

Структурная МРТ головного мозга при терапевтически резистентной шизофрении

А.Н. Дудина, Д.В. Тихонов, О.Ю. Вершинина, В.Г. Каледа, И.С. Лебедева
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Анастасия Николаевна Дудина, andudina95@gmail.com

Резюме

Обоснование: несмотря на значительный прогресс психофармакологии, терапевтически резистентная шизофрения (ТРШ) остается вызовом для клиницистов. Предполагается, что этиопатогенез ТРШ отличается от патогенеза шизофрении, восприимчивой к терапии, что, возможно, лежит в основе отсутствия удовлетворительного ответа на большинство антипсихотиков.

Цель исследования: определение морфометрических особенностей серого вещества головного мозга при ТРШ, а также анализ ассоциации этих показателей с клиническими характеристиками пациентов. **Пациенты и методы:** 21 праворукий пациент мужского пола с диагнозом параноидной шизофрении, соответствующей критериям терапевтической резистентности, а также 21 психически здоровый испытуемый того же пола и возраста прошли клиническое и МРТ-обследование. Т1-взвешенные изображения были обработаны в пакете FreeSurfer 7.1.1, в результате чего для каждого испытуемого были получены средние показатели толщины и площади серого вещества коры, объема подкорковых образований, структур ствола мозга, отдельных ядер миндалевидного тела и отдельных субрегионов гиппокампа. Были проведены межгрупповые сравнения и рассчитаны корреляции с психометрическими показателями (PANSS, CDSS) и дозировкой антипсихотиков в хлорпромазиновом эквиваленте. **Результаты:** у пациентов с ТРШ по сравнению со здоровыми испытуемыми обнаружена меньшая толщина коры в лобной, височной, теменной, затылочной, поясной и островковой областях, а также меньшие объемы миндалевидного тела, гиппокампа и прилежащего ядра, отдельных ядер миндалевидного тела и субрегионов гиппокампа обоих полушарий. Напротив, объем правого бледного шара оказался больше у больных шизофренией по сравнению с нормой. **Выводы:** распространенное уменьшение серого вещества при ТРШ находит подтверждение в литературе, описывающей резистентность как свойство более тяжелой формы шизофрении, сильнее затрагивающей мозговые структуры. Неожиданным результатом оказалось увеличение объема бледного шара, которое пока не находит четкого объяснения.

Ключевые слова: терапевтически резистентная шизофрения, МРТ, толщина коры, гиппокамп, миндалевидное тело, прилежащее ядро, бледный шар

Для цитирования: Дудина А.Н., Тихонов Д.В., Вершинина О.Ю., Каледа В.Г., Лебедева И.С. Структурная МРТ головного мозга при терапевтически резистентной шизофрении. *Психиатрия*. 2024;22(1):15–25. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-15-25>

RESEARCH

UDC 616.895.87; 612.82

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-15-25>

Structural MRI of the Brain in Treatment-Resistant Schizophrenia

A.N. Dudina, D.V. Tikhonov, O.Yu. Vershinina, V.G. Kaleda, I.S. Lebedeva
FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Anastasia N. Dudina, andudina95@gmail.com

Summary

Background: despite a significant progress of psychopharmacology, treatment-resistant schizophrenia (TRS) remains a challenge for clinicians. The etiology and pathogenesis of TRS probably differ from schizophrenia susceptible to therapy, which underlies the non-response to most antipsychotics. **Objective:** to establish morphometric gray matter brain structural features in TRS as well as to analyze the association of these parameters with the clinical characteristics of patients. **Patients and methods:** 21 right-handed male patients diagnosed with paranoid schizophrenia and meeting criteria for treatment resistance and 21 matched healthy controls underwent MRI and clinical examination. T1-weighted images were processed via FreeSurfer 7.1.1. For each subject average values for the cortex thickness and area, volumes of subcortical structures, brain stem structures, and separately volumes of the amygdala nuclei and hippocampal subregions were obtained. Intergroup comparisons and correlations with clinical scales (PANSS, CDSS) and antipsychotic dosage in chlorpromazine equivalent were calculated. **Results:** TRS patients

showed decreased gray matter thickness in frontal, temporal, parietal, occipital, cingulate and insular regions, volumes of the amygdala, hippocampus and nucleus accumbens, as well as a number of amygdala nuclei and hippocampal subregions bilaterally. The volume of the right globus pallidus, on the contrary, was increased. **Conclusion:** the widespread gray matter thinning in TRS confirmed the other researchs, which described resistance as a more severe form of schizophrenia that affects brain structures worse. The increase of globus pallidus volume is a surprising result, which is not yet clearly explained.

Keywords: treatment-resistant schizophrenia, MRI, cortical thickness, hippocampus, amygdala, nucleus accumbens, globus pallidus

For citation: Dudina A.N., Tikhonov D.V., Vershinina O.Yu., Kaleda V.G., Lebedeva I.S. Structural MRI of the Brain in Treatment-Resistant Schizophrenia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(1):15–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-15-25>

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительный прогресс психофармакологии, терапевтически резистентная шизофрения (ТРШ) остается вызовом для клиницистов. Около 30% пациентов с шизофренией не показывают значительной редукции психотической симптоматики в ответ на нейролептическую терапию [1]. Различный ответ на антипсихотики может объясняться тем, что этиопатогенез ТРШ отличается от патогенеза шизофрении, восприимчивой к психофармакотерапии. Предполагается, что шизофрения, отвечающая на терапию, относится к гипердофаминергическому подтипу с повышенным синтезом и высвобождением дофамина в стриатуме. Пациенты с этой формой заболевания реагируют на терапию антагонистами D2-рецепторов. Согласно этой же гипотезе терапевтически резистентную шизофрению относят к нормодофаминергическому подтипу с неизмененным уровнем дофамина в мозге, что может объяснять отсутствие значимого эффекта антагонистов D2-рецепторов [2].

Возможным иным патологическим процессом, лежащим в основе ТРШ, может быть дисфункция глутаматергической системы, что подтверждается исследованиями методом МР-спектроскопии, сообщающими о повышенном уровне глутамата в различных областях мозга при этом типе заболевания [3, 4]. Эта гипотеза находит подтверждение в исследованиях, посвященных клозапину — противорезистентному препарату в лечении шизофрении. Показано, что одним из механизмов его действия является подавление таламокортикальной глутаматергической передачи [5]. Однако некоторые исследователи в последние годы предлагают отойти от концепции категорического противопоставления терапевтически резистентной и нерезистентной шизофрении и предполагают, что патофизиология данных состояний перекрывается [6]. Предлагается говорить не о состояниях с изолированным нарушением дофаминергической или глутаматергической систем, а о преобладании нарушений в одной из систем. Кроме того, глутаматергическая и дофаминергическая системы не являются независимыми друг от друга. Предполагается, что дисфункция одной из систем приводит к нарушению работы другой [7].

