

ДЕПРЕССИИ: ИССЛЕДОВАНИЯ МЕТОДОМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ (ОБЗОР)

Коростышевская А. М.¹, Савелов А. А.¹, Абрамова В. Д.^{1,2}, Штарк М. Б.³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Россия

Контактная информация:

Коростышевская Александра Михайловна,
ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН,
ул. Институтская, 3А, г. Новосибирск, Россия, 630090.
E-mail: koro@tomo.nsc.ru

Статья поступила в редакцию 28.06.2022 и принята к печати 25.08.2022.

Резюме

Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) является неинвазивным методом оценки нейрохимического состояния головного мозга. В последние годы рост числа высокопольных сканеров привел к стремительному увеличению подобных исследований и совершенствованию качества достигнутых средствами МРС-данных, разработке механизмов и технологий получения и обработки результатов.

Обзор посвящен исследованиям возможностей МРС в изучении нейрохимии головного мозга при депрессиях. Рассмотрены основы методик и различных подходов проведения МРС, технические требования к материалу исследования, достоинства и недостатки метода, трудности интерпретации результатов, перспективы комбинации МРС с ФМРТ, ЭЭГ. В большинстве спектроскопических работ, проведенных при депрессиях, показано аномальное снижение концентраций аминокислот-нейротрансмиттеров — γ -аминомасляной кислоты и глутамата, что согласуется с результатами посмертных гистопатологических исследований. Несомненно, необходимы дальнейшие многофакторные исследования для определения анатомической и клинической специфики изменений уровней Glx и ГАМК, которые обнаруживаются у депрессивных пациентов. Наконец, актуальны поиски других подходов для установления специфических клеточных процессов, лежащих в основе нарушений уровней Glx и ГАМК, наблюдаемых при депрессии.

Представленный материал может использоваться и лечь в основу дальнейших мультимодальных экспериментов с применением МРС, которые могут оказаться актуальными как для обоснованной разработки более эффективных лекарственных средств, так, и не в последнюю очередь, инструментов нейробиоуправления, направленных на интерактивные вмешательства в нейросетевую организацию при депрессивных расстройствах.

Ключевые слова: γ -аминомасляная кислота, ГАМК, глутамат, депрессия, магнитно-резонансная спектроскопия.

Для цитирования: Коростышевская А.М., Савелов А.А., Абрамова В.Д., Штарк М.Б. Депрессии: исследования методом магнитно-резонансной спектроскопии (обзор). Трансляционная медицина. 2022;9(4):20-32. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-4-20-32

DEPRESSION: MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY STUDIES (REVIEW)

Aleksandra M. Korostyshevskaya¹, Andrey A. Savelov¹,
Victoria D. Abramova^{1,2}, Mark B. Shtark³

¹ International tomography center, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

³ Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

Corresponding author:

Aleksandra M. Korostyshevskaya,
International tomography center, Siberian
Branch of Russian Academy of Sciences,
Institutskaya str. 3A, Novosibirsk, Russia
630090.

E-mail: koro@tomo.nsc.ru

Received 28 June 2022; accepted 25 August 2022.

Abstract

Magnetic resonance spectroscopy (MRS) is a non-invasive method for assessing the neurochemical state of the brain. In recent years, the growth in the number of high-field scanners has led to a rapid increase in such studies and improvement in the quality of MRS data, the development of mechanisms and technologies for obtaining and processing results.

The review is devoted to the study of the possibilities of MRS in the study of brain neurochemistry in depression. The fundamentals of techniques and various approaches to MRS, technical requirements for the study material, advantages and disadvantages of the method, difficulties in interpreting the results, and prospects for combining MRS with fMRI and EEG are considered. Most spectroscopic studies performed in depression show an abnormal decrease in the concentrations of the amino acid neurotransmitters γ -aminobutyric acid and glutamate, which is consistent with the results of post-mortem histopathological studies. Multivariate studies are needed to determine the anatomical and clinical specificity of changes in Glx and GABA levels that are found in depressed patients.

The presented material can be used and form the basis for further multimodal experiments using MRS, which may be relevant both for the informed development of more effective drugs, and last but not least, neurofeedback tools aimed at interactive interventions in the neural network organization in depressive disorders.

Key words: depression, GABA, glutamate, MRI, spectroscopy, γ -aminobutyric acid.

For citation: Korostyshevskaya AM, Savelov AA, Abramova VD, Shtark MB. Depression: magnetic resonance spectroscopy studies (review). *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2022;9(4):20-32. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-4-20-32

Список сокращений: DTI — диффузионно-тензорная визуализация, Glx — глутамин-глутамат, GSH — глутатион, ГАМК — γ -аминомасляная кислота, МРС — магнитно-резонансная спектроскопия, фМРС — функциональная МРС, фМРТ — функциональная МРТ.

Введение

Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) является неинвазивным методом оценки нейро-

химического состояния головного мозга. В последние годы рост числа высокопольных сканеров привел к стремительному увеличению подобных исследований и совершенствованию качества достигнутых средствами МРС-данных, разработке механизмов и технологий получения и обработки результатов. Особое внимание в этой тематике сосредоточено на анализе уровней аминокислотных нейротрансмиттеров — глутамата/глутамин- и γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) из-за их

предполагаемой роли в патогенезе депрессии [1-3]. На сегодняшний день результаты исследований МРС у пациентов с депрессией не были особенно последовательными, что, вероятно, связано с недостаточной разработанностью метода и гетерогенностью выборки пациентов. Однако недавний метаанализ исследований глутамата у пациентов с депрессией показал, что его уровень снижается при острой депрессии, особенно в передних отделах мозга [4]. Также появились данные, что концентрация ГАМК снижается при депрессии, особенно в затылочной коре, где его легче измерить с помощью современной методики МРС [5, 6].

Мы предоставляем актуальный обзор исследований МРС за последнее десятилетие, как с точки зрения приложений, так и технологических достижений и клинического применения для понимания механизмов дисфункции мозга при депрессивных расстройствах. Среди отечественных МРС публикаций были найдены только несколько статей, посвященных изучению уровня ГАМК в мозге человека [7-10].

Однако МРС анализ психических расстройств в последние годы активно появляется в зарубежных публикациях, что является показателем их актуальности и мотивирующим стимулом развития отечественных исследований в этой области.

