

© Паникратова Я.Р. и др., 2024

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.89; 612.821; 611.8

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-2-6-17>

## Структурные и функциональные особенности дорсолатеральной префронтальной коры при расстройствах шизофренического спектра и их связь с возрастом манифестации заболевания

Я.Р. Паникратова<sup>1</sup>, А.С. Томышев<sup>1</sup>, Е.Г. Абдуллина<sup>1</sup>, Д.В. Тихонов<sup>1</sup>, А.Г. Алексеева<sup>1</sup>, В.Г. Каледа<sup>1</sup>, В.Б. Стрелец<sup>2</sup>, И.С. Лебедева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<sup>2</sup>Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Яна Романовна Паникратова, [panikratova@mail.ru](mailto:panikratova@mail.ru)

### Резюме

**Обоснование:** дорсолатеральная префронтальная кора (ДЛПФК) является одной из наиболее поздно созревающих в онтогенезе областей мозга, структурно-функциональные аномалии которой играют важную роль в патогенезе шизофрении. Поскольку расстройства шизофренического спектра обычно манифестируют еще до полного созревания головного мозга, а их более раннее начало ассоциировано с худшим прогнозом, мы предположили, что более ранний возраст манифестации связан с более выраженными аномалиями ДЛПФК. **Цель исследования** — анализ ассоциаций возраста манифестации расстройств шизофренического спектра со структурными и функциональными характеристиками ДЛПФК, по которым пациенты отличаются от группы здорового контроля. **Пациенты и методы:** пациенты с расстройствами шизофренического спектра (F20, F25;  $n = 82$ ) и психически здоровые испытуемые ( $n = 86$ ) мужского пола прошли обследование методами структурной МРТ и функциональной МРТ покоя. Анализировали толщину коры, функциональную связанность ДЛПФК в каждом полушарии с остальными структурами мозга, локальную согласованность и амплитуду низкочастотных флуктуаций гемодинамического сигнала в ДЛПФК. **Результаты:** у пациентов обнаружено снижение толщины серого вещества ДЛПФК билатерально, а также изменения (преимущественно снижение) функциональной связанности ДЛПФК с другими структурами мозга. Данные показатели не были ассоциированы с возрастом манифестации расстройств шизофренического спектра. **Заключение:** выявленные в исследовании структурно-функциональные аномалии соответствуют общепринятым представлениям о ДЛПФК как об одной из ключевых областей в патогенезе расстройств шизофренического спектра, однако данные aberrации не связаны с возрастом манифестации психоза. Возможные интерпретации результатов и ограничения исследования обсуждаются в тексте.

**Ключевые слова:** расстройства шизофренического спектра, шизофрения, возраст манифестации, МРТ, фМРТ покоя, дорсолатеральная префронтальная кора, толщина коры, функциональная связанность

**Финансирование.** Исследование частично поддержано грантом РНФ № 22-25-00706.

**Для цитирования:** Паникратова Я.Р., Томышев А.С., Абдуллина Е.Г., Тихонов Д.В., Алексеева А.Г., Каледа В.Г., Стрелец В.Б., Лебедева И.С. Структурные и функциональные особенности дорсолатеральной префронтальной коры при расстройствах шизофренического спектра и их связь с возрастом манифестации заболевания. *Психиатрия*. 2024;22(2):6–17. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-2-6-17>

### RESEARCH

UDC 616.89; 612.821; 611.8

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-2-6-17>

## Structural and Functional Characteristics of the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Schizophrenia Spectrum Disorders and Their Associations with Onset Age

Ya.R. Panikratova<sup>1</sup>, A.S. Tomyshev<sup>1</sup>, E.G. Abdullina<sup>1</sup>, D.V. Tikhonov<sup>1</sup>, A.G. Alekseeva<sup>1</sup>, V.G. Kaleda<sup>1</sup>, V.B. Strelets<sup>2</sup>, I.S. Lebedeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<sup>2</sup>Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Corresponding author: Yana R. Panikratova, [panikratova@mail.ru](mailto:panikratova@mail.ru)

### Summary

**Background:** the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) is one of the latest brain structures to mature during the ontogeny, and its structural and functional abnormalities play an important role in the pathogenesis of schizophrenia. As schizophrenia spectrum disorders usually start before the complete brain maturation and their earlier onset is coupled with worse prognosis, we suggested that earlier illness onset is related to more pronounced aberrations of the DLPFC. **The aim of study** was to analyze the associations of the onset age of schizophrenia spectrum disorders with structural and functional characteristics of the DLPFC that

differentiated patients with schizophrenia spectrum disorders from healthy controls. **Patients and methods:** male patients with a diagnosis of schizophrenia spectrum disorders ( $n = 82$ ) and healthy controls ( $n = 86$ ) underwent structural MRI and functional resting-state fMRI. Cortical thickness and whole-brain functional connectivity of the DLPFC as well as local coherence and amplitude of low-frequency fluctuations of haemodynamic signal in the DLPFC were analyzed. **Results:** patients demonstrated a decreased gray matter thickness in the DLPFC bilaterally along with aberrant (predominantly decreased) functional connectivity of the DLPFC with other brain structures in each hemisphere. These measures were not associated with the age of illness onset. **Conclusions:** structural and functional abnormalities revealed in this study coincide with conventional view on the DLPFC as one of the key regions in schizophrenia spectrum disorders pathogenesis, however, these aberrations were not related to the age of psychosis onset. Possible interpretations of our results and limitations of the study are discussed in the article.

**Keywords:** schizophrenia spectrum disorders, schizophrenia, onset age, MRI, resting-state fMRI, dorsolateral prefrontal cortex, cortical thickness, functional connectivity

**Funding.** The study was partly supported by the Russian Science Foundation, grant project 22-25-00706.

**For citation:** Panikratova Ya.R., Tomyshev A.S., Abdullina E.G., Tikhonov D.V., Alekseeva A.G., Kaleda V.G., Strelets V.B., Lebedeva I.S. Structural and Functional Characteristics of the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Schizophrenia Spectrum Disorders and Their Associations with Onset Age. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(2):6–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-2-6-17>

## ВВЕДЕНИЕ

Дорсолатеральная префронтальная кора (ДЛПФК) — ассоциативная область головного мозга со сложной организацией, имеющая реципрокные связи практически со всеми корковыми и подкорковыми структурами [1, 2], что позволяет ей интегрировать и координировать их функционирование. ДЛПФК является одной из наиболее поздно анатомически и функционально созревающих в онтогенезе структур мозга, развитие которой продолжается в третьей декаде жизни [3–5]. ДЛПФК играет критическую роль в реализации регуляторных функций (executive functions), благодаря которым становятся возможными планирование, контроль и регуляция собственного поведения [6]. Сохранность регуляторных функций важна для успешного выполнения повседневных задач [7], профессионального [8] и социального [9] функционирования.

Структурные и функциональные аномалии ДЛПФК наблюдаются при многих неврологических и психических заболеваниях, в частности при шизофрении. Предполагается, что эти отклонения считаются ключевыми в патофизиологии этого заболевания [10]. У больных шизофренией обнаружено уменьшение толщины и складчатости коры в ряде областей головного мозга, включая ДЛПФК [11–13]. Зарегистрированы также низкая активация ДЛПФК в задачах, нагружающих регуляторные функции [14–17], и aberrantная функциональная связанность ДЛПФК с другими областями мозга в покое [15, 18–21]. Отмечено также, что функциональные аномалии ДЛПФК наблюдаются у пациентов с первым эпизодом психоза еще до начала психотропной терапии [22–24].

