

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.14.2.008>



Петрова Н.Н.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Нейрокогнитивный профиль, негативные и аффективные симптомы при шизофрении: структура и взаимосвязи

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 10.04.2023

Принята: 12.05.2023

Контакты: petrova_nn@mail.ru

Резюме

В работе представлены результаты исследования выраженности, структуры и взаимосвязей негативных, аффективных и когнитивных нарушений на примере 40 пациентов с шизофренией. Применялась клиничко-шкальная оценка. В структуре заметно выраженного нейрокогнитивного дефицита у пациентов с шизофренией преобладают нарушения слухоречевой памяти, исполнительных функций, внимания. Нейрокогнитивный дефицит, в частности ухудшение исполнительных функций, нарастает с увеличением длительности заболевания. Негативная симптоматика выражена умеренно с доминированием ангедонии и асоциальности, связана с дезорганизацией мышления и бредовой настроенностью. Связь негативных симптомов с депрессивным симптомом «безнадежность» отражает вклад депрессии в формирование вторичных негативных симптомов. В структуре аффективных нарушений при шизофрении доминируют гипотимия, безнадежность и суицидальные тенденции. У пациентов с доминирующей негативной симптоматикой депрессия выражена меньше. Наличие экстрапирамидной побочной симптоматики вносит существенный вклад в развитие вторичной негативной симптоматики, ангедонии, асоциальности и притупленного аффекта, ухудшает слухоречевую память. Осуществлен сетевой анализ симптоматики с выделением центральных симптомов.

Ключевые слова: шизофрения, негативная симптоматика, депрессия, когнитивный дефицит

Petrova N.

Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Neurocognition Profile, Negative and Affective Symptoms in Schizophrenia: Structure and Relations

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 10.04.2023

Accepted: 12.05.2023

Contacts: petrova_nn@mail.ru

Abstract

The paper presents the results of a study of the severity, structure and relationships of negative, affective and cognitive disorders in 40 patients with schizophrenia as an example. A clinical scale assessment was used. In the structure of a markedly pronounced neurocognitive deficit in patients with schizophrenia, disturbances in auditory-verbal memory, executive functions, and attention predominate. Neurocognitive deficit, in particular, the deterioration of executive functions, increases with the duration of the disease. Negative symptoms are moderately expressed with the dominance of anhedonia and asociality, associated with the disorganization of thinking and delusional mood. The association of negative symptoms with the depressive symptom "hopelessness" reflects the contribution of depression to the formation of secondary negative symptoms. The structure of affective disorders in schizophrenia is dominated by hypothyria, hopelessness and suicidal tendencies. In patients with dominant negative symptoms, depression is less pronounced. The presence of extrapyramidal side effects makes a significant contribution to the development of secondary negative symptoms, anhedonia, asociality and blunted affect, and impairs auditory-speech memory. A network analysis of symptoms was carried out with the allocation of central symptoms.

Keywords: schizophrenia, negative symptoms, depression, cognitive deficit

■ ВВЕДЕНИЕ

В современной психиатрии получил развитие дименсиональный подход, который в отличие от категориального позволяет определить выраженность нарушения, а не только его наличие [1]. В качестве инструмента для изучения структуры психических заболеваний набирает популярность сетевой анализ, основанный на теории сети. В основе данной теории лежит утверждение, что симптомы психического заболевания имеют широкую сеть связей между собой. Благодаря этому симптомы способны активировать другие симптомы, взаимодействовать друг с другом и приобретать определенную автономию за счет петель обратной связи. Это обстоятельство имеет непосредственное влияние на развитие заболевания, а также на невосприимчивость к терапии [2].

