

© Дудина А.Н., 2025;
 © Тихонов Д.В., 2025;
 © Вершинина О.Ю., 2025;
 © Каледа В.Г., 2025;
 © Лебедева И.С., 2025

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК/UDC 616.895.87; 612.82

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-6-28-45>

Различный ответ на клозапин при терапевтически резистентной шизофрении в контексте структурной МРТ и ЭЭГ покоя

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

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

Резюме

Обоснование: выделение отдельных подтипов шизофрении на основании различного терапевтического ответа и поиск биомаркеров ответа на клозапин находятся в самом начале пути. **Цель исследования:** определение профиля структурно-функциональных аномалий головного мозга в группах пациентов с ультрарезистентной шизофренией (УТРШ) и клозапин-респондеров (КРШ), а также поиск ассоциаций выявленных аномалий с клиническими характеристиками. **Пациенты и методы:** проведено клиническое, МРТ и ЭЭГ-исследование двух групп праворуких пациентов мужского пола с диагнозом параноидной шизофрении (F20.0 по МКБ-10) и групп здорового контроля. Выборку для анализа МРТ составили 15 пациентов группы КРШ, 18 пациентов группы УТРШ и 21 психически здоровый испытуемый. Анализ ЭЭГ-данных производили в выборке из 12 и 15 пациентов с диагнозом шизофрении (КРШ и УТРШ соответственно). Контрольная группа была подобрана отдельно и включала 26 человек. Для анализа МРТ-данных T1-взвешенные изображения были обработаны в пакете FreeSurfer 7.1.1, в результате чего для каждого испытуемого были получены показатели корковых, подкорковых и стволовых структур. Для анализа ЭЭГ были получены показатели спектральной мощности (СМ) тета-, альфа- и гамма-ритмов. Были проведены межгрупповые сравнения и рассчитаны корреляции с психометрическими показателями Шкалы позитивных и негативных симптомов (PANSS), Шкалы Калгари для оценки депрессии при шизофрении (CDSS) и дозировкой антипсихотиков в хлорпромазиновом эквиваленте. **Результаты:** в группе УТРШ были обнаружены сходные с КРШ изменения подкорковых структур и уменьшение толщины коры (при КРШ по сравнению с нормой — правой височной коры; при УТРШ — лобной, височной, затылочной, теменной, островковой и поясной коры билатерально), также в обеих группах была выше СМ тета-ритма. СМ тета-ритма коррелировала со средней дневной дозой нейролептиков в группе УТРШ. **Выводы:** полученные результаты указывают на более распространенное и выраженное кортикальное истончение при ультрарезистентности. Эффекты проводимой терапии были отмечены, в первую очередь, для функциональных характеристик (СМ тета-ритма), хотя нельзя исключить и опосредованные эффекты изменения состояния головного мозга.

Ключевые слова: терапевтически резистентная шизофрения, клозапин, МРТ, ЭЭГ, толщина коры, гиппокамп, тета-ритм, миндалевидное тело, бледный шар

Источник финансирования: работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 24-15-00220.

Для цитирования: Дудина А.Н., Тихонов Д.В., Вершинина О.Ю., Каледа В.Г., Лебедева И.С. Различный ответ на клозапин при терапевтически резистентной шизофрении в контексте структурной МРТ и ЭЭГ покоя. *Психиатрия*. 2025;23(6):28–45. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-6-28-45>

RESEARCH

UDC 616.895.87; 612.82

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-6-28-45>

Different Clozapine Response in Treatment-resistant Schizophrenia in the Context of Structural MRI and Resting State EEG

Anastasia N. Dudina, Denis V. Tikhonov, Olga Yu. Verшинina, Vasiliy G. Kaleda, Irina S. Lebedeva
 FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

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

Summary

Background: the identification of distinct schizophrenia subtypes based on therapeutic response, as well as the search for biomarkers of clozapine response, is still in its early stages. **Objective:** to establish the profile of structural and functional abnormalities of the brain in groups of ultra-treatment-resistant schizophrenia patients (UTRS) and clozapine responders (CRS), as well as the associations of the identified abnormalities with clinical characteristics. **Patients and Methods:** two groups of right-handed male patients diagnosed with paranoid schizophrenia (F20.0) and healthy controls underwent MRI, EEG and

clinical examination. The MRI data analysis included 15 patients of the CRS group, 18 patients of the UTRS group, and 21 healthy controls. In the EEG data analysis, the samples consisted of 12 and 15 patients, respectively, while the control group was selected separately and included 26 subjects. For the analysis of MRI data, T1-weighted images were processed using FreeSurfer 7.1.1. For each subject, values for the cortical, subcortical, and brain stem structures were obtained. For EEG analysis, spectral power (SP) values of theta, alpha and gamma rhythms were obtained. Intergroup comparisons and correlations with clinical scales (PANSS, CDSS) and antipsychotic dosage in chlorpromazine equivalent were performed. **Results:** in the UTRS group, changes in subcortical structures similar to those in the CR group were observed, along with a decrease in the cortical thickness (in CRS compared to control — right temporal cortex; in UTRS — frontal, temporal, occipital, insular, and cingulate cortices bilaterally). Additionally, the theta rhythm SP was higher in both groups. The theta rhythm SP correlated with the average daily dose of antipsychotics in the UTRS group. **Conclusion:** the results indicate that ultra-treatment-resistance is associated with more widespread and pronounced cortical thinning. The effects of the therapy were primarily noted in functional characteristics (theta rhythm SP), although indirect effects from changes in the state of the brain cannot be excluded.

Keywords: treatment-resistant schizophrenia, clozapine, MRI, EEG, cortical thickness, hippocampus, theta rhythm, amygdala, globus pallidus

Funding: this research was funded by the Russian Science Foundation grant № 24-15-00220.

For citation: Dudina A.N., Tikhonov D.V., Verzhinina O.Yu., Kaleda V.G., Lebedeva I.S. Different Clozapine Response in Treatment-resistant Schizophrenia in the Context of Structural MRI and Resting State EEG. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2025;23(6):28–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-6-28-45>

ВВЕДЕНИЕ

Терапевтической резистентностью при шизофрении считается отсутствие клинического ответа минимум на два курса терапии разными антипсихотиками в достаточной дозировке и с достаточной длительностью. Примерно у 30% пациентов с шизофренией не наблюдается значительного симптоматического улучшения в ответ на антипсихотическую терапию. Кроме того, 30–70% терапевтически-резистентных состояний не реагируют на терапию противорезистентным препаратом клозапином в достаточной дозировке при удовлетворительной переносимости (от 100 до 900 мг/сут в зависимости от конкретных клинических рекомендаций), и в этом случае они рассматриваются как ультра-резистентные [1–3].

В основе различного терапевтического ответа на антипсихотики может лежать существование различных нейробиологических подтипов (биотипов) шизофрении. Предполагается, что нерезистентная шизофрения характеризуется преобладанием нарушений в дофаминергической системе, поэтому такие пациенты показывают хороший ответ на терапию антагонистами D2-рецепторов. В свою очередь, терапевтически резистентная шизофрения характеризуется преобладанием нарушений в глутамат- и ГАМКергической системах [2, 4, 5]. Это представление подтверждается наличием терапевтического ответа на клозапин у значительной части резистентных больных. Клозапин является препаратом выбора для лечения терапевтически резистентной шизофрении, его фармакологический механизм более сложен, чем у антагонистов D2-рецепторов, и на данный момент еще не полностью изучен. Предположительно действие препарата связано с мультимодальным действием на регуляцию глутамата [6]. В этом контексте ультрарезистентность может быть связана с более выраженными нарушениями в ГАМКергической системе. F. Ueno и соавт. [7] обнаружили, что именно в этих случаях уровень ГАМК повышен в области средней поясной коры по сравнению с группой резистентных клозапин-респондеров

в отличие от нерезистентных пациентов и здоровых испытуемых.

Помимо нейрохимических механизмов, широко обсуждается вклад структурных особенностей головного мозга. Исследования терапевтически резистентной шизофрении методом структурной МРТ демонстрируют меньший объем серого вещества во множестве корковых и подкорковых областей мозга при сравнении как с нормой, так и с нерезистентной шизофренией [4, 8–13]. Однако работ, посвященных структурной МРТ при ультрарезистентной шизофрении (УТРШ) и резистентной шизофрении, реагирующей на терапию клозапином (КРШ), как отдельных подтипов, немного [14–16].

Как было показано, УТРШ и КРШ имеют как общие, так и отличительные нейробиологические черты [17]. При сравнении морфометрических показателей коры ультрарезистентной подгруппы со здоровыми испытуемыми было обнаружено большее количество областей атрофии серого вещества, чем при сравнении КРШ с нормой, однако при сравнении КРШ и УТРШ различий обнаружено не было [14, 16]. P. Shah и соавт. [16] обнаружили, что группа УТРШ по сравнению со здоровым контролем характеризуется меньшей толщиной коры в лобных, височных областях, прецентральной и постцентральной извилинах, островке, угловой извилине, клине и дополнительной моторной коре обоих полушарий, а также левой затылочной коре и передней поясной коре. Группа КРШ в этой работе продемонстрировала меньшую толщину коры в лобных, височных областях, дополнительной моторной коре обоих полушарий, а также левой затылочной и передней поясной коре и левой прецентральной извилине по сравнению с нормой. V.M. Anderson и соавт. [14] обнаружили меньший объем серого вещества коры при УТРШ по сравнению с контролем в височных, покрышечных областях, островке, постцентральной извилине, венстромедиальной префронтальной и передней поясной коре обоих полушарий, а также в правой латеральной затылочной коре и левом мозжечке. В группе КРШ объем серого вещества в правой центральной покрышечной области

и правой нижней височной извилине был снижен по сравнению со здоровыми испытуемыми.

Исследование J. Kim и соавт. [15] было посвящено изучению подкорковых структур. Авторы сообщали об уменьшении объема таламуса при УТРШ по сравнению с нормой, а полосатого тела и стриатума в группе УТРШ по сравнению с нерезистентными пациентами. Кроме того, обнаружено уменьшение объемов прилежащего ядра и скорлупы в группах УТРШ и КРШ по сравнению с нерезистентными больными. Различий между группами КРШ и УТРШ в объемах подкорковых структур обнаружено не было. Подытоживая, можно предположить, что ультрарезистентность ассоциирована с еще более тяжелой потерей серого вещества, чем резистентная шизофрения, реагирующая на терапию клозапином, однако выделение отдельных подтипов шизофрении на основании различного терапевтического ответа и поиск биомаркеров ответа на клозапин находится в самом начале пути.