Методика проведения

Сканирование большинством исследователей проводится на сканерах 3 Тл с 16/32-канальной приемной головной катушкой. Сбор данных осуществляется из вокселя размером от $20 \times 20 \times 20$ мм³ (8 мл) до $50 \times 30 \times 20$ мм³ (30 мл) с вариантами формы кубическая или прямоугольная при сохранении объема, расположенного в области интереса — затылочной или лобной коре с захватом симметричных медиальных отделов полушарий. Выбор размера вокселя зависит от сложности регистрации спектра интересующего метаболита и размеров анатомической области исследования мозга. Так, для получения спектра ГАМК необходим максимально возможный размер вокселя для обеспечения достаточного отношения сигнал/шум при адекватном анатомическом покрытии области интереса (рис. 1)

Воксель позиционируется вручную по аксиальному срезу T1-взвешенному градиентному эхо-изображению (3D-T1-GE). T1-взвешенные структурные изображения должны покрывать весь объем мозга и иметь разрешение порядка 1 мм³. Возможно использование FSL FAST для сегментации структурных изображений мозга на серое, белое вещество и спинномозговую жидкость, чтобы количественно оценить состав спектроскопического вокселя [11].

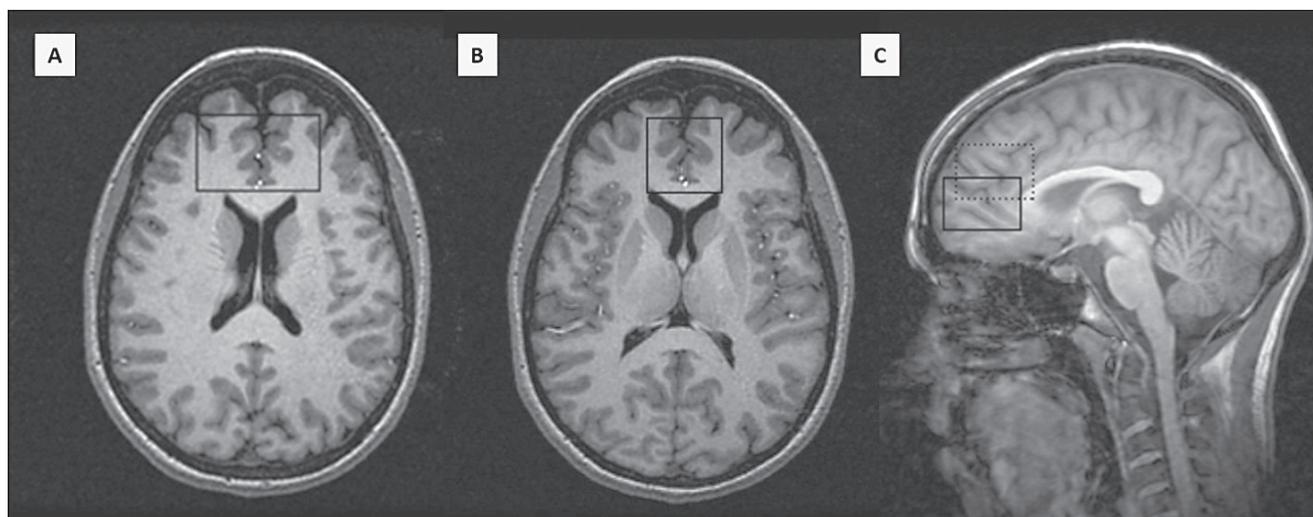


Рис. 1. Размещение вокселя для получения спектра ГАМК в дорсомедиальной/дорсальной переднелатеральной префронтальной области интереса (А) и в вентромедиальной префронтальной (В) по аксиальным срезам. (С) Положение этих же вокселей по сагиттальному срезу: А — верхний воксель (пунктирная рамка) и В — нижний воксель (сплошная рамка). Из-за анатомической близости двух интересующих областей мозга два вокселя перекрываются [6]

Fig. 1. Voxel placement for GABA spectrum acquisition in the dorsomedial/dorsal anterolateral prefrontal ROI (A) and ventromedial prefrontal (B) axial slices. (C) Position of the same voxels in the sagittal section: A — upper voxel (dashed frame) and B — lower voxel (solid frame). Due to the anatomical proximity of the two brain regions of interest, two voxels overlap [6]

В исследовании Godlewska, Beata R et al. (2015) использовались следующие параметры сканирования с подавлением воды: время эхо-сигнала — $TE=8,5$ с, $TR=3200$ мс, 16-шаговый фазовый цикл, 128 средних значений для затылочного вокселя. Рекомендовано применять REST-срезы (по одному на каждой стороне кубического вокселя) для подавления сигналов, исходящих извне интересующего объема, и для минимизации связанных с движением артефактов вычитания изображений, выбранных при спектроскопии ISIS (image-selected *in vivo* spectroscopy). Для всех спектров применяется полуавтоматическая цепочка обработки, которая включает удаление средних значений, искаженных движением, коррекцию дрейфа частоты и фазы до усреднения сигнала. Средние значения, искаженные движением, всегда исключаются из обработки в сочетании с соответствующей парой вычитания ISIS; однако, чтобы предотвратить потерю отношения сигнал/шум (SNR), оставшаяся часть 16-шагового цикла фазового кодирования не отбрасывается. Базисные спектры генерируются с использованием программного обеспечения рабочей станции сканера. Все концентрации метаболитов рассчитываются относительно общего креатина (креатин + фосфокреатин). Ширина линии определялась как полная ширина на половине максимума подобранных пиков.

Уровень ГАМК в исследовании Hasler et al. (2007) был измерен с использованием следующих импульсных параметров сканирования: $TE=68$ мсек, время повторения $TR=1,5$ сек, 2048 точек сбора данных с шириной спектра 5000 Гц. Время сканирования составляло 27 минут для 1024 накоплений в каждом из двух вокселей (дорсомедиальной/дорсальной переднелатеральной префронтальной области интереса и в вентромедиальной префронтальной (рис. 1).

Материалы исследований

Для адекватного сравнительного анализа результатов группу контроля необходимо формировать с аналогичным группе пациентов возрастным и гендерным составом. Следует также учитывать степени депрессии, которая с учетом особенностей клинических проявлений, а также технологии исследования и необходимости длительного и неподвижного пребывания в сканере чаще соответствовала средней степени по критериям DSM-IV [12]. Кроме того, необходимо прекратить прием антидепрессантов как минимум за 3 месяца до исследования для исключения медикаментозного нейрохимического воздействия. В некоторых исследованиях был проведен объективный анализ динамики по данным исходного и посттерапевти-