В структуре симптоматики шизофрении наряду с продуктивной симптоматикой выделяют домены негативных, когнитивных и аффективных нарушений. Негативные

симптомы гетерогенны [3] и, возможно, имеют разные патофизиологические механизмы и по-разному влияют на функциональный исход шизофрении [4]. Как и негативные симптомы, когнитивные нарушения могут наблюдаться уже в продромальном периоде заболевания и при первом психотическом эпизоде, плохо поддаются коррекции [5]. Нейрокогнитивный дефицит носит генерализованный характер с преимущественным снижением в сфере внимания, разных видов памяти (рабочая, вербальная), исполнительских функций и проблемно-решающего поведения [6]. Нет общепринятого мнения, какой из доменов нейрокогнитивного дефицита играет ведущую роль. Некоторые исследования выделяют скорость обработки информации [7], другие – рабочую память и визуальное обучение [8].

Границы негативных симптомов с нейрокогнитивными до конца не определены. Доклинические исследования свидетельствуют, что сходные нейронные пути могут лежать в основе процессов, связанных как с негативными симптомами, так и с когнитивным дефицитом [9]. По результатам некоторых исследований, когнитивные нарушения, затрагивающие преимущественно исполнительские функции, ассоциированы с негативной симптоматикой и симптомами дезорганизации [10]. Продемонстрирована связь между улучшением нейрокогнитивного функционирования и редукцией негативных симптомов [11]. Отмечено, что именно эмоциональное уплощение, но не апатия, взаимосвязано с когнитивными нарушениями [12]. По ранее полученным нами данным, между выраженностью негативной симптоматики и нарушениями некоторых когнитивных функций существует параллелизм, однако вербальная, рабочая память и исполнительские функции оказались не связаны с выраженностью негативных симптомов, оцениваемых с помощью PANSS [13].

Как негативные, так и когнитивные нарушения опосредуют социальное функционирование пациентов с шизофренией [14]. Вопрос о дифференцированном влиянии негативной симптоматики и нейрокогнитивного дефицита на функционирование пациентов остается открытым [15].

Актуальность оценки депрессивных симптомов у пациентов с шизофренией обусловлена их распространенностью и риском суицида [16]. Установлено, что имеется феноменологический клинический перекрест негативных и депрессивных симптомов при шизофрении [17]. По нашим данным, на этапе стабилизации состояния депрессия у пациентов с параноидной шизофренией встречается в 19% случаев, чаще у женщин, и коррелирует с меньшей выраженностью психопатологической, прежде всего продуктивной, симптоматики и с большей выраженностью нейрокогнитивного дефицита у пациентов с шизофренией [18].

В рамках реконцептуализации негативных нарушений произошло частичное устранение взаимного наложения негативных симптомов и когнитивных, а также депрессивных нарушений при шизофрении [19–21].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение структуры, выраженности и взаимосвязи когнитивных нарушений, негативной и аффективной симптоматики у пациентов с шизофренией.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 40 пациентов дневных стационаров (18 мужчин и 22 женщины) на этапе стабилизации психического состояния. Средний возраст начала заболевания

составил $21,33 \pm 4,75$ года, длительность заболевания – $8,27 \pm 7,45$ года. Наследственная отягощенность психическими заболеваниями была выявлена в 53% наблюдений.

Критерии включения: верифицированный диагноз шизофрении (F20.0–20.9) (согласно диагностическим критериям МКБ-10), возраст от 18 до 50 лет. Критерии исключения: органическое поражение головного мозга или тяжелые неврологические заболевания; обострение психоза; обострение или острая стадия хронического соматического заболевания; злоупотребление ПАВ; уровень образования менее 9 классов.

К возрастной группе 18–29 лет относилось 53% пациентов; к группе 30–39 лет – 27%; к группе 40–49 лет – 20%. Высшее образование имели 33% пациентов, незаконченное высшее – 27%, среднее специальное – 13%, среднее – 27%.

Большинство пациентов (60%) на момент обследования не работали и не учились. Только 20% пациентов были трудоустроены и 20% пациентов имели инвалидность второй группы. Большинство пациентов не имели своей семьи, 73% пациентов проживали с родственниками.

