

© Томышев А.С. и др., 2024

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 612.825 + 616.89-02

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-102-114>

Структурные особенности головного мозга у больных хронической шизофренией с различными типами функциональных исходов

А.С. Томышев¹, С.А. Голубев^{1,2}, А.Н. Дудина¹, О.В. Божко¹, Д.В. Тихонов¹, В.Г. Каледа¹, И.С. Лебедева¹¹ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия² ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Александр Сергеевич Томышев, alexander.tomysh_ev@gmail.com

Резюме

Обоснование: исследования, позволяющие изучать нейробиологические особенности длительно текущего шизофренического процесса, обладают высокой значимостью как для клинической практики, так и биологической психиатрии. **Цель исследования:** определение морфометрических особенностей головного мозга хронически больных шизофренией с различными типами функционального исхода. **Пациенты и методы:** осуществлен анализ морфометрических МРТ показателей коры головного мозга и подкорковых образований у 46 пациентов с диагнозом шизофрении с большой продолжительностью болезни (средняя длительность $20,5 \pm 6,7$ лет), и у 35 подобранных по полу и возрасту психически здоровых испытуемых из контрольной группы. **Результаты и их обсуждение:** у больных в целом выявлена меньшая толщина серого вещества в ряде областей коры больших полушарий. При оценке исхода с использованием клинико-психопатологического, клинико-катамнестического и клинико-эпидемиологического методов предположительным маркером худшего функционального исхода и плохого качества ремиссии оказалось билатеральное увеличение объемов бледного шара и скорлупы. В то же время при оценке исхода на основе текущих психометрических показателей социального функционирования и клинической симптоматики оказалось, что у пациентов с неблагоприятным вариантом исхода толщина серого вещества снижена в двух областях поясной коры в отличие от здорового контроля и в сравнении с пациентами с благоприятным исходом. Однако отсутствие корреляций с клиническими шкалами и показателями функционирования ограничивает возможность сделать вывод о специфичности указанного снижения как маркера исхода. **Выводы:** полученные результаты могут только предварительного предполагать существование различных нейроанатомических подтипов (биотипов), ассоциированных с различными функциональными исходами у больных хронической шизофренией.

Ключевые слова: хроническая шизофрения, функциональный исход, МРТ, морфометрия, толщина коры, скорлупа, бледный шар

Для цитирования: Томышев А.С., Голубев С.А., Дудина А.Н., Божко О.В., Тихонов Д.В., Лебедева И.С., Каледа В.Г. Структурные особенности головного мозга у больных хронической шизофренией с различными типами функциональных исходов. *Психиатрия*. 2024;22(4):102–114. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-102-114>

RESEARCH

UDC 612.825 + 616.89-02

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-102-114>

Structural Brain Characteristics of Chronic Schizophrenia Patients with Different Types of Functional Outcome

A.S. Tomyshev¹, S.A. Golubev^{1,2}, A.N. Dudina¹, O.V. Bozhko¹, D.V. Tikhonov¹, I.S. Lebedeva¹, V.G. Kaleda¹¹ FSBSI "Mental Health Research Center", Moscow, Russia² SBHI "Gannushkin Psychiatric Clinical Hospital # 4", Moscow, Russia

Corresponding author: Alexander S. Tomyshev, alexander.tomyshhev@mail.ru

Summary

Background: studies allowing to explore the neurobiological characteristics of the long-term schizophrenic process are of high significance for both clinical practice and biological psychiatry. **Objective:** to examine morphometric brain characteristics in chronic schizophrenia patients with different types of functional outcomes. **Patients and methods:** morphometric MRI characteristics of the cerebral cortex and subcortical structures are analysed in 46 patients with schizophrenia with a long disease durations (20.5 ± 6.7 years), and in 35 mentally healthy subjects matched by sex and age. **Results and discussion:** the whole group of patients showed decreased gray matter thickness in some cerebral cortex regions. When outcome was assessed using clinical-psychopathologic, clinical-catamnestic, and clinical-epidemiologic methods, bilateral increases in pallidum and putamen volumes were found to be a presumptive marker of worse functional outcome and remission poor quality. At the same time, when

outcome was assessed on the basis of the current psychometric measures of social functioning and clinical symptomatology, patients with an unfavorable outcome were characterized by decreased gray matter thickness in the two cingulate cortex regions compared to both healthy controls and patients with a good outcome. However, the absence of correlations with clinical scales and functioning doesn't allow a conclusion on the specificity of this decrease as a marker of outcome. **Conclusion:** the results may only presume beforehand the existence of different neuroanatomical subtypes (biotypes) associated with different functional outcomes in patients with chronic schizophrenia.

Keywords: chronic schizophrenia, functional outcome, MRI, morphometry, cortical thickness, putamen, pallidum

For citation: Tomyshev A.S., Golubev S.A., Dudina A.N., Bozhko O.V., Tikhonov D.V., Lebedeva I.S., Kaleda V.G. Structural Brain Characteristics of Chronic Schizophrenia Patients with Different Types of Functional Outcome. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(4):102–114. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-102-114>

ВВЕДЕНИЕ

Катамнестические исследования, позволяющие изучать исходы шизофренического процесса, обладают высокой значимостью как для клинической, так и биологической психиатрии. Разные формы течения патологического процесса могут иметь в своей основе различные патогенетические механизмы. Использование методов нейровизуализации в этой связи предполагает возможность выявить биомаркеры исхода, определить биотипы шизофрении, соответствующие различным вариантам клинического течения, что в перспективе могло бы оказать существенное влияние на разработку персонифицированных линий терапии. Кроме того, обнаружение биомаркеров клинического исхода в перспективе могло бы стать дополнительным инструментом сопоставления с особенностями социально-трудового функционирования пациентов, что важно для таких экономически значимых вопросов как определение степени утраты профессиональной трудоспособности.

В исследованиях, направленных на поиск биологических особенностей, характерных для различных типов исхода и течения при хронической шизофрении, выделяют группы пациентов, в том числе по выраженности дефицитарной симптоматики [1, 2], степени когнитивного дефицита [3], а также по разным вариантам функционального исхода [4–6]. Показано, что пациенты с более выраженными когнитивными нарушениями характеризовались снижением объема серого вещества в ряде областей префронтальной и островковой коры, а также общим снижением толщины серого вещества обоих полушарий по сравнению с когнитивно относительно сохранными больными [3]. В целом пациенты с более выраженной дефицитарной симптоматикой в сравнении с сохранными больными демонстрировали на отдаленных этапах катамнеза более существенное снижение толщины коры, особенно в области височно-теменного сочленения [2].

Отмечено, что у хронически больных с благоприятным функциональным исходом объем серого вещества во фронто-лимбических областях коры больше, размеры мозговых желудочков меньше [4], чем у пациентов с неблагоприятным исходом. Аналогичные результаты получены в отношении большего объема дорсального стриатума и таламуса у более сохранных больных [6]. Различия в локализации обнаруженных особенностей могут быть связаны с использованием различных подходов к сбору и обработке МРТ данных, клинической

типологизации и определению типа исходов, а так же с тем, что в эти исследования в основном включали пациентов смешанных возрастных групп и с разным возрастом начала болезни, что является значимым фактором течения и исхода болезненного процесса [7].

Таким образом, исследования на более гомогенных когортах пациентов определенного возраста и возрастных рамок манифестации заболевания представляют особый интерес. Кроме того, одним из элементов новизны настоящей работы стало использование типологии с применением клинко-психопатологического, клинко-катамнестического и клинко-эпидемиологического методов. В работе представлено подробное клиническое описание трех исследуемых типов отдаленного катамнеза, включая характеристики инициального этапа и манифестных психотических состояний, соотношение позитивных и негативных расстройств, анализ постпроцессуальной динамики личности и когнитивных нарушений [8, 9].