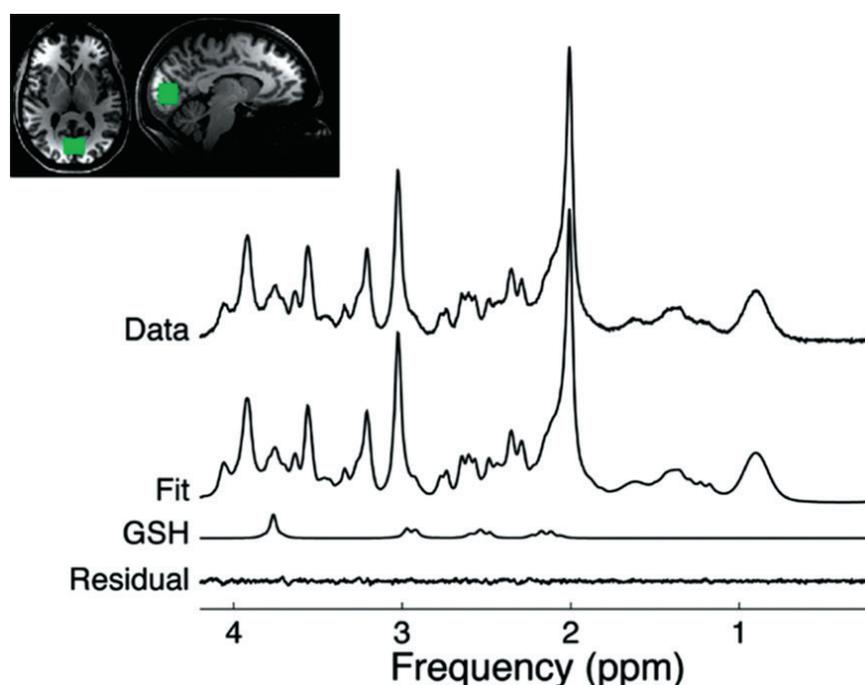


Рис. 2. Расположение вокселя интересующей области и спектр глутатиона (GSH) затылочной коры вместе с аппроксимацией (Fit) и остатком (Residual) [13]

Fig. 2. Voxel location of the region of interest and spectrum of glutathione (GSH) of the occipital cortex together with fit (Fit) and residual (Residual) [13]

ческого сканирования МРС, дополненный субъективным анализом клинического эффекта лечения [13].

При сравнении состава вокселей в группе контроля и пациентов, страдающих депрессией, следует обращать особое внимание на соотношение содержания в них серого вещества, нейрохимический состав которого представляет особый интерес в контексте изучения депрессий. Кроме того, некоторыми авторами замечено, что группы существенно не различаются по составу вокселей в отношении содержания белого вещества и спинномозговой жидкости; однако содержание серого вещества было значительно ниже в группе пациентов ($p=0,033$) [13]. В подобных случаях, содержание серого вещества в вокселе рекомендовано учитывать в качестве коварианты при сравнении пациентов с депрессией и контрольной группы.

Пример спектров и соответствующее размещение вокселя, полученные Beata R. et al. (2015), показаны на рисунке 2. Также показаны спектральные соответствия и остатки (подгонка данных), амплитуда которых может служить индикатором качества подгонки (рис. 2).

Результаты исследований

Глутатион (GSH) является основным эндогенным поглотителем свободных радикалов, и его снижение может повышать уязвимость клеток к окислительному стрессу [14]. Имеются данные о том, что у пациентов с депрессией снижена антиоксидантная способность плазмы, о чем свидетельствует пониженный уровень глутатионпероксидазы (GPX) [15]. Дальнейшие исследования выявили пониженный уровень глутамата и глутатиона в коре как у пациентов с большой депрессией, так и у пациентов с синдромом хронической усталости [16]. Однако два других исследования МРС при биполярном расстройстве не смогли обнаружить различий в корковом GSH между пациентами и контрольной группой [17, 18], что позволяет предположить, что пониженный уровень GSH, вероятно, не является признаком расстройств настроения в целом.

Кроме того, посмертное исследование префронтальной коры головного мозга, проведенное Консорциумом Фонда Стэнли, выявило пониженные уровни как GSH, так и GPX у пациентов с диагнозом большой депрессии [19]. В недавней публикации с участием МРС сообщалось о более низких

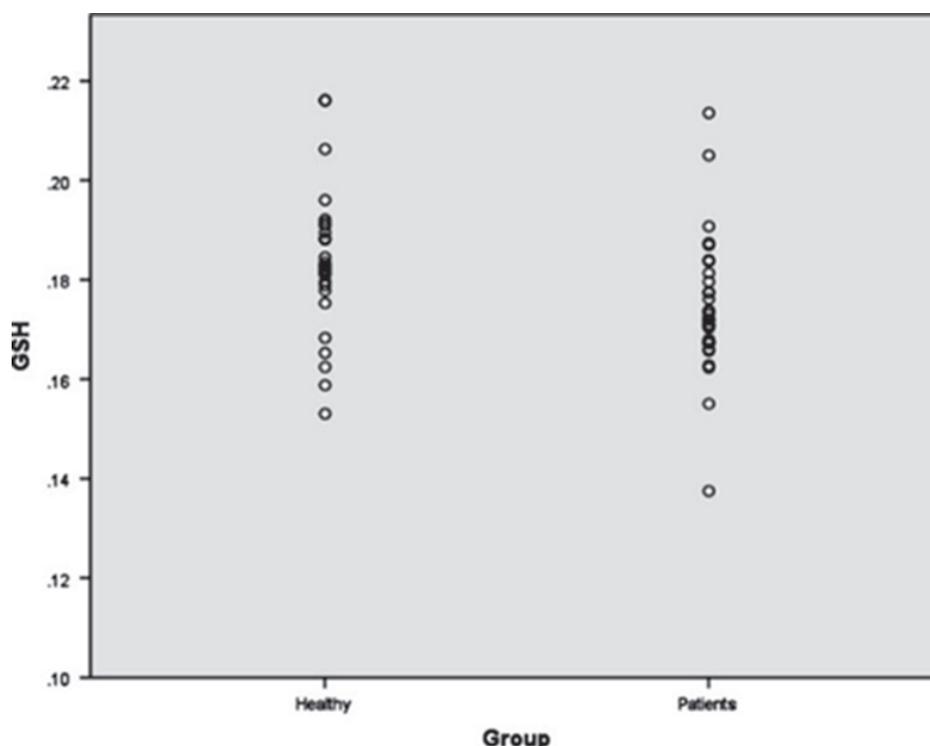


Рис. 3. Индивидуальные концентрации GSH по отношению к креатину в затылочной коре у пациентов с депрессиями и у здоровых людей [13]

Fig. 3. Individual concentrations of GSH in relation to creatine in the occipital cortex in patients with depression and in healthy people [13]

уровнях GSH в затылочной коре как у пациентов с большой депрессией, так и с синдромом хронической усталости [16].

В исследовании Godlewska, Beata R et al. (2015) было показано, что пациенты с депрессией имели более низкие уровни GSH ($F=5,10$, $p=0,028$) (рис. 2), но в сравнении с контрольной группой не различались по концентрации каких-либо других метаболитов (ГАМК, глутамина, глутамата; все значения $p>0,3$) (рис. 3). Шестинедельное лечение эсциталопрамом, которое привело к клиническим ответам (снижение HAM-D на 50 % или более) у 18 пациентов, не изменило концентрации ГАМК, глутамата, глутамина или GSH ($p=0,08$ — $0,99$), других метаболитов (все значения $p>0,1$).

