

© Коломеец Н.С. и др., 2022

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.89; 615.832.9; 615.851

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-6-15>

Дефицит перинеурональных олигодендроцитов сателлитов в слое 3 префронтальной коры при шизофрении

Наталья Степановна Коломеец, Виктор Михайлович Востриков, Наталья Александровна Уранова
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Наталья Степановна Коломеец, ns-kolomeets@mail.ru

Резюме

Обоснование: дефицит внутрикорковой миелинизации при шизофрении наиболее выражен в префронтальной коре и тесно связан с нарушением процессинга информации в мозге. Ранее мы показали снижение численной плотности (Nv) миелинизирующих олигодендроцитов (Ол) и кластеров олигодендроцитов (ОлК), образуемых их предшественниками, в 3-м и 5-м слоях поля 10 при шизофрении. Однако роль перинеурональных олигодендроцитов сателлитов (Сат-Ол) в патологии мозга человека на сегодня мало исследована. **Цель исследования:** оценить число Сат-Ол на пирамидный нейрон в слое 3 поля 10 префронтальной коры при шизофрении по сравнению с контролем и исследовать корреляционные связи между числом Сат-Ол на нейрон и Nv Ол, а также Nv ОлК в норме и при шизофрении. **Материал и методы:** изучены образцы мозга префронтальной коры из коллекции лаборатории клинической нейроморфологии НЦПЗ РАМН. Определяли число Сат-Ол на нейрон в подслоях 3а, 3в и 3с слоя 3 в поле 10 префронтальной коры в контроле (20 случаев) и при шизофрении (20 случаев) на тех же срезах, которые ранее использовались для определения Nv Ол и Nv ОлК. **Результаты и заключение:** число Сат-Ол на пирамидный нейрон достоверно снижено во всех подслоях слоя 3 при шизофрении по сравнению с контролем (на 17 и 24% соответственно, $p < 0,01$). Не выявлено достоверных корреляций между числом Сат-Ол на нейрон и Nv Ол или Nv ОлК. Сравнение данных с результатами ранее проведенного аналогичного исследования в полях 39 и 40 нижней теменной коры свидетельствует о том, что изменения числа Сат-Ол на нейрон и их корреляционных связей в различных областях коры могут быть связаны с особенностями функционирования соответствующих нейронных сетей в норме и при шизофрении.

Ключевые слова: префронтальная кора, олигодендроциты сателлиты, морфометрия, шизофрения

Для цитирования: Коломеец Н.С., Востриков В.М., Уранова Н.А. Дефицит перинеурональных олигодендроцитов сателлитов в слое 3 префронтальной коры при шизофрении. *Психиатрия*. 2022;20(3):6–15. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-6-15>

RESEARCH

UDC 616.89; 615.832.9; 615.851

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-6-15>

Deficit of Perineuronal Satellite Oligodendrocytes in Layer 3 of the Prefrontal Cortex in Schizophrenia

Natalya S. Kolomeets, Viktor M. Vostrikov, Natalya A. Uranova
FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Natalya S. Kolomeets, ns-kolomeets@mail.ru

Summary

Background: impaired intracortical myelination most pronounced in prefrontal cortex is tightly linked to inadequate information processing in schizophrenia. Previously we reported a significant decrease in the numerical density (Nv) of oligodendrocytes (Ol) and oligodendrocyte clusters (OlC) in layers 3 and 5 of the prefrontal cortex, Brodmann area 10 (BA10) in schizophrenia. To date there are few studies on the possible role of perineuronal oligodendrocyte satellites (Sat-Ol) in human brain pathology. **Aim of the study:** to estimate the number of Sat-Ol per pyramidal neuron in layer 3 of BA10 in schizophrenia as compared to healthy controls and to evaluate the possible correlations between the number of Sat-Ol and NvOl or NvOlC in schizophrenia and normal controls. **Material and methods:** we investigated the number of Sat-Ol per pyramidal neuron in sublayers 3a, 3b and 3c of layer 3 of BA10 in schizophrenia ($n = 20$) as compared to healthy controls ($n = 20$) in the same section collection previously used for the study of the NvOl and NvOlC. **Results and conclusion:** we found a significant reduction in the number of Sat-Ol in schizophrenia as compared to the control group (17 and 24% resp., $p < 0.01$). There were no correlations between the number of Sat-Ol and the NvOl or NvOlC. The comparison of current data to similar findings from our previous studies in BA39 and BA40 of the inferior

parietal cortex indicates that specific features of oligodendrocyte alterations and their correlation patterns may be associated with specific activity-driven plasticity of corresponding networks in normal and schizophrenia brains.

Keywords: prefrontal cortex, oligodendrocyte satellites, morphometry, schizophrenia

For citation: Kolomeets N.S., Vostrikov V.M., Uranova N.A. Deficit of Perineuronal Satellite Oligodendrocytes in Layer 3 of the Prefrontal Cortex in Schizophrenia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2022;20(3):6–15. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-3-6-15>

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения миелинизации мозга при шизофрении включают дефицит внутрикоркового миелина и считаются одной из основных причин разрушений связей в мозге при этом заболевании [1, 2]. Миелиновые оболочки аксонов в коре мозга оказывают наиболее существенное влияние на скорость прохождения и синхронизацию потенциалов действия по нейронным сетям, поскольку регулируют конечный участок распространения сигнала внутри коры [2]. На сегодняшний день получены данные о том, что объем внутрикоркового миелина в полях коры тесно связан с их функциональной активностью. Об этом свидетельствуют результаты поведенческих тестов, а также данные функциональной магниторезонансной томографии мозга (фМРТ) в состоянии покоя [3, 4] и оценка тяжести когнитивных расстройств и/или основных симптомов при шизофрении [5, 6]. Показано, что направленность изменений объема внутрикоркового миелина в мозге пациентов может существенно различаться между полями коры, хотя дефицит миелинизации в префронтальной коре считается наиболее выраженным [2, 5, 6].

Развитие этого направления исследований сопровождалось возрастающим интересом к исследованиям миелинообразующих клеток олигодендроцитов (Ол) [7, 8]. Важно, что значительную часть популяции Ол (5–9%) в мозге человека представляют предшественники олигодендроцитов (ПОл) [9]. Эти клетки способны к пролиферации и дифференцировке. Они локализируются в ткани мозга в виде групп или кластеров из 2–8 тесно прилегающих клеток, что позволяет оценивать их число в мозге [10]. Именно ПОл на последней стадии дифференцировки образуют новые сегменты миелина, необходимые для модификаций миелиновых оболочек аксонов, лежащих в основе функционально-обусловленной пластичности межнейронных связей [11]. Ранее в нашей лаборатории были проведены исследования численной плотности (Nv) олигодендроцитов (Nv Ол) и кластеров олигодендроцитов (Nv ОлК) в двух областях ассоциативной коры: в слоях 3 и 5 поля 10 префронтальной коры [12, 13] и полей 39 и 40 нижней теменной коры [14–16]. Полученные данные свидетельствуют о выраженном снижении показателя плотности Nv Ол и Nv ОлК в слоях 3 и 5 поля 10 префронтальной коры при шизофрении [12, 13]. Однако в нижней теменной коре значимое уменьшение этих параметров наблюдалось только в подгруппе шизофрении с неполным осознанием болезни или его отсутствием в отличие от пациентов с сохранной критикой [14–16].