Целью исследования стало определение морфометрических особенностей головного мозга у пациентов мужского пола с хронической шизофренией, манифестировавшей в юношеском возрасте, и поиск структурных показателей, характерных для клинических подгрупп, выделенных по функциональному исходу согласно двум используемым подходам (см. «Разделение пациентов по функциональному исходу»).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Выборку пациентов, прошедших МРТ исследование, составили 46 мужчин с хронической шизофренией (возраст $42,0 \pm 6,1$ лет, длительность заболевания $20,5 \pm 6,7$ лет, возраст манифестации 16–25 лет). Больные были включены в исследование при условии отсутствия психомоторного возбуждения и дезорганизации поведения. Все пациенты принимали индивидуально подобранную антипсихотическую терапию. Психометрическое обследование включало оценку по шкале позитивной и негативной симптоматики (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) и Шкале личностного и социального функционирования (Personal and Social Performance Scale, PSP).

Группа психически здорового контроля включала 35 испытуемых, подобранных по полу, возрасту (возраст $42,7 \pm 9,2$ лет) и профилю латеральной организации. Общими для всех испытуемых критериями не включения были леворукость, наличие в анамнезе

Таблица 1. Демографические и клинические показатели выборки**Table 1** Demographical and clinical characteristics of the sample

	Пациенты/ Patients	Контроль/ Control	Типология 1 [8, 9]/Typology 1 [8, 9]			Типы исхода 2/Outcome types 2/(PSP + PANSS)/	
			тип 1/ type 1	тип 2/ type 2	тип 3/ type 3	благоприят- ный/good	неблагопри- ятный/poor
Количество/Number	46	35	14	19	13	22	24
Возраст (лет)/Age (years)	42,0 ± 6,1	42,7 ± 9,2	43,4 ± 6,0	41,2 ± 6,7	41,6 ± 5,5	41,6 ± 5,5	40,7 ± 5,1
PANSS сумма/PANSS total	88,1 ± 16,1	—	54,9 ± 12,9	69,2 ± 12,3	78,3 ± 15,7	56,5 ± 11,1	77,5 ± 13,1
PANSS позитивные/PANSS Positive	14,4 ± 3,9	—	13,1 ± 3,8	14,2 ± 3,9	15,9 ± 3,9	12,8 ± 3,6	15,8 ± 3,7
PANSS негативные/PANSS Negative	20,9 ± 5,4	—	15,7 ± 4,7	22,2 ± 3,4	24,5 ± 4,4	17,3 ± 4,7	24,1 ± 3,7
PSP/PSP	45,3 ± 11,6	—	57,0 ± 10,2	42,1 ± 5,4	37,4 ± 10,2	53,6 ± 10,1	37,7 ± 6,6
Длительность заболевания*/Illness duration	20,0 ± 6,8	—	21,6 ± 7,1	19,5 ± 7,0	19,0 ± 6,4	21,4 ± 6,5	18,5 ± 6,9
ХЗ (мг)/CPZE**	602 ± 487	—	367 ± 380	456 ± 261	429 ± 384	375 ± 335	467 ± 333

Примечания: * — данные на 4 участников отсутствовали; ** — ХЗ — хлорпромазиновый эквивалент, дневная доза антипсихотических препаратов в хлорпромазиновом эквиваленте (в мг), рассчитанная по [10]; данные на 5 человек отсутствовали.

Notes: * — data for 4 persons are absent; ** — CPZE — chlorpromazine equivalent, day dose of antipsychotic (mg) equivalent chlorpromazine [10]; data for 5 persons are absent.

наркотической или алкогольной зависимости, тяжелых нейроинфекций или ЧМТ с потерей сознания более 5 минут, соматические заболевания в стадии обострения на момент обследования.

Этические аспекты

Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным Этическим комитетом НЦПЗ (протокол № 05-19 от 16.05.2019). Все испытуемые подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Ethic aspects

This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013. The research protocol was approved by Local Ethical committee of Mental Health Research Centre (protocol # 05-19 from 16.05.2019). All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study.

Основные демографические и клинические данные представлены в табл. 1.

Разделение пациентов по функциональному исходу

Для выделения клинических подгрупп по функциональному исходу применялось два подхода:

1. Использование типологии с применением клинко-психопатологического, клинко-катамнестического и клинко-эпидемиологического методов [8, 9].

Тип 1 (14 больных, 43,4 ± 6,0 лет) характеризовался преобладанием личностных изменений, заболевание часто носило односторонний и регрессирующий характер с быстрым затуханием болезненного процесса и формированием преимущественно благоприятных и относительно благоприятных клинко-функциональных исходов.

Тип 2 (19 больных, 41,2 ± 6,7 лет) включал пациентов с преобладанием на момент обследования негативных симптомов, высокой частотой прогрессивных форм течения и большим, в сравнении с Типом 1,

накоплением случаев относительно неблагоприятных исходов.

Тип 3 (13 больных, 41,6 ± 5,5 лет) характеризовался выраженными позитивными и негативными расстройствами, наблюдалось большое количество рецидивов на всем протяжении заболевания, относительно неблагоприятные и неблагоприятные исходы и частый переход болезни в непрерывную форму.

2. Определение групп «благоприятного» (22 больных, 41,6 ± 5,5 лет) и «неблагоприятного» (24 больных, 40,7 ± 5,1 лет) исходов на основе текущих психометрических показателей социального функционирования и клинической симптоматики (по данным шкал PSP и PANSS) с использованием кластерного анализа (см. раздел «Кластерный анализ»).

Магнитно-резонансная томография и обработка изображений

Обследование проводили на МР-томографе Philips Ingenia 3T (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 × 0,98 × 1,0 мм, 170 срезов, межсрезовое расстояние 0.

T1-взвешенные изображения обработаны в пакете FreeSurfer (версия 6.0.0) [11] для получения детальных анатомических реконструкций каждого испытуемого. Алгоритмы FreeSurfer включали в том числе устранение интенсивности поля подмагничивания, удаление не мозговой ткани из изображений, присваивание анатомических меток (например, таламус, гиппокамп, желудочки и т.д.) каждому вокселу [12, 13]. Были реконструированы модели кортикальных поверхностей и определены показатели толщины серого вещества коры с использованием алгоритмов [14, 15]. В итоге для каждого испытуемого были получены средние показатели толщины, площади и объема серого вещества (в мм) для двух полушарий согласно атласу [16], а также показатели объема серого вещества (в мм³)

для семи подкорковых образований (таламус, хвостатое ядро, скорлупа, бледный шар, гиппокамп, миндалина и прилежащее ядро) в каждом полушарии.

Проверка качества изображений

Сначала была проведена визуальная оценка сырых T1-взвешенных DICOM данных на предмет несовместимых с последующей обработкой данных артефактов движения. Таких артефактов обнаружено не было. После обработки T1-взвешенных данных в FreeSurfer и получения анатомических реконструкций была проведена визуальная экспертная и программная оценка качества полученных сегментаций согласно протоколам (отдельно для коры и подкорковых образований) консорциума ENIGMA (<https://enigma.ini.usc.edu/protocols/imaging-protocols/>). После такой оценки из дальнейшего анализа (межгрупповые сравнения и корреляционный анализ) было исключено незначительное количество отдельных сегментов коры и подкорковых образований ряда испытуемых.

Статистический анализ

Межгрупповые сравнения проводили в R (версия 4.2.1). Множественный ковариационный анализ (или его непараметрический аналог, вычисленный в пакете R *sm* 2.2–5.6) включал фактор возраста в качестве ковариаты, а в случае сравнений по показателям объемов в качестве ковариаты дополнительно учитывали индекс интракраниального объема. При сравнении пациентов по типам исхода как ковариаты дополнительно использовали показатели хлорпромазинового эквивалента и продолжительности заболевания (5 из 46 пациентов, у которых отсутствовали данные об антипсихотическом лечении, были исключены из анализа). Так как сравниваемые показатели коррелировали друг с другом, коррекция на множественность сравнений проводилась с использованием поправки Бонферрони, скорректированной на коэффициент внутриклассовой корреляции по методу, предложенному в [17]. Корректировка была рассчитана с помощью пакета R *psych* (версия 2.0.7).