Существует несколько МРС исследований концентрации ГАМК при депрессии как в передних отделах мозга, так и в затылочной коре [5, 6, 20-22]. К сожалению, не все результаты этих работ хорошо воспроизводятся. Исследование большой группы пациентов с меланхолической депрессией, не получавших медикаментозное лечение, показало, что уровни ГАМК в затылочной коре были заметно ниже, чем в контрольной группе, в меньшей степени ГАМК снижались у пациентов с немеланхолическими формами заболевания [20].

Таким образом, тяжесть или конкретный профиль симптомов, связанных с меланхолической депрессией, может быть связан со сниженным уровнем ГАМК, измеренным с помощью МРС. Другое исследование [23] обнаружило снижение уровня ГАМК как в передней поясной коре, так и в затылочной у пациентов с резистентной к антидепрессантам форме депрессии. Однако у других пациентов с депрессией, ранее не получавших лечения, или с меньшей степенью резистентности к нему, не было выявлено более низких уровней ГАМК ни в одной из областей мозга. Godlewska, Beata R et al. (2015) также не получили значимых отличий уровня ГАМК у пациентов, у которых не было клинического ответа на лечение эсциталопрамом в течение следующих 6 недель, с теми, у кого наблюдалось снижение HAM-D не менее чем на 50 %.

Типичный набор спектров регистрации ГАМК, сравнивающих пациентов и контрольную группу, показан на рисунке 4. В исследовании Hasler et al. (2007) в дорсомедиальном вокселе уровни Glx и ГАМК были снижены у пациентов по сравнению с контрольной группой ($p = 0,02$), без корреляции с тяжестью по шкале оценки депрессии Монтгомери-Асберга ($r = 0,18$ и $0,24$ соответственно). Уровни

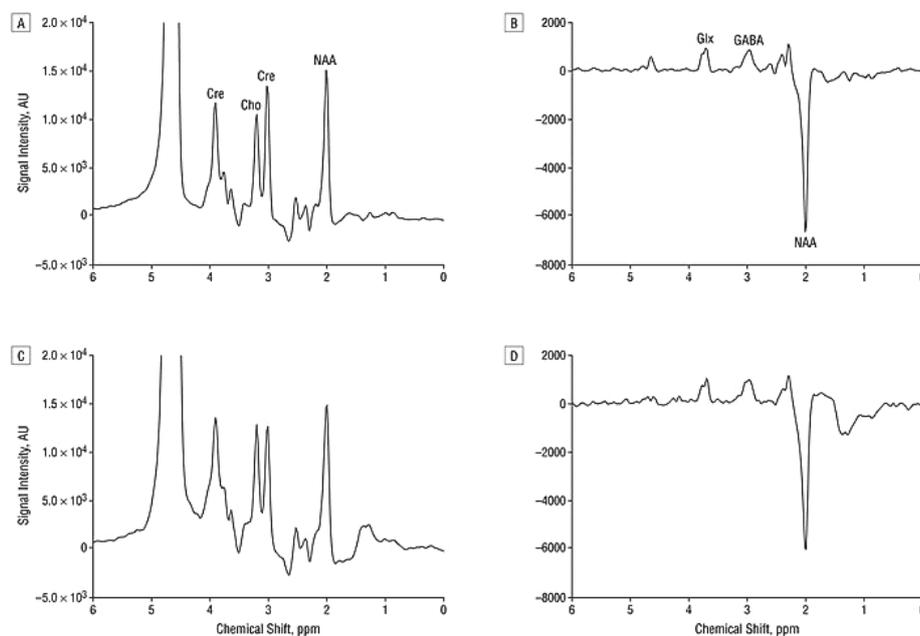


Рис. 4. Типичный набор спектров γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), полученных на 3 Тл сканере от пациента с большим депрессивным расстройством (А и В) и контрольной группы (С и D) [20]

Fig. 4. Typical set of γ -aminobutyric acid (GABA) spectra obtained on a 3 T scanner from a patient with major depressive disorder (A and B) and a control group (C and D) [20]

Glx и ГАМК положительно коррелировали друг с другом ($r = 0,71$; $p < 0,001$).

В ROI VM-PF уровни Glx были снижены у пациентов с депрессией по сравнению с контролем, тогда как уровни ГАМК не различались между группами. В численном отношении различия были более заметными у женщин, чем у мужчин. У пациентов с БДР уровни Glx и ГАМК значимо не коррелировали с показателями шкалы оценки депрессии Монтгомери-Асберга ($r = -0,04$ и $-0,07$ соответственно): уровни Glx и ГАМК положительно коррелировали друг с другом ($r = 0,31$; $p = 0,04$), что противоречит данным предшествующего исследования, где была выявлена отрицательная корреляция между ними [20].

Новой задачей последних МРС исследований стало изучение уровня и динамики нейротрансмиттеров (ГАМК и глутамата) в режиме интерактивной активации (в т.ч. терапевтического свойства). Для этого важно сопряжение данных МРС с параметрами BOLD-эффекта и ЭЭГ, регистрируемых в одной сессии. Медиаторно-сосудистое сцепление происходит при возбуждении пирамидных клеток и тормозных интернейронов в коре головного мозга, генерирующем изменения нейронной активно-

сти и выброс ключевых медиаторов, передающих сигналы сосудистой единице (рис. 5). Тесная физиологическая связь трансмиссерного и сосудистого ответов (нейрососудистое сцепление) достаточно подробно изучена и была продемонстрирована для различных стимулов на животных моделях [24]. Остается в значительной степени неизвестным, как ведет себя нейрососудистое сцепление, когда состояние мозга изменено (например, при депрессивных расстройствах).

С учетом выявленных физиологических нейрососудистых связей особый интерес представляют работы, в которых проведено комбинированное исследование с использованием МРС, электроэнцефалографии, магнитно-резонансной томографии (ЭЭГ-МРТ), диффузионно-тензорной визуализации (DTI) в одном и том же сеансе, в одних и тех же физиологических условиях. Интеграция нескольких методов визуализации становится все более популярной исследовательской стратегией для изучения человеческого мозга. Нейротрансмиттеры глутамат и ГАМК, являясь передатчиками и ключевыми составляющими баланса торможения/возбуждения, представляют в этом контексте особый интерес, тем более что они рас-

