

Микроструктурная патология головного мозга при параноидной шизофрении (по данным магнитно-резонансной трактографии)

В.К. Шамрей, Н.А. Пучков, Д.А. Тарумов, А.Г. Труфанов, К.В. Маркин, Я.Е. Прочик, А.С. Богдановская
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Автор для корреспонденции: Николай Александрович Пучков, doc.puchkov@gmail.com

Резюме

Обоснование: непоследовательность и противоречивость результатов исследований патологии микроструктурной связи при шизофрении на основе трактографии, отсутствие клинического применения специальных методик МРТ обосновывают необходимость продолжения научного поиска в этом направлении. **Цель:** выявление особенностей микроструктурной патологии головного мозга при параноидной шизофрении с применением магнитно-резонансной трактографии. **Пациенты и методы:** 25 пациентов с диагнозом параноидной шизофрении (F20.0) были включены в основную группу, 30 здоровых испытуемых без неврологических и соматических заболеваний составили контрольную группу. Инструментальные исследования проводились на магнитно-резонансном томографе «Philips Ingenia» (напряженность магнитного поля 1,5 Тл) с использованием импульсной последовательности DTI high iso. Последующая обработка осуществлялась с применением «DSI Studio» (программное обеспечение для анализа трактографических данных). **Результаты и их обсуждение:** полученные данные микроструктурных изменений головного мозга продемонстрировали различия микроструктурной коннективности головного мозга у пациентов с параноидной шизофренией по сравнению с группой контроля. Выявлены значимые связи (при заданных параметрах построения матриц коннективности) гиппокампа с поясной извилиной и таламусом, таламуса со структурами стриопаллидарной системы, а также отсутствие значимых связей с миндалевидным телом у основной группы по сравнению с группой контроля. Результаты анализа нейросетевых показателей головного мозга с применением теории графов продемонстрировали более высокие значения показателей коэффициентов кластеризации и «мало мира», характерной длины пути, транзитивности, плотности и более низкие значения показателя глобальной эффективности основной группы по сравнению с группой контроля. **Заключение:** полученные результаты демонстрируют микроструктурную семиотику нейросетевых изменений головного мозга при параноидной шизофрении. Изменения в связности гиппокампа, таламуса и миндалины представляют трактографические семиотические признаки микроструктурной патологии головного мозга при параноидной шизофрении. Исследование является одним из этапов поиска метода объективизации и выявления нарушения процессов нейропластичности головного мозга при эндогенной патологии шизофренического спектра.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, трактография, микроструктурная коннективность, лимбическая система

Для цитирования: Шамрей В.К., Пучков Н.А., Тарумов Д.А., Труфанов А.Г., Маркин К.В., Прочик Я.Е., Богдановская А.С. Микроструктурная патология головного мозга при параноидной шизофрении (по данным магнитно-резонансной трактографии). *Психиатрия*. 2023;21(2):38–49. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-2-38-49>

RESEARCH

УДК 616.895.87

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-2-38-49>

Microstructural Brain Pathology in Paranoid Schizophrenia (According to Magnetic Resonance Tractography)

V.K. Shamrey, N.A. Puchkov, D.A. Tarumov, A.G. Trufanov, K.V. Markin, Ya.E. Prochik, A.S. Bogdanovskaya
S.M. Kirov Military Medical Academy of the Russian Defense Ministry, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Nikolai A. Puchkov, doc.puchkov@gmail.com

Summary

Background: inconsistency of the obtained results of research on the pathology of microstructural connectivity in schizophrenia on the basis of tractography, absence of clinical application of special MRI techniques justify the need to continue scientific search in this direction. **Objective:** to identify the features of microstructural pathology of the brain in paranoid schizophrenia. **Patients and methods:** 25 patients diagnosed with paranoid schizophrenia (F20.0) were included in the main group, 30 healthy subjects without neurological and somatic diseases made up the control group. Instrumental studies were carried out on a Philips

Ingenia magnetic resonance tomograph (magnetic field strength 1.5 T) using a DTI pulse sequence. Subsequent processing was carried out using “DSI Studio” (software for the analysis of tractor data). **Results and discussion:** the resulting microstructural brain changes demonstrated differences in the microstructural connectivity of the brain in patients with paranoid schizophrenia compared to the control group. Significant connections were revealed (at the given parameters for constructing connectivity matrices) between the hippocampus and the cingulate gyrus, the hippocampus and thalamus, thalamus and structures of the striopallidum system, and the absence of significant connections between the amygdala in the main group compared to the control group. The results of graph theoretical analysis of neural network indicators of the brain demonstrated higher values of indicators of “clustering” and the “small world” coefficient, characteristic path length, transitivity, density, and lower values of the global efficiency indicator of the main group compared to the control group. **Conclusion:** the obtained results demonstrate microstructural semiotics of neural network changes of brain in paranoid schizophrenia. Changes in the connectivity of the hippocampus, thalamus, and amygdala appear to be important tractographic semiotic features of the microstructural pathology of the brain in paranoid schizophrenia. The study is one of the stages of the search for a method of objectification and detection of disruption of brain neuroplasticity processes in the endogenous pathology of the schizophrenic spectrum.

Keywords: paranoid schizophrenia, tractography, microstructural connectivity, limbic system

For citation: Shamrey V.K., Puchkov N.A., Tarumov D.A., Trufanov A.G., Markin K.V., Prochik Ya.E., Bogdanovskaya A.S. Microstructural Brain Pathology in Paranoid Schizophrenia (According to Magnetic Resonance Tractography). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(2):38–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-2-38-49>

ВВЕДЕНИЕ

Представления о причинах и патогенезе шизофрении, одного из наиболее тяжелых психических заболеваний, на сегодняшний день остаются неоднозначными [1]. Подтвержденные предположения о существовании генетических, социальных факторов, влияющих на развитие этого расстройства, составляют формирующуюся в настоящее время комплексную модель шизофрении. Продолжается обсуждение и исследование процессов нейродегенерации и нейровоспаления [2], нарушений нейромедиаторного и нейроэндокринного обмена при расстройствах шизофренического спектра.

Исследования морфофункциональных изменений в центральной нервной системе при различной психической патологии в наибольшей степени проводятся с применением диффузионно-тензорной визуализации с трактографией, воксельной морфометрии и функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) [3]. Микроструктурные изменения вещества головного мозга (ГМ) не визуализируются при рутинном магнитно-резонансном сканировании головного мозга пациентов с шизофренией. Методика микроструктурной оценки — диффузионно-тензорная визуализация (ДТВ) с трактографией — дает возможность объективно количественно и качественно оценивать состояние проводящих путей белого вещества головного мозга. Нейровизуализационные методы в настоящее время позволяют выявлять данные о дезорганизации деятельности префронтальной коры, лимбической системы, базальных ганглиев и различных нейросетей, связанных с их нарушенным функционированием [4].