Ранее нами на выборке пациентов с терапевтически резистентной шизофренией обнаружена меньшая толщина коры в лобной, височной, теменной, затылочной, поясной и островковой областях, а также меньшие объемы миндалевидного тела, гиппокампа и прилежащего ядра, отдельных ядер миндалевидного тела и субрегионов гиппокампа обоих полушарий. Одновременно показано, что объем правого бледного шара у больных шизофренией больше по сравнению с нормой [9].

По мере увеличения объема выборки стало возможным деление общей группы терапевтически резистентных пациентов на клозапин-респондеров и ультрарезистентных к терапии, что поставило перед нами новые задачи.

Помимо анализа структурных характеристик, значимым представляется изучение функциональных показателей головного мозга, в том числе полученных с помощью электроэнцефалографии. Известно, что гамма-ритм ЭЭГ связан с нарушением баланса «возбуждение/торможение» и т.н. «глутаматной» гипотезой шизофрении (предполагающей «заинтересованность» и ГАМКергических тормозных интернейронов) [18, 19], что определяет обоснованность изучения особенностей соответствующих нейрофизиологических процессов в группах с разной степенью резистентности к терапии. Однако, если обратиться к научным публикациям, можно отметить, что, насколько известно авторам настоящего исследования, изучение гамма-ритма покоя при терапевтически резистентной шизофрении не проводилось (в том числе подобные данные отсутствуют и в последнем по времени метаанализе ЭЭГ-эффектов клозапина [20]).

Цель исследования: определить профиль структурно-функциональных аномалий головного мозга в группах ультрарезистентной шизофрении и резистентной шизофрении, реагирующей на терапию клозапином, а также ассоциации выявленных отклонений с клиническими (психометрическими) характеристиками

пациентов. Результаты исследования могут приблизить к пониманию нейробиологических основ формирования терапевтической резистентности, что значимо для будущих исследований биомаркеров ответа на терапию клозапином.

Дизайн исследования

Анализируемые характеристики головного мозга включали: 1) морфометрические особенности серого вещества коры и объемов подкорковых и стволовых структур головного мозга; 2) показатели спектральной мощности гамма-, тета- и альфа-ритмов ЭЭГ. Насколько нам известно, данная работа является первой, проведенной на выборке российских пациентов, кроме того, подобные исследования немногочисленны и в мировой науке [14–16]. Морфометрические характеристики областей ствола мозга, а также отдельных ядер миндалевидного тела и субрегионов гиппокампа на таких выборках больных ранее не были освещены. Помимо гамма-ритма, анализ был проведен для тета- и альфа-диапазонов, как осцилляций, изменения которых входят в «типичный» ЭЭГ-профиль шизофрении и ассоциированы с рядом значимых психофизиологических процессов, таких как обеспечение памяти, внимания, нисходящего (*top-down*) контроля [21].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Пациенты были рекрутированы в отделении юношеской психиатрии (заведующий отделом — доктор медицинских наук, профессор В.Г. Каледа) ФГБНУ НЦПЗ (директор — доктор медицинских наук Ю.А. Чайка).

В исследовании приняли участие 33 праворуких пациента мужского пола с диагнозом параноидной шизофрении (F 20.0). Состояние пациентов соответствовало критериям терапевтической резистентности (средний уровень тяжести симптомов по стандартизованным шкалам; отсутствие улучшения состояния не менее чем после 2 курсов терапии разными антипсихотиками в достаточной дозировке (не меньше чем 600 мг в хлорпромазиновом эквиваленте), длительностью курса более 6 недель каждый. 15 пациентов были включены в группу клозапин-респондеров, а состояние 18 пациентов расценено как ультрарезистентное к терапии. В группу контроля вошел 21 психически здоровый испытуемый, подобранный по полу, возрасту и профилю латеральной организации.

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

Все пациенты принимали индивидуально подобранную медикаментозную терапию из следующих групп препаратов: нейролептики (в том числе клозапин), антидепрессанты, нормотимики, анксиолитики, холинолитические средства. Психометрическое

Таблица 1. Сравнительные демографические и клинические характеристики исследованных групп пациентов с шизофренией (КРШ и УТРШ) и психически здоровых из группы контроля
Table 1 Compared demographical and clinical characteristics of the examined schizophrenia groups (CRS and UTRS) and healthy controls

Параметры/Parameters	КРШ/CRS	УТРШ/UTRS	Контроль/Control	Статистика/Statistics	p
Число/Number	15	18	21		
Возраст, лет/Age, years	27,71 ± 6,70	32,19 ± 9,24	29,35 ± 7,41	F = 1,384	0,26
Возраст манифестации, лет/Age of onset, years	18,53 ± 3,56	20,17 ± 6,84	na	U = 172,5	0,18
Длительность заболевания, лет/Illness duration, years	9,18 ± 5,34	12,02 ± 9,25	na	U = 146,0	0,71
Среднесуточная доза антипсихотиков (хлорпромазиновый эквивалент, мг/день)/Average daily dose of antipsychotics (chlorpromazine equivalent, mg/day)	1037,54 ± 478,13	1357,43 ± 976,35	na	U = 158,5	0,41
PANSS позитивные, баллы/PANSS Positive, scores	19,47 ± 4,52	20,78 ± 4,97	na	t = 0,79	0,43
PANSS негативные, баллы/PANSS Negative, scores	23,53 ± 3,93	25,22 ± 4,19	na	t = 1,19	0,24
PANSS общие, баллы/PANSS general, scores	44,67 ± 6,83	45 ± 7,11	na	t = 0,14	0,89
PANSS сумма, баллы/PANSS total, scores	87,27 ± 13,92	91 ± 12,99	na	t = 0,79	0,44
CDSS сумма, баллы/CDSS total, scores	7,60 ± 4,03	8 ± 3,63	na	U = 156,0	0,46

обследование пациентов включало оценку по шкале позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) и по шкале депрессии Калгари для больных шизофренией (Calgary depression scale for schizophrenia, CDSS). Основные демографические и клинические данные представлены в табл. 1.

Статистически значимых отличий между клинико-демографическими характеристиками двух групп пациентов с шизофренией обнаружено не было.

В группе КРШ продуктивная симптоматика была представлена преимущественно бредовыми расстройствами (P1, 3,93 ± 0,59 балла), расстройствами мышления (P2, 3,53 ± 0,64 балла) и галлюцинаторными расстройствами (P3, 3,73 ± 1,79 балла). Из негативных симптомов преобладали притупленный аффект (N1, 3,87 ± 0,74 балла) и эмоциональная отгороженность (N2, 3,60 ± 0,83 балла), при этом минимальный балл по шкале негативных расстройств составлял 3,00 ± 0,93 балла (N5, нарушение абстрактного мышления). Наиболее выраженными общими психопатологическими симптомами были тревога (G2, 3,80 ± 0,56 балла) и необычное содержание мыслей (G9, 3,87 ± 0,99 балла).

В группе УТРШ продуктивная симптоматика также была представлена преимущественно бредовыми расстройствами (P1, 4,00 ± 1,08 балла), расстройствами мышления (P2, 4,00 ± 0,77 балла) и галлюцинаторными расстройствами (P3, 3,56 ± 1,85 балла). Наиболее выраженными негативными симптомами были притупленный аффект (N1, 4,17 ± 0,70 балла), пассивно-апатическая социальная отгороженность (N4, 3,67 ± 0,97 балла), и стереотипное мышление (N7, 3,67 ± 0,77 балла), при этом минимальный балл по шкале негативных расстройств составлял 3,39 ± 0,70 балла (N6, нарушение спонтанности и плавности речи). Среди общей психопатологической симптоматики преобладали необычное содержание мыслей (G9, 4,00 ± 0,91 балла) и снижение критики к своему состоянию (G12, 4,00 ± 1,19 балла).

Анализ данных ЭЭГ производили на выборках из 12 пациентов с КРШ (средний возраст 28,5 ± 7,4 лет) и 15 с УТРШ (средний возраст 31,0 ± 9,6 лет). Контрольная группа была подобрана отдельно из имеющейся базы нейрофизиологических данных и включала 26 психически здоровых мужчин (средний возраст 29,0 ± 9,3 лет). Статистически значимых различий по полу, возрасту, тяжести симптоматики и среднесуточной дозе антипсихотиков в хлорпромазиновом эквиваленте (для клинических подгрупп) выявлено не было.

Этические аспекты

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в программе. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2024 гг., и одобрено локальным этическим комитетом НЦПЗ (Протокол № 716 от 16.12.2020, а также Протокол № 923 от 04.06.2024).

Ethical aspects

All examined participants signed the informed consent to take part in the study. This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964, amended 1975–2024. The Local Ethical Committee of the MHRC (Protocol № 716 from 16.12.2020 as well as Protocol № 923 from 04.06.2024) approved the research protocol.

Магнитно-резонансная томография и обработка изображений

Обследование проводили на магнитно-резонансном томографе 3T Philips Ingenia (Голландия). T1-взвешенные изображения были получены с использованием последовательности турбополевого эха: TR = 8 мс; TE = 4 мс, угол поворота 8 градусов, размер воксела 0,98 × 0,98 × 1,0 мм, 170 срезов, межсрезовое расстояние 0.

T1-взвешенные изображения были обработаны в пакете FreeSurfer (версия 7.1.1) [22] для получения

детальных анатомических реконструкций каждого испытуемого. Были получены модели кортикальных поверхностей двух полушарий с определением средних показателей толщины и площади серого вещества согласно атласу [23], модели подкорковых структур с определением их объемов (таламус, хвостатое ядро, скорлупа, бледный шар, прилежащее ядро, миндалевидное тело, гиппокамп билатерально согласно встроеному атласу FreeSurfer [22]), а также модели структур ствола мозга (продолговатый мозг, мост, верхние ножки мозжечка, средний мозг, а также объем всего ствола согласно атласу [24]). Кроме того, были получены показатели объемов для 9 ядер миндалевидного тела, а также объемы всего миндалевидного тела билатерально согласно атласу [25]. Также были получены объемы для 21 области гиппокампа и объемы всего гиппокампа в каждом полушарии согласно атласу [26].

Регистрация ЭЭГ

Регистрацию фоновой ЭЭГ проводили на аппаратно-программном комплексе топографического картирования биопотенциалов мозга (NeuroKM, НМФ «Статокин», Россия), обработку осуществляли с помощью программы BrainSys («Нейрометрикс», Россия). Биоэлектрическую активность регистрировали в 16 отведениях (система 10-20), с референтным объединенным ушным электродом. Полоса пропускания составляла 0,3–70 Гц (с последующей *off-line* фильтрацией 1,6–45 Гц), частота оцифровки 500 Гц.

