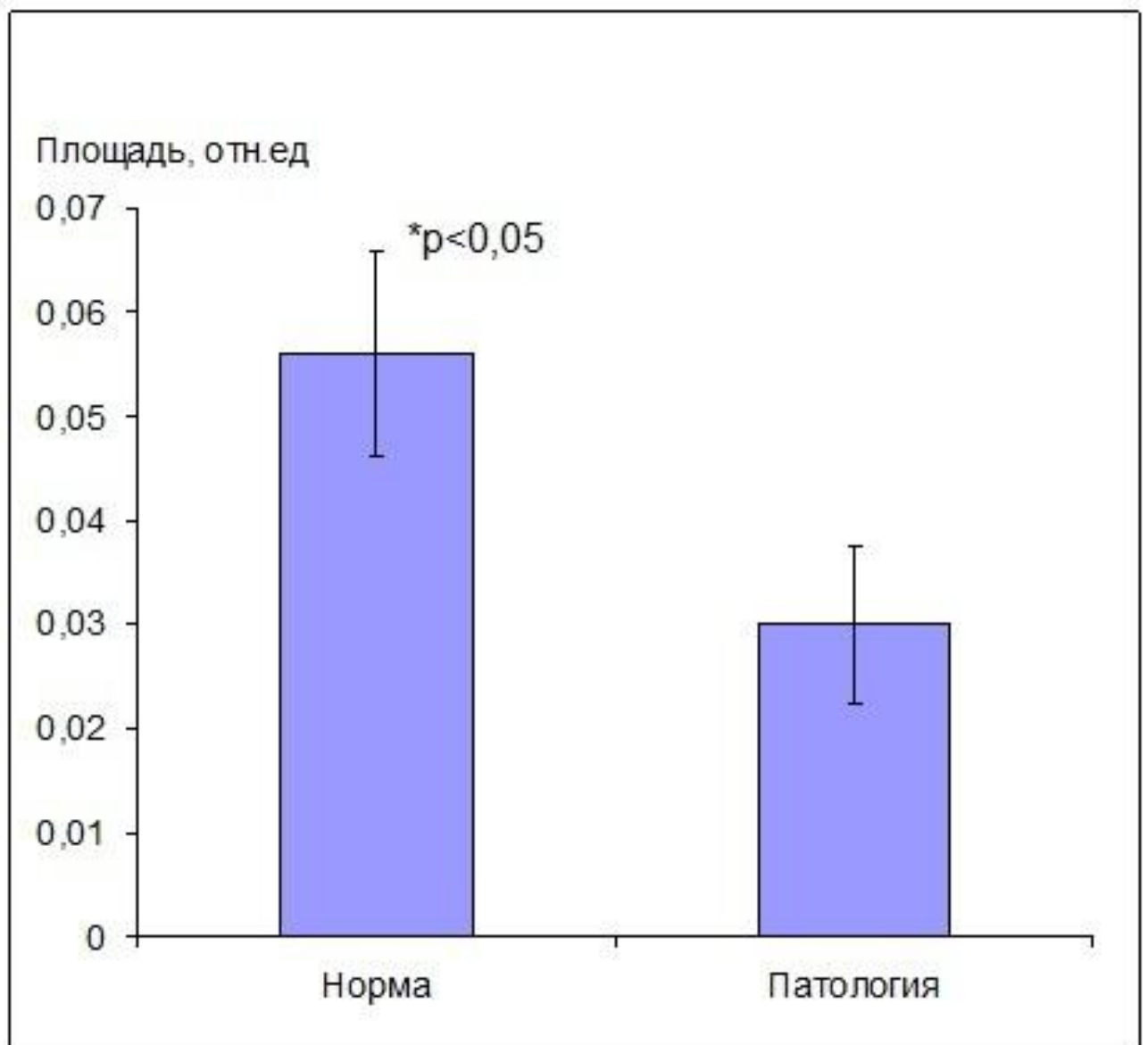


Рисунок 25. Сравнение значений площади под кривой HRF для групп больных и контроля.

В целом, на основании исследования функции HRF на целевые стимулы можно заключить, что в области первичной моторной коры у больных в состоянии ремиссии на ранней стадии шизофрении достоверно снижена амплитуда BOLD сигнала при неизменных временных характеристиках и виде HRF [19].

5.2. Особенности церебрального метаболизма при нагрузке в норме и патологии

5.2.1. Связь BOLD ответа и метаболизма

Функциональные нарушения связаны со сдвигами в метаболизме. Поэтому полученные данные важно рассмотреть с позиций изменения обменных процессов при совершении мозгом работы. Характеристикой ответа на эту работу является BOLD и временные зависимости внутриклеточных концентраций метаболитов.

BOLD - сигнал или увеличение контраста определяют следующим образом:

$$\%BOLD = M [1 - (1 + \Delta CMRO_2 / CMRO_2) / (1 + \Delta CBF / CBF)]^\beta [1 + (\Delta CBV / CBV)]$$

где M - константа, зависящая от особенностей строения сосудистой сети, психологических показателей и MPT-параметров, $CMRO_2$, $\Delta CMRO_2$, - скорость потребления кислорода и ее изменение, CBF, ΔCBF - скорость линейного венозного кровотока и ее изменение, CBV, ΔCBV - скорость объемного венозного кровотока и ее изменение, $\beta = 1.5$ [93]. Использование коротких единичных стимулов в нашем исследовании делает минимальным вклад венозного кровотока в %BOLD [161], следовательно, в нашем случае BOLD отражает $\Delta CMRO_2$, т.е. функциональное изменение уровня оксигенации венозной крови. Этот параметр определяет соотношение скоростей артериального кровотока и митохондриального потребления кислорода. Показано, что скорость митохондриального потребления кислорода в соматосенсорной коре, измеренная по флуоресценции флавопротеина у крыс при электростимуляции передних конечностей, достигает максимума через 1 с, а скорость потребления кислорода, измеренная в крови методом оптической томографии - через 10 с [177].

Таким образом, в нашем исследовании BOLD соответствует изменениям скорости артериального кровотока. Эти изменения должны соответствовать накоплению и снижению концентраций вазодилататоров, поскольку BOLD является показателем функциональной гиперемии [24].

5.2.2. ^1H МР-спектроскопия в области премоторной коры в норме и патологии при отсутствии нейроактивации.

Типичный ^1H МР спектр, полученный в премоторной коре мозга человека в динамике BOLD - ответа методом динамической ^1H МРС и расположение вокселя представлены на рисунке 26.

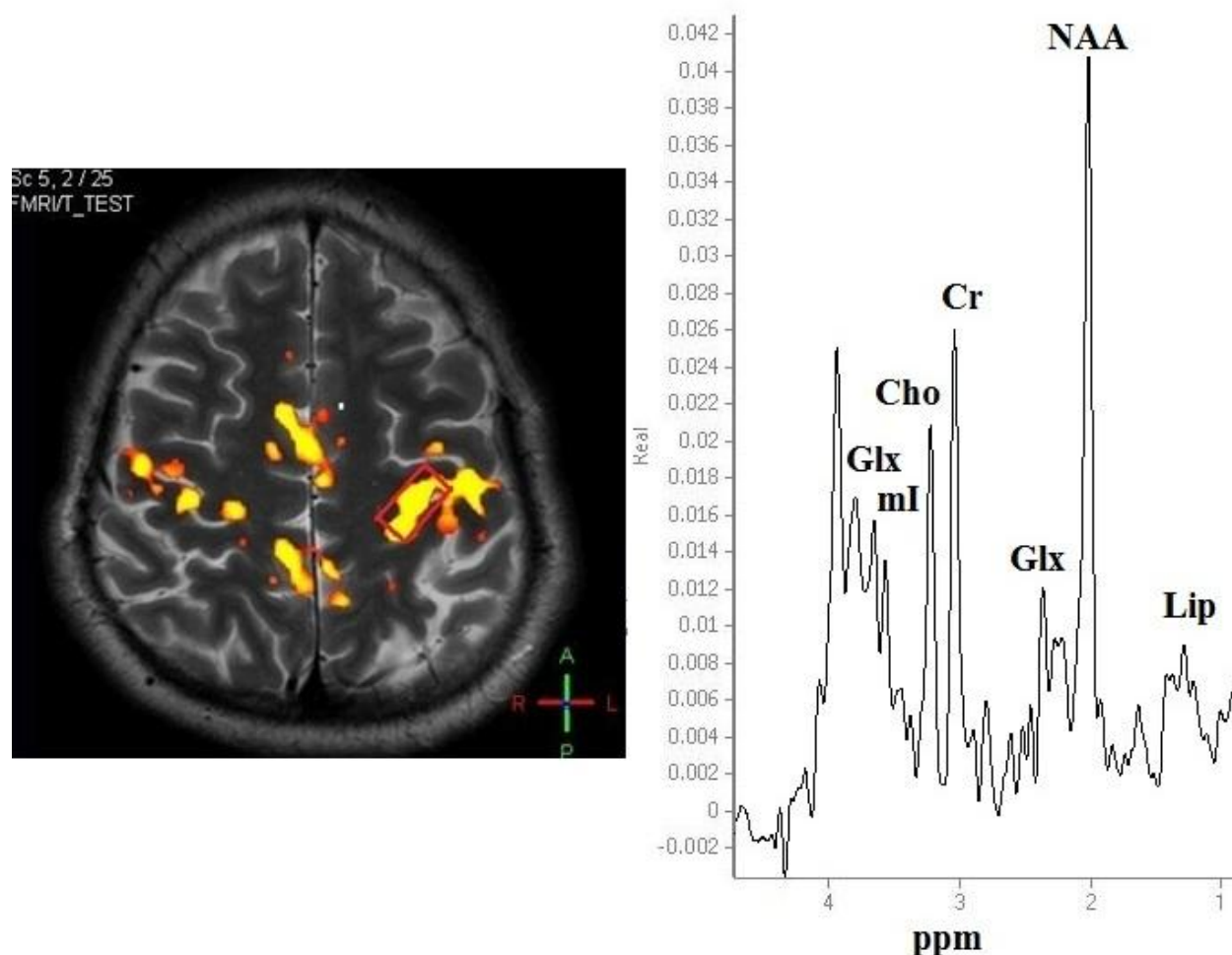


Рисунок 26. Расположение спектроскопического вокселя и вид ^1H – МР спектра в зоне активации премоторной коры. NAA -N-ацетиласпартат, Glx -

глутамат и глутамин, Cr - креатин + фосфокреатин, Cho - холинсодержащие соединения, mI - миоинозитол.

Чтобы установить идентичность результатов динамической спектроскопии и обработки ССИ в созданной нами программе (таблица 6, протокол № 1), и данных стандартной одновоксельной спектроскопии и обработки ССИ в стандартной в программе SpectroView (таблица 6, протокол № 2), мы использовали оба протокола для нормы и пациентов в состоянии покоя (без предъявления стимула). Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6. Средние значения (\pm стандартное отклонение) NAA/Cr, Cho/Cr, Glx/Cr, mI/Cr для групп IV и IVк в области премоторной коры в покое и после предъявления стимула.

	<i>IVк</i>			
	NAA/Cr	Cho/Cr	Glx/Cr	mI/Cr
протокол №1	1.67 \pm 0.11	0,51 \pm 0,03	0,34 \pm 0,10	0,31 \pm 0,05
протокол №2	1.68 \pm 0.19	0,52 \pm 0,11	0,48 \pm 0,18	0,35 \pm 0,12
	<i>IV</i>			
	NAA/Cr	Cho/Cr	Glx/Cr	mI/Cr
протокол №1	1.71 \pm 0.11	0,55 \pm 0,05	0,51 \pm 0,14	0,33 \pm 0,05
протокол №2	1.58 \pm 0.12	0,49 \pm 0,05	0,28 \pm 0,05	0,59 \pm 0,31

Статистически достоверных различий не найдено при сравнении данных протоколов №1 и № 2.

Межгрупповые различия в уровнях метаболитов, регистрируемых в ^1H МР спектрах премоторной коры при отсутствии нагрузки, для нормы и больных не обнаружены. Без нагрузки все измеряемые величины постоянны, т.е. динамика их значений отсутствует в обеих группах. Этот факт

иллюстрируют рисунки 27 а и б на которых можно видеть, что интенсивности соответствующих сигналов в обоих спектрах одинаковы.

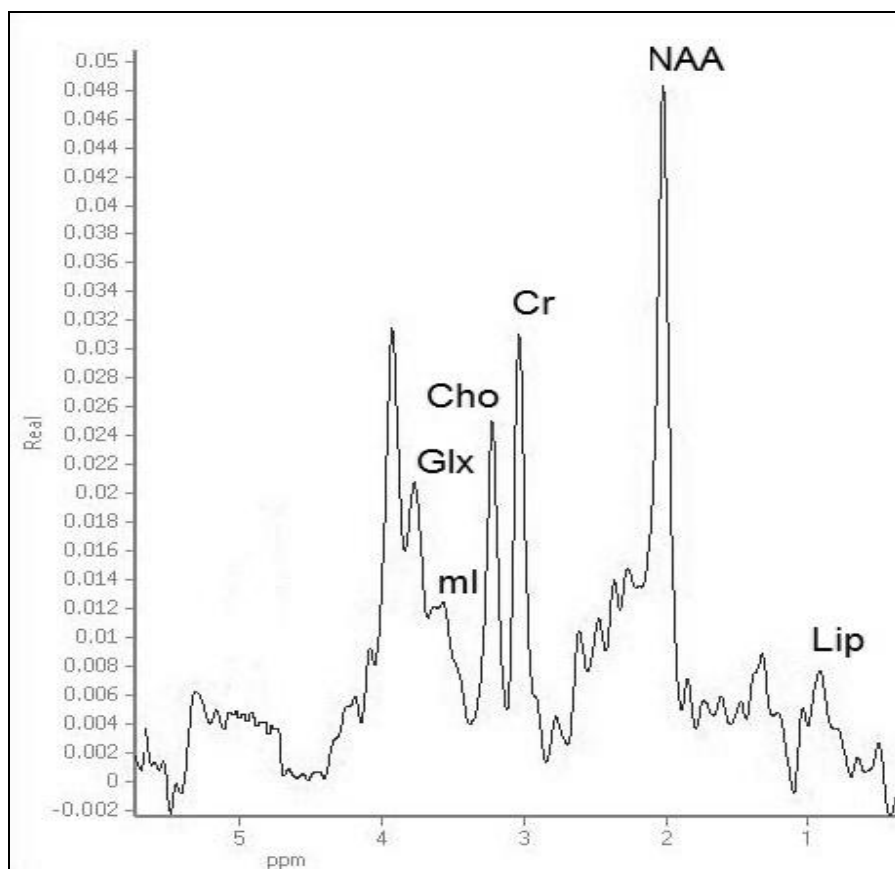


Рисунок 27 а. Типичный ^1H -МР спектр премоторной коры (испытуемый из группы шизофрении) в отсутствии стимуляции.

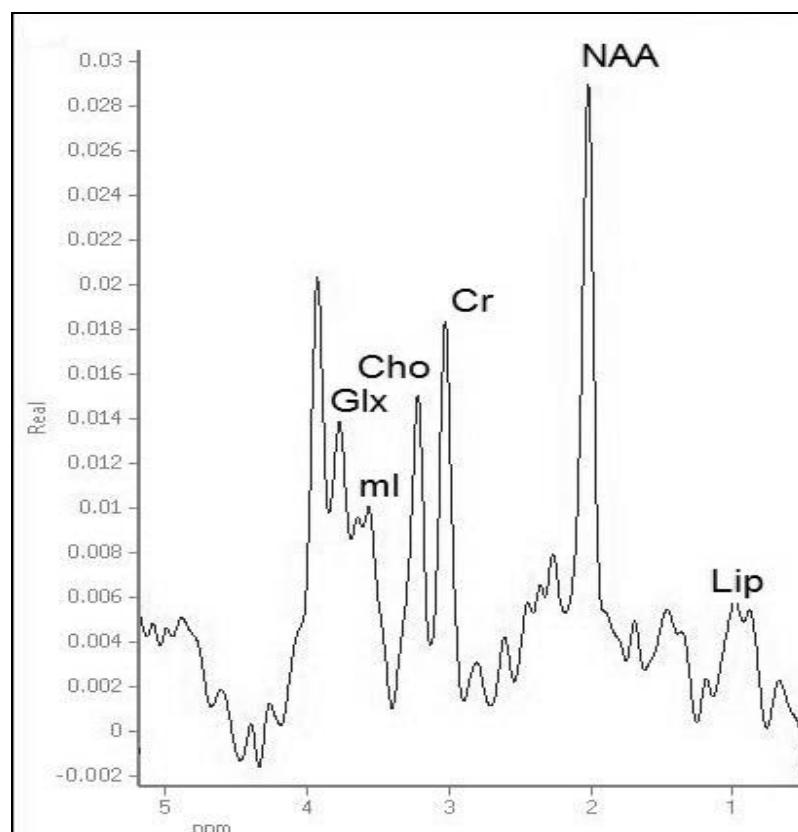


Рисунок 27 6. Типичный ^1H -МР спектр премоторной коры (испытуемый из группы контроля) в отсутствии стимуляции.