В зарубежной литературе широко представлены данные об изменениях показателей диффузии — фракционной анизотропии (ФА), аксиальной, радиальной диффузивности (diffusivity) и других — в структурах ГМ при шизофрении [5–7], корреляции показателей с клиническими данными и результатами нейropsychологического тестирования (например,

наличием слуховых галлюцинаций, нарушений стройности ассоциативного процесса, персистирующих негативных симптомов [8–11]), оценки рабочей памяти и скорости мышления [6] и других функций, а также с результатами специфического анализа сетей с помощью теории графов [12] и анализа независимых компонент [13].

Р.А. Geoffroy и соавт. (2014) по результатам мета-анализа продемонстрировали ассоциацию сниженной ФА в левом дуговом пучке с наличием слуховых вербальных галлюцинаций, чем подтверждаются нарушения целостности белого вещества в указанном тракте при наличии упомянутых симптомов [9].

М. Cavelti и соавт. (2018) обнаружили микроструктурные аберрации белого вещества в трактах, соединяющих лобную и височно-теменную области ГМ, а также корреляцию нарушений стройности ассоциативного процесса с микроструктурными и функциональными отклонениями в языковой сети [10].

Т. Zhu и соавт. (2022) показали, что у пациентов с персистирующими негативными симптомами при шизофрении присутствуют микроструктурные изменения в префронтальной, височной, лимбической и подкорковой областях, а функциональные изменения сосредоточены в таламоторковых кругах и сети пассивного режима работы мозга (СПРРМ) [11].

Наличие сходных микроструктурных изменений при шизофрении, биполярном аффективном расстройстве (БАР) и расстройствах аутистического спектра может быть патофизиологической основой для их клинической непрерывности. D. Koshiyama и соавт. (2019) продемонстрировали, что при шизофрении, БАР и расстройствах аутистического спектра по сравнению с контрольной группой присутствуют сходные микроструктурные изменения белого вещества в мозолистом теле. При шизофрении и БАР также проявляются сходные изменения в лимбической системе (свод и поясная кора) [14]. Нарушения белого вещества у больных шизофренией по сравнению с пациентами с БАР наблюдались в левой поясной коре (снижение ФА) и в правом переднем лимбе внутренней

Таблица 1. Характеристика обследованных групп
Table 1. Characteristics of the surveyed groups

Показатель/Indicator	Пациенты/Patients	Контроль/Controls
Число участников/Number of participants	25	30
Пол, число (%) /Sex, n (%)		
мужчины/male	16 (64)	18 (60)
женщины/female	9 (36)	12 (40)
Возраст, лет/Age, years	26,15 ± 5,70	24,14 ± 4,73
Длительность течения заболевания, лет/Duration of disease course, years	5,56 ± 2,17	–

капсулы (увеличение ФА) [15]. Изменения в трактах, соединяющих неокортикальные области, такие как крючковидный пучок, присутствовали только при шизофрении [14].

Способность коррекции микроструктурных нарушений подтверждается метаанализом Tina D. Kristensen и соавт. (2018), которые выявили наличие изменений в белом веществе ГМ под воздействием проведения немедикаментозных интервенций как у пациентов психиатрического профиля, так и у здоровых участников [16].

Необходимо отметить, что в отечественной литературе в сравнительно небольшом объеме освещается тематика микроструктурных изменений при шизофрении. В.Л. Ушаков и соавт. (2020) выявили корреляции между коэффициентом количественной анизотропии отдельных зон мозга, показателями активации гуморального иммунитета (IgM, IgG, ЦИК), уровнем маркера системного воспаления СРБ и клиническими данными [17]. В 2021 г. В.Л. Ушаков и соавт. обнаружили корреляции между обобщенной фракционной анизотропией (GFA) некоторых районов ГМ со степенью выраженности негативных расстройств по шкале негативной симптоматики NSA [18]. И.С. Лебедевой и соавт. (2016) были найдены изменения ФА в колоне мозолистого тела и в крючковидном пучке левого полушария [19], соединяющем миндалевидное тело с медиальной и орбитофронтальной корой. В другом исследовании В.Л. Ушаков и соавт. (2018) выявили значимое снижение или полное отсутствие rich-club зон у пациентов с установленным диагнозом F20.0 по сравнению с группой здоровых испытуемых [20].

Непоследовательность и противоречивость получаемых результатов исследований патологии микроструктурной связности при шизофрении на основе трактографии, отсутствие клинического применения специальных методик МРТ обосновывают необходимость продолжения научного поиска в этом перспективном направлении.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель данной работы состоит в выявлении особенностей микроструктурной патологии головного мозга при параноидной шизофрении.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения в исследование: соответствие психического состояния на момент обследования критериям параноидной шизофрении по МКБ-10 (F20.0); прием индивидуально подобранной поддерживающей антипсихотической терапии атипичными нейролептиками; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: тяжелое соматическое заболевание в стадии декомпенсации; признаки злоупотребления психоактивными веществами и алкоголем; беременность; отказ от участия; наличие противопоказаний для МРТ-исследования; обострение инфекционно-воспалительных и аутоиммунных заболеваний в течение 2 мес., предшествующих обследованию; органические заболевания головного мозга.

Этические аспекты

Исследование проводилось с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным этическим комитетом ФГБВОУ «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» (протокол № 138 от 22.10.2017). Письменное информированное согласие было получено от каждого участника.

Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. The research protocol was approved by Local Ethical Committee (protocol № 138 from 22.10.2017). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

В процессе первичного отбора были обследованы 86 человек. В соответствии с критериями включения 55 человек остались для дальнейших исследований. Из них 25 пациентов с установленным диагнозом «параноидная шизофрения» (F20.0 по МКБ-10) проходили лечение в клинике психиатрии Военно-медицинской академии в период с 2018 по 2020 г. Все пациенты обследованы во внеприступный период и получали индивидуально подобранную поддерживающую антипсихотическую терапию. Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев.

Социально-демографические характеристики обследованных групп представлены в табл. 1.

Оценка выраженности клинических проявлений шизофрении проведена с помощью тестирования по шкале PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). Использовались соответствующие подшкалы: позитивных, негативных и общих психопатологических синдромов.

Инструментальное исследование выполнялось с применением МР-томографа «Philips Ingenia» (напряженность магнитного поля 1,5 Тл) с помощью методики диффузионно-тензорной визуализации. Проведение исследования сопровождалось использованием импульсной последовательности DTI high iso (Diffusion Tensor Imaging high iso). Параметры диффузионной МРТ: спин-эхо эхо-планарная последовательность с диффузионно-взвешенным значением ($b = 1000 \text{ с/мм}^2$) для 32 диффузионных направлений, толщина среза — 2,5 мм, расстояние между срезами (gap) — 0 мм, время эхо (TE) — 98 мс, время повторения (TR) — 3280 мс, угол поворота — 90 градусов, количество рядов и колонок в изображении 128×128 , величина вокселя — $1,75 \times 1,75 \times 2,5 \text{ мм}$. Полученные последовательности преобразовывались, производился препроцессинг структурных данных с помощью бесплатного трактографического программного обеспечения «DSI Studio» (URL: <http://dsi-studio.labsolver.org>).