Роль третьего члена семейства олигодендроцитов — перинейронных сателлитов (Сат-Ол) —

в патологии мозга человека при психических заболеваниях на сегодня практически не исследована [17]. До недавнего времени считалось, что Сат-Ол ответственны исключительно за метаболическую и энергетическую поддержку нейронов [17, 18]. Однако результаты недавнего исследования показали, что Сат-Ол способны непосредственно воспринимать активность нейронов-хозяев и регулировать генерацию потенциалов действия нейронов, благодаря тому что активность нейрона вызывает в них K^{2+} -чувствительные калиевые токи внутреннего выпрямления [19]. Характеристики потенциалов действия нейронов имеют фундаментальное значение для проведения информации по нейронным сетям, что существенно влияет на процессинг информации в мозге. Более того, применение иммуоцитохимических подходов и специфических генетических маркеров позволили авторам показать, что Сат-Ол пирамидных нейронов коры в мозге животных могут участвовать в миелинизации близлежащих аксонов [19].

Впервые данные о дефиците сателлитов в мозге человека при шизофрении были получены в нашей лаборатории, и эти результаты также характеризуются некоторыми разночтениями, требующими дальнейших исследований. В частности, в слое 5 поля 10 был обнаружен выраженный дефицит Сат-Ол [20] при шизофрении по сравнению с контрольной группой, тогда как в полях 39 и 40 снижение числа Сат-Ол на нейрон было статистически значимым только для подгруппы случаев шизофрении со сниженным (но не с сохранным) инсайтом [15, 21]. В этих работах мы также придавали большое значение исследованию возможных корреляционных связей между числом Сат-Ол на нейрон и количеством других клеток семейства олигодендроцитов, поскольку исследования особенностей экспрессии генов в этих клетках позволили получить прямые доказательства того, что как зрелые миелинизирующие Ол, так и Сат-Ол являются потомками олигодендроцитов-прогениторов [22]. Особенность использованного нами методического подхода заключалась в том, что все три типа клеток, включая миелинизирующие Ол и кластеры Ол, изучались последовательно на одних и тех же срезах, что и определило информативность проведенного нами корреляционного анализа, также обнаружившего существенные различия между исследованными полями коры. Мощные положительные корреляции ($0,9 \leq R \leq 0,66$) между числом Сат-Ол на нейрон и Nv кластеров олигодендроцитов были обнаружены в слое 3 поля 39 (но не в поле 40) как в контроле, так и при шизофрении [21]. Интересно, что в полях 10 и 40 (но не в поле 39) Nv ОлК достоверно

Таблица 1. Характеристика основной и контрольной групп
Table 1. Demographic and clinical data of main and control groups

Показатель/Feature	Контрольная группа/ Control group (n = 20)	Группа шизофрении/ Schizophrenia group (n = 20)
Возраст, годы/Age, years	55,75 ± 17,4	58,35 ± 18,32
Пол, ж/м/Gender, f/m	11/9	10/10
Посмертный интервал, часы/Postmortem interval, hours	5,52 ± 1,0	7,77 ± 5,8
Время фиксации в формалине, месяц/Formalin fixation time, months	1,35 ± 0,42	1,22 ± 0,28
Возраст к началу заболевания, годы/Age at illness onset, years	NA	29,1 ± 12,7
Длительность заболевания, годы/Duration of illness, years	NA	29,3 ± 11,3
Хлорпромазиновый эквивалент, мг/Chlorpromazine equivalents, mg	NA	295,3 ± 288,7

Примечание: временные показатели даны как M ± SD.
 Note: timing data presented as M ± SD.

коррелировало только с Nv Ол, но не с числом Cat-Ол на нейрон [16, 23].

Таким образом, хотя префронтальная и нижняя теменная кора относятся к ключевым структурам лобно-теменной когнитивной сети [24] и дефолтной сети [25], а их дисфункции при шизофрении многократно подтверждены [26], нами были выявлены существенные различия как в изменениях числа Cat-Ол на нейрон, так и в картине их корреляционных связей с другими клетками семейства олигодендроцитов в трех изученных полях этих областей коры. Однако картина остается неполной, поскольку число Cat-Ол на пирамидный нейрон в слое 3 поля 10 префронтальной коры до сих пор оставалось неисследованным.

Целью настоящей работы было определить число Cat-Ол на пирамидный нейрон в подслоях 3а, 3в и 3с слоя 3 поля 10 префронтальной коры в контроле и при шизофрении и исследовать корреляционные взаимосвязи между числом Cat-Ол на нейрон и Nv ОЛ, а также Nv ОЛК в соответствующих подслоях слоя 3 в норме и при шизофрении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Демографическая и клиническая характеристика образцов мозга

В настоящей работе были использованы те же срезы поля 10 префронтальной коры из мозга больных шизофренией и контрольных образцов психически здоровых, на которых ранее определяли Nv олигодендроцитов и Nv кластеров олигодендроцитов [12, 13, 23]. Образцы мозга поля 10 префронтальной коры, с которых были получены срезы, принадлежат коллекции лаборатории клинической нейроморфологии НЦПЗ РАМН. Они были получены в процессе аутопсий, проводившихся в патолого-анатомических отделениях московских психиатрических больниц №1 и №15 и судебно-медицинского морга №2 (тема № 0508-2019-0031). Перед взятием материала было получено разрешение родственников на аутопсию и исследование.

Этические принципы

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол №724 от 18.01.2021)

и проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации 1964 г. и ее пересмотренного варианта 2013 г.

Ethic approval

All patients' parents signed the informed consent to take part in a study. The Protocol of study was approved by the Ethical Committee of Mental Health Research Centre (protocol #724 from 18.01.2021). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

В исследование было включено 20 случаев больных шизофренией (10 женщин и 10 мужчин) и 20 случаев без психической патологии (9 женщин и 11 мужчин). Клинико-демографические данные представлены в табл. 1.