Участники находились в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами. Регистрацию ЭЭГ осуществляли в течение двух минут. Артефакты удаляли при визуальном анализе ЭЭГ. Анализ спектральной мощности (СМ) тета (4–8 Гц), альфа (8–13 Гц) и гамма (30–45 Гц) ритмов проводили для 6 показателей, усредненных на основе анатомической локализации электродов следующим образом: показатели для отведений F3–F4, T3–F7–T5, T4–F8–T6, C3–Cz–C4, P3–Pz–P4¹.

Статистический анализ

Межгрупповые сравнения морфометрических показателей были выполнены в R 4.2.2. Множественный ковариационный анализ (или его непараметрический аналог, вычисленный в пакете R sm 2.2–5.7.1), включал фактор возраста в качестве ковариаты, а в случае сравнений по показателям объемов в качестве ковариаты дополнительно учитывали показатель интракраниального объема. Уровни значимости корректировали на множественные сравнения отдельно для корковых ($34 \times 2 = 68$ гипотез (толщина коры), $34 \times 2 = 68$ гипотез (площадь коры)), подкорковых ($6 \times 2 = 12$ гипотез) и стволовых (5 гипотез) областей интереса, а также для миндалевидного тела ($10 \times 2 = 20$ гипотез) и гиппокампа ($22 \times 2 = 44$ гипотезы) по количеству анализируемых

анатомических областей интереса по модифицированному методу FDR ($q = 0,05$) [27].

Корреляционный анализ проводили с помощью пакета R rrcor 1.1. Рассчитывали парциальные корреляции между морфометрическими показателями, для которых были обнаружены межгрупповые различия, и психометрическими показателями: шкалы PANSS (отдельно с суммарными баллами по субшкалам позитивных, негативных и общих психопатологических симптомов и общим суммарным баллом), CDSS, а также с принимаемыми дозировками антипсихотиков в хлорпромазиновом эквиваленте. Возраст учитывали как ковариату.

Анализ электрофизиологических данных проводили с помощью пакета SPSS16.0. Для межгруппового сравнения использовали ANCOVA с включением возраста как ковариаты.

Для оценки корреляций использовали парциальные корреляции (ковариата — возраст) между электрофизиологическими показателями, для которых были обнаружены межгрупповые различия, и следующими психометрическими показателями: шкалы PANSS (отдельно с суммарными баллами по субшкалам позитивных, негативных и общих психопатологических симптомов и общим суммарным баллом), CDSS, а также с принимаемыми дозировками антипсихотиков в хлорпромазиновом эквиваленте. Во всех фрагментах статистического анализа электрофизиологических данных коррекцию на множественные сравнения проводили с использованием поправки Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Межгрупповые сравнения

Ультрарезистентные к терапии пациенты vs контроль. В группе ультрарезистентных к терапии пациентов с шизофренией была зарегистрирована меньшая толщина коры в лобной, височной, теменной, затылочной, поясной и островковой областях по сравнению со здоровым контролем (рис. 1, табл. 2). Наибольшее число таких локаций обнаружено в височной коре обоих полушарий. Кроме того, в правом полушарии было затронуто большее количество областей по сравнению с левым, в частности поясная, островковая кора, нижняя лобная и прецентральная извилины. Наибольший размер эффекта отмечался в нижней височной извилине обоих полушарий, левой верхней височной извилине, правой верхней височной борозде, правой задней поясной извилине и перешейке поясной извилины, а также правой прецентральной извилине. Различий в площади коры у пациентов ультрарезистентной группы и у здоровых из группы контроля обнаружено не было.

При исследовании подкорковых структур было обнаружено, что у пациентов с ультрарезистентной к терапии шизофренией уменьшены объемы миндалевидного тела, гиппокампа и прилежащего ядра (рис. 2, табл. 3), а также ряда отдельных ядер миндалевидного тела (табл. 4), субрегионов и субполей гиппокампа

¹ При анализе спектральной мощности гамма-ритма дополнительно были исключены височные отведения (как области с потенциально сильной выраженностью миографических артефактов). Ввиду большого числа миографических артефактов в группе пациентов, затылочные отведения были исключены из анализа.

Таблица 2. Различия толщины серого вещества между группой ультрарезистентных пациентов и здоровым контролем, показавшие скорректированные уровни значимости < 0,05
Table 2 Differences of gray matter thickness between ultra-resistant patients group and healthy controls showing adjusted significance levels < 0.05

Толщина серого вещества/Gray matter thickness	p-values	F	Cohen d	Cohen d ДИ/СИ 95%
Левое полушарие/Left hemisphere				
Верхняя височная борозда/Superior temporal sulcus	0,042	5,3	0,67	0,01 1,34
Нижняя теменная извилина/Inferior parietal gyrus	0,042	5,5	0,76	0,09 1,43
Нижняя височная извилина/Inferior temporal gyrus	0,013	9,9	1,00	0,31 1,69
Латеральная затылочная извилина/Lateral occipital gyrus	0,016	9,1	0,98	0,29 1,67
Средняя височная извилина/Middle temporal gyrus	0,025	7,2	0,86	0,18 1,54
Парацентральная доля/Paracentral lobule	0,034	6,4	0,81	0,13 1,48
Глазничная часть нижней лобной извилины/Pars orbitalis of the inferior frontal gyrus	0,039	5,9	0,75	0,08 1,43
Предклинье/Precuneus	0,048	2,9	0,52	-0,14 1,18
Верхняя височная извилина/Superior temporal gyrus	0,011	11,1	1,00	0,31 1,69
Поперечная височная извилина/Transverse temporal gyrus	0,042	5,4	0,74	0,07 1,41
Правое полушарие/Right hemisphere				
Верхняя височная борозда/Superior temporal sulcus	0,006	15,1	1,23	0,52 1,94
Передняя часть передней поясной извилины/Caudal anterior cingulate gyrus	0,017	8,6	0,93	0,24 1,61
Веретенообразная извилина/Fusiform gyrus	0,047	5,0	0,72	0,05 1,39
Нижняя височная извилина/Inferior temporal gyrus	0,010	11,9	1,07	0,37 1,76
Перешеек поясной извилины/Isthmus of the cingulate gyrus	0,006	14,5	1,18	0,47 1,88
Латеральная затылочная извилина/Lateral occipital gyrus	0,021	8,0	0,91	0,23 1,59
Средняя височная извилина/Middle temporal gyrus	0,010	11,9	0,95	0,27 1,64
Парацентральная доля/Paracentral lobule	0,024	7,5	0,88	0,20 1,57
Покрышечная часть нижней лобной извилины/Pars opercularis of the inferior frontal gyrus	0,042	5,5	0,69	0,02 1,36
Треугольная часть нижней лобной извилины/Pars triangularis of the inferior frontal gyrus	0,013	10,2	0,98	0,29 1,67
Задняя поясная извилина/Posterior cingulate gyrus	0,006	15,9	1,17	0,46 1,87
Прецентральная извилина/Precentral gyrus	0,013	10,4	1,05	0,35 1,74
Верхняя височная извилина/Superior temporal gyrus	0,038	6,1	0,72	0,05 1,39
Островок/Insula	0,017	8,6	0,92	0,24 1,61

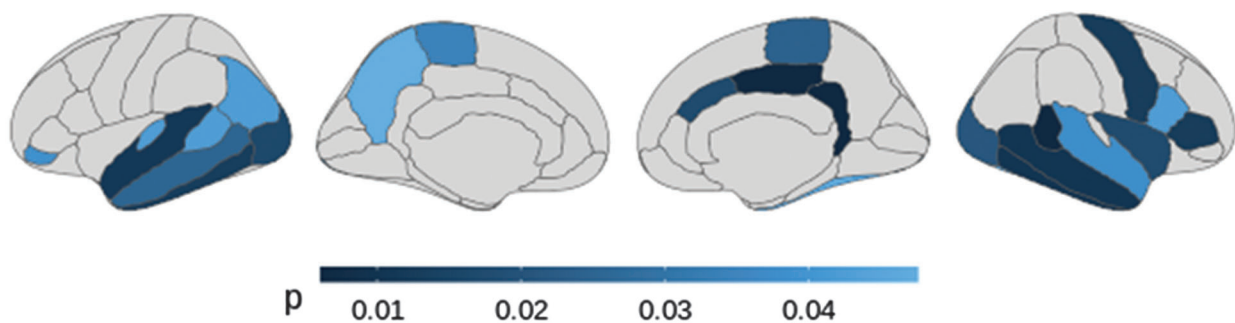


Рис. 1. Кластеры уменьшения толщины серого вещества в двух полушариях (согласно атласу R.S. Desikan и соавт. (2006) [23]) в группе ультрарезистентных пациентов по сравнению с группой контроля. Скорректированные р-значения результатов нанесены на кластеры в соответствии с цветовой шкалой

Fig. 1 Clusters of decreased gray matter thickness in two hemispheres (according to the atlas of R.S. Desikan et al. (2006) [23]) in the ultra-resistant patients group compared with the healthy controls. The corrected p-values of the results are plotted on the clusters according to the color scale

Таблица 3. Различия объемов подкорковых структур между группой ультрарезистентных к терапии пациентов и здоровыми из группы контроля, показавшие скорректированные уровни значимости $< 0,05$

Table 3 Intergroup differences of subcortical volumes between ultra-resistant patients group and healthy controls showing adjusted significance levels < 0.05

Объем/Volume	p	F	Cohen d	Cohen d ДИ/СИ 95%
Левое полушарие/Left hemisphere				
Бледный шар/Globus pallidus	0,017	3,4	-0,56	-1,23 0,10
Гиппокамп/Hippocampus	0,005	6,1	0,70	0,03 1,37
Миндалевидное тело/Amygdala	0,006	8,6	0,88	0,20 1,56
Прилежащее ядро/Nucleus accumbens	0,005	11,9	1,09	0,39 1,78
Правое полушарие/Right hemisphere				
Бледный шар/Globus pallidus	0,005	10,6	-0,96	-1,64 -0,27
Гиппокамп/Hippocampus	0,020	4,5	0,63	-0,04 1,29
Миндалевидное тело/Amygdala	0,017	5,1	0,70	0,03 1,38
Прилежащее ядро/Nucleus accumbens	0,010	7,0	0,81	0,13 1,49