Программное обеспечение «DSI Studio» применяется для реконструкции проводящих путей белого вещества головного мозга при использовании алгоритма вероятностной трактографии. В процессе работы с данным программным обеспечением были задействованы следующие методы: диффеоморфная реконструкция q-пространства и обобщенное детерминистическое отслеживание и реконструкция нервных волокон. Структурно-анатомическая сущность (маркировка) каждого отдельного тракта определяется с помощью встроенного электронного атласа и сочетается с корково-подкорковой сегментацией изображений головного мозга.

Структуры лимбической системы, в том числе эмоционального круга Пейпеца, выбранные для включения в исследование, представлены в табл. 2. Повышенная дофаминергическая активность последних, как известно, ассоциирована с появлением продуктивной симптоматики у пациентов с шизофренией [21]. Круг Пейпеца берет свое начало в гиппокампе, далее соединяется с мамиллярными телами (часть заднего гипоталамуса) через свод, продолжается через мамиллоталамические пути к передним ядрам дорсального таламуса, затем следует через поясную извилину и заканчивается вновь в гиппокампе. На сегодняшний день круг Пейпеца дополняется следующими регионами: миндалевидное тело или амигдала, парагиппокампальная извилина, поясная кора, орбитофронтальная и медиальная префронтальная кора, вентральные части базальных ганглиев, медиодорсальные ядра таламуса [22].

Таблица 2. Регионы интереса, выбранные для включения в исследование

Table 2. Regions of interest selected for inclusion in the study

1	OFCmed_L	Медиальная орбитофронтальная кора слева
2	OFCmed_R	Медиальная орбитофронтальная кора справа
3	OFCant_L	Передняя орбитофронтальная кора слева
4	OFCant_R	Передняя орбитофронтальная кора справа
5	OFCpost_L	Задняя орбитофронтальная кора слева
6	OFCpost_R	Задняя орбитофронтальная кора справа
7	OFClat_L	Латеральная орбитофронтальная кора слева
8	OFClat_R	Латеральная орбитофронтальная кора справа
9	Insula_L	Островок слева
10	Insula_R	Островок справа
11	Cingulate_Ant_L	Передняя часть поясной извилины слева
12	Cingulate_Ant_R	Передняя часть поясной извилины справа
13	Cingulate_Mid_L	Средняя часть поясной извилины слева
14	Cingulate_Mid_R	Средняя часть поясной извилины справа
15	Cingulate_Post_L	Задняя часть поясной извилины слева
16	Cingulate_Post_R	Задняя часть поясной извилины справа
17	Hippocampus_L	Гиппокамп слева
18	Hippocampus_R	Гиппокамп справа
19	Amygdala_L	Миндалина слева
20	Amygdala_R	Миндалина справа
21	Fusiform_L	Веретенообразная извилина слева
22	Fusiform_R	Веретенообразная извилина справа
23	Caudate_L	Хвостатое ядро слева
24	Caudate_R	Хвостатое ядро справа
25	Putamen_L	Скорлупа слева
26	Putamen_R	Скорлупа справа
27	Pallidum_L	Бледный шар слева
28	Pallidum_R	Бледный шар справа
29	Thalamus_L	Таламус слева
30	Thalamus_R	Таламус справа

Алгоритм преобразования и обработки диффузионно-тензорных изображений следующий.

1. Препроцессинг. Файлы формата DICOM конвертировались в формат NIFTI с помощью специализированного бесплатного программного обеспечения MRICro (URL: <https://mccauslandcenter.sc.edu/crnl/micro>). Дальнейшие этапы препроцессинга

Таблица 3. Психометрические показатели психического статуса пациентов с шизофренией по шкале PANSS
Table 3. Psychometric measures of mental status of patients with schizophrenia on the PANSS scale

Показатель/Indicator	Min.	Max.	M ± SD
PANSS общий/PANSS total	57	97	86 ± 9,70
PANSS P	20	31	25,84 ± 2,58
PANSS N	9	17	12,88 ± 1,94
PANSS G	24	58	47,28 ± 8,38
Композитный индекс/Composite Index	5	20	12,96 ± 3,25
P1 (бред)/P1 (delusions)	1	7	5,84 ± 1,52
P3 (галлюцинаторное поведение)/P3 (hallucinatory behavior)	3	7	4,72 ± 1,37
P6 (идеи преследования)/P6 (suspiciousness/persecution)	1	7	5,32 ± 1,63
N1 (уплощенный аффект)/N1 (blunted affect)	3	7	5,48 ± 1,00
G2 (тревожность)/G2 (anxiety)	1	7	5,68 ± 1,60
G3 (чувство вины)/G3 (guilt feelings)	1	7	5,12 ± 1,54
G4 (внутреннее напряжение)/G4 (tension)	1	7	4,92 ± 1,47
G6 (депрессия)/G6 (depression)	1	7	5,56 ± 1,61
G16 (активная социальная изоляция)/G16 (active social avoidance)	1	7	5,44 ± 1,56

Примечание. Min. — минимальный балл, Max. — максимальный балл, M ± SD — среднее значение ± стандартное отклонение.

Note. Min. — minimum score, Max. — maximum score, M ± SD — mean value ± standard deviation.

и обработки проводились с применением программного обеспечения «DSIStudio». Файлы формата NIFTI переводились в формат SRC (с дополнительной загрузкой характеристик b-table). Полученные SRC-файлы подвергались групповому контролю качества с помощью встроенного инструмента «Quality Control», коррекции движения с использованием «Motion Correction», затем производилась реконструкция файлов формата SRC в формат FIB (по протоколу QSDR с выгрузкой ODF).

2. Группировка. Подготовленные FIB-файлы для каждого обследованного сопоставляли согласно принадлежности к исследуемой группе, затем были созданы две отдельные коннектометрические базы, включавшие наборы FIB-файлов обследованных, соответствующие принадлежности к группе.

3. Построение трактов. Построение трактов проводилось для каждой группы с помощью загрузки FIB-файла коннектометрической базы группы. Максимальное количество источников («seeds») для построения трактов фиксировалось в объеме 100 000 единиц измерения.

4. Построение и анализ матриц коннективности. Матрицы коннективности создавались на основе регионов интереса (табл. 3), извлеченных из атласа «AAL2», тип прохождения трактов выбран «pass», значение — «gfa», порог — 0,001. Моделирование матриц коннективности проводилось автоматически с использованием статистического критерия False Discovery Rate (предел ложного обнаружения — вероятность ложноположительной связности между вокселями), $pFDR < 0,05$. Полученные матрицы коннективности

анализировались визуальным методом, а также оценкой уровня связи между регионами интереса, выраженной в показателях GFA.

5. Получение и анализ нейросетевых характеристик. Расчет характеристик сети проводился на основе матриц коннективности сразу для обеих исследуемых групп с автоматическим использованием критерия False Discovery Rate (предел ложного обнаружения — вероятность ложноположительной связности между вокселями), $pFDR < 0,05$. Оценивались следующие характеристики сети: коэффициент кластеризации, коэффициент «малый мир», характерная длина пути, глобальная эффективность.

Сравнение между группами проводилось на уровне результатов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные получены впервые.