Основными причинами смерти в группах сравнения были инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая недостаточность, пневмония, аневризма аорты, ТЭЛА. В исследование не включались случаи алкогольной и лекарственной зависимости, а также травм головного мозга. Диагноз психического заболевания в соответствии с критериями МКБ-10 был сформулирован прижизненно психиатрами: в 15 случаях была диагностирована параноидная шизофрения (F20.00), в двух — кататоническая шизофрения (F20.20), в трех — недифференцированная (F20.30). Сведения о возрасте начала заболевания, длительности заболевания и нейролептической терапии были получены из историй болезни. Для учета возможного влияния нейролептической терапии (пациенты получали как типичные, так и атипичные нейролептики) на исследуемый показатель использовали хлорпромазиновый эквивалент, который рассчитывался по показателям фармакотерапии за последний месяц [27].

Обработка ткани

Поле 10 идентифицировали по известным макроскопическим ориентирам, описанным в 1909 г. К. Brodmann. Тканевые блоки толщиной 1 см вырезали из наиболее ростральной части верхней фронтальной извилины (superior frontal gyrus) на дорсальной поверхности левого полушария мозга. Блоки фиксировали в 4% растворе параформальдегида на 0,1 М фосфатном буфере (pH 7,4) и заливали в парафин.

Из каждого блока получали по 200 срезов (20 мкм), затем из каждых 20 срезов случайным систематическим отбором выбирали один срез. Для морфометрического исследования для каждого случая использовали 10 срезов, окрашенных по Нисслию (крезиловым фиолетовым) и лакселевым синим. Толщина срезов после гистологической обработки варьировалась в пределах от 14 до 16 мкм. Случаи были закодированы, морфометрическое исследование проводилось вслепую.

Морфометрическое исследование

Срезы изучали в световом микроскопе Carl Zeiss Axio Imager M1 (Австрия) с интегрированной компьютерной системой AxioVision. Слой 3 поля 10 префронтальной коры, так же как и три его подслоя (a, b, c), идентифицировали по цитоархитектоническим критериям, основным из которых было наличие пирамидных нейронов. Пирамидные нейроны можно легко идентифицировать по треугольной форме их тела с интенсивно окрашенной цитоплазмой и крупным овальным ядром с отчетливым ядрышком, а также по наличию апикального дендрита. Олигодендроциты идентифицировали как клетки с узким ободком светлой цитоплазмы и маленькими (5–7 мкм в диаметре) округлыми или овальными ядрами, заполненными компактным хроматином. В качестве перинеурональных сателлитов учитывали олигодендроциты, тесно прилежащие к телу нейрона (расстояние менее 5 мкм). Подсчитывали все пирамидные нейроны с идентифицируемым ядрышком и все олигодендроциты сателлиты на этих нейронах внутри рамки 340 × 250 мкм. На каждый срез случайным систематическим образом выбирались 10–15 таких полей. Затем оценивали число сателлитов на нейрон. Среднее число подсчитанных пирамидных нейронов на случай составляло 200 клеток (по 4000 клеток для групп контроля и шизофрении).

Статистический анализ

Для статистического анализа полученных данных использовали пакет Statistica Version 7 for Windows, Stat Soft Inc., Tulsa, USA. Нормальность распределения и гомогенность дисперсий для исследуемых параметров, а также для демографических и патологоанатомических характеристик материала, тестировали с использованием критерия Колмогорова–Смирнова и Levene-теста.

Группы сравнения не различались достоверно по возрасту, постмортальному интервалу (ПМИ) и времени хранения образцов в формалине (ANOVA, $p \geq 0,35$). Корреляционный анализ также не выявил значимых эффектов возраста и времени хранения образцов в формалине на число Сат-Ол на один нейрон в группах сравнения ($p \geq 0,27$). Однако в группе контроля обнаружена значимая отрицательная ($R = -0,58$, $p = 0,007$) корреляция между числом Сат-Ол на нейрон в подслое 3в и длительностью постмортального интервала (ПМИ). Кроме того, известно, что миелинизация серого вещества коры достигает плато в четвертой декаде жизни, затем следует быстрое снижение в пятой декаде [2]. Соответственно, группы сравнения

были разделены по возрасту на две подгруппы (возраст \leq 50 лет). Для сравнения числа Сат-Ол в норме и при шизофрении использовали двухфакторный дисперсионный анализ (MANCOVA) с диагнозом (контрольная группа и группа шизофрении) и возрастом (возраст \leq 50 лет) в качестве независимых переменных, а также с ПМИ в качестве ковариаты с последующими апостериорными попарными сравнениями изучаемых групп (тест Дункана).

Для выявления корреляционных связей между числом Сат-Ол на нейрон и Nv олигодендроцитов или кластеров олигодендроцитов в исследованных подслоях слоя 3 использовали данные по Nv Ол и Nv ОлК, полученные ранее на тех же срезах [12, 13, 26]. Корреляционный анализ использовали также для выявления возможных зависимостей между исследованным параметром и продолжительностью заболевания, возрастом к началу заболевания и интенсивностью нейролептической терапии в группе шизофрении.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Число Сат-Ол на нейрон

Выявлено достоверное влияние диагноза на число Сат-Ол на нейрон [$F(3,33) = 4,5$; $p < 0,01$] во всех исследованных подслоях поля 10. Влияния возраста или взаимодействия диагноза и возраста на параметр не обнаружено ни в одном из изученных подслоев слоя 3 поля 10 [$F(1,39) \leq 0,9$; $p \geq 0,35$]. При шизофрении число Сат-Ол на нейрон достоверно снижено (тест Дункана) в подслоях 3а (–24%, $p = 0,01$), 3b (–20%, $p = 0,017$) и 3с (–18%, $p = 0,038$) слоя 3 (рис. 1).

Корреляционный анализ

Достоверных корреляций между числом Сат-Ол на нейрон и NvОл или Nv ОлК не выявлено ни в контрольной группе ($R \leq 0,38$, $p \geq 0,5$), ни в группе шизофрении ($R \leq 0,46$, $p \geq 0,04$). В группе шизофрении число Сат-Ол не коррелировало значимо с длительностью болезни ($R \leq 0,095$, $p \geq 0,7$) и возрастом начала заболевания ($R \leq 0,2$, $p \geq 0,37$).

Влияние потенциальных факторов ошибок

Корреляционный анализ не выявил значимых влияний возраста на момент смерти и времени хранения образцов в формалине на число Сат-Ол на нейрон в обеих группах сравнения ($p \geq 0,27$). В группе шизофрении число Сат-Ол на нейрон не коррелировало с хлорпромазиновым эквивалентом ($p \geq 0,27$). В группе контрольных образцов обнаружена значимая отрицательная ($R = -0,58$, $p = 0,007$) корреляция между числом Сат-Ол на нейрон в подслое 3в и ПМИ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о достоверном снижении (17–24%) показателя численности Сат-Ол на пирамидный нейрон в подслоях 3а, 3в и 3с слоя 3 поля 10 префронтальной коры в мозге больных шизофренией по сравнению с контрольной группой.