5.2.3. Динамика протонсодержащих метаболитов в моторной коре нормального мозга при нагрузке в периоде BOLD ответа.

В норме стимуляция влияет только на уровень NAA. В этой группе [NAA] к 12-й с после предъявления стимула достоверно снижается. До этой временной точки и после нее [NAA] в пределах ошибки постоянна и не отличается от исходных значений. Таким образом, минимум [NAA] запаздывает по отношению максимуму BOLD на 6 с. В группе больных [NAA] в пределах ошибки не изменяется [16].

На рисунке 28 представлены BOLD - ответ в премоторной коре и временная зависимость NAA после предъявления стимула в норме.

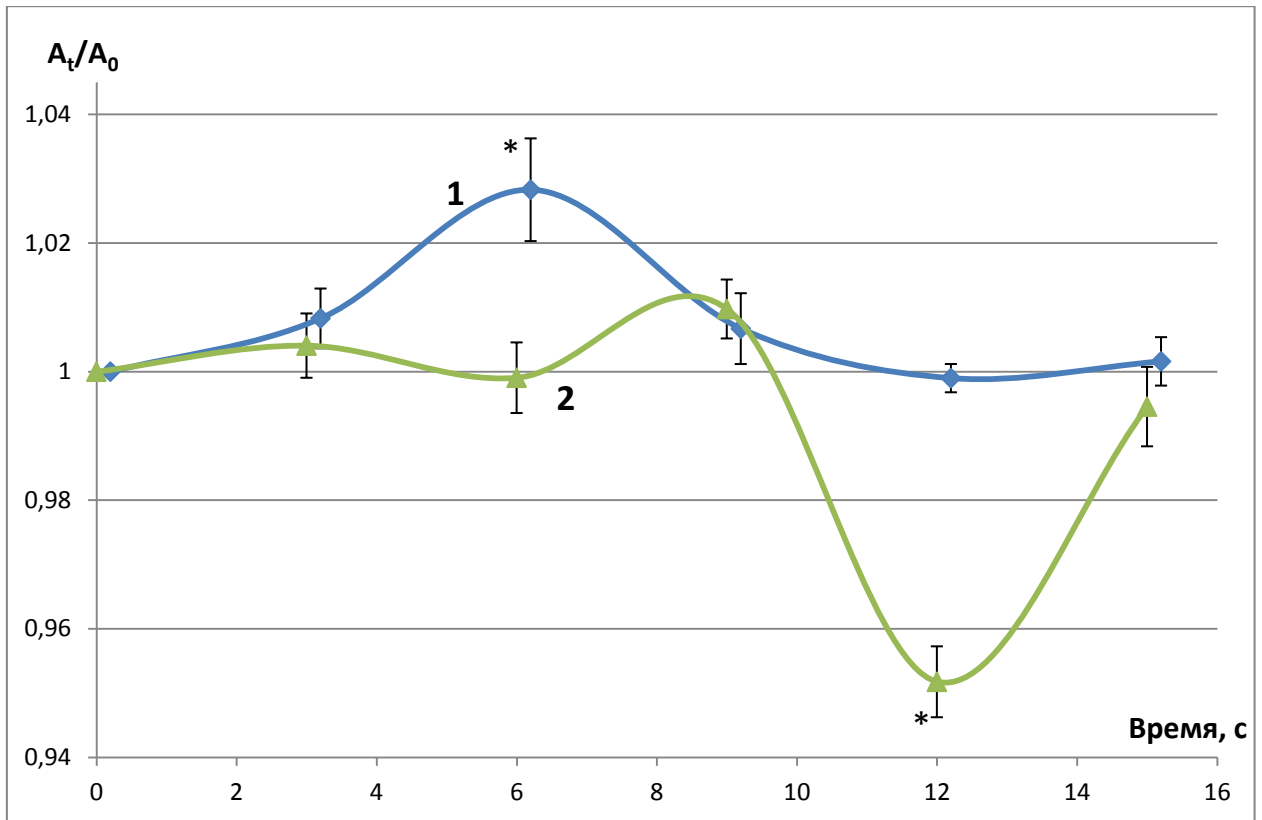


Рисунок 28. BOLD сигналы и динамика усредненных по группе нормы значений амплитуд сигнала NAA в ^1H МР спектрах премоторной коры для времени t (A_t), нормированных на амплитуду сигнала NAA для времени $t = 0$ (A_0); 1 – BOLD в группе контроля, 2 – NAA в группе контроля, * $p < 0,05$ по сравнению с начальным уровнем.

Гемодинамический ответ на изменение нейрональной активности стартует через 1 с после активации нейронов [24]. В регуляции мозгового кровотока участвуют как нейроны, так и астроциты. Сигнал передается возбуждающим нейромедиатором Glu, который высвобождается в синапсах и активирует нейрональные NDMA рецепторы [24]. В результате в нейроны входит Ca^{2+} и активируется нейрональная NO - синтаза [24]. Образующийся NO вызывает вазодилатацию. Астроциты контролируют кровоток через активацию метаботропных глутаматных рецепторов (mGluRs), последующий рост $[\text{Ca}^{2+}]$, вызывающий активацию фосфолипазы A2, которая активирует синтез арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов [24].

Метаболиты арахидоновой кислоты, простагландины, обладают свойством вазодилатации. Астроцитарные транспортеры глутамата (GluTs) вносят весомый вклад в формирование гемодинамического ответа, участвуя в клиренсе Glu и регуляции активности синапсов [74].

Приведенные выше данные позволяют сделать вывод, что независимо от источника вазодилатации пусковым механизмом функциональной гиперемии является высвобождение Glu при синаптической трансмиссии. Именно Glu, по-видимому, является соединением, которое связывает BOLD- ответ и динамику NAA. О наличии такой связи свидетельствуют результаты нашего исследования: 1 - в покое (без функциональной гиперемии) [NAA] постоянна, 2 - уменьшению BOLD при шизофрении соответствует отсутствие достоверных изменений [NAA].

Возникает вопрос, каким образом Glu может влиять на динамику NAA при нейростимуляции? Для восстановления синаптической активности необходимо заполнение везикул Glu, осуществляющееся посредством быстрого и медленного эндоцитоза. Везикулярные транспортеры (VGLUTs) заполняют синаптические везикулы, используя протонный градиент, который создается протонной АТФ-азой, при этом внутривезикулярное закисление предшествует захвату Glu [79]. Время, за которое медленный эндоцитоз Glu достигает максимума составляет 15 с. [79], мы установили, что [NAA] снижается на 12-й с после стимула в группе нормы (рисунок 27 а). Можно полагать, что снижение [NAA] в группе нормы отражает участие NAA в компенсации энергозатрат при медленном эндоцитозе Glu.

Функции, которые в мозге выполняет NAA, до сих пор однозначно не установлены [31]. Ряд данных свидетельствуют, что NAA участвует в транспорте воды, образующейся в нейронах при окислении глюкозы, против градиента концентрации из нейронов в олигодендроциты [29, 30]. NAA служит источником аспартата и ацетильных групп в синтезе миелина, а также

участвует в биосинтезе липидов мозга [43, 44]. Предполагается, что NAA выполняет функцию сигнальной молекулы в системе нейроны - глия [31].

NAA – аминокислота, обнаруженная в мозге в высоких концентрациях - 10 мМ и выше [82, 169]. Основное количество NAA синтезируется в митохондриях нейронов из аспартата и ацетил-коэнзима А под действием L-аспартат-N-ацетилтрансферазы [69, 107, 112, 141]. В незначительных количествах NAA образуется при катаболизме нейротрансмиттера N-ацетиласпартилглутамата [141, 155].

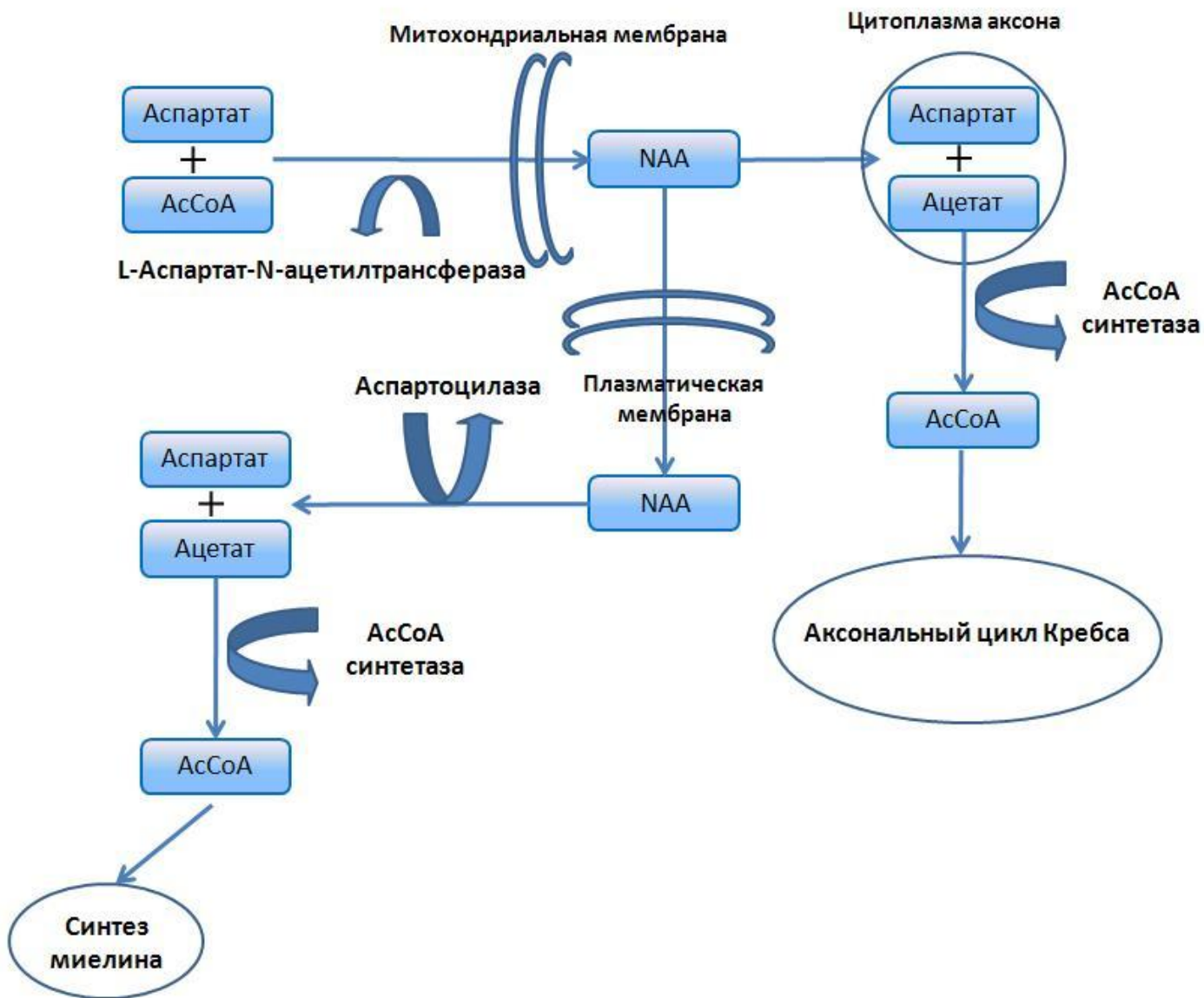


Рисунок 28. Схема метаболизма NAA.

Наблюдаемое нами снижение NAA может быть следствием нейростимуляции, когда активация синтеза AcCoA требуется для компенсации возросших метаболических затрат, необходимых для восстановления [Glu] в синапсах. Транспорт Glu в везикулы осуществляется глутаматными транспортерами и является протон-сопряженным, энергозависимым. Возможно, аспартоацилазная реакция участвует в восстановлении пула АТФ. Включение ацетата в цикл Кребса происходит очень быстро: при введении 1 - ^{13}C - ацетата крысам сигнал α -кетоглутарата в ^{13}C МР спектрах мозга детектируется уже через 2 с после появления сигнала ацетата [115]. Можно полагать, что в нашем исследовании снижение [NAA] в группе нормы обусловлено кратковременной активацией гидролиза NAA, а восстановление стационарной концентрации NAA вызвано снижением скорости его гидролиза.

5.2.4. Динамика протонсодержащих метаболитов в моторной коре при нагрузке в периоде BOLD ответа при патологии.

В группе патологии при стимуляции [NAA] в пределах ошибки не изменяется.

На рисунке 29 представлены BOLD - ответ в премоторной коре и временная зависимость NAA после предъявления стимула при шизофрении на ранней стадии.

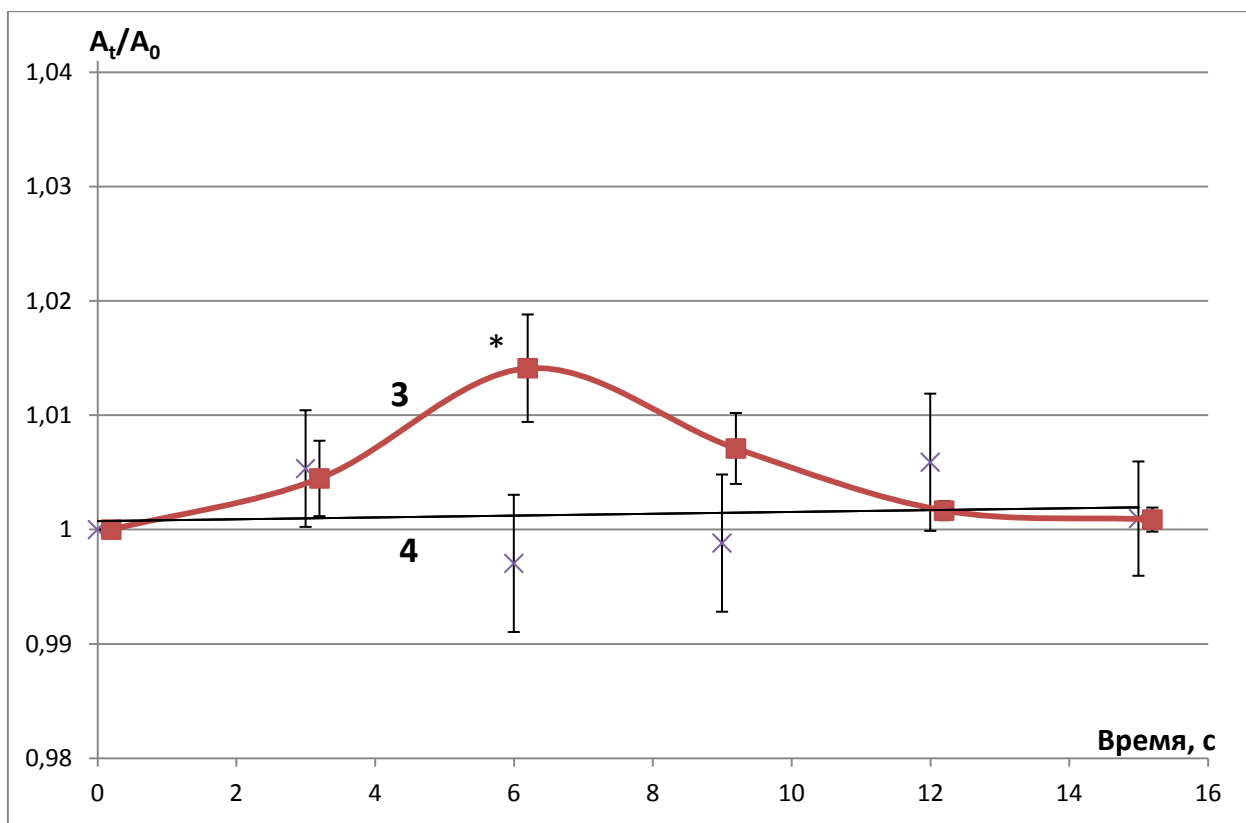


Рисунок 29. BOLD сигналы и динамика усредненных по группе нормы значений амплитуд сигнала NAA в ^1H МР спектрах премоторной коры для времени t (A_t), нормированных на амплитуду сигнала NAA для времени $t = 0$ (A_0); 3 – BOLD в группе больных, 4 – NAA в группе больных, * $p < 0,05$ по сравнению с начальным уровнем.