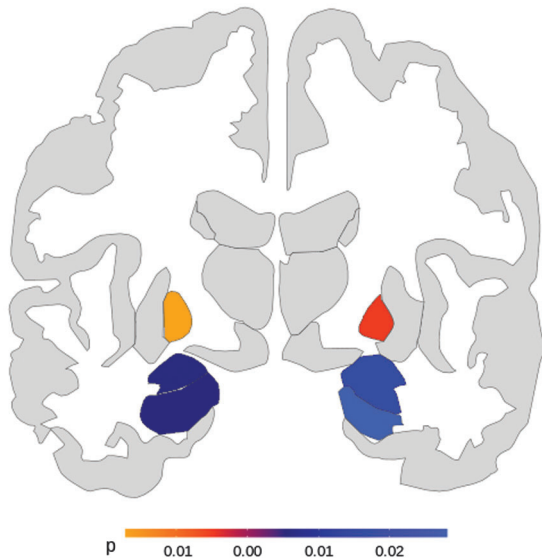


Рис. 2. Кластеры уменьшения (синий) и увеличения (оранжевый) объемов подкорковых структур (согласно встроенному атласу FreeSurfer [22]) в группе ультрарезистентных к терапии пациентов по сравнению с группой контроля. Скорректированные p-значения результатов нанесены на кластеры в соответствии с цветовой шкалой

Fig. 2 Clusters of decreased (blue) and increased (orange) volumes of subcortical structures (according to the built-in FreeSurfer atlas [22]) in the ultra-resistant patients group compared with the healthy controls. The corrected p-values of the results are plotted on the clusters according to the color scale

Таблица 4. Различия объемов ядер миндалевидного тела между группой ультрарезистентных пациентов и здоровым контролем, показавшие скорректированные уровни значимости $< 0,05$

Table 4 Intergroup differences of amygdala nuclei volumes between ultra-resistant patients group and healthy controls showing adjusted significance levels < 0.05

Объем/Volume	p	F	Cohen d	Cohen d ДИ/СИ 95%
Левое миндалевидное тело/Left amygdala				
Латеральное ядро/Lateral nucleus	0,023	6,4	0,74	0,06 1,41
Базальное ядро/Basal nucleus	0,023	6,4	0,77	0,09 1,44
Добавочное базальное ядро/Accessory basal nucleus	0,027	5,0	0,69	0,02 1,36
Кортико-миндалевидная переходная область/Corticoamygdaloid transition zone	0,023	9,9	0,96	0,27 1,65
Параламинарное ядро/Paralaminae nucleus	0,023	7,5	0,83	0,15 1,51
Правое миндалевидное тело/Right amygdala				
Латеральное ядро/Lateral nucleus	0,023	6,5	0,80	0,13 1,48
Базальное ядро/Basal nucleus	0,027	4,5	0,67	0,00 1,34
Добавочное базальное ядро/Accessory basal nucleus	0,027	4,8	0,69	0,02 1,36
Кортико-миндалевидная переходная область/Corticoamygdaloid transition zone	0,023	5,7	0,76	0,08 1,43

(табл. 5) обоих полушарий. Объем бледного шара обоих полушарий в этих случаях, напротив, оказался увеличен по сравнению со здоровым контролем (рис. 2, табл. 3).

Клозапин-респондеры vs контроль. В группе клозапин-респондеров была обнаружена меньшая толщина правой височной коры по сравнению со здоровым контролем (рис. 3, табл. 6). Различий в площади коры между группой клозапин-респондеров и контролем обнаружено не было.

При исследовании подкорковых структур было обнаружено, что у пациентов группы клозапин-респондеров уменьшены объемы миндалевидного тела, гиппокампа и прилежащего ядра (рис. 4, табл. 7), а также ряда отдельных ядер миндалевидного тела (табл. 8) и субрегионов и субполей гиппокампа (табл. 9) обоих полушарий. Объем бледного шара справа у клозапин-респондеров по сравнению со здоровым контролем был увеличен (рис. 4, табл. 7).

При исследовании стволовых структур было обнаружено, что у пациентов группы клозапин-респондеров увеличен объем продолговатого мозга по сравнению

Таблица 5. Различия объемов субрегионов и субполей гиппокампа между группой ультрарезистентных пациентов и здоровым контролем, показавшие скорректированные уровни значимости < 0,05
Table 5 Differences of hippocampal subfields and subregions volumes between ultra-resistant patients group and healthy controls showing adjusted significance levels < 0.05

Объем/Volume	p	F	Cohen d	Cohen d ДИ/СИ 95%
Левый гиппокамп/Left hippocampus	0,001	16,6	1,12	0,42 1,82
Подставка, тело/Subiculum, body	0,003	9,0	0,82	0,14 1,49
Субполе CA1, тело/Subfield CA1, body	0,004	8,0	0,84	0,16 1,51
Подставка, головка/Subiculum, head	0,010	5,5	0,71	0,04 1,38
Предподставочная область, головка/Presubiculum, head	0,006	7,0	0,79	0,12 1,47
Околоподставочная область/Parasubiculum	0,001	17,4	1,31	0,59 2,03
Молекулярный слой гиппокампа, головка/Molecular layer of the hippocampus, head	0,003	9,5	0,89	0,21 1,57
Молекулярный слой гиппокампа, тело/Molecular layer of the hippocampus, body	0,001	21,0	1,24	0,53 1,95
Зернистый и молекулярный слои зубчатой извилины, головка/Granule cell and molecular layer of the dentate gyrus, head	0,003	8,4	0,86	0,18 1,54
Зернистый и молекулярный слои зубчатой извилины, тело/Granule cell and molecular layer of the dentate gyrus, body	0,002	13,9	1,13	0,43 1,83
Субполе CA4, головка/Subfield CA4, head	0,003	8,4	0,86	0,18 1,54
Субполе CA4, тело/Subfield CA4, body	0,003	7,6	0,85	0,17 1,53
Субполе CA3, головка/Subfield CA3, head	0,013	4,8	0,67	0,00 1,34
Переходная зона гиппокамп-миндалевидное тело/Hippocampus-amygdala transition area (HATA)	0,007	6,3	0,74	0,07 1,42
Тело гиппокампа/Hippocampal body	0,002	19,6	1,22	0,51 1,92
Головка гиппокампа/Hippocampal head	0,002	11,2	0,97	0,28 1,66
Правый гиппокамп/Right hippocampus	0,007	6,5	0,72	0,05 1,39
Подставка, тело/Subiculum, body	0,002	10,2	0,95	0,26 1,64
Предподставочная область, головка/Presubiculum, head	0,009	5,7	0,72	0,05 1,39
Предподставочная область, тело/Presubiculum, body	0,001	15,1	1,24	0,53 1,95
Околоподставочная область/Parasubiculum	0,003	8,4	0,91	0,22 1,59
Молекулярный слой гиппокампа, тело/Molecular layer of the hippocampus, body	0,005	7,1	0,77	0,09 1,44
Зернистый и молекулярный слои зубчатой извилины, тело/Granule cell and molecular layer of the dentate gyrus, body	0,002	12,5	0,95	0,26 1,64
Субполе CA4, тело/Subfield CA4, body	0,003	8,4	0,80	0,12 1,47
Тело гиппокампа/Hippocampal body	0,002	11,8	0,97	0,28 1,66

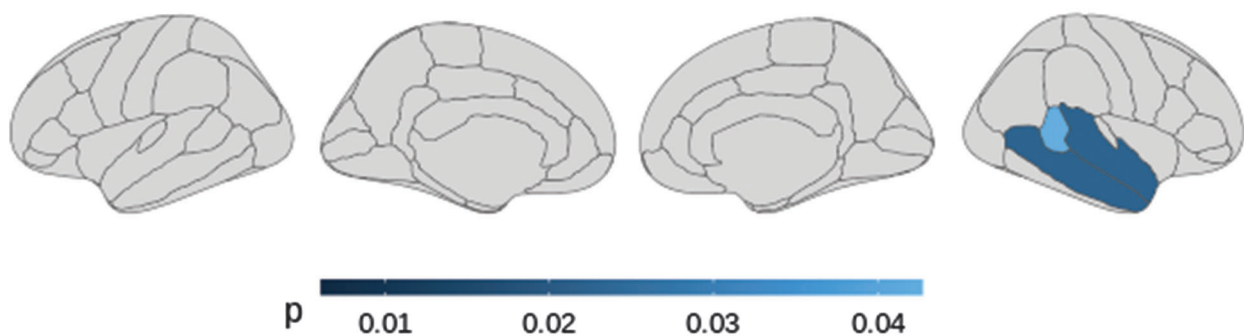


Рис. 3. Кластеры снижения толщины серого вещества в двух полушариях (согласно атласу R.S. Desikan и соавт. (2006) [23]) в группе клозапин-респондеров по сравнению с группой здорового контроля. Скорректированные р-значения результатов нанесены на кластеры в соответствии с цветовой шкалой

Fig. 3 Clusters of decreased gray matter thickness in two hemispheres (according to the atlas of R.S. Desikan et al. (2006) [23]) in the clozapine responders group compared with the healthy controls. The corrected p-values of the results are plotted on the clusters according to the color scale

Таблица 6. Различия толщины серого вещества между группой клозапин-респондеров и здоровым контролем, показавшие скорректированные уровни значимости $< 0,05$

Table 6 Intergroup differences of gray matter thickness between clozapine responders group and healthy controls showing adjusted significance levels < 0.05

Толщина серого вещества/ Gray matter thickness	<i>p</i>	F	Cohen d	Cohen d ДИ/CI 95%
Правое полушарие/Right hemisphere				
Верхняя височная борозда/ Superior temporal sulcus	0,043	10,6	1,09	0,36 1,83
Средняя височная извилина/ Middle temporal gyrus	0,022	13,3	1,01	0,28 1,74
Верхняя височная извилина/ Superior temporal gyrus	0,022	14,6	1,12	0,38 1,86

со здоровым контролем ($p_{\text{corr}} = 0,004$, $F = 13,0$, $\text{Cohen } d = -1,24$, 95% CI $[-1,99, -0,49]$).

Межгрупповые сравнения: ультрарезистентные пациенты — клозапин-респондеры. При сравнении показателей толщины и площади коры, объемов подкорковых структур, отдельных ядер миндалевидного тела и отдельных субрегионов гиппокампа, а также структур ствола мозга между группой клозапин-респондеров и ультрарезистентной группой различий обнаружено не было.

Корреляционный анализ: ультрарезистентные пациенты. Статистически значимых корреляций между психометрическими показателями, принимаемой антипсихотической терапией и нейровизуализационными показателями в группе ультрарезистентных пациентов выявлено не было.