В исследовании применялись катamnестический метод и метод клинко-шкальной оценки, в том числе опросник клинической оценки негативных симптомов (CAINS) – для оценки структуры и выраженности негативной симптоматики в соответствии с современной классификацией, Шкала краткой оценки когнитивных функций у пациентов с шизофренией (BACS), Шкала оценки выраженности депрессии у больных шизофренией (Калгари), Шкала позитивных и негативных симптомов (PANSS), Шкала экстрапирамидных побочных эффектов Симпсона – Ангуса (SAS), Шкала оценки социального функционирования (PSP).

Статистический анализ данных проводился с помощью языка программирования R версии 4.2.0 в интегрированной среде разработки RStudio версии 2022.02.02. Визуализация графиков осуществлялась с помощью пакета ggplot2. Корреляционный анализ осуществлялся с помощью пакета corplot. Сетевой анализ и визуализация его результатов осуществлялись с помощью пакетов bootnet, networktools и qgraph. Ввиду ненормальности распределения большинства количественных признаков, определенного с помощью критерия Шапиро – Уилка, а также частого нарушения требования гомоскедастичности при сравнении двух групп, по данным критерия Бартлетта, для сравнения количественных признаков применялись критерий Манна – Уитни для несвязанных выборок и критерий Краскела – Уоллиса. Расчет значения корреляции между двумя количественными переменными осуществлялся с помощью критерия Спирмена. Корреляционная матрица строилась с помощью критерия Спирмена, с целью устранения эффекта множественных сравнений была сделана поправка Холма – Бонферрони. При парциальном сетевом анализе с целью исключения случайных корреляций использовался метод регуляризации LASSO. Параметр настройки (гиперпараметр гамма) расширенного информационного критерия Байеса был вручную установлен на 0, чтобы увеличить чувствительность процедуры. Критическим уровнем значимости в данном исследовании принимался уровень вероятности, равный 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Продуктивная симптоматика на момент обследования носила резидуальный характер и была представлена преимущественно подозрительностью (бредовой настроенностью) и галлюцинациями (табл. 1).

Таблица 1
Результаты оценки пациентов с помощью PANSS

Показатель PANSS	M±m, баллы
Бред (positive 1, p1)	1,87±1,30
Концептуальная дезорганизация (p2)	1,80±0,95
Галлюцинации (p3)	2,33±1,23
Идеи величия (p5)	1,87±0,99
Подозрительность (p6)	2,73±1,10
Враждебность (p7)	1,40±0,51
Общий результат (P)	12,00±4,44

Таблица 2
Характеристика первичной негативной симптоматики

Показатель CAINS	M±m, баллы
Безынициативность (avolition, N-avol)	2,93±1,53
Асоциальность (asociality, N-asocial)	3,67±2,19
Ангедония (anhedonia, N-anhed)	9,73±4,38
Притупленный аффект (blunted affect, N-blaff)	4,47±2,41
Алогия (alogia, N-alogia)	0,60±0,74
Шкала мотивации и удовольствия (N-MAP)	16,33±7,50
Шкала выразительности (N-EXP)	5,07±2,69
Общий результат (N-Total)	21,40±9,11

Первичная негативная симптоматика была умеренно выраженной (при максимальном значении показателя 52 балла) при преобладании ангедонии и асоциальности (при максимальном значении показателя 8 баллов) (табл. 2).

Показано, что общий уровень нейрокогнитивного функционирования пациентов снижен (<40 баллов), особенно по показателям слухоречевой памяти, исполнительных функций и внимания (табл. 3).

Уровень депрессии в целом по группе обследованных пациентов свидетельствует о наличии депрессивного расстройства у пациентов с шизофренией с 82%-ной вероятностью и 85%-ной специфичностью. Среди симптомов депрессии наибольшей выраженности достигли гипотимия, безнадежность и суицидальная настроенность (табл. 4).