Для проведения корреляционного анализа в каждой клинической подгруппе были выбраны показатели MPT, по которым были зафиксированы различия между данной и сравниваемыми с ней клиническими подгруппами. Кроме того, корреляции со всеми такими показателями были проанализированы в группе пациентов в целом. Для анализа использовались показатели шкалы PANSS (суммы баллов по шкалам позитивных (PANSSPOS), негативных (PANSSNEG) и общих синдромов (PANSSGEN), а также общий суммарный балл (PANSSTOT)) и шкалы PSP. Применялся метод линейной регрессии, расчеты проводились в R (версия 4.2.1). Все исследуемые показатели были центрированы, нормированы и преобразованы методом Бокса-Кокса с автоматическим определением параметра λ (пакет R *caret* версия 6.0-81). Показатели возраста, хлорпромазинового эквивалента и интракраниального объема (в случае волюметрических показателей) включались в модели как дополнительные независимые переменные. Так как исследуемые в множественных линейных

моделях показатели коррелировали между собой, для коррекции на множественность тестируемых гипотез также использовалась поправка Бонферрони, скорректированная на коэффициент внутриклассовой корреляции по методу, предложенному в [17].

Кластерный анализ

На начальном этапе пациенты были разделены на две подгруппы согласно шкале PSP (пациенты с ≥ 50 баллами — 15 человек и пациенты с < 50 баллами — 31 человек). Так как при таком разделении в группу с «неблагоприятным» исходом попала часть людей с относительно (общей выборки) низкими показателями PANSS, было проведено несколько вариантов кластерного анализа по методу k-средних с целью учета вклада психопатологической симптоматики (оцененной по шкале PANSS) в разделение групп «благоприятного» и «неблагоприятного» исходов. Кластерный анализ осуществляли с помощью пакетов R *cluster v.2.1.0* и *stats v.3.6.3*, с разбиением на два кластера и включением следующих наборов параметров: 1) PSP и PANSSPOS; 2) PSP и PANSSNEG; 3) PSP и PANSSGEN; 4) PSP и PANSSTOT. В группу с «благоприятным» исходом были включены пациенты, которые при разделении по шкале PSP, а также по четырем вариантам кластерного анализа (итого пять вариантов разделения) были отнесены к «благоприятной» группе три и более раз из пяти.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Кластерный анализ

По итогам кластерного анализа в группу пациентов с «благоприятным» исходом были включены 22 пациента, в группу с «неблагоприятным» исходом — 24 пациента.

Что касается сопоставления двух подходов к типологии исходов, то 13 из 14 пациентов Типа 1 составили больные с «благоприятным» исходом, а наибольшие доли Типов 2 и 3 составили пациенты с «неблагоприятным» исходом (рис. 1).

Толщина серого вещества коры

У больных шизофренией в целом (без разделения по типу исходов) по сравнению с психически здоровым контролем было показано снижение толщины серого вещества коры в 15 областях левого и 12 областях правого полушарий (рис. 2).

Сравнение трех типов пациентов (типология по [8, 9]) с группой контроля также выявило ряд областей сниженной толщины коры (рис. 3).

При сравнении трех клинических типов исхода друг с другом статистически значимых различий между Типами 1 и 2 не выявлено, в то время как оба эти типа статистически значимо отличались от Типа 3 меньшей толщиной коры в ряде областей (рис. 4).

Сравнение подгрупп пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом (разделение по PSP + PANSS) с группой контроля выявило сходные изменения в виде снижения толщины серого вещества в ряде областей коры (рис. 5 А, Б).

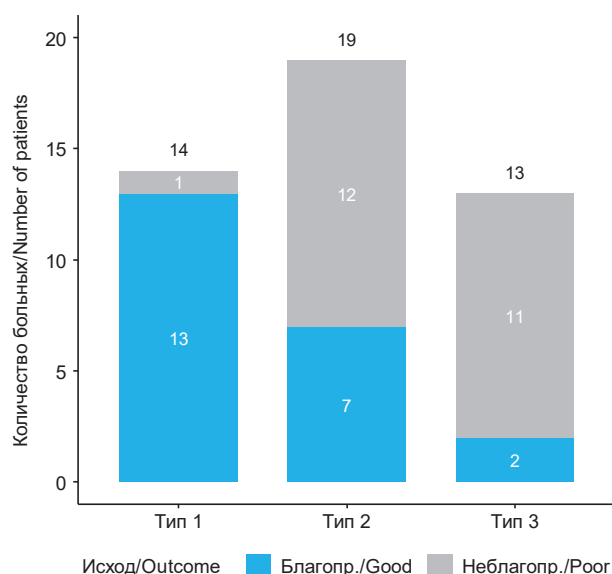


Рис. 1. Распределение пациентов по функциональному исходу в соответствии с двумя применяемыми подходами

Fig. 1 Breakdown of patients by functional outcomes according to two approaches

При этом группа неблагоприятного исхода отличалась как от группы контроля, так и от группы благоприятного исхода меньшей толщиной серого вещества в задней части поясной коры слева и передней части передней поясной коры справа (рис. 5В).

Объемы подкорковых образований

В группе пациентов в целом по сравнению с группой контроля различий в объемах подкорковых образований, прошедших коррекцию на множественные сравнения, не выявлено. При сравнении трех клинических типов исхода [8, 9] друг с другом и с группой контроля обнаружены большие объемы бледного шара и скорлупы билатерально у пациентов Типа 3 как по сравнению с группой контроля (Бледный шар слева: $p = 0,0006$; Cohen's $d = 1,2$, 95% CI: 0,5–1,9. Бледный шар справа: $p = 0,0009$; Cohen's $d = 1,1$, 95% CI: 0,4–1,8. Скорлупа слева: $p = 0,008$; Cohen's $d = 0,8$,

95% CI: 0,2–1,5. Скорлупа справа: $p = 0,004$; Cohen's $d = 0,9$, 95% CI: 0,2–1,6, табл. 2) так и по сравнению с пациентами Типа 1 (Бледный шар слева: $p = 0,005$; Cohen's $d = 1,3$, 95% CI: 0,4–2,2. Бледный шар справа: $p = 0,0002$; Cohen's $d = 2,0$, 95% CI: 1,0–2,9. Скорлупа слева: $p = 0,002$; Cohen's $d = 1,3$, 95% CI: 0,4–2,2. Скорлупа справа: $p = 0,002$; Cohen's $d = 1,4$, 95% CI: 0,5–2,3, табл. 2). Различия между Типом 1 и Типом 2 не прошли коррекцию на множественные сравнения.

Сравнение подгрупп пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом (разделение по PSP + PANSS) и с группой контроля не выявило различий в объемах подкорковых образований.

Корреляционный анализ

Для проведения корреляционного анализа в каждой клинической подгруппе были выбраны показатели MPT, по которым были зафиксированы различия между данной и сравниваемыми с ней клиническими подгруппами. Кроме того, корреляции со всеми такими показателями были проанализированы в группе пациентов в целом.

По результатам анализа были выявлены отдельные корреляции между структурными показателями и баллами PSP (табл. 3) у пациентов Типа 1 и Типа 3, а также в группе пациентов в целом. В то же время при использовании метода кластерного анализа (PSP + PANSS) исхода заболевания, корреляций типов исхода с показателями структуры областей мозга выявлено не было и при проведении коррекции на множественные сравнения.