С точки зрения биологической психиатрии в настоящее время шизофрения считается расстройством, сопровождающимся патологией развития (хотя также имеет и так называемый «нейродегенеративный» компонент). При этом речь идет о процессах созревания мозга как в пренатальном и раннем постнатальном периодах, так и в подростковом возрасте [25, 26]. Шизофрения манифестирует в возрасте 15–24 лет, обычно до полного созревания головного мозга [27], и ранний возраст ее начала ассоциирован с плохим прогнозом

[28, 29]. Поскольку ДЛПФК относится к третичным областям мозга, которые созревают дольше других, более ранний возраст манифестации заболевания может быть связан с большей выраженностью структурных и функциональных аномалий этой области. Например, у пациентов с более ранним началом заболевания были описаны меньший объем серого вещества в различных областях мозга, включая ДЛПФК [30, 31], а также пониженный уровень N-ацетиласпартата в левой ДЛПФК (что отражает худшее структурно-функциональное состояние нейронного субстрата) [32]. В этих же случаях обнаружена меньшая активация правой ДЛПФК при выполнении задачи, нагружающей регуляторные функции [33], и aberrantная функциональная связанность правой ДЛПФК в покое [34]. В то же время в ряде работ возраст начала болезни оказался не связан со структурными показателями [35–37] и функциональными характеристиками ДЛПФК во время выполнения задачи [38]. Количество подобных исследований все еще ограничено, а их результаты неоднозначны.

**Целью** данной работы стал анализ ассоциаций возраста манифестации расстройств шизофренического спектра со структурными и функциональными характеристиками ДЛПФК, по которым пациенты с этим диагнозом отличались от группы здорового контроля. В задачи исследования входил анализ толщины коры, определение функциональной связанности ДЛПФК с остальными областями коры головного мозга и подкорковыми структурами, изучение локальной согласованности и измерение амплитуды низкочастотных флуктуаций гемодинамического сигнала в ДЛПФК.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

### Этические аспекты

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено Межвузовским этическим комитетом (протокол № 05–19 от 16.05.2019 г., протокол № 11 от 19.12.2019 г.).

Ethical aspects

All study participants signed an informed consent. The research protocol was approved by the Interuniversity Ethics Committee of Moscow (protocol 05-19, 16.05.2019, protocol 11, 19.12.2019). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended in 1975–2013.

1.1. Участники исследования

В исследовании приняли участие 82 пациента с расстройствами шизофренического спектра (F20, F25 по МКБ-10) и 86 здоровых испытуемых (табл. 1). Все участники исследования — мужчины.

Клиническая и контрольная группы не отличались по возрасту ( $T(166) = -0,13; p = 0,89$ ). Все пациенты были клинически стабильны на момент обследования и принимали индивидуально подобранную терапию. Неврологические и тяжелые соматические заболевания, а также признаки патологии головного мозга по данным структурной МРТ являлись критериями исключения для всех участников исследования. Перед прохождением исследования все участники подтвердили отсутствие противопоказаний к МРТ.

1.2. Получение МРТ-изображений

Обследование проводили на магнитно-резонансном томографе 3T Philips Ingenia в Научном центре психического здоровья (Москва). Структурные T1-взвешенные изображения были получены с использованием последовательности турбо-полевого эхо (TFE): TR/TE/FA = 8 мс/4 мс/8°, 170 срезов, воксел 1 × 1 × 1 мм. Функциональные T2\*-взвешенные изображения были получены с помощью эхо-планарной (EPI) последовательности: TR/TE/FA = 3 с/35 мс/90°; 100 объемов, 35 срезов, матрица 128 × 128, воксел 1,8 × 1,8 × 4 мм). Во время функционального сканирования участников исследования просили фиксировать взгляд на белом кресте в центре серого поля монитора, избегать любой систематической мыслительной деятельности, лежать неподвижно и не засыпать.

1.3. Обработка данных

1.3.1. Оценка толщины серого вещества ДЛПФК по данным структурной МРТ

T1-взвешенные изображения были обработаны в пакете FreeSurfer (версия 6.0.0) [39] для получения детальных анатомических реконструкций для каждого испытуемого. Используемые алгоритмы FreeSurfer включали в том числе устранение интенсивности поля подмагничивания, удаление немозговой ткани из изображений, присвоение анатомических меток (например, таламус, гиппокамп, желудочки и т.д.) каждому вокселу [40, 41]. Далее были реконструированы модели кортикальных поверхностей с использованием алгоритмов, описанных в [39] и [42], и получены показатели толщины серого вещества в мм для передней части средней лобной извилины в каждом полушарии согласно атласу [43].

Межгрупповые сравнения по толщине серого вещества коры осуществлялись в R 4.2.1. Применялся метод ковариационного анализа с включением фактора

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов с расстройствами шизофренического спектра и здоровых испытуемых (M ± SD)

Table 1 Demographic and clinical characteristics of patients with schizophrenia spectrum disorders and healthy controls (M ± SD)

	Пациенты с расстройствами шизофренического спектра/Patients with schizophrenia spectrum disorders	Здоровые испытуемые/Healthy controls
Возраст, годы (диапазон)/Age, years (range)	32,0 ± 11,0 (16,3–52,3)	31,8 ± 10,0 (18,3–53,6)
Диагноз/Diagnosis	F20: 56 F25: 26	na
Длительность заболевания, годы (диапазон)/Illness duration, years (range)	11,4 ± 10,3 (0,08–34,2)	na
Возраст манифестации заболевания, годы (диапазон)/Onset age, years (range)	20,6 ± 3,7 (13,7–31,3)	na
Выраженность негативных симптомов (PANSS), баллы/Negative symptoms (PANSS), score	21,8 ± 5,7	na
Выраженность позитивных симптомов (PANSS), баллы/Positive symptoms (PANSS), score	17,6 ± 7,0	na
Выраженность симптомов общей психопатологии (PANSS), баллы/General psychopathology symptoms (PANSS), score	39,1 ± 12,9	na

возраста в качестве ковариаты. Корреляционный анализ проводился с помощью метода линейной регрессии, расчеты осуществлялись также в R 4.2.1. Все показатели, включенные в регрессию, были центрированы, нормированы и преобразованы методом Бокса–Кокса с автоматическим определением параметра лямбда (пакет R *caret* версия 6.0-81). В качестве зависимой переменной использовалась толщина серого вещества ДЛПФК, в качестве независимой переменной интереса — возраст манифестации заболевания. В модель в качестве независимых переменных также включались длительность заболевания и возраст пациента, так как оба этих показателя могли быть связаны с зависимой переменной. Кроме того, для всех испытуемых были рассчитаны коэффициенты корреляции Пирсона между толщиной ДЛПФК и показателями возраста, а для клинической группы — между толщиной ДЛПФК и возрастом манифестации, продолжительностью заболевания и суточной дозировкой антипсихотиков в хлорпромазиновом эквиваленте.

1.3.2. Оценка функциональных характеристик ДЛПФК по данным фМРТ покоя

Предварительная обработка структурных и функциональных МРТ-изображений проводилась в пакетах

SPM12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/>) и CONN (RRID:SCR\_009550; [44]). Все изображения были ориентированы параллельно плоскости, проходящей через переднюю и заднюю комиссуры. Для функциональных изображений выполнялась поправка на неодновременность регистрации срезов, коррекция артефактов движения, пространственная нормализация (MNI) и сглаживание с использованием фильтра Гаусса (8 мм). Структурные изображения прошли корегистрацию с функциональными изображениями; сегментацию на объемы серого, белого вещества и спинномозговой жидкости; пространственную нормализацию (MNI). Все вышеуказанные процедуры выполнялись в пакете SPM12. С использованием пакета CONN производилось выявление объемов, являющихся выбросами; устранение из анализа компонентов, потенциально связанных с шумом, с помощью линейной регрессии; применялся частотный фильтр 0,008–0,09 Гц. Данные одного пациента были исключены из анализа в связи с плохим качеством функциональных изображений.

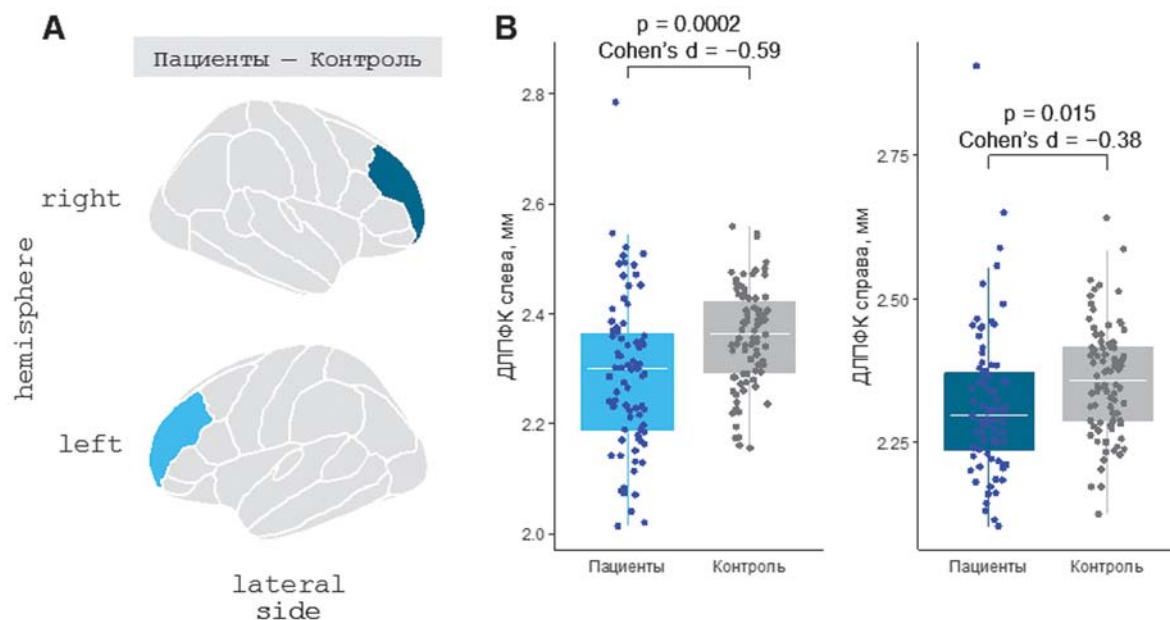
Статистическая обработка данных выполнялась в пакете CONN. В качестве зон интереса в ДЛПФК левого и правого полушария использовалась передняя часть средней лобной извилины в каждом полушарии согласно атласу IIT\_GM\_Desikan в составе IIT Human Brain Atlas v.5.0 [45]. Анализировались три различных показателя: функциональная связанность ДЛПФК с остальными областями головного мозга и подкорковыми структурами (ROI-to-voxel analysis); локальная

согласованность гемодинамического сигнала (local correlation, LCOR) внутри ДЛПФК; амплитуда низкочастотных флуктуаций гемодинамического сигнала (amplitude of low-frequency fluctuations, ALFF) внутри ДЛПФК. С применением общей линейной модели со случайными эффектами выполнялись: 1) сравнения клинической и контрольной групп по каждому из этих показателей с учетом возраста и количества искаженных из-за движения объемов; 2) анализ корреляций возраста манифестации заболевания с показателями, по которым были обнаружены межгрупповые различия, с учетом длительности заболевания и количества объемов, искаженных из-за движения; 3) дополнительный анализ корреляций показателей, по которым наблюдались межгрупповые различия, с длительностью заболевания/возрастом/суточной дозировкой антипсихотиков в хлорпромазиновом эквиваленте в группе пациентов с учетом количества искаженных из-за движения объемов. Все ковариаты были центрированы. За пороговый принимался уровень значимости  $p < 0,05$  с поправкой FDR на уровне кластеров и  $p < 0,001$  на уровне вокселей.

## 2. Результаты и их обсуждение

### 2.1. Толщина коры в области ДЛПФК

По сравнению с группой здоровых испытуемых у пациентов с расстройствами шизофренического спектра было обнаружено снижение показателя толщины серого вещества ДЛПФК в левом и правом полушариях (рис. 1).



**Рис. 1.** А — область ДЛПФК в левом и правом полушарии, соответствующая передней части средней лобной извилины по атласу [43]; В — боксплоты показателя толщины серого вещества ДЛПФК в левом и правом полушарии в группах пациентов с расстройствами шизофренического спектра и психически здоровых участников исследования; указаны уровни значимости и размеры эффектов (Cohen's d)

**Fig 1** A — regions in the left and right dorsolateral prefrontal cortex coinciding with the rostral middle frontal gyrus according to the atlas by [43]; B — boxplots of gray matter thickness in the left and right DLPFC in patients with schizophrenia spectrum disorders and healthy controls; significance levels as well as effect sizes (Cohen's d) are indicated



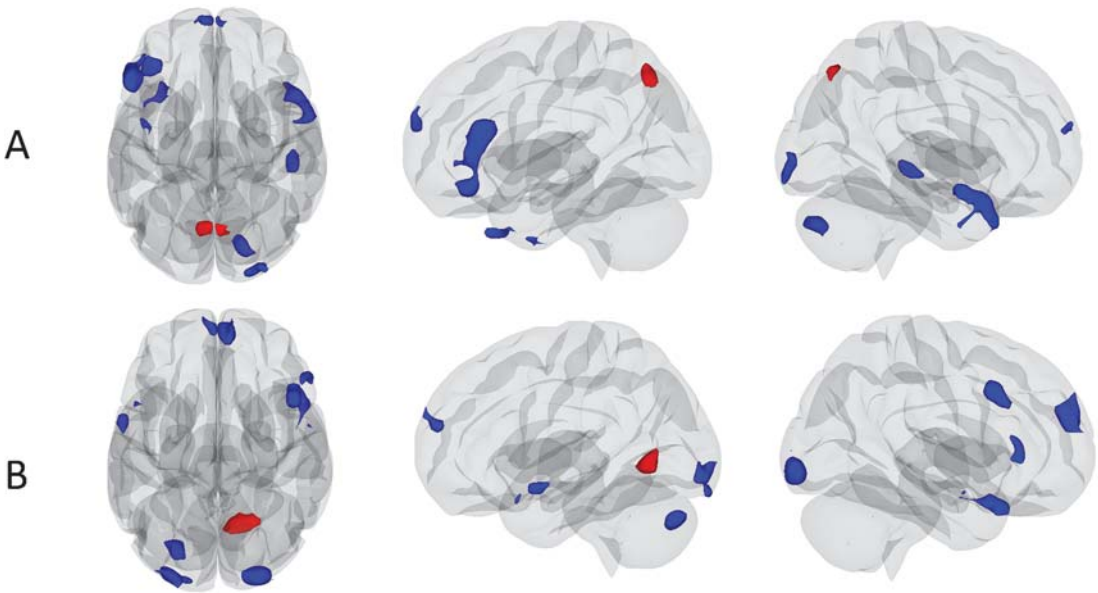
**Таблица 2.** Кластеры, функциональная связанность которых с ДЛПФК левого полушария различалась между группами пациентов с расстройствами шизофренического спектра и здоровых участников исследования  
**Table 2** Clusters whose functional connectivity with the left DLPFC was different between patients with schizophrenia spectrum disorders and healthy controls

	Локализация кластера/Cluster location	Координаты MNI/MNI coordinates (x; y; z)	Объем (мм³)/Volume (mm³)	ФС повышена (↑) или снижена (↓) у пациентов/FC increased (↑) or decreased (↓) in patients
1	Нижняя лобная извилина (триангулярная и оперкулярная части), орбито-фронтальная кора, лобный полюс левого полушария/Inferior frontal gyrus (partes triangularis and opercularis), orbitofrontal cortex, frontal pole of the left hemisphere	−38; 34; −16	6656	↓
2	Височный полюс, передняя часть средней и верхней височных извилин правого полушария/Temporal pole, anterior part of middle and superior temporal gyri of the right hemisphere	54; 14; −22	3960	↓
3	Предклинье билатерально/Precuneus bilaterally	−08; −68; 46	1928	↑
4	Височный полюс, передняя часть нижней височной извилины левого полушария/Temporal pole, superior part of inferior temporal gyrus of the left hemisphere	−32; 16; −40	1688	↓
5	Правое полушарие мозжечка (Crus 2, 1)/Right hemisphere of the cerebellum (Crus 2, 1)	16; −76; −34	1664	↓
6	Лобный полюс билатерально/Frontal pole bilaterally	00; 62; 20	1528	↓
7	Задняя часть средней и верхней височных извилин правого полушария/Posterior part of middle and superior temporal gyri of the right hemisphere	48; −28; −04	1496	↓
8	Затылочный полюс правого полушария/Occipital pole of the right hemisphere	22; −98; −08	1408	↓

Примечание: ФС — функциональная связанность.  
Note: FC — functional connectivity.

По результатам регрессионного анализа влияние возраста манифестации на толщину ДЛПФК оказалось незначимым. При этом в группе пациентов были обнаружены отрицательные корреляции между толщиной ДЛПФК справа, возрастом ( $r = -0,26$ ;  $p = 0,019$ )

и длительностью заболевания ( $r = -0,23$ ;  $p = 0,038$ ), а в контрольной группе — отрицательные корреляции между толщиной ДЛПФК и возрастом как в правом ( $r = -0,31$ ;  $p = 0,004$ ), так и в левом полушарии ( $r = -0,25$ ;  $p = 0,019$ ). Кроме того, показатели толщины



**Рис. 2.** Кластеры, функциональная связанность которых с ДЛПФК левого (А) и правого (В) полушария различалась между группами пациентов с расстройствами шизофренического спектра и здоровых участников исследования. Синим цветом обозначены кластеры, функциональная связанность которых с ДЛПФК была снижена у пациентов, красным — повышена

**Fig. 2** Clusters whose functional connectivity with the left (A) and right (B) DLPFC was different between patients with schizophrenia spectrum disorders and healthy controls. Clusters with a decreased functional connectivity in patients are shown in blue, and those with an increased functional connectivity are shown in red

**Таблица 3.** Кластеры, функциональная связанность которых с ДЛПФК правого полушария различалась между группами пациентов с расстройствами шизофренического спектра и здоровых участников исследования  
**Table 3** Clusters whose functional connectivity with the right DLPFC was different between patients with schizophrenia spectrum disorders and healthy controls

	Локализация кластера/Cluster location	Координаты MNI/MNI coordinates (x; y; z)	Объем (мм³)/Volume (mm³)	ФС повышена (↑) или снижена (↓) у пациентов/FC increased (↑) or decreased (↓) in patients
1	Лобный полюс билатерально, верхняя лобная и параингулярная извилины правого полушария/Frontal pole bilaterally, superior frontal and paracingulate gyri of the right hemisphere	06; 52; 22	3448	↓
2	Затылочный полюс, затылочная часть веретеновидной извилины правого полушария/Occipital pole, occipital part of fusiform gyrus of the right hemisphere	24; -94; -08	3152	↓
3	Язычная извилина, внутришпорная кора правого полушария/Lingual gyrus, intracalcarine cortex of the right hemisphere	16; -64; -02	2736	↑
4	Затылочный полюс, нижняя часть латеральной затылочной коры левого полушария/Occipital pole, inferior part of lateral occipital cortex of the left hemisphere	-18; -98; -20	2552	↓
5	Задняя часть средней лобной извилины правого полушария/Posterior part of middle frontal gyrus of the right hemisphere	48; 14; 38	2192	↓
6	Височный полюс, передняя часть средней и верхней височных извилин правого полушария/Temporal pole, anterior part of middle and superior temporal gyri of the right hemisphere	48; 16; -26	2152	↓
7	Левое полушарие мозжечка (Crus 2, 1)/Left hemisphere of the cerebellum (Crus 2, 1)	-26; -76; -38	1808	↓
8	Височный полюс, передняя часть средней и верхней височных извилин левого полушария/Temporal pole, anterior part of middle and superior temporal gyri of the left hemisphere	-56; 02; -16	1408	↓
9	Нижняя лобная извилина (триангулярная часть) правого полушария/Inferior frontal gyrus (pars triangularis) of the right hemisphere	58; 28; 02	1216	↓

Примечание: ФС — функциональная связанность.  
Note: FC — functional connectivity.

серого вещества ДЛПФК у пациентов не коррелировали с суточной дозировкой антипсихотиков в хлорпромазиновом эквиваленте.

**2.2. Функциональные характеристики ДЛПФК**

Различия между клинической и контрольной группой были обнаружены только по функциональной связанности ДЛПФК в левом (табл. 2, рис. 2А) и правом (табл. 3, рис. 2В) полушариях с другими структурами мозга, но не по локальной согласованности и амплитуде низкочастотных флуктуаций гемодинамического сигнала в области ДЛПФК.

Корреляций между возрастом манифестации заболевания и показателями функциональной связанности между ДЛПФК в каждом полушарии и вышеуказанными кластерами обнаружено не было.

Функциональная связанность между правой ДЛПФК и областью в левом полушарии мозжечка коррелировала с возрастом пациентов ( $T(78) = -2,37; p = 0,02$ ) и длительностью заболевания ( $T(78) = -2,01; p = 0,048$ ). Функциональная связанность между правой ДЛПФК и областью в затылочном полюсе и веретеновидной извилине правого полушария коррелировала с суточной дозировкой антипсихотиков в хлорпромазиновом эквиваленте ( $T(78) = 2,09; p = 0,04$ ).

**2.3. Обсуждение результатов**

Как было показано в нашем исследовании, ДЛПФК в обоих полушариях характеризовалась меньшей

толщиной коры у пациентов с расстройствами шизофренического спектра по сравнению с психически здоровыми испытуемыми. Данный феномен был описан нами ранее на другой выборке пациентов, не перекрывающейся с обследованной в настоящей работе [46]. Этот результат согласуется с данными многих исследований, в том числе наиболее масштабного на данный момент, проведенного консорциумом ENIGMA и включавшего 4474 пациентов с шизофренией и 5098 психически здоровых испытуемых [12]. Однако снижение толщины коры в указанной работе обнаруживалось и в других многочисленных областях мозга.

Кроме того, в соответствии с результатами нашего исследования, группа пациентов с расстройствами шизофренического спектра обнаруживала изменение (преимущественно снижение) функциональной связанности ДЛПФК в обоих полушариях с височными, затылочными и другими лобными областями коры больших полушарий и мозжечком. Сходные результаты описаны и в других работах: снижение функциональной связанности ДЛПФК с верхней [20] и нижней лобными извилинами [18, 19, 47], с височными [19, 48, 49] и затылочными областями коры и мозжечком [19].

Обнаруженные нами структурно-функциональные аномалии соответствуют общепринятым представлениям о ДЛПФК как об одной из ключевых областей

в патогенезе расстройств шизофренического спектра о шизофрении как о синдроме дисконнекции [50].

Однако на фоне измененной функциональной связанности с другими (в том числе, находящимися на удалении от ДЛПФК) областями мозга, межгрупповых различий по локальной согласованности и амплитуде низкочастотных флуктуаций гемодинамического сигнала внутри ДЛПФК обнаружено не было. Подобная «сохранность» локальной мозговой активности этой области в покое (соответствующая данным метаанализов [51, 52]) несколько расходится с нашими результатами об изменении толщины коры, подчеркивая нелинейный характер взаимосвязи «структура–функция».

В то же время наша основная гипотеза о связи возраста манифестации заболевания с характеристиками ДЛПФК, которые по результатам предварительного анализа различались между группами, не получила данных в свое подтверждение. Аналогичные результаты, свидетельствующие об отсутствии связи между возрастом начала заболевания и структурными/функциональными характеристиками ДЛПФК, были представлены и в других исследованиях [35–38]. Отсутствие ожидаемых эффектов может объясняться тем, что обнаруженные нами аномалии ДЛПФК возникают еще до манифестации заболевания, что, в частности, соответствует критериям эндофенотипа (генетически детерминированного субэлемента фенотипа заболевания). В пользу этого предположения говорят данные о патологических изменениях этой области у больных непсихотическими заболеваниями, состояние которых отвечает критериям клинически высокого риска манифестации психоза [53, 54], а также у «непораженных» родственников пациентов с шизофренией [55–57] и, наконец, у лиц, не обращавшихся за помощью психиатра, но имеющих субклинические симптомы психотического спектра [58]. Следуя данной логике рассуждений, можно также предположить, что в этом случае в манифестации заболевания ключевую роль могут играть изменения других областей головного мозга. Действительно, ряд данных подтверждает эту гипотезу — так, например, в масштабном исследовании консорциума ENIGMA конверсия в психоз в группе клинически высокого риска ассоциировалась со сниженной толщиной коры преимущественно в веретеновидной, верхней височной и парацентральной областях [59].

**Ограничения исследования.** Во-первых, выбранная нами топография (передняя часть средней лобной извилины по атласу [43]) не полностью совпадает с более каноническим локусом ДЛПФК (поля Бродмана 9, 46). При этом расположение указанных полей Бродмана характеризуется индивидуальной вариабельностью [60, 61], и более того, локализация ДЛПФК не может быть строго определена на основе цитоархитектонических характеристик, поскольку ДЛПФК является скорее функциональной областью, а не анатомической. В связи с этим возможным целесообразным решением было бы индивидуальное определение локализации ДЛПФК по данным фМРТ, связанной с задачей. Во-вторых,

вариабельность возраста манифестации заболевания могла быть недостаточной в нашей выборке для обнаружения значимых эффектов. Другие ограничения данной работы связаны с кросс-секционным, а не лонгитюдным характером исследования, и гетерогенностью клинической выборки по длительности заболевания (хотя ее эффекты и были проконтролированы нами в анализе). Также очевидным ограничением являлась возможность анализа проводимой фармакотерапии (в свете ее влияния на МРТ-данные) только за относительно небольшой период времени, в то время как данные о накопленной дозе были недоступны.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаруженные структурно-функциональные аномалии соответствуют общепринятым представлениям о ДЛПФК как об одной из ключевых областей в патогенезе расстройств шизофренического спектра, однако обнаруженные aberrации не связаны с возрастом манифестации заболевания.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Tanji J, Hoshi E. Role of the lateral prefrontal cortex in executive behavioral control. *Physiol Rev.* 2008;88(1):37–57. doi: [10.1152/physrev.00014.2007](https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2007) PMID: 18195082.
2. Briggs RG, Lin YH, Dadario NB, Kim SJ, Young IM, Bai MY, Dhanaraj V, Fonseka RD, Hormovas J, Tanglay O, Chakraborty AR, Milligan TM, Abraham CJ, Anderson CD, Palejwala AH, Conner AK, O'Donoghue DL, Sughrue ME. Anatomy and White Matter Connections of the Middle Frontal Gyrus. *World Neurosurg.* 2021;150:e520–e529. doi: [10.1016/j.wneu.2021.03.045](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.03.045) PMID: 33744423.
3. Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, Nugent TF 3rd, Herman DH, Clasen LS, Toga AW, Rapoport JL, Thompson PM. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(21):8174–8179. doi: [10.1073/pnas.0402680101](https://doi.org/10.1073/pnas.0402680101) Epub 2004 May 17. PMID: 15148381; PMCID: PMC419576.
4. Arain M, Haque M, Johal L, Mathur P, Nel W, Rais A, Sandhu R, Sharma S. Maturation of the adolescent brain. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:449–461. doi: [10.2147/NDT.S39776](https://doi.org/10.2147/NDT.S39776) Epub 2013 Apr 3. PMID: 23579318; PMCID: PMC3621648.
5. Uytun MC. Development Period of Prefrontal Cortex. In: Starcevic A, Filipovic B, eds. *Prefrontal Cortex.* Intech; 2018.
6. Panikratova YR, Vlasova RM, Akhutina TV, Korneev AA, Sinitsyn VE, Pechenkova EV. Functional connectivity of the dorsolateral prefrontal cortex contributes to different components of executive functions. *Int J Psychophysiol.* 2020;151:70–79. doi: [10.1016/j.ijpsycho.2020.02.013](https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2020.02.013)

7. Fogel Y. Cognitive Strategies: Moderating the Relationship between Executive Functions and Daily Functioning. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(24):16845. doi: [10.3390/ijerph192416845](https://doi.org/10.3390/ijerph192416845) PMID: 36554722; PMCID: PMC9778739.
8. Koene J, Zyto S, van der Stel J, van Lang N, Ammeraal M, Kupka RW, van Weeghel J. The relations between executive functions and occupational functioning in individuals with bipolar disorder: a scoping review. *Int J Bipolar Disord*. 2022;10(1):8. doi: [10.1186/s40345-022-00255-7](https://doi.org/10.1186/s40345-022-00255-7) PMID: 35286505; PMCID: PMC8921376.
9. Madjar N, Chubarov E, Zalsman G, Weiser M, Shoval G. Social skills, executive functioning and social engagement. *Schizophr Res Cogn*. 2019;17:100137. doi: [10.1016/j.scog.2019.100137](https://doi.org/10.1016/j.scog.2019.100137) PMID: 31024800; PMCID: PMC6476806.
10. Smucny J, Dienel SJ, Lewis DA, Carter CS. Mechanisms underlying dorsolateral prefrontal cortex contributions to cognitive dysfunction in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2022;47(1):292–308. doi: [10.1038/s41386-021-01089-0](https://doi.org/10.1038/s41386-021-01089-0) Epub 2021 Jul 20. PMID: 34285373; PMCID: PMC8617156.
11. Takayanagi Y, Sasabayashi D, Takahashi T, Furuichi A, Kido M, Nishikawa Y, Nakamura M, Noguchi K, Suzuki M. Reduced Cortical Thickness in Schizophrenia and Schizotypal Disorder. *Schizophr Bull*. 2020;46(2):387–394. doi: [10.1093/schbul/sbz051](https://doi.org/10.1093/schbul/sbz051) PMID: 31167030; PMCID: PMC7406196.
12. van Erp TGM, Walton E, Hibar DP, Schmaal L, Jiang W, Glahn DC, Pearlson GD, Yao N, Fukunaga M, Hashimoto R, Okada N, Yamamori H, Bustillo JR, Clark VP, Agartz I, Mueller BA, Cahn W, de Zwart SMC, Hulshoff Pol HE, Kahn RS, Ophoff RA, van Haren NEM, Andreassen OA, Dale AM, Doan NT, Gurholt TP, Hartberg CB, Haukvik UK, Jorgensen KN, Lagerberg TV, Melle I, Westlye LT, Gruber O, Kraemer B, Richter A, Zilles D, Calhoun VD, Crespo-Facorro B, Roiz-Santianez R, Tordesillas-Gutierrez D, Loughland C, Carr VJ, Catts S, Croypley VL, Fullerton JM, Green MJ, Henskens FA, Jablensky A, Lenroot RK, Mowry BJ, Michie PT, Pantelis C, Quide Y, Schall U, Scott RJ, Cairns MJ, Seal M, Tooney PA, Rasser PE, Cooper G, Shannon Weickert C, Weickert TW, Morris DW, Hong E, Kochunov P, Beard LM, Gur RE, Gur RC, Satterthwaite TD, Wolf DH, Belger A, Brown GG, Ford JM, Macciardi F, Mathalon DH, O'Leary DS, Potkin SG, Preda A, Voyvodic J, Lim KO, McEwen S, Yang F, Tan Y, Tan S, Wang Z, Fan F, Chen J, Xiang H, Tang S, Guo H, Wan P, Wei D, Bockholt HJ, Ehrlich S, Wolthuisen RPF, King MD, Shoemaker JM, Sponheim SR, De Haan L, Koenders L, Machielsen MW, van Amelsvoort T, Veltman DJ, Assogna F, Banaj N, de Rossi P, Iorio M, Piras F, Spalletta G, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E, Salvador R, Corvin A, Donohoe G, Kelly S, Whelan CD, Dickie EW, Rotenberg D, Voineskos AN, Ciufolini S, Radua J, Dazzan P, Murray R, Reis Marques T, Simmons A, Borgwardt S, Egloff L, Harrisberger F, Riecher-Rossler A, Smieskova R, Alpert KI, Wang L, Jonsson EG, Koops S, Sommer IEC, Bertolino A, Bonvino A, Di Giorgio A, Neilson E, Mayer AR, Stephen JM, Kwon JS, Yun JY, Cannon DM, McDonald C, Lebedeva I, Tomyshev AS, Akhadov T, Kaleda V, Fattouros-Bergman H, Flyckt L, Karolinska Schizophrenia P, Busatto GF, Rosa PGP, Serpa MH, Zanetti MV, Hoschl C, Skoch A, Spaniel F, Tomecek D, Hagenaaers SP, McIntosh AM, Whalley HC, Lawrie SM, Knochel C, Oertel-Knochel V, Stablein M, Howells FM, Stein DJ, Temmingh HS, Uhlmann A, Lopez-Jaramillo C, Dima D, McMahon A, Faskowitz JJ, Gutman BA, Jahanshad N, Thompson PM, Turner JA. Cortical Brain Abnormalities in 4474 Individuals With Schizophrenia and 5098 Control Subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium. *Biol Psychiatry*. 2018;84(9):644–654. doi: [10.1016/j.biopsych.2018.04.023](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.04.023) Epub 2018 May 14. PMID: 29960671; PMCID: PMC6177304.
13. Madre M, Canales-Rodríguez EJ, Fuentes-Claramonte P, Alonso-Lana S, Salgado-Pineda P, Guerrero-Pedraza A, Moro N, Bosque C, Gomar JJ, Ortíz-Gil J, Goikolea JM, Bonnin CM, Vieta E, Sarro S, Maristany T, McKenna PJ, Salvador R, Pomarol-Clotet E. Structural abnormality in schizophrenia versus bipolar disorder: A whole brain cortical thickness, surface area, volume and gyrification analyses. *Neuroimage Clin*. 2020;25:102131. doi: [10.1016/j.nicl.2019.102131](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102131) Epub 2019 Dec 13. PMID: 31911343; PMCID: PMC6948361.
14. Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(8):811–822. doi: [10.1001/archgenpsychiatry.2009.91](https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.91) PMID: 19652121; PMCID: PMC2888482.
15. Mwansisya TE, Hu A, Li Y, Chen X, Wu G, Huang X, Lv D, Li Z, Liu C, Xue Z, Feng J, Liu Z. Task and resting-state fMRI studies in first-episode schizophrenia: A systematic review. *Schizophr Res*. 2017;189:9–18. doi: [10.1016/j.schres.2017.02.026](https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.02.026) Epub 2017 Mar 3. PMID: 28268041.
16. Alústiza I, Radua J, Pla M, Martin R, Ortuño F. Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of timing and cognitive control in schizophrenia and bipolar disorder: Evidence of a primary time deficit. *Schizophr Res*. 2017;188:21–32. doi: [10.1016/j.schres.2017.01.039](https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.039) Epub 2017 Feb 4. PMID: 28169089.
17. Sarpal DK, Tarcijonas G, Calabro FJ, Foran W, Haas GL, Luna B, Murty VP. Context-specific abnormalities of the central executive network in first-episode psychosis: relationship with cognition. *Psychol Med*. 2022;52(12):2299–2308. doi: [10.1017/S0033291720004201](https://doi.org/10.1017/S0033291720004201) Epub 2020 Nov 23. PMID: 33222723; PMCID: PMC9805803.
18. Su TW, Lan TH, Hsu TW, Biswal BB, Tsai PJ, Lin WC, Lin CP. Reduced neuro-integration from the dorsolateral prefrontal cortex to the whole brain and



- executive dysfunction in schizophrenia patients and their relatives. *Schizophr Res.* 2013;148(1-3):50–58. doi: [10.1016/j.schres.2013.05.005](https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.005) Epub 2013 May 28. PMID: 23726722.
19. Chechko N, Cieslik EC, Müller VI, Nickl-Jockschat T, Derntl B, Kogler L, Aleman A, Jardri R, Sommer IE, Gruber O, Eickhoff SB. Differential Resting-State Connectivity Patterns of the Right Anterior and Posterior Dorsolateral Prefrontal Cortices (DLP-FC) in Schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2018;9:211. doi: [10.3389/fpsy.2018.00211](https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00211) PMID: 29892234; PMCID: PMC5985714.
  20. Yu L, Guo L, Fang X, Yang F, Chen Y, Wang Y, Wang D, Wu Z, Liu R, Tian X, Zhang C. Altered brain activity in the bilateral frontal cortices and neural correlation with cognitive impairment in schizophrenia. *Brain Imaging Behav.* 2022;16(1):415–423. doi: [10.1007/s11682-021-00516-6](https://doi.org/10.1007/s11682-021-00516-6)
  21. Cole MW, Anticevic A, Repovs G, Barch D. Variable global dysconnectivity and individual differences in schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2011;70(1):43–50. doi: [10.1016/j.biopsych.2011.02.010](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.02.010) Epub 2011 Apr 15. PMID: 21496789; PMCID: PMC3204885.
  22. Huang ML, Khoh TT, Lu SJ, Pan F, Chen JK, Hu JB, Hu SH, Xu WJ, Zhou WH, Wei N, Qi HL, Shang DS, Xu Y. Relationships between dorsolateral prefrontal cortex metabolic change and cognitive impairment in first-episode neuroleptic-naïve schizophrenia patients. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(25):e7228. doi: [10.1097/MD.00000000000007228](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007228)
  23. van Veelen NM, Vink M, Ramsey NF, Kahn RS. Left dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in medication-naïve schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010;123(1):22–29. doi: [10.1016/j.schres.2010.07.004](https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.07.004) Epub 2010 Aug 17. PMID: 20724113.
  24. Zhao J, Zhang Y, Liu F, Chen J, Zhao J, Guo W. Abnormal global-brain functional connectivity and its relationship with cognitive deficits in drug-naïve first-episode adolescent-onset schizophrenia. *Brain Imaging Behav.* 2022;16(3):1303–1313. doi: [10.1007/s11682-021-00597-3](https://doi.org/10.1007/s11682-021-00597-3)
  25. Selemon LD, Zecevic N. Schizophrenia: a tale of two critical periods for prefrontal cortical development. *Transl Psychiatry.* 2015;5(8):e623. doi: [10.1038/tp.2015.115](https://doi.org/10.1038/tp.2015.115) PMID: 26285133; PMCID: PMC4564568.
  26. Andreasen NC. The lifetime trajectory of schizophrenia and the concept of neurodevelopment. *Dialogues Clin Neurosci.* 2010;12(3):409–415. doi: [10.31887/DCNS.2010.12.3/nandreasen](https://doi.org/10.31887/DCNS.2010.12.3/nandreasen) PMID: 20954434; PMCID: PMC3181981.
  27. Messias EL, Chen CY, Eaton WW. Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. *Psychiatr Clin North Am.* 2007;30(3):323–338. doi: [10.1016/j.psc.2007.04.007](https://doi.org/10.1016/j.psc.2007.04.007) PMID: 17720026; PMCID: PMC2727721.
  28. Immonen J, Jääskeläinen E, Korpela H, Miettunen J. Age at onset and the outcomes of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Early Interv Psychiatry.* 2017;11(6):453–460. doi: [10.1111/eip.12412](https://doi.org/10.1111/eip.12412) Epub 2017 Apr 27. PMID: 28449199; PMCID: PMC5724698.
  29. Kao YC, Liu YP. Effects of age of onset on clinical characteristics in schizophrenia spectrum disorders. *BMC Psychiatry.* 2010;10:63. doi: [10.1186/1471-244X-10-63](https://doi.org/10.1186/1471-244X-10-63) PMID: 20718964; PMCID: PMC2933645.
  30. Ružić Baršić A, Gudelj L, Antulov R, Miletić D, Knežević K, Rubeša G. Onset of Schizophrenia Prior to the End of Brain Maturation Alters Grey Matter Volume Loss. *Psychiatr Danub.* 2021;33(Suppl 4):719–731. PMID: 34718309.
  31. Torres US, Duran FL, Schaufelberger MS, Crippa JA, Louzã MR, Sallet PC, Kanegusuku CY, Elkis H, Gattaz WF, Bassitt DP, Zuadi AW, Hallak JE, Leite CC, Castro CC, Santos AC, Murray RM, Busatto GF. Patterns of regional gray matter loss at different stages of schizophrenia: A multisite, cross-sectional VBM study in first-episode and chronic illness. *Neuroimage Clin.* 2016;12:1–15. doi: [10.1016/j.nicl.2016.06.002](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.06.002) PMID: 27354958; PMCID: PMC4910144.
  32. Stanley JA, Vemulapalli M, Nutche J, Montrose DM, Sweeney JA, Pettegrew JW, MacMaster FP, Keshavan MS. Reduced N-acetyl-aspartate levels in schizophrenia patients with a younger onset age: a single-voxel 1H spectroscopy study. *Schizophr Res.* 2007;93(1–3):23–32. doi: [10.1016/j.schres.2007.03.028](https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.03.028) Epub 2007 May 10. PMID: 17498928; PMCID: PMC2921910.
  33. Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Marumo K, Kinou M, Kawakubo Y, Rogers MA, Kasai K. Association between severe dorsolateral prefrontal dysfunction during random number generation and earlier onset in schizophrenia. *Clin Neurophysiol.* 2011;122(8):1533–1540. doi: [10.1016/j.clinph.2010.12.056](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.12.056) Epub 2011 Feb 16. PMID: 21330202.
  34. Jiang L, Xu Y, Zhu XT, Yang Z, Li HJ, Zuo XN. Local-to-remote cortical connectivity in early- and adulthood-onset schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2015;5(5):e566. doi: [10.1038/tp.2015.59](https://doi.org/10.1038/tp.2015.59) PMID: 25966366; PMCID: PMC4471290.
  35. Pina-Camacho L, Martinez K, Diaz-Caneja CM, Mezquida G, Cuesta MJ, Moreno C, Amoretti S, González-Pinto A, Arango C, Vieta E, Castro-Fornieles J, Lobo A, Fraguas D, Bernardo M, Janssen J, Parellada M; PEPs Group. Cortical thinning over two years after first-episode psychosis depends on age of onset. *Schizophrenia (Heidelberg).* 2022;8(1):20. doi: [10.1038/s41537-021-00196-7](https://doi.org/10.1038/s41537-021-00196-7) PMID: 35277520; PMCID: PMC8917180.
  36. Assunção Leme IB, Gadelha A, Sato JR, Ota VK, Mari JJ, Melaragno MI, Smith MA, Belangero SI, Bressan RA, Jackowski AP. Is there an association between cortical thickness, age of onset, and duration of illness in schizophrenia? *CNS Spectr.* 2013;18(6):315–321. doi: [10.1017/S1092852913000333](https://doi.org/10.1017/S1092852913000333) Epub 2013 Jun 6. PMID: 23739259.
  37. Zhang C, Wang Q, Ni P, Deng W, Li Y, Zhao L, Ma X, Wang Y, Yu H, Li X, Zhang P, Meng Y, Liang S, Li M,

- Li T. Differential Cortical Gray Matter Deficits in Adolescent- and Adult-Onset First-Episode Treatment-Naïve Patients with Schizophrenia. *Sci Rep*. 2017;7(1):10267. doi: [10.1038/s41598-017-10688-1](https://doi.org/10.1038/s41598-017-10688-1) PMID: 28860557; PMCID: PMC5579015.
38. Niendam TA, Ray KL, Iosif AM, Lesh TA, Ashby SR, Patel PK, Smucny J, Ferrer E, Solomon M, Ragland JD, Carter CS. Association of Age at Onset and Longitudinal Course of Prefrontal Function in Youth With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(12):1252–1260. doi: [10.1001/jamapsychiatry.2018.2538](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.2538) PMID: 30285056; PMCID: PMC6583034.
  39. 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) Epub 2012 Jan 10. PMID: 22248573; PMCID: PMC3685476.
  40. Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, van der Kouwe A, Killiany R, Kennedy D, Klaveness S, Montillo A, Makris N, Rosen B, Dale AM. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*. 2002;33(3):341–355. doi: [10.1016/s0896-6273\(02\)00569-x](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00569-x) PMID: 11832223.
  41. Ségonne F, Dale AM, Busa E, Glessner M, Salat D, Hahn HK, Fischl B. A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage*. 2004;22(3):1060–1075. doi: [10.1016/j.neuroimage.2004.03.032](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.032) PMID: 15219578.
  42. Fischl B, van der Kouwe A, Destrieux C, Halgren E, Ségonne F, Salat DH, Busa E, Seidman LJ, Goldstein J, Kennedy D, Caviness V, Makris N, Rosen B, Dale AM. Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb Cortex*. 2004;14(1):11–22. doi: [10.1093/cercor/bhg087](https://doi.org/10.1093/cercor/bhg087) PMID: 14654453.
  43. Desikan RS, Ségonne 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) Epub 2006 Mar 10. PMID: 16530430.
  44. Nieto-Castanon A, Whitfield-Gabrieli S CONN functional connectivity toolbox: RRID SCR\_009550, release 19. Hilbert Press, Boston, MA, 2019.
  45. Qi X, Arfanakis K. Regionconnect: Rapidly extracting standardized brain connectivity information in voxel-wise neuroimaging studies. *Neuroimage*. 2021;225:117462. doi: [10.1016/j.neuroimage.2020.117462](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117462) Epub 2020 Oct 16. PMID: 33075560; PMCID: PMC7811895.
  46. Каледа ВГ, Божко ОВ, Ахадов ТА, Томышев АС, Тихонов ДВ, Лебедева ИС, Савватеева НЮ. Нейроанатомические особенности головного мозга при юношеской приступообразной шизофрении: морфометрия серого вещества префронтальной коры и подкорковых структур. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2019;119(8):7–11. doi: [10.17116/jnevro20191190817](https://doi.org/10.17116/jnevro20191190817)
  - Каледа ВГ, Божко ОВ, Ахадов ТА, Томышев АС, Тихонов ДВ, Лебедева ИС, Савватеева НЮ. Neuroanatomical brain profile of juvenile shiftlike schizophrenia: morphometry of grey matter in the prefrontal cortex and subcortical structures. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(8):7–11. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro20191190817](https://doi.org/10.17116/jnevro20191190817)
  47. Fang X, Wang Y, Cheng L, Zhang Y, Zhou Y, Wu S, Huang H, Zou J, Chen C, Chen J, Wang H, Jiang T. Prefrontal dysconnectivity links to working memory deficit in first-episode schizophrenia. *Brain Imaging Behav*. 2018;12(2):335–344. doi: [10.1007/s11682-017-9692-0](https://doi.org/10.1007/s11682-017-9692-0) PMID: 28290073.
  48. Zhang Y, Zheng J, Fan X, Guo X, Guo W, Yang G, Chen H, Zhao J, Lv L. Dysfunctional resting-state connectivities of brain regions with structural deficits in drug-naïve first-episode schizophrenia adolescents. *Schizophr Res*. 2015;168(1-2):353–359. doi: [10.1016/j.schres.2015.07.031](https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.031) Epub 2015 Aug 15. PMID: 26281967.
  49. Penner J, Osuch EA, Schaefer B, Théberge J, Neufeld RWJ, Menon RS, Rajakumar N, Williamson PC. Temporoparietal Junction Functional Connectivity in Early Schizophrenia and Major Depressive Disorder. *Chronic Stress (Thousand Oaks)*. 2018;2:2470547018815232. doi: [10.1177/2470547018815232](https://doi.org/10.1177/2470547018815232) PMID: 32440588; PMCID: PMC7219936.
  50. Pettersson-Yeo W, Allen P, Benetti S, McGuire P, Mechelli A. Dysconnectivity in schizophrenia: where are we now? *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35(5):1110–1124. doi: [10.1016/j.neubiorev.2010.11.004](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.11.004) Epub 2010 Nov 27. PMID: 21115039.
  51. Gong J, Wang J, Luo X, Chen G, Huang H, Huang R, Huang L, Wang Y. Abnormalities of intrinsic regional brain activity in first-episode and chronic schizophrenia: a meta-analysis of resting-state functional MRI. *J Psychiatry Neurosci*. 2020;45(1):55–68. doi: [10.1503/jpn.180245](https://doi.org/10.1503/jpn.180245) PMID: 31580042; PMCID: PMC6919918.
  52. Cai M, Wang R, Liu M, Du X, Xue K, Ji Y, Wang Z, Zhang Y, Guo L, Qin W, Zhu W, Fu J, Liu F. Disrupted local functional connectivity in schizophrenia: An updated and extended meta-analysis. *Schizophrenia (Heidelb)*. 2022;8(1):93. doi: [10.1038/s41537-022-00311-2](https://doi.org/10.1038/s41537-022-00311-2) PMID: 36347874; PMCID: PMC9643538.
  53. Colibazzi T, Horga G, Wang Z, Huo Y, Corcoran C, Klahr K, Brucato G, Girgis R, Gill K, Abi-Dargham A, Peterson BS. Neural Dysfunction in Cognitive Control Circuits in Persons at Clinical High-Risk for Psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(5):1241–1250. doi: [10.1038/npp.2015.273](https://doi.org/10.1038/npp.2015.273) Epub 2015 Sep 10. PMID: 26354046; PMCID: PMC4793108.
  54. Li RR, Lyu HL, Liu F, Lian N, Wu RR, Zhao JP, Guo WB. Altered functional connectivity strength and its correlations with cognitive function in subjects with ultra-high risk for psychosis at rest. *CNS Neurosci Ther*. 2018;24(12):1140–1148. doi: [10.1111/cns.12865](https://doi.org/10.1111/cns.12865) Epub 2018 Apr 24. PMID: 29691990; PMCID: PMC6489739.

55. Sutcliffe G, Harneit A, Tost H, Meyer-Lindenberg A. Neuroimaging Intermediate Phenotypes of Executive Control Dysfunction in Schizophrenia. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2016;1(3):218–229. doi: [10.1016/j.bpsc.2016.03.002](https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.03.002) Epub 2016 Mar 17. PMID: 29560881.
56. Peeters SC, van Bronswijk S, van de Ven V, Gronenschild EH, Goebel R, van Os J, Marcelis M; Genetic Risk and Outcome of Psychosis (G.R.O.U.P.). Cognitive correlates of frontoparietal network connectivity 'at rest' in individuals with differential risk for psychotic disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(11):1922–1932. doi: [10.1016/j.euroneuro.2015.08.007](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.08.007) Epub 2015 Sep 4. PMID: 26411531.
57. Guo W, Song Y, Liu F, Zhang Z, Zhang J, Yu M, Liu J, Xiao C, Liu G, Zhao J. Dissociation of functional and anatomical brain abnormalities in unaffected siblings of schizophrenia patients. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(5):927–932. doi: [10.1016/j.clinph.2014.08.016](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.08.016) Epub 2014 Sep 6. PMID: 25240248.
58. Wolf DH, Satterthwaite TD, Calkins ME, Ruparel K, Elliott MA, Hopson RD, Jackson CT, Prabhakaran K, Bilker WB, Hakonarson H, Gur RC, Gur RE. Functional neuroimaging abnormalities in youth with psychosis spectrum symptoms. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(5):456–465. doi: [10.1001/jamapsychiatry.2014.3169](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.3169) PMID: 25785510; PMCID: PMC4581844.
59. ENIGMA Clinical High Risk for Psychosis Working Group; Jalbrzikowski M, Hayes RA, Wood SJ, Nordholm D, Zhou JH, Fusar-Poli P, Uhlhaas PJ, Takahashi T, Sugranyes G, Kwak YB, Mathalon DH, Katagiri N, Hooker CI, Smigielski L, Colibazzi T, Via E, Tang J, Koike S, Rasser PE, Michel C, Lebedeva I, Hegelstad WTV, de la Fuente-Sandoval C, Waltz JA, Mizrahi R, Corcoran CM, Resch F, Tamnes CK, Haas SS, Lemmers-Jansen ILJ, Agartz I, Allen P, Amminger GP, Andreassen OA, Atkinson K, Bachman P, Baeza I, Baldwin H, Bartholomeusz CF, Borgwardt S, Catalano S, Chee MWL, Chen X, Cho KIK, Cooper RE, Copley VL, Dolz M, Ebdrup BH, Fortea A, Glenthøj LB, Glenthøj BY, de Haan L, Hamilton HK, Harris MA, Haut KM, He Y, Heekeren K, Heinz A, Hubl D, Hwang WJ, Kaess M, Kasai K, Kim M, Kindler J, Klau-nig MJ, Koppel A, Kristensen TD, Kwon JS, Lawrie SM, Lee J, León-Ortiz P, Lin A, Loewy RL, Ma X, McGorry P, McGuire P, Mizuno M, Møller P, Moncada-Habib T, Muñoz-Samons D, Nelson B, Nemoto T, Nordentoft M, Omelchenko MA, Oppedal K, Ouyang L, Pantelis C, Pariente JC, Raghava JM, Reyes-Madrigal F, Roach BJ, Røssberg JI, Rössler W, Salisbury DF, Sasabayashi D, Schall U, Schiffman J, Schlagenhauf F, Schmidt A, Sørensen ME, Suzuki M, Theodoridou A, Tomyshev AS, Tor J, Værnes TG, Velakoulis D, Venegoni GD, Vinogradov S, Wenneberg C, Westlye LT, Yamasue H, Yuan L, Yung AR, van Amelsvoort TAMJ, Turner JA, van Erp TGM, Thompson PM, Hernaus D. Association of Structural Magnetic Resonance Imaging Measures With Psychosis Onset in Individuals at Clinical High Risk for Developing Psychosis: An ENIGMA Working Group Mega-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(7):753–766. doi: [10.1001/jamapsychiatry.2021.0638](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0638) PMID: 33950164; PMCID: PMC8100913.
60. Ahdab R, Ayache SS, Brugières P, Goujon C, Lefau-cheur JP. Comparison of “standard” and “navigat-ed” procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. *Neurophysiol Clin*. 2010;40(1):27–36. doi: [10.1016/j.neucli.2010.01.001](https://doi.org/10.1016/j.neucli.2010.01.001) Epub 2010 Jan 22. PMID: 20230933.
61. Rajkowska G, Goldman-Rakic PS. Cytoarchitectonic definition of prefrontal areas in the normal human cortex: II. Variability in locations of areas 9 and 46 and relationship to the Talairach Coordinate System. *Cereb Cortex*. 1995;5(4):323–337. doi: [10.1093/cereb/5.4.323](https://doi.org/10.1093/cereb/5.4.323) PMID: 7580125.

#### Сведения об авторах

Яна Романовна Паникратова, кандидат психологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория нейровизуализации и мультимодального анализа, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5698-4251>  
panikratova@mail.ru

Александр Сергеевич Томышев, кандидат биологических наук, научный сотрудник, лаборатория нейровизуализации и мультимодального анализа, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6688-4329>  
alexander.tomyshev@gmail.com

Екатерина Гаяровна Абдуллина, младший научный сотрудник, лаборатория нейровизуализации и мультимодального анализа, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7328-8397>  
catherina.abdullina@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](mailto:denvt@list.ru)

*Анна Григорьевна Алексеева*, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, группа по изучению особых форм психической патологии, отдел юношеской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7283-1717>

[agalexeeva@yandex.ru](mailto:agalexeeva@yandex.ru)

*Василий Глебович Каледва*, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела, отдел юношеской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>

[kaleda-vg@yandex.ru](mailto:kaleda-vg@yandex.ru)

*Валерия Борисовна Стрелец*, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, лаборатория высшей нервной деятельности человека, Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8676-1385>

[vbstrelets@gmail.com](mailto:vbstrelets@gmail.com)

*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](mailto:irina.lebedeva@ncpz.ru)

**Information about the authors**

*Yana R. Panikratova*, Cand. of Sci. (Psychol.), Senior Researcher, Laboratory of Neuroimaging and Multimodal Analysis, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5698-4251>

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

*Alexander S. Tomyshev*, Cand. of Sci. (Biol.), Researcher, Laboratory of Neuroimaging and Multimodal Analysis, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6688-4329>

[alexander.tomyshev@gmail.com](mailto:alexander.tomyshev@gmail.com)

*Ekaterina G. Abdullina*, Junior Researcher, Laboratory of Neuroimaging and Multimodal Analysis, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7328-8397>

[catherina.abdullina@gmail.com](mailto:catherina.abdullina@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](mailto:denvt@list.ru)

*Anna G. Alekseeva*, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Group of Special Forms of Psychiatric Pathology, Department of Youth Psychiatry, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7283-1717>

[agalexeeva@yandex.ru](mailto:agalexeeva@yandex.ru)

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

[kaleda-vg@yandex.ru](mailto:kaleda-vg@yandex.ru)

*Valeriya B. Strelets*, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Principal Researcher, Laboratory of Human Higher Nervous Activity, Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia <https://orcid.org/0000-0001-8676-1385>

[vbstrelets@gmail.com](mailto:vbstrelets@gmail.com)

*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](mailto:irina.lebedeva@ncpz.ru)

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interests.*

Дата поступления 30.11.2023 Received 30.11.2023	Дата рецензирования 05.02.2024 Revised 05.02.2024	Дата принятия 13.02.2024 Accepted for publication 13.02.2024
--	--	---