Таблица 3
Результаты оценки уровня и структуры нейрокогнитивных нарушений

Показатель BACS	M±m, баллы
Слухоречевая память (cognitive 1, C1)	34,93±9,12
Рабочая память (C2)	49,53±10,76
Скорость обработки информации (C3)	123,47±33,13
Двигательный тест (C3.1)	42,20±11,25
Семантическая беглость (C3.2)	45,27±8,40
Шифровка (C3.3)	36,00±22,50
Исполнительные функции (C4)	37,53±26,65
Общий результат (C-Total)	36,60±14,68

Таблица 4
Характеристика депрессии у обследованных пациентов с шизофренией

Показатели шкалы депрессии Калгари	M±m, баллы
Депрессия (affective 1, A1)	1,13±1,06
Безнадежность (A2)	0,80±0,77
Самоуничтожение (A3)	0,47±0,64
Идеи обвинения (A4)	0,60±0,99
Патологическое чувство вины (A5)	0,33±0,62
Утренняя депрессия (A6)	0,67±0,82
Раннее пробуждение (A7)	0,73±1,03
Суицид (A8)	0,80±0,94
Наблюдаемая депрессия (A9)	0,47±0,64
Общий результат (A-Total)	6,00±3,87

Экстрапирамидные побочные симптомы (ЭПС) были выражены незначительно при преобладании тремора, акатизии и снижении объема движений во время ходьбы (табл. 5). Вероятно, это связано с тем, что только 26,7% принимали на момент исследования антипсихотики первого поколения в сочетании с тригексифенидилом.

Общий уровень функционирования в выборке пациентов (48,87±13,78 из 100 баллов) соответствует значительным затруднениям в двух и более областях социального функционирования. Наибольшие затруднения пациенты испытывают в таких областях функционирования, как социально полезная деятельность и социальные отношения (табл. 6).

Таблица 5
Характеристика экстрапирамидной побочной симптоматики

Показатель Шкалы экстрапирамидных побочных симптомов Симпсона – Ангуса (SAS)	M±m, баллы
Походка (side effects 1, se1)	0,60±0,63
Свободное падение рук (se2)	0,53±0,64
Качание плеч (se3)	0,53±0,74
Скованность локтей (se4)	0,53±0,74
Ригидность запястий (se5)	0,47±0,74
Вращение головой (se6)	0,20±0,56
Поколачивание по надплечью (se7)	0,53±0,92
Тремор (se8)	0,67±1,11
Слюноотделение (se9)	0,40±0,63
Акатизия (se10)	0,60±0,74
Общий результат (SE)	5,07±3,99

Таблица 6
Характеристика социального функционирования пациентов

Показатель PSP	M±m, баллы
Социально полезная деятельность (function 1, F1)	3,67±1,18
Социальные отношения (F2)	3,00±1,20
Самообслуживание (F3)	2,87±0,99
Беспокоящее и агрессивное поведение (F4)	2,20±0,68
Общий уровень функционирования (F-Total)	48,87±13,78

Результаты корреляционного анализа показали, что пациенты, не имеющие инвалидности, и инвалиды 2-й группы имели статистически значимое различие в выраженности безнадежности ($p\text{-value}=0,04399$), а также депрессии в целом ($p\text{-value}=0,01655$), притом что аффективная симптоматика была более выражена у пациентов, не имеющих инвалидности. Наследственная отягощенность психическими заболеваниями ассоциирована с более высоким уровнем депрессии ($p\text{-value}=0,02984$) и большей выраженностью чувства вины ($p\text{-value}=0,0437$). Выявлена прямая корреляция между возрастом начала заболевания и выраженностью алогии ($r=0,6466767$, $p\text{-value}=0,009179$), а также баллом по шкале выразительности N-EXP ($r=0,5321325$, $p\text{-value}=0,041163$). Обнаружена статистически значимая обратная корреляция между длительностью заболевания и сохранностью исполнительной функции ($r=-0,4582256$, $p\text{-value}=0,011798$), а также общим уровнем когнитивного функционирования ($r=-0,7486644$, $p\text{-value}=0,001321$). Обращают на себя внимание обратные корреляции экстрапирамидных симптомов с уровнем слухоречевой памяти (C1), позитивных симптомов с идеями самоуничтожения (A3), а также прямые корреляции негативных симптомов с безнадежностью (A2).