Отличительной особенностью BOLD сигнала в группе патологии является его уменьшенная по сравнению с нормой амплитуда. Сниженный BOLD сигнал может являться следствием нарушения экспрессии астроцитарных транспортеров Glu. Показано, что риск развития шизофрении связан с полиморфизмом гена, кодирующего астроцитарный транспортер Glu, который регулирует концентрацию Glu в синапсах [22, 102]. В постмортальных исследованиях обнаружено снижение экспрессии астроцитарных транспортеров Glu EAAT1 и EAAT2 в лобной коре при шизофрении [149]. Сниженная экспрессия транспортеров Glu может быть причиной уменьшенного потребления NAA как источника AcCoA,

необходимого для компенсации затрат АТФ при энергозависимом транспорте Glu. Это объясняет отсутствие достоверных изменений [NAA] в группе больных в нашем исследовании. Кроме того, если предположить, что в норме быстрое обратимое снижение [NAA] обеспечивает кратковременную активацию нейронального цикла Кребса путем образования AcCoA из ацетата, полученного при гидролизе NAA, то снижение активности ASPA должно приводить к снижению или полному отсутствию изменений [NAA] в ответ на активацию нейронов. Действительно, сниженная активность ASPA найдена при постмортальном исследовании префронтальной коры больных шизофренией [171]. Сниженная активность ASPA может быть еще одной причиной отсутствия динамики [NAA] в периоде BOLD у больных шизофренией. В таком случае можно ожидать, что восполнение энергозатрат при нагрузке у больных происходит путем активации креатинкиназной реакции - основного пути быстрого пополнения АТФ в клетке. Для неинвазивного анализа влияния нагрузки на уровень PCr необходим метод ^{31}P МРС.

5.3. Особенности ответа энергетического обмена на нагрузку в зрительной коре человека в норме и психопатологии (ранняя стадия шизофрении).

Для проведения исследования ^{31}P МРС, учитывая ограничение метода (см. *Параграф 1.6*), выбрана более крупная по структуре зрительная кора, и другой, более значимый для испытуемого, вид стимуляции — видеостимуляция.

На рисунке 30 представлена область зрительной коры, активированная видеостимуляцией. Выделены воксели, использованные для анализа спектральных данных.

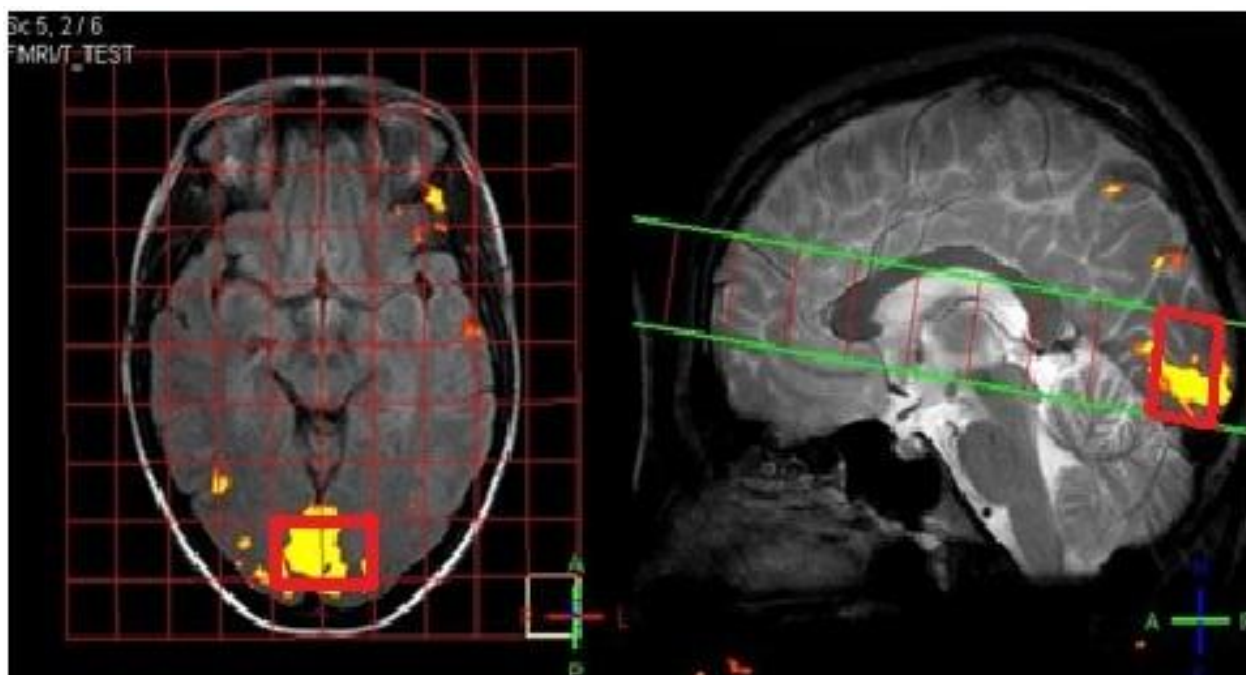


Рисунок 30. Расположение ^{31}P спектроскопических вокселей в области активированной зрительной коры.

На рисунках 31 а и б представлены ^{31}P спектры зрительной коры в состоянии покоя в группах V и V_k .

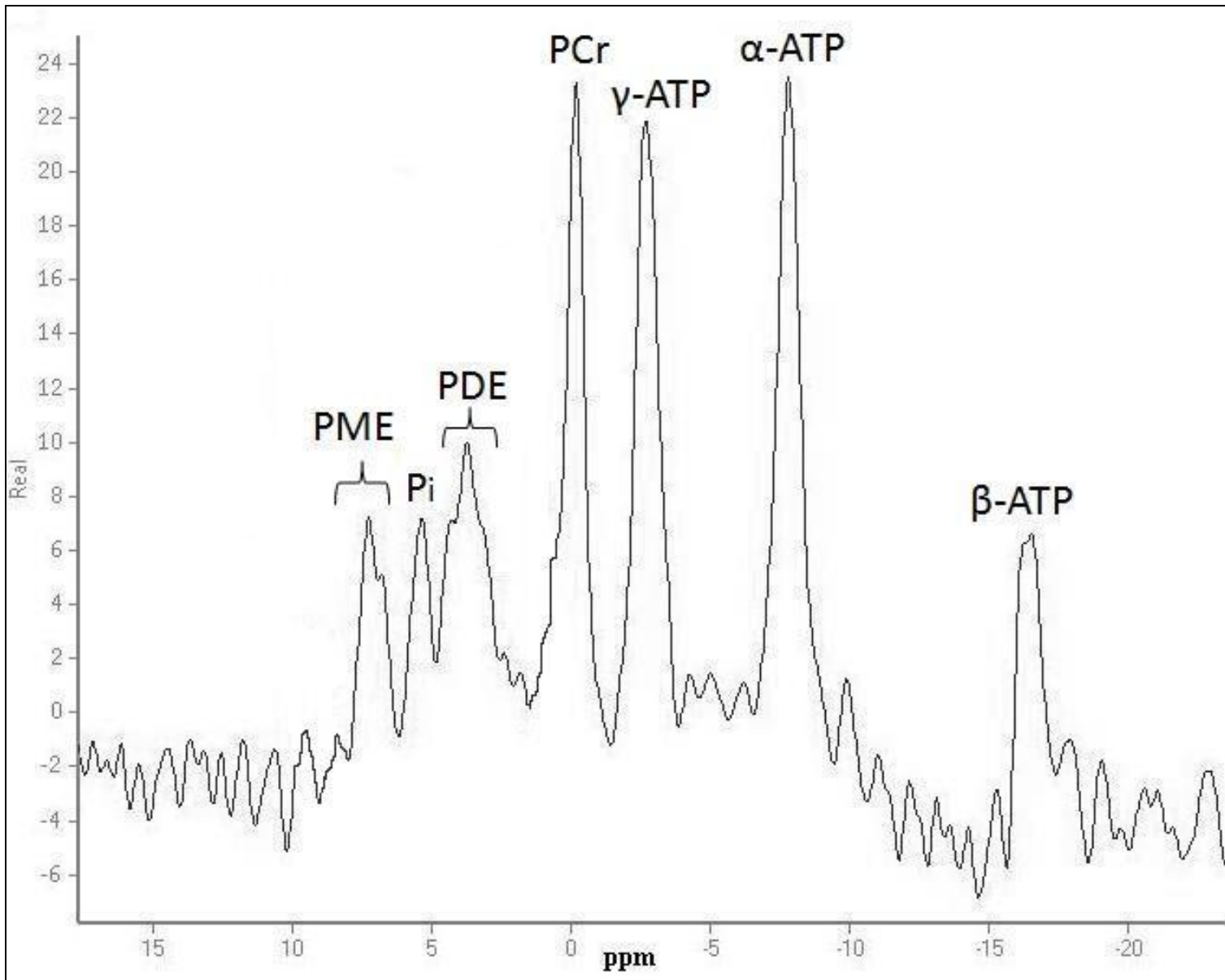


Рисунок 31 а. ^{31}P -спектр зрительной коры в состоянии покоя у нормы. PCr – фосфокреатин, α -ATP, β -ATP, γ -ATP – АТФ, P_i – неорганический фосфат, PME – фосфомоноэфиры (фосфохолин+фосфозтаноламин), PDE – фосфодиэфиры (глицерофосфохолин+глицерофосфозтаноламин).

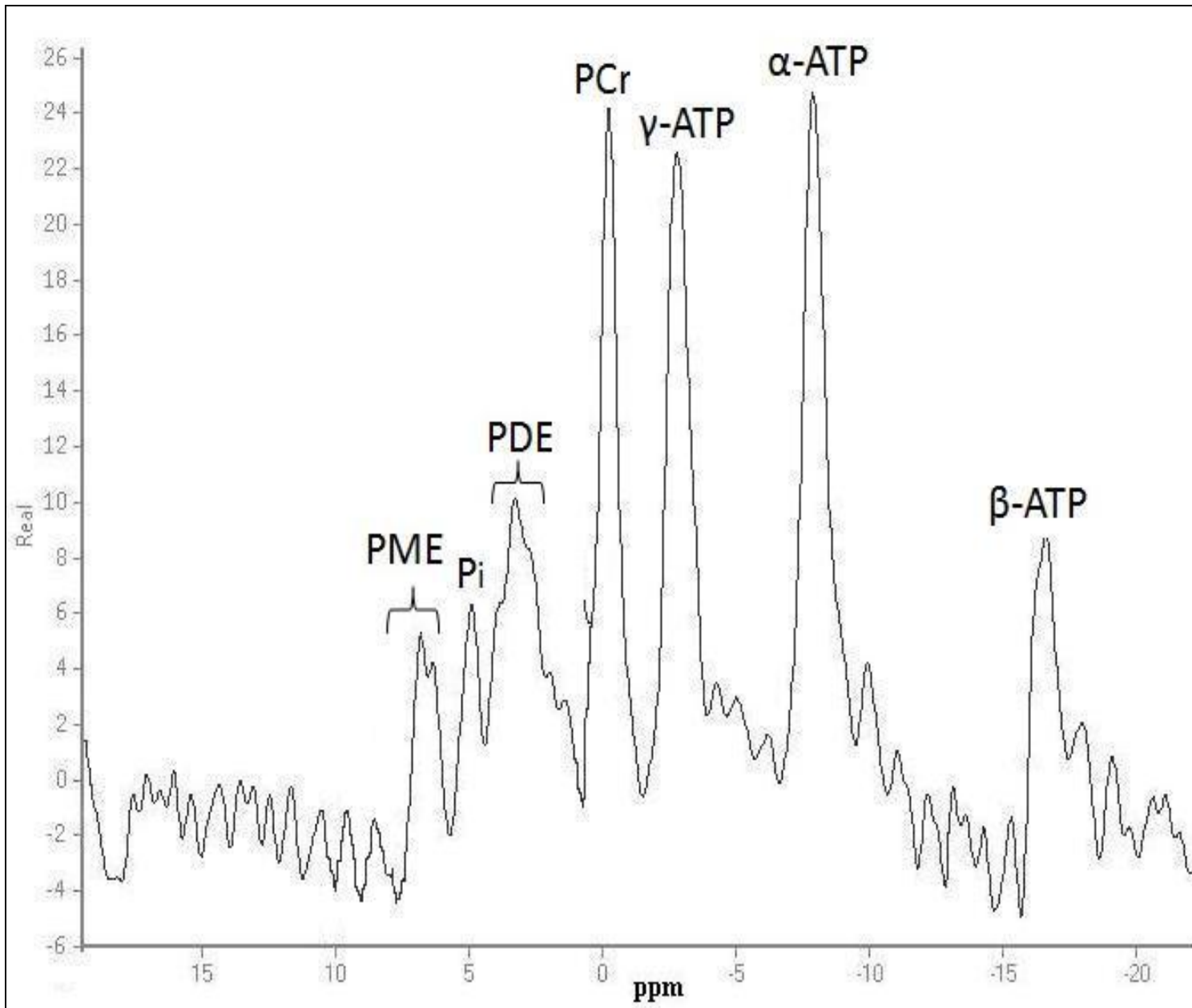


Рисунок 31 б. ^{31}P -спектр в состоянии покоя у больных. PCr – фосфокреатин, α -АТФ, β -АТФ, γ -АТФ – АТФ, P_i – неорганический фосфат, PME – фосфомоноэфиры (фосфохолин+фосфоэтаноламин), PDE – фосфодиэфиры (глицерофосфохолин+глицерофосфоэтаноламин).

По данным ^{31}P МРС энергетический статус зрительной коры, оцененный по величине $[\text{PCr}]/[\text{ATP}]$, у больных и в норме одинаков (рисунок 32).

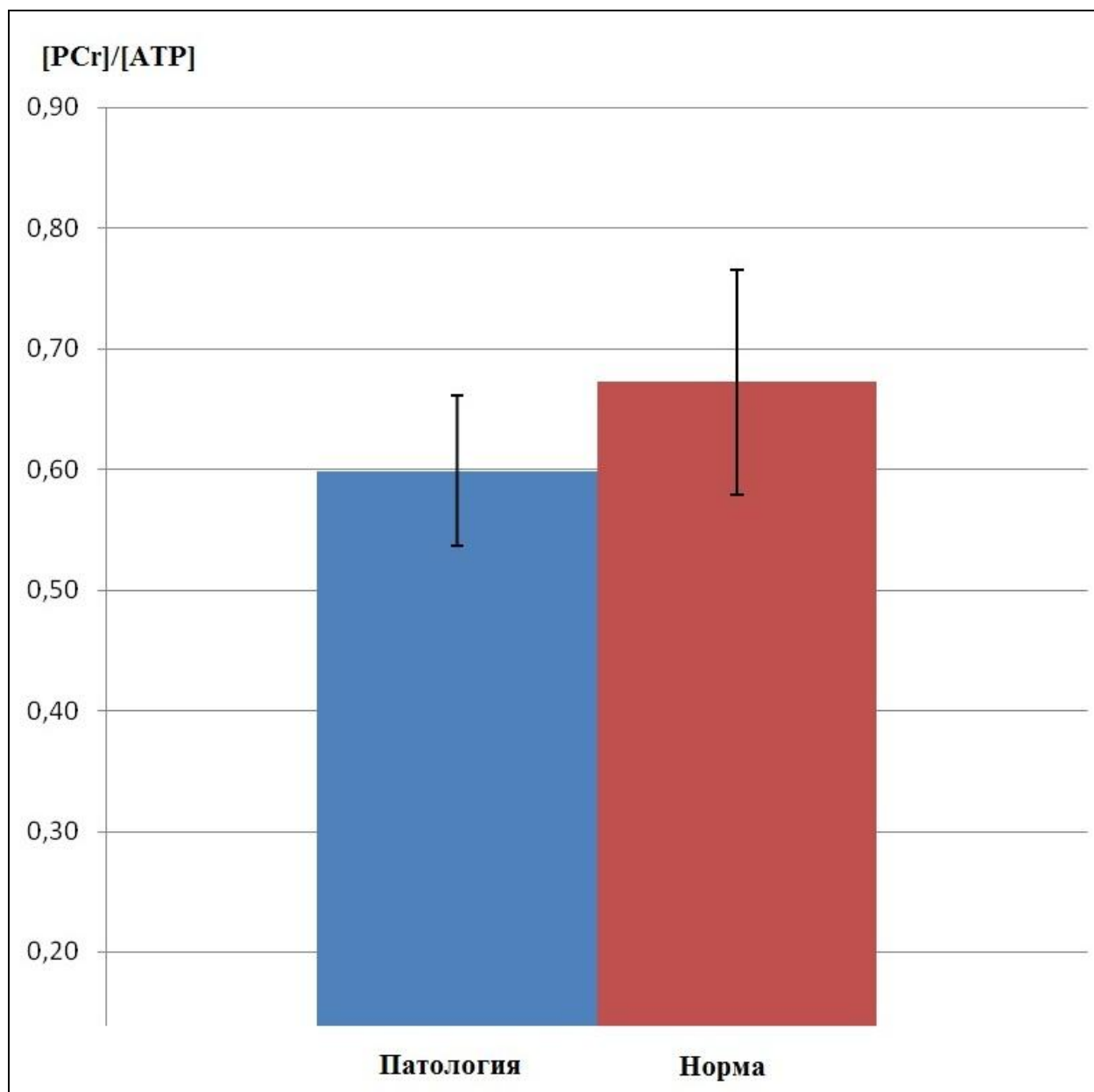


Рисунок 32. Отношение $[PCr]/[ATP]$ в покое в группах контроля и больных.