Корреляционный анализ: клозапин-респондеры. Было обнаружено что объем переходной зоны гиппокамп–миндалевидное тело правого гиппокампа коррелирует с баллами по шкале CDSS в группе клозапин-респондеров ($r_s = 0,75$, $p_{\text{corr}} = 0,04$).

Электроэнцефалография

Межгрупповое сравнение (группа «клозапин-респондеры» vs группа ультрарезистентных пациентов) не выявило статистически значимых различий по спектральной мощности анализируемых усредненных показателей для тета-, альфа- и гамма-ритмов.

При сравнении с группой психически здоровых испытуемых в обеих подгруппах были обнаружены статистически значимо более высокие показатели спектральной мощности в тета-диапазоне, что проходило коррекцию на множественных сравнениях.

На рис. 5 представлены карты спектральной мощности в группах сравнения (без усреднения по группам отведений), в табл. 10 — результаты статистического анализа.

Статистически значимых корреляций между анализируемыми характеристиками тета-ритма и психометрическими показателями выявлено не было.

Таблица 7. Различия объемов подкорковых структур между группой клозапин-респондеров и здоровым контролем, показавшие скорректированные уровни значимости $< 0,05$

Table 7 Differences of subcortical volumes between clozapine responders group and healthy controls showing adjusted significance levels < 0.05

Объем/Volume	<i>p</i>	F	Cohen d	Cohen d ДИ/CI 95%
Левое полушарие/Left hemisphere				
Гиппокамп/Hippocampus	0,012	8,2	0,79	0,08 1,51
Миндалевидное тело/Amygdala	0,015	8,2	0,81	0,09 1,52
Прилежащее ядро/Nucleus accumbens	0,012	9,4	1,04	0,31 1,77
Правое полушарие/Right hemisphere				
Бледный шар/Globus pallidus	0,038	5,3	-0,72	-1,43 -0,01
Гиппокамп/Hippocampus	0,012	10,9	0,91	0,18 1,63
Миндалевидное тело/Amygdala	0,043	3,5	0,54	-0,16 1,24
Прилежащее ядро/Nucleus accumbens	0,038	5,7	0,78	0,07 1,50

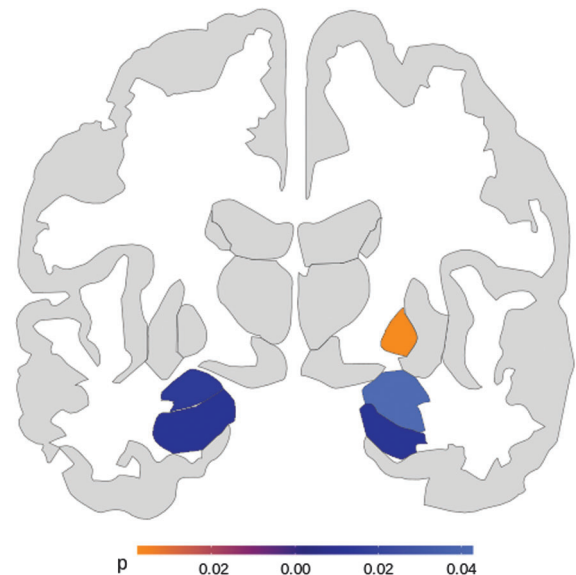


Рис. 4. Кластеры уменьшения (синий) и увеличения (оранжевый) объемов подкорковых структур (согласно встроенному атласу FreeSurfer [22]) в группе клозапин-респондеров по сравнению с группой контроля. Скорректированные *p*-значения результатов нанесены на кластеры в соответствии с цветовой шкалой

Fig. 4 Clusters of decreased (blue) and increased (orange) volumes of subcortical structures (according to the built-in FreeSurfer atlas [22]) in the clozapine responders group compared with the healthy controls. The corrected *p*-values of the results are plotted on the clusters according to the color scale

Таблица 8. Межгрупповые различия объемов ядер миндалевидного тела между группой клозапин-респондеров и здоровым контролем, показавшие скорректированные уровни значимости < 0,05

Table 8 Intergroup differences of amygdala nuclei volumes between clozapine responders group and healthy controls showing adjusted significance levels < 0.05

Объем/Volume	p	F	Cohen d	Cohen d ДИ/СИ 95%
Левое миндалевидное тело/Left amygdala				
Кортико-миндалевидная переходная область/Corticoamygdaloid transition zone	0,013	10,5	0,97	0,24 1,70
Правое миндалевидное тело/Right amygdala				
Латеральное ядро/Lateral nucleus	0,039	5,5	0,71	0,01 1,42
Базальное ядро/Basal nucleus	0,039	5,5	0,72	0,02 1,43
Добавочное базальное ядро/Accessory basal nucleus	0,032	6,7	0,77	0,06 1,48
Кортико-миндалевидная переходная область/Corticoamygdaloid transition zone	0,010	12,9	1,01	0,28 1,74

Таблица 9. Различия объемов субрегионов и субполей гиппокампа между группой клозапин-респондеров и здоровым контролем, показавшие скорректированные уровни значимости < 0,05

Table 9 Differences of hippocampal subfields and subregions volumes between clozapine responders group and healthy controls showing adjusted significance levels < 0.05

Объем/Volume	p	F	Cohen d	Cohen d ДИ/СИ 95%
Левый гиппокамп/Left hippocampus				
Подставка, тело/Subiculum, body	0,00168	12,2	1,06	0,33 1,80
Субполе CA1, тело/Subfield CA1, body	0,00024	17,1	1,34	0,59 2,10
Субполе CA1, головка/Subfield CA1, head	0,00071	13,4	1,02	0,29 1,75
Предподставочная область, тело/Presubiculum, body	0,00755	5,5	0,79	0,07 1,50
Околоподставочная область/Parasubiculum	0,00303	8,6	0,94	0,21 1,66
Молекулярный слой гиппокампа, головка/Molecular layer of the hippocampus, head	0,00323	7,7	0,79	0,07 1,50
Молекулярный слой гиппокампа, тело/Molecular layer of the hippocampus, body	0,00004	29,0	1,64	0,85 2,43
Зернистый и молекулярный слои зубчатой извилины, головка/Granule cell and molecular layer of the dentate gyrus, head	0,01072	5,0	0,72	0,01 1,43
Зернистый и молекулярный слои зубчатой извилины, тело/Granule cell and molecular layer of the dentate gyrus, body	0,00241	9,7	0,97	0,24 1,69
Субполе CA4, тело/Subfield CA4, body	0,00665	6,3	0,80	0,09 1,52
Переходная зона гиппокамп-миндалевидное тело/Hippocampus-amygdala transition area (НАТА)	0,00584	6,8	0,80	0,08 1,51
Тело гиппокампа/Hippocampal body	0,00008	21,5	1,41	0,64 2,18
Головка гиппокампа/Hippocampal head	0,00272	8,7	0,85	0,13 1,57
Правый гиппокамп/Right hippocampus				
Подставка, тело/Subiculum, body	0,00004	26,4	1,61	0,83 2,40
Субполе CA1, тело/Subfield CA1, body	0,00566	7,0	0,81	0,09 1,52
Субполе CA1, головка/Subfield CA1, head	0,00743	6,0	0,68	-0,03 1,38
Предподставочная область, тело/Presubiculum, body	0,00584	7,7	0,96	0,24 1,68
Молекулярный слой гиппокампа, тело/Molecular layer of the hippocampus, body	0,00004	24,7	1,41	0,64 2,17
Субполе CA3, тело/Subfield CA3, body	0,01185	4,7	0,65	-0,06 1,35
Зернистый и молекулярный слои зубчатой извилины, тело/Granule cell and molecular layer of the dentate gyrus, body	0,00006	23,0	1,30	0,55 2,06
Субполе CA4, тело/Subfield CA4, body	0,00008	20,8	1,28	0,53 2,03
Переходная зона гиппокамп-миндалевидное тело/Hippocampus-amygdala transition area (НАТА)	0,00303	8,3	0,90	0,18 1,62
Тело гиппокампа/Hippocampal body	0,00004	26,4	1,47	0,69 2,24

Таблица 10. Величины спектральной мощности тета-ритма (средние и стандартные отклонения), усредненные по группам отведений и результаты межгрупповых сравнений

Table 10 Theta rhythm spectral power values (means and standard deviations) averaged across lead groups and results of intergroup comparisons

Спектральная мощность, мкВ ² усредненная в отведениях/Spectral power, μV^2 averaged in leads	КРШ/CRS (n = 12)	УТРШ/UTRS (n = 15)	Контроль/ Controls (n = 26)	Статистика/Statistics ¹
F3\F4	38,5 ± 21,2	43,5 ± 35,8	11,7 ± 6,3	F = 7,4, p < 0,005 КРШ vs Контроль/CRS vs Controls p = 0,01 УТРШ vs Контроль/UTRS vs Controls p < 0,005
F7\T3\T5	17,8 ± 10,9	19,7 ± 10,7	7,5 ± 4,2	F = 9,9, p < 0,005 КРШ vs Контроль/CRS vs Controls p = 0,005 УТРШ vs Контроль/UTRS vs Controls p < 0,005
F8\T4\T6	20,3 ± 15,3	22,2 ± 13,9	7,1 ± 4,9	F = 8,6, p < 0,005 КРШ vs Контроль/CRS vs Controls p = 0,01 УТРШ vs Контроль/UTRS vs Controls p < 0,005
C3\Cz\C4	41,4 ± 24,9	48,5 ± 32,4	12,8 ± 7,4	F = 10,3, p < 0,005 КРШ vs Контроль/CRS vs Controls p = 0,005 УТРШ vs Контроль/UTRS vs Controls p < 0,005
P3\Pz\P4	41,6 ± 25,8	44,3 ± 25,6	13,7 ± 10,3	F = 11,6, p < 0,005 КРШ vs Контроль/CRS vs Controls p < 0,005 УТРШ vs Контроль/UTRS vs Controls p < 0,005

Только в группе ультрарезистентных пациентов были выявлены статистически значимые, проходящие коррекцию на множественные сравнения, прямые корреляции между средней дневной дозой нейролептиков (в хлорпромазиновом эквиваленте) и спектральной мощностью тета-ритма для показателей, усредненных для лобных ($r = 0,79$, $p_{\text{corr}} = 0,005$) отделов. В группе клозапин-респондеров соответствующий коэффициент корреляции составил 0,64 ($p = 0,035$), что не проходило коррекцию.

Полученные результаты найденных различий между группами пациентов и контролем отражены в табл. 11.