Исследования структурной МРТ головного мозга при ТРШ демонстрируют меньший объем серого вещества мозга во многих корковых и подкорковых областях мозга. Эти изменения обнаруживаются как

по сравнению с нормой, так и по сравнению с шизофренией, восприимчивой к терапии [6, 8–14]. У пациентов с ТРШ по сравнению со здоровым контролем отмечают истончение коры в лобных [6, 8, 12, 14], височных [6, 8, 14], теменных [8, 13, 14], затылочных [8, 12, 14] и островковых [13] областях, мозжечке [8], а также уменьшение объемов таламуса [11], гиппокампа [10] и миндалевидного тела [13]. При сравнении групп нерезистентной шизофрении и ТРШ пациенты с ТРШ обнаруживают меньшую толщину коры лобных [6, 8, 9, 13, 14], височных [6, 8, 9], теменных [9, 13], затылочных областей [8], мозжечка [8], а также меньшие объемы гиппокампа [10], полосатого тела (стриатума) [11], бледного шара [11] и миндалевидного тела [11]. Предполагается, что более тяжелая атрофия серого вещества при ТРШ может быть связана с эксайтотоксичностью в связи с повышенным уровнем глутамата [3, 15]. То есть повышенный уровень глутамата индуцирует нейрональную гиперстимуляцию с повышением уровня внутриклеточного кальция, что вызывает каскад событий, приводящих к нейрональной смерти или повреждению [16].

Некоторые расхождения результатов исследований могут объясняться существованием внутри группы ТРШ еще одного подтипа шизофрении — ультрарезистентной шизофрении, не поддающейся терапии не только «неклозапиновыми» антипсихотиками, но и клозапином. Исследователи, выделившие ультрарезистентность в отдельную подгруппу, не обнаружили различий между объемами коры [8] и подкорковых образований [11] у пациентов с ТРШ и ультрарезистентностью. Однако при сравнении ультрарезистентной подгруппы со здоровыми атрофия серого вещества обнаружена в большем количестве областей мозга, чем при сравнении ТРШ с нормой [8]. Таким образом, можно предположить, что ультрарезистентность характеризует отдельный подтип шизофрении и ассоциирована с еще более тяжелой потерей серого вещества, чем при резистентности к «неклозапиновым» антипсихотикам.

Подытоживая, можно сказать, что работы, посвященные ТРШ, очерчивают данную патологию как более тяжелую и затрагивающую большее количество областей мозга. Однако такие исследования немногочисленны, проведены на небольших выборках, а их результаты неоднозначны и требуют воспроизведения.

Целью настоящего исследования стало определение морфометрических особенностей серого

вещества головного мозга в группе ТРШ, а также анализ ассоциации этих показателей с клиническими (психометрическими) характеристиками пациентов. Кроме того, развитие методов обработки показателей МРТ на данный момент позволяет оценить структурные особенности отдельных ядер миндалевидного тела и субрегионов гиппокампа, что, насколько известно авторам, ранее не было исследовано в этой группе пациентов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Настоящая работа является частью широкомасштабного исследования, проводимого в отделе юношеской психиатрии (заведующий отделом доктор медицинских наук В.Г. Каледа) ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (директор профессор Т.П. Ключник).

Выборка больных включала 21 пациента мужского пола (возраст $28,99 \pm 8,08$ года) с диагнозом параноидной шизофрении (F20.0).

Критерии включения: наличие терапевтической резистентности (отсутствие улучшения состояния как минимум после двух курсов терапии разными антипсихотиками в достаточной дозировке длительностью более 6 нед. каждый курс).

Критериями не включения при отборе испытуемых были соматические заболевания в состоянии обострения, наркотическая или алкогольная зависимость, тяжелые нейроинфекционные заболевания или черепно-мозговые травмы с потерей сознания более 5 мин в анамнезе, леворукость, наличие противопоказаний к проведению МРТ.

Этические аспекты

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в программе. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным этическим комитетом НЦПЗ (протокол № 716 от 16.12.2020).

Ethical aspects

All examined participants signed the informed consent to take part in the study. This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013. The Local Ethical Committee of the MHRC (protocol # 716 from 16.12.2020) approved the research protocol.

Все пациенты принимали индивидуально подобранную медикаментозную терапию из следующих групп препаратов: нейролептики (в том числе клозапин), антидепрессанты, нормотимики, анксиолитики, противопаркинсонические средства. Среднесуточные дозы нейролептиков (в хлорпромазиновом эквиваленте) составляли от 625 до 4800 мг (в среднем $1382,07 \pm 897,15$ мг/сут). Кроме того, три пациента проходили курс электросудорожной терапии. Средний возраст начала заболевания составил $19,52 \pm 5,97$ года, средняя длительность заболевания $9,47 \pm 7,61$ года.

В группу контроля вошел 21 психически здоровый испытуемый, подобранный по полу, возрасту ($29,35 \pm 7,41$ года) и профилю латеральной организации.

Психометрическое обследование пациентов включало оценку по шкале позитивной и негативной симптоматики (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) и по шкале депрессии Калгари для шизофрении (Calgary Depression Scale for Schizophrenia, CDSS). Средние значения по указанным шкалам составили: по шкале CDSS $8,10 \pm 4,53$ балла, по подшкале позитивных симптомов PANSS — $21,52 \pm 4,24$ балла, по подшкале негативных симптомов PANSS — $24,67 \pm 4,42$ балла, по подшкале общих психопатологических симптомов PANSS — $45,62 \pm 6,11$ балла. Продуктивная симптоматика была представлена преимущественно бредовыми (P1, $4,14 \pm 0,85$ балла) и галлюцинаторными (P3, $4,10 \pm 1,76$ балла) расстройствами. Среди негативных расстройств преобладали притупленный аффект (N1, $4,29 \pm 0,56$ балла) и эмоциональная безучастность (N2, $3,67 \pm 0,73$ балла), при этом минимальный балл среди субшкал негативных расстройств составлял $3,10 \pm 1,37$ балла (N5, нарушение абстрактного мышления). Наиболее выраженными общими психопатологическими симптомами были депрессия (G6, $4,00 \pm 1,10$ балла) и снижение критики к своему состоянию (G12, $4,05 \pm 0,92$ балла). Суммарный балл по шкале PANSS составил $91,81 \pm 12,40$ балла.

Магнитно-резонансная томография и обработка изображений

Обследование проводили на магнитно-резонансном томографе 3T Philips Ingenia (Голландия). T1-взвешенные изображения были получены с использованием последовательности турбо-полевого эхо: TR = 8 мс; TE = 4 мс, угол поворота 8 градусов, размер вокселя $0,98 \times 0,98 \times 1,0$ мм, 170 срезов, межсрезное расстояние 0.

T1-взвешенные изображения были обработаны в пакете FreeSurfer (версия 7.1.1) [17] для детальной анатомической реконструкции МРТ-картины отделов мозга у каждого испытуемого. Получены модели кортикальных поверхностей с расчетом толщины и площади серого вещества (согласно атласу [18]), подкорковых образований (таламус, хвостатое ядро, скорлупа, бледный шар, прилежащее ядро, гиппокамп билатерально согласно встроенному атласу FreeSurfer [17]) с измерением их объемов, а также модели структур ствола мозга (продолговатый мозг, мост, верхние ножки мозжечка, средний мозг, объем всего ствола согласно атласу [19]). Кроме того, определены показатели объемов для 9 ядер миндалевидного тела, а также объемы всего миндалевидного тела билатерально согласно атласу [20] и объемы для 21 области гиппокампа и всего гиппокампа согласно атласу [21].

Статистический анализ

Межгрупповые сравнения по морфометрическим показателям осуществлялись в R 4.2.2. Был проведен множественный ковариационный анализ (или его непараметрический аналог, вычисленный в пакете R sm

2.2–5.7.1) с включением фактора возраста в качестве ковариаты, а в случае сравнений по показателям объемов в качестве ковариаты дополнительно учитывался показатель интракраниального объема. Уровни значимости корректировались на множественные сравнения отдельно для корковых ($34 \times 2 = 68$ гипотез (толщина коры), $34 \times 2 = 68$ гипотез (площадь коры)), подкорковых ($6 \times 2 = 12$ гипотез) и стволовых (5 гипотез) областей интереса, а также областей миндалевидного тела ($10 \times 2 = 20$ гипотез) и гиппокампа ($22 \times 2 = 44$ гипотезы) по количеству анализируемых анатомических областей интереса по модифицированному методу FDR ($q = 0,05$) [22].

Корреляционный анализ проводился с помощью пакета R rrcor 1.1. Рассчитывали парциальные корреляции между показателями MPT, для которых были обнаружены межгрупповые различия, и следующими клиническими показателями: суммарным баллом шкалы PANSS (отдельно с суммарными баллами по субшкалам позитивных, негативных и общих психопатологических симптомов и общим суммарным баллом), CDSS, а также с дозировками антипсихотиков в хлорпромазиновом эквиваленте. Возраст учитывался как ковариата. Уровень значимости отличий корректировали на множественные сравнения отдельно для корковых (30 гипотез (толщина коры)), подкорковых (7 гипотез) областей интереса, а также областей миндалевидного тела (13 гипотез) и гиппокампа (29 гипотез) по количеству анализируемых анатомических областей интереса по модифицированному методу FDR ($q = 0,05$) [6].

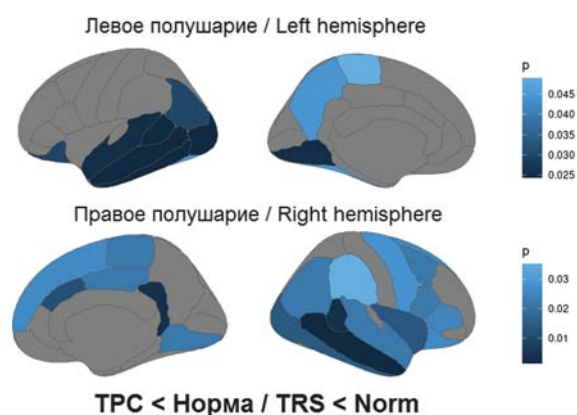


Рис. 1. Кластеры снижения толщины серого вещества в двух полушариях (согласно атласу R.S. Desikan и соавт. [18]) в клинической группе по сравнению с группой контроля

Примечание: p -значения результатов нанесены на кластеры в соответствии с цветовой шкалой

Fig. 1 Clusters of decreased gray matter thickness in two hemispheres (according to the atlas of R.S. Desikan et al. [18]) in the clinical group compared with the healthy controls

Note: The p -values of the results are plotted on the clusters according to the color scale

РЕЗУЛЬТАТЫ

Межгрупповые сравнения

У пациентов с резистентной шизофренией было обнаружено распространенное уменьшение толщины коры в лобной, височной, теменной, затылочной, поясной и островковой областях (рис. 1, табл. 1). Различий в площади коры между клинической группой и контролем обнаружено не было.

При исследовании подкорковых образований было обнаружено, что у пациентов с резистентной шизофренией уменьшены объемы миндалевидного тела, гиппокампа и прилежащего ядра (рис. 2, табл. 2), а также ряда отдельных ядер миндалевидного тела (табл. 3), субрегионов и субполей гиппокампа (табл. 4) обоих полушарий. Объем правого бледного шара, напротив, оказался увеличен у клинической группы по сравнению со здоровым контролем (рис. 2, табл. 2).

Различий в объемах стволовых образований между клинической группой и контролем обнаружено не было.

Корреляционный анализ

Статистически значимых корреляций между психометрическими показателями, принимаемой антипсихотической терапией и нейровизуализационными показателями выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с резистентной шизофренией по сравнению с группой здоровых испытуемых

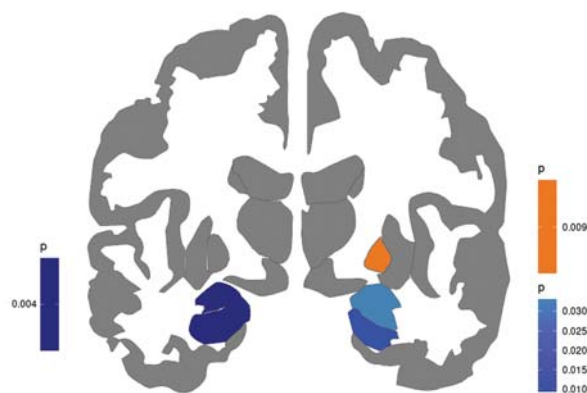


Рис. 2. Кластеры уменьшения (синий) и увеличения (оранжевый) объемов подкорковых образований в двух полушариях (согласно встроенному атласу FreeSurfer) в клинической группе по сравнению с группой контроля. p -значения результатов нанесены на кластеры в соответствии с цветовой шкалой

Fig 2. Clusters of decreased (blue) and increased (orange) volumes of subcortical structures in two hemispheres (according to the built-in FreeSurfer atlas) in the clinical group compared with the healthy controls. The p -values of the results are plotted on the clusters according to the color scale

Таблица 1. Межгрупповые различия толщины серого вещества между клинической группой и здоровым контролем, показавшие скорректированные уровни значимости < 0,05

Table 1 Intergroup differences of gray matter thickness between clinical group and healthy controls showing adjusted significance levels < 0.05

Толщина серого вещества/Gray matter thickness	p-values	F	Контроль/ Control среднее/ mean ± std	Пациенты/ Patients среднее/ mean ± std	Cohen d	Cohen d ДИ/CI 95%
Левое полушарие/Left hemisphere						
Верхняя височная борозда/Superior temporal sulcus	0,024	8,7	2,64 ± 0,13	2,51 ± 0,18	0,77	0,13 1,42
Веретенообразная извилина/Fusiform gyrus	0,044	5,5	2,72 ± 0,11	2,64 ± 0,13	0,69	0,05 1,33
Нижняя теменная извилина/Inferior parietal gyrus	0,030	6,7	2,50 ± 0,09	2,43 ± 0,08	0,79	0,15 1,44
Нижняя височная извилина/Inferior temporal gyrus	0,024	10,5	2,84 ± 0,10	2,76 ± 0,08	0,99	0,33 1,65
Латеральная затылочная извилина/Lateral occipital gyrus	0,024	8,8	2,20 ± 0,10	2,11 ± 0,09	0,93	0,27 1,758
Латеральная орбитофронтальная извилина/Lateral orbitofrontal gyrus	0,030	–	2,68 ± 0,10	2,61 ± 0,10	0,66	0,02 1,30
Язычная извилина/Lingual gyrus	0,025	7,7	1,99 ± 0,13	1,90 ± 0,11	0,84	0,19 1,49
Средняя височная извилина/Middle temporal gyrus	0,024	8,8	2,89 ± 0,12	2,80 ± 0,09	0,90	0,25 1,56
Парацентральная доля/Paracentral lobule	0,049	5,1	2,48 ± 0,11	2,39 ± 0,13	0,69	0,05 1,33
Предклинье/Precuneus	0,044	–	2,43 ± 0,12	2,36 ± 0,10	0,68	0,04 1,33
Верхняя височная извилина/Superior temporal gyrus	0,025	8,0	2,83 ± 0,13	2,74 ± 0,12	0,78	0,13 1,43
Правое полушарие/Right hemisphere						
Верхняя височная борозда/Superior temporal sulcus	0,003	13,8	2,73 ± 0,16	2,57 ± 0,12	1,12	0,45 1,79
Передняя часть передней поясной извилины/Caudal anterior cingulate gyrus	0,012	10,1	2,47 ± 0,21	2,29 ± 0,15	0,97	0,31 1,63
Каудальная средняя лобная извилина/Caudal middle frontal gyrus	0,022	7,0	2,53 ± 0,10	2,45 ± 0,09	0,82	0,17 1,47
Нижняя теменная извилина/Inferior parietal gyrus	0,022	6,1	2,51 ± 0,08	2,44 ± 0,08	0,75	0,10 1,39
Нижняя височная извилина/Inferior temporal gyrus	0,014	8,7	2,84 ± 0,12	2,74 ± 0,11	0,89	0,23 1,54
Островок/Insula	0,013	9,2	3,11 ± 0,17	2,97 ± 0,12	0,93	0,27 1,58
Перешеек поясной извилины/Isthmus of the cingulate gyrus	0,003	13,9	2,41 ± 0,16	2,25 ± 0,14	1,06	0,39 1,72
Латеральная затылочная извилина/Lateral occipital gyrus	0,014	8,4	2,26 ± 0,12	2,16 ± 0,11	0,89	0,24 1,54
Латеральная орбитофронтальная извилина/Lateral orbitofrontal gyrus	0,026	5,2	2,59 ± 0,12	2,51 ± 0,10	0,71	0,07 1,36
Язычная извилина/Lingual gyrus	0,022	6,3	2,07 ± 0,12	1,98 ± 0,12	0,75	0,11 1,40
Средняя височная извилина/Middle temporal gyrus	0,001	19,5	2,97 ± 0,13	2,83 ± 0,12	1,12	0,45 1,79
Парацентральная доля/Paracentral lobule	0,022	6,7	2,46 ± 0,12	2,37 ± 0,09	0,81	0,16 1,46
Покрышечная часть нижней лобной извилины/Pars opercularis of the inferior frontal gyrus	0,022	6,5	2,66 ± 0,15	2,55 ± 0,13	0,73	0,08 1,37
Треугольная часть нижней лобной извилины/Pars triangularis of the inferior frontal gyrus	0,025	5,6	2,46 ± 0,12	2,39 ± 0,07	0,71	0,07 1,36
Задняя поясная извилина/Posterior cingulate gyrus	0,022	6,0	2,49 ± 0,10	2,40 ± 0,15	0,70	0,06 1,35
Прецентральная извилина/Precentral gyrus	0,028	–	2,60 ± 0,09	2,49 ± 0,12	1,03	0,36 1,69
Верхняя лобная извилина/Superior frontal gyrus	0,026	5,3	2,69 ± 0,11	2,63 ± 0,06	0,66	0,02 1,30
Верхняя височная извилина/Superior temporal gyrus	0,022	6,3	2,93 ± 0,15	2,82 ± 0,15	0,74	0,09 1,38
Надкраевая извилина/Supramarginal gyrus	0,035	4,4	2,57 ± 0,10	2,51 ± 0,10	0,63	–0,01 1,26

обнаружены меньшая толщина коры в лобной, височной, теменной, затылочной, поясной и островковой областях, уменьшение объемов миндалевидного тела, гиппокампа и прилежащего ядра, а также ряда отдельных ядер миндалевидного тела и субрегионов гиппокампа обоих полушарий. Объем правого бледного шара, напротив, оказался больше у больных исследуемой группы по сравнению с нормой.

Истончение коры во множестве областей согласуется с данными литературы по ТРШ, показавшими сходные результаты [6, 8, 12–14], как и уменьшение объемов гиппокампа, миндалевидного тела и прилежащего ядра [10, 11, 13].

В изученной выборке наиболее выраженное истончение коры отмечено в височной доле (см. рис. 1) — одном из самых ключевых локусов структурной патологии при шизофрении. Ранее было показано, что

Таблица 2. Межгрупповые различия объемов подкорковых образований между клинической группой и здоровым контролем, показавшие скорректированные уровни значимости < 0,05

Table 2 Intergroup differences of subcortical volumes between clinical group and healthy controls showing adjusted significance levels < 0.05

Объем/Volume	p-values	F	Контроль/Control среднее/mean ± std	Пациенты/Patients среднее/mean ± std	Cohen d	Cohen d ДИ/CI 95%
Левое полушарие/Left hemisphere						
Прилежащее ядро/Nucleus accumbens	0,004	10,2	623,49 ± 104,86	532,22 ± 78,18	0,99	0,33 1,65
Миндалевидное тело/Amygdala	0,004	9,9	1821,48 ± 195,63	1660,63 ± 162,78	0,89	0,24 1,55
Гиппокамп/Hippocampus	0,004	–	4647,29 ± 528,79	4262,13 ± 355,48	0,85	0,20 1,51
Правое полушарие/Right hemisphere						
Прилежащее ядро/Nucleus accumbens	0,033	4,9	672,11 ± 91,01	610,18 ± 94,55	0,67	0,03 1,31
Миндалевидное тело/Amygdala	0,033	5,0	1976,66 ± 226,37	1833,42 ± 200,86	0,67	0,03 1,31
Гиппокамп/Hippocampus	0,009	9,0	4756,16 ± 510,93	4363,92 ± 410,94	0,85	0,19 1,50
Бледный шар/Globus pallidus	0,009	10,2	2129,30 ± 152,90	2296,15 ± 210,83	–0,91	–1,56 –0,25

Таблица 3. Межгрупповые различия объемов ядер миндалевидного тела между клинической группой и здоровым контролем, показавшие скорректированные уровни значимости < 0,05

Table 3 Intergroup differences of amygdala nuclei volumes between clinical group and healthy controls showing adjusted significance levels < 0.05

Объем/Volume	p-values	F	Контроль/Control среднее ± std	Пациенты/Patients среднее/mean ± std	Cohen d	Cohen d ДИ/CI 95%
Левое миндалевидное тело/Left amygdala						
Добавочное базальное ядро/Accessory basal nucleus	0,046	3,9	280,44 ± 32,45	263,84 ± 23,02	0,59	–0,05 1,23
Базальное ядро/Basal nucleus	0,040	4,5	475,26 ± 54,84	447,00 ± 36,62	0,61	–0,03 1,24
Кортико-миндалевидная переходная область/Corticoamygdaloid transition zone	0,006	12,4	195,34 ± 20,05	177,14 ± 15,26	1,02	0,36 1,68
Латеральное ядро/Lateral nucleus	0,020	7,3	694,72 ± 81,56	646,37 ± 50,03	0,71	0,07 1,36
Параламинарное ядро/Paralaminar nucleus	0,029	5,6	55,30 ± 5,81	51,91 ± 4,64	0,65	0,01 1,28
Правое миндалевидное тело/Right amygdala						
Добавочное базальное ядро/Accessory basal nucleus	0,045	3,9	304,33 ± 39,21	282,14 ± 34,26	0,60	–0,04 1,24
Передняя область миндалевидного тела/Anterior amygdaloid area	0,045	3,7	60,65 ± 8,04	55,55 ± 8,81	0,60	–0,03 1,24
Базальное ядро/Basal nucleus	0,045	4,5	497,35 ± 54,80	463,55 ± 49,64	0,65	0,01 1,29
Кортико-миндалевидная переходная область/Corticoamygdaloid transition zone	0,028	7,1	203,49 ± 27,38	182,52 ± 23,89	0,82	0,17 1,47
Латеральное ядро/Lateral nucleus	0,022	9,2	724,95 ± 70,98	663,42 ± 62,10	0,92	0,27 1,58
Параламинарное ядро/Paralaminar nucleus	0,045	3,7	54,33 ± 5,22	51,53 ± 4,54	0,57	–0,06 1,21

височная кора вовлечена в патогенез слуховых вербальных галлюцинаций, самый распространенный и тяжелый симптом шизофрении, а также в патогенез расстройств мышления [23]. Если рассматривать подкорковые образования, то здесь патология была обнаружена в миндалевидном теле — структуре, играющей центральную роль в регуляции эмоций [24], а также в гиппокампе, который вовлечен в организацию памяти [25]. Гиппокамп и миндалевидное тело — соседние структуры, активно взаимодействующие друг с другом. Так, например, взаимодействие миндалевидного тела и гиппокампа вносит вклад в функционирование

рабочей памяти [26], дефицит которой часто наблюдается при шизофрении [27]. Сниженный объем гиппокампа и худшие показатели рабочей памяти ассоциированы с большим риском ТРШ по сравнению с нерезистентной шизофренией [10]. S. Walther и соавт. [28] продемонстрировали, что функциональная связь гиппокампа и миндалевидного тела коррелирует с выраженностью параноидной симптоматики у пациентов с расстройствами шизофренического спектра. Отдельные ядра миндалевидного тела и субполя гиппокампа при ТРШ, насколько известно авторам, рассмотрены впервые в данном исследовании. Однако полученные

Таблица 4. Межгрупповые различия объемов субрегионов и субполей гиппокампа между клинической группой и здоровым контролем, показавшие скорректированные уровни значимости < 0,05**Table 4** Intergroup differences of hippocampal subfields and subregions volumes between clinical group and healthy controls showing adjusted significance levels < 0.05

Объем/Volume	p-values	F	Контроль/ Control среднее ± std	Пациенты/ Patients среднее/mean ± std	Cohen d	Cohen d ДИ/CI 95%
Левый гиппокамп	0,001	20,2	3979,95 ± 377,11	3554,53 ± 353,08	1,16	0,49 1,84
Субполе CA1, тело/Subfield CA1, body	0,002	14,2	148,65 ± 16,74	127,46 ± 19,53	1,16	0,49 1,84
Субполе CA1, головка/Subfield CA1, head	0,002	14,1	594,49 ± 76,36	524,94 ± 54,22	1,05	0,39 1,72
Субполе CA3, головка/Subfield CA3, head	0,044	4,8	147,08 ± 24,21	133,20 ± 18,20	0,65	0,01 1,29
Субполе CA4, тело/Subfield CA4, body	0,004	–	138,90 ± 15,15	124,63 ± 14,17	0,97	0,31 1,63
Субполе CA4, головка/Subfield CA4, head	0,008	8,8	149,22 ± 20,85	133,91 ± 15,22	0,84	0,19 1,49
Зернистый и молекулярный слои зубчатой извилины, тело/ Granule cell and molecular layer of the dentate gyrus, body	0,003	–	157,66 ± 15,34	138,98 ± 15,61	1,21	0,53 1,89
Зернистый и молекулярный слои зубчатой извилины, головка/ Granule cell and molecular layer of the dentate gyrus, head	0,006	10,0	178,90 ± 25,10	159,36 ± 17,85	0,90	0,24 1,55
Переходная зона гиппокампа–миндалевидное тело/ Hippocampus–amygdala transition area (HATA)	0,007	9,2	73,18 ± 10,87	63,94 ± 10,63	0,86	0,21 1,51
Молекулярный слой гиппокампа, тело/Molecular layer of the hippocampus, body	0,000	30,4	268,65 ± 21,88	232,70 ± 24,77	1,54	0,83 2,25
Молекулярный слой гиппокампа, головка/Molecular layer of the hippocampus, head	0,005	10,7	379,40 ± 48,73	341,59 ± 36,33	0,88	0,23 1,53
Околоподставочная область/Parasubiculum	0,003	12,0	80,36 ± 13,96	65,67 ± 15,99	0,98	0,32 1,64
Предподставочная область, тело/Presubiculum, body	0,017	7,0	206,53 ± 43,43	177,38 ± 31,91	0,76	0,12 1,41
Предподставочная область, головка/Presubiculum, head	0,039	5,2	159,98 ± 23,48	145,54 ± 21,54	0,64	0,00 1,28
Подставка, тело/Subiculum, body	0,002	15,2	283,17 ± 25,93	256,62 ± 25,45	1,03	0,37 1,70
Тело гиппокампа/Hippocampal body	0,002	–	1396,46 ± 111,63	1231,13 ± 117,03	1,45	0,75 2,15
Головка гиппокампа/Hippocampal head	0,003	12,5	1972,54 ± 250,62	1760,60 ± 186,97	0,96	0,30 1,62
Правый гиппокамп	0,003	13,2	3960,35 ± 387,98	3619,23 ± 309,22	0,97	0,31 1,63
Субполе CA4, тело/Subfield CA4, body	0,000	30,3	142,19 ± 13,99	124,54 ± 9,94	1,45	0,75 2,16
Зернистый и молекулярный слои зубчатой извилины, тело/ Granule cell and molecular layer of the dentate gyrus, body	0,000	38,2	158,47 ± 14,23	138,16 ± 11,62	1,56	0,85 2,28
Переходная зона гиппокампа–миндалевидное тело/ Hippocampus–amygdala transition area (HATA)	0,032	7,1	76,30 ± 14,91	64,78 ± 13,31	0,82	0,17 1,46
Молекулярный слой гиппокампа, тело/Molecular layer of the hippocampus, head	0,001	18,1	267,68 ± 27,64	237,57 ± 21,68	1,21	0,53 1,89
Околоподставочная область/Parasubiculum	0,036	6,1	71,20 ± 10,91	62,78 ± 11,46	0,75	0,11 1,40
Предподставочная область, тело/Presubiculum, body	0,004	11,9	186,48 ± 30,44	158,19 ± 23,05	1,05	0,38 1,71
Предподставочная область, головка/Presubiculum, head	0,036	6,3	147,60 ± 16,23	137,79 ± 11,56	0,70	0,05 1,34
Подставка, тело/Subiculum, body	0,000	23,8	279,75 ± 24,33	246,68 ± 22,96	1,40	0,70 2,09
Тело гиппокампа/Hippocampal body	0,000	26,0	1380,32 ± 117,73	1225,46 ± 102,15	1,41	0,71 2,10
Головка гиппокампа/Hippocampal head	0,036	6,3	1967,14 ± 254,39	1815,90 ± 164,43	0,71	0,06 1,35

результаты распространенного уменьшения объемов ядер миндалевидного тела и субполей гиппокампа согласуются с сообщениями о схожей картине изменений в этих областях на группах пациентов с шизофренией [29, 30]. Отличаются ли данные структурные нарушения при ТРШ от изменений при нерезистентной шизофрении, предстоит выяснить в будущих исследованиях.

Еще одна структура, объем которой был меньше, чем в контроле, — это прилежащее ядро. Этот основной элемент вентрального полосатого тела считается

ключевой структурой, участвующей в опосредовании мотивационных и эмоциональных процессов, является функциональным интерфейсом между лимбической и моторной системами [31]. Вовлечение прилежащего ядра как части полосатого тела в патогенез ТРШ также находит подтверждение в литературе. Так, например, J. Kim и соавт., 2019 [11] сообщают об уменьшении объема полосатого тела в группе больных с резистентностью к терапии по сравнению с восприимчивыми к психофармакотерапии, а также отдельно

об уменьшении объема прилежащего ядра в группах ультрарезистентных пациентов и резистентных пациентов, отвечающих на терапию клозапином, по сравнению с респондерами.

Несколько неожиданным результатом представляется увеличение объема правого бледного шара в группе ТРШ по сравнению со здоровым контролем. Бледный шар участвует в регуляции движений и связан с работой системы вознаграждения [32]. Высказывалось предположение, что бледный шар может принимать участие в формировании чувства разочарования и активируется в ответ на сигналы, указывающие на отсутствие предстоящего вознаграждения [33]. Нарушение работы бледного шара может вносить вклад в формирование негативной симптоматики — исследование с помощью ПЭТ показало, что тяжесть негативной симптоматики при шизофрении коррелировала с гиперактивностью левого бледного шара [34]. J. Kim и соавт. (2019) [11] обнаружили уменьшение этой области в группе ТРШ и отдельно в группе больных с ультрарезистентностью по сравнению с пациентами-респондерами. У пациентов, восприимчивых к антипсихотикам, также был уменьшен билатерально объем бледного шара по сравнению с нормой. Однако в исследовании F. Sampedro и соавт. (2021) [35] у больных с терапевтически резистентными слуховыми вербальными галлюцинациями объем левого бледного шара оказался увеличен как по сравнению с восприимчивыми к терапии пациентами со слуховыми галлюцинациями, так и со здоровыми испытуемыми. Таким образом, можно предположить, что различия в изменении данной структуры могут быть связаны с клиническими особенностями групп.

В настоящем исследовании корреляций структурных показателей с баллами психометрических шкал найдено не было, но не исключены нелинейные зависимости или зависимости, которые существуют только на определенном этапе течения заболевания. По-прежнему остается открытым вопрос о возможном влиянии назначенной пациентам терапии. В метаанализ N. Hashimoto и соавт. (2018) [36] включены данные о том, что суточная дозировка антипсихотиков у пациентов с шизофренией положительно коррелировала с объемом левого бледного шара, тогда как длительность заболевания и антипсихотической терапии влияния на объем бледного шара не оказывала. В настоящей работе значимых корреляций с дневной дозировкой антипсихотиков обнаружено не было, однако пациенты принимали индивидуально подобранную терапию, состоящую из различных антипсихотиков и препаратов из других фармакологических групп, и такое разнообразие могло повлиять на результаты исследования. Кроме того, в одну группу были включены как пациенты с абсолютной резистентностью к любым антипсихотикам, так и пациенты, отвечающие на лечение клозапином, что тоже могло оказаться фактором влияния.

Определенным ограничением настоящей работы являются относительно небольшие объемы выборок,

разнообразие методов терапии (несколько пациентов также проходили курс ЭСТ) и отсутствие «клинического» контроля. Эти соображения определяют будущие направления исследований, включая расширение выборки и сравнение с группой восприимчивых к терапии пациентов с шизофренией. Кроме того, представляется перспективным исследование ультрарезистентных и резистентных пациентов, отвечающих на клозапин, как отдельных категорий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По итогам исследования методами структурной МРТ головного мозга в группе пациентов с терапевтически резистентной шизофренией была обнаружена меньшая толщина коры в лобной, височной, теменной, затылочной, поясной и островковой областях, уменьшение объемов миндалевидного тела, гиппокампа и прилежащего ядра, а также ряда отдельных ядер миндалевидного тела и субрегионов гиппокампа обоих полушарий по сравнению с группой здоровых испытуемых. Объем правого бледного шара при ТРШ, напротив, оказался увеличен. Распространенная атрофия серого вещества при ТРШ находит подтверждение в литературе, описывающей резистентность как более тяжелую форму шизофрении, сильнее затрагивающей мозговые структуры. Неоднозначным результатом является увеличение объема бледного шара, который не находит четкого объяснения в противоречивых результатах других исследований. Расхождения результатов могут быть связаны с клиническими особенностями групп, нельзя также исключать влияния принимаемой терапии. Планируется дальнейшее исследование терапевтической резистентности, в том числе отдельно ультрарезистентности и резистентности у пациентов, отвечающих на клозапин.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Elkis H, Buckley PF. Treatment-Resistant Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am.* 2016;39(2):239–265. doi: [10.1016/j.psc.2016.01.006](https://doi.org/10.1016/j.psc.2016.01.006) Epub 2016 Mar 30. PMID: 27216902. doi: [10.1016/j.psc.2016.01.006](https://doi.org/10.1016/j.psc.2016.01.006).
2. Howes OD, Kapur S. A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: type A (hyperdopaminergic) and type B (normodopaminergic). *Br J Psychiatry.* 2014;205(1):1–3. doi:10.1192/bjp.bp.113.138578
3. Ochi R, Plitman E, Patel R, Tarumi R, Iwata Y, Tsugawa S, Kim J, Honda S, Noda Y, Uchida H, Devenyi GA, Mimura M, Graff-Guerrero A, Chakravarty MM, Nakajima S. Investigating structural subdivisions of the anterior cingulate cortex in schizophrenia, with implications for treatment resistance and glutamatergic levels. *J Psychiatry Neurosci.* 2022;47(1):E1–E10. doi: [10.1503/jpn.210113](https://doi.org/10.1503/jpn.210113) PMID: 35027443; PMCID: PMC8842685.

4. Reyes-Madrigal F, Guma E, Leon-Ortiz P, Gomez-Cruz G, Mora-Duran R, Graff-Guerrero A, Kegeles LS, Chakravarty MM, de la Fuente-Sandoval C. Striatal glutamate, subcortical structure and clinical response to first-line treatment in first-episode psychosis patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2022;113:110473. doi: [10.1016/j.pnpbp.2021.110473](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110473)
5. Fukuyama K, Kato R, Murata M, Shiroyama T, Okada M. Clozapine Normalizes a Glutamatergic Transmission Abnormality Induced by an Impaired NMDA Receptor in the Thalamocortical Pathway via the Activation of a Group III Metabotropic Glutamate Receptor. *Biomolecules*. 2019;9(6):234. doi: [10.3390/biom9060234](https://doi.org/10.3390/biom9060234) PMID: 31213006; PMCID: PMC6628267.
6. Itahashi T, Noda Y, Iwata Y, Tarumi R, Tsugawa S, Plitman E, Honda S, Caravaggio F, Kim J, Matsushita K, Gerretsen P, Uchida H, Remington G, Mimura M, Aoki YY, Graff-Guerrero A, and Nakajima S. Dimensional distribution of cortical abnormality across antipsychotics treatment-resistant and responsive schizophrenia. *Neuroimage Clin*. 2021;32:102852. doi: [10.1016/j.nicl.2021.102852](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102852)
7. McCutcheon RA, Krystal JH, and Howes OD. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry*. 2020;19(1):15–33. doi: [10.1002/wps.20693](https://doi.org/10.1002/wps.20693)
8. Anderson VM, Goldstein ME, Kydd RR, Russell BR. Extensive gray matter volume reduction in treatment-resistant schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(7):pyv016. doi: [10.1093/ijnp/pyv016](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv016) PMID: 25716781; PMCID: PMC4540109.
9. Barry EF, Vanes LD, Andrews DS, Patel K, Horne CM, Mouchlianitis E, Hellyer PJ, Shergill SS. Mapping cortical surface features in treatment resistant schizophrenia with in vivo structural MRI. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2019;274:335–344. doi: [10.1016/j.psychres.2019.02.028](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.02.028)
10. Huang J, Zhu Y, Fan F, Chen S, Hong Y, Cui Y, Luo X, Tan S, Wang Z, Shang L, Yuan Y, Zhang J, Yang F, Li CR, Rowland LM, Kochunov P, Zhang F, Hong LE, Tan Y. Hippocampus and cognitive domain deficits in treatment-resistant schizophrenia: A comparison with matched treatment-responsive patients and healthy controls. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2020;297:111043. doi: [10.1016/j.pscychres.2020.111043](https://doi.org/10.1016/j.pscychres.2020.111043)
11. Kim J, Plitman E, Iwata Y, Nakajima S, Mar W, Patel R, Chavez S, Chung JK, Caravaggio F, Chakravarty MM, Remington G, Gerretsen P, Graff-Guerrero A. Neuroanatomical profiles of treatment-resistance in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020;99:109839. doi: [10.1016/j.pnpbp.2019.109839](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109839)
12. Molina V, Reig S, Sanz J, Palomo T, Benito C, Sarramea F, Pascau J, Sanchez J, Martin-Loeches M, Munoz F, Desco M. Differential clinical, structural and P300 parameters in schizophrenia patients resistant to conventional neuroleptics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(1):257–266. doi: [10.1016/j.pnpbp.2007.08.017](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.08.017)
13. Quarantelli M, Palladino O, Prinster A, Schiavone V, Carotenuto B, Brunetti A, Marsili A, Casiello M, Muscettola G, Salvatore M, de Bartolomeis A. Patients with poor response to antipsychotics have a more severe pattern of frontal atrophy: a voxel-based morphometry study of treatment resistance in schizophrenia. *Biomed Res Int*. 2014;2014:325052. doi: [10.1155/2014/325052](https://doi.org/10.1155/2014/325052)
14. Zugman A, Gadelha A, Assuncao I, Sato J, Ota VK, Rocha DL, Mari JJ, Belangero SI, Bressan RA, Britzke E, Jackowski AP. Reduced dorso-lateral prefrontal cortex in treatment resistant schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013;148(1–3):81–86. doi: [10.1016/j.schres.2013.05.002](https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.002)
15. Mouchlianitis E, McCutcheon R, Howes OD. Brain-imaging studies of treatment-resistant schizophrenia: a systematic review. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(5):451–463. doi: [10.1016/S2215-0366\(15\)00540-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00540-4)
16. Kritis AA, Stamoula EG, Paniskaki KA, Vavilis TD. Researching glutamate — induced cytotoxicity in different cell lines: a comparative/collective analysis/study. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:91. doi: [10.3389/fncel.2015.00091](https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00091)
17. Fischl B. FreeSurfer. *NeuroImage*. 2012;62(2):774–781. doi: [10.1016/j.neuroimage.2012.01.021](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.021)
18. Desikan RS, Segonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, Buckner RL, Dale AM, Maguire RP, Hyman BT, Albert MS, Killiany RJ. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006;31(3):968–980. doi: [10.1016/j.neuroimage.2006.01.021](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021)
19. Iglesias JE, Van Leemput K, Bhatt P, Casillas C, Dutt S, Schuff N, Truran-Sacrey D, Boxer A, Fischl B. Bayesian segmentation of brainstem structures in MRI. *NeuroImage*. 2015;113:184–195. doi: [10.1016/j.neuroimage.2015.02.065](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.02.065) Epub 2015 Mar 14. PMID: 25776214; PMCID: PMC4434226.
20. Saygin ZM, Kliemann D, Iglesias JE, van der Kouwe AJW, Boyd E, Reuter M, Stevens A, Van Leemput K, McKee A, Frosch MP, Fischl B, Augustinack JC; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. High-resolution magnetic resonance imaging reveals nuclei of the human amygdala: manual segmentation to automatic atlas. *Neuroimage*. 2017;155:370–382. doi: [10.1016/j.neuroimage.2017.04.046](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.04.046) Epub 2017 May 4. PMID: 28479476; PMCID: PMC5557007.
21. Iglesias JE, Augustinack JC, Nguyen K, Player CM, Player A, Wright M, Roy N, Frosch MP, McKee AC, Wald LL, Fischl B, Van Leemput K; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI. *Neuroimage*. 2015;115:117–137. doi: [10.1016/j.neuroimage.2015.04.042](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.04.042) Epub 2015 Apr 29. PMID: 25936807; PMCID: PMC4461537.