Корреляций между MPT показателями, участвовавшими в корреляционном анализе и хлорпромазиновым эквивалентом принимаемых на момент обследования антипсихотиков, так же как с продолжительностью заболевания не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с хронической шизофренией по сравнению со здоровым контролем была выявлена меньшая

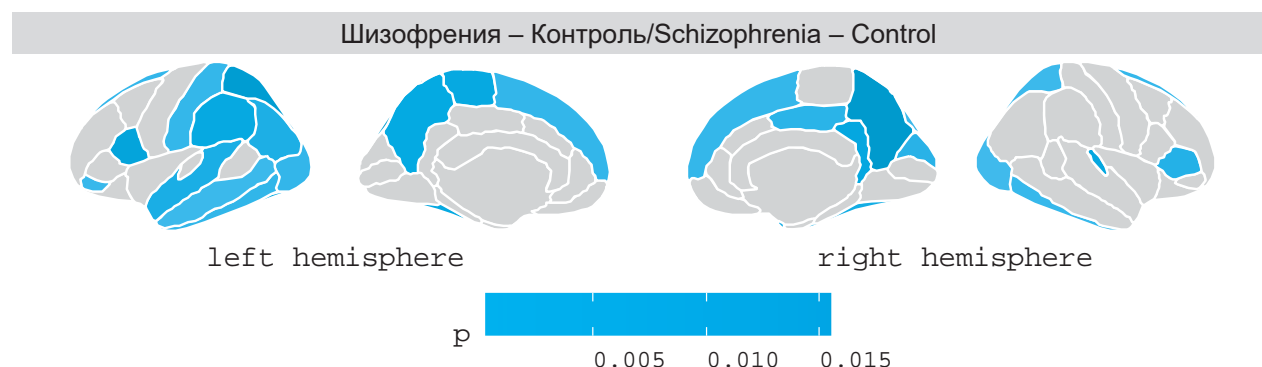


Рис. 2. Результаты межгрупповых сравнений по толщине серого вещества коры. Р-значения результатов нанесены на кластеры в соответствии с цветовой шкалой. Показаны области снижения толщины коры согласно атласу Desikan [16]

Fig. 2 Between-group comparisons of cortical thickness. P-values are plotted according to the color scale. Cortical clusters of decreased cortical thickness are showed according to Desikan atlas [16]

Таблица 2. Объемы бледного шара и скорлупы (мм³)
Table 2 Volumes of pallidum and putamen (mm³)

Область мозга/Brain area	Пациенты/ Patients	Контроль/ Control	Типология 1 [8, 9]/Typology 1 [8, 9]			Типы исхода 2/ Outcome types 2 / (PSP + PANSS)/	
			Тип 1/ Type 1	Тип 2/ Type 2	Тип 3/ Type 3	благоприят- ный/good	неблагоприят- ный/poor
Бледный шар слева/Globus pallidus left	2162 ± 272	2032 ± 235	2062 ± 206	2158 ± 357	2276 ± 118	2156 ± 242	2168 ± 302
Бледный шар справа/Globus pallidus right	2170 ± 306	2074 ± 255	2028 ± 168	2164 ± 407	2332 ± 140	2131 ± 225	2206 ± 366
Скорлупа слева/Putamen left	5107 ± 582	4925 ± 528	4814 ± 439	5169 ± 723	5334 ± 339	5048 ± 591	5162 ± 581
Скорлупа справа/Putamen right	5156 ± 566	4985 ± 510	4872 ± 468	5190 ± 691	5411 ± 281	5099 ± 589	5208 ± 551

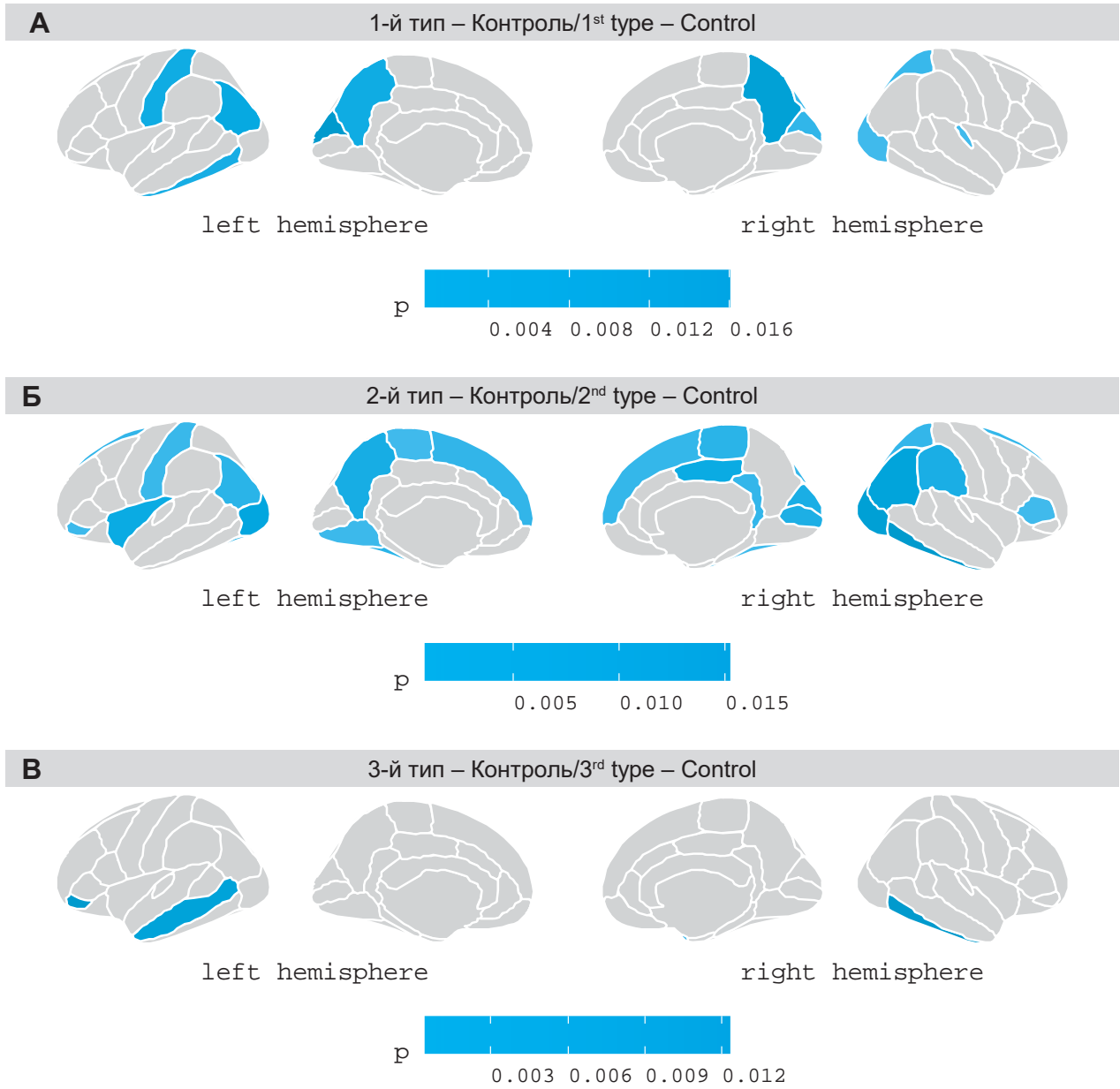


Рис. 3. Сравнение трех клинических типов исхода [8, 9] с группой контроля. Р-значения результатов нанесены на кластеры в соответствии с цветовой шкалой. Показаны области снижения толщины коры согласно атласу Desikan [16]
Fig. 3 Comparison of three clinical outcome types [8, 9] with control group. P-values are plotted according to the color scale. Cortical clusters of decreased cortical thickness are showed according to Desikan atlas [16]

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа функционального исхода (PSP) и изменений в мозге (MPT)
Table 3 Correlation analysis results of functional outcome (PSP) and brain structure changes (MRI)

Корреляция/Correlation	Пациенты/Patients	Тип 1/Type 1	Тип 3/Type 3
PSP — бледный шар слева/PSP — pallidum left	R = -0.25 p = 0,059	R = 0.04 p = 0,84	R = -0.61 p = 0,003*
PSP — бледный шар справа/PSP — pallidum right	R = -0.38 p = 0,003*	R = -0.22 p = 0,46	R = -0.64 p = 0,011
PSP — скорлупа слева/PSP — putamen left	R = -0.27 p = 0,017	R = 0.06 p = 0,86	R = -0.60 p = 0,005
PSP — скорлупа справа/PSP — putamen right	R = -0.32 p = 0,008	R = 0.04 p = 0,94	R = -0.66 p = 0,008
PSP — извилина Гешля справа/PSP — Heschl gyrus right	R = 0.08 p = 0,575	R = 0.83 p = 0,0008*	R = 0.53 p = 0,053

Примечание: * — отмечены уровни значимости, прошедшие коррекцию на множественные сравнения.
Note: * — statistical differences after correction for multiple comparisons.