На рисунках 33 а и б представлены ^{31}P МР спектры при активации в группах V и V_k (а и б, соответственно).

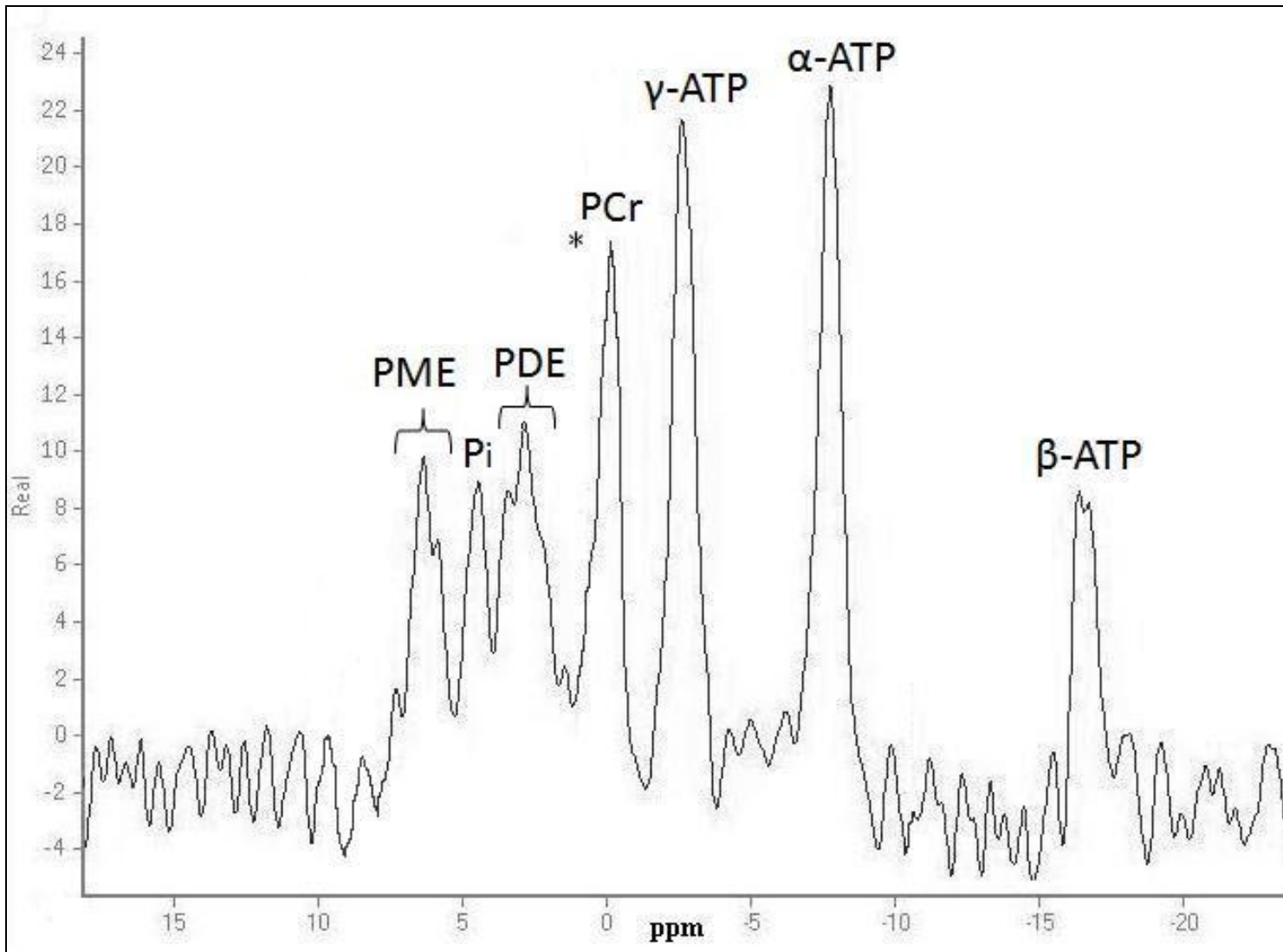


Рисунок 33 а. ^{31}P -спектр при активации у нормы. PCr – фосфокреатин, α -АТФ, β -АТФ, γ -АТФ – АТФ, P_i – неорганический фосфат, PME – фосфомоноэфиры (фосфохолин+фосфоэтаноламин), PDE – фосфодиэфиры (глицерофосфохолин+глицерофосфоэтаноламин).

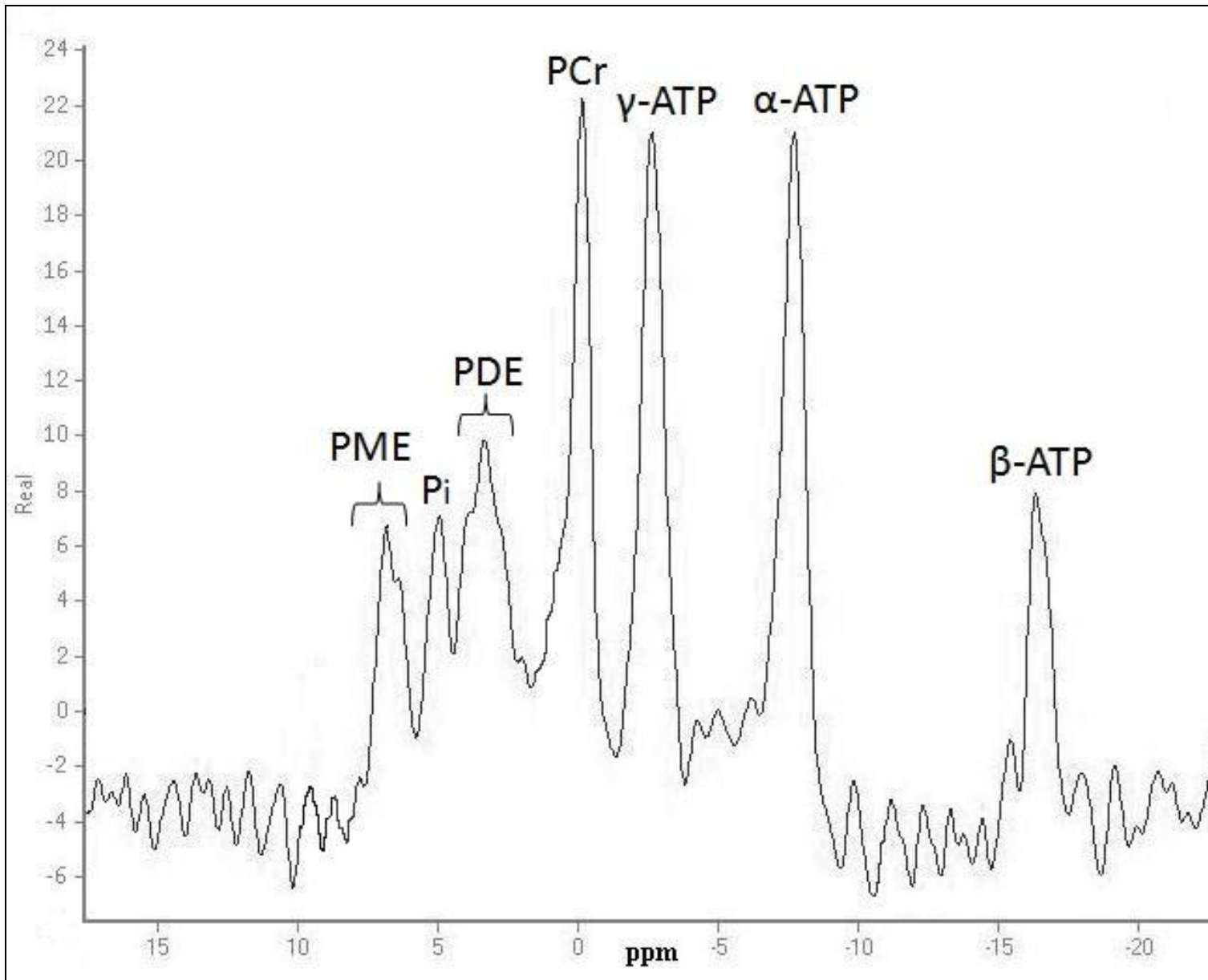


Рисунок 33 б. ^{31}P -спектр при активации у больных. PCr – фосфокреатин, α -АТФ, β -АТФ, γ -АТФ – АТФ, Pi – неорганический фосфат, PME – фосфомоноэфиры (фосфохолин+фосфоэтаноламин), PDE – фосфодиэфиры (глицерофосфохолин+глицерофосфоэтаноламин).

На рисунке 33 а звездочкой отмечен сигнал PCr, сниженный в периоде нейростимуляции в группе Vк.

На рисунке 34 представлено влияние нагрузки на [PCr] в обеих группах. Можно видеть, что при нейростимуляции [PCr] достоверно снижается в группе нормы и не изменяется в группе больных.

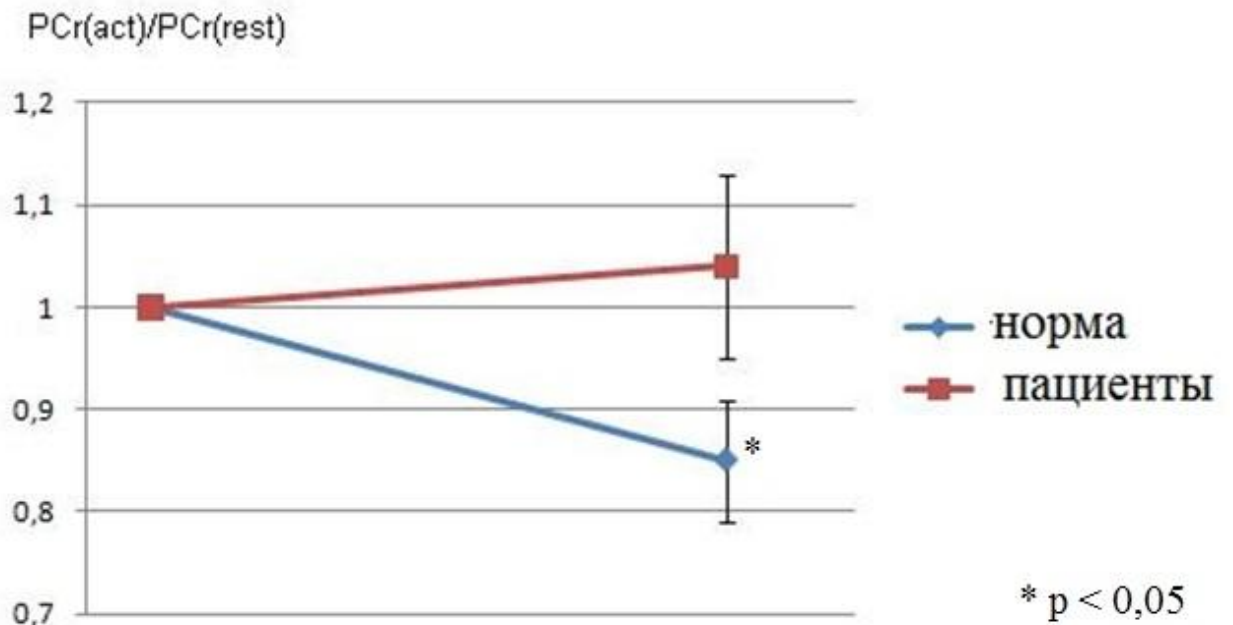


Рисунок 34. PCr_{act}/PCr_{rest} в зрительной коре при видеостимуляции в группах нормы и патологии. Норма: $PCr_{act}/PCr_{rest} < 1$, $p < 0,05$; Пациенты: $PCr_{act}/PCr_{rest} = 1$, $p < 0,78$.

В обеих группах под нагрузкой β -АТР остается постоянной (рисунок 35)

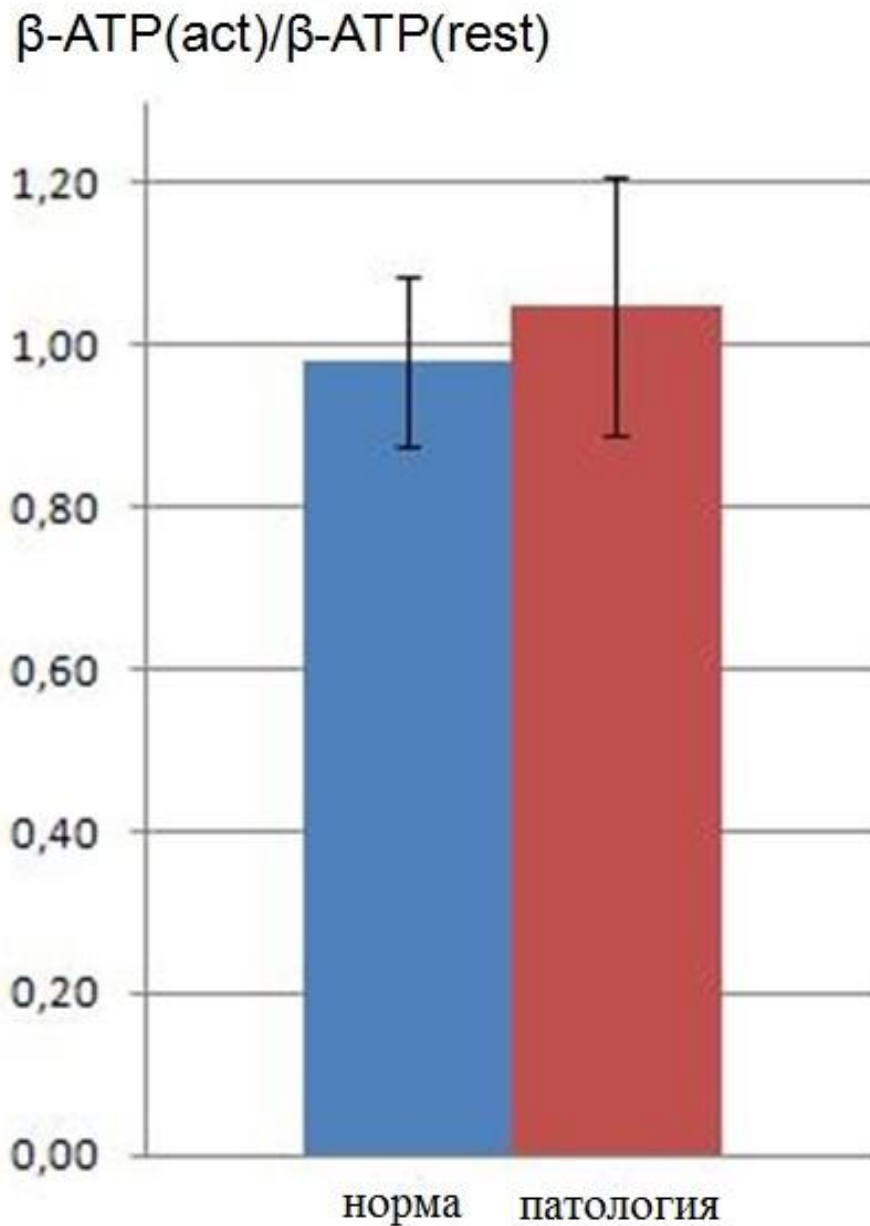
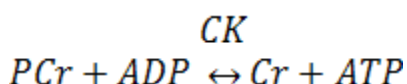


Рисунок 35. Отношение $\beta\text{-ATP}_{\text{act}}/\beta\text{-ATP}_{\text{rest}}$ в зрительной коре при видеостимуляции в группах нормы и патологии.

Два различных типа нейростимуляции: дают сходные результаты: концентрации метаболитов, включенных прямо (PCr) или опосредованно (NAA) в энергетический обмен, постоянны в активированных локусах коры мозга больных на ранней стадии шизофрении и снижаются в норме. Кроме

того, нагрузка не изменяет [АТР] в зоне активации ни в норме, ни при шизофрении.

Уровень АТР является самым устойчивым параметром в системе энергетического обмена мозга; гомеостаз направлен на поддержание концентрации АТР. Окислительное фосфорилирование, гликолиз и креатинкиназная реакция обеспечивают постоянство [АТР] в широком диапазоне воздействий [105]. Креатинкиназная реакция - самый быстрый процесс ресинтеза АТР, который осуществляется путем переноса фосфатной группы с PCr на АДР с образованием АТР; реакция катализируется креатинкиназой (СК) и является обратимой.