В табл. 7 представлены результаты анализа факторов, связанных с уровнем функционирования пациентов с шизофренией. Установлены значимые взаимосвязи ряда характеристик социального функционирования пациентов с отдельными характеристиками течения заболевания, когнитивными функциями, экстрапирамидными побочными эффектами, резидуальной продуктивной симптоматикой.

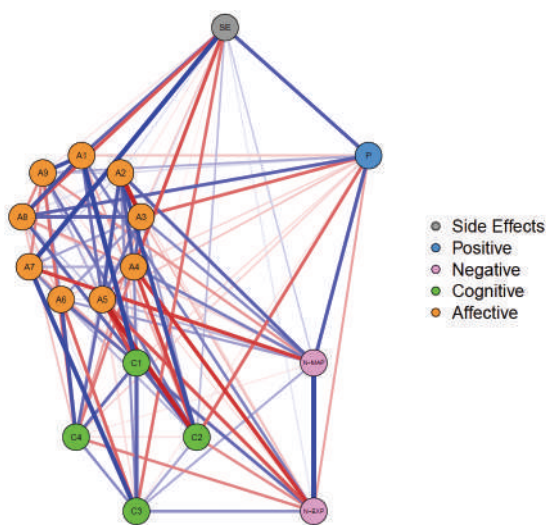
На рисунке представлена парциальная сеть экстрапирамидных нарушений, позитивных, негативных, когнитивных и аффективных симптомов.

Анализ центральности показал, что наибольшая центральность по степени выявлена у симптома «патологическое чувство вины» ($\text{value}=1,92$), за ним по степени центральности следуют рабочая память ($\text{value}=1,65$) и идеи обвинения ($\text{value}=1,58$). При оценке ожидаемого влияния наблюдается другая картина: наиболее центральными являются депрессия ($\text{value}=1,84$), безнадежность ($\text{value}=1,43$), мотивация и удовольствие ($\text{value}=1,38$).

При анализе центральности по степени на роль симптома-моста между группами негативных и когнитивных симптомов претендует N-EXP – выразительность. Его парой является скорость обработки информации (сила связи 0,25). Оценка ожидаемого влияния в качестве симптома-моста выявила те же симптомы. При анализе центральности по степени на роль симптома-моста между группами негативных и аффективных симптомов претендует N-MAP – мотивация и удовольствие. Его парой является безнадежность, сила связи 0,38. Также высокие значения центральности у N-EXP – выразительность, его пара – утренняя депрессия, сила связи 0,35. При оценке ожидаемого влияния наибольшая центральность выявляется у N-MAP и A6,

Таблица 7
Факторы, связанные с функционированием пациентов

Переменные	R	P
Длительность заболевания – самообслуживание (F3)	-0,582286	0,022752
Социальные отношения (F2) – возбудимость окологлазных мышц (se7)	-0,626831	0,012392
Самообслуживание (F3) – исполнительные функции (C4)	0,752524	0,001207
Общий уровень функционирования (F-Total) – подозрительность (p6)	-0,610637	0,015610



Сеть позитивных, негативных, аффективных симптомов, когнитивных нарушений и побочных эффектов у пациентов с шизофренией

пары и силы связи те же. При анализе центральности по степени на роль симптома между группами когнитивных и аффективных симптомов претендует рабочая память. Его парой является безнадежность, сила связи 0,5. При оценке ожидаемого влияния наибольшую центральность приобретает тот же показатель когнитивного функционирования с той же парой и силой связи. При повторной оценке ожидаемого влияния самым высоким уровнем центральности обладает раннее пробуждение. Его парой является скорость обработки информации, сила связи 0,54.