толщина коры лобной, височной, теменной, поясной областях и в затылочной коре обоих полушарий (см.: рис. 1). Этот результат согласуется с данными других исследований и трактуется как отражение накапливаемых патогенетических процессов вследствие как исходно искаженного онтогенеза, так и отдельных нейродегенеративных феноменов, возникающих на его более поздних стадиях [18–25].

По результатам анализа трех клинических типов (согласно типологии [8, 9]) было показано, что наибольшее снижение толщины коры как с точки зрения

локализации, так и с точки зрения размера эффекта, наблюдается у пациентов Типа 2, а наиболее сохранными с точки зрения кортикальной анатомии оказались пациенты Типа 3. С одной стороны, этот результат может свидетельствовать о том, что у больных с превалированием негативной и псевдоорганической симптоматики (Тип 2 [8]) присутствует более выраженный неспецифический дефицит коры по сравнению с больными других клинических типов, что согласуется с исследованиями хронической шизофрении [1, 2]. С другой стороны, такой результат может отражать большую

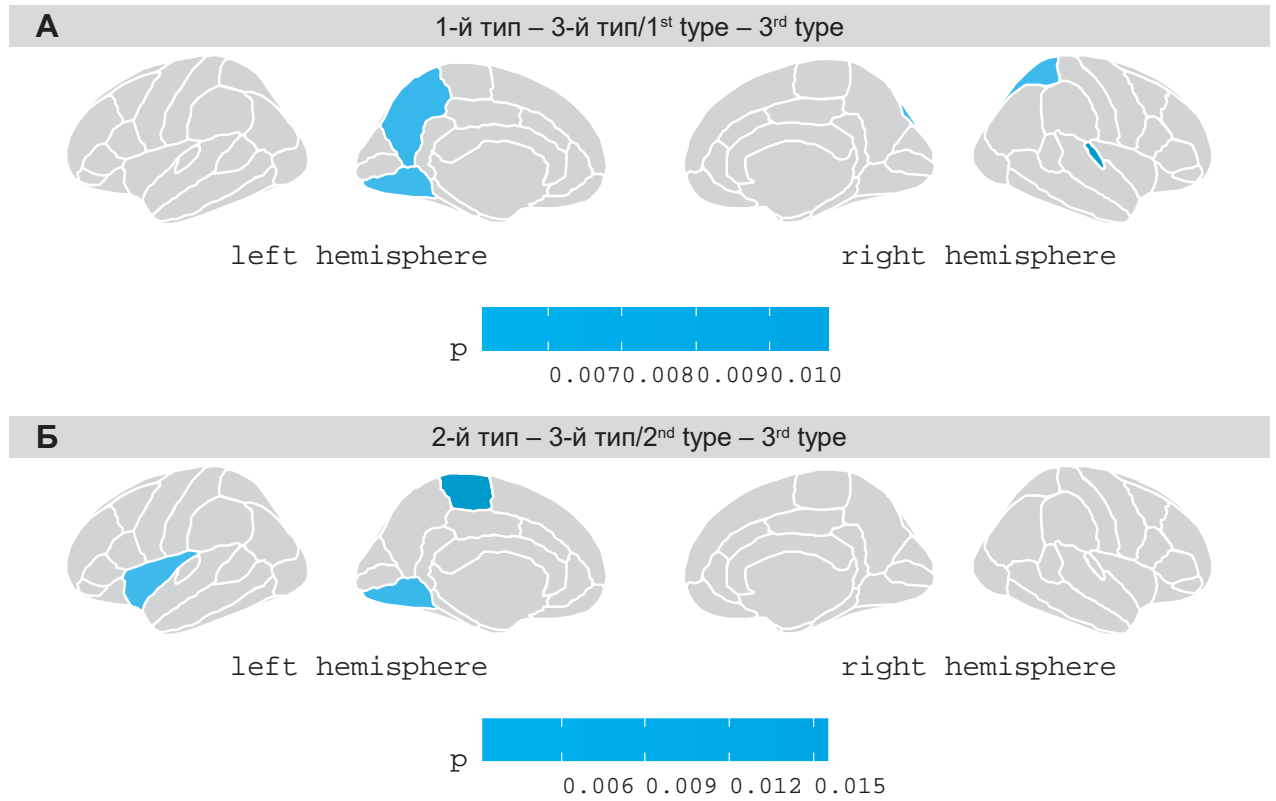


Рис. 4. Результаты межгруппового сравнения трех типов клинического исхода. Р-значения нанесены на кластеры в соответствии с цветовыми шкалами. Области снижения толщины коры показаны согласно атласу Desikan [16]
Fig. 4 Comparison between three clinical outcome types. P-values are plotted according to the color scales. Cortical clusters of decreased cortical thickness are showed according to Desikan atlas [16]

клиническую гомогенность Типа 2 в сравнении с двумя другими, что выражается в большем сходстве структурных изменений. Стоит отметить, что полученные данные об относительно большей сохранности коры пациентов Типа 3 отчасти расходятся с результатами исследований, показавшими, что хронические пациенты с худшим функциональным исходом характеризовались бóльшим дефицитом серого вещества коры [4]. Такие расхождения могут быть объяснены, в том числе разными подходами к определению клинко-функциональных исходов, а также различиями в исследуемых клинических группах [4], включая разницу в возрасте манифестации и длительности катамнестического интервала. Помимо этого, полученный результат может быть связан с ограниченным размером выборки

и статистической мощностью анализа (13 пациентов Типа 3).

По результатам корреляционного анализа функционального исхода заболевания с показателями коры была обнаружена положительная корреляция между толщиной серого вещества в правой извилине Гешля и баллами шкалы PSP у пациентов Типа 1 (см.: табл. 3). Эта извилина располагается в верхней височной области и содержит первичную слуховую кору [26], снижение толщины которой было показано при шизофрении [23] и, по данным ряда исследований, связано с наличием вербальных галлюцинаций в анамнезе [27, 28]. Примечательно, что по результатам настоящего исследования толщина серого вещества в правой извилине Гешля была снижена у пациентов