Выявленное в нашем исследовании снижение [PCr] у нормы при нагрузке обусловлено смещением равновесия в сторону образования АТР. В результате [АТР] остается постоянной. Аналогичный результат получен [138] при ^{31}P МРС анализе динамики фосфатных метаболитов в зрительной коре нормы при видеостимуляции.

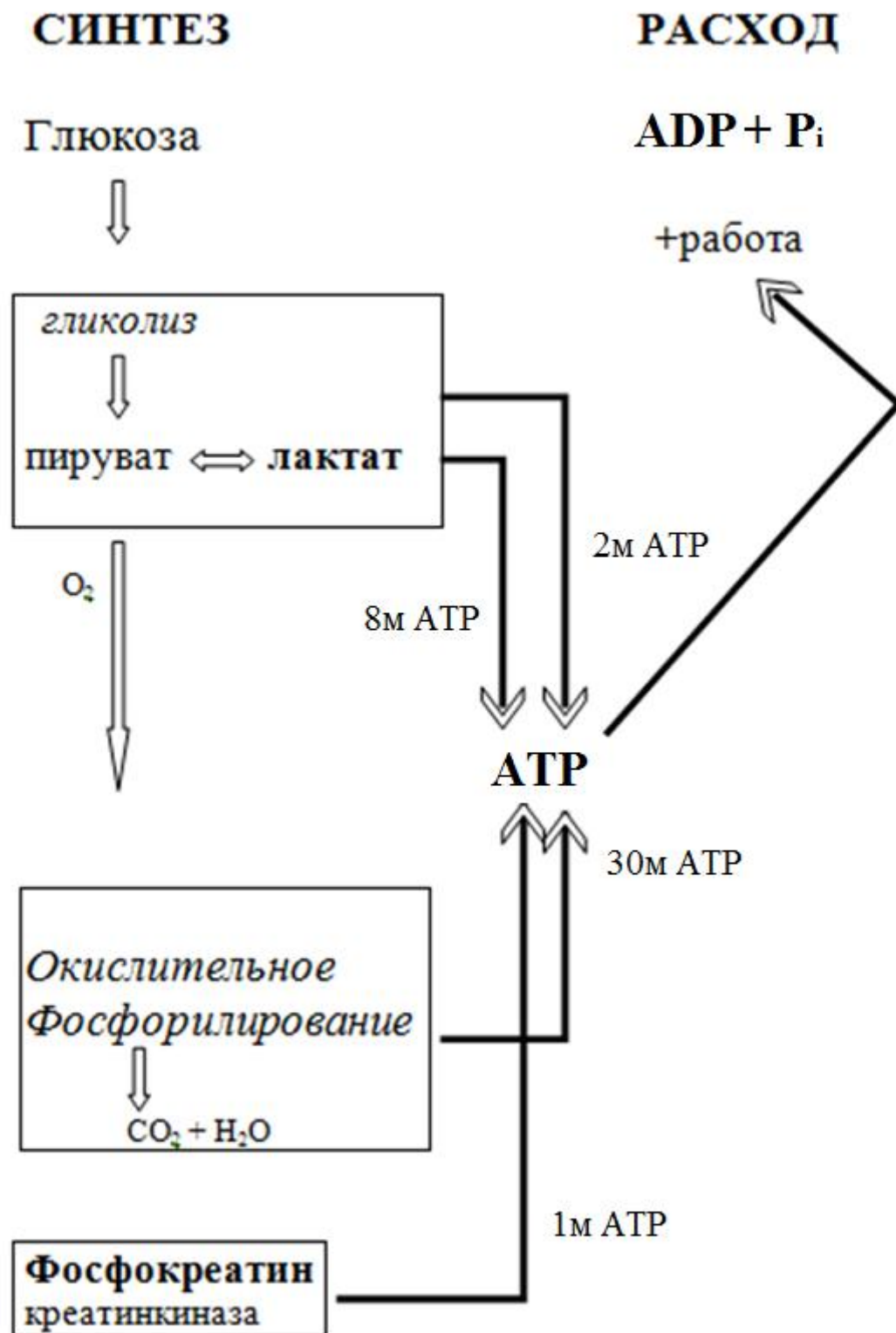


Рисунок 36. Схема энергетического обмена.

Отсутствие снижения PCr и NAA на фоне постоянной АТФ в группе патологии при нейростимуляции указывает на снижение энергозатрат, связанных с импульсами возбуждения, а, следовательно, с дисфункцией основного возбуждающего нейромедиатора глутамата (Glu). Для поддержания нормального распределения [Glu] во внутри - и внеклеточном пространстве используется активный транспорт, требующий затрат АТФ. Известно, что 75 % всех синапсов мозга – глутаматергические, и метаболизм головного мозга тесно связан с их активностью [151]. Нейротрансмиссия в глутаматергических синапсах осуществляется с помощью глутаматного цикла, который включает в себя энергозависимый протонсопряженный транспорт Glu в синаптические везикулы посредством везикулярных транспортёров VGLUT1 и VGLUT2 [79] и энергозависимый Na^+ сопряжённый транспорт Glu в астроциты и нейроны с помощью мембранных транспортёров EAAT1 и EAAT2, [24]. По данным [151] на глутаматный цикл расходуется до 80% всех энергозатрат мозга.

При шизофрении обнаружены нарушения в системах транспорта и ретранспорта глутамата. Постмортальный анализ мозга больных шизофренией [139] выявил дефицит VGLUT1. В [145] установлена пониженная экспрессия EAAT1 и EAAT2 у больных. Эти результаты, в совокупности с данными настоящего исследования дают основание полагать, что снижение энергозатрат при нагрузке у больных шизофренией обусловлено инактивацией транспорта Glu.

На рисунке 37 представлена предлагаемая нами схема нарушения энергетического обмена в нейронах мозга на ранних стадиях шизофрении, отражающая полученные нами методом динамической ^1H и ^{31}P МРС результаты

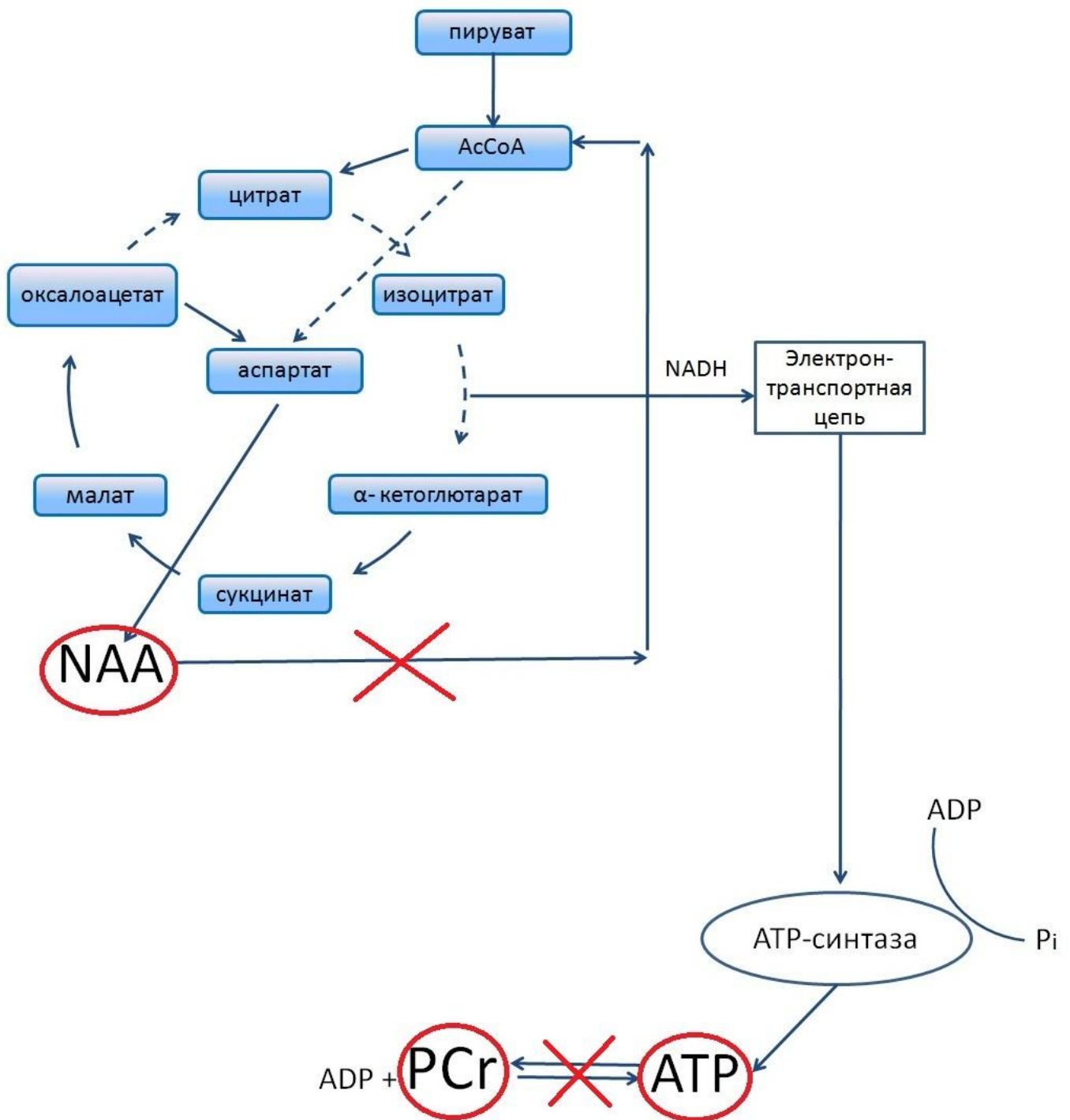


Рисунок 37. Схема нарушения энергетического обмена в нейронах при нейростимуляции мозга на ранней стадии шизофрении. Красным крестом отмечены, инактивированные процессы.

Заключение

В работе с помощью методов, основанных на явлении ЯМР, разработан новый мультимодальный подход для комплексного анализа структуры, функции и метаболизма головного мозга.

Применение данного подхода к анализу такой психопатологии как шизофрения позволило получить принципиально новую информацию о нарушениях биофизических механизмов на ранней стадии заболевания

Впервые *in vivo* детально проанализирована микроструктура одного из важнейших пирамидных путей головного мозга - кортикоспинального пути, что ранее не проводилось ни в норме, ни в патологии. Проанализированы важнейшие структуры, характеризующие степень организации белого вещества – задняя ножка внутренней капсулы кортикоспинального тракта и мозолистое тело. Анализ параметров диффузии тканевой воды и концентраций протонсодержащих метаболитов впервые позволил установить, что особенностью микроструктуры белого вещества мозга человека на ранней стадии шизофрении является повреждение аксонов, предшествующее демиелинизации.

Методом ^1H МРС на ранних стадиях развития патологии проанализирована дорсолатеральная префронтальная кора – область, связанная с характерными для шизофрении функциональными нарушениями. Корреляционный анализ впервые выявил в левой ДЛПФК взаимосвязи между содержанием маркера энергетического обмена Cr и уровнями клеточных маркеров NAA и mI, что свидетельствует о специфической, отличающейся от нормы регуляции энергетического обмена нейронов и астроцитов в мозге на ранних стадиях шизофрении. Для выявления этих особенностей использовано влияние нейростимуляции на гемодинамику и метаболический статус зон мозга в норме и на ранних стадиях шизофрении.

Этапом исследования гемодинамики явился анализ функции гемодинамического ответа на единичные стимулы, в результате которого впервые выявлено снижение амплитуды HRF в области моторной коры на ранней стадии шизофрении. Обнаруженный показатель может быть диагностически значимым.

Влияние нейростимуляции на метаболизм активированной зоны мозга впервые исследовано в динамике BOLD ответа и для нормы, и на ранней стадии шизофрении. Для этого впервые разработан метод динамической спектроскопии, который позволяет накапливать спектры во временных точках, соответствующих динамике BOLD и сопоставлять динамику уровня нейронального маркера NAA с динамикой BOLD. Мы впервые обнаружили в норме обратимое снижение NAA на 12 с после предъявления короткого единичного стимула. Полученный результат выявляет участие нейронов в формировании BOLD в норме.

В группе патологии эффект снижения NAA отсутствует, что может быть следствием инактивации фермента гидролиза NAA аспартоацилазы или следствием нарушений энергозатратных процессов транспорта Glu при нейростимуляции. Анализ влияния нагрузки на показатели энергетического обмена позволил сделать выбор в пользу механизма нарушения энергозависимого транспорта, вероятно, основного возбуждающего нейромедиатора. Мы показали, что в норме видеостимуляция приводит к активации креатинкиназной системы в зрительной коре, в результате чего при стимуляции снижается уровень PCr, а уровень АТР остается постоянным. При шизофрении нагрузка не влияет ни на уровень PCr, ни на уровень АТР. Это позволяет заключить, что энергозависимый транспорт Glu при шизофрении нарушен, энергозатраты снижены, и не активируются процессы, необходимые для поддержания стационарного уровня АТР: нейрональный цикл Кребса и креатинкиназная реакция.

Таким образом, сниженная интенсивность BOLD, результаты ^1H и ^{31}P МРС позволили выдвинуть и подтвердить гипотезу о снижении энергозатрат в активированных нагрузкой зонах мозга на ранней стадии шизофрении, что может быть следствием нарушения энергозависимого транспорта основного возбуждающего нейромедиатора Glu. Полученные данные свидетельствуют о роли нарушения энергозависимых процессов в патогенезе шизофрении.

Выводы:

- 1) Исследование биофизических и биохимических процессов в белом веществе мозга человека методами ДТТ и ^1H МРС показало, что психопатология (ранняя стадия шизофрении) вызывает повреждение аксонов, предшествующее активной демиелинизации, и обуславливает нарушение микроструктуры колена МТ.
- 2) С помощью новой методики динамической МРС впервые получены и сопоставлены с BOLD временные зависимости концентраций протонсодержащих метаболитов в возбужденном локусе коры мозга человека *in vivo* в норме; обнаружено обратимое снижение уровня промежуточного продукта нейронального цикла Кребса N - ацетиласпартата, запаздывающее по отношению к максимуму BOLD ответа на 6 секунд. При патологии данный эффект нейроактивации отсутствует.
- 3) Показано, что нейроактивация зрительной коры нормального мозга вызывает снижение содержания PCr при постоянном уровне АТР. Уровни макроэргических фосфатов при шизофрении остаются постоянными при нагрузке.
- 4) Получена функция гемодинамического ответа в моторной коре мозга на короткие единичные стимулы. Впервые обнаружено снижение амплитуды функции гемодинамического ответа при патологии (ранняя стадия шизофрении), что может быть простым способом раннего выявления психических расстройств.
- 5) Созданный мультимодальный биофизический подход, включающий в себя анализ структуры, микроструктуры, функциональной гемодинамики и метаболизма мозга позволил выдвинуть и подтвердить гипотезу о шизофрении как факторе, снижающем энергозатраты в

активированной нагрузкой зоне мозга.

Список литературы:

1. Абрагам А. Ядерный магнетизм / А. Абрагам// под ред. Г.В. Скроцкого. — М.: Изд. иностр. лит. — 1963.
2. Анисимов, Н.В. Селекция тканей по временам релаксации в магнитно-резонансной томографии / Н.В. Анисимов, Ю.А. Пирогов // Альманах клинической медицины — 2008 - том 17 - № 1 - С. 3-6.
3. Вартанов, А.В. Метод автоматического выделения биологических тканей по комплексу МРТ-изображений. / А.В. Вартанов, Н.В. Анисимов, В.Л. Ушаков, Ю.А. Пирогов, С.А. Козловский, Г.В. Гапиенко // Медицинская физика — 2004 - том 1 - С. 31-35.
4. Верхлютов, В.М. МРТ – морфометрия желудочков головного мозга у пациентов с синдромом дефицита внимания и гиперактивности / В.М. Верхлютов, Г.В. Гапиенко, В.Л. Ушаков, Г.В. Портнова, И.А. Верхлютова, Н.В. Анисимов, Ю.А. Пирогов // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова — 2009 — Т.59 — С. 670-680.
5. Кобзарь, А. И. Прикладная математическая статистика / А.И. Кобзарь — М.: Физматлит - 2006. — С. 626-628.
6. Козлов, В.И. Анатомия нервной системы / В.И. Козлов, Цехмистренко, Т.А.// Учебное пособие для студентов - 2006. — С. 374-381.
7. Койл, Дж.Т., Фармакотерапия в неврологии и психиатрии / Дж. Т. Койл, С.Д. Энн // М.: ООО: «Медицинское информационное агентство» - 2007 — 800 с.
8. Лиходий, С.С. ³¹P ЯМР – спектроскопия в исследовании энергетического метаболизма мозга в норме и при патологии/ С.С. Лиходий// дис. канд. Физ-мат. Наук. - М: ИХФ РАН – 1990 – С. 80.
9. Мельников, И.А. Магнитно-резонансная томография в диагностике ушибов головного мозга у детей в остром периоде черепно-мозговой

- травмы / И.А. Мельников/ Автореферат диссертации кандидата медицинских наук. — М., 2014. — 24 с.
10. Можаяева, Е. Шизофрения: смена парадигмы. / По материалам: Groot P.C. Schizofrenie. — MGv, 2009, No. 5, p. 407—409; Van Os J. «A Salience Dysregulation Syndrome». — Brit. J. Psychiatry, 2009, Vol. 194, February, p. 101—103; Van Os J. «Geen biomarkers, maar syndromen». — de Volkskrant, 15.11.08, Sect. Kennis, p. 1.
 11. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 170 от 27 мая 1997 года «О переходе органов и учреждений здравоохранения Российской Федерации на Международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем X пересмотра»
 12. Семенова, Н.А. Природа нарушений энергетического метаболизма *in vivo* и *in vitro* по данным ЯМР – спектроскопии высокого разрешения / Н.А. Семенова // дис. докт. Биол. наук. М. ИХФ РАН, 1996. 265 с.
 13. Сликтер, Ч. Основы теории магнитного резонанса. / Ч. Сликтер // под редакцией Г. В. Скроцкого. - М.: Мир - 1981 - 448 с.
 14. Сторожева, З.И.. Исследование предстимульной модификации акустической стартл-реакции у здоровых и больных шизофренией / З. И. Сторожева, А. В. Киренская, И. Е. Лазарев, В. Ю. Новотоцкий-Власов, Д. В. Самылкин, Г. А. Фастовцов // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111. – №. 2. – С. 72.
 15. Ублинский, М.В. Использование методики функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) для исследования пациентов с первым приступом шизофрении / М.В. Ублинский, А.В. Петрайкин, И.С. Лебедева, В.Г. Каледа, Н.А. Семенова, С.Ю. Гурьяков, Т.А. Ахадов // Вестник неврологии и психиатрии - 2012, - №1 - С. 5-10.