На роль соединяющего негативные, когнитивные и аффективные симптомы может претендовать триплет N-MAP – A2 – C2 и триплет N-EXP – A6 – C4: мотивация и удовольствие – безнадежность – рабочая память и выразительность – утренняя депрессия – планирование и исполнительные функции.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В структуре заметного нейрокогнитивного дефицита у пациентов с шизофренией преобладают нарушения слухоречевой памяти, исполнительных функций, внимания. Нейрокогнитивный дефицит, в частности ухудшение исполнительных функций, нарастает с увеличением длительности заболевания. Негативная симптоматика выражена умеренно с доминированием ангедонии и асоциальности, связана с дезорганизацией мышления и бредовой настроенностью. Связь негативных симптомов с депрессивным симптомом «безнадежность» отражает вклад депрессии в формирование вторичных негативных симптомов. В структуре аффективных нарушений при шизофрении доминируют гипотимия, безнадежность и суицидальные тенденции. У пациентов с доминирующей негативной симптоматикой депрессия выражена меньше. Центральное положение симптомов депрессии

в сети свидетельствует об их важной роли при шизофрении. Наличие ЭПС вносит существенный вклад в развитие вторичной негативной симптоматики, ангедонии, асоциальности и притупленного аффекта, ухудшает слухоречевую память.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cuthbert B.N., Morris S.E. Evolving Concepts of the Schizophrenia Spectrum: A Research Domain Criteria Perspective. *Front Psychiatry*. 2021 Feb 25;12:641319. doi: 10.3389/fpsyt.2021.641319. PMID: 33716834; PMCID: PMC7947312.
2. Borsboom D. A network theory of mental disorders. *World Psychiatry*. 2017 Feb;16(1):5–13. doi: 10.1002/wps.20375. PMID: 28127906; PMCID: PMC5269502.
3. Petrova N.N. On the issue of heterogeneity of negative symptoms in schizophrenia. *Social and clinical psychiatry*. 2020;30(1):89–94. (In Russian)
4. Galderisi S., Rossi A., Rocca P. et al. Italian Network For Research on Psychoses. The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. *World Psychiatry Off. J. World Psychiatr. Assoc.* 2014. WPA 13:275–287. <http://dx.doi.org/10.1002/wps.20167>.
5. Carruthers S.P., Van Rheenen T.E., Gurvich C., Sumner P.J., Rossell S.L. Characterising the structure of cognitive heterogeneity in schizophrenia spectrum disorders. A systematic review and narrative synthesis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Dec;107:252–278. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.09.006. Epub 2019 Sep 7. PMID: 31505202.
6. Petrova N.N., Dorofeikova M.V. *Neuropsychiatry. Cognitive impairment. Guide for doctors*. 192 p. Publisher: GEOTAR-Media, 2023. ISBN: 978-5-9704-7297-2 <https://www.labirint.ru/books/882373> (In Russian)
7. Karyakina M., Shmukler A. Network analysis of cognitive deficit in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res Cogn*. 2021 Aug 19;26:100213. doi: 10.1016/j.schres.2021.100213. PMID: 34466392; PMCID: PMC8385201.
8. Hasson-Ohayon I., Goldzweig G., Lavi-Rotenber A., Luther L., Lysaker P.H. The centrality of cognitive symptoms and metacognition within the interacting network of symptoms, neurocognition, social cognition and metacognition in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2018 Dec;202:260–266. doi: 10.1016/j.schres.2018.07.007. Epub 2018 Jul 9. PMID: 30001972.
9. Karlsson R.M., Tanaka K., Saksida L.M., Bussey T.J., Heilig M., Holmes A. Assessment of glutamate transporter GLAST (EAAT1)-deficient mice for phenotypes relevant to the negative and executive/cognitive symptoms of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2009 May;34(6):1578–89. doi: 10.1038/npp.2008.215. Epub 2008 Dec 10. PMID: 19078949; PMCID: PMC3400972.