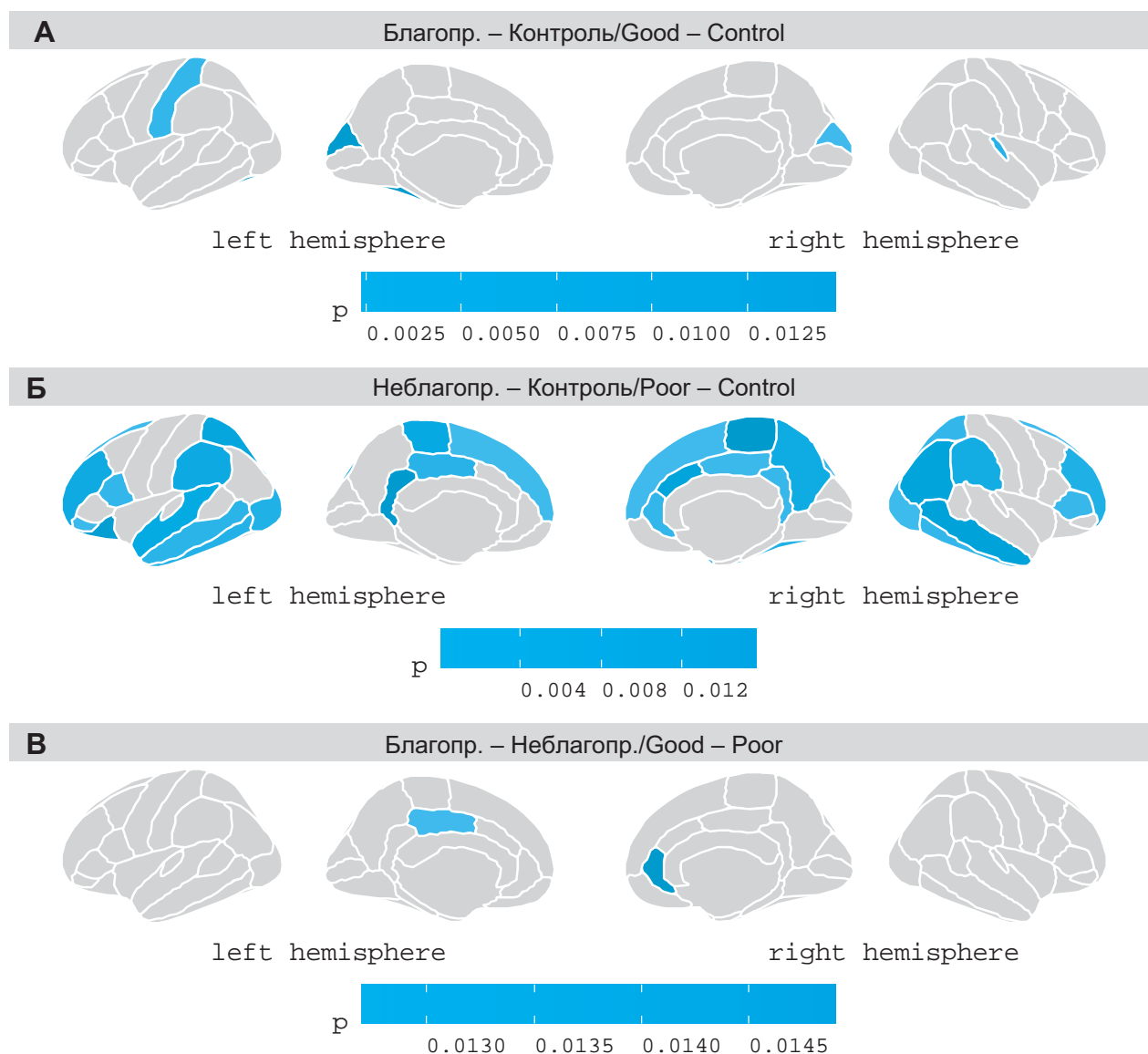


Рис. 5. Результаты межгруппового сравнения благоприятного и неблагоприятного исходов. Р-значения нанесены на кластеры в соответствии с цветовыми шкалами. Области снижения толщины коры показаны согласно атласу Desikan [16]

Fig. 5 Comparison between good and poor outcome. P-values are plotted according to the color scales. Cortical clusters of decreased cortical thickness are showed according to Desikan atlas [16]

Типа 1 как по сравнению с группой здорового контроля (рис. 3 А), так и по сравнению с пациентами Типа 3 (рис. 4 А) (снижение этого показателя по сравнению с пациентами Типа 2 не прошло коррекцию на множественные сравнения). Таким образом, исходя из знака корреляций с PSP и контраста изменений толщины правой извилины Гешля в Типе 1 (снижение по сравнению с Типом 3 и контролем), в настоящий момент невозможно сделать однозначный вывод об ассоциации структурных нарушений первичной слуховой коры с формированием благоприятного клинико-функционального исхода и ремиссии высокого или среднего качества.

В отличие от результатов анализа коры больших полушарий, при исследовании подкорковых образований изменения были обнаружены только у больных Типа 3. Продемонстрировано увеличение объемов бледного шара и скорлупы билатерально как по сравнению со здоровым контролем, так и по сравнению с пациентами Типа 1. У пациентов Типов 1 и 2 отличий от здорового контроля не обнаружено. Скорлупа является частью дорсального стриатума, обладает высокой концентрацией дофаминергических нейронов и вовлечена в обеспечение широкого спектра когнитивных и моторных функций [29]. Согласно одной из точек зрения, аномальная активация дофаминергических нейронов нигростриального пути и увеличение объема скорлупы могут сопровождаться развитием расстройств шизофренического спектра [29]. Бледный шар, как считается, участвует в обеспечении сложных двигательных реакций, а его функциональная связанность, как показано рядом авторов, может быть определенным маркером прогноза шизофрении [30]. Кроме того, увеличение размеров данных структур представляет собой одно из наиболее выраженных подкорковых отклонений при шизофрении [31, 32].

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что изменения подкорковых образований, свойственные шизофрении, наблюдаются именно у пациента с расстройством Типом 3. Это согласуется с обратными корреляциями, обнаруженными между объемом бледного шара и показателем шкалой PSP у этих пациентов и в группе больных шизофренией в целом, в то время как эти корреляции не обнаружены у пациентов с заболеванием Типа 1 (см. табл. 3). Что касается предположения о вовлечении скорлупы в клиническое течение и исход, то оно косвенно подтверждается тем, что у пациентов с заболеванием Типа 1 и ремиссиями высокого и среднего качества показатели объема скорлупы не отличались от контроля и были значимо ниже этих показателей у пациентов с заболеванием Типа 3, для которых характерны ремиссии низкого качества. Таким образом, результаты настоящего исследования предположительно свидетельствуют о вовлечении структурной вариативности бледного шара и скорлупы в биологические механизмы, опосредующие клиническое течение и функциональный исход шизофрении, в том

числе в механизмы, ассоциированные с аномалиями дофаминергической системы.

При сравнении групп благоприятного и неблагоприятного исходов, выделенных кластерным анализом (PSP + PANSS), было показано, что подгруппа неблагоприятного исхода характеризуется более выраженным снижением толщины серого вещества коры. В этой подгруппе обнаружено 32 области снижения толщины коры по сравнению с группой здорового контроля, а в группе благоприятного исхода — всего 5 областей (см.: рис. 5 А, Б). Более того, были обнаружены две области, в которых в подгруппе неблагоприятного исхода наблюдалось снижение толщины коры как по сравнению с группой контроля, так и по сравнению с группой благоприятного исхода. Речь идет о задней поясной коре слева и передней части передней поясной коры справа (см.: рис. 5 В). Такой результат согласуется с данными исследований, показывающими, что пациенты с хронической шизофренией и худшим функциональным исходом характеризуются большим дефицитом серого вещества коры [4]. В то же время отсутствие корреляций между толщиной поясной коры и показателями функционирования не позволяет сделать вывод о специфичности указанных нарушений именно как маркера исхода. Что касается сравнения благоприятного и неблагоприятного исходов по объемам подкорковых образований, то по результатам анализа не было выявлено различий как между подгруппами исходов, так и по сравнению с группой здорового контроля.