Результаты проведенной оценки выраженности клинической симптоматики представлены в табл. 3. Повышение средних значений (M) показателей до градации «умеренной выраженности» («4») и выше было выявлено по следующим показателям общей психопатологической шкалы: G2 (тревожность), G3 (чувство вины), G4 (внутреннее напряжение), G6 (депрессия), G16 (активная социальная изоляция). Показатели продуктивной симптоматики у лиц с параноидной шизофренией преобладали преимущественно по симптомам: P1 (бред), P3 (галлюцинаторное поведение), P6 (идеи преследования), негативной — N1 (уплощенный аффект) [23].

Таблица 4. Характеристики микроструктурной связности регионов интереса у пациентов и здоровых лиц из контрольной групп (pFDR-corr < 0,05)**Table 4.** Characteristics of microstructural connectivity of regions of interest (ROIs) in patients and control healthy persons (pFDR-corr < 0.05)

Пациенты/Patients			Контроль/Controls		
Регионы интереса/ROIs		GFA	Регионы интереса/ROIs		GFA
Cingulate_Ant_R	Cingulate_Mid_R	0,0980837	Insula_R	Putamen_R	0,0965654
Cingulate_Ant_R	Cingulate_Post_R	0,0984012	Hippocampus_R	Amygdala_R	0,0994725
Cingulate_Mid_R	Cingulate_Post_R	0,090123	Hippocampus_R	Caudate_R	0,100067
Cingulate_Post_L	Cingulate_Post_R	0,168738	Hippocampus_R	Pallidum_L	0,0959641
Cingulate_Post_L	Hippocampus_L	0,184195	Hippocampus_R	Pallidum_R	0,0994725
Cingulate_Post_L	Hippocampus_R	0,182434	Amygdala_R	Caudate_R	0,100067
Cingulate_Post_R	Hippocampus_L	0,184195	Amygdala_R	Pallidum_L	0,0953619
Cingulate_Post_R	Hippocampus_R	0,181315	Amygdala_R	Pallidum_R	0,0974522
Hippocampus_L	Hippocampus_R	0,184195	Pallidum_R	Pallidum_L	0,0915445
Hippocampus_R	Putamen_R	0,129966	Pallidum_R	Caudate_R	0,100067
Hippocampus_L	Caudate_L	0,0768675	Pallidum_R	Putamen_L	0,0874226
Hippocampus_R	Thalamus_R	0,0679625	Putamen_L	Pallidum_L	0,0874226
Hippocampus_L	Thalamus_L	0,0860225	Putamen_R	Pallidum_R	0,11999
Thalamus_L	Pallidum_L	0,108637	–	–	–
Thalamus_L	Putamen_L	0,110129	–	–	–
Thalamus_L	Caudate_L	0,0778428	–	–	–
Thalamus_R	Pallidum_R	0,110429	–	–	–
Thalamus_R	Putamen_R	0,112263	–	–	–
Thalamus_R	Caudate_R	0,0773376	–	–	–
Putamen_L	Pallidum_L	0,112517	–	–	–
Putamen_R	Pallidum_R	0,110887	–	–	–

Результаты сравнения матриц коннективности основной и контрольной групп демонстрируют различия микроструктурной связности (табл. 4). Коэффициенты GFA указывают на наличие значимых связностей (при заданных параметрах построения матриц коннективности — регионы интереса, порог, тип прохождения трактов) гиппокампа с задней частью поясной извилины (билатерально), таламусом (билатерально); таламуса со структурами стриопаллидарной системы (скорлупа и бледный шар билатерально) у основной группы по сравнению с отсутствием последних у контрольной группы.

В свою очередь коэффициенты GFA указывают на отсутствие у основной группы значимых связностей с миндалевидным телом по сравнению с группой контроля, а также количественное и качественное (по уровню GFA) снижение связностей внутри структур стриопаллидарной системы.

Коэффициенты GFA, демонстрирующие уровень связности задней части поясной извилины справа и гиппокампа слева обозначены на перекресте линий

(рис. 1). Матрица группы контроля показывает отсутствие такой связи.

Схематические модели взаимосвязи структур лимбической системы при параноидной шизофрении по сравнению с нормой на основании матриц коннективности демонстрирует комплекс связей, состоящий из трех узлов. Патологическая коннективность корково-подкорковых структур лимбической системы головного мозга пациентов с параноидной шизофренией, состоящая из поясной извилины, гиппокампа, а также таламуса целиком (всех групп ядер) изображена на рис. 2, а.

Наличие значимой связности одной из главных структур лимбической системы — гиппокампа — с другими структурами лимбической системы, вероятно, является важным семиотическим признаком шизофрении, что подтверждает гипотезу о «гиппокампальной гиперактивности» [24]. Уровень гиппокампальной гиперактивности по результатам фМРТ покоя ассоциирован с уровнем когнитивной дисфункции (негативной симптоматики) и нарушениями

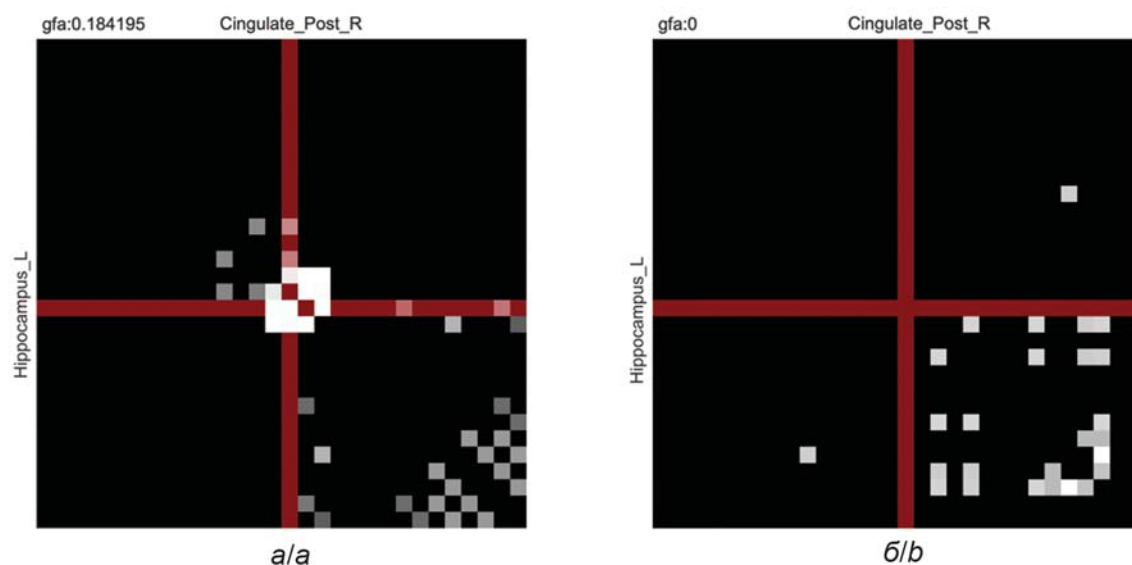


Рис. 1. Матрицы коннективности основной группы пациентов (а) и здоровых из группы контроля (б)
Fig. 1. Connectivity matrices in main group of patients (a) and control healthy group (b)

восприятия [25, 26]. Баланс возбуждение–торможение считается аномальным во время психотического приступа, что представляется вполне вероятным ввиду особого клеточного строения гиппокампа, predisполагающего к возникновению локальных очагов возбуждения, а также известной связи между приступами височной эпилепсии и последующим возникновением психотической симптоматики. Повышенная гиппокампальная активность также подтверждается дофаминовой гипотезой шизофрении. Увеличенный уровень регионального потока крови по данным нейровизуализационных исследований у пациентов с шизофренией частично нормализуется приемом D2-антагонистов [27].