10. Lesh T.A., Niendam T.A., Minzenberg M.J., Carter C.S. Cognitive Control Deficits in Schizophrenia: Mechanisms and Meaning. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(1):316–338. doi: 10.1038/npp.2010.156
11. Schuepbach D., Keshavan M.S., Kmiec J.A., Sweeney J.A. Negative symptom resolution and improvements in specific cognitive deficits after acute treatment in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2002;53:249–261. doi: 10.1016/s0920-9964(01)00195-5
12. Hartmann-Riemer M.N., Hager O.M., Kirschner M., Bischof M., Kluge A., Selfritz E., Kaiser S. The association of neurocognitive impairment with diminished expression and apathy in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015 Dec;169(1–3):427–432. doi: 10.1016/j.schres.2015.10.032. Epub 2015 Oct 30. PMID: 26526750.
13. Dorofeikova M.V., Petrova N.N. Cognitive and negative disorders in schizophrenia. Clinical psychiatry of the 21st century: integration of innovations and traditions for the diagnosis and optimization of the treatment of mental disorders: materials of the All-Russian scientific and practical conference with international participation, dedicated to the memory of Professor Ruslan Yakovlevich Vovin (90th birthday). May 17–18, 2018, St. Petersburg. Ed. N.G. Neznanova, M.V. Ivanova, G.E. Mazo, L.V. Lipatova, N.V. Semenova, K.V. Rybakova. [Electronic edition]. St. Petersburg: Alta Astra, 2018. – 1 email. opt. disc (CD-ROM). – ISBN 978-5-905498-84-8. pp. 80-82. (In Russian)
14. Kaneko K. Negative Symptoms and Cognitive Impairments in Schizophrenia: Two Key Symptoms Negatively Influencing Social Functioning. *Yonago Acta Med*. 2018 Jun 18;61(2):91–102. doi: 10.33160/yam.2018.06.001. PMID: 29946215; PMCID: PMC6015796.
15. Strassnig M., Bowie C., Pinkham A.E., Penn D., Twamley E.W., Patterson T.L., Harvey P.D. Which levels of cognitive impairments and negative symptoms are related to functional deficits in schizophrenia? *J Psychiatr Res*. 2018 Sep;104:124–129. doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.06.018. Epub 2018 Jul 7. PMID: 30029051.
16. Van Rooijen G., Isvoranu A.M., Kruijt O.H., van Borkulo C.D., Meijer C.J., Wigman J.T.W., Ruhé H.G., de Haan L.; GROUP investigators. A state-independent network of depressive, negative and positive symptoms in male patients with schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res*. 2018 Mar;193:232–239. doi: 10.1016/j.schres.2017.07.035. Epub 2017 Aug 23. PMID: 28844638.
17. Krynicki C.R., Upthegrove R., Deakin J.F.W., Barnes T.R.E. The relationship between negative symptoms and depression in schizophrenia: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2018 May;137(5):380–390. doi: 10.1111/acps.12873. Epub 2018 Mar 13. PMID: 29532909.
18. Petrova N.N., Tsyrenova K.A., Dorofeikova M.V. Depression in the structure of schizophrenia: clinical and biochemical characteristics. *Journal of Neurology and Psychiatry*. S.S. Korsakov. 2021;121(5 vol. 2):84–90. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105284>. (In Russian)
19. Skugarevsky O.A. The concept of negative symptoms of mental disorders: time for revision. *Psychiatry, psychotherapy and clinical psychology*. 2020;11(2):319–330. (In Russian)
20. Galderisi S., Mucci A., Buchanan R.W., Arango C. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions. *Lancet Psychiatry*. 2018 Aug;5(8):664–677. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30050-6. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29602739.
21. Marder S.R., Galderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry*. 2017 Feb;16(1):14–24. doi: 10.1002/wps.20385. PMID: 28127915; PMCID: PMC5269507.