Корреляционный анализ пациентов, разделенных методом кластерного анализа (PSP + PANSS), также не выявил ассоциаций, прошедших коррекцию на множественные сравнения. Одним из объяснений таких результатов корреляционного анализа является то, что клинические шкалы, применявшиеся в настоящем исследовании, вероятно, не обладают достаточной чувствительностью для выявления нейробиологических коррелятов. Таким образом, в качестве одного из перспективных направлений дальнейших исследований представляется использование инструментов оценки поведенческих, когнитивных и функциональных нарушений, разрабатываемых в рамках таких подходов как PRISM (*англ.* Psychiatric Ratings using Intermediate Stratified Markers) и RDoC (*англ.* Research Domain Criteria) [33–35], с целью определения поведенческих и когнитивных маркеров, которые теснее связаны с инструментально регистрируемыми нейроморфологическими показателями [33], нежели рутинные клинические шкалы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По итогам исследования методами структурной МРТ обнаружен ряд анатомических характеристик, ассоциированных с вариантами функционального исхода у пациентов с хронической шизофренией. Так, при определении исхода с использованием клинико-психопатологического, клинико-катамнестического

и клинико-эпидемиологического методов [8, 9] специфическим маркером, потенциально вовлеченным в ухудшение функционального исхода и качества ремиссии, оказалось билатеральное увеличение объемов бледного шара и скорлупы, обнаруженное у пациентов с заболеванием Типа 3. В тоже время при определении исхода на основе текущих психометрических показателей социального функционирования и клинической симптоматики (кластерный анализ PSP + PANSS) биологическим маркером, потенциально связанным с качеством исхода, оказалось снижение толщины серого вещества в двух областях поясной коры. Однако отсутствие корреляций с клиническими баллами и показателями функционирования не дает возможности сделать вывод о специфичности указанных нарушений как маркера исхода. Таким образом, полученные результаты могут рассматриваться как отражение существования различных нейроанатомических подтипов (биотипов), ассоциированных с различными функциональными исходами у больных хронической шизофренией. Также, исходя из результатов проведенного исследования, можно сделать вывод о важности учета не только текущих психометрических клинико-функциональных показателей, но и характеристик инициальных и манифестных этапов и особенностей катамнеза для поиска биологических маркеров исхода и биотипов при хронической шизофрении.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Takayanagi M, Wentz J, Takayanagi Y, Schretlen DJ, Ceyhan E, Wang L, Suzuki M, Sawa A, Barta PE, Ratnanather JT, Cascella NG. Reduced anterior cingulate gray matter volume and thickness in subjects with deficit schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013 Nov;150(2–3):484–490. doi: 10.1016/j.schres.2013.07.036 Epub 2013 Sep 12. PMID: 24035178; PMCID: PMC4076020.
2. Xie T, Zhang X, Tang X, Zhang H, Yu M, Gong G, Wang X, Evans A, Zhang Z, He Y. Mapping Convergent and Divergent Cortical Thinning Patterns in Patients with Deficit and Nondeficit Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2019 Jan 1;45(1):211–221. doi: 10.1093/schbul/sbx178 PMID: 29272543; PMCID: PMC6293229.
3. Yasuda Y, Okada N, Nemoto K, Fukunaga M, Yamamori H, Ohi K, Koshiyama D, Kudo N, Shiino T, Morita S, Morita K, Azechi H, Fujimoto M, Miura K, Watanabe Y, Kasai K, Hashimoto R. Brain morphological and functional features in cognitive subgroups of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2020 Mar;74(3):191–203. doi: 10.1111/pcn.12963 Epub 2019 Dec 27. PMID: 31793131; PMCID: PMC7065166.
4. Wojtalik JA, Smith MJ, Keshavan MS, Eack SM. A Systematic and Meta-analytic Review of Neural Correlates of Functional Outcome in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2017;43(6):1329–1347. doi: 10.1093/schbul/sbx008
5. Mitelman SA, Canfield EL, Chu K-W, Brickman AM, Shihabuddin L, Hazlett EA, and Buchsbaum MS. Poor outcome in chronic schizophrenia is associated with progressive loss of volume of the putamen. *Schizophr Res.* 2009;113(2–3):241–245. doi: 10.1016/j.schres.2009.06.022
6. Molina V, Hernández JA, Sanz J, Paniagua JC, Hernández AI, Martín C, Matías J, Calama J, and Bote B. Subcortical and cortical gray matter differences between Kraepelinian and non-Kraepelinian schizophrenia patients identified using voxel-based morphometry. *Psychiatry Res.* 2010;184(1):16–22. doi: 10.1016/j.psychres.2010.06.006
7. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, “Just the Facts”: What we know in 2008. *Schizophr Res.* 2008;100(1–3):4–19. doi: 10.1016/j.schres.2008.01.022
8. Голубев СА. Клинико-психопатологические особенности шизофрении с манифестацией в юношеском возрасте на этапе отдаленного катамнеза. *Психиатрия.* 2019;17(4):25–37. doi: 10.30629/2618-6667-2019-17-4-25-37
9. Голубев СА, Каледа ВГ. Особенности длительного течения юношеской шизофрении (клинико-катамнестическое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2020;120(6–2):23–30.
10. Golubev SA, Kaleda VG. Features of the long-term course of young-onset schizophrenia: a clinical and follow-up study. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2020;120(6–2):23–30. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20201200622310
11. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorriño F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry.* 2010 Jun;167(6):686–693. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09060802 Epub 2010 Apr 1. PMID: 20360319.
12. Fischl B. FreeSurfer. *Neuroimage.* 2012;62(2):774–781. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.021
13. Fischl B, Salat DH, van der Kouwe AJ, Makris N, Segonne F, Quinn BT, and Dale AM. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage.* 2004;23 Suppl 1:S69–84. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.016
14. Segonne F, Dale AM, Busa E, Glessner M, Salat D, Hahn HK, and 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
15. Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage.* 1999;9(2):195–207. doi: 10.1006/nimg.1998.0396
16. Fischl B, van der Kouwe A, Destrieux C, Halgren E, Segonne F, Salat DH, Busa E, Seidman LJ, Goldstein J, Kennedy D, Caviness V, Makris N, Rosen B,

- and Dale AM. Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb Cortex*. 2004;14(1):11–22. doi: 10.1093/cercor/bhg087
16. Desikan RS, Segonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, Buckner RL, Dale AM, Maguire RP, Hyman BT, Albert MS, and 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
 17. Shi Q, Pavey ES, Carter RE. Bonferroni-based correction factor for multiple, correlated endpoints. *Pharm Stat*. 2012;11(4):300–309. doi: 10.1002/pst.1514
 18. Bartholomeusz CF, Cropley VL, Wannan C, Di Biase M, McGorry PD, Pantelis C. Structural neuroimaging across early-stage psychosis: Aberrations in neurobiological trajectories and implications for the staging model. *Aust N Z J Psychiatry*. 2017;51(5):455–476. doi: 10.1177/0004867416670522
 19. Dietsche B, Kircher T, Falkenberg I. Structural brain changes in schizophrenia at different stages of the illness: A selective review of longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Aust N Z J Psychiatry*. 2017;51(5):500–508. doi: 10.1177/0004867417699473
 20. Калед ВГ, Божко ОВ, Ахадов ТА, Тomyшев 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 им. С.С. Корсакова*. 2019;119(8):7–11. Kaleda VG, Bozjko OV, Akhadov TA, Tomyshev AS, Tikhonov DV, Lebedeva IS, Savvateeva NYu. 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
 21. Keshavan MS, Collin G, Guimond S, Kelly S, Prasad KM, Lizano P. Neuroimaging in Schizophrenia. *Neuroimaging Clin N Am*. 2020;30(1):73–83. doi: 10.1016/j.nic.2019.09.007
 22. Манюхина ВО, Тomyшев АС, Калед ВГ, Лебедева ИС. Структурные особенности таламо-кортикальной системы и спектральные характеристики альфа-ритма у психически здоровых людей и больных шизофренией. *Физиология человека*. 2020;46(6):50–59. doi: 10.31857/s0131164620050082
Manyukhina VO, Tomyshev AS, Kaleda VG, Lebedeva IS. Structural Characteristics of Thalamocortical System and Alpha Rhythm in Healthy People and in Schizophrenia Patients. *Human Physiology*. 2020;46(6):50–59. doi: 10.31857/s0131164620050082
 23. 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 Zwarte 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-Santanez R, Tordesillas-Gutierrez D, Loughland C, Carr VJ, Catts S, Cropley 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, Wothusen 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, Cifoloni 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, Fatouros-Bergman H, Flyckt L, Karolinska Schizophrenia P, Busatto GF, Rosa PGP, Serpa MH, Zanetti MV, Hoschl C, Skoch A, Spaniel F, Tomecek D, Hagenaars 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 JI, 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
 24. Алфимова МВ, Тomyшев АС, Лебедева ИС, Ахадов ТА, Семенова НА, Калед ВГ. Связь управляющих функций и скорости обработки информации со структурными особенностями коры головного мозга в норме и на начальных этапах шизофрении. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.В. Павлова*. 2016;66(4):448–457. doi: 10.7868/s0044467716040031
Alfimova MV, Tomyshev AS, Lebedeva IS, Akhadov TA, Semenova NA, Kaleda VG. Relationship of Executive Functions and Processing Speed with Cortical Gray Matter Morphometry in Healthy Adults and at The Early Stages of Schizophrenia. *Zhurnal vysshei nervnoi deiatelnosti imeni I.P. Pavlova*. 2016;66(4):448–457. doi: 10.7868/s004446771604003125
 25. Лебедева ИС, Тomyшев АС, Ахадов ТА, Омельченко МА, Семёнова НА, Меньшиков ПЕ, Богданова ЕД,