Ранее на этом же материале было показано достоверное уменьшение числа Сат-Ол на пирамидных нейронах в слое 5 поля 10 префронтальной коры [20]. По данным наших предыдущих работ, число Сат-Ол на нейрон было также снижено при шизофрении по сравнению с контролем в трех подслоях 3 слоя 3 поля 39 и 40 и в 5-м слое поля 39 нижней теменной коры из коллекции, предоставленной медицинским научно-исследовательским институтом Stanley (США) [15, 21].

Наши данные впервые представляют важные свидетельства дефицита Сат-Ол в двух областях гетеромодальной ассоциативной коры, дорсальной префронтальной и нижней теменной, дисфункцию которых принято рассматривать как важное звено в патофизиологии шизофрении [24–26]. Следует отметить, что до сих пор количественные исследования клеток семейства олигодендроцитов при шизофрении были сосредоточены в основном на миелинизирующих Ол и их кластерах, поскольку интерес был обусловлен многочисленными данными нейровизуализационных и молекулярно-генетических исследований о нарушении миелинизации в мозге пациентов при этом заболевании. Что касается сателлитов, они длительное время рассматривались как важный компонент перинейронального глиального

синцитиума, который образуется вокруг тел нейронов тесно сочлененными посредством tight junctions телами олигодендроцитов и астроцитов и осуществляет метаболическую поддержку нейронов [17, 18]. Так, например, Сат-Ол экспрессируют глиоспецифический фермент для синтеза L-серина (3-фосфоглицерат дегидрогеназа, ФГДГ), который, в свою очередь, является субстратом для синтеза белков и других биомолекул, включая глицин, L-цистеин, фосфатидилсерин, D-серин [18, 28]. Поскольку такие аминокислоты, как глицин и L-серин, способны поддерживать дифференцировку и выживание культивируемых нейронов [29], предполагается, что экспрессия ФГДГ в Сат-Ол может таким же образом воздействовать на состояние нейронов, сателлитами которых они являются [29, 30]. Сат-Ол экспрессируют также фермент для синтеза креатина (ГАМТ, S-аденозил-L-метионин: N-гуанидиноацетат метилтрансфераза), участвуя тем самым в работе фосфо-креатиновой челночной системы, ключевого звена в энергоснабжении мозга [30]. Таким образом, хотя метаболическая поддержка нейронов и не является уникальным свойством Сат-Ол, ее недостаточность при дефиците Сат-Ол может быть тесно связана с известными нарушениями структуры нейронов в префронтальной коре.

Однако такая связь кажется проблематичной, учитывая результаты исследований размеров и структуры нейронов в префронтальной коре головного мозга при шизофрении. Так, выраженное уменьшение размеров сомы [31, 32] и дендритного дерева [33, 34] описано только для пирамидных нейронов слоя 3 префронтальной коры при шизофрении, тогда как в слое 5 изменения намного менее выражены и касаются только размеров дендритного дерева [35, 36], но не тела пирамидных нейронов [31] при этом заболевании. Однако, по нашим данным, для слоя 5 поля 10 префронтальной коры при шизофрении характерно даже более выраженное (–39%) по сравнению со слоем 3 снижение числа Сат-Ол на нейрон [20]. Что касается нижней теменной коры, то исследование, проведенное другими авторами (на срезах, использованных затем в нашем исследовании по определению числа Сат-Ол на нейрон), не выявило изменений плотности или размеров пирамидных нейронов в 3-м и 5-м слоях поля 40 при шизофрении [37]. Однако, согласно нашим данным, число Сат-Ол на нейрон снижалось в этом поле коры во всех подслоях слоя 3 и не изменялось в слое 5 [15, 21].

С другой стороны, в нижней теменной коре статистически значимое уменьшение числа Сат-Ол на нейрон наблюдалось только в случаях шизофрении со сниженным (но не с сохранным) инсайтом [15, 21]. Эти данные позволяют предположить, что дефицит Сат-Ол пирамидных нейронов в поле 10 префронтальной коры может быть связан скорее с дисфункцией соответствующих нейронов и/или образуемых ими связей. Важнейшей функцией пирамидных нейронов префронтальной коры является их участие в процессинге информации в мозге, определяющую роль в котором играют

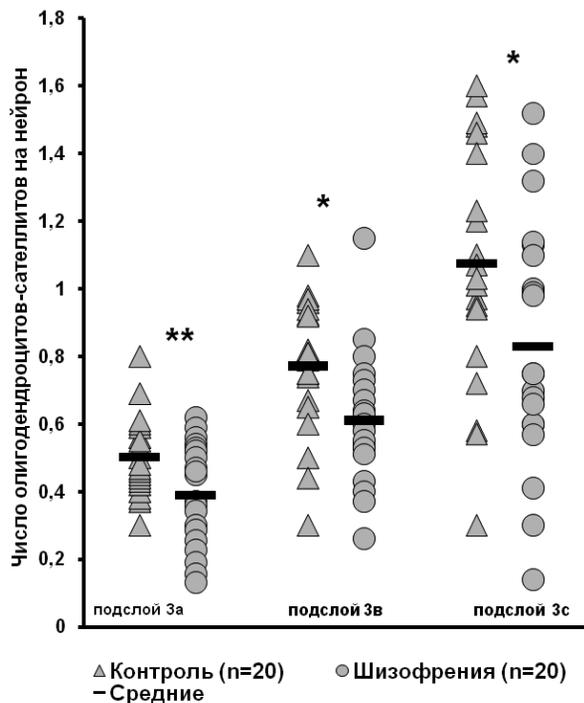


Рис. 1. Число сателлитов олигодендроцитов на пирамидный нейрон в подслоях 3а, 3в и 3с слоя 3 поля 10 префронтальной коры достоверно снижено при шизофрении по сравнению с контрольной группой (* — $p < 0,05$; ** — $p \leq 0,01$)

Fig. 1. The number of oligodendrocyte satellites per pyramidal neuron in sublayers 3a, 3b and 3c of layer 3 of BA 10 significantly decreased in the schizophrenia group as compared to the control group (* — $p < 0.05$; ** — $p \leq 0.01$)

взаимодействия между различными областями коры [38]. Пирамидные нейроны слоя 3 обеспечивают преимущественно прямые (локальные и ассоциативные) связи коры, тогда как слой 5 является важной частью трансталамического пути корково-корковых взаимодействий. Оба пути являются глутаматергическими, но различаются, по мнению ряда авторов, по типу функциональной активности нейронов, а также по их роли в обработке информации в коре [39]. Пирамидные нейроны слоя 3 практически не дают коллатералей к низшим моторным и сенсорным центрам, они оперируют в основном корковой информацией и осуществляют процессинг информации первого порядка [38]. Нарушения функционирования этих связей объясняют дефицитом рабочей памяти при шизофрении [40]. Аксоны пирамидных клеток слоя 5 иннервируют переднее и латеральное вентральные ядра таламуса, которые, в свою очередь, дают проекции к верхним слоям (слои 1–3а) префронтальной и других областей коры, где контактируют с апикальными дендритами пирамидных нейронов слоя 5 [39, 41]. Посредством трансталамического пути префронтальная кора получает также «инструкции» от сенсорных и моторных центров подкорки, и эта информация лежит в основе процессинга информации высшего порядка [39, 41]. Нарушения взаимодействий таламуса с корой рассматриваются рядом авторов как базис для различных клинических симптомов, а также для когнитивных, эмоциональных и социальных нарушений при шизофрении [42, 43].

В целом данные фМРТ свидетельствуют о снижении при шизофрении активности связей в лобно-теменной когнитивной сети и в дефолтной сети [24, 25]. Существенное подавление таламокортикальных связей в мозге больных шизофренией характерно как для префронтальной, так для нижней теменной коры [43], однако значимый дефицит Сат-Ол в полях 39 и 40 был выявлен только в подгруппе шизофрении со сниженным инсайтом [15, 21]. Следует отметить, что для префронтальной и нижней теменной коры характерны некоторые различия как в картине дисфункции, так и в нарушениях миелинизации в мозге пациентов. По данным фМРТ в состоянии покоя у пациентов может наблюдаться усиление возбуждающих связей в поле 40 и тормозных связей в поле 39 от других узлов лобно-теменной сети [44, 45]. Важно, что фМРТ-исследования показали также связь нарушений активности нижней теменной коры со степенью утраты или сохранности инсайта [46]. Префронтальная кора (включая поле 10) считается областью с наиболее выраженным дефицитом внутрикоркового миелина [2], тогда как в нижней теменной коре описана гипермиелинизация средних слоев у вновь заболевших пациентов [6].

Возможность связи дефицита Сат-Ол с дисфункцией нейронов и соответствующих связей подтверждают данные, согласно которым Сат-Ол обладают аппаратом, позволяющим им непосредственно воспринимать уровень функциональной активности нейронов и оказывать воздействие на характер генерации ими

потенциалов действия, поскольку активность нейрона-хозяина вызывает так называемые калиевые токи внутреннего выпрямления в сателлитах [19]. Эти клетки могут также участвовать и в регуляции синаптической активности. Так, в мозге человека Сат-Ол экспрессируют фермент глутаминсинтазу [18] и переносчики глутамата EAAT1, EAAT2 и EAAT3 [47], что говорит об их важной роли в глутамат-глутаминовом цикле. Интересно, что экспрессия гена переносчика глутамата (Slc38A1) достоверно коррелировала с числом Сат-Ол в образцах мозга пациентов с психической патологией [48]. Важно, что в нашем случае были исследованы сателлиты пирамидных нейронов, которые, как известно, являются глутаматергическими и играют важную роль в процессинге информации в коре [39].

По данным настоящего исследования, корреляционные связи между числом Сат-Ол на нейрон и Nv олигодендроцитов или кластеров олигодендроцитов в слое 3 поля 10 отсутствуют в обеих группах сравнения. Аналогичные связи не выявлены также в слое 5 поля 10 по данным исследования, выполненного на тех же срезах [20]. Мы также не обнаружили значимых корреляций между числом Сат-Ол на нейрон и Nv Ол или Nv ОлК в слоях 3 и 5 поля 40 нижней теменной коры [15, 21]. При этом в полях 10 и 40 наблюдались достоверные корреляции между Nv Ол и Nv ОлК как в 3-м, так и в 5-м слое [12, 23].

Совершенно иная картина была в поле 39: и в 3-м, и в 5-м слоях отсутствовали корреляции между Nv Ол и Nv ОлК, однако в подслоях 3а, 3в и 3с слоя 3 выявлены мощные положительные ($0,9 \leq R \leq 0,66$) корреляции между числом Сат-Ол на нейрон и Nv кластеров олигодендроцитов как в образцах контрольной группы, так и в группе шизофрении [21]. Еще одной особенностью поля 39 является отсутствие каких-либо корреляций между клетками семейства олигодендроцитов в слое 5.

Мы предполагаем, что взаимодействия между тремя типами олигодендроцитов в трех полях коры могут зависеть от различной картины их связей, специфической активности их нейронов и особенностей изменений этих параметров при шизофрении. Как уже говорилось, поля 10 и 40 тесно взаимосвязаны друг с другом как ключевые звенья лобно-теменной сети когнитивного контроля и дефолтной сети, тогда как поле 39 нижней теменной коры задействовано в основном в фонологических и семантических задачах [49].

Однако структурно-функциональная организация поля 39 имеет ряд особенностей. По современным представлениям поле 39 является одной из областей мозга с наибольшей плотностью функциональных связей [50], ее рассматривают как буфер всей входящей внешней и внутренней информации [51]. Кроме того, хотя поле 39 также имеет связи с дефолтной сетью, его структурные связи с подкоркой (в частности, с таламусом) маловыражены, поэтому считают, что связи этого поля в основном опосредованы корково-корковыми контактами пирамидных нейронов слоя 3, а не волокнами белого вещества [52]. Можно предположить, что

высокая функциональная нагрузка пирамидных нейронов слоя 3, а также слабая выраженность анатомических связей с таламусом в слое 5 связаны в определенной степени с особенностями корреляционных связей между клетками семейства олигодендроцитов в этом поле коры. Только в поле 39 мы обнаружили достоверные корреляции между числом Сат-Ол на нейрон и Nv кластеров олигодендроцитов в слое 3, а в слое 5 полностью отсутствовали корреляционные связи между клетками семейства олигодендроцитов.

Таким образом, мы впервые обнаружили различия в картине корреляций между числом предшественников олигодендроцитов (организованных как кластеры) и их «потомством» в различных областях ассоциативной коры: в полях 10 и 40 Nv ОлК коррелировала только с Nv Ол, в поле 39 — только с Сат-Ол. Экспериментальных данных по особенностям корреляционных связей между клетками семейства олигодендроцитов, которые можно было бы привлечь к объяснению наших данных, найти не удалось. Однако речь идет о корреляционных связях олигенизирующих олигодендроцитов и сателлитов олигодендроцитов с их общим предшественником (но не между собой).

Именно предшественники олигодендроцитов (организованные в кластеры) на последней стадии своей дифференцировки способны образовывать новые сегменты миелина, необходимые для модификаций миелиновых оболочек аксонов [10, 11], лежащих в основе функционально-обусловленной пластичности межнейронных связей. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что поведенческие реакции, связанные, например, с пребыванием в обогащенной стимулами среде, стимулируют пролиферацию и дифференцировку ПОл, а также образование новых сегментов миелина в зрелом мозге [11]. Предшественники Ол получают глутаматергические синаптические входы от нейронов, и именно особенности картины активности нейронов, а не просто факт ее присутствия определяют параметры пролиферации и дифференцировки предшественников в клетки-потомки [11]. Как уже говорилось выше, Сат-Ол также способны воспринимать активность нейрона-хозяина и даже регулировать его активность [21].