16. Ублинский, М.В. Релаксационная кинетика в исследовании нейробиологических процессов методами функциональной магнитно-резонансной томографии и спектроскопии // М. В. Ублинский, Н. А. Семенова, Т. А. Ахадов, И. А. Мельников, С. Д. Варфоломеев / Известия Академии наук. Серия химическая – 2015 - № 2 - С. 451-458.
17. Ублинский, М.В. Особенности диффузии в кортикоспинальном проводящем пути у больных на ранней стадии шизофрении по данным диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии. // М. В. Ублинский, Н. А. Семенова, О.В. Луковкина, С.В. Сидорин, И. С. Лебедева, В.Г. Каледа, А.Н. Бархатова, Т. А. Ахадов / Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 2015 – том 159 - №1 – С. 36-40.
18. Ублинский, М.В. Особенности диффузии в мозолистом теле головного мозга больных на ранней стадии шизофрении // М. В. Ублинский, Н. А. Семенова, О.В. Луковкина, С.В. Сидорин, И. С. Лебедева, Т. А. Ахадов / Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 2014 - том 158 - № 11 - С. 557-561.
19. Ублинский, М.В. Характеристики функций гемодинамического ответа в мозге больных шизофренией при выполнении слуховой парадигмы oddball. // М. В. Ублинский, Н. А. Семенова, Т. А. Ахадов, А. В. Петряйкин, И. С. Лебедева, А. Ф. Ефремкин, А.С.Тюрнева, В. Г. Каледа / Доклады академии наук – 2013 - том 453, - С. 218-221.
20. Ackerman, J.J.H. Mapping of metabolites in whole animals by ^{31}P NMR using surface coils / J. J. H. Ackerman, T.H. Grove, G.G. Wong, D. G. Gadian, G.K. Radda // Nature – 1980 - V. 283 - № 5786 - P. 167.
21. Agartz, I. Abnormal brain white matter in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study / I. Agartz, J. L. Andersson, S. Skare // Neuroreport – 2001 - № 12(10). — P. 2251-2254.

22. Ajay, J. Glutamate transporter genes are associated with schizophrenia in South Indian population / J. Ajay, K. Harpreet, B. Ruchi, K. Gurpreet, J. Sanjeev, K. Ritushree // *Molecular Cytogenetics* – 2014 - 7(Suppl 1):P42.
23. Arckens, L. Cooperative changes in GABA, glutamate and activity levels: the missing link in cortical plasticity / L. Arckens, G. Schweigart, Y. Qu, G. Wouters, D.V. Pow, F. Vandensande, U.T. Eysel // *European Journal of Neuroscience*. – 2000. – T. 12. – №. 12. – C. 4222-4232.
24. Attwell, D. Glial and neuronal control of brain blood flow / D. Attwell, A. Buchan, S. Charpak, M. Lauritzen, B. MacVicar, F. Newman // *Nature* - 2010 – 11 - 468(7321) - 232.
25. Attwell, D. The neural basis of functional brain imaging signals / D. Attwell, C. Iadecola // *Trends Neurosci.* - 2002 - Dec;25(12)- P. 621 - 625.
26. Auer, D. P. Reduced NAA in the thalamus and altered membrane and glial metabolism in schizophrenic patients detected by ¹H-MRS and tissue segmentation / D.P. Auer, M. Wilke, A. Grabner, J.O. Heidenreich, T. Bronish, T.C. Wetter // *Schizophrenia research*. – 2001. – T. 52. – №. 1. – P. 87-99.
27. Barch, D. Hemodynamic responses in visual, motor, and somatosensory cortices in schizophrenia / D. Barch, J. Mathews, R. L. Buckner, L. Maccotta, J.G. Csernansky, A.Z. Snyder // *Neuroimag.* – 2003 - V. 20 - P. 1884–1893.
28. Barnea-Goraly, N. White matter development during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion tensor imaging study / N. Barnea-Goraly, V. Menon, M. Eckert, L. Tamm, R. Bammer, A. Karchemskiy, C.C. Dant, A. L. Reiss // *Cereb Cortex*. - 2005 - Dec;15 (12) – P. 1848-1854.

29. Baslow, M. H. Brain N-acetylaspartate as a molecular water pump and its role in the etiology of Ganavan disease; a mechanistic explanation / M. H. Baslow // J. Mol. Neurosci. – 2003 - V. 21 - P. 185 – 190.
30. Baslow, M. H. Evidence supporting a role for N-acetyl-L-aspartate as a molecular water pump in myelinated neurons in the central nervous system. An analytical review / M. H. Baslow // Neurochem. Int. – 2002 - V. 28 - P. 941 – 953.
31. Baslow, M. H. In: N-acetylaspartate: a unique neuronal molecule in the central nervous system. (Moffet J., Tieman S., Weinberger D., Coyle J, Namboodiri A.M.A., eds.) / M. H. Baslow, D. Guilfoyle D // Springer Science, N. Y. – 2006 - P. 95 – 113.
32. Bendall, M.R. Depth and refocusing pulses designed for multipulse NMR with surface coils / M. R. Bendall, R.E. Gordon // J. Magn. Reson. – 1983 - V. 53 - № 3 - P. 365.
33. Bruhn, H R. Cerebral metabolism in man after acute stroke: new observations using localized proton NMR spectroscopy / H. Bruhn, J. Frahm, M. L. Gyngell, K.D. Merboldt, W. Hanicke, R. Sauter // Magn. Reson. Med. – 1989 - V. 9 - № 1 - P.126.
34. Brugger, S. Proton magnetic resonance spectroscopy and illness stage in schizophrenia—a systematic review and meta-analysis / S. Brugger, J. M. Davis, S. Leucht, J.M. Stone // Biological psychiatry. – 2011. – T. 69. – №. 5. – P. 495-503.
35. Buchsbaum, M. S. Positron emission tomography studies of abnormal glucose metabolism in schizophrenia / M. S. Buchsbaum, E. A. Hazlett // Schizophrenia bulletin. – 1998. – T. 24. – №. 3. – P. 343-364.
36. Burns, J. Structural disconnectivity in schizophrenia: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study / J. Burns, D. Job, M. E. Bastin, H.

- Whalley, T. Macgilivray, E. C. Johnstone, S. M. Lawrie //The British Journal of Psychiatry. – 2003. – T. 182. – №. 5. – P. 439-443.
37. Caan, M.W. Shaving diffusion tensor images in discriminant analysis: a study into schizophrenia / M.W. Caan, K.A. Vermeer, L.J. van Vliet, C.B. Majoie, B.D. Peters, G.J. den Heeten, F. M. Vos // Med Image Anal – 2006 - № 10 — P. 841 - 849.
 38. Cady, E.B. Clinical magnetic resonance spectroscopy / E.B. Cady / New York: Plenum Press – 1990 - 81 p.
 39. Carder, R. K. Neuronal characterization, compartmental distribution, and activity-dependent regulation of glutamate immunoreactivity in adult monkey striate cortex / R. K. Carder, S. H.C. Hendry //Journal of Neuroscience. – 1994. – T. 14. – P. 242-242.
 40. Carr, H. Y. Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments / H.Y. Carr // Phys. Rev. – 1954. – Vol. 94. – P. 630
 41. Cheung, C. A diffusion tensor imaging study of structural dysconnectivity in never-medicated, first-episode schizophrenia / C. Cheung, G.M. McAlonan, Y. Deng, J.G. Wong, L. Yip, K.S.A. Tai // Psychol Med. – 2007 - № 38 (6) — P. 877-85.
 42. Coughlin, J.M. Decoupling of N-acetyl-aspartate and Glutamate within the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Schizophrenia /J.M. Coughlin, T. Tanaka, A. Marsman, H. Wang, S. Bonekamp, P.K. Kim, C. Higgs, M. Varvaris, R.A. Edden, M. Pomper, D. Schretlen, P.B. Barker, A. Sawa// Curr Mol Med – 2015 - Mar 2.
 43. D'Adamo, A. F. Jr. Acetate metabolism in the nervous system. N-Acetyl-L-aspartic acid and the biosynthesis of brain lipids / A. F. D'Adamo Jr., F. M. Yatsu // J. Neurochem. – 1966 - V. 13 - P. 961 –965.

44. D'Adamo, A. F. Jr. Acetyl transport mechanisms. Involvement of N-acetyl aspartic acid in de novo fatty acid biosynthesis in the developing rat brain / A. F. D'Adamo Jr., L. I. Gidez, F. M. Yatsu // *Exp. Brain Res.* – 1968 - V. 5 - P. 267 – 273.
45. D'Adamo, A. F. N-acetyl-aspartate amidohydrolase: purification and properties / A. F. D'Adamo, J. Peisach., G. Manner, C. T. Weiler // *J. Neurochem.* – 1977 - V. 28 - P. 739 – 744.
46. Dager, S. Research Applications of Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) to Investigate Psychiatric Disorders / S. Dager, N. Oskin, T. Richards, S. Posse// *Top Magn Reson Imaging* – 2008 – 19 – 2 - P.81–96
47. Davie, C.A. Persistent functional deficit in multiple sclerosis and autosomal dominant cerebellar ataxia is associated with axon loss / C. A. Davie, G.J. Barker, S. Webb, P.S. Tofts, A.J. Thompson, A.E. Harding // *Brain.* 1995 - V. 118 - P. 1583 – 1592.
48. De Stephano, N. Reversible decrease in N-acetylaspartate after acute brain injury / N. De Stephano, P. M. Matthews, D. L. Arnold // *Magn. Reson. Med.* 1995. - V. 34 - P. 721 – 727.
49. Deicken, R. F. Proton magnetic resonance spectroscopy of the human brain in schizophrenia / R. F. Deicken, C. Johnson, M. Pegues // *Reviews in the Neurosciences.* – 2000. – T. 11. – №. 2-3. – P. 147-158.
50. Delamillieure, P. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy (1 H MRS) in Schizophrenia / P. Delamillieure, J. M. Constans, J. Fernandez, P. Brazo, K. Benali, P. Courtheoux, F. Thibaut, M.I Petit, S.a Dollfus // *Schizophrenia bulletin.* – 2002. – T. 28. – №. 2. – C. 329-339.
51. Desco, M. Cerebral metabolic patterns in chronic and recent-onset schizophrenia / M. Desco, J. D. Gispert, S. Reig, J. Sanz, J. Pascau, F. Sarramea, C. Benito, A. Santos, T. Palomo, V. Molina // *Psychiatry Research.: Neuroimaging* – 2003 – V. 122 – P. 125–135

52. Diehl, P. NMR. Basic principles and progress. In vivo Magnetic resonance spectroscopy III: In vivo Magnetic resonance spectroscopy III: potential and limitations / P. Diehl, E. Fluck, H. Gunther, R. Kosfeld, J. Seeling // Berlin - Heidelberg - New York: Springer-Verlag – 1992 - 190 p.
53. Douaud, G. Anatomically related grey and white matter abnormalities in adolescent-onset schizophrenia / G. Douaud, S. Smith, M. Jenkinson, T. Behrens, H. Johansen-Berg, J. Vickers, S. James, N. Voets, K. Watkins, P.M. Matthews, A. James // Brain - 2007 Sep - 130 (Pt 9) – P. 2375-2386
54. Eccles, J.C. Interpretation of action potentials evoked in the cerebral cortex / J.C. Eccles // Electroencephalogr Clin Neurophysiol - 1951 Nov;3(4) – P. 449-464
55. Ellison-Wright, I. The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis / I. Ellison – Wright, D.C. Glahn, A.R. Laird, S.M. Thelen, E. Bullmore // The American Journal of Psychiatry – 2008 V. 165 – 8 - P. - 1015-1023
56. Erin, L. fMRI in Psychiatric Disorders / L. Erin, F. Habecker, A. Melissa, R. Daniels, P. F. Renshaw // Neuromethods – 2009 – 41 - P 615-656
57. Ernst, R.R. Principles of Nuclear Magnetic Resonance in One and Two Dimensions / R. R. Ernst, G. Bodenhausen, A. Wokaun // Oxford University Press – 1987 - 610 p.
58. Federico, F. Pronostic value of proton magnetic resonance spectroscopy in ischemic stroke / F. Federico, I.L. Simone, V. Lucivero, P. Giannini, G. Laddomada, D.M. Mezzapesa, C. Tortorella // Arch. Neurol. – 1998 - V. 55 - P. 489–494.
59. Foong, J. Neuropathological abnormalities of the corpus callosum in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study / J. Foong, M. Maier, C.A. Clark, G.J. Barker, D.H. Miller, M.A. Ron // J Neurol Neurosurg Psychiatry – 2000 - № 68 (2) — P. 242-244.

60. Ford, C.C. Multivoxel. ^1H -MRS of stroke / C.C. Ford, R.H. Griffey, N. A. Matwiyoff, G. A. Rosenberg // *Neurology* – 1992 - V. 42 - P. 1408–1412.
61. Ford, J. Delayed hemodynamic responses in schizophrenia / J.M. Ford, M.B. Johnson, S.L. Whitfield, W.O. Faustman, D.H. Mathalon // *NeuroImage* – 2005 - V. 26 - P. 922–931.
62. Fox, P.T. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory activation in human subject / P. T. Fox, M.E. Raichle // *Proc. Natl. Acad. Sci.USA* – 1986 – 83 – P. 1140–1144.
63. Fukuzako, H. Neurochemical investigation of the schizophrenic brain by in vivo phosphorus magnetic resonance spectroscopy / H. Fukuzako // *World J Biol Psychiatry* – 2001 – 2 – P. 70–82.
64. Gaebler, A.J. Auditory mismatch impairments are characterized by core neural dysfunctions in schizophrenia / A. J. Gaebler, K. Mathiak, J.W. Koten Jr, A.A. König, Y. Koush, D. Weyer, C. Depner, S. Matentzoglou, J.C. Edgar, K. Willmes, M. Zvyagintsev // *Brain* - 2015 - Mar 4 - pii: awv049. [Epub ahead of print].
65. Galinska, B. Duration of untreated psychosis and proton magnetic resonance spectroscopy (^1H -MRS) findings in first-episode schizophrenia / B. Galinska, A. Szulc, E. Tarasów, B. Kubas, W. Dzienis, A. Czernikiewicz, J. Walecki // *Medical Science Monitor.* – 2009. – T. 15. – №. 2. – P. 82 - 88.
66. Gazzaniga, M. S. Cerebral specialization and interhemispheric communication Does the corpus callosum enable the human condition? / M.S. Gazzaniga // *Brain.* – 2000. – T. 123. – №. 7. – P. 1293-1326.
67. Gill, S.S. Brain. metabolites as ^1H NMR markers of neuronal and glial. Disorders / S.S. Gill, R.K. Small, D.G.T. Thomas, P. Patel // *NMR Biomed* – 1989 - V. 2 - P. 196 – 203.