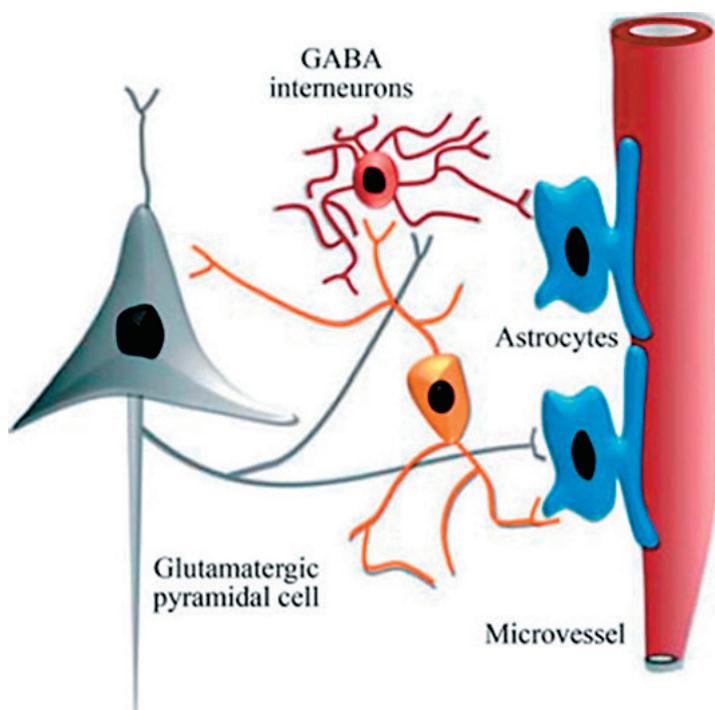


Рис. 5. Схема нейрососудистого сцепления в коре головного мозга, демонстрирующая связь функции пирамидных нервных клеток и сосудов, обеспечивающих их кислородом, благодаря нейротрансмиттерам тормозных интернейронов [24]

Fig. 5. Scheme of neurovascular coupling in the cerebral cortex, demonstrating the relationship between the function of pyramidal nerve cells and blood vessels that provide them with oxygen due to neurotransmitters of inhibitory interneurons [24]

пространены по всей коре и могут быть изучены *in vivo* с помощью МРС.

Так, Jorge Arrubla et al. (2017) провели исследование в когорте здоровых мужчин-добровольцев, в которой уровни глутамата измеряли в задней поясной коре с помощью ^1H -магнитно-резонансной спектроскопии при 3 Тл с одномоментной ЭЭГ-МРТ и DTI для поиска функциональных и микроструктурных коррелятов глутамата. Оказалось, что концентрация глутамата в задней поясной извили-

не значимо коррелирует со средним значением коэффициента диффузии. ФМРТ не выявил никакой связи между концентрацией глутамата и внутренней активностью сети состояния покоя. ЭЭГ же показала положительную корреляцию концентрации глутамата с электрическими потенциалами α -1 и отрицательную корреляцию с потенциалами α -2 и β -1 [25].

Есть и другие данные [26], что ГАМК отрицательно коррелирует со стимул-индуцированной

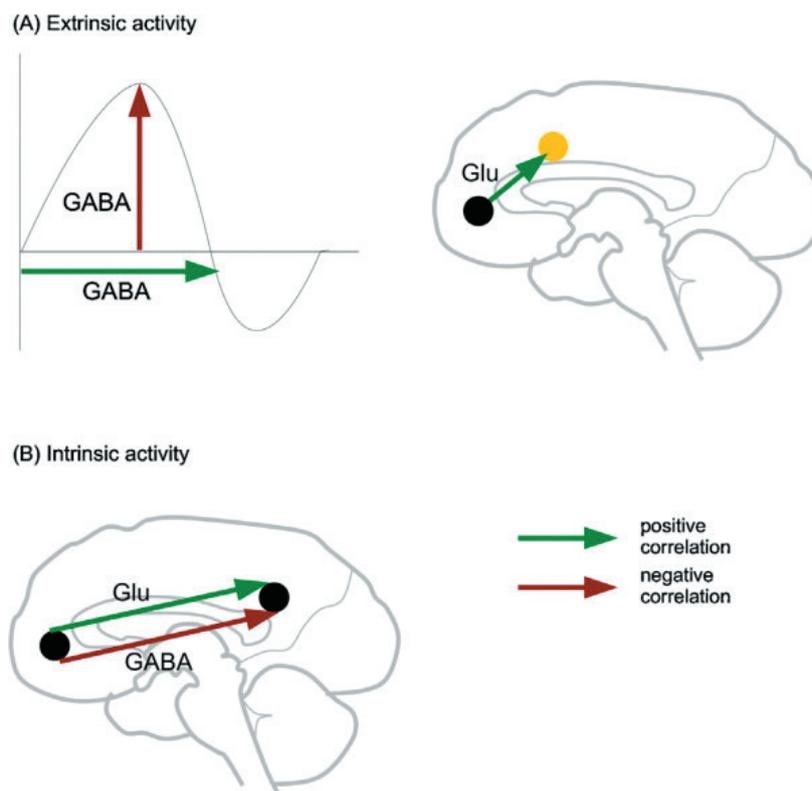


Рис. 6. Результаты последовательно обнаруженных корреляций уровня ГАМК и BOLD сигнала в разных областях мозга и при выполнении заданий. (А) Амплитуда BOLD-ответа, вызванного внешним стимулом, отрицательно коррелирует с региональными концентрациями ГАМК/GABA, в то время как ширина ответа BOLD положительно коррелирует с тем же медиатором. Концентрация глутамата (Glu) положительно коррелирует с индуцированным стимулом BOLD-ответом других областей мозга (а также с межрегиональной функциональной связностью при выполнении заданий). (В) Функциональная связь в состоянии покоя между регионами положительно коррелирует с концентрацией глутамата и отрицательно коррелирует с концентрацией ГАМК/GABA [25]

Fig. 6. Results of sequentially found correlations of the level of GABA and BOLD signal in different areas of the brain and when performing tasks. (A) The amplitude of the BOLD response evoked by an external stimulus is negative and correlates with regional GABA/GABA concentrations, while the width of the BOLD response is positively correlated with the same mediator. Glutamate (Glu) concentrations are positively correlated with stimulus-induced BOLD responses in other brain regions (as well as with interregional functional connectivity during tasks). (B) Resting-state functional connectivity between regions is positively correlated with glutamate concentration and negatively correlated with GABA/GABA concentration [25]

активностью в пределах одного региона мозга, а также положительно коррелирует с межрегиональными связями активности, как во время выполнения задач, так и в состоянии покоя. Эти выводы получены, в том числе, при исследовании людей с психическими расстройствами (рис. 6).

Комбинация фМРТ-МРС у здоровых людей продемонстрировала, что концентрация глутамата в передней поясной извилине коррелирует с уровнем BOLD-сигнала в состоянии покоя в том же регионе. Напротив, такой связи нет, если проводить исследование в состоянии прицельной активации данного региона мозга [27]. При проведении фМРТ-МРС у пациентов с тревожными расстройствами [28] обнаружена корреляция высоких показателей ГАМК с активацией правой миндалины и снижением связанности между миндалевидным телом и вентромедиальной префронтальной корой. Исходные уровни ГАМК в дорсальной передней части поясной извилины соотносили с показателем восстановления страха, определяемым изменениями проводимости кожи — реакции, зависящей от уровня кислорода в крови (рис. 7).