В пользу объективности выявленных изменений и их вероятной связи с патофизиологическими особенностями шизофрении свидетельствует использованный в данной работе дизайн исследования, согласно которому анализ срезов мозга проводился независимо двумя сотрудниками вслепую относительно диагноза. Была исследована репрезентативная выборка (20 случаев контроля и 20 случаев шизофрении), в каждой группе проанализировано по 4000 пирамидных нейронов на предмет наличия Сат-Ол. При статистическом анализе полученных данных потенциальные факторы ошибок, такие как возраст, ПМИ, время хранения образцов в формалине, были включены в корреляционный анализ, а также в двухфакторную MANCOVA.

Некоторое ограничение нашего исследования может быть связано с оценкой влияния нейролептической терапии на число Сат-Ол на нейрон. Хотя значимые корреляции между числом Сат-Ол на пирамидный нейрон и хлорпромазиновым эквивалентом не были обнаружены, этот результат нельзя считать окончательным, так как хлорпромазиновый эквивалент рассчитывался за последний месяц лечения. Нам не удалось обнаружить данных экспериментальных исследований о влиянии нейролептиков на число Сат-Ол на нейрон. Однако известно, что нейролептические препараты (оланзапин, кветиапин) могут стимулировать пролиферацию и/или дифференцировку предшественников олигодендроцитов [53, 54]. Показано также, что атипичные нейролептики могут приводить к увеличению объема внутрикоркового миелина у больных шизофренией [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основные результаты нашего исследования — это выраженный дефицит олигодендроцитов сателлитов в слое 3 поля 10 префронтальной коры и отсутствие корреляций между числом Сат-Ол на нейрон и численной плотностью олигодендроцитов или кластеров олигодендроцитов. Сопоставление этих результатов с нашими предыдущими данными показало, что картина корреляций между тремя типами клеток семейства олигодендроцитов была сходной в двух тесно взаимосвязанных функционально и анатомически областях коры (поле 10 и поле 40) и существенно отличалась в поле 39, что позволяет предположить, что эти различия связаны со спецификой функциональной активности соответствующих нейронных сетей в норме и при патологии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Cassoli JS, Guest PC, Malchow B, Schmitt A, Falkai P, Martins-de-Souza D. Disturbed macroconnectivity in schizophrenia linked to oligodendrocyte dysfunction: from structural findings to molecules. *NPJ Schizophr.* 2015;1:15034. doi: [10.1038/npjshz.2015.34](https://doi.org/10.1038/npjshz.2015.34)
2. Bartzokis G. Neuroglialpharmacology: myelination as a shared mechanism of action of psychotropic treatments. *Neuropharmacology.* 2012;62(7):2137–2153. doi: [10.1016/j.neuropharm.2012.01.015](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.01.015)
3. Grydeland H, Walhovd KB, Tamnes CK, Westlye LT, Fjell AM. Intracortical myelin links with performance variability across the human lifespan: results from T1- and T2-weighted MRI myelin mapping and diffusion tensor imaging. *J Neurosci.* 2013;33(47):18618–18630. doi: [10.1523/JNEUROSCI.2811-13.2013](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2811-13.2013)
4. Huntenburg JM, Bazin P-L, Goulas A, Villringer A, Margulies DA. A Systematic Relationship Between Functional Connectivity and Intracortical Myelin in the Human Cerebral Cortex. *Cereb Cortex.* 2017;27(2):981–997. doi: [10.1093/cercor/bhx030](https://doi.org/10.1093/cercor/bhx030)