- and Каледа ВГ. О корреляциях ряда структурных и функциональных характеристик головного мозга при высоком риске манифестации шизофрении *Физиология человека*. 2017;43(4):35–41. doi: 10.7868/s0131164617040087
- Lebedeva IS, Tomyshev AS, Akhadov TA, Omeltchenko MA, Semenova NA, Mentschikov PE, Bogdanova ED, Kaleda VG. O Correlations between Some Structural and Functional Brain Parameters in Subjects with High Risk of Schizophrenia. *Human Physiology* 2017;43(4):35–41. doi: 10.7868/s0131164617040087
26. Khalighinejad B, Patel P, Herrero JL, Bickel S, Mehta AD, Mesgarani N. Functional characterization of human Heschl's gyrus in response to natural speech. *NeuroImage*. 2021;235:118003. doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.118003
 27. Mørch-Johnsen L, Nesvåg R, Jørgensen KN, Lange EH, Hartberg CB, Haukvik UK, Kompus K, Westerhausen R, Osnes K, Andreassen OA, Melle I, Hugdahl K, Agartz I. Auditory Cortex Characteristics in Schizophrenia: Associations With Auditory Hallucinations. *Schizophr Bull*. 2017 Jan;43(1):75–83. doi: 10.1093/schbul/sbw130 Epub 2016 Sep 7. PMID: 27605526; PMCID: PMC5216858.
 28. Chen X, Liang S, Pu W, Song Y, Mwansisya TE, Yang Q, Liu H, Liu Z, Shan B, and Xue Z. Reduced cortical thickness in right Heschl's gyrus associated with auditory verbal hallucinations severity in first-episode schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2015;15:152. doi: 10.1186/s12888-015-0546-2
 29. Luo X, Mao Q, Shi J, Wang X, Li CR. Putamen gray matter volumes in neuropsychiatric and neurodegenerative disorders. *World J Psychiatry Ment Health Res*. 2019;3(1):1020. Epub 2019 May 30. PMID: 31328186; PMCID: PMC6641567.
 30. Tarcijonas G, Foran W, Haas GL, Luna B, Sarpal DK. Intrinsic Connectivity of the Globus Pallidus: An Uncharted Marker of Functional Prognosis in People With First-Episode Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2020;46(1):184–192. doi: 10.1093/schbul/sbz034
 31. van Erp TG, Hibar DP, Rasmussen JM, Glahn DC, Pearlson GD, Andreassen OA, Agartz I, Westlye LT, Haukvik UK, Dale AM, Melle I, Hartberg CB, Gruber O, Kraemer B, Zilles D, Donohoe G, Kelly S, McDonald C, Morris DW, Cannon DM, Corvin A, Machielsen MW, Koeners L, de Haan L, Veltman DJ, Satterthwaite TD, Wolf DH, Gur RC, Gur RE, Potkin SG, Mathalon DH, Mueller BA, Preda A, Maciardi F, Ehrlich S, Walton E, Hass J, Calhoun VD, Bockholt HJ, Sponheim SR, Shoe-maker JM, van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Ophoff RA, Kahn RS, Roiz-Santianez R, Crespo-Facorro B, Wang L, Alpert KI, Jonsson EG, Dimitrova R, Bois C, Whalley HC, McIntosh AM, Lawrie SM, Hashimoto R, Thompson PM, and Turner JA. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry*. 2016;21(4):547–553. doi: 10.1038/mp.2015.63
 32. Okada N, Fukunaga M, Yamashita F, Koshiyama D, Yamamori H, Ohi K, Yasuda Y, Fujimoto M, Watanabe Y, Yahata N, Nemoto K, Hibar DP, van Erp TG, Fujino H, Isobe M, Isomura S, Natsubori T, Narita H, Hashimoto N, Miyata J, Koike S, Takahashi T, Yamasue H, Matsuo K, Onitsuka T, Iidaka T, Kawasaki Y, Yoshimura R, Watanabe Y, Suzuki M, Turner JA, Takeda M, Thompson PM, Ozaki N, Kasai K, and Hashimoto R. Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2016;21(10):1460–1466. doi: 10.1038/mp.2015.209
 33. Pacheco J, Garvey MA, Sarampote CS, Cohen ED, Murphy ER, Friedman-Hill SR. Annual Research Review: The contributions of the RDoC research framework on understanding the neurodevelopmental origins, progression and treatment of mental illnesses. *J Child Psychol Psychiatry*. 2022 Apr;63(4):360–376. doi: 10.1111/jcpp.13543 Epub 2022 Jan 3. Erratum in: *J Child Psychol Psychiatry*. 2022 Nov;63(11):1449. doi: 10.1111/jcpp.13655 PMID: 34979592; PMCID: PMC8940667.
 34. Kozak MJ, Cuthbert BN. The NIMH Research Domain Criteria Initiative: Background, Issues, and Pragmatics. *Psychophysiology*. 2016;53(3):286–297. doi: 10.1111/psyp.12518
 35. Kas MJ, Penninx B, Sommer B, Serretti A, Arango C, Marston H. A quantitative approach to neuropsychiatry: The why and the how. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Feb;97:3–9. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.12.008 Epub 2017 Dec 12. PMID: 29246661.

Сведения об авторах

Александр Сергеевич Томышев, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория нейровизуализации и мультимодального анализа, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-6688-4329>

alexander.tomyшев@gmail.com

Сергей Александрович Голубев, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по первичной медико-санитарной помощи, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина ДЗМ», ведущий научный сотрудник, отдел юношеской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-0021-4936>

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

Ольга Васильевна Божко, кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог, отделение лучевых и компьютерно-томографических исследований, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-6031-5907>

bozhko_olga@mail.ru

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

Василий Глебович Каледа, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом, отдел юношеской психиатрии, заместитель директора, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>

kaleda-vg@ncpz.ru

Ирина Сергеевна Лебедева, доктор биологических наук, 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

Alexander S. Tomyshev, Cand. Sci. (Biol.), Senior 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

Sergey A. Golubev, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Primary Health Care, FSIH Gannushkin Psychiatric Clinical Hospital No4 Leading Researcher, Department of Youth Psychiatry, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0002-0021-4936>

color1982@bk.ru

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

Olga V. Bozhko, Cand. Sci. (Med.), radiologist, Unit of Ray and Computed Tomography, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0002-6031-5907>

bozhko_olga@mail.ru

Denis V. Tikhonov, Cand. 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

Vasiliy G. Kaleda, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Department of Youth Psychiatry, deputy director, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>

kaleda-vg@ncpz.ru

Irina S. Lebedeva, Dr. Sci. (Biology), 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.

There are no conflicts of interests.

Дата поступления 10.04.2024
Received 10.04.2024

Дата рецензирования 03.07.2024
Revised 03.07.2024

Дата принятия 23.07.2024
Accepted for publication 23.07.2024