Другим примером исследования ГАМК в сочетании с фМРТ является работа по изучению концентрации ГАМК в области островка, связанной

с interoceptивным осознанием, у пациентов с депрессивным синдромом [29, 30].

Обсуждение

Трудность поиска различий в концентрациях глутамата и ГАМК между пациентами с депрессией и контрольной группой может быть связана с конкретной методикой МРС, которая используется в отдельных исследованиях. Например, известно, что значения ГАМК, полученные с помощью методики спектрального редактирования, содержат загрязняющие сигналы от макромолекул, вклад которых в измерения ГАМК с коротким временем эхо-сигнала неизвестен. Тем не менее, определена очень значимая корреляция между уровнями ГАМК в затылке, измеренными с помощью SPECIAL и более традиционным методом спектрального редактирования, что указывает на возможность использования и дальнейшего изучения преимуществ различных технологий обработки спектральных данных [11].

С развитием технологий МРТ и появлением сверхвысокопольных томографов (7Тл) повысилась точность количественного определения метаболитов при МРС, надежность и стабильность спектроскопических наблюдений с коротким

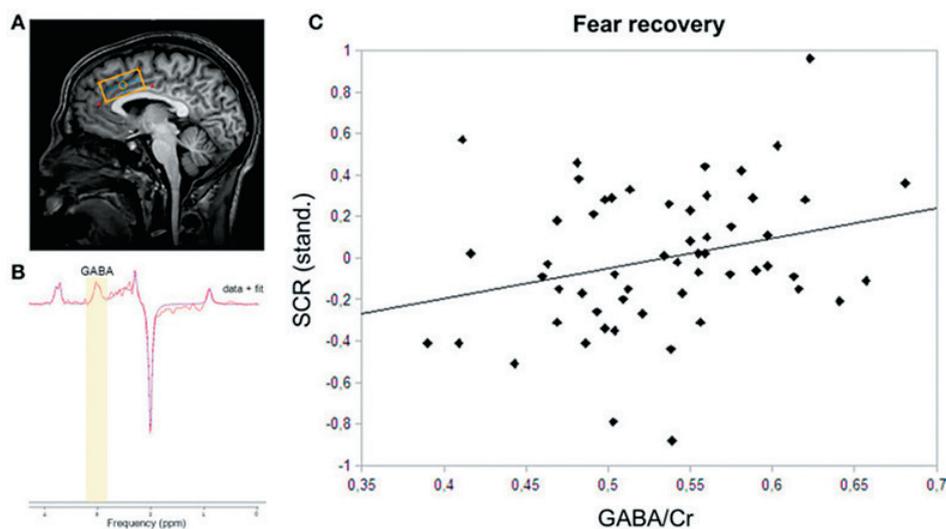


Рис. 7. Результаты фМРТ-МРС у пациентов с тревожными расстройствами. (А) Воксель $40 \times 20 \times 20 \text{ мм}^3$ установлен в дорсальных отделах передней поясной извилины. (В) Пик ГАМК на спектре с аппроксимацией. (С) График корреляции концентрации ГАМК и реакции кожи на проводимость ($r_s = 0,28$; $P = 0,04$) [28]

Figure 7. Results of fMRI-MRS in patients with anxiety disorders. (A) A $40 \times 20 \times 20 \text{ mm}^3$ voxel is placed in the dorsal regions of the anterior cingulate gyrus. (B) GABA peak in the spectrum with approximation. (C) Correlation plot of GABA concentration and skin response to conductance ($r_s = 0.28$; $P = 0.04$) [28]

эхо-временем (TE), которые используются для проведения функциональной МРС (фМРС). ФМРС дает представление о метаболитах, участвующих в нейроэнергетике (например, лактат, глюкоза или β -гидроксibuтират) и нейротрансмиссии (например, γ -аминомасляная кислота или объединенные глутамат и глутамин), связанных с нагрузкой и состоянием покоя. Сочетание измерений фМРС с фМРТ важно не только для понимания нормальной функции мозга, но и приобретает клиническое значение для обнаружения биомаркеров неврологических и нервно-психических расстройств [31].

Некоторые исследования обнаружили снижение содержания серого вещества в определенных областях мозга при депрессии, при этом затылочная кора обычно не вовлекается в этот процесс [32]. Другие исследования сравнили объем серого вещества пациентов с депрессией и контрольной группы, используя морфометрию на основе вокселей, и не обнаружили подобных различий [13]. Хотя сообщалось о более высоких уровнях ГАМК в корковом сером веществе по сравнению с белым веществом, Hasler et al. (2007) не обнаружили корреляции между концентрацией ГАМК и долей серого вещества в вокселе. Складывается впечатление, что использование объема серого вещества в вокселе в качестве коварианты при сравнении данных МРС пациентов с депрессией и контрольной группы является до сих пор не до конца обоснованным.

В интерпретации данных МРС следует учитывать, что уровень нейромедиаторов может изменяться вторично на фоне нейродегенеративных и других структурных особенностей нервной ткани, включенной в исследуемый воксель. Так, гистопатологические изменения при больших депрессивных расстройствах, в том числе снижение числа префронтальных глиальных клеток, их плотности и генных продуктов, могут лежать в основе снижения концентраций Glx, обнаруженного в большинстве МРС исследований [33-40]. Большая часть пула ГАМК находится в ГАМКергических нейронах [41]. В посмертных исследованиях биполярного расстройства сообщалось о снижении плотности ГАМКергических нейронов в передней поясной коре [42], что может проявляться на МРС в виде снижения концентрации ГАМК. Кроме того, в экспериментах на животных было показано, что концентрация ГАМК в головном мозге может снижаться под воздействием стресса или эмоционального напряжения, которые могут быть вызваны самой процедурой исследования, требующей от пациента концентрации и эмоционального включения. Это необходимо учитывать при проведении МРС и последующем анализе полученных данных, которые

должны всегда носить относительный характер, т.е. быть нормированы на изменения во времени и/или на групповые различия.

Другой трудностью агрегации и системного анализа результатов МРС исследований депрессий является неоднородность выборки пациентов с различными видами депрессивных расстройств в каждой из работ. Действительно, депрессивные расстройства включают в себя отличающиеся по степени тяжести и клинической симптоматике состояния, которые до настоящего времени плохо систематизированы.