5. Sui YV, Bertisch H, Lee H-H, Storey P, Babb JS, Goff DC, Samsonov A, Lazar M. Quantitative Macromolecular Proton Fraction Mapping Reveals Altered Cortical Myelin Profile in Schizophrenia Spectrum Disorders. *Cereb Cortex Commun.* 2021;2(2):tgab015. doi: [10.1093/texcom/tgab015](https://doi.org/10.1093/texcom/tgab015) eCollection 2021.
6. Wei W, Zhang Y, Li Y, Meng Y, Li M, Wang Q, Deng W, Ma X, Palaniyappan L, Zhang N. Depth dependent abnormal cortical myelination in first episode treatment naïve schizophrenia. *Hum Brain Mapp.* 2020;41(10):2782–2793. doi: [10.1002/hbm.24977](https://doi.org/10.1002/hbm.24977)
7. Hof PR, Haroutunian V, Friedrich VL, Byne W, Buitron C, Perl DP, Davis KL. Loss and altered spatial distribution of oligodendrocytes in the superior frontal gyrus in schizophrenia *Biol Psychiatry.* 2003;53:1075–1085. doi: [10.1016/S0006-3223\(03\)00237-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00237-3)
8. Tkachev D, Mimmack ML, Ryan MM, Wayland M, Freeman T, Jones PB, Starkey M, Webster MJ, Yolken RH, Bahn S. Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder *Lancet.* 2003;362(9386):798–805. doi: [10.1016/S0140-6736\(03\)14289-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14289-4)
9. Polito A, Reynolds R. NG2-expressing cells as oligodendrocyte progenitors in the normal and demyelinated adult central nervous system. *J Anat.* 2005;207(6):707–716. doi: [10.1111/j.1469-7580.2005.00454.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2005.00454.x)
10. Zhu X, Hill RA, Dietrich D, Komitova M, Suzuki R, Nishiyama A. Age-dependent fate and lineage restriction of single NG2 cells. *Development.* 2011;138(4):745–753. doi: [10.1242/dev.047951](https://doi.org/10.1242/dev.047951)
11. Gibson EM, Purger D, Mount CW, Goldstein AK, Lin GL, Wood LS, Inema I, Miller SE, Bieri G, Zuchero JB, Barres BA, Woo PJ, Vogel H, Monje M. Neuronal activity promotes oligodendrogenesis and adaptive myelination in the mammalian brain. *Science.* 2014;344(6183):1252304. doi: [10.1126/science.1252304](https://doi.org/10.1126/science.1252304) Epub 2014 Apr 10. PMID: 24727982.
12. Востриков ВМ, Уранова НА. Дефицит олигодендроцитов в лобной коре при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2018;118(5):100–103. doi: [10.17116/jnevro201811851100](https://doi.org/10.17116/jnevro201811851100)
Vostrikov VM, Uranova NA. Deficit of oligodendrocytes in the frontal cortex in schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2018;118(5):100–103. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro201811851100](https://doi.org/10.17116/jnevro201811851100)
13. Kolomeets NS, Uranova NA. Reduced oligodendrocyte density in layer 5 of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2018;23:1–8. doi: [10.1007/s00406-018-0888-0](https://doi.org/10.1007/s00406-018-0888-0)
14. Kolomeets NS, Vostrikov VM, Uranova NA. Abnormalities in oligodendrocyte clusters in the inferior parietal cortex in schizophrenia are associated with insight. *Eur J Psychiat.* 2013;27(4):248–258. doi: [10.4321/S0213-61632013000400003](https://doi.org/10.4321/S0213-61632013000400003)
15. Uranova NA, Vostrikov VM, Kolomeets NS. Oligodendrocyte abnormalities in layer 5 in the inferior parietal lobule are associated with lack of insight: a postmortem morphometric study. *Eur J Psychiat.* 2015;29(3):215–222. doi: [10.4321/S0213-61632015000300006](https://doi.org/10.4321/S0213-61632015000300006)
16. Коломеец НС, Уранова НА. Нарушение кластеризации олигодендроцитов в теменной коре при шизофрении: связь с возрастом к началу заболевания. *Психиатрия.* 2015;3(67):52–57.
Kolomeets NS, Uranova NA. Abnormalities of oligodendrocyte clusters in the inferior parietal cortex: effect of age at onset of disease. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya).* (In Russ.). 2015;3(67):52–57.
17. Bernstein H-G, Keilhoff G, Dobrowolny H, Guest PC, Steiner J. Perineuronal oligodendrocytes in health and disease: the journey so far. *Rev Neurosci.* 2019;31(1):89–99. doi: [10.1515/revneuro-2019-0020](https://doi.org/10.1515/revneuro-2019-0020)
18. Takasaki C, Yamasaki M, Uchigashima M, Konno K, Yanagawa Y, Watanabe M. Cytochemical and cytological properties of perineuronal oligodendrocytes in the mouse cortex. *Eur J Neurosci.* 2010;32:1326–1336. doi: [10.1111/j.1460-9568.2010.07377.x](https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07377.x)
19. Battefeld A, Klooster J, Kole MHP. Myelinating satellite oligodendrocytes are integrated in a glial syncytium constraining neuronal high-frequency activity. *Nat Commun.* 2016;7:11298. doi: [10.1038/ncomms11298](https://doi.org/10.1038/ncomms11298)
20. Kolomeets NS, Uranova NA. Reduced number of satellite oligodendrocytes of pyramidal neurons in layer 5 of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2022;272(6):947–955. doi: [10.1007/s00406-021-01353-w](https://doi.org/10.1007/s00406-021-01353-w)
21. Vostrikov VM, Kolomeets NS, Uranova NA. Deficit of perineuronal oligodendrocytes in the inferior parietal lobule is associated with lack of insight in schizophrenia. *Eur J Psychiat.* 2014;28(2):114–123. doi: [10.4321/S0213-61632014000200005](https://doi.org/10.4321/S0213-61632014000200005)
22. Szuchet S, Nielsen JA, Lovas G, Domowicz MS, de Velasco JM, Maric D, Hudson LD. The genetic signature of perineuronal oligodendrocytes reveals their unique phenotype. *Eur J Neurosci.* 2011;34(12):1906–1922. doi: [10.1111/j.1460-9568.2011.07922.x](https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07922.x)
23. Коломеец НС, Востриков ВМ, Уранова НА. Нарушения кластеризации олигодендроцитов в супра- и инфрагранулярных слоях поля 10 префронтальной коры при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2019;119(12):62–68. doi: [10.17116/jnevro201911912162](https://doi.org/10.17116/jnevro201911912162)
Kolomeets NS, Vostrikov VM, Uranova NA. Abnormalities of oligodendrocyte clusters in supra- and infragranular layers of the prefrontal cortex in schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019;119(12):62–68. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro201911912162](https://doi.org/10.17116/jnevro201911912162)
24. Schmidt A, Diwadkar VA, Smieskova R, Harrisberger F, Lang UE, McGuire P, Fusar-Poli P, Borgwardt S.