68. Goldstein, F.B. Amidohydrolases of brain; enzymatic hydrolysis of N-acetyl-l-aspartate and other N-acyl-l-amino acids / F.B. Goldstein // J. Neurochem – 1976 - V. 26 - P. 45 – 49.
69. Goldstein, F.B. Biosynthesis of N –L –acetyl aspartic acid by subcellular preparations of rat brain /F.B. Goldstein // J. Biochem. Biophys. Acta. – 1959 - V. 33 - P. 583-584.
70. Graham, G. D. Clinical correlates of proton magnetic resonance spectroscopy findings after acute cerebral infarction / G. D. Graham, P. Kalvach, A. M. Blamire, L.M. Brass, P.B. Fayad, J.W. Prichard // Stroke – 1995 - V. 26 - P. 225–229.
71. Green, M. Schizophrenia revealed: from neurons to social interactions / M.Green // New York: W.W. Norton - 2001 — ISBN 0-393-70334-7.
72. Grimm, S. Reduced negative BOLD responses in the default-mode network and increased self-focus in depression / S. Grimm, J. Ernst, P. Boesiger, D. Schuepbach, H. Boeker, G. Northoff // World J. Biol. Psychiatry – 2011 – 12 – P. 627–637.
73. Gunther H. NMR Spectroscopy / H. Gunter // John Wiley – 1995 - 102 p.
74. Gurden, H. Astrocytes: can they be the missing stars linking neuronal activity to neurofunctional imaging signals? /H. Gurden // Frontiers in cellular neurosc. – 2013 – V. 7 - 1.
75. Hahn, E L. Spin echoes / E.L. Hahn // Phys. Rev. – 1950 – 80:580-594.
76. Henze, R. White matter alterations in the corpus callosum of adolescents with first-admission schizophrenia / R. Henze, R. Brunner, U. Thiemann, P. Parzer, J. Klein, B. Stieltjes // Neurosci Lett. – 2012 - T. 513 - № 2. — P. 178-182.
77. Hertz, L. Glutamate, a neurotransmitter—and so much more: a synopsis of Wierzba III /L. Hertz //Neurochemistry international. – 2006. – T. 48. – №. 6. – P. 416-425.

78. Hollian, A. Control of Respiration in Isolated Mitochondria: Quantitative Evaluation of the Dependence of Respiratory Rates on [ATP], [ADP], and [Pi] / A. Hollian, C.S. Owen, D.F. Wilson // Arch. Biochem. Biophys. – 1977 - V. 181 - №.1 - P.164.
79. Hori, T. Kinetics of Synaptic Vesicle Refilling with Neurotransmitter Glutamate / T. Hori, T. Takahashi // Neuron - 2012. - V. 76 - P. 511–517.
80. Hu, X. The story of the initial dip in fMRI / X. Hu, E. Yacoub // Neuroimage. - 2012 - Aug 15;62(2) – P. 1103-1108.
81. Hutcheson, N. L. Multimodal analysis of the hippocampus in schizophrenia using proton magnetic resonance spectroscopy and functional magnetic resonance imaging / N.L. Hutcheson, M.A. Reid, D.M. White, N.V. Kraguljac, K.B. Avsar, M.S. Bolding, R.C. Knowlton, A. Lahti // Schizophrenia research. – 2012. – T. 140. – №. 1. – P. 136-142.
82. Inglese, M. Global average gray and white matter N-acetylaspartate concentration in the human brain / M. Inglese, H. Rusinek, I.C. George, J.S. Babb, R.I. Grossman, O. Gonen O // Neuroimage. – 2008 – 41 – P. 270–276.
83. Isoglu-alkac, U. Event-related potentials during auditory oddball, and combined auditory oddball-visual paradigms / U. Isoglu-alkac, K. Kedzior, S. Karamursel, N. Ermutlu // Int J Neurosci. - 2007 - Apr; 117(4): - P. 487-506.
84. Jaaro-Peled, H. Review of pathological hallmarks of schizophrenia: comparison of genetic models with patients and nongenetic models / H. Jaaro-Peled, Y. Ayhan, M.V. Pletnikov, A. Sawa // Schizophrenia bulletin. – 2010. – T. 36. – №. 2. – P. 301-313.
85. Jensen, J.E. Grey and white matter differences in brain energy metabolism in first episode schizophrenia: ³¹P-MRS chemical shift imaging at 4 Tesla / J.E. Jensen, J. Miller, P.C. Williamson, R.W. Neufeld, R.S. Menon, A.

- Malla, R. Manchanda, B. Schaefer, M. Densmore, D.J. Drost // *Psychiatry Res* – 2006 – 146 – P. 127–135.
86. Jones, C.A. Animal models of schizophrenia / C.A. Jones, D.J.G. Watson, K.C.F. Fone // *Br J Pharmacol.* - 2011 – V. 164 – p. 1162–1194.
87. Kantarci, K. Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, a ¹H MRS study / K. Kantarci, C.R. Jack, Y.C. Xu // *Neurology*. 2000 - V. 55 - P. 210 – 217.
88. Kay, S.R. Experimental models of schizophrenia / S.R. Kay, R. Sandyk // *Int J Neurosci.* - 1991 – V. 58 – p. 69-82.
89. Kiehl, K. Abnormal hemodynamics in schizophrenia during an auditory oddball task. / K. A. Kiehl, M.C. Stevens, K. Celone, M.Kurtz, J.H. Krystal // *Biol. Psych.* – 2005 – 57 - 1029.
90. Kim, D.I. Dysregulation of working memory and default-mode networks in schizophrenia during a Sternberg item recognition paradigm / D. Kim, D. S. Manoach, D. Mathalon, J. Turner, M. Mannell, G. Brown, J. M. Ford, R. Gollub, T. White, C. Wible, A. Belger, H. J. Bockholt, V. P. Clark, J. Lauriello, D. O' Leary, B. Mueller, K. Lim, N. Andreasen, S. Potkin, V. D. Calhoun // *Schizophr Bull.* 2009. - V. 35 - № 1 - P. 67–81.
91. Kim, H. A review of the possible relevance of inositol and the phosphatidylinositol second messenger system (PI-cycle) to psychiatric disorders—focus on magnetic resonance spectroscopy (MRS) studies / H. Kim, B. McGrath, P.H. Silverstone // *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental.* – 2005. – T. 20. – №. 5. – P. 309-326.
92. Kim, H. Risk Factors for Early Hemorrhagic Progression After Traumatic Brain Injury: A Focus on Lipid Profile / H. Kim, S.T. Jin, Y.W. Kim, S.R. Kim, I.S. Park, K.W. Jo // *Journal of neurotrauma.* – 2015. – №. ja.

93. Kim, S. Biophysical and physiological origins of blood oxygenation level-dependent fMRI signals / S. Kim, S. Ogawa // *J Cereb Blood Flow Metab* – 2012 – 32 - 1188.
94. Kim, S.N. Increased white matter integrity in the corpus callosum in subjects with high genetic loading for schizophrenia / S.N. Kim, J.S. Park, J.H. Jang, W.H. Jung, G. Shim, H.Y. Park, J.Y. Hwang, C.H. Choi, D.H. Kang, J.M. Lee, J.S. Kwon // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* – 2012 – 37 - № 1. — P. 50-55.
95. Kitis, O. The disrupted connection between cerebral hemispheres in schizophrenia patients: a diffusion tensor imaging study / O. Kitis, O. Ozalay, E.B. Zengin, D. Haznedaroglu, M.C. Eker, D. Yalvac, K. Oguz, K. Coburn, A.S. Gonul // *Turk Psikiyatri Derg.* – 2011 - № 4. — P. 213-21.
96. Koller, K. J. N-Acetyl-aspartyl glutamate: regional levels in rat brain and the effects of brain lesions as determined by a new HPLC method / K. J. Koller, R. Zaczek, J.T. Coyle // *J. Neurochem.* – 1984 - V.43 - P. 1136 – 1142.
97. Kong, X. Complementary diffusion tensor imaging study of the corpus callosum in patients with first-episode and chronic schizophrenia / X. Kong., X. Ouyang, H. Tao, H. Liu, L. Li, J. Zhao, Z. Xue, F. Wang, S. Jiang, B. Shan, Z. Liu // *J Psychiatry Neurosci* 36 – 2011 - № 2. — P. 120 - 125.
98. Kumar, M. Magnetic resonance spectroscopy for detection of choline kinase inhibition in the treatment of brain tumors / M. Kumar, S.P. Arlauckas, S. Saksena, G. Verma, R. Ittyerah, S. Pickup, A.V. Popov, E.J. Delikatny, H. Poptani // *Mol Cancer Ther.* - 2015 Feb 5 - pii: molcanther.0775.2014.

99. Le Bihan, D. Diffusion Tensor Imaging: Concepts and Applications / D. Le Bihan; J.F. Mangin, C. Poupon, C.A. Clark, S. Pappata, N. Molko // JMRI – 2001 - 66 (13) – P. 534–546.
100. Lee, J. Working memory impairments in schizophrenia: A meta-analysis. / J. Lee, S. Park // J. Abnorm. Psychol. – 2005 – 114 – P. 599-611.
101. Lemesle, M. Multi-variate analysis predicts clinical outcome 30 days after middle cerebral artery infarction / M. Lemesle, P. Walker, F. Guy // Acta Neurol. Scand. - 2000 - V. 102 - P. 1–17.
102. Liguz-Leczna, M. Vesicular glutamate transporters (VGLUTs): The three musketeers of glutamatergic system / M. Liguz-Leczna, J. Skanger-Kramka // Acta Neurobiol Esp – 2007 - V. 67 – P. 207 - 218.
103. Ljunggren, S. A simple graphical presentation of Fourier-based imaging method / S. Ljunggren // Journal of Magnetic Resonance – 1983 – 54: 338.
104. Logothetis, N.K. Interpreting the BOLD signal / N.K. Logothetis, B.A. Wandell // Annu. Rev. Physiol. – 2004 - V. 66 - P. 735–769.
105. Lohmann, K. // Biochem. Z. – 1934 – 271 – P. 264-277.
106. London, R.E. ^{13}C labeling in studies of metabolic regulation /R.E. London // Progr. NMR Spectr. – 1988 - V. 20 - №.3 - P.337.
107. Madhavarao, C. N. Characterization of the N-acetylaspartate biosynthetic enzyme from rat brain / C. N. Madhavarao, C. Chinopoulos, K. Chandrasekaran, M.A. Namboodiri // J. Neurochem. – 2003 - V. 86 - P. 824 – 835.
108. Malcolm, H. L. NMR population inversion using a composite pulse / H. L. Malcolm, R. Freeman // Journal of Magnetic Resonance – 1979 – p. 36.

109. Mandal, P.K. A new experimental approach and signal processing scheme for the detection and quantitation of ^{31}P brain neurochemicals from in vivo MRS studies using dual tuned ($^1\text{H}/^{31}\text{P}$) head coil / P.K. Mandal, H. Akolkar // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2011 – V. 412(2) – p. 302-306.
110. Mann, H. B. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. / H.B. Mann, D.R. Whitney // *Annals of Mathematical Statistics.* — 1947. — № 18. — P. 50—60.
111. Mardia, K. V. *Multivariate Analysis* / K.V. Mardia, J.T. Kent, J.M. Bibby // Academic Press – 1979 – XV –p. 521.
112. Margolis, R. U. A comparison between the incorporation of ^{14}C from glucose into N-acetyl-l-aspartic acid and aspartic acid in the brain perfusion / R.U. Margolis, S.S. Barkulis, A. Geiger // *J. Neurochem* – 1960 - V. 5 - p. 379 – 382.
113. Matt, A. *Handbook of MRI Pulse Sequences* / A. Matt, K.F.K. Bernstein, J.Z. Xiaohong // ISBN: 978-0-12-092861-3.
114. Merboldt, K. Self-diffusion NMR imaging using stimulated echoes / K. Merboldt, W. Hanicke, J. Frahm // *Journal of Magnetic Resonance* – 1969 – V. 64 (3) – p. 479–486.
115. Mishkovsky, M. In vivo detection of brain Krebs cycle intermediate by hyperpolarized magnetic resonance / M. Mishkovsky, A. Comment, R. Gruetter // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* – 2012 - V. 32 - p. 2108–2113.
116. Miyake, M. A gas chromatographic method for the determination of N-acetyl-l-aspartic acid, N-acetyl-alpha-aspartylglutamic acid and beta-citryl-l-glutamic acid and their distributions in the brain and other organs of various species of animals / M. Miyake, Y. Kakimoto, M. Sorimachi // *J. Neurochem.* – 1981 - V. 36 - p. 804–810.

117. Moffet, J. N-Acetylaspartate: A Unique Neuronal Molecule in the Central Nervous System / J. Moffet, S. Tieman, D. Weinberger, J. Coyle, A.M.A. Namboodiri // Springer Science - N. Y. - pp. 95 – 113.
118. Moffet, J. R. Enhanced carbodiimide fixation for immunohistochemistry: application to the comparative distributions of N-acetylaspartylglutamate and N-acetylaspartate immunoreactivities in rat brain / J. R. Moffet, M.A. Namboodiri, J.H. Neale // J. Histochem. Cytochem. – 1993 - V. 41 - p. 559–570.
119. Molina, V. N-acetyl-aspartate levels in the dorsolateral prefrontal cortex in the early years of schizophrenia are inversely related to disease duration / V. Molina, J. Sanchez, S. Reig, J. Sanz, C. Benito, C. Santamarta //Schizophrenia research. – 2005. – V. 73. – №. 2. – p. 209-219.
120. Mondino, M. N-acetyl-aspartate level is decreased in the prefrontal cortex in subjects at-risk for schizophrenia / M. Mondino, J. Brunelin, M. Saoud //Frontiers in psychiatry. – 2013. – V. 4. - p. 99 -108.
121. Nadler, J. V. N-acetyl-l-aspartic acid content of human neural tumors and bovine peripheral nervous tissue / J.V. Nadler, J.R. Cooper // J. Neurochem. – 1972 - V. 19 - p. 313–319.
122. Nawa, H. Experimental schizophrenia models in rodents established with inflammatory agents and cytokines / H. Nawa, K. Yamada // Methods Mol Biol. – 2012 – V. 829 – p. 445-451.
123. Ogawa, S. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation / S. Ogawa, T.M. Lee, A.R. Kay, D.W. Tank // Proc Natl Acad Sci U S A - V. 87 – p. 9868-9872.
124. Oh, J.S. Thalamo-frontal white matter alterations in chronic schizophrenia: a quantitative diffusion tractography study / J.S. Oh, M. Kubicki, G. Rosenberger, S. Bouix, J.J. Levitt, R.W. McCarley, C.F.