ОБСУЖДЕНИЕ

Отсутствие различий по данным межгруппового сравнения клинических подгрупп при наличии спектра аномалий по сравнению с группой психически здорового контроля указывает на сходные структурные и функциональные изменения. Эти изменения

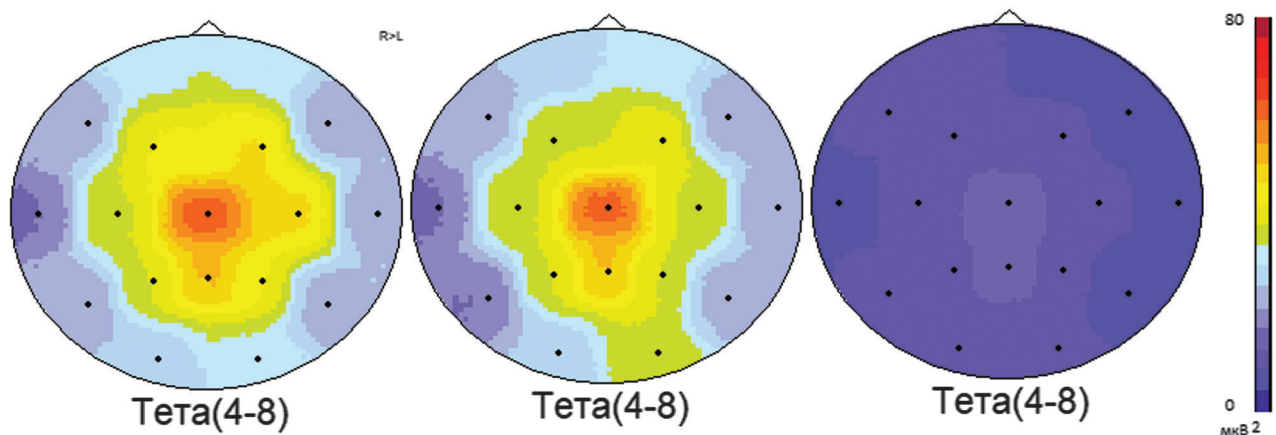


Рис. 5. Карты спектральной мощности тета-ритма, усредненные в группах (слева направо) УТРШ, КРШ, Контроль
Fig. 5 Maps of theta spectral power, averaged in groups (from left to right) UTRS, CRS, Controls

Таблица 11. Межгрупповые различия толщины коры, объемов подкорковых и стволовых структур и ЭЭГ покоя групп УТРШ и КРШ по сравнению со здоровым контролем

Table 11 Intergroup differences in cortical thickness, subcortical and brainstem volumes and resting state EEG of UTRS and CRS groups compared to healthy controls

	УТРШ vs Здоровые/UTRS vs Healthy	КРШ vs Здоровые/CRS vs Healthy
↓ толщины/↓ thickness	ПЛ височная кора, ПЛ затылочная кора, ПЛ парацентральная доля, ПЛ нижняя лобная извилина, П островок, П поясная кора, П прецентральная извилина/RL temporal cortex, RL occipital cortex, RL paracentral lobule, RL inferior frontal gyrus, R insula, R cingulate cortex, R precentral gyrus	П височная кора/R temporal cortex
↓ объема/↓ volume	ПЛ гиппокамп, ПЛ миндалевидное тело, ПЛ прилежащее ядро/RL hippocampus, RL amygdala, RL nucleus accumbens	ПЛ гиппокамп, ПЛ миндалевидное тело, ПЛ прилежащее ядро/RL hippocampus, RL amygdala, RL nucleus accumbens
↑ объема/↑ volume	ПЛ бледный шар/RL globus pallidus	П бледный шар/R globus pallidus Продолговатый мозг/Medulla oblongata
↑ спектральная мощность тета-ритма/↑ theta spectral power	Группы лобных, центральных, височных и теменных отведений/Groups of frontal, central, temporal and parietal leads	Группы лобных, центральных, височных и теменных отведений/Groups of frontal, central, temporal and parietal leads

включают, в первую очередь, меньшую толщину височной коры правого полушария, меньшие объемы гиппокампа, миндалин и прилежащих ядер, больший объем бледного шара и большую спектральную мощность тета-ритма.

В целом полученная картина изменений объемов подкорковых структур и ряда корковых структур при терапевтически резистентной шизофрении соотносится с тем, что наблюдается при шизофрении как таковой (по данным метаанализа консорциума ENIGMA) [28, 29]. Кроме того, билатеральное увеличение объемов бледного шара у больных шизофренией выделяется в качестве потенциального маркера ухудшения функционального исхода и качества ремиссии [30]. F. Sampedro и соавт. [31] обнаружили, что объем левого бледного шара оказался увеличен у больных с терапевтически резистентными слуховыми вербальными галлюцинациями как по сравнению с пациентами с нерезистентными слуховыми галлюцинациями, так и со здоровыми испытуемыми. Однако результаты исследования терапевтически резистентных расстройств шизофренического спектра J. Kim и соавт. [15], напротив, свидетельствуют об отсутствии различий объемов бледного шара, гиппокампа, миндалевидного тела, прилежащего ядра у ультрарезистентных пациентов и клозапин-респондеров по сравнению с нормой.

Что касается толщины коры, следует упомянуть, что полученные нами данные сходны с результатами опубликованных исследований, согласно которым ультрарезистентность связана с более распространенным и выраженным кортикальным истончением, хотя статистически не отличается по этому показателю от терапевтически резистентных клозапин-респондеров [14, 16]. В этом контексте можно предположить, что отсутствие межгрупповых различий между УТРШ и КРШ при том, что картина изменения морфометрических показателей в этих группах по сравнению с нормой не одинакова, свидетельствует о наличии в группе КРШ изменений, аналогичных наблюдаемым при УТРШ, но не достигших статистической значимости.

Вместе с тем группа клозапин-респондеров продемонстрировала выраженную статистически значимую локальную потерю серого вещества только в правой височной коре. Правая височная кора среди прочих функций принимает участие в обработке эмоциональной просодии, невербальных аспектов речи, которые позволяют понимать эмоции говорящего другого [32, 33]. Полученный результат согласуется с данными V.M. Anderson и соавт. [14] об истончении коры в правой височной области, а также в области правой покрывки, но не совпадает с данными P. Shah и соавт. [16], где при КРШ было обнаружено распространенное, хотя и в меньшей степени, чем при УТРШ, истончение коры множества областей обоих полушарий. Это расхождение может объясняться более молодым возрастом испытуемых и меньшей длительностью заболевания в настоящем исследовании и в работе V.M. Anderson и соавт. [14] по сравнению с данными P. Shah и соавт. [16]. В целом, полученные нами результаты поднимают вопрос о роли коры правой височной доли в механизмах резистентности к терапии, что, очевидно, должно стать предметом дальнейших исследований.

При исследовании стволовых структур было обнаружено, что у пациентов группы клозапин-респондеров увеличен объем продолговатого мозга по сравнению со здоровым контролем. Продолговатый мозг включает ряд ядер черепных нервов (IX, X, XI и XII), пирамиды, оливы, а также продолжение трактов белого вещества (медиальный продольный пучок, медиальная петля, спиноталамический тракт, центральный тракт покрывки, спиноцереbellарный тракт). Нижнее ядро оливы является частью оливо-мозжечковой системы и участвует в мозжечковом двигательном обучении. Верхнее ядро оливы принимает участие в восприятии звука [34]. Предполагается, что структурные нарушения продолговатого мозга при расстройствах шизофренического спектра связаны с развитием «мягких» неврологических симптомов [35, 36]. Однако большая тяжесть неврологических нарушений была связана с уменьшением объема продолговатого мозга, а не его

увеличением. Может ли увеличение продолговатого мозга стать маркером терапевтического ответа на клозапин, должны показать дальнейшие исследования.

В обеих клинических группах была обнаружена большая спектральная мощность тета-ритма. Здесь следует отметить не раз подтвержденную «роль» этих осцилляций при исследовании терапевтической резистентности и, более узко, — при анализе ответа на клозапин. Это подтверждает повышение амплитуды тета-ритма в ответ на клозапин, отмеченное D. Lacroix и соавт. [37] и у респондеров, и у нон-респондеров. A. Gross и соавт. [38] наблюдали статистически значимое нарастание СМ тета-ритма через 3 недели терапии клозапином, которое сохранялось через 10 недель и коррелировало со снижением суммарных оценок негативной и позитивной симптоматики по PANSS. Однако спустя 18 недель терапии эти корреляции не проходили барьер статистической значимости. При этом у нон-респондеров (т. е., при снижении суммарного балла PANSS, в среднем, не более чем на 10%) повышение СМ тета-ритма было почти в 8 раз меньше, чем у респондеров (при снижении PANSS на 30,5%). S. Gica и соавт. [39] и V. Knott и соавт. [40] также получили корреляции между повышением мощности тета-ритма и благоприятным клиническим исходом при приеме клозапина у терапевтически резистентных пациентов с шизофренией. При этом в первом исследовании [39] СМ тета-ритма у пациентов до лечения клозапином не была изменена, а во втором [40] — повышена.

Эффекты нарастания тета-ритма показаны и в работах, изучающих влияние клозапина на биоэлектрическую активность без привязки к клиническому исходу [41]. Более того, повышение СМ тета-ритма наблюдается и в целом при лечении расстройств шизофренического спектра атипичными нейролептиками. Например, в исследовании T. Ozaki и соавт. [42] суммарная доза антипсихотиков в хлорпромазиновом эквиваленте прямо коррелировала со СМ тета-ритма в группе пациентов, принимавших монотерапию различными атипичными антипсихотиками. Примечательно однако, что в этой работе при сравнении СМ различных ритмов между группами пациентов, не принимавших антипсихотики, и отдельными группами пациентов, получавших монотерапию одним из антипсихотиков, повышение тета-ритма было обнаружено только в группе пациентов, принимавших клозапин, и в группе пациентов, принимавших оланзапин (препарат сходный с клозапином по химической структуре). На терапии арипипразолом, рисперидоном и блонансерином отличий в СМ тета-ритма обнаружено не было.

Корреляция СМ тета-ритма и дневной дозы нейролептиков в хлорпромазиновом эквиваленте была показана и в настоящей работе, что заставляет предположить ассоциацию полученных нейрофизиологических результатов с воздействием фармакологических агентов, хотя невозможно исключить и опосредованные эффекты изменения функционального состояния головного мозга. С точки зрения механизмов стоит

упоминать, что тета-активность связывают с гиппокампально-префронтальными взаимодействиями [43], и, вероятно, девиации в этих процессах могут лежать в основе наблюдаемых нами изменений ЭЭГ.

Отличий от контроля по спектральной мощности гамма-активности и альфа-ритма выявлено не было. Отсутствие отклонений в альфа-диапазоне может быть связано, например, с разнонаправленностью эффектов клозапина относительно мощности этих частот. Например, в работе D. MacCrimmon и соавт. [44] находили ее повышение, а в работе J. Huyn и соавт. [41] — снижение. В ранее проведенном нами исследовании [45] СМ гамма-ритма у больных шизофренией статистически значимо не отличалась от показателей психически здорового контроля. Вероятно, «сохранность» процессов в основе низкочастотного гамма-ритма валидна и для терапевтически резистентной шизофрении.

Корреляционный анализ выявил лишь единичные статистически значимые корреляции. Обнаружено что объем переходной зоны гиппокамп–миндалевидное тело правого гиппокампа в группе КРШ коррелирует с тяжестью депрессивной симптоматики по шкале CDSS. Переходная зона гиппокамп–миндалевидное тело состоит из очень плотного слоя клеток и является мостом, соединяющим гиппокамп с каудальной частью миндалевидного тела [46]. Меньший объем переходной зоны гиппокамп–миндалевидное тело левого гиппокампа оказался ассоциирован с риском хронической депрессии [47]. Однако данные корреляции были найдены только в одной клинической группе, что пока затрудняет их интерпретацию.

Ограничения исследования

Отсутствие группы контроля, то есть нерезистентных больных шизофренией, не позволяет анализировать весь диапазон ответа на терапию. Кроме того, группы психически здорового контроля не совпадали в нейровизуализационном и нейрофизиологическом фрагментах, что не позволило провести корреляционный анализ между МРТ- и ЭЭГ-показателями. Нельзя исключить влияния на морфометрические показатели головного мозга не только течения самого заболевания и статуса резистентности, но и накопленных эффектов многолетней фармакотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По итогам исследования методами структурной МРТ и ЭЭГ в группе ультрарезистентных к терапии пациентов с шизофренией были обнаружены сходные с клозапин-респондерами изменения подкорковых структур и уменьшение толщины коры (в правой височной доле), также в обеих группах была выше спектральная мощность тета-ритма. Полученные результаты подтверждают данные о связи ультрарезистентности с более распространенным и выраженным кортикальным истончением, хотя не обнаружено значимых отличий этих изменений от морфометрических показателей у терапевтически-резистентных клозапин-респондеров.

Значимым для дальнейших исследований является выявленное увеличение продолговатого мозга у больных КРШ. Только для функциональных показателей (спектральной мощности тета-ритма) были выявлены корреляции с принимаемой средней дневной дозой нейролептиков. Планируется дальнейшее исследование терапевтической резистентности, в том числе сравнение ультрарезистентных пациентов и резистентных клозапин-респондеров не только со здоровым контролем, но и с группой пациентов, отвечающих на терапию антипсихотиками.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Elkis H, Buckley PF. Treatment-Resistant Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am.* 2016;39(2):239–265. doi: 10.1016/j.psc.2016.01.006
2. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJ, Birnbaum ML, Bloomfield MA, Bressan RA, Buchanan RW, Carpenter WT, Castle DJ, Citrome L, Daskalakis ZJ, Davidson M, Drake RJ, Dursun S, Ebdrup BH, Elkis H, Falkai P, Fleischacker WW, Gadelha A, Gaughran F, Glenthøj BY, Graff-Guerrero A, Hallak JE, Honer WG, Kennedy J, Kinon BJ, Lawrie SM, Lee J, Leweke FM, MacCabe JH, McNabb CB, Meltzer H, Moller HJ, Nakajima S, Pantelis C, Reis Marques T, Remington G, Rossell SL, Russell BR, Siu CO, Suzuki T, Sommer IE, Taylor D, Thomas N, Uçok A, Umbricht D, Walters JT, Kane J, and Correll CU. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry.* 2017;174(3):216–229. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16050503
3. Campana M, Falkai P, Siskind D, Hasan A, and Wagner E. Characteristics and definitions of ultra-treatment-resistant schizophrenia — A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2021;228:218–226. doi: 10.1016/j.schres.2020.12.002
4. Itahashi T, Noda Y, Iwata Y, Tarumi R, Tsugawa S, Plitman E, Honda S, Caravaggio F, Kim J, Matsushita K, Gerretsen P, Uchida H, Remington G, Mimura M, Aoki YY, Graff-Guerrero A, and Nakajima S. Dimensional distribution of cortical abnormality across antipsychotics treatment-resistant and responsive schizophrenia. *Neuroimage Clin.* 2021;32:102852. doi: 10.1016/j.nicl.2021.102852
5. Kristensen MWP, Biuk B, Nielsen J, Bojesen KB, and Nielsen MO. Glutamate, GABA and NAA in treatment-resistant schizophrenia: A systematic review of the effect of clozapine and group differences between clozapine-responders and non-responders. *Behav Brain Res.* 2025;479:115338. doi: 10.1016/j.bbr.2024.115338
6. de Bartolomeis A, Vellucci L, Barone A, Manchia M, De Luca V, Iasevoli F, and Correll CU. Clozapine's multiple cellular mechanisms: What do we know after more than fifty years? A systematic review and critical assessment of translational mechanisms relevant for innovative strategies in treatment-resistant schizophrenia. *Pharmacol Ther.* 2022;236:108236. doi: 10.1016/j.pharmthera.2022.108236
7. Ueno F, Nakajima S, Iwata Y, Honda S, Torres-Carmona E, Mar W, Tsugawa S, Truong P, Plitman E, Noda Y, Mimura M, Sailasuta N, Mikkelsen M, Edden RAE, De Luca V, Remington G, Gerretsen P, and Graff-Guerrero A. Gamma-aminobutyric acid (GABA) levels in the midcingulate cortex and clozapine response in patients with treatment-resistant schizophrenia: A proton magnetic resonance spectroscopy ((1)H-MRS) study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2022;76(11):587–594. doi: 10.1111/pcn.13463
8. Barry EF, Vanes LD, Andrews DS, Patel K, Horne CM, Mouchlianitis E, Hellyer PJ, and Shergill SS. Mapping cortical surface features in treatment resistant schizophrenia with in vivo structural MRI. *Psychiatry Res.* 2019;274:335–344. doi: 10.1016/j.psychres.2019.02.028
9. Дудина АН, Тихонов ДВ, Вершинина ОЮ, Каледва ВГ, Лебедева ИС. Структурная МРТ головного мозга при терапевтически резистентной шизофрении. *Психиатрия.* 2024;22(1):15–25. doi: 10.30629/2618-6667-2024-22-1-15-25
10. Dudina AN, Tikhonov DV, Vershina OYu, Kaleda VG, Lebedeva IS. Structural MRI of the Brain in Treatment-Resistant Schizophrenia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya).* 2024;22(1):15–25. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2024-22-1-15-25
11. Huang J, Zhu Y, Fan F, Chen S, Hong Y, Cui Y, Luo X, Tan S, Wang Z, Shang L, Yuan Y, Zhang J, Yang F, Li CR, Rowland LM, Kochunov P, Zhang F, Hong LE, and Tan Y. Hippocampus and cognitive domain deficits in treatment-resistant schizophrenia: A comparison with matched treatment-responsive patients and healthy controls. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2020;297:111043. doi: 10.1016/j.pscychres.2020.111043
12. Molina V, Reig S, Sanz J, Palomo T, Benito C, Saramea F, Pascau J, Sanchez J, Martin-Loeches M, Munoz F, and Desco M. Differential clinical, structural and P300 parameters in schizophrenia patients resistant to conventional neuroleptics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32(1):257–266. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.08.017
13. Quarantelli M, Palladino O, Prinster A, Schiavone V, Carotenuto B, Brunetti A, Marsili A, Casiello M, Muscettola G, Salvatore M, and de Bartolomeis A. Patients with poor response to antipsychotics have a more severe pattern of frontal atrophy: a voxel-based morphometry study of treatment resistance in schizophrenia. *Biomed Res Int.* 2014;2014:325052. doi: 10.1155/2014/325052
14. Zugman A, Gadelha A, Assuncao I, Sato J, Ota VK, Rocha DL, Mari JJ, Belangero SI, Bressan RA, Brietzke E, and Jackowski AP. Reduced dorso-lateral prefrontal cortex in treatment resistant schizophrenia.