22. Benjamini Y, Hochberg Y. On the Adaptive Control of the False Discovery Rate in Multiple Testing With Independent Statistics. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*. 2016;25(1):60–83. doi: [10.3102/10769986025001060](https://doi.org/10.3102/10769986025001060)
23. Kaur A, Basavanagowda DM, Rathod B, Mishra N, Fuad S, Nosher S, Alrashid ZA, Mohan D, Heindl SE. Structural and Functional Alterations of the Temporal lobe in Schizophrenia: A Literature Review. *Cureus*. 2020;12(10):e11177. doi: [10.7759/cureus.11177](https://doi.org/10.7759/cureus.11177) PMID: 33262914; PMCID: PMC7689947.
24. Sergerie K, Chochol C, Armony JL. The role of the amygdala in emotional processing: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(4):811–830. doi: [10.1016/j.neubiorev.2007.12.002](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.12.002) Epub 2008 Jan 17. PMID: 18316124.
25. Eichenbaum H. Time (and space) in the hippocampus. *Curr Opin Behav Sci*. 2017;17:65–70. doi: [10.1016/j.cobeha.2017.06.010](https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.06.010) PMID: 28840180; PMCID: PMC5565219.
26. Li J, Cao D, Yu S, Xiao X, Imbach L, Stieglitz L, Sarnthein J, Jiang T. Functional specialization and interaction in the amygdala-hippocampus circuit during working memory processing. *Nat Commun*. 2023;14(1):2921. doi: [10.1038/s41467-023-38571-w](https://doi.org/10.1038/s41467-023-38571-w) PMID: 37217494; PMCID: PMC10203226.
27. Forbes NF, Carrick LA, McIntosh AM, Lawrie SM. Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2009;39(6):889–905. doi: [10.1017/S0033291708004558](https://doi.org/10.1017/S0033291708004558) Epub 2008 Oct 23. PMID: 18945379.
28. Walther S, Lefebvre S, Conring F, Gangl N, Nadesalingam N, Alexaki D, Wüthrich F, Rüter M, Viher PV, Federspiel A, Wiest R, Stegmayer K. Limbic links to paranoia: increased resting-state functional connectivity between amygdala, hippocampus and orbitofrontal cortex in schizophrenia patients with paranoia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2022;272(6):1021–1032. doi: [10.1007/s00406-021-01337-w](https://doi.org/10.1007/s00406-021-01337-w) Epub 2021 Oct 12. PMID: 34636951; PMCID: PMC9388427.
29. Barth C, Nerland S, de Lange AG, Wortinger LA, Hilland E, Andreassen OA, Jørgensen KN, Agartz I. In Vivo Amygdala Nuclei Volumes in Schizophrenia and Bipolar Disorders. *Schizophr Bull*. 2021;47(5):1431–1441. doi: [10.1093/schbul/sbaa192](https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa192) PMID: 33479754; PMCID: PMC8379533.
30. Haukvik UK, Tamnes CK, Söderman E, Agartz I. Neuroimaging hippocampal subfields in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2018;104:217–226. doi: [10.1016/j.jpsychires.2018.08.012](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.08.012) Epub 2018 Aug 7. PMID: 30107268.
31. Salgado S, Kaplitt MG. The Nucleus Accumbens: A Comprehensive Review. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2015;93(2):75–93. doi: [10.1159/000368279](https://doi.org/10.1159/000368279) Epub 2015 Feb 18. PMID: 25720819.
32. Münte TF, Marco-Pallares J, Bolat S, Heldmann M, Lütjens G, Nager W, Müller-Vahl K, Krauss JK. The human globus pallidus internus is sensitive to rewards — Evidence from intracerebral recordings. *Brain Stimul*. 2017;10(3):657–663. doi: [10.1016/j.brs.2017.01.004](https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.01.004) Epub 2017 Feb 14. PMID: 28254363.
33. Wickens J. Toward an anatomy of disappointment: reward-related signals from the globus pallidus. *Neuron*. 2008;60(4):530–531. doi: [10.1016/j.neuron.2008.11.002](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.11.002) PMID: 19038211.
34. Galeno R, Molina M, Guirao M, Isoardi R. Severity of negative symptoms in schizophrenia correlated to hyperactivity of the left globus pallidus and the right claustrum. A PET study. *World J Biol Psychiatry*. 2004;5(1):20–25. doi: [10.1080/15622970410029903](https://doi.org/10.1080/15622970410029903) PMID: 15048631.
35. Sampedro F, Roldán A, Alonso-Solís A, Grasa E, Portella MJ, Aguilar EJ, Núñez-Marín F, Gómez-Ansón B, Corripio I. Grey matter microstructural alterations in schizophrenia patients with treatment-resistant auditory verbal hallucinations. *J Psychiatr Res*. 2021;138:130–138. doi: [10.1016/j.jpsychires.2021.03.037](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.03.037) Epub 2021 Mar 25. PMID: 33852993.
36. Hashimoto N, Ito YM, Okada N, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Kudo N, Takemura A, Son S, Narita H, Yamamoto M, Tha KK, Katsuki A, Ohi K, Yamashita F, Koike S, Takahashi T, Nemoto K, Fukunaga M, Onitsuka T, Watanabe Y, Yamasue H, Suzuki M, Kasai K, Kusumi I, Hashimoto R; COCORO. The effect of duration of illness and antipsychotics on subcortical volumes in schizophrenia: Analysis of 778 subjects. *Neuroimage Clin*. 2017;17:563–569. doi: [10.1016/j.nicl.2017.11.004](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.11.004) PMID: 29201642; PMCID: PMC5702875.

Сведения об авторах

Анастасия Николаевна Дудина, младший научный сотрудник, лаборатория нейровизуализации и мультимодального анализа, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3997-1782>
andudina95@gmail.com

Денис Витальевич Тихонов, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отдел юношеской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3001-7842>

denvt@list.ru

Ольга Юрьевна Вершинина, врач-рентгенолог, лаборатория нейровизуализации и мультимодального анализа, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6034-4698>

o.y.vershinina@gmail.com

Василий Глебович Каледа, доктор медицинских наук, заведующий отделом, отдел юношеской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>

kaleda-vg@ncpz.ru

Ирина Сергеевна Лебедева, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией, лаборатория нейровизуализации и мультимодального анализа, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0649-6663>

irina.lebedeva@ncpz.ru

Information about the authors

Anastasia N. Dudina, Junior Researcher, Laboratory of Neuroimaging and Multimodal Analysis, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3997-1782>

andudina95@gmail.com

Denis V. Tikhonov, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Youth Psychiatry, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3001-7842>

denvt@list.ru

Olga Yu. Vershinina, Radiologist, Laboratory of Neuroimaging and Multimodal Analysis, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-000-6034-4698>

o.y.vershinina@gmail.com

Vasily G. Kaleda, Dr. of Sci. (Med.), Head of Department, Department of Youth Psychiatry, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>

kaleda-vg@ncpz.ru

Irina S. Lebedeva, Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Head of Laboratory, Laboratory of Neuroimaging and Multimodal Analysis, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0649-6663>

irina.lebedeva@ncpz.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Дата поступления 12.10.2023 Received 12.10.2023	Дата рецензирования 12.12.2023 Revised 12.12.2023	Дата принятия 19.12.2023 Accepted for publication 19.12.2023
--	--	---