- Approaching a network connectivity-driven classification of the psychosis continuum: a selective review and suggestions for future research. *Front Hum Neurosci.* 2014;8:1047. doi: [10.3389/fnhum.2014.01047](https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.01047)
25. Whitfield-Gabrieli S, Ford JM. Default mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol.* 2012;8:49–76. doi: [10.1146/annurev-clinpsy-032511-43049](https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032511-43049)
 26. Sakurai T, Gamo NJ, Hikida T, Kim S-H, Murai T, Tomoda T, Sawa A. Converging models of schizophrenia — Network alterations of prefrontal cortex underlying cognitive impairments. *Prog Neurobiol.* 2015;134:178–201. doi: [10.1016/j.pneurobio.2015.09.010](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.09.010)
 27. Davis JM. Dose equivalence of the antipsychotic drugs. *J Psychiatr Res.* 1974;11:65–69. doi: [10.1016/0022-3956\(74\)90071-5](https://doi.org/10.1016/0022-3956(74)90071-5)
 28. Tachikawa M, Fukaya M, Terasaki T, Ohtsuki SM, Watanabe M. Distinct cellular expressions of creatine synthetic enzyme GAMT and creatine kinases uCK-Mi and CK-B suggest a novel neuron–glial relationship for brain energy homeostasis. *Eur J Neurosci.* 2004;20:144–160. doi: [10.1111/j.1460-9568.2004.03478.x](https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03478.x)
 29. Ichihara A, Greenberg DM. Further studies on the pathway of serine formation from carbohydrate. *J Biol Chem.* 1957;224:331–340.
 30. Furuya S, Tabata T, Mitoma J, Yamada K, Yamasaki M, Makino A, Yamamoto T, Watanabe M, Kano M, Hirabayashi Y. L-serine and glycine serve as major astroglia-derived trophic factors for cerebellar Purkinje neurons. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:11528–11533. doi: [10.1073/pnas.200364497](https://doi.org/10.1073/pnas.200364497)
 31. Rajkowska G, Selemon LD, Goldman-Rakic PS. Neuronal and glial somal size in the prefrontal cortex: a postmortem morphometric study of schizophrenia and Huntington disease. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55:215–224. doi: [10.1001/archpsyc.55.3.2154](https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.3.2154)
 32. Pierri JN, Volk CLE, Auh S, Sampson A, Lewis DA. Decreased somal size of deep layer 3 pyramidal neurons in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58:466–473. doi: [10.1001/archpsyc.58.5.466](https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.5.466)
 33. Garey LJ, Ong WY, Patel TS, Kanani M, Davis A, Mortimer AM, Barnes TR, Hirsch SR. Reduced dendritic spine density on cerebral cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65(4):446–453. doi: [10.1136/jnnp.65.4.446](https://doi.org/10.1136/jnnp.65.4.446)
 34. Glantz LA, Lewis DA. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(1):65–73. doi: [10.1001/archpsyc.57.1.65](https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.1.65)
 35. Black JE, Kodish IM, Grossman AW, Klintsova AY, Orlovskaya D, Vostrikov V, Uranova N, Greenough WT. Pathology of layer V pyramidal neurons in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2004;161:742–744. doi: [10.1176/appi.ajp.161.4.742](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.4.742)
 36. Broadbelt K, Byne W, Jones LB. Evidence for a decrease in basilar dendrites of pyramidal cells in schizophrenic medial prefrontal cortex. *Schizophr Res.* 2002;58(1):75–81. doi: [10.1016/s0920-9964\(02\)00201-3](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00201-3)
 37. Smiley JF, Konnova K, Bleiwas C. Cortical thickness, neuron density and size in the inferior parietal lobe in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012;136(1–3):43–50. doi: [10.1016/j.schres.2012.01.006](https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.01.006)
 38. Felleman DJ, Van Essen DC. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb. Cortex.* 1991;1(1):1–47. doi: [10.1093/cercor/1.1.1-a](https://doi.org/10.1093/cercor/1.1.1-a)
 39. Sherman SM, Guillery RW. Distinct function for direct and transthalamic corticocortical connections. *J Neurophysiol.* 2016;106(3):1068–1077. doi: [10.1152/jn.00429.2011](https://doi.org/10.1152/jn.00429.2011)
 40. Hoftman GD, Datta D, Lewis DA. Layer 3 excitatory and inhibitory circuitry in the prefrontal cortex: Developmental trajectories and alterations in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2017;81(10):862–873. doi: [10.1016/j.biopsych.2016.05.022](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.022) Epub 2016 Jun 4. PMID: 27455897
 41. Xiao D, Zikopoulos B, Barbas H. Laminar and modular organization of prefrontal projections to multiple thalamic nuclei. *Neuroscience.* 2009;161:1067–1081. doi: [10.1016/j.neuroscience.2009.04.034](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.04.034)
 42. Keefe RS, Harvey PD. Cognitive impairment in schizophrenia. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(213):11–37. doi: [10.1007/978-3-642-25758-2_2](https://doi.org/10.1007/978-3-642-25758-2_2)
 43. Giraldo-Chica M, Woodward ND. Review of thalamocortical resting-state fMRI studies in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2017;180:58–63. doi: [10.1016/j.schres.2016.08.005](https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.08.005)
 44. Chahine G, Richter A, Wolter S, Maldonado RG, Gruber O. Disruptions in the left frontoparietal network underlie resting state endophenotypic markers in schizophrenia. *Hum Brain Mapp.* 2017;38(4):1741–1750. doi: [10.1002/hbm.23477](https://doi.org/10.1002/hbm.23477)
 45. Liu X, Zhuo C, Qin W, Zhu J, Xu L, Xu Y, Yu C. Selective functional connectivity abnormality of the transition zone of the inferior parietal lobule in schizophrenia. *Neuroimage Clin.* 2016;11:789–795. doi: [10.1016/j.nicl.2016.05.021](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.05.021)
 46. Chen M, Zhuo CJ, Ji F, Li GY, Ke XY. Brain function differences in drug-naive first-episode auditory verbal hallucination-schizophrenia patients with versus without insight. *Chin Med J (Engl).* 2019;132(18):2199–2205. doi: [10.1097/CM9.0000000000000419](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000419)
 47. van Landeghem FK, Weiss T, von Deimling A. Expression of PACAP and glutamate transporter proteins in satellite oligodendrocytes of the human CNS. *Regul Pept.* 2007;142(1–2):52–59. doi: [10.1016/j.regpep.2007.01.008](https://doi.org/10.1016/j.regpep.2007.01.008)
 48. Kim S, Webster MJ. Integrative genome-wide association analysis of cytoarchitectural abnormalities in the prefrontal cortex of psychiatric disorders. *Mol Psychiatry.* 2011;4:452–461. doi: [10.1038/mp.2010.23](https://doi.org/10.1038/mp.2010.23)

49. Price CJ. The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *J Anat.* 2000;197:335–359. doi: [10.1046/j.1469-7580.2000.19730335.x](https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.2000.19730335.x)
50. Buckner RL, Sepulcre J, Talukdar T, Krienen FM, Liu H, Hedden T, Andrews-Hanna JR, Sperling RA, Johnson KA. Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: Mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2009;29:1860–1873. doi: [10.1523/JNEUROSCI.5062-08.2009](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5062-08.2009)
51. Humphreys GF, Lambon Ralph MA. Fusion and fission of cognitive functions in the human parietal cortex. *Cereb Cortex.* 2014;25:3547–3560. doi: [10.1093/cercor/bhu198](https://doi.org/10.1093/cercor/bhu198)
52. Cunningham SI, Tomasi D, Volkow ND. Structural and functional connectivity of the precuneus and thalamus to the default mode network. *Hum Brain Mapp.* 2017;38(2):938–956. doi: [10.1002/hbm.23429](https://doi.org/10.1002/hbm.23429)
53. Fang F, Zhang H, Zhang Y, Xu H, Huang Q, Adilijiang A, Wang J, Zhang Z, Zhang D, Tan Q, He J, Kong L, Liu Y, Li XM. Antipsychotics promote the differentiation of oligodendrocyte progenitor cells by regulating oligodendrocyte lineage transcription factors 1 and 2. *Life Sci.* 2013;93(12–14):429–434. doi: [10.1016/j.lfs.2013.08.004](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.08.004)
54. Bi X, Zhang Y, Yan B, Fang S, He J, Zhang D, Zhang Z, Kong J, Tan Q, Li XM. Quetiapine prevents oligodendrocyte and myelin loss and promotes maturation of oligodendrocyte progenitors in the hippocampus of global cerebral ischemia mice. *J Neurochem.* 2012;123(1):14–20. doi: [10.1111/j.1471-4159.2012.07883.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2012.07883.x)

Сведения об авторах

Наталья Степановна Коломеец, доктор биологических наук, лаборатория клинической нейроморфологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3710-8456>
ns-kolomeets@mail.ru

Виктор Михайлович Востриков, доктор медицинских наук, лаборатория клинической нейроморфологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1489-7915>

Уранова Наталья Александровна, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией, лаборатория клинической нейроморфологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9543-7421>
uranovan@mail.ru

Information about the authors

Natalya S. Kolomeets, Dr. of Sci. (Biol.), Clinical Neuropathology Laboratory, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-3710-8456>
ns-kolomeets@mail.ru

Viktor M. Vostrikov, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1489-7915>

Natalya A. Uranova, Dr. of Sci. (Med.), Head of Neuropathology Laboratory, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9543-7421>
uranovan@mail.ru

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
There is no conflict of interests.*

Дата поступления 08.02.2022
Received 08.02.2022

Дата рецензии 02.04.2022
Revised 02.04.2022

Дата принятия 24.05.2022
Accepted for publication 24.05.2022