- Schizophr Res.* 2013;148(1–3):81–86. doi: 10.1016/j.schres.2013.05.002
14. Anderson VM, Goldstein ME, Kydd RR, and Russell BR. Extensive gray matter volume reduction in treatment-resistant schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015;18(7):pyv016. doi: 10.1093/ijnp/pyv016
 15. Kim J, Plitman E, Iwata Y, Nakajima S, Mar W, Patel R, Chavez S, Chung JK, Caravaggio F, Chakravarty MM, Remington G, Gerretsen P, and Graff-Guerrero A. Neuroanatomical profiles of treatment-resistance in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2020;99:109839. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.109839
 16. Shah P, Plitman E, Iwata Y, Kim J, Nakajima S, Chan N, Brown EE, Caravaggio F, Torres E, Hahn M, Chakravarty MM, Remington G, Gerretsen P, and Graff-Guerrero A. Glutamatergic neurometabolites and cortical thickness in treatment-resistant schizophrenia: Implications for glutamate-mediated excitotoxicity. *J Psychiatr Res.* 2020;124:151–158. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.02.032
 17. Pang TSW, Chun JSW, Wong TY, Chu ST, Ma CF, Honer WG, and Chan SKW. A systematic review of neuroimaging studies of clozapine-resistant schizophrenia. *Schizophrenia (Heidelb).* 2023;9(1):65. doi: 10.1038/s41537-023-00392-7
 18. Cohen SM, Tsien RW, Goff DC, and Halassa MM. The impact of NMDA receptor hypofunction on GABAergic neurons in the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015;167(1–3):98–107. doi: 10.1016/j.schres.2014.12.026
 19. Kruse AO, Bustillo JR. Glutamatergic dysfunction in Schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2022;12(1):500. doi: 10.1038/s41398-022-02253-w
 20. Raymond N, Lizano P, Kelly S, Hegde R, Keedy S, Pearlson GD, Gershon ES, Clementz BA, Tamminga CA, and Keshavan M. What can clozapine's effect on neural oscillations tell us about its therapeutic effects? A scoping review and synthesis. *Biomarkers in Neuropsychiatry.* 2022;6:100048. doi: 10.1016/j.bionps.2022.100048
 21. Лебедева ИС. Нейрофизиология шизофрении. В кн.: Шизофрения и расстройства шизофренического спектра (мультидисциплинарное исследование). Под ред. акад. А.Б. Смулевича. Издательский дом «Городец». Москва. 2024:373–396. Lebedeva IS. Neurophysiology of schizophrenia. In: Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Disorders (Multidisciplinary Study). Ed. Acad. of RAS A.B. Smulevich. Publishing House “Gorodets”. Moscow. 2024:373–396. (In Russ.).
 22. Fischl B. FreeSurfer. *Neuroimage.* 2012;62(2):774–781. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.01.021
 23. 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
 24. Iglesias JE, Van Leemput K, Bhatt P, Casillas C, Dutt S, Schuff N, Truran-Sacrey D, Boxer A, and Fischl B. Bayesian segmentation of brainstem structures in MRI. *NeuroImage.* 2015;113:184–195.
 25. Saygin ZM, Kliemann D, Iglesias JE, van der Kouwe AJW, Boyd E, Reuter M, Stevens A, Van Leemput K, McKee A, Frosch MP, Fischl B, and Augustinack JC. High-resolution magnetic resonance imaging reveals nuclei of the human amygdala: manual segmentation to automatic atlas. *Neuroimage.* 2017;155:370–382.
 26. Iglesias JE, Augustinack JC, Nguyen K, Player CM, Player A, Wright M, Roy N, Frosch MP, Mc Kee AC, Wald LL, Fischl B, and Van Leemput K. A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI. *Neuroimage.* 2015;115:117–137.
 27. Benjamini Y, Hochberg Y. On the Adaptive Control of the False Discovery Rate in Multiple Testing With Independent Statistics. *J. Educ. Behav. Stat..* 2000;25(1):60–83. doi: 10.3102/10769986025001060
 28. van Erp TGM, 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 MWJ, Koenders L, de Haan L, Veltman DJ, Satterthwaite TD, Wolf DH, Gur RC, Gur RE, Potkin SG, Mathalon DH, Mueller BA, Preda A, Macciardi F, Ehrlich S, Walton E, Hass J, Calhoun VD, Bockholt HJ, Sponheim SR, Shoemaker JM, van Haren NEM, Pol HEH, Ophoff RA, Kahn RS, Roiz-Santiañez R, Crespo-Facorro B, Wang L, Alpert KI, Jönsson 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.* 2015;21(4):547–553. doi: 10.1038/mp.2015.63
 29. 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, 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, Wolthusen 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 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
30. Томышев АС, Голубев СА, Дудина АН, Божко ОВ, Тихонов ДВ, Каледа ВГ, Лебедева ИС. Структурные особенности головного мозга у больных хронической шизофренией с различными типами функциональных исходов. *Психиатрия*. 2024;22(4):102–114. doi: 10.30629/2618-6667-2024-22-4-102-114
- Tomyshev AS, Golubev SA, Dudina AN, Bozhko OV, Tikhonov DV, Kaleda VG, Lebedeva IS. Structural Brain Characteristics of Chronic Schizophrenia Patients with Different Types of Functional Outcome. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(4):102–114. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2024-22-4-102-114
31. Sampedro F, Roldan A, Alonso-Solis A, Grasa E, Portella MJ, Aguilar EJ, Nunez-Marin F, Gomez-Anson B, and Corripio I. Grey matter microstructural alterations in schizophrenia patients with treatment-resistant auditory verbal hallucinations. *J Psychiatr Res*. 2021;138:130–138. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.03.037
32. Buchanan TW, Lutz K, Mirzazade S, Specht K, Shah NJ, Zilles K, and Jancke L. Recognition of emotional prosody and verbal components of spoken language: an fMRI study. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2000;9(3):227–238. doi: 10.1016/S0926-6410(99)00060-9
33. Mitchell RL, Elliott R, Barry M, Cruttenden A, and Woodruff PW. The neural response to emotional prosody, as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Neuropsychologia*. 2003;41(10):1410–1421. doi: 10.1016/S0028-3932(03)00017-4
34. Sciacca S, Lynch J, Davagnanam I, and Barker R. Mid-brain, Pons, and Medulla: Anatomy and Syndromes. *Radiographics*. 2019;39(4):1110–1125. doi: 10.1148/rg.2019180126.35
35. Fritze S, Bertolino AL, Kubera KM, Topor CE, Schmitgen MM, Wolf RC, and Hirjak D. Differential contributions of brainstem structures to neurological soft signs in first- and multiple-episode schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res*. 2019;210:101–106. doi: 10.1016/j.schres.2019.05.041
36. Fritze S, Harneit A, Waddington JL, Kubera KM, Schmitgen MM, Otte ML, Geiger LS, Tost H, Meyer-Lindenberg A, Wolf RC, and Hirjak D. Structural alterations in brainstem, basal ganglia and thalamus associated with parkinsonism in schizophrenia spectrum disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021;271(8):1455–1464. doi: 10.1007/s00406-021-01270-y
37. Lacroix D, Chaput Y, Rodriguez JP, Filion M, Morrison D, St-Denis P, and Albert JM. Quantified EEG changes associated with a positive clinical response to clozapine in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1995;19(5):861–876. doi: 10.1016/0278-5846(95)00116-d
38. Gross A, Joutsiniemi SL, Rimon R, and Appelberg B. Clozapine-induced QEEG changes correlate with clinical response in schizophrenic patients: a prospective, longitudinal study. *Pharmacopsychiatry*. 2004;37(3):119–122. doi: 10.1055/s-2004-818989
39. Gica S, Buyukavsar A, Poyraz BC, and Gulec H. The clinical correlation and predictive value of electrophysiological variables on clinical response to clozapine in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Res*. 2019;211:108–110. doi: 10.1016/j.schres.2019.07.021
40. Knott V, Labelle A, Jones B, and Mahoney C. Quantitative EEG in schizophrenia and in response to acute and chronic clozapine treatment. *Schizophr Res*. 2001;50(1–2):41–53. doi: 10.1016/S0920-9964(00)00165-1
41. Hyun J, Baik MJ, and Kang UG. Effects of Psychotropic Drugs on Quantitative EEG among Patients with Schizophrenia-spectrum Disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2011;9(2):78–85. doi: 10.9758/cpn.2011.9.2.78
42. Ozaki T, Toyomaki A, Hashimoto N, and Kusumi I. Quantitative Resting State Electroencephalography in Patients with Schizophrenia Spectrum Disorders Treated with Strict Monotherapy Using Atypical Antipsychotics. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2021;19(2):313–322. doi: 10.9758/cpn.2021.19.2.313
43. Benchenane K, Tiesinga PH, and Battaglia FP. Oscillations in the prefrontal cortex: a gateway to memory and attention. *Curr Opin Neurobiol*. 2011;21(3):475–485. doi: 10.1016/j.conb.2011.01.004
44. Maccrimmon D, Brunet D, Criollo M, Galin H, and Lawson JS. Clozapine augments delta, theta, and right frontal EEG alpha power in schizophrenic

patients. *ISRN Psychiatry*. 2012;2012:596486. doi: 10.5402/2012/596486

45. Лебедева ИС, Томышев АС, Омельченко МА, Ублинский МВ, Ахадов ТА, Каледа ВГ. Гамма-ритм покоя при клинически высоком риске манифестации шизофрении: корреляции с клиническими показателями и уровнем ГАМК и глутамата в лобных отделах. *Физиология человека*. 2025;51(3):3–13. doi: 10.31857/S0131164625030014
Lebedeva IS, Tomyshev AS, Omelchenko MA, Ublinskiy MV, Akhadov TA, and Kaleda VG. Resting-state gamma-band activity at clinical high risk for schizophrenia: correlation with clinical measures and levels of GABA and glutamate in frontal lobes. *Human Physiology*. 2025;51(3):3–13. (In Russ.). doi: 10.31857/S0131164625030014
46. Fudge JL, deCampo DM, and Becoats KT. Revisiting the hippocampal-amygdala pathway in primates: association with immature-appearing neurons. *Neuroscience*. 2012;212:104–119. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.03.040
47. Monereo-Sanchez J, Jansen JFA, van Boxtel MPJ, Backes WH, Kohler S, Stehouwer CDA, Linden DEJ, and Schram MT. Association of hippocampal subfield volumes with prevalence, course and incidence of depressive symptoms: The Maastricht Study. *Br J Psychiatry*. 2024;224(2):66–73. doi: 10.1192/bjp.2023.143

Сведения об авторах

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

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

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

Василий Глебович Каледа, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела юношеской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия
kaleda-vg@ncpz.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>

Ирина Сергеевна Лебедева, доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории, лаборатория нейровизуализации и мультимодального анализа, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия
irina.lebedeva@ncpz.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0649-6663>

Information about the authors

Anastasia N. Dudina, Junior Researcher, Laboratory of Neuroimaging and Multimodal Analysis, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

andudina95@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3997-1782>

Denis V. Tikhonov, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Youth Psychiatry, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

denvt@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3001-7842>

Olga Y. Vershinina, Radiologist, Laboratory of Neuroimaging and Multimodal Analysis, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

o.y.vershinina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6034-4698>

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

kaleda-vg@ncpz.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>

Irina S. Lebedeva, Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Head of Laboratory, Laboratory of Neuroimaging and Multimodal Analysis, FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

irina.lebedeva@ncpz.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0649-6663>

Вклад авторов

Дудина А.Н. — концептуализация, методология, формальный анализ, визуализация, создание рукописи и ее редактирование;

Тихонов Д.В. — сбор данных, редактирование рукописи;

Вершинина О.Ю. — сбор данных;

Каледа В.Г. — ресурсы, администрирование проекта;

Лебедева И.С. — руководство исследованием, администрирование проекта, получение финансирования, формальный анализ, сбор данных, визуализация, редактирование рукописи.

Authors' contributions

Anastasia N. Dudina — conceptualization, methodology, formal analysis, visualization, manuscript writing and editing;

Denis V. Tikhonov — investigation, manuscript editing;

Olga Y. Vershinina — investigation;

Vasily G. Kaleda — resources, project administration;

Irina S. Lebedeva — supervision, project administration, funding acquisition, investigation, formal analysis, visualization, manuscript editing.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.

Дата поступления 01.06.2025 Received 01.06.2025	Дата рецензирования 21.07.2025 Revised 21.07.2025	Дата принятия к публикации 16.09.2025 Accepted for publication 16.09.2025
--	--	--