- Westin, M.E. Shenton // *Hum Brain Mapp.* - 2009 – V. 30(11) – p. 3812-3825.
125. Ohrmann, P. Cognitive impairment and in vivo metabolites in first-episode neuroleptic-naïve and chronic medicated schizophrenic patients: A proton magnetic resonance spectroscopy study / P. Ohrmann, A. Siegmund, T. Suslow, A. Pedersen, K. Spitzberg, A. Kersting, M. Rothermundt, V. Arolt, W. Heindel, B.J. Pfeiderer // *Psych Res* – 2007 – V. 41 – p. 625 – 634.
 126. Paillere-Martinot, M. L. Cerebral gray and white matter reductions and clinical correlates in patients with early onset schizophrenia / M. L. Paillère-Martinot, A. Caclin, E. Artiges, J.B. Poline, M. Joliot, L. Mallet, C. Recasens, D. Attar-Lévy, J. L. Martinot // *Schizophrenia research.* – 2001. – V. 50. – №. 1. – p. 19-26.
 127. Pan, J.W. Interdependence of N-acetyl aspartate and high-energy phosphates in healthy human brain / J.W. Pan, K. Takahashi // *Ann. Neurol.* – 2005 - V. 57 - p. 92-97.
 128. Patel, S. A meta-analysis of diffusion tensor imaging studies of the corpus callosum in schizophrenia / S. Patel, K. Mahon, R. Wellington, J. Zhang, W. Chaplin, P.R. Szeszko // *Schizophr Res* – 2011 – V. № 2-3. — p. 149-155.
 129. Pauling, L. The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin / L. Pauling, C.D. Coryell // *Proc Natl Acad Sci U S A* – 1936 – V. 22(4) – p. 210-216.
 130. Pavlakis, S. G. Brain lactate and N-acetylaspartate in pediatric AIDS encephalopathy / S.G. Pavlakis, D. Lu, Y. Frank, A. Wiznia, D. Eidelberg, T. Barnett T, R. Hyman // *Am. J. Neuroradiol.* – 1998 - V. 19 - p. 383–385.
 131. Pereira, A. C.M. Measurement of initial N-acetylaspartate concentration by magnetic resonance spectroscopy and initial infarct

- volume by MRI predicts outcome in patients with middle cerebral artery territory infarction / A.C. Pereira, D.E. Saunders, V. L. Doyle, J.M. Bland, F.A. Howe, J.R. Griffiths, M.M. Brown // *Stroke* – 1999 - V. 30 - p. 1577–1582.
132. Peters, B.D. White matter fibertracking in first-episode schizophrenia, schizoaffective patients and subjects at ultra-high risk of psychosis / B.D. Peters, L. de Haan, N. Dekker, J. Blaas, H.E. Becker, P.M. Dingemans // *Neuropsychobiology* – 2008 – V. 58. — p. 19-28.
133. Pierpaoli, C. Diffusion tensor MR imaging of the human brain / C. Pierpaoli, P. Jezzard, P.J. Basser, A. Barnett, G. Di Chiro // *Radiology* – 1996 – V. 20 – p. 637–648.
134. Pondé Rodrigues, A.C. Jr. Is magnetic resonance spectroscopy capable of detecting metabolic abnormalities in neurofibromatosis type 1 that are not revealed in brain parenchyma of normal appearance? / A.C. Pondé Rodrigues Jr, J.R. Ferraz-Filho, U.S. Torres, A.J. da Rocha, M.P. Muniz, A.S. Souza, E.M. Goloni-Bertollo, E.C. Pavarino // *Pediatr Neurol.* – 2015 – V. 52(3) – p. 314-319.
135. Port, J. D. Metabolic alterations in medication-free patients with bipolar disorder: a 3T CSF-corrected magnetic resonance spectroscopic imaging study / J.D. Port, S.S. Unal, D.A. Mrazek, S.M. Marcus // *Psychiatry Research: Neuroimaging.* – 2008. – V. 162. – №. 2. – p. 113-121.
136. Price, G. Abnormal brain connectivity in first-episode psychosis: a diffusion MRI tractography study of the corpus callosum / G. Price, M. Cercignani, G.J. Parker, D.R. Altmann, T.R. Barnes, G.J. Barker, E.M. Joyce, M.A. Ron // *Neuroimage* – 2007 – V. № 35(2). — p. 458-466.
137. Qu, Y. Retinal lesions affect extracellular glutamate levels in sensory-deprived and remote non-deprived regions of cat area 17 as revealed by in

- vivo microdialysis / Y. Qu, A. Massie, E. Van der Gucht, L. Cnops, E. Vandenbussche, U.T. Eysel, F. Vandensande, L. Arckens // *Brain research*. – 2003. – V. 962. – №. 1. – p. 199-206.
138. Rango, M. Energetics of 3.5 s neural activation in humans: a ^{31}P MR spectroscopy study / M. Rango, A. Castelli, G. Scarlato // *Magn Reson Med*. - 1997 – V. 38(6) – p.878-883.
 139. Reynolds, B. Amino acid transporters and nutrient sensing mechanisms / B. Reynolds, R. Laynes, M.H. Ögmundsdóttir, C.A. Boyd, D.C. Goberdhan // *Biochem Soc Trans*. - 2007 – V. 35(Pt 5) p. 1215–1217.
 140. Rink, P.A. Introduction into Magnetic Resonance in Medicine / P.A. Rink // Stuttgart – New York: Theme Medical Publishers Inc. – 1990 - 228 p.
 141. Robinson, M. B. Hydrolysis of the brain dipeptide N-acetyl-l-aspartyl-l-glutamate: identification and characterization of a novel N-acetylated-alpha-linked acidic dipeptidase activity from rat brain / M.B. Robinson, R.D. Blakely, R. Couto, J.T. Coyle // *J. Biol. Chem*. – 1987 - V. 262 - p. 14498 – 14502.
 142. Ross, B. Magnetic resonance spectroscopy of the human brain / B. Ross, S. Bluml // *The Anatomical Record* – 2001 - V. 265 - p. 54–84.
 143. Ross, B.D. In vivo magnetic resonance spectroscopy of human brain: the biophysical basis of dementia / B.D. Ross, S. Bluml, R. Cowan, E.R. Danielsen, N. Farrow, R. Gruetter // *Biophys. Chem*. – 1997 – V. 68 – p. 161 – 172.
 144. Rotarska-Jagiela, A. S.R. The corpus callosum in schizophrenia-volume and connectivity changes affect specific regions / A. S. R. Rotarska-Jagiela, V. Oertel, C. Haenschel, K. Vogeley, D.E. Linden // *Neuroimage* – 2008 – V. № 39(4). — p. 1522-1532.
 145. Ruef, A. Magnetic resonance imaging correlates of first-episode psychosis in young adult male patients: combined analysis of grey and

- white matter / A. Ruef, L. Curtis, G. Moy, S. Bessero, B. M. Badan, F. Lazeyras, K.O. Lövblad, S. Haller, A. Malafosse, P. Giannakopoulos, M.J. Merlo // *Psychiatry Neurosci.* - 2012 – V. 37(5) – p. 305-312.
146. Sauter, A. Effects of calcium antagonists on high-energy phosphates in ischemic rat brain measured by ^{31}P NMR spectroscopy / A. Sauter, M. Rudin // *Magn. Reson. Med.* – 1987 - V. 4 – p. 1-8.
 147. Scheel, M. Myelination deficits in schizophrenia: evidence from diffusion tensor imaging / M. Scheel, T. Prokscha, M. Bayerl, J. Gallinat, C. Montag C. // *Brain Struct Funct.* – 2013 - V. 218 - № 1 – p. 151-156.
 148. Schmithorst, V.J. Correlation of white matter diffusivity and anisotropy with age during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion-tensor MR imaging study / V.J. Schmithorst, M. Wilke, B.J. Dardzinski, S.K. Holland // *Radiology* – 2002 – V. 222 – p. 212–218.
 149. Shan, D. Abnormal expression of glutamate transporters in temporal lobe areas in elderly patients with schizophrenia / D. Shan, E.K. Lucas, J.B. Drummond, V. Haroutunian, J.H. Meador-Woodruff, R.E. McCullumsmith // *SchizophrRes.* - 2013 – V. 144(1-3) – p. 1-8.
 150. Sharma, T. Brain changes in schizophrenia. Volumetric MRI study of families multiply affected with schizophrenia--the Maudsley Family Study 5 / T. Sharma, E. Lancaster, D. Lee, S. Lewis, T. Sigmundsson, N. Takei, H. Gurling, P. Barta, G. Pearlson, R. Murray // *The British Journal of Psychiatry.* – 1998. – V. 173. – №. 2. – p. 132-138.
 151. Shulman, R.G. Energetic basis of brain activity: implications for neuroimaging / R. G. Shulman, D.L. Rothman, K.L. Behar, F. Hyder // *Trends Neurosci.* - 2004 – V. 27(8) – p. 489-495.
 152. Sim, K. Psychiatric comorbidity in first episode schizophrenia: a 2 year, longitudinal outcome study / K. Sim, T.H. Chua, Y.H. Chan, R.

- Mahendran, S.A. Chong // *Journal of Psychiatric Research* – 2006 – V. 40 (7) – p. 656–663.
153. Simmons, M. L. Immunocytochemical localization of N-acetyl-aspartate with monoclonal antibodies / M.L. Simmons, C.G. Frodonza, J.T. Coyle // *Neuroscience* – 1991 - V. 45 - p. 37–45.
 154. Skripuletz, T. Pivotal role of choline metabolites in remyelination / T. Skripuletz, A. Manzel, K. Gropengießer, N. Schäfer, V. Gudi, V. Singh, L. Salinas Tejedor, S. Jörg, A. Hammer, E. Voss, F. Vulinovic, D. Degen, R. Wolf, D.H. Lee, R. Pul, D. Moharregh-Khiabani, W. Baumgärtner, R. Gold, R.A. Linker, M. Stangel // *Brain* - 2015 – V. 138(Pt 2) – p. 398-413.
 155. Slusher, B. S. Rat brain N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase activity / B.S. Slusher, M.B. Robinson, G. Tsai, M.L. Simmons, S.S. Richards, J.T. Coyle // *J. Biol. Chem.* – 1990 - V. 265 - p. 21297–21301.
 156. Smesny, S. Metabolic mapping using 2D ³¹P-MR spectroscopy reveals frontal and thalamic metabolic abnormalities in schizophrenia / S. Smesny, T. Rosburg, I. Nenadic, K.P. Fenk, S. Kunstmann, R. Rzanny, H.P. Volz, H. Sauer // *Neuroimage* – 2007 – V. 35 – p. 729–737.
 157. Song, S.-K. Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain / S.-K. Song, J. Yoshino, T.Q. Lee, S.J. Lin, S.W. Sun, A.H. Cross, R.C. Armstrong // *NeuroImage* – 2005 – V. 26,p. 132–140.
 158. Song, S.-K. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia / S.-K. Song, S. W. Sun, W.K. Ju, S.J. Lin, A.H. Cross, A.H. Neufeld // *NeuroImage* – 2003 – V. 20 – p. 1714–1722.
 159. Steen, R. G. Measurement of brain metabolites by ¹H magnetic resonance spectroscopy in patients with schizophrenia: a systematic review

- and meta-analysis / R.G. Steen, R.M. Hamer, J.A. Lieberman // *Neuropsychopharmacology*. – 2005. – V. 30. – №. 11. – p. 1949-1962.
160. Stefan, D. Quantitation of magnetic resonance spectroscopy signals: the jMRUI software package / D. Stefan, F. Di Cesare, A. Andrasescu, E. Popa, A. Lazariev, E. Vescovo, O. Strbak, S. Williams, Z. Starcuk, M. Cabanas, D. van Ormondt, D. Graveron-Demilly // *Measurement Science and Technology* – 2009 – V. 20 - №104035.
161. Stein, P. The biological basis for poly-l-lactic acid-induced augmentation / P. Stein, O. Vitavska, P. Kind, W. Hoppe, H. Wieczorek, N.Y. Schürer // *J Dermatol Sci*. - 2015 – 7 - pii: S0923-1811(15)00037-7.
162. Stejskal, E.O. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a TimeDependent Field Gradient / E.O. Stejskal, J.E. Tanner // *The Journal of Chemical Physics* – 1965 - V. 42 - № 1 - p. 288-292.
163. Stotz-Ingenlath, G. Epistemological aspects of Eugen Bleuler's conception of schizophrenia in 1911 / G. Stotz-Ingenlath // *Med Health Care Philos* -2000 – V. 3 (2) – p. 153–159.
164. Suddath, R. L. Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia / R.L. Suddath, G.W. Christison, E.F. Torrey, M.F. Casanova, D.R. Weinberger // *New England Journal of Medicine*. – 1990. – V. 322. – №. 12. – p. 789-794.
165. Swerdlow, N. R. Realistic expectations of prepulse inhibition in translational models for schizophrenia research / N.R. Swerdlow, M. Weber, Y. Qu, G.A. Light, D.L. Braff // *Psychopharmacology*. – 2008. – V. 199. – №. 3. – p. 331-388.
166. Szulc, A. Clinical and cognitive correlates of the proton magnetic resonance spectroscopy measures in chronic schizophrenia / A. Szulc, B. Galinska, E. Tarasow, B. Konaerzewska, N. Waszkiewicz, R. Hykiel, J. Waleski // *Med Sci Monit* – 2012. – V. 18. – №. 6. –CR390-CR398.

167. Szulc, A. N-acetylaspartate (NAA) levels in selected areas of the brain in patients with chronic schizophrenia treated with typical and atypical neuroleptics: a proton magnetic resonance spectroscopy (^1H MRS) study / A. Szulc, B. Galińska, E. Tarasów, B. Kubas, W. Dzienis, B. Konarzewska, R. Poplawska, A.A. Tomczak, A. Czernikiewicz, J. Walecki // *Med Sci Monit* -2007 – V.1 – p. 17-22.
168. Tallan H. H. Studies on the distribution of N-acetyl-l-aspartic acid in brain / H.H. Tallan // *J. Biol. Chem.* – 1957 - V.224 – p. 41–45.
169. Tallan, H. H. N-Acetyl-l-Aspartic acid in brain / H.H. Tallan, S. Moore, W.H. Stein // *J. Biol. Chem.* – 1956 - V. 219 - p. 257.
170. Théberge, J. Duration of untreated psychosis vs. N-acetylaspartate and choline in first episode schizophrenia: a ^1H magnetic resonance spectroscopy study at 4.0 Tesla / J. Theberge, Y.A. Semaan, D.J. Drost, A. K. Malla, R.J. Neufeld, R. Bartha, R. Manchanda, R.S. Menon, M. Densmore, B. Schaefer, P.C. Williamson // *Psychiatry Research: Neuroimaging.* – 2004. – V. 131. – №. 2. – p. 107-114.
171. Tkachev, D. Further evidence for altered myelinbiosynthesis and glutamatergic dysfunction in schizophrenia / D. Tkachev, M. Mimmack, S. Huffaker, M. Ryan, S. Bahn // *Int J Neuropsychopharm* - 2007 - V. 10 - № 04 - p. 557 – 563.
172. Tregellas, J.R. Increased hippocampal, thalamic, and prefrontal hemodynamic response to an urban noise stimulus in schizophrenia / J.R. Tregellas, J. Ellis, S. Shatti, Y.P. Du, D.C. Rojas // *Am. J. Psychiatry* – 2009 - V. 166 - p. 354–360.
173. Truckenmiller, M. E. N-Acetylation of l-aspartate in the nervous system: differential distribution of a specific enzyme / M.E. Truckenmiller, M.A.A. Namboodiri, M.J. Browstein, J.H. Neale // *J. Neurochem.* – 1985 - V. 45 - p. 1658–1662.

174. Turner, R. Echo-planar time course MRI of cat brain oxygenation changes / R. Turner, D. Le Bihan, C.T. Moonen, D. Despres, J. Frank // *Magn Reson Med* – 1991 – V. 22 - №1 – p. 159-166.
175. Twieg, D. The k-trajectory formulation of the NMR imaging process with applications in analysis and synthesis of imaging methods / D. Twieg // *Medical Physics* – 1983 – V. 10 - № 5 – p. 610–621.
176. Vanhamme, L. Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge / L. Vanhamme, A. van den Boogaart, S. Van Huffel // *J Magn Reson.* - 1997 – V. 129 - №1 –p. 35-43.
177. Vazquez, A.L. Evolution of the dynamic changes in functional cerebral oxidative metabolism from tissue mitochondria to blood oxygen / A.L. Vazquez, M. Fukuda, S.G. Kim // *J Cereb Blood Flow Metab* – 2012 – V. 32 - №4 – p. 745-758.
178. Voineskos, A.N. Diffusion tensor tractography findings in schizophrenia across the adult lifespan / A.N. Voineskos, N.J. Lobaugh, S. Bouix, T.K. Rajji, D. Miranda, J.L. Kennedy, B.H. Mulsant, B.G. Pollock, M.E. Shanton // *Brain* – 2010 – V. 133 - №5 — p. 1494-1504.
179. Wible, C.G. Prefrontal cortex and schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study / C.G. Wible, M.E. Shenton, H. Hokama, R. Kikinis, F.A. Jolesz, D. Metcalf, R.W. McCarley // *Arch Gen Psychiatry* - 1995 – V. 52 - №4 – p. 279-288.
180. Wilken, B. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of children with adrenoleukodystrophy before and after hematopoietic stem cell transplantation / B. Wilken, P. Dechent, K. Brockmann, J. Finsterbusch, M. Baumann, W. Ebell, G.C. Korenke, P.J. Pouwels, F.A. Hanefeld, J. Frahm // *Neuropediatrics* - 2003 –V. 34 - № 5 – p. 237-246.

181. Wolf, D.H. Auditory oddball fMRI in schizophrenia: Association of negative symptoms with regional hypoactivation to novel distracters / D.H. Wolf, B.I. Turetsky, Loughhead, M.A. Elliott, R. Pratiwadi, R.E. Gur, R.C. Gur // *Brain Imaging and Behav.* – 2008 - V. 2 - № 2 - p. 132–145.
182. Wright, I. C. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia / I.C. Wright, S. Rabe-Hesketh, P.W. Woodruff, A.S. David, R. M. Murray, E.T. Bullmore // *American Journal of Psychiatry* – 2000. – V. 157. – №. 1. – p. 16-25.
183. Yacubian, J. ³¹P-spectroscopy of frontal lobe in schizophrenia: alterations in phospholipid and high-energy phosphate metabolism / J. Yacubian, C.C. de Castro, M. Ometto, E. Barbosa, C.P. de Camargo, H. Tavares, G.G. Cerri, W. Gattaz // *Schizophr Res* – 2002 – V. 58 – p. 117–122.
184. Yeo, S.S. Corticoreticular pathway in the human brain: diffusion tensor tractography study / S.S. Yeo, M.C. Chang, Y.H. Kwon, Y.J. Jung, S.H. Jang // *Neurosci Lett.* – 2012 - V. 508 - № 1. — p. 9-12.
185. Zhang, J. A study of cerebral glucose metabolism and hemodynamic response in schizophrenia / J. Zhang, K. Chu, E. Hazlett, M. Buchsbaum // *4th International Conference on Biomedical Engineering and Informatics* – 2011 — Vol. 1. — P. 77–81.