Некорректное функционирование таламуса как центра передачи сенсорной и двигательной информации от органов чувств, возможно, служит причиной получения искаженных сигналов от внешней среды и играет роль в возникновении отдельных симптомов нарушения восприятия. Участие гиппокампа в консолидации памяти может свидетельствовать о закреплении неадекватных паттернов восприятия окружающего.

С. Rahm и соавт. (2015) выявили отрицательную корреляцию между уровнем уплощенного аффекта и активацией в левой миндалине во время предоставления стимульного материала «положительного аффекта» [28]. Миндалевидное тело также участвует в формировании реакции страха, а отсутствие статистически

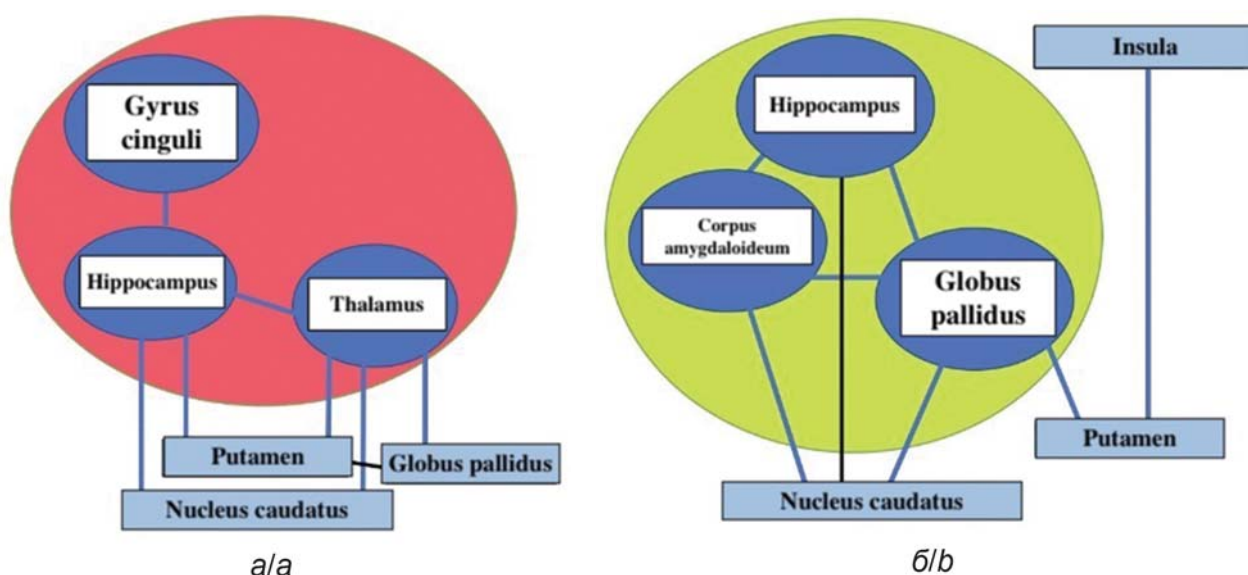


Рис. 2. Модель коннективности корковых и подкорковых структур лимбической системы у основной группы (а) и группы контроля (б)

Fig. 2. Model of interaction of cortical and subcortical structures of limbic system in main group (a) and control group (b)

Таблица 5. Показатели искусственно смоделированной сети у основной группы и группы контроля
Table 5. Measures of artificially modeled network in the main group and the control group

Показатель/Indicator	Пациенты/Patients	Контроль/Controls
Коэффициент кластеризации, условные единицы, у.е./Clustering coefficient, conventional units, c.u.	0,32	0,16
Коэффициент «малый мир», у.е./Small-worldness coefficient, c.u.	0,13	0,09
Характерная длина пути, у.е./Characteristic path length, c.u.	2,48	1,75
Глобальная эффективность, у.е./Global efficiency, c.u.	0,48	0,61
Плотность сети, у.е./Network density, c.u.	0,05	0,03
Транзитивность, у.е./Transitivity, c.u.	0,51	0,50

значимого взаимодействия с окружающими структурами можно соотносить с результатами пониженной активации в ответ на угрожающие стимулы у больных шизофренией [29, 30]. Сильная выраженность по пункту симптома N1 «уплощенный аффект», вероятно, соотносится с отсутствием значимых связей у пациентов с миндалевидным телом. Данное предположение можно проверить с помощью анализа корреляций между клиническими и нейровизуализационными показателями в дальнейших исследованиях.

Показатели искусственно смоделированной нейросети, образованной из зон интереса, проанализированы с применением методики анализа графов. Значения нейросетевых показателей коэффициентов кластеризации и «малого мира», характерной длины пути, транзитивности, плотности были выше в основной группе, а глобальная эффективность была ниже (табл. 5), чем в группе контроля.

Коэффициент кластеризации — доля узлов, являющихся соседями друг для друга, или доля треугольников внутри графа [31]. Коэффициент «малый мир» — тип графа, в котором может быть достигнуто большинство узлов от каждого другого узла по наименьшему количеству связей. Оптимальная нейронная сеть может сочетать наличие функционально специализированных (сегрегированных) модулей с надежным количеством межмодульных (интегрирующих) связей [32, 33]. Характерная длина пути — это средняя кратчайшая длина пути между парой узлов [31], а глобальная эффективность — мера эффективности передачи информации между парой узлов в графе — обратно пропорциональна средней кратчайшей длине пути [31, 34].

Представленные в табл. 5. результаты соотносятся с некоторыми данными других авторов. R. Zhang и соавт. обнаружили значимое повышение характерной длины пути и снижение глобальной эффективности и силы сети [35]. Повышение характерной длины пути и коэффициента кластеризации у пациентов с шизофренией по сравнению с группой здоровых было отмечено Y. Zhang и соавт. [36]. W. Zhao и соавт. в своем исследовании (2018) также выявили снижение глобальной эффективности, но показатель «малого мира» в отличие от наших результатов был снижен [37].

Ограничения

В работе отсутствовало прямое межгрупповое сравнение. Данные сопоставлялись только на уровне результатов, отсутствовал учет фактора возраста испытуемых при оценке результатов трактографического исследования, что представляется важным в связи с известными данными о влиянии возраста на показатели диффузионно-тензорной визуализации [38]. Не учитывался характер, длительность и объем проводимой фармакотерапии, в то время как ее влияние на целостность белого вещества головного мозга уже оценивалось некоторыми авторами, в том числе отмечалось увеличение ФА в некоторых регионах под влиянием терапии клозапином [39, 40].