Исследования мультимодальной визуализации ГАМК и глутамата (в комбинации с фМРТ, ЭЭГ, ДТИ) еще только развиваются, но уже сейчас намечаются наиболее потенциально значимые направления работ на будущее. Большую проблему представляет собой смесь типов тканей в пределах больших вокселей, которые необходимо использовать при МРС. Другой проблемой является длительность эксперимента, которая увеличивается с применением дополнительных методик и ограничена возможностями пациента продолжительно находиться в сканере. Пока остаются нерешенными вопросы и о том, как лучше всего интерпретировать результаты функциональной и биохимической визуализации. Будущие исследования должны помочь решить эти и многие другие вопросы, закрепляя вклад мультимодальных методов визуализации, которые могут привнести новые фундаментальные и прикладные знания в неврологию и психиатрию. Это тем более актуально с учетом того, что использование мультимодальной визуализации у пациентов с психическими расстройствами может иметь потенциальное диагностическое и терапевтическое значение. Известно, что в механизмах действия антидепрессантов определенную роль играют воздействия на глутаматергическую и ГАМКергическую функции [43, 44]. Изучается эффективность перорального приема натуральной или синтетической ГАМК для улучшения сна и стрессоустойчивости, которая также может быть исследована с помощью нейробиохимических и функциональных методов визуализации [45]. Результаты мультимодальных исследований с использованием МРС в итоге могут оказаться актуальными для обоснованной разработки более эффективных не только терапевтических средств, но и инструментов нейробио-управления, направленных на лечение депрессии.

Заключение

В настоящее время существует достаточно обоснованная теоретическая база использования МРС

для изучения нейрхимических отклонений в головном мозге человека при депрессивных расстройствах, основанная на нейрофизиологических и патогистологических исследованиях людей и животных. В большинстве спектроскопических работ показано значимое снижение концентраций Glx и ГАМК при депрессиях, что согласуется с результатами посмертного гистопатологического анализа.

Несомненно, необходимы дальнейшие многофакторные исследования для определения анатомической и клинической специфики изменений уровней Glx и ГАМК, которые обнаруживаются у депрессивных пациентов. Продольные необходимы для оценки взаимосвязи между отклонениями концентрации Glx и ГАМК при МРС и динамикой симптомов депрессии. Наконец, актуальны поиски других подходов для установления специфических клеточных процессов, лежащих в основе нарушений уровней Glx и ГАМК, наблюдаемых при депрессии. В этом аспекте, прежде всего, стоит рассмотреть комбинации МРС с другими современными количественными микроструктурными методами МРТ, такими как: ФМРТ, ЭЭГ, DTI, картирование макромолекулярной протонной фракции.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgments

Авторы благодарят Российский научный фонд (Проект № 21-15-00209) за финансовую поддержку этой работы, а также Министерство науки и высшего образования РФ за доступ к оборудованию. / (Project No. 21-15-00209) for financial support of this work, as well as the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for access to equipment.

Список литературы / References

1. Taylor M, Bhagwagar Z, Cowen PJ et al. GABA and mood disorders. *Psychol Med.* 2003; 33(3):387-393. DOI: 10.1017/s0033291702006876
2. Sanacora G, Zarate CA, Krystal JH et al. Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nat Rev Drug Discov.* 2008; 7(5):426-437. DOI: 10.1038/nrd2462
3. Sanacora G. Cortical inhibition, gamma-aminobutyric acid, and major depression: there is plenty of smoke but is there fire? *Biol Psychiatry.* 2010; 67(5):397-398. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.01.003
4. Yüksel C, Öngür D. Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate-related abnormalities in

mood disorders. *Biol Psychiatry.* 2010; 68(9):785-794. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.06.016

5. Sanacora G, Mason GF, Rothman DL et al. Reduced cortical gamma-aminobutyric acid levels in depressed patients determined by proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry.* 1999; 56(11):1043-1047. DOI: 10.1001/archpsyc.56.11.1043

6. Hasler G, van der Veen JW, Tumonis T et al. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry.* 2007; 64(2):193-200. DOI: 10.1001/archpsyc.64.2.193

7. Semenova NA, Menshchikov PE, Manzhurtsev AV, et al. Dynamics of intravital concentration of amino acid metabolites in human brain in post-traumatic period. *Proceedings of the Academy of Sciences.* 2019; 484(2):238–242. In Russian [Семенова Н.А., Меньщиков П.Е., Манжурцев А.В. и др. Динамика прижизненной концентрации метаболитов аминокислот в головном мозге человека в посттравматическом периоде. Доклады Академии наук. 2019; 484(2):238–242]. DOI: 10.31857/S0869-56524842238-242

8. Perfilova VN, Borodkina LE. Participation of gamma-amino-butyric-ergic system in the regulation of cerebral blood flow. *Bulletin of the russian military medical academy.* 2014; 1(45):203-211. In Russian [Перфилова В.Н., Бородкина Л.Е. Участие гамма-аминомасляно-кислотно-ергической системы в регуляции мозгового кровообращения. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2014; 1(45):203-211].

9. Semenova NA, Manzhurtsev AV, Menshchikov PE et al. Magnetic resonance spectroscopy: non-invasive studies of human brain metabolism in normal and pathological conditions. *Progress in physiological science.* 2019; 50(1):58–74. In Russian [Семенова Н.А., Манжурцев А.В., Меньщиков П.Е. и др. Магнитно-резонансная спектроскопия: неинвазивные исследования метаболизма мозга человека в норме и патологии. Успехи физиологических наук. 2019; 50(1):58–74]. DOI: 10.1134/S0301179819010107

10. Menshchikov PE, Semenova NA, Akhadov TA et al. An increase in cerebral γ -amino butyric acid concentration in children with mild traumatic brain injury in the acute phase: 1h mrs study. *Biophysics* 2017;62(6):1221–1231. In Russian [Меньщиков П.Е., Семенова Н.А., Ахадов Т.А. и др.. Рост церебральной концентрации γ -аминомасляной кислоты у детей с легкой черепно-мозговой травмой в остром периоде по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии. Биофизика. 2017;62(6):1221–1231].

11. Near J, Andersson J, Maron E et al. Unedited in vivo detection and quantification of γ -aminobutyric acid in the occipital cortex using short-TE MRS at 3 T. *NMR Biomed.* 2013; 26(11):1353-1362. DOI: 10.1002/nbm.2960