В выполненной работе не проводился корреляционный анализ данных микроструктурных изменений с демографическими, клиническими данными, а также данными психометрических тестирований больных шизофренией, что планируется в дальнейшем с привлечением большего количества участников основной и контрольной групп.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование демонстрирует наличие микроструктурных нейросетевых нарушений в корково-подкорковых структурах лимбической системы головного мозга у пациентов с параноидной шизофренией. Наличие значимых связностей гиппокампа с поясной извилиной и таламусом, таламуса со структурами стриопаллидарной системы, а также отсутствие значимых связностей с миндалевидным телом у основной группы по сравнению с группой контроля, вероятно, являются важными трактографическими семиотическими признаками микроструктурной патологии головного мозга при параноидной шизофрении. Результаты анализа графов нейросетевых показателей головного мозга продемонстрировали более высокие значения показателей коэффициентов кластеризации и «малого мира», характерной длины пути, транзитивности, плотности и более низкие значения показателя глобальной эффективности в основной группе по сравнению с группой контроля, что свидетельствует об аномальной внутрисетевой коннективности

лимбической системы головного мозга при параноидной шизофрении.

Исследование представляет один из этапов поиска метода объективизации и выявления нарушения процессов нейропластичности головного мозга при эндогенной патологии шизофренического спектра.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Александровский ЮА, Незнанов НГ, ред. Психиатрия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018:1008 с.
Aleksandrovskij JuA, Neznanov NG, red. Psihiatrija: nacional'noe rukovodstvo. M.: GJeOTAR-Media; 2018:1008 p. (In Russ.).
2. Ключник ТП, Смулевич АБ, Зозуля СА, Воронова ЕИ. Нейробиология шизофрении и клинико-психопатологические корреляты (к построению клинико-биологической модели). *Психиатрия*. 2021;19(1):6–15. doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15)
Klyushnik TP, Smulevich AB, Zozulya SA, Voronova EI. Neurobiology of Schizophrenia (to the Construction of Clinical and Biological Model). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(1):6–15. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15)
3. Тарумов ДА, Марченко АА, Труфанов АГ, Романов ГГ, Лобачев АВ, Мавренков ЭМ, Исаков ДН, Железняк ИС, Шамрей ВК, Труфанов ГЕ, Фисун АЯ. Объективизация психических расстройств с применением специальных методик магнитно-резонансной томографии в системе мониторинга психического здоровья военнослужащих. *Лучевая диагностика и терапия*. 2019;3(10):60–70. doi: [10.22328/2079-5343-2019-10-3-60-70](https://doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-3-60-70)
Tarumov DA, Marchenko AA, Trufanov AG, Romanov GG, Lobachev AV, Mavrenkov JeM, Ishakov DN, Zheleznjak IS, Shamrej VK, Trufanov GE, Fisun AJA. Obektivizacija psihicheskikh rasstrojstv s primeneniem special'nyh metodik magnitno-rezonansnoj tomografii v sisteme monitoringa psihicheskogo zdorov'ja voennosluzhashhih. *Lučevaja diagnostika i terapija*. 2019;3(10):60–70. (In Russ.). doi: [10.22328/2079-5343-2019-10-3-60-70](https://doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-3-60-70)
4. Тарумов ДА, Труфанов АГ, Железняк ИС, Шамрей ВК, Малаховский ВН. Патология микроструктурной коннективности головного мозга при синдроме зависимости от опиоидов и алкоголя. *Доктор.Ру*. 2020;19(4):35–42. doi: [10.31550/1727-2378-2020-19-4-35-42](https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-4-35-42)
Tarumov DA, Trufanov AG, Zheleznjak IS, Shamrej VK, Malahovskij VN. Patologija mikrostrukturnoj konnektivnosti golovnogo mozga pri sindrome zavisimosti ot opioidov i alkogolja. *Doktor.Ru*. 2020;19(4):35–42. (In Russ.). doi: [10.31550/1727-2378-2020-19-4-35-42](https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-4-35-42)
5. Gómez-Gastiasoro A, Zubiaurre-Elorza L, Peña J, Ibarretxe-Bilbao N, Rilo O, Schretlen DJ, Ojeda N. Altered frontal white matter asymmetry and its implications for cognition in schizophrenia: A tractography study. *Neuroimage Clin*. 2019;22:101781. doi: [10.1016/j.nicl.2019.101781](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101781)
6. Seitz J, Zuo JX, Lyall AE, Makris N, Kikinis Z, Bouix S, Pasternak O, Fredman E, Duskin J, Goldstein JM, Petryshen TL, Meshulam-Gately RI, Wojcik J, McCarley RW, Seidman LJ, Shenton ME, Koerte IK, Kubicki M. Tractography Analysis of 5 White Matter Bundles and Their Clinical and Cognitive Correlates in Early-Course Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2016;42(3):762–771. doi: [10.1093/schbul/sbv171](https://doi.org/10.1093/schbul/sbv171)
7. Voineskos AN, Lobaugh NJ, Bouix S, Rajji TK, Miranda D, Kennedy JL, Mulsant BH, Pollock BG, Shenton ME. Diffusion tensor tractography findings in schizophrenia across the adult lifespan. *Brain*. 2010;133(Pt 5):1494–1504. doi: [10.1093/brain/awq040](https://doi.org/10.1093/brain/awq040)
8. Chawla N, Deep R, Khandelwal SK, Garg A. Reduced integrity of superior longitudinal fasciculus and arcuate fasciculus as a marker for auditory hallucinations in schizophrenia: A DTI tractography study. *Asian J Psychiatr*. 2019;44:179–186. doi: [10.1016/j.ajp.2019.07.043](https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.07.043)
9. Geoffroy PA, Houenou J, Duhamel A, Amad A, De Weijer AD, Curčić-Blake B, Linden DE, Thomas P, Jardri R. The Arcuate Fasciculus in auditory-verbal hallucinations: a meta-analysis of diffusion-tensor-imaging studies. *Schizophr Res*. 2014;159(1):234–237. doi: [10.1016/j.schres.2014.07.014](https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.07.014) Epub 2014 Aug 10. PMID: 25112160.
10. Cavelti M, Kircher T, Nagels A, Strik W, Homan P. Is formal thought disorder in schizophrenia related to structural and functional aberrations in the language network? A systematic review of neuroimaging findings *Schizophr Res*. 2018;199:2–16. doi: [10.1016/j.schres.2018.02.051](https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.051)
11. Zhu T, Zhou C, Fang X, Huang C, Xie C, Ge H, Yan Z, Zhang X, Chen J. Meta-analysis of structural and functional brain abnormalities in schizophrenia with persistent negative symptoms using activation likelihood estimation *Front Psychiatry*. 2022;(13):957685. doi: [10.3389/fpsy.2022.957685](https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.957685)
12. Zhao W, Guo S, He N, Yang AC, Lin CP, Tsai SJ. Callosal and subcortical white matter alterations in schizophrenia: A diffusion tensor imaging study at multiple levels. *Neuroimage Clin*. 2018;20:594–602. doi: [10.1016/j.nicl.2018.08.027](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.08.027)
13. Li S., Hu N, Zhang W, Tao B, Dai J, Gong Y, Tan Y, Cai D, Lui S. Dysconnectivity of Multiple Brain Networks in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Resting-State Functional Connectivity. *Front Psychiatry*. 2019;(10):482. doi: [10.3389/fpsy.2019.00482](https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00482)
14. Koshiyama D, Fukunaga M, Okada N, Morita K, Nemoto K, Usui K, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Kudo N, Azechi H, Watanabe Y, Hashimoto N, Narita H, Kusumi I, Ohi K, Shimada T, Kataoka Y, Yamamoto M, Ozaki N, Okada G, Okamoto Y, Harada K, Matsuo K, Yamasue H, Abe O, Hashimoto R, Takahashi T,

- Hori T, Nakataki M, Onitsuka T, Holleran L, Jahan-shad N, van Erp TGM, Turner J, Donohoe G, Thompson PM, Kasai K, Hashimoto R. White matter microstructural alterations across four major psychiatric disorders: mega-analysis study in 2937 individuals. *Mol Psychiatry*. 2020;4(25):883–895. doi: [10.1038/s41380-019-0553-7](https://doi.org/10.1038/s41380-019-0553-7)
15. Zhao G., Lau WKW, Wang C, Yan H, Zhang C, Lin K, Qiu S, Huang R, Zhang R. A Comparative Multimodal Meta-analysis of Anisotropy and Volume Abnormalities in White Matter in People Suffering from Bipolar Disorder or Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2022;1(48):69–79. doi: [10.1093/schbul/sbab093](https://doi.org/10.1093/schbul/sbab093)
16. Kristensen TD, Mandl RCW, Jepsen JRM, Rostrup E, Glenthøj LB, Nordentoft M, Glenthøj BY, Ebdrup BH. Non-pharmacological modulation of cerebral white matter organization: A systematic review of non-psychiatric and psychiatric studies *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2018;(88):84–97. doi: [10.1016/j.neubiorev.2018.03.013](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.03.013)
17. Ушаков ВЛ, Малашенкова ИК, Костюк ГП, Захарова НВ, Крынский СА, Карташов СИ, Огурцов ДП, Бравве ЛВ, Кайдан МА, Хайлов НА, Чекулаева ЕИ, Дидковский НА. Связь между воспалением, когнитивными нарушениями и данными нейровизуализации при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2020;120(11):70–78. doi: [10.17116/jnevro202012011170](https://doi.org/10.17116/jnevro202012011170)
Ushakov VL, Malashenkova IK, Kostyuk GP, Zakharova NV, Krynskiy SA, Kartashov SI, Ogurtsov DP, Bravve LV, Kaydan MA, Hailov NA, Chekulaeva EI, Didkovsky NA. The relationship between inflammation, cognitive disorders and neuroimaging data in schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(11):70–78. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202012011170](https://doi.org/10.17116/jnevro202012011170)
18. Захарова НВ, Чекулаева ЕИ, Крынский СА, Ушаков ВЛ, Курмышев МВ, Костюк ГП, Бравве ЛВ, Мамедова ГШ, Карташов СИ, Огурцов ДП, Кайдан МА, Орлов ВА, Хайлов НА, Малашенкова ИК. Иммунологический статус и особенности базовых архитектур головного мозга в норме и у больных шизофренией. *Вестник РФФИ*. 2021;4(112):60–77. doi: [10.22204/2410-4639-2021-112-04-60-77](https://doi.org/10.22204/2410-4639-2021-112-04-60-77)
Zaharova NV, Chekulaeva EI, Krynskiy SA, Ushakov VL, Kurmyshev MV, Kostjuk GP, Bravve LV, Mamedova GSh, Kartashov SI, Ogurtsov DP, Kajdan MA, Orlov VA, Hajlov NA, Malashenkova IK. Immunological status and basic structures of the human brain in norm and in patients with schizophrenia. *Vestnik RFFI*. 2021;4(112):60–77. (In Russ.). doi: [10.22204/2410-4639-2021-112-04-60-77](https://doi.org/10.22204/2410-4639-2021-112-04-60-77)
19. Лебедева ИС, Карелин СА, Ахадов ТА, Томышев АС, Ублинский МВ, Семенова НА, Бархатова АН, Каледа ВГ. Микроструктурные аномалии мозолистого тела и крючковидного пучка и процессы обработки слуховой информации у больных юношеской приступообразной шизофренией. *Физиология человека*. 2016;42(4):27–31. doi: [10.7868/S0131164616040123](https://doi.org/10.7868/S0131164616040123)
Lebedeva IS, Karelin SA, Ahadov TA, Tomyshev AS, Ublinskiy MV, Semenova NA, Barhatova AN, Kaleda VG. Mikrostrukturnye anomalii mozolistogo tela i krjukhkovidnogo puchka i processy obrabotki sluhovoj informacii u bol'nyh junosheskoj pristupoobraznoj shizofreniej. *Fiziologija cheloveka*. 2016;42(4):27–31. (In Russ.). doi: [10.7868/S0131164616040123](https://doi.org/10.7868/S0131164616040123)
20. Ушаков ВЛ, Малахов ДГ, Орлов ВА, Карташов СИ, Коростелева АН, Скитова ЛИ, Величковский БМ, Масленникова АВ, Архипов АЮ, Стрелец ВБ, Вартанов АВ, Захарова НВ, Резник АМ, Морозова АЮ, Костюк ГП. фМРТ и трактографические исследования больных шизофренией. В кн.: Клиническая психиатрия XXI века: интеграция инноваций и традиций для диагностики и оптимизации терапии психических расстройств: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной памяти профессора Руслана Яковлевича Вовина (90-летию со дня рождения). Электронное издание, Санкт-Петербург, 17–18 мая 2018 года. СПб.: Альта Астра, 2018:342–345. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46297497>
Ushakov VL, Malahov DG, Orlov VA, Kartashov SI, Korosteleva AN, Skiteva LI, Velichkovskij BM, Maslennikova AV, Arhipov AJu, Strelec VB, Vartanov AV, Zaharova NV, Reznik AM, Morozova AJu, Kostjuk GP. fMRT i traktograficheskie issledovanija bol'nyh shizofreniej. In: Klinicheskaja psichiatrija XXI veka: integracija innovacij i tradicij dlja diagnostiki i optimizacii terapii psichicheskikh rasstrojstv: materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, posvjashhennoj pamjati professora Ruslana Jakovlevicha Vovina (90-letiju so dnja rozhdenija). Jelektronnoe izdanie, Saint Petersburg, 17–18 maja 2018 goda. SPb.: Al'ta Astra, 2018:342–345. (In Russ.). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=46297497>
21. Stahl SM. Symptoms and circuits, part 3: schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(1):8–9. doi: [10.4088/jcp.v65n0102](https://doi.org/10.4088/jcp.v65n0102)
22. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, Moone ML, LaMantia A-S, Platt ML, White LE. *Neuroscience*. 6th ed. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2018.
23. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;2(13):261–276. doi: [10.1093/schbul/13.2.261](https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261)
24. Kraguljac NV, McDonald WM, Widge AS, Rodriguez CI, Tohen M, Nemeroff CB. Neuroimaging Biomarkers in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2021;178(6):509–521. doi: [10.1176/appi.ajp.2020.20030340](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20030340)
25. Tregellas JR, Smucny J, Harris JG, Olincy A, Maharajh K, Kronberg E, Eichman LC, Lyons E, Freedman R. Intrinsic hippocampal activity as a biomarker for

- cognition and symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2014;171(5):549–556. doi: [10.1176/appi.ajp.2013.13070981](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13070981)
26. Heckers S, Konradi C. GABAergic mechanisms of hippocampal hyperactivity in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015;167(1–3):4–11. doi: [10.1016/j.schres.2014.09.041](https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.09.041)
 27. Medoff DR, Holcomb HH, Lahti AC, Tamminga CA. Probing the human hippocampus using rCBF: contrasts in schizophrenia. *Hippocampus*. 2001;11(5):543–50. doi: [10.1002/hipo.1070](https://doi.org/10.1002/hipo.1070)
 28. Rahm C, Liberg B, Reckless G, Ousdal O, Melle I, Andreasen OA, Agartz I. Negative symptoms in schizophrenia show association with amygdala volumes and neural activation during affective processing. *Acta Neuropsychiatr*. 2015;27(4):213–220. doi: [10.1017/neu.2015.11](https://doi.org/10.1017/neu.2015.11)
 29. Rasetti R, Mattay VS, Wiedholz LM, Kolachana BS, Hariri AR, Callicott JH, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR. Evidence that altered amygdala activity in schizophrenia is related to clinical state and not genetic risk. *Am J Psychiatry*. 2009;166(2):216–225. doi: [10.1176/appi.ajp.2008.08020261](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08020261)
 30. Pinkham AE, Loughhead J, Ruparel K, Overton E, Gur RE, Gur RC. Abnormal modulation of amygdala activity in schizophrenia in response to direct- and averted-gaze threat-related facial expressions. *Am J Psychiatry*. 2011;168(3):293–301. doi: [10.1176/appi.ajp.2010.10060832](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10060832)
 31. Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage*. 2010;52(3):1059–1069. doi: [10.1016/j.neuroimage.2009.10.003](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003)
 32. Bassett DS, Bullmore E. Small-world brain networks. *Neuroscientist*. 2006;12(6):512–523. doi: [10.1177/1073858406293182](https://doi.org/10.1177/1073858406293182)
 33. Sporns O, Honey CJ. Small worlds inside big brains. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(51):19219–19220. doi: [10.1073/pnas.0609523103](https://doi.org/10.1073/pnas.0609523103)
 34. Cohen JR, D'Esposito M. The Segregation and Integration of Distinct Brain Networks and Their Relationship to Cognition. *J Neurosci*. 2016;36(48):12083–12094. doi: [10.1523/JNEUROSCI.2965-15.2016](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2965-15.2016)
 35. Zhang R, Wei Q, Kang Z, Zalesky A, Li M, Xu Y, Li L, Wang J, Zheng L, Wang B, Zhao J, Zhang J, Huang R. Disrupted brain anatomical connectivity in medication-naïve patients with first-episode schizophrenia. *Brain Struct Funct*. 2015; 220(2):1145–1159. doi: [10.1007/s00429-014-0706-z](https://doi.org/10.1007/s00429-014-0706-z)
 36. Zhang Y, Lin L, Lin CP, Zhou Y, Chou KH, Lo CY, Su TP, Jiang T. Abnormal topological organization of structural brain networks in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2012;141(23):109–118. doi: [10.1016/j.schres.2012.08.021](https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.08.021)
 37. Zhao W, Guo S, He N, Yang AC, Lin CP, Tsai SJ. Callosal and subcortical white matter alterations in schizophrenia: A diffusion tensor imaging study at multiple levels. *Neuroimage Clin*. 2018;20:594–602. doi: [10.1016/j.nicl.2018.08.027](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.08.027)
 38. Sexton CE, Walhovd KB, Storsve AB, Tamnes CK, Westlye LT, Johansen-Berg H, Fjell AM. Accelerated Changes in White Matter Microstructure during Aging: A Longitudinal Diffusion Tensor Imaging Study. *J Neurosci*. 2014;34(34):9425–9436. doi: [10.1523/JNEUROSCI.0203-14.2014](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0203-14.2014)
 39. Leroux E, Vandevelde A, Tréhouet M, Dollfus S. Abnormalities of fronto-subcortical pathways in schizophrenia and the differential impacts of antipsychotic treatment: a DTI-based tractography study. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2018;280:22–29. doi: [10.1016/j.pscychresns.2018.08.008](https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2018.08.008)
 40. Ozelik-Eroglu E, Ertugrul A, Oguz KK, Has AC, Karahan S, Yazici MK. Effect of clozapine on white matter integrity in patients with schizophrenia: A diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2014;223(3):226–235. doi: [10.1016/j.pscychresns.2014.06.001](https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2014.06.001)

Сведения об авторах

Владислав Казимирович Шамрей, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1165-6465>
v.shamrey@rambler.ru

Николай Александрович Пучков, клинический ординатор, кафедра психиатрии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2703-9883>

doc.puchkov@gmail.com

Дмитрий Андреевич Тарумов, доктор медицинских наук, преподаватель, кафедра психиатрии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9874-5523>

tarumov@live.ru

Артем Геннадьевич Труфанов, доктор медицинских наук, доцент, кафедра нервных болезней, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2905-9287>

trufanovart@gmail.com

Кирилл Валерьевич Маркин, клинический ординатор, кафедра психиатрии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6242-1279>

vmeda.work@ya.ru

Ярослав Евгеньевич Прочик, врач, Министерство обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3861-641X>

yaroslav02.11.1998@gmail.com

Анна Сергеевна Богдановская, студентка 6-го курса ФПВ, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0009-0002-2656-9070>

anny9979@yandex.ru

Information about the authors

Vladislav K. Shamrey, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Department of Psychiatry, S.M. Kirov Military Medical Academy, Russian Defense Ministry, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1165-6465>

v.shamrey@rambler.ru

Nikolai A. Puchkov, Resident, Department of Psychiatry, S.M. Kirov Military Medical Academy, Russian Defense Ministry, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2703-9883>

doc.puchkov@gmail.com

Dmitriy A. Tarumov, Dr. of Sci. (Med.), Lecturer, Department of Psychiatry, S.M. Kirov Military Medical Academy, Russian Defense Ministry, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9874-5523>

tarumov@live.ru

Artem G. Trufanov, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Neurology, S.M. Kirov Military Medical Academy, Russian Defense Ministry, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2905-9287>

trufanovart@gmail.com

Kirill V. Markin, Resident, Department of Psychiatry, S.M. Kirov Military Medical Academy, Russian Defense Ministry, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6242-1279>

vmeda.work@ya.ru

Yaroslav E. Prochik, MD, Russian Defense Ministry, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3861-641X>

yaroslav02.11.1998@gmail.com

Anna S. Bogdanovskaya, Student of 6th Grade, S.M. Kirov Military Medical Academy, Russian Defense Ministry, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0009-0002-2656-9070>

anny9979@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare about no conflict of interests.

Дата поступления 10.12.2022
Received 10.12.2022

Дата рецензии 28.03.2023
Revised 28.03.2023

Дата принятия 30.03.2023
Accepted for publication 30.03.2023