12. Bell CC. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 1994; 272(10):828. DOI: 10.1001/JAMA.1994.03520100096046
13. Godlewska BR, Near J, Cowen PJ. Neurochemistry of major depression: a study using magnetic resonance spectroscopy. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015; 232(3):501-507. DOI: 10.1007/s00213-014-3687-y
14. Harvey BH, Joubert C, du Preez JL et al. Effect of chronic N-acetyl cysteine administration on oxidative status in the presence and absence of induced oxidative stress in rat striatum. *Neurochem Res*. 2008; 33(3):508-517. DOI: 10.1007/s11064-007-9466-y
15. Altamura C, Maes M, Dai J et al. Plasma concentrations of excitatory amino acids, serine, glycine, taurine and histidine in major depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1995; 5 Suppl:71-75. DOI: 10.1016/0924-977x(95)00033-1
16. Shungu DC. N-acetylcysteine for the treatment of glutathione deficiency and oxidative stress in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2012; 71(11):937-938. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.03.025
17. Godlewska BR, Yip SW, Near J et al. Cortical glutathione levels in young people with bipolar disorder: a pilot study using magnetic resonance spectroscopy. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014; 231(2):327-332. DOI: 10.1007/s00213-013-3244-0
18. Lagopoulos J, Hermens DF, Tobias-Webb J et al. In vivo glutathione levels in young persons with bipolar disorder: a magnetic resonance spectroscopy study. *J Psychiatr Res*. 2013; 47(3):412-417. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2012.12.006
19. Gawryluk JR, Mazerolle EL, Brewer KD et al. Investigation of fMRI activation in the internal capsule. *BMC Neurosci*. 2011; 12:56. DOI: 10.1186/1471-2202-12-56
20. Sanacora G, Gueorguieva R, Epperson CN et al. Subtype-specific alterations of gamma-aminobutyric acid and glutamate in patients with major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61(7):705-713. DOI: 10.1001/archpsyc.61.7.705
21. Walter H, Berger M, Schnell K. Neuropsychotherapy: conceptual, empirical and neuroethical issues. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009; 259 Suppl 2:S173-182. DOI: 10.1007/s00406-009-0058-5
22. Murrrough JW, Mao X, Collins KA et al. Increased ventricular lactate in chronic fatigue syndrome measured by 1H MRS imaging at 3.0 T. II: comparison with major depressive disorder. *NMR Biomed*. 2010; 23(6):643-650. DOI: 10.1002/nbm.1512
23. Price RB, Shungu DC, Mao X et al. Amino acid neurotransmitters assessed by proton magnetic resonance spectroscopy: relationship to treatment resistance in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2009; 65(9):792-800. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.10.025
24. Lecrux C, Hamel E. Neuronal networks and mediators of cortical neurovascular coupling responses in normal and altered brain states. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2016; 371(1705):20150350. DOI: 10.1098/rstb.2015.0350
25. Arrubla J, Farrher E, Striesselmann J et al. Microstructural and functional correlates of glutamate concentration in the posterior cingulate cortex. *J Neurosci Res*. 2017; 95(9):1796-1808. DOI: 10.1002/jnr.24010
26. Duncan NW, Wiebking C, Northoff G. Associations of regional GABA and glutamate with intrinsic and extrinsic neural activity in humans—a review of multimodal imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014; 47:36-52. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.07.016
27. Enzi B, Duncan NW, Kaufmann J et al. Glutamate modulates resting state activity in the perigenual anterior cingulate cortex — a combined fMRI-MRS study. *Neuroscience*. 2012 ; 227:102-109. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.09.039
28. Levar N, van Leeuwen JMC, Puts NAJ et al. GABA Concentrations in the Anterior Cingulate Cortex Are Associated with Fear Network Function and Fear Recovery in Humans. *Front Hum Neurosci*. 2017; 11:202. DOI: 10.3389/fnhum.2017.00202
29. Wiebking C, Duncan NW, Tiret B et al. GABA in the insula — a predictor of the neural response to interoceptive awareness. *Neuroimage*. 2014; 86:10-18. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.042
30. Wiebking C, Bauer A, de Greck M et al. Abnormal body perception and neural activity in the insula in depression: an fMRI study of the depressed “material me”. *World J Biol Psychiatry*. 2010; 11(3):538-549. DOI: 10.3109/15622970903563794
31. Koush Y, Rothman DL, Behar KL et al. Human brain functional MRS reveals interplay of metabolites implicated in neurotransmission and neuroenergetics. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2022; 42(6):911-934. DOI: 10.1177/0271678X221076570
32. Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet*. 2012; 379(9820):1045-1055. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60602-8.
33. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry*. 1999; 45(9):1085-1098. DOI: 10.1016/s0006-3223(99)00041-4
34. Ongür D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95(22):13290-13295. DOI: 10.1073/pnas.95.22.13290
35. Bowley MP, Drevets WC, Ongür D et al. Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2002; 52(5):404-412. DOI: 10.1016/s0006-3223(02)01404-x
36. Cotter DR, Pariante CM, Everall IP. Glial cell abnormalities in major psychiatric disorders: the evidence

and implications. *Brain Res Bull.* 2001; 55(5):585-595. DOI: 10.1016/s0361-9230(01)00527-5

37. Cotter D, Mackay D, Landau S et al. Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2001; 58(6):545-553. DOI: 10.1001/archpsyc.58.6.545

38. Cotter D, Mackay D, Chana G et al. Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder. *Cereb Cortex.* 2002; 12(4):386-394. DOI: 10.1093/cercor/12.4.386

39. Uranova N, Orlovskaya D, Vikhreva O et al. Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness. *Brain Res Bull.* 2001; 55(5):597-610. DOI: 10.1016/s0361-9230(01)00528-7

40. Uranova N, Orlovskaya D, Vikhreva O et al. Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness. *Brain Res Bull.* 2001; 55(5):597-610. DOI: 10.1016/s0361-9230(01)00528-7

41. Petroff OA. GABA and glutamate in the human brain. *Neuroscientist.* 2002; 8(6):562-573. DOI: 10.1177/1073858402238515

42. Benes FM, Todtenkopf MS, Logiotatos P et al. Glutamate decarboxylase(65)-immunoreactive terminals in cingulate and prefrontal cortices of schizophrenic and bipolar brain. *J Chem Neuroanat.* 2000; 20(3-4):259-269. DOI: 10.1016/s0891-0618(00)00105-8

43. Zarate CA Jr, Du J, Quiroz J et al. Regulation of cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of mood disorders: role of the glutamatergic system. *Ann N Y Acad Sci.* 2003; 1003:273-291. DOI: 10.1196/annals.1300.017

44. Skolnick, Phil. Beyond monoamine-based therapies: clues to new approaches. *The Journal of clinical psychiatry.* 2002; 63(2):19-23.

45. Hepsomali P, Groeger JA, Nishihira J et al. Effects of Oral Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Administration on Stress and Sleep in Humans: A Systematic Review. *Front Neurosci.* 2020; 14:923. DOI: 10.3389/fnins.2020.00923

Информация об авторах:

Коростышевская Александра Михайловна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующий отделением медицинской диагностики, ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН;

Савелов Андрей Александрович, к.ф.м.н., старший научный сотрудник, ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН;

Абрамова Виктория Дмитриевна, младший научный сотрудник, ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН, аспирант факультета естественных наук, кафедра физиологии человека и животных, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»;

Штарк Марк Борисович, д.б.н., профессор, академик РАН, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины».

Author information:

Aleksandra M. Korostyshevskaya, M.D., Leading Researcher, Head of the Department of Medical Diagnostics, International tomography center, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences;

Andrey A. Savelov, Ph.D., Senior Researcher, International tomography center, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences;

Victoria D. Abramova, research laboratory assistant, International tomography center, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; PhD student, Faculty of Natural Sciences, Novosibirsk National Research State University;

Mark B. Shtark, D.Sc., Professor, academician of the Russian Academy of Sciences, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine.