

# КЛИНИЧЕСКАЯ ПСИХИАТРИЯ

УДК 616.895.8:575.21:616-056.3:577.171.55:616.89-008.46:612.821.8:616.8-009.1

Для цитирования: Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Корнетов А.Н., Иванова С.А., Бохан Н.А. Фенотипы шизофрении. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2025. № 2 (127). С. 15-32. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-15-32](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-15-32)

## Фенотипы шизофрении

**Корнетова Е.Г.<sup>1</sup>, Галкин С.А.<sup>1</sup>, Корнетов А.Н.<sup>1</sup>,  
Иванова С.А.<sup>1</sup>, Бохан Н.А.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук  
Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России  
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Фенотипическая информация в медицине в целом и в психиатрии в частности имеет гетерогенный характер, а сами фенотипы бывают как клиническими, так и неклиническими, поэтому включение фенотипирования в диагностические алгоритмы позволяет получать более целостные данные о пациенте и протекании у него патологического процесса. **Цель:** систематизировать методологии оценки фенотипов шизофрении. **Материалы:** данные собственных многолетних исследований стратификации фенотипов шизофрении с помощью антропометрических, нейрокогнитивных, инструментальных, лабораторных и клинических обследований. **Методы:** клинико-психопатологический, клинико-динамический, клинико-катамнестический, психометрический, антропометрический, антропоморфоскопический, нейровизуализационный, нейрофизиологический, лабораторный. **Обсуждение.** В клиническом контексте фенотип в первую очередь относится к нормальным морфологическим, физиологическим или поведенческим характеристикам пациента, а также к отклонениям от этих характеристик, возникающим в ходе заболевания. Таким образом, в медицине изучение фенотипа включает в себя полное и детальное понимание спектра фенотипических отклонений, связанных с каждой нозологической единицей. Обладая этими знаниями, врачи могут решить, связан ли какой-либо признак или симптом, наблюдающийся у пациента, с каким-либо основным заболеванием или является изолированным признаком, что может помочь в назначении правильного (адекватного) лечения. Фенотип шизофрении традиционно определяется хроническим течением психоза и функциональным ухудшением. Однако граница фенотипа, вероятно, будет более обширной, чем граница, определяемая хроническим присутствием психотической симптоматики. Слабо выраженные клинические признаки и симптомы, когнитивные нарушения, а также нейрофизиологические дисфункции, такие как нарушение сенсорной чувствительности и плавности движения глаз, – всё это определяет аспекты фенотипа шизофрении. **Заключение.** Диагностические и концептуальные подходы важны не только при лечении больных шизофренией, но и при разработке исследований, направленных на выявление факторов риска и этиологических механизмов, а также при попытках решения таких сложных вопросов, как коморбидность и связи между заболеваниями со сходными клиническими проявлениями. Алгоритмы фенотипирования позволяют решить данную проблему.

**Ключевые слова:** шизофрения, фенотип, морфофенотип, конституция, метаболические нарушения, нейрокогнитивный дефицит, электроэнцефалография, сенсорные нарушения, двигательные нарушения.

### ВВЕДЕНИЕ

Фенотипическая информация в медицине в целом и в психиатрии в частности имеет гетерогенный характер, а сами фенотипы бывают как клиническими, так и неклиническими, поэтому включение фенотипирования в диагностические алгоритмы позволяет получать более целостные данные о пациенте и протекании у него патологического процесса.

Первоначально термин «фенотип» (от греч. φαίνω [фэно] – сиять, показывать, проявляться и τύπος [тыпос] – отметка, тип) использовался в основном в генетических исследованиях и применялся по отношению к видимым макроскопическим признакам, таким как размер, форма, цвет, скорость роста и т.д. [1]. В биологии наиболее широко принятое определение фенотипа – «наблюдаемые черты организма» [2].

Тем не менее способ определения фенотипа не накладывает никаких ограничений на его использование, поскольку фенотипы (признаки) можно измерить на каждом уровне биологической организации – молекулярном, клеточном или целого организма. Понятие фенотипа также может быть расширено путем учета величин, которые выводятся из математических функций. Самый простой и прямой подход к характеристике фенотипа индивидуума – это использование отдельных значений, например, веса, роста, концентрации гормонов, биопотенциалов головного мозга и т.д., измеренных в определенное время, определенном возрасте и определенной среде. Однако большинство признаков организма изменяются сложным образом с течением времени, и дискретных измерений далеко недостаточно для охвата фенотипических признаков, которые бы имели значение с клинической точки зрения.

Как правило, на высоких уровнях организации фенотипы трудно определить и количественно оценить. Например, признаки, относящиеся к поведению человека и психическим расстройствам, представляют собой определенные проблемы, которые не решаются путем обращения только к «эндофенотипам» (внутренним фенотипам) или маркерам. Таким образом, нет предела численности измеримых или вычисляемых фенотипов на всех уровнях биологической организации и во всем диапазоне пространственных и временных масштабов.

В клиническом контексте фенотип в первую очередь относится к нормальным морфологическим, физиологическим или поведенческим характеристикам пациента, а также к отклонениям от этих характеристик, возникающим в ходе заболевания [3]. Таким образом, в медицине изучение фенотипа включает в себя всестороннее и детальное понимание спектра фенотипических отклонений, связанных с каждой нозологической единицей. Обладая приобретенными обновленными знаниями, врачи смогут решить, связан ли какой-либо признак или симптом, наблюдающийся у пациента, с каким-либо основным заболеванием или является изолированным признаком, что может помочь в назначении правильного (адекватного) лечения.

Некоторые психические расстройства возникают вследствие сложного сочетания генетических вариаций, часть которых может проявляться впервые у конкретного больного и быть уникальной [4]. При этом также высока роль факторов внешней среды. Еще в начале XX века зародилась теория о взаимодействии генов со средой в патогенезе психических расстройств, которая легла в основу полигенной теории развития шизофрении [5].

Шизофрения, по мнению многих исследователей, представляет собой сложный комплекс различных нарушений [6, 7], что может затруднять поиск потенциальных генетических факторов. Фенотип шизофрении традиционно определяется хроническим течением психоза и функциональным ухудшением. Однако граница фенотипа, вероятно, будет более обширной, чем граница, определяемая хроническим присутствием психотической симптоматики [8]. Это подчеркивается находками тонких шизофреноподобных нарушений у лиц без шизофрении и ближайших родственников больных шизофренией. Слабые клинические признаки и симптомы, когнитивные нарушения, особенно внимания и памяти, а также нейрофизиологические дисфункции, такие как нарушение сенсорной чувствительности и плавности движения глаз, – всё это определяет аспекты фенотипа шизофрении. Некоторые из предложенных фенотипических проявлений шизофрении встречаются также и при биполярном расстройстве, что может говорить об общем континууме, объединяющем эти расстройства [9].

#### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Систематизировать методологии оценки фенотипов шизофрении.

#### **МАТЕРИАЛЫ**

В настоящей работе представлены и обобщены данные собственных многолетних исследований стратификации фенотипов шизофрении с помощью антропометрических, нейрокогнитивных, инструментальных, лабораторных и клинических обследований.

#### **МЕТОДЫ**

Клинико-психопатологический, клинико-динамический, клинико-катамнестический, психометрический, антропометрический, антропоморфоскопический, нейровизуализационный, нейрофизиологический, лабораторный.

#### **ОБСУЖДЕНИЕ**

##### **Морфофенотип конституции пациентов с шизофренией**

На протяжении более чем 100 лет сохраняется устойчивый интерес к исследованию взаимосвязей между соматическими параметрами и психологическими характеристиками личности. Эти исследования, изначально начавшиеся в рамках медицины, впоследствии нашли свое место в классической антропологии. На сегодняшний день разработана достаточно обширная теоретическая база, посвященная проблеме психосоматических связей [10].

Морфофенотип (конституционально-морфологический тип, соматический тип, соматотип, тип телосложения) является структурным, наиболее генетически детерминированным выражением конституции, образует её облигатный признак, основу.

Если первый фенотипический уровень выражения конституции представлен хромосомами, то высший уровень фенотипической организации человека выражается его типом телосложения. Он является внешней, наиболее доступной исследованию и измерению, относительно устойчивой в онтогенезе и наследственно обусловленной подсистемой общей конституции и в целом отражает основные особенности динамики онтогенеза, метаболизма, общей реактивности организма и биопсихотипологии личности (темпераментные, энергодинамические, реактивные, витальные свойства). Из этого положения следует, что определение морфофенотипа – это основа для последующего анализа, поскольку он является обнаруженной на определенном отрезке онтогенеза застывшей формой определенной функции [11].

Многие исследователи поддерживают позицию о том, что конституция может предрасполагать к определённым заболеваниям. Так, например, в зарубежных руководствах по психиатрии по-прежнему периодически приводится точка зрения Э. Кречмера, согласно которой шизофрения имеет тенденцию проявляться у людей с астеническим типом телосложения [12]. Если эту позицию довести до логического завершения, то в соответствии с представлениями о полигенном наследовании шизофрении с определенного

порогового значения ряд шизоидных личностей заболевают шизофренией, а циклоидных – маниакально-депрессивным заболеванием. Таким образом, только шизоид с астеническим типом телосложения может заболеть шизофренией, а циклоид с пикническим – циклофренией.

Актуальность данной проблемы была настолько высока, что научная группа экспертов Всемирной организации здравоохранения рекомендовала провести клинко-антропометрические исследования шизофрении в различных странах, чтобы более точно определить связь между шизофренией и астеническим типом телосложения. Приведем часть собственных данных, которые положили начало пересмотру некоторых основополагающих традиционных представлений о конституции человека и его болезнях.

Объективно клинко-антропометрически были обследованы 840 больных шизофренией и 482 здоровых лица контрольной группы по методике В.В. Бунака в модификации В.П. Чтецова для взрослых выборок [13]. В результате полученных данных [11] оказалось, что частота встречаемости основных типов телосложения: астенического, мезостенического, гиперстенического (ранее – пикнического) – в контрольной группе здоровых лиц и группе больных шизофренией статистически значимо не различается ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

Т а б л и ц а 1. Частота встречаемости основных типов телосложения среди больных шизофренией и здоровых лиц

Тип телосложения	Здоровые лица		Пациенты с шизофренией	
	абс.	%	абс.	%
Гиперстенический	156	32,3	226	26,9
Мезостенический	189	39,3	401	47,7
Астенический	137	28,4	213	25,4
Всего	482	100	840	100

Полученные данные позволяют пересмотреть широко распространенный, как мы уже указывали, традиционный взгляд на связь шизофрении с астеническим телосложением. Шизофренией может заболеть человек как астенического (лептосомного), так и гиперстенического (пикнического) типа телосложения с равной вероятностью. Таким образом, ранее выдвинутая гипотеза о том, что астенический тип может быть частью генного комплекса, способствующего развитию шизофрении, должна быть отклонена. Это касается также утверждений последователей Э. Кречмера о склонности шизофрении к астенической конституции.

Наряду с этим при анализе типов течения шизофрении, которые отражают конституциональную реактивность, были получены данные относительно их выраженных различий [14]. Так, например, было изучено, каким образом в зависимости от типов телосложения распределяются

относительно благоприятные (эпизодическое ремитирующее с фактически полными ремиссиями, эпизодическое со стабильным дефектом без нарастания негативной симптоматики) и неблагоприятные (непрерывное, эпизодическое с прогрессирующим развитием негативной симптоматики) типы течения. Обнаружено, что непрерывное течение с нарастанием негативной симптоматики с высокой вероятностью наблюдается при астеническом соматотипе, а приступообразное течение без выраженной негативной симптоматики преобладает при гиперстеническом типе телосложения. И тот, и другой варианты течения равновероятно встречались у больных с мезостеническим соматотипом. Прогрессирующие непрерывно, протекающие неблагоприятно типы течения, а также приступообразные, протекающие относительно благоприятно, были количественно сбалансированы полярными конституционально-морфологическими типами (КМТ).

То есть определенному числу благоприятно протекающей шизофрении на гиперстеническом полюсе соответствовало примерно такое же число неблагоприятно протекающей шизофрении при астеническом типе телосложения.

При сравнительном исследовании [15] 620 больных шизофренией с преобладанием в клинической картине негативного симптомокомплекса не менее 1 года (n=330) и позитивных нарушений (n=290) было установлено, что у пациентов с преобладанием негативных нарушений отмечена

статистически значимо ( $p < 0,001$ ) большая частота встречаемости астенического и мезостенического конституционально-морфологического типов по сравнению с больными с ведущей позитивной симптоматикой и здоровыми лицами по астеническому телосложению (n=320) (табл. 2). Гиперстенический соматотип статистически значимо чаще ( $p < 0,001$ ) встречался у пациентов с позитивной симптоматикой и здоровых лиц контрольной группы по сравнению с пациентами с преобладанием негативных нарушений.

**Т а б л и ц а 2. Конституционально-морфологические типы больных шизофренией с преобладанием позитивной и негативной симптоматикой**

Конституционально-морфологический тип	Здоровые лица		Пациенты с преобладанием позитивной симптоматики		Пациенты с преобладанием негативной симптоматики	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гиперстенический	103*	32,2	267*	92,1	16	4,8
Мезостенический	131	40,9	20	6,9	119*	36,1
Астенический	86*	26,9	3	1	195*	59,1
Всего	320	100	290	100	330	100

П р и м е ч а н и е. Статистическая значимость различий: \* –  $p < 0,001$ .

Сопоставление соматической половой дифференциации показало, что среди больных шизофренией с преобладанием негативных нарушений статистически значимо ( $p < 0,01$ ) чаще встречались гинекоморфы по сравнению со здоровыми лицами (табл. 3). В противоположность этому андроморфов оказалось статистически значимо больше ( $p < 0,01$ ) среди здоровых лиц. При сравнении соматической половой дифференциации больных шизофренией с преобладанием негативных и позитивных нарушений в клинической картине также

обнаружены статистически значимые различия ( $p < 0,01$ ) в частоте встречаемости гинекоморфии в пользу больных с негативной симптоматикой, тогда как мезоморфия ( $p < 0,01$ ) и андроморфия ( $p < 0,05$ ) статистически значимо чаще выявлены у пациентов с ведущей позитивной симптоматикой. Данный факт говорит в пользу того, что андроморфия и мезоморфия являются протективными факторами относительно развития негативной симптоматики в клинике шизофрении, а гинекоморфия – патопластическим.

**Т а б л и ц а 3. Соматическая половая дифференциация больных шизофренией с преобладанием позитивной и негативной симптоматикой**

Соматическая половая дифференциация	Здоровые лица		Пациенты с преобладанием позитивной симптоматики		Пациенты с преобладанием негативной симптоматики	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гинекоморфная	101	31,6	78	26,9	139*	42,1
Мезоморфная	111	34,7	139*	47,9	128	38,8
Андроморфная	108*	33,7	73*	25,2	63	19,1
Всего	320	100	290	100	330	100

П р и м е ч а н и е. Статистическая значимость различий: \* –  $p < 0,05$ .

Таким образом, в качестве критериев прогноза развития негативных нарушений в клинической картине шизофрении выступают соматоморфологические характеристики больных – астенический КМТ и гинекоморфная соматическая половая дифференциация.

В ряду показателей адаптационных возможностей больных шизофренией одно из важных мест занимает способность к регуляции и управлению своим эмоциональным состоянием и контролю поведению. Это, с одной стороны, снижает

интенсивность поведенческих расстройств, с другой стороны – препятствует развитию аутоагрессивных тенденций. Частота возникновения суицидальных мыслей и риск попыток суицида могут быть обусловлены чувством безысходности, возникшим в качестве реакции на длительность, интенсивность и стойкость побочных эффектов антипсихотической терапии [16, 17]. В связи с этим нами было проведено исследование распространенности парасуицидов среди пациентов с шизофренией [18].

Анализ суицидального поведения в анамнезе продемонстрировал, что среди пациентов с астеническим КМТ было статистически значимо наибольшим число лиц, совершавших в прошлом попытки суицида, по сравнению с мезостеническим ( $p < 0,001$ ) и гиперстеническим ( $p = 0,0087$ ) КМТ. При оценке эффективности терапии по CGI было выявлено, что среди пациентов с астеническим соматотипом у наименьшего числа обследованных статистически значимо ( $p < 0,05$ ) чаще отмечается существенное улучшение и у наибольшего – незначительное улучшение состояния. Таким образом, астенический КМТ фактически выступал фактором неблагоприятной клинической динамики шизофрении и ассоциировался с суицидальными действиями.

Согласно данным МРТ-исследования установлена связь между гиперстеническим КМТ и расширением субарахноидальных пространств больших полушарий головного мозга, между гинекоморфией и расширением субарахноидальных пространств мозжечка, а также между наличием кист в головном мозге у больных шизофренией и преобладанием негативного симптомокомплекса [19].

Проведено исследование, направленное на сопоставление факторов конституции в формировании метаболического синдрома (МС) [20]. Полученные результаты позволили сделать вывод, что конституционально-морфологическая основа формирования МС у больных шизофренией и у психически здоровых лиц является одинаковой. Это имеет принципиальное значение, поскольку подтверждает общую патофизиологию МС [21] у разных групп пациентов и роль костной компоненты конституции как стабильного во времени структурного маркера в механизмах развития МС. Таким образом, общее телосложение влияет на риск МС больше, чем антипсихотические препараты.

В исследовании 242 больных шизофренией [22] с применением шкалы краткой оценки когнитивных нарушений (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia – BACS) [23] в процессе терапии в адаптированной русскоязычной версии [24, 25] было установлено, что в зависимости от типа соматической половой дифференциации показатели когнитивного профиля статистически значимо различались по данным психодиагностического тестирования (Заучивание списка слов, Последовательность чисел, Речевая беглость, Шифровка, Башня Лондона).

Апостериорное сравнение показало более выраженное нарушение когнитивного функционирования по использованным тестам в группе больных с гинекоморфной соматической половой дифференциацией относительно мезоморфной. Тогда как в зависимости от КМТ пациенты с шизофренией не различались ни по одному из тестов BACS.

Для определения влияния антропометрических характеристик на когнитивный профиль по BACS у больных шизофренией выполнен регрессионный анализ, где в качестве независимых переменных использовались тип соматической половой дифференциации и КМТ. Полученная модель оказалась статистически значимой ( $F(2,17) = 3,237$ ,  $p = 0,041$ ). Выявленное значение  $R^2$  (0,136) указывает на то, что оба рассматриваемых фактора в совокупности объясняют примерно 13,6% вариабельности нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией.

Таким образом, смещение соматической половой дифференциации к гинекоморфии ассоциировано с более выраженным снижением интеллектуально-мнестических функций больных шизофренией. Данное положение подтверждается данными, полученными Н.А. Корнетовым [26], при сравнительном обследовании трех популяций пациентов в СССР – в Крыму, Сибири и на Дальнем Востоке, о неблагоприятной роли гинекоморфии в течении шизофрении и формировании (в терминологии того времени), в частности псевдоолигофренического дефекта.

В целом проведенные исследования морфотипических особенностей больных шизофренией позволяют сделать вывод о том, что астенический тип телосложения и гинекоморфия являются факторами неблагоприятной динамики заболевания. Однако нельзя сказать, что сами по себе данные факторы каким-либо образом повышают риск развития шизофрении, поскольку с равной долей вероятности встречаются у пациентов.

#### **Метаболическая компонента фенотипа шизофрении**

В основе патогенеза шизофрении лежат многочисленные факторы и механизмы, например, митохондриальная дисфункция, нейровоспаление, повреждение ДНК, окислительный стресс, апоптоз и т.д. [27, 28, 29]. Эти аномалии метаболических путей у пациентов с шизофренией вполне могут быть отражены в их метаболических профилях [29].

Как известно, аминокислоты и ацилкарнитины играют важную роль в качестве субстратов и промежуточных продуктов в большинстве метаболических путей [30]. Первое упоминание об изменении аминокислотного профиля при шизофрении относится к 1980 г., когда J. Kim et al. [31] показали снижение концентрации глутамата в спинномозговой жидкости пациентов. После этого большинство исследований было сосредоточено на глутамате и гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК), однако другие метаболиты также интенсивно изучались [32, 33]. Недавно ацилкарнитины стали рассматривать как маркеры нарушения окисления жирных кислот и аминокислот [34]. Однако по-прежнему мало что известно об изменениях в уровнях ацилкарнитина при шизофрении.

В нашем исследовании [35] мы впервые определили уровень аминокислот и ацилкарнитина у больных шизофренией в российской популяции с использованием метаболомных методов. Показано, что у больных шизофренией наблюдалось статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение концентрации аминокислот, таких как валин, аспаргат, цитруллин, глицин, аргинин и орнитин, и длинноцепочечных ацилкарнитинов C14, C14OH, C16OH, C16:1, C16:1OH, C18, C18OH, C18:1, C18:1OH, C18:2OH и короткоцепочечного C5:1, а также повышение концентрации C4DC по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы.

Известно, что метаболизм аргинина изменяется при шизофрении, что особенно заметно по сниженной экспрессии генов, участвующих в регуляции метаболизма L-орнитина и полиаминов, сниженной активности аргиназы плазмы и положительной корреляции между сывороточными уровнями L-орнитина и продолжительностью заболевания [36]. Аспаргат является компонентом малатного челнока, который участвует в производстве энергии. Обнаруженные в нашем исследовании сниженные сывороточные уровни аспартата могут означать дефицит нейрональной активности и митохондриальной функции при шизофрении. Глицин действует как коагонист вместе с глутаматом или аспаргатом в стимуляции глутаматергических рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) [37]. Низкие уровни этих аминокислот могут указывать на гипофункцию нейротрансмиссии, опосредованной рецептором NMDA, у пациентов, что представляет собой ключевой патогенный механизм шизофрении. Сниженный уровень длинноцепочечных ацилкарнитинов при шизофрении, полученный в нашем исследовании, может быть вызван снижением экспрессии или активности различных транспортеров в плазматической мембране, что требует дальнейшего изучения. Снижение уровней длинноцепочечных ацилкарнитинов после 7 месяцев лечения антипсихотическими препаратами было показано в исследовании K. Kriisa et al. [38]. Однако у пациентов с первым эпизодом психоза, не принимавших антипсихотические препараты, наблюдалось значительное повышение уровней длинноцепочечных ацилкарнитинов по сравнению со здоровыми лицами. Кроме того, значительно более низкие уровни нескольких средне- и длинноцепочечных ацилкарнитинов были ранее выявлены у пациентов с сахарным диабетом (типы 1 и 2) и МС, в связи с чем было предложено использовать ацилкарнитины в качестве маркеров МС [34]. Более того, ранее было установлено, что происходит повышенный катаболизм аминокислот с разветвленной цепью, который коррелирует с резистентностью к инсулину и короткоцепочечными ацилкарнитинами [39].

Известно, что у больных шизофренией повышен риск сахарного диабета, МС и других метаболических нарушений. В этом случае шизофрения сама по себе может быть фактором риска развития МС, так же как и прием антипсихотических препаратов, особенно второго поколения [40]. Тем не менее, по данным литературы, помимо пациентов с шизофренией высокий риск метаболических нарушений и МС отмечается и у пациентов с аффективными расстройствами, поскольку некоторые компоненты МС обратно коррелируют с уровнем серотонина [41]. Это позволяет предположить, что МС является общим сопутствующим (коморбидным) нарушением среди данной когорты больных. Однако сравнительных исследований этих двух групп больных в рамках одной работы нам обнаружить не удалось. В связи с этим мы впервые провели сравнительный анализ распространенности и степени выраженности метаболических нарушений между пациентами с шизофренией и аффективными расстройствами [42]. Согласно полученным результатам, распространенность МС оказалась статистически значимо ( $p = 0,024$ ) выше у больных шизофренией, чем у пациентов с аффективными расстройствами (42,4% против 25,3%). Детальный анализ отдельных метаболических компонентов также показал у пациентов с шизофренией статистически значимую более высокую частоту встречаемости абдоминального ожирения ( $p = 0,006$ ), гипертриглицеридемии ( $p = 0,017$ ) и снижение ЛПВП ( $p = 0,022$ ). Индекс массы тела, обхват талии и суммарная жировая складка также были статистически значимо выше у больных шизофренией ( $p < 0,05$ ). Статистическая значимость различий данных показателей сохранялась и при сравнении отдельных подгрупп больных с МС ( $p < 0,05$ ). При сопоставлении показателей глюкозы и липидного спектра в сыворотке крови у больных шизофренией обнаружены статистически значимо более высокие концентрации глюкозы ( $p = 0,019$ ), триглицеридов ( $p = 0,001$ ) и ЛПОНП ( $p < 0,001$ ). По всей видимости, обнаруженные различия могут быть связаны с присутствием у пациентов с шизофренией уникальных (специфичных) факторов, способствующих развитию МС.

В настоящее время внимание многих исследователей всё больше сосредоточено на влиянии МС и его компонентов на высшие (когнитивные) функции [43, 44, 45, 46, 47, 48], хотя опубликованные данные весьма противоречивы. Обнаружено, что наличие МС однозначно сопровождается ухудшением когнитивных функций [43]. Однако исследование C.L. Lui et al. [45] ставит под сомнение данный вывод, поскольку авторы показали, что пациенты позднего возраста с МС значительно лучше справлялись с когнитивными задачами, чем здоровые лица без МС того же возраста.

Во многих работах уже изучалось влияние отдельных компонентов МС на когнитивные функции у больных шизофренией, но их результаты также были неоднозначны [46, 47, 48]. В связи с этим нами были изучены связи между отдельными компонентами МС и когнитивными нарушениями у больных шизофренией с использованием ВАСС [49]. По данным многомерного регрессионного анализа, наличие гипергликемии статистически значимо предсказывало худшие показатели вербальной памяти ( $p=0,019$ ) и устойчивости внимания ( $p=0,043$ ), тогда как абдоминальное ожирение предсказывало худшие показатели исполнительных функций ( $p=0,026$ ) у пациентов с шизофренией. Другие аспекты МС (дислипидемия и артериальная гипертензия) не были значимыми предикторами ни для одного из отдельных когнитивных доменов. Таким образом, лишь некоторые компоненты МС, а именно гипергликемия и абдоминальное ожирение, связаны с когнитивными нарушениями у больных шизофренией. Предположительно, лечение гипергликемии, соблюдение низкокалорийной диеты и физических нагрузок с целью консервативной терапии абдоминального ожирения может способствовать улучшению когнитивных функций у больных шизофренией.

Вопрос о состоянии церебральной гемодинамики у больных шизофренией неоднократно поднимался в течение всей истории её изучения и до сих пор актуален [50, 51]. В этих работах у пациентов с шизофренией показано нарушение кровотока и реактивности сосудов головного мозга, а также снижение кровотока головного мозга в виде анемии, стойкое повышение венозного давления, сопутствующее застойным явлениям в венозном русле, в том числе в венах головного мозга. Несмотря на наличие работ, демонстрирующих значительные изменения мозговой гемодинамики у больных шизофренией, ранее не проводилось исследований, направленных на изучение церебральных гемодинамических параметров в зависимости от наличия/отсутствия МС у больных шизофренией. Соответственно мы предположили, что наличие МС у больных шизофренией может способствовать более выраженным нарушениям мозгового кровотока. Так, в одном из наших исследований проанализированы показатели мозгового кровотока в каротидном и вертебробазиллярном бассейнах методом реоэнцефалографии (РЭГ) у больных шизофренией по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы, а также в зависимости от наличия/отсутствия МС [52]. В целом у пациентов с шизофренией, согласно показателям РЭГ, отмечались недостаточность кровенаполнения в каротидном бассейне, снижение эластичности стенки магистральных артерий, гипотонус артерий мелкого калибра и артериол, гипертонус ар-

терий среднего калибра в каротидном и вертебробазиллярном бассейнах. Эти изменения свидетельствуют о цереброваскулярном заболевании у пациентов с шизофренией. Наличие у них МС способствует более выраженному снижению кровенаполнения и эластичности стенки магистральных артерий в каротидном бассейне, на который приходится основная часть (75-85%) кровоснабжения головного мозга. В сочетании с церебральными гемодинамическими нарушениями наличие МС у больных шизофренией может ускорять патологические процессы в головном мозге, приводя к ухудшению клинической картины и повышению риска неблагоприятного исхода.

#### **Когнитивный фенотип шизофрении**

В современной терминологии психическая деградация при раннем слабоумии рассматривается как когнитивный дефицит при шизофрении, в основе которого лежат нарушения памяти и внимания, что подтверждается данными экспериментальных исследований и метаанализов [53, 54]. Вместе с тем когнитивный дефицит не является специфическим клиническим проявлением шизофрении и встречается в том числе в соматической медицине. Тем не менее в настоящее время всё чаще ставится вопрос о включении когнитивного дефицита в отдельный домен для диагностики шизофрении наряду с общепринятыми позитивным и негативным. Когнитивный дефицит при шизофрении рассматривается как одно из ключевых нарушений, которое в значительной степени ухудшает возможности социального функционирования и реабилитационный потенциал пациентов [54]. Когнитивные нарушения встречаются у 75-84% больных шизофренией и появляются уже на ранних стадиях заболевания [53, 54]. Наиболее выраженными и частыми признают нарушения вербальной и пространственной памяти, слухового и зрительного гнозиса, недостаток устойчивости и избирательности внимания, сниженный контроль мыслительной деятельности, её организации.

В одном из ранних исследований [55] на основании кластеризации когнитивных нарушений пациенты с шизофренией были разделены на три группы в зависимости от варианта когнитивных нарушений. В первую группу вошли лица, у которых преимущественно регистрировались выраженные нарушения лексической системы, вербальной ассоциативной продуктивности, внимания, рабочей памяти и исполнительской функции при относительно меньшем нарушении показателей зрительной, вербальной памяти и ориентации и (или) координации. Это может свидетельствовать о синдроме нарушения срединных неспецифических структур головного мозга – центральных симптомах, сочетанным с синдромом «гипофронтальности».

Вторую группу составили пациенты, у которых по сравнению с первым вариантом когнитивных нарушений отмечалось более выраженное ухудшение внимания, зрительной памяти, исполнительской функции, ориентации и (или) координации. С меньшей частотой, чем в первой группе, но также находясь в рамках выраженной степени нарушений, выявлялся дефицит вербальной ассоциативной продуктивности и лексической системы на фоне умеренной степени расстройства рабочей памяти. Анализ структуры когнитивных нарушений в этой группе больных позволяет предположить сочетанное поражение фронтальных отделов (феномен «гипофронтальности») и нарушение деятельности теменно-височно-затылочных областей головного мозга.

В третью группу были включены пациенты с когнитивными нарушениями в виде выраженного рассогласования лексической системы на фоне меньшего нарушения внимания, рабочей, зрительной и вербальной памяти, вербальной ассоциативной продуктивности, исполнительских функций и почти сохранных ориентации и (или) координации. Такая структура когнитивных нарушений может быть обусловлена вовлечением заднего отдела верхней височной извилины.

Сопоставление выявленного «когнитивного профиля» с показателями PANSS обнаружило статистически значимое ( $p < 0,05$ ) преобладание выраженности симптоматики по всем её шкалам при нарушениях внимания, зрительной памяти, исполнительской функции и ориентации и (или) координации по сравнению с остальными проявлениями когнитивного дефицита. Таким образом, наличие указанных признаков когнитивного снижения ассоциировано с тяжестью шизофренического процесса в целом.

В исследовании [56] с применением BACS было выделено три кластера нейрокогнитивных нарушений, зарегистрированных по всем субшкалам, которые статистически значимо ( $p < 0,001$ ) различались между собой в зависимости от клинической выраженности: кластер 1 – с легким когнитивным дефицитом, кластер 2 – с умеренно выраженным когнитивным дефицитом, кластер 3 – с выраженным когнитивным дефицитом.

Оценка влияния актуального психического состояния по субшкале позитивных симптомов PANSS показала, что пациенты с легким нейрокогнитивным дефицитом имели статистически значимо ( $p = 0,011$ ) меньший средний суммарный балл позитивных симптомов по сравнению с пациентами с выраженным нейрокогнитивным дефицитом. Длительность принимаемой базисной психофармакотерапии имела статистически значимые различия между 1-м и 3-м кластерами ( $p = 0,01$ ), а также между 2-м и 3-м кластерами ( $p = 0,014$ ), что сви-

детельствует о более выраженном нейрокогнитивном дефиците у пациентов, длительно получающих антипсихотическую терапию, особенно в случае приема атипичных антипсихотиков второго поколения.

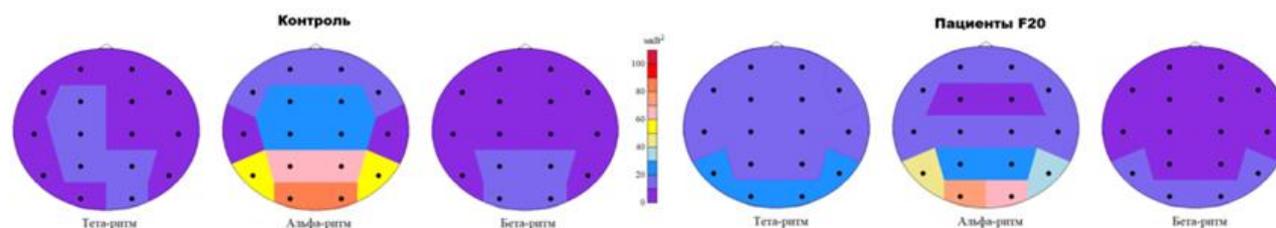
С помощью факторного анализа определены факторные нагрузки показателей PANSS в 3- и 5-факторной диспозициональной модели и BACS, выделено по 2 фактора, связанных с когнитивными нарушениями: негативный и депрессивный, параноидный и дезорганизованный соответственно. Полученные данные свидетельствуют о группировке когнитивных нарушений в отдельный симптомокомплекс, который в PANSS не поддается всесторонней оценке, что приводит к искажению диагностических данных в виде игнорирования когнитивных нарушений.

В другом исследовании [57] была проанализирована связь между суицидальным поведением и показателями когнитивного функционирования больных шизофренией. Моторные функции, по нашим данным, имели обратную корреляционную взаимосвязь с суицидальными попытками у больных шизофренией ( $\beta = -1,657$ ;  $p = 0,016$ ), это может быть связано с тем, что определение уровня развития психомоторной координации (Двигательный тест с фишками) по BACS оценивает реципрокную координацию движений, которая, в свою очередь, отражает сохранность структур мозолистого тела. Ранее было обнаружено, что наиболее значимым фактором, определяющим умеренный и тяжелый уровни безнадёжности, являлся показатель Двигательного теста с фишками. В исследовании удалось установить прямую зависимость уровня безнадёжности от таких доменов когнитивных функций, как внимание, скорость обработки информации и моторные функции [58].

Таким образом, нейрокогнитивный дефицит образует синдромальные перекрытия с позитивными и негативными синдромами шизофрении, а также ассоциирован с суицидальной активностью и тяжестью шизофрении в целом.

#### **Нейрофизиологический фенотип шизофрении**

Как известно, у многих пациентов с психическими расстройствами наблюдаются различные изменения на ЭЭГ [59, 60]. Примерно у 20-60% пациентов с шизофренией выявляются стойкие нарушения биоэлектрической активности мозга, свидетельствующие об изменениях психики [60]. У относительно высокого процента больных шизофренией обнаруживаются изменения на ЭЭГ, проявляющиеся в виде общего замедления функциональной активности мозга (рис. 1), генерализованной медленноволновой активности (дельта- и тета-волны), асимметрии, наличия острых волн и комплексов спайк-волна (пароксизмальные паттерны) [59, 60].



Р и с у н о к 1. Топографические карты биоэлектрической активности мозга в группе контроля и у пациентов с шизофренией

Тем не менее некоторые авторы предполагают, что большинство изменений на ЭЭГ у лиц с психическими расстройствами можно объяснить приемом психотропных препаратов [61], что ставит вопрос о диагностической применимости ЭЭГ в психиатрии. Однако ЭЭГ может помочь в определении того, принимают ли пациенты с психическими расстройствами, назначенные им препараты, или вызывают ли различные дозы лекарственных средств побочные эффекты со стороны центральной нервной системы.

Прием антипсихотиков различного спектра действия так или иначе сопровождается изменениями на ЭЭГ. В основном в литературе сообщается об общем замедлении фоновой активности, увеличении пароксизмальной тета- и/или дельта-активности и развитии эпилептиформных разрядов [59, 60, 61]. Несмотря на появление различных новых препаратов из группы антипсихотиков за последние 30 лет, всего несколько исследований были посвящены изменениям на ЭЭГ, вызванным приемом атипичных антипсихотиков у больных шизофренией [62, 63].

В связи с этим нами осуществлен комплексный анализ записей ЭЭГ больных шизофренией, получавших атипичные антипсихотики в режиме монотерапии [64]. Для описания и интерпретации полученных записей использовалась классификация ЭЭГ по J. Micochlaud-Franchi et al. [65], разработанная для оценки воздействия психотропных препаратов. Согласно полученным данным, изменения (модификации) на ЭЭГ (класс >1A) наблюдались у 61,7% пациентов, включенных в данное исследование. Наиболее частые изменения на ЭЭГ зарегистрированы у пациентов, принимавших клозапин, по сравнению с другими атипичными антипсихотиками. Выявленные изменения в большей степени относились к замедлению частотных характеристик, зафиксированных на ЭЭГ. В группе пациентов, принимавших оланзапин, наиболее часто обнаруживались эпилептиформные паттерны по сравнению с пациентами, принимавшими другие антипсихотики, хотя оланзапин вызывал и замедление ЭЭГ. Также нами обнаружен прямой дозозависимый эффект атипичных антипсихотиков в отношении замедления ЭЭГ.

В другом исследовании проведен сравнительный анализ ЭЭГ у больных шизофренией в зависимости от наличия/отсутствия тардивной дискинезии, как одного из побочных эффектов антипсихотической терапии [66]. Обследована группа больных шизофренией, из которых у 28% была выявлена тардивная дискинезия с использованием шкалы патологических непреднамеренных движений (AIMS). Анализ ЭЭГ показал, что в 68% случаев у больных шизофренией с тардивной дискинезией обнаруживаются аномальные паттерны на ЭЭГ в виде диффузного замедления (тета-волны) – 44% и появления эпилептиформных разрядов или острых волн во время проведения функциональных проб – 24%. В группе больных шизофренией без тардивной дискинезии аномальные паттерны на ЭЭГ наблюдались статистически значимо ( $p=0,014$ ) реже – 53,8% и 7,7% соответственно. Таким образом, наличие тардивной дискинезии у больных шизофренией сопровождается повышением частоты встречаемости аномальных паттернов на ЭЭГ.

Также нами выявлены значимые связи между данными количественной ЭЭГ и основными показателями морфофенотипа конституции у больных шизофренией [67, 68]. В частности обнаружены обратные корреляционные взаимосвязи между спектральной мощностью альфа-ритма в лобно-височных отделах мозга и индексом Tanner, а также между спектральной мощностью тета-ритма в лобных отведениях и индексом Rees-Eysenk. Установленные закономерности свидетельствуют, что морфофенотипический сдвиг в сторону гиперстении и смещение соматической половой дифференциации к гинекоморфии ассоциированы с усилением процессов синхронизации (гиперсинхронизации) биоэлектрической активности мозга преимущественно во фронтальных и височных отделах, что трактуется в клинической электроэнцефалографии как нарушение корково-подкорковых взаимоотношений [69].

При сравнении топографических карт ЭЭГ между кластерами нейрокогнитивного дефицита больных шизофренией по BACS [70] нами были продемонстрированы различия только по медленным волнам (показателям спектральной мощности тета-ритма).

Подгруппа больных шизофренией, образовавших кластер 3 (с выраженным нейрокognитивным дефицитом) отличалась наибольшими показателями «медленных» ритмов (тета-ритма), в то время как у пациентов, вошедших в кластер 1 (с легким нейрокognитивным дефицитом), спектральная мощность тета-ритма оказалась наименьшей. Также обнаружены статистически значимые отрицательные корреляции между спектральной мощностью тета-ритма ЭЭГ в покое и показателями когнитивных функций, таких как вербальная память, рабочая память, моторные функции и скорость обработки информации по BACS.

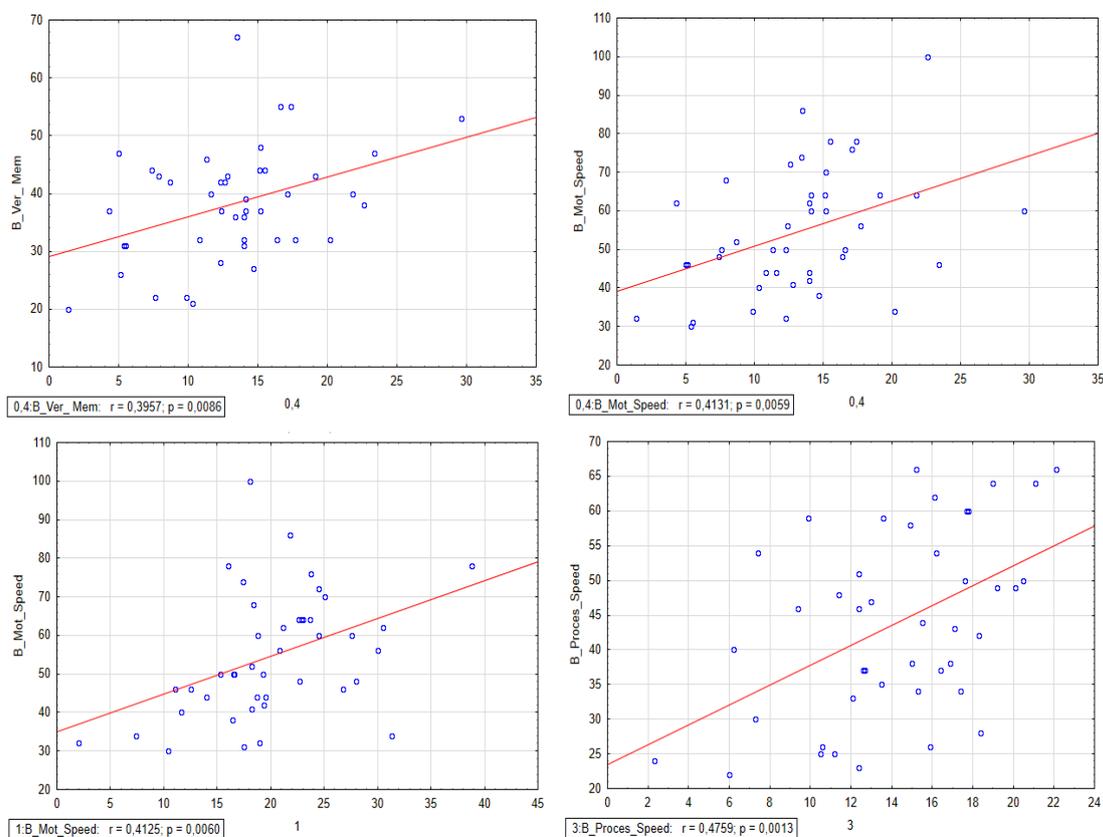
Таким образом, анализ на основе нейрофизиологических показателей позволяет сделать вывод о существенном изменении функционирования головного мозга у больных шизофренией в виде общего замедления биоэлектрической активности и появления пароксизмальных паттернов на ЭЭГ, имеющих взаимосвязи с двигательными нарушениями, морфофенотипом конституции, тяжестью нейрокognитивного дефицита и приемом антипсихотических препаратов.

#### Сенсорно-когнитивный фенотип шизофрении

Шизофрения характеризуется многообразной палитрой психопатологических симптомов. Ещё в 1893 г. Е. Краерелин отмечал, что обработка зри-

тельной информации при раннем слабоумии значительно ухудшается. По этой причине сенсорный дефицит часто даже предлагался к рассмотрению в качестве основной причины развития шизофрении. Дефицит зрительной системы у больных шизофренией был выявлен во многих исследованиях ранее, включая повышение порогов обнаружения зрительных стимулов, снижение нейрофизиологического ответа на изолированные стимулы и нарушения обработки движений [71, 72, 73].

Зрительная система разделена на два основных пути: *магноцеллюлярный* путь, отвечающий за восприятие низкоконтрастных стимулов с низкой пространственной частотой, и *парвоцеллюлярный* путь, обеспечивающий анализ мелких деталей и информации с более высокой пространственной частотой. Магноцеллюлярные нейроны в основном проецируются в дорсальные структуры зрительного потока (система «где»), например, такие как средневисочная область, которая обрабатывает информацию о движении и местоположении. Парвоцеллюлярные нейроны проецируются преимущественно в вентральные структуры зрительного потока (система «что»), которые предоставляют информацию о форме и структуре объектов.



Р и с у н о к 2. Корреляционные связи между величиной контрастной чувствительности и показателями когнитивных тестов по BACS у пациентов с шизофренией

Наиболее эффективным и надежным способом дифференцирования магноцеллюлярной и парвоцеллюлярной зрительных систем в психофизиологических экспериментах является измерение контрастной чувствительности [73]. Ранее в работах И.И. Шошиной и др. [73, 74, 75] было показано, что пациенты с шизофренией демонстрировали статистически значимое ( $p < 0,01$ ) снижение контрастной чувствительности по сравнению с группой здорового контроля.

Предполагается, что нарушения зрительного восприятия на ранних уровнях фильтрации информации связаны с высокоуровневыми когнитивными дисфункциями [75, 76]. Пилотный анализ данных представил среднюю силу корреляционных связей между величиной контрастной чувствительности и показателями когнитивных тестов по ВАСС у пациентов с шизофренией: объем кратковременной памяти прямо пропорционален величине контрастной чувствительности в диапазоне низких (0,4 цикл/град) пространственных частот, моторные функции связаны с величиной контрастной чувствительности в диапазоне низких (0,4 цикл/град) и средних (1 цикл/град) пространственных частот, вербальная беглость показала корреляцию с величиной контрастной чувствительности в диапазоне средних (3 цикл/град) пространственных частот (рис. 2).

Таким образом, исследование природы нарушений сенсорно-когнитивной сферы при шизофрении становится всё более актуальным среди ученых самых разных областей наук. Причем если большинство ранее опубликованных работ было направлено на изучение когнитивных нарушений, то в настоящее время отмечается всплеск интереса к исследованию характера и природы сенсорных дисфункций при шизофрении. Этот интерес определяется пониманием связи между когнитивными и сенсорными нарушениями, а также тем, что клинические обследования должны включать в себя тесты, направленные на оценку сенсорных нарушений. Кроме того, более концептуальное представление о характере сенсорных дефицитов может обеспечить понимание механизмов патологии шизофрении, которые до сих пор не до конца определены.

#### **Двигательный фенотип шизофрении**

Исследование генетических маркеров tardive dyskinesia, проведенное нами, установило сходство её патогенетических механизмов с механизмами развития самой шизофрении [77]. Это подтверждает правомочность выделения D. Hirjak et al. [78, 79] промежуточного двигательного фенотипа шизофрении на основе идентификации дисфункций в двигательной системе, возникающей еще в детском или подростковом возрасте как значимого фактора риска развития шизофрении.

Имеющиеся к текущему моменту данные четко отражают необходимость исследований двигательной сферы в популяциях без манифестных психотических симптомов, а также в самом начале манифестации. В настоящее время в этом отношении актуальными являются строго методологически обоснованные и тщательно контролируемые мультимодальные исследования для подтверждения значимости и установления нейронных основ двигательного домена и его клинических последствий при расстройствах шизофренического спектра. Поэтому в последние десятилетия интерес к исследованиям в данном направлении также стал нарастать, что подчеркивает клиническую значимость двигательных нарушений при шизофреническом процессе [80, 81].

Одной из главных компонент двигательного фенотипа является невербальное поведение. Первое исследование невербального поведения этологическим методом пациентов с шизофренией, включавшее 200 человек, было основано на фиксации паттернов поведения на протяжении беседы врача с пациентом, длившейся от 20 до 60 минут. Проводилась фиксация проксемики, в том числе индивидуального расстояния, ориентации тела при контакте, позы, агрессивных паттернов, отношения к территории контакта, мимики, включая фиксацию взгляда, груминг, особенности жестов и походки. Также проводилась типологизация стереотипий. Важным результатом явилось то, что ряд из особенностей невербального поведения удалось наблюдать также у родственников больных шизофренией [82]. У самих пациентов обнаружено преобладание гипомимии, мимики удивления, страха, депрессии, отвращения, непонимания, отсутствие взгляда в лицо, полухоботковые и хоботковые элементы мимики, горизонтальные и вертикальные складки на лбу, снижение подвижности мимики, диссоциация мимических выражений между верхней и нижней, правой и левой частями лица [83]. Также отмечены особенности мимических проявлений при различных подтипах шизофрении и при разных типах течения [84]. По мнению О.А. Гильбурда [85], семиотический репертуар шизофрении имеет два взаимно транслируемых и комплементарных «языка»: психопатологии и невербального поведения пациентов, которые являются средствами общения с социальным окружением.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Ещё в середине XX века Н.С. Rümke [86] описал понятие «чувство шизофрении» (Praesox-Gefuhl), возникающее у опытного психиатра при общении с больным посредством изучения его внутреннего мира, хотя зачастую появляющееся ещё до начала беседы. Это чувство объективизируется традиционной диагностикой, а также до-

полняется внешней информацией о пациенте и клинической картине шизофрении, представляющей собой комплекс фенотипических признаков. Согласно представленным исследованиям, шизофрения характеризуется широким их спектром и имеет сложную мультимодальную этиологию, в основе которой лежат генетические, антропометрические, биологические, нейрофизиологические и двигательные факторы. Специфичность фенотипов, в частности, подтверждается данными о мутации *de novo*, представляющей собой впервые возникшее изменение генетической последовательности (последовательности нуклеотидов в ДНК), приводящей к нарушению развития мозга. При шизофрении повышена частота таких мутаций [87]. Диагностические и концептуальные подходы важны не только при лечении больных шизофренией, но и при разработке исследований, направленных на выявление факторов риска и этиологических механизмов, а также при попытках решения таких сложных вопросов, как коморбидность и связи между заболеваниями со сходными клиническими проявлениями. Алгоритмы фенотипирования позволяют решить данную проблему.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнялась в рамках Госзадания № 075-00490-25-00 «Персонализированная диагностика и терапия больных полиморбидными расстройствами шизофренического и аффективного спектра», регистрационный номер 123041900006-4.

#### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Выполненное исследование носит обзорный характер и не требует одобрения локальным этическим комитетом.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- de Vienne D. What is a phenotype? History and new developments of the concept. *Genetica*. 2022 Aug;150(3-4):153-158. <https://doi.org/10.1007/s10709-021-00134-6>. PMID: 34739647.
- Mahner M, Kary M. What exactly are genomes, genotypes and phenotypes? And what about phenomes? *J Theor Biol*. 1997 May;186(1):55-63. <https://doi.org/10.1006/jtbi.1996.0335>. PMID: 9176637.
- Robinson PN. Deep phenotyping for precision medicine. *Hum. Mutat*. 2012 May;33(5):777-80. <https://doi.org/10.1002/humu.22080>. PMID: 22504886.
- Xu B, Roos JL, Levy S, van Rensburg EJ, Gogos JA, Karayiorgou M. Strong association of *de novo* copy number mutations with sporadic schizophrenia. *Nat Genet*. 2008 Jul;40(7):880-5. <https://doi.org/10.1038/ng.162>. PMID: 18511947.
- Gottesman II, Shields J. A polygenic theory of schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1967 Jul;58(1):199-205. <https://doi.org/10.1073/pnas.58.1.199>. PMID: 5231600; PMCID: PMC335617.
- Oskolkova SN. Schizophrenia: a narrative review of etiological and diagnostic issues. *Consortium Psychiatricum* 2022 Sep;3(3):19-34. <https://doi.org/10.17816/CP132>. PMID: 39044913; PMCID: PMC11262116.
- Шмуклер А. Б. Шизофрения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 176 с. Shmukler AB. Schizophrenia. Moscow: GEOTAR-Media, 2021:176 (in Russian).
- Thaker GK. Defining the schizophrenia phenotype. *Curr Psychiatry Rep*. 2000 Oct;2(5):398-403. <https://doi.org/10.1007/s11920-000-0022-6>. PMID: 11122987.
- Renard SB, Huntjens RJ, Lysaker PH, Moskowitz A, Aleman A, Pijnenborg GH. Unique and overlapping symptoms in schizophrenia spectrum and dissociative disorders in relation to models of psychopathology: A systematic review. *Schizophr Bull*. 2017 Jan;43(1):108-121. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw063>. PMID: 27209638; PMCID: PMC5216848.
- Griffies WS. Impaired Mind-Body Connections in Psychosomatic Patients: A Contemporary Neuropsychodynamic Model. *Psychodyn Psychiatry*. 2019 Fall; 47(3):317-342. <https://doi.org/10.1521/pdps.2019.47.3.317>. PMID: 31448984.
- Корнетов Н.А. Концепция клинической антропологии в медицине. Бюллетень сибирской медицины. 2008. Т. 7, № 1. С. 7-31. Kornetov NA. The concept of clinical anthropology in medicine. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2008;7(1):7-31. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2008-1-7-31> (in Russian).
- Ikeda M, Tanaka S, Saito T, Ozaki N, Kamatani Y, Iwata N. Re-evaluating classical body type theories: genetic correlation between psychiatric disorders and body mass index. *Psychol Med*. 2018 Jul;48(10):1745-1748. <https://doi.org/10.1017/S0033291718000685>. PMID: 29651975; PMCID: PMC6088781.
- Чтецов В.П., Негашева М.А., Лапшина Н.Е. Изучение состава тела у взрослого населения: методические аспекты. Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология. 2012. № 2. С. 43-52. Chtetsov VP, Negasheva MA, Lapshina NE. Study of body composition in the adult population: methodological aspects. *Bulletin of Moscow University. Series 23: Anthropology*. 2012;2:43-52 (in Russian).
- Корнетов Н.А. Взаимоотношение основных форм течения шизофрении с морфофенотипом конституции больных (по данным клинко-антропометрического исследования). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1991. Т. 91, № 7. С. 104-108. Kornetov NA. Relationship between the main forms of schizophrenia with the morphophenotype of patients (according to the data of a clinical and anthropometric study). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 1991;91(7):104-108 (in Russian).
- Корнетова Е.Г. Шизофрения с преобладанием негативных нарушений: клинко-конституциональные закономерности, адаптация, терапия: дис. ... д.м.н. Томск, 2016. 447 с. Kornetova EG. Schizophrenia with a predominance of negative disorders: clinical and constitutional patterns, adaptation, therapy: dissertation D. Sc. (Medicine). Tomsk, 2016:447 (in Russian).

16. Sher L, Kahn RS. Suicide in Schizophrenia: An Educational Overview. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Jul 10; 55(7):361. <https://doi.org/10.3390/medicina55070361>.
17. Grigoriou M, Upthegrove R. Blunted affect and suicide in schizophrenia: A systematic review. *Psychiatry Res*. 2020 Nov;293:113355. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113355>. PMID: 31295938; PMCID: PMC6681260.
18. Микилев Ф.Ф., Корнетова Е.Г., Лобачева О.А., Корнетов А.Н., Семке А.В. Психометрическая оценка симптомов и клиническая динамика шизофрении в зависимости от конституционально-морфологического типа больных. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016. Т. 15, № 2. С. 58-64. Mikilev FF, Kometova EG, Lobacheva OA, Kometov AN, Semke AV. Psychometric assessment of symptoms and clinical dynamics of schizophrenia depending on the constitutional-morphological type of patients. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016;15(2):58-64. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2016-2-58-64> (in Russian).
19. Корнетова Е.Г., Коваль С.Д., Корнетов А.Н., ПаршукOVA Д.А., Иванова С.А., Семке А.В., Гусакова С.В., Бохан Н.А. Мозговая патология при шизофрении: связь с клиническими и конституциональными факторами. *Якутский медицинский журнал*. 2019. № 1. С. 17-21. Kometova EG, Koval SD, Kometov AN, Parshukova DA, Ivanova SA, Semke AV, Gusakova SV, Bokhan NA. Brain pathology in schizophrenia: relationship with clinical and constitutional factors. *Yakut Medical Journal*. 2019;1:17-21 (in Russian).
20. Корнетова Е.Г., Гончарова А.А., Меднова И.А., Корнетов А.Н., Саприна Т.В., Перчаткина О.Э., Семке А.В. Конституционально-морфологические основы метаболического синдрома у пациентов с шизофренией и лиц без психических расстройств. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023. Т. 22, № 1. С. 57-64. Kometova EG, Goncharova AA, Mednova IA, Kometov AN, Saprina TV, Perchatkina OE, Semke AV. Constitutional and morphological bases of metabolic syndrome in patients with schizophrenia and individuals without mental disorders. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(1):57-64. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-57-64> (in Russian).
21. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009 May-Jun;2(5-6):231-237. <https://doi.org/10.1242/dmm.001180>. PMID: 19407331; PMCID: PMC2675814.
22. Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Корнетов А.Н., Петкун Д.А., Казенных Т.В., Бохан Н.А. Влияние конституционально-морфологических особенностей больных шизофренией на степень выраженности нейрокогнитивного дефицита. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2024. Т. 34, № 1. С. 26-34. Kometova EG, Galkin SA, Kometov AN, Petkun DA, Kazenykh TV, Bokhan NA. The influence of constitutional and morphological features of patients with schizophrenia on the severity of neurocognitive deficit. *Social and Clinical Psychiatry*. 2024;34(1):26-34. <https://doi.org/10.34757/0869-4893.2024.34.1.003> (in Russian).
23. Keefe RS, Harvey PD, Goldberg TE, Gold JM, Walker TM, Kennel C, Hawkins K. Norms and standardization of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS). *Schizophr Res*. 2008 Jul;102(1-3):108-15. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.03.024>. Epub 2008 May 20. PMID: 18495435.
24. Саркисян Г.Р., Гурович И.Я., Киф Р.С. Нормативные данные для российской популяции и стандартизация шкалы «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией» (BACS). *Социальная и клиническая психиатрия*. 2010. Т. 20, № 3. С. 13-19. Sarkisyan GR, Gurovich IYa, Kif RS. Normative data for the Russian population and standardization of the scale "Brief Assessment of Cognitive Functions in patients with schizophrenia" (BACS). *Social and Clinical Psychiatry*. 2010;20(3):13-19 (in Russian).
25. Корнетов А.Н., Языков К.Г., Корнетова Е.Г., Федоренко О.Ю., Гончарова А.А., Семке А.В., Иванова С.А., Шмуклер А.Б., Бохан Н.А. Нормативная оценка когнитивных функций по шкале «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией» (BACS) в томской популяции: конституциональные факторы вариативности. *Сибирский психологический журнал*. 2021. № 82. С. 137-152. Kometov AN, Yazykov KG, Kometova EG, Fedorenko OYu, Goncharova AA, Semke AV, Ivanova SA, Shmukler AB, Bokhan NA. Normative assessment of cognitive functions using the Brief Assessment of Cognitive Functions in Patients with Schizophrenia (BACS) scale in the Tomsk population: constitutional factors of variability. *Siberian Psychological Journal*. 2021;82:137-152. <https://doi.org/10.17223/17267080/82/8> (in Russian).
26. Корнетов Н.А. Соматическая половая дифференциация больных шизофренией по некоторым антропометрическим показателям. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1989. Т. 89, № 5. С. 97-102. Kometov NA. Somatic sexual differentiation of patients with schizophrenia according to some anthropometric indicators. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 1989;89(5):97-102 (in Russian).
27. Sertan Copoglu U, Virit O, Hanifi Kokacya M, Orkmez M, Bulbul F, Binnur Erbagci A, Semiz M, Alpak G, Unal A, Ari M, Savas HA. Increased oxidative stress and oxidative DNA damage in non-remission schizophrenia patients. *Psychiatry Res*. 2015 Sep 30;229(1-2):200-5. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.07.036>. Epub 2015 Jul 15. PMID: 26213375.
28. Joshi YB, Praticò D. Lipid peroxidation in psychiatric illness: overview of clinical evidence. *Oxid Med Cell Longev*. 2014 Apr;2014:828702. <https://doi.org/10.1155/2014/828702>. PMID: 24868318; PMCID: PMC4020299.
29. Ivanova SA, Smirnova LP, Shchigoreva YG, Boiko AS, Semke AV, Uzbekov MG, Bokhan NA. Glucose-6-phosphate dehydrogenase and catalase activities in erythrocytes of schizophrenic patients under pharmacotherapy with traditional antipsychotics. *Neurochem J*. 2014;8:66-70. <https://doi.org/10.1134/S1819712414010061>.
30. Hisamatsu T, Okamoto S, Hashimoto M, Muramatsu T, Andou A, Uo M, Kitazume MT, Matsuoka K, Yajima T, Inoue N, Kanai T, Ogata H, Iwao Y, Yamakado M, Sakai R, Ono N, Ando T, Suzuki M, Hibi T. Novel, objective, multivariate biomarkers composed of plasma amino acid profiles for the diagnosis and assessment of inflammatory bowel disease. *PLoS One*. 2012 Jan;7(1):e31131. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031131>. PMID: 22303484; PMCID: PMC3269436.

31. Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmüller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett.* 1980 Dec;20(3):379-382. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(80\)90178-0](https://doi.org/10.1016/0304-3940(80)90178-0). PMID: 6108541.
32. Li C, Wang A, Wang C, Ramamurthy J, Zhang E, Guadagno E, Trakadis Y. Metabolomics in patients with psychosis: A systematic review. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2018 Sep;177(6):580-588. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32662>. PMID: 30076730.
33. Cao B, Wang D, Pan Z, Brietzke E, McIntyre RS, Musial N, Mansur RB, Subramanieapillai M, Zeng J, Huang N, Wang J. Characterizing acyl-carnitine biosignatures for schizophrenia: a longitudinal pre- and post-treatment study. *Transl Psychiatry.* 2019 Jan;9(1):19. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0353-x>. PMID: 30655505; PMCID: PMC6336814.
34. Giesbertz P, Ecker J, Haag A, Spanier B, Daniel H. An LC-MS/MS method to quantify acylcarnitine species including isomeric and odd-numbered forms in plasma and tissues. *J Lipid Res.* 2015 Oct;56(10):2029-2039. <https://doi.org/10.1194/jlr.D061721>. PMID: 26239049; PMCID: PMC4583086.
35. Mednova IA, Chernonosov AA, Kasakin MF, Kornetova EG, Semke AV, Bokhan NA, Koval VV, Ivanova SA. Amino acid and acylcarnitine levels in chronic patients with schizophrenia: A preliminary study. *Metabolites.* 2021 Jan 5;11(1):34. <https://doi.org/10.3390/metabo11010034>.
36. Liu P, Jing Y, Collie ND, Dean B, Bilkey DK, Zhang H. Altered brain arginine metabolism in schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2016 Aug;6(8):e871. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.144>. PMID: 27529679; PMCID: PMC5022089.
37. Xuan J, Pan G, Qiu Y, Yang L, Su M, Liu Y, Chen J, Feng G, Fang Y, Jia W, Xing Q, He L. Metabolomic profiling to identify potential serum biomarkers for schizophrenia and risperidone action. *J Proteome Res.* 2011 Dec 2;10(12):5433-5443. <https://doi.org/10.1021/pr2006796>. PMID: 22007635.
38. Kriisa K, Leppik L, Balõtshev R, Ottas A, Soomets U, Koido K, Volke V, Innos J, Haring L, Vasar E, Zilmer M. Profiling of acylcarnitines in first episode psychosis before and after antipsychotic treatment. *J Proteome Res.* 2017 Oct 6;16(10):3558-3566. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.7b00279>. PMID: 28786289.
39. Newgard CB, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Lien LF, Haqq AM, Shah SH, Arlotto M, Slentz CA, Rochon J, Gallup D, Ilkayeva O, Wenner BR, Yancy WS Jr, Eisensohn H, Musante G, Surwit RS, Millington DS, Butler MD, Svetkey LP. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab.* 2009 Apr;9(4):311-326. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.02.002>. PMID: 19356713; PMCID: PMC3640280.
40. Kornetova EG, Kornetov AN, Mednova IA, Dubrovskaya VV, Boiko AS, Bokhan NA, Loonen AJM, Ivanova SA. Changes in body fat and related biochemical parameters associated with atypical antipsychotic drug treatment in schizophrenia patients with or without metabolic syndrome. *Front Psychiatry.* 2019 Nov 1;10:803. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00803>. PMID: 31736812; PMCID: PMC6838009.
41. Moreira FP, Jansen K, Cardoso TA, Mondin TC, Magalhães PVDS, Kapczinski F, Souza LDM, da Silva RA, Oses JP, Wiener CD. Metabolic syndrome in subjects with bipolar disorder and major depressive disorder in a current depressive episode: Population-based study: Metabolic syndrome in current depressive episode. *J Psychiatr Res.* 2017 Sep;92:119-123. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.03.025>. PMID: 28433948.
42. Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Корнетов А.Н., Счастный Е.Д., Петкун Д.А., Меднова И.А., Бохан Н.А. Сравнительное исследование метаболических нарушений у стационарных пациентов с шизофренией и аффективными расстройствами. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2024. Т. 34, № 2. С. 5-12. Kornetova EG, Galkin SA, Kornetov AN, Schastnyy ED, Petkun DA, Mednova IA, Bokhan NA. Comparative study of metabolic disorders in inpatients with schizophrenia and affective disorders. *Social and Clinical Psychiatry.* 2024;34(2):5-12 (in Russian).
43. Yaffe K, Weston AL, Blackwell T, Krueger KA. The metabolic syndrome and development of cognitive impairment among older women. *Arch Neurol.* 2009 Mar; 66(3):324-328. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.566>. PMID: 19273750; PMCID: PMC2685462.
44. Зуева И.Б., Кривonosов Д.С., Буч А.В., Ким Ю.В. Возможности терапии когнитивных нарушений у пациентов с метаболическим синдромом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018. Т. 118, № 5. С. 18-22. Zueva IB, Krivonosov DS, Buch AV, Kim YuV. Cognitive impairment in patients with metabolic syndrome. The current treatment possibilities. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(5):18-22. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181185118> (in Russian).
45. Liu CL, Lin MH, Peng LN, Chen LK, Su CT, Liu LK, Chen LY. Late-life metabolic syndrome prevents cognitive decline among older men aged 75 years and over: one-year prospective cohort study. *J Nutr Health Aging.* 2013;17(6):523-526. <https://doi.org/10.1007/s12603-013-0010-2>. PMID: 23732548.
46. Takayanagi Y, Cascella NG, Sawa A, Eaton WW. Diabetes is associated with lower global cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012 Dec;142(1-3):183-187. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.08.034>. PMID: 23031192; PMCID: PMC4004180.
47. Lindenmayer JP, Khan A, Kaushik S, Thanju A, Praveen R, Hoffman L, Cherath L, Valdez G, Wance D. Relationship between metabolic syndrome and cognition in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012 Dec;142(1-3):171-176. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.09.019>. PMID: 23106932.
48. Friedman JI, Wallenstein S, Moshier E, Parrella M, White L, Bowler S, Gottlieb S, Harvey PD, McGinn TG, Flanagan L, Davis KL. The effects of hypertension and body mass index on cognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2010 Oct;167(10):1232-1239. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091328>. PMID: 20634363.

49. Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Меднова И.А., Тигунцев В.В., Бойко А.С., Корнетов А.Н., Иванова С.А., Бохан Н.А. Связи между компонентами метаболического синдрома и когнитивными нарушениями у больных шизофренией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2024. Т. 124, № 3. С. 82-87. Kometova EG, Galkin SA, Mednova IA, Tiguntsev VV, Boiko AS, Kometov AN, Ivanova SA, Bokhan NA. Associations between components of metabolic syndrome and cognitive impairment in patients with schizophrenia. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2024;124(3):82-87. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412403182> (in Russian).
50. Березовская М.А., Козлов В.В. Допплерографическая оценка церебрального кровотока у больных параноидной шизофренией. Сибирское медицинское обозрение. 2011. № 5. С. 20-23. Berezovskaya MA, Kozlov VV. Dopplerographic assessment of cerebral blood flow in patients with paranoid schizophrenia. Siberian Medical Review. 2011;5:20-23 (in Russian).
51. Egger ST, Bobes J, Rauen K, Seifritz E, Vetter S, Schuepbach D. Psychopathological symptom load and distinguishable cerebral blood flow velocity patterns in patients with schizophrenia and healthy controls: A functional transcranial doppler study. Front Psychiatry. 2021 Jun 25;12:679021. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.679021>. PMID: 34248715; PMCID: PMC8267584.
52. Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Ошкина Т.А., Меднова И.А., Бохан Н.А. Церебральные гемодинамические нарушения у больных шизофренией с метаболическим синдромом. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2024; Т. 124, № 4. С. 80-85. Galkin SA, Kometova EG, Oshkina TA, Mednova IA, Bokhan NA. Cerebral hemodynamic disorders in patients with schizophrenia with concomitant metabolic syndrome. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2024;124(4):80-85. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412404180> (in Russian).
53. Martínez AL, Brea J, Rico S, de Los Frailes MT, Loza MI. Cognitive Deficit in Schizophrenia: From Etiology to Novel Treatments. Int J Mol Sci. 2021 Sep 14;22(18):9905. <https://doi.org/10.3390/ijms22189905>.
54. McCutcheon RA, Keefe RSE, McGuire PK. Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment. Mol Psychiatry. 2023 May;28(5):1902-1918. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-01949-9>.
55. Корнетов А.Н., Корнетова Е.Г., Голенкова А.В., Козлова С.М., Аржанник М.Б., Самойленко Ж.А., Бойко А.С., Семке А.В. Нейрокогнитивный дефицит в клиническом полиморфизме шизофрении: типология, выраженность и синдромальные перекрытия. Бюллетень сибирской медицины. 2019. Т. 18, № 2. С. 107-118. Kometov AN, Kometova EG, Golenkova AV, Kozlova SM, Arzhanik MB, Samoylenko ZA, Boiko AS, Semke AV. Neurocognitive deficit in clinical polymorphism of schizophrenia: typology, severity and syndromic overlaps. Bulletin of Siberian Medicine. 2019;18(2):107-118. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-107-118> (in Russian).
56. Корнетова Е.Г., Гончарова А.А., Дмитриева Е.Г., Аржанник А.А., Корнетов А.Н., Семке А.В. Влияние клинических и терапевтических показателей на выраженность нейрокогнитивного дефицита у пациентов с шизофренией. Бюллетень сибирской медицины. 2020. Т. 19, № 3. С. 36-43. Kometova EG, Goncharova AA, Dmitrieva EG, Arzhanik AA, Kometov AN, Semke AV. The influence of clinical and therapeutic parameters on the severity of neurocognitive deficit in patients with schizophrenia. Bulletin of Siberian Medicine. 2020;19(3):36-43. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-36-43> (in Russian).
57. Корнетова Е.Г., Галкин С.А., Корнетов А.Н., Меднова И.А., Козлова С.М., Бохан Н.А. Перекрёстное психометрическое исследование пациентов с параноидной шизофренией с наличием или отсутствием суицидальных попыток в анамнезе. Суицидология. 2024. Т. 15, № 1. С. 170-182. Kometova EG, Galkin SA, Kometov AN, Mednova IA, Kozlova SM, Bokhan NA. Cross-sectional psychometric study of patients with paranoid schizophrenia with or without a history of suicide attempts. Suicidology. 2024;15(1):170-182. [https://doi.org/10.32878/suiciderus.24-15-01\(54\)-170-182](https://doi.org/10.32878/suiciderus.24-15-01(54)-170-182) (in Russian).
58. Корнетова Е.Г., Герасимова В.И., Корнетов А.Н., Языков К.Г., Гончарова А.А., Меднова И.А., Семке А.В., Иванова С.А., Бохан Н.А. Влияние когнитивных функций на уровень суицидального риска у больных шизофренией. Суицидология. 2020. Т. 11, № 4. С. 13-25. Kometova EG, Gerasimova VI, Kometov AN, Yazykov KG, Goncharova AA, Mednova IA, Semke AV, Ivanova SA, Bokhan NA. The influence of cognitive functions on the level of suicide risk in patients with schizophrenia. Suicidology. 2020;11(4):13-25. [https://doi.org/10.32878/suiciderus.20-11-04\(41\)-13-25](https://doi.org/10.32878/suiciderus.20-11-04(41)-13-25) (in Russian).
59. Gordillo D, da Cruz JR, Chkonja E, Lin WH, Favrod O, Brand A, Figueiredo P, Roinishvili M, Herzog MH. The EEG multiverse of schizophrenia. Cereb Cortex. 2023 Mar 21;33(7):3816-3826. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhac309>. PMID: 36030389; PMCID: PMC10068296.
60. Teixeira FL, Costa MRE, Abreu JP, Cabral M, Soares SP, Teixeira JP. A narrative review of speech and eeg features for schizophrenia detection: Progress and challenges. Bioengineering (Basel). 2023 Apr 20;10(4):493. <https://doi.org/10.3390/bioengineering10040493>. PMID: 37106680; PMCID: PMC10135748.
61. O'Sullivan SS, Mullins GM, Cassidy EM, McNamara B. The role of the standard EEG in clinical psychiatry. Hum Psychopharmacol. 2006 Jun;21(4):265-71. <https://doi.org/10.1002/hup.767>. PMID: 16783810.
62. Dias Alves M, Micoulaud-Franchi JA, Simon N, Vion-Dury J. Electroencephalogram modifications associated with atypical strict antipsychotic monotherapies. J Clin Psychopharmacol. 2018 Dec;38(6):555-562. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000953>. PMID: 30247179.
63. Wichniak A, Szafranski T, Wierzbicka A, Waliniowska E, Jernajczyk W. Electroencephalogram slowing, sleepiness and treatment response in patients with schizophrenia during olanzapine treatment. J Psychopharmacol. 2006 Jan;20(1):80-5. <https://doi.org/10.1177/0269881105056657>. PMID: 16204327.
64. Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Иванова С.А. Сравнительный анализ электроэнцефалограммы у больных

- пизофренией, получающих различные атипичные антипсихотики. Бюллетень сибирской медицины. 2024. Т. 23, № 1. С. 15-22. Galkin SA, Kornetova EG, Ivanova SA. Comparative analysis of the electroencephalogram in patients with schizophrenia receiving various atypical antipsychotics. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(1):15-22. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-1-15-22> (in Russian).
65. Micoulaud-Franchi JA, Balzani C, Faugere M. Neurophysiologie clinique en psychiatrie: 1 – Techniques, vocabulaires et indications de l'électroencéphalographie conventionnelle. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2013;171:334-341. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2013.04.005>.
  66. Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Бохан Н.А. Электроэнцефалографическое обследование больных шизофренией с тардивной дискинезией. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2023. Т. 33, № 3. С. 31-35. Galkin SA, Kornetova EG, Bokhan NA. Electroencephalographic examination of patients with schizophrenia with tardive dyskinesia. *Social and Clinical Psychiatry*. 2023;33(3):31-35 (in Russian).
  67. Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Ошкина Т.А., Корнетов А.Н., Лебедева В.Ф., Бохан Н.А. Связь функционального состояния головного мозга с клиническими и конституциональными факторами при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024. Т. 124, № 2. С. 123-128. Galkin SA, Kornetova EG, Oshkina TA, Kornetov AN, Lebedeva VF, Bokhan NA. The relationship between the functional state of the brain and clinical and constitutional factors in schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(2):123-128. <https://doi.org/10.17116/jnevro2024124021123> (in Russian).
  68. Galkin SA, Kornetova EG, Oshkina TA, Kornetov AN, Lebedeva VF, Bokhan NA. The relationship between the functional state of the brain and clinical and constitutional factors in schizophrenia. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2024;54:650-654. <https://doi.org/10.1007/s11055-024-01644-4>.
  69. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии): руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 355 с. Zenkov L.R. *Clinical electroencephalography (with elements of epileptology): handbook for doctors*. Moscow: MEDpress-inform, 2011:355 (in Russian).
  70. Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Тигунцев В.В., Корнетов А.Н., Иванова С.А., Бохан Н.А. Спектральные параметры ЭЭГ у больных параноидной шизофренией с разной степенью выраженности нейрокognитивного дефицита. *Российский психиатрический журнал*. 2023. № 4. С. 31-38. Galkin SA, Kornetova EG, Tiguntsev VV, Kornetov AN, Ivanova SA, Bokhan NA. Spectral parameters of EEG in patients with paranoid schizophrenia with varying degrees of neurocognitive deficit. *Russian Journal of Psychiatry*. 2023;4:31-38. <https://doi.org/10.34757/1560-957X.2023.27.4.003> (in Russian).
  71. Butler PD, Silverstein SM, Dakin SC. Visual perception and its impairment in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2008 Jul 1;64(1):40-7. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.023> PMID: 18549875; PMID: PMC2435292.
  72. O'Donnell BF, Swearer JM, Smith LT, Nestor PG, Shenton ME, McCarley RW. Selective deficits in visual perception and recognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1996 May;153(5):687-92. <https://doi.org/10.1176/ajp.153.5.687> PMID: 8615416.
  73. Шошина И.И., Шелепин Ю.Е., Конкина С.А., Пронин С.В., Бендера А.П. Исследование парвоцеллюлярных и магноцеллюлярных зрительных каналов в норме и при психопатологии. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2012. Т. 98, № 5. С. 657-664. Shoshina II, Shelepin YuE, Konkina SA, Pronin SV, Bendera AP. Study of parvocellular and magnocellular visual canals in health and psychopathology. *Sechenov Russian Physiological Journal*. 2012;98(5):657-664 (in Russian).
  74. Шошина И.И., Шелепин Ю.Е., Вершинина Е.А., Новикова К.О. Функциональные особенности магноцеллюлярной и парвоцеллюлярной систем при шизофрении. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Психология*. 2014. Т. 7, № 4. С. 77-88. Shoshina II, Shelepin YuE, Ver-shinina EA, Novikova KO. Functional features of the magnocellular and parvocellular systems in schizophrenia. *Bulletin of the South Ural State University. Series: Psychology*. 2014;7(4):77-88 (in Russian).
  75. Шошина И.И., Тумова М.А., Вакнин Е.Е., Иванов М.В. Сенсорно-когнитивные нарушения при шизофрении, резистентной к терапии. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2021. Т. 31, № 2. С. 13-17. Shoshina II, Tumova MA, Vaknin EE, Ivanov MV. Sensory-cognitive impairments in therapy-resistant schizophrenia. *Social and Clinical Psychiatry*. 2021;31(2):13-17 (in Russian).
  76. Трегубенко И.А., Исаева Е.Р., Мухитова Ю.В., Шошина И.И. Психофизиологический подход к диагностике когнитивных процессов при шизофрении. *Вестник психотерапии*. 2021. № 77. С. 84-98. Tregubenko IA, Isaeva ER, Mukhitova YuV, Shoshina II. Psychophysiological approach to the diagnosis of cognitive processes in schizophrenia. *Bulletin of Psychotherapy*. 2021;77:84-98 (in Russian).
  77. Levchenko A, Kanapin A, Samsonova A, Fedorenko OYu, Kornetova EG, Nurgaliev T, Mazo GE, Semke AV, Kibitov AO, Bokhan NA, Gainetdinov RR, Ivanova SA. A genome-wide association study identifies a gene network associated with paranoid schizophrenia and antipsychotics-induced tardive dyskinesia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Mar 8;105:110134. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110134>. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33065217.
  78. Hirjak D, Meyer-Lindenberg A, Kubera KM, Thomann PA, Wolf RC. Motor dysfunction as research domain in the period preceding manifest schizophrenia: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Apr;87:87-105. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.01.011>. Epub 2018 Feb 20. PMID: 29410313.
  79. Hirjak D, Kubera KM, Thomann PA, Wolf RC. Motor dysfunction as an intermediate phenotype across schizophrenia and other psychotic disorders: Progress and perspectives. *Schizophr Res*. 2018 Oct;200:26-34. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.10.007>. PMID: 29074330.

80. Walther S, van Harten PN, Waddington JL, Cuesta MJ, Peralta V, Dupin L, Foucher JR, Sambataro F, Morrens M, Kubera KM, Pieters LE, Stegmayer K, Strik W, Wolf RC, Hirjak D. Movement disorder and sensorimotor abnormalities in schizophrenia and other psychoses - European consensus on assessment and perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2020 Sep;38:25-39. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.07.003>. PMID: 32713718.
81. Pieters LE, Deenik J, Tenback DE, van Oort J, van Harten PN. Exploring the relationship between movement disorders and physical activity in patients with schizophrenia: An actigraphy study. *Schizophr Bull.* 2021 Jul 8;47(4):906-914. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab028>. PMID: 33764476; PMCID: PMC8266591.
82. Самохвалов В.П. Клинико-этологический метод в психиатрии. *Российский психиатрический журнал.* 2006. № 3. С. 28-38. Samokhvalov VP. Clinical and ethological method in psychiatry. *Russian Journal of Psychiatry.* 2006;3:28-38 (in Russian).
83. Таннус А. Особенности диагностики шизофрении с учетом типологии мимики: автореф. дис. ... к.м.н. М., 1986. 24 с. Tannus A. Features of diagnostics of schizophrenia taking into account the typology of facial expressions: dissertation abstract Cand. Sc. (Medicine). Moscow, 1986:24 (in Russian).
84. Коробов А.А. Клинико-этологический метод диагностики психических заболеваний: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1991. 23 с. Korobov AA. Clinical and ethological method of diagnostics of mental illnesses: dissertation abstract Cand. Sc. (Medicine). Moscow, 1991:23 (in Russian).
85. Гильбурд О.А. Шизофрения: семиотика, герменевтика, социобиология, антропология. Москва: Видар, 2007:359. Gilburd OA. Schizophrenia: semiotics, hermeneutics, sociobiology, anthropology. Moscow: Vidar, 2007:359 (in Russian).
86. Rümke HC. Das Kernsyndrom der Schizophrenie und das "Praecox-Gefühl". *Zentralblatt Gesamte Neurologie und Psychiatrie.* 1941;102:168-169 (in Russian).
87. Van Den Bossche MJ, Johnstone M, Strazisar M, Pickard BS, Goossens D, Lenaerts AS, De Zutter S, Nordin A, Norrback KF, Mendlewicz J, Souery D, De Rijk P, Sabbe BG, Adolfsson R, Blackwood D, Del-Favero J. Rare copy number variants in neuropsychiatric disorders: Specific phenotype or not? *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2012 Oct;159B(7):812-22. doi: 10.1002/ajmg.b.32088. PMID: 22911887.

Поступила в редакцию 22.02.2025  
Утверждена к печати 19.05.2025

Корнетова Елена Георгиевна, д.м.н., руководитель отделения эндогенных расстройств НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Author ID РИНЦ 551536. Author ID Scopus 35285972300. Researcher ID R-6811-2016. ORCID iD 0000-0001-7078-323X.

Галкин Станислав Алексеевич, к.м.н., старший научный сотрудник отделения аддиктивных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Author ID РИНЦ 1024759. Author ID Scopus 57211892228. Researcher ID ААТ-6324-2021. ORCID iD 0000-0001-5254-5537. s01091994@yandex.ru

Корнетов Александр Николаевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения аффективных состояний НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Author ID РИНЦ 551548. Author ID Scopus 57199053802. Researcher ID J-9919-2015. ORCID iD 0000-0002-2342-7504. alkornetov@gmail.com

Иванова Светлана Александровна, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Author ID РИНЦ 133158. Author ID Scopus 36113599800. Researcher ID С-5333-2012. ivanovaniipz@gmail.com

Бохан Николай Александрович, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий отделением аддиктивных состояний, директор НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. ResearcherID P-1720-2014. Author ID Scopus 6506895310. ORCID iD 0000-0002-1052-855X. Author ID РИНЦ 152392. SPIN-код РИНЦ 2419-1263. bna909@gmail.com

✉ Корнетова Елена Георгиевна, ekornetova@outlook.com

UDC 616.895.8:575.21:616-056.3:577.171.55:616.89-008.46:612.821.8:616.8-009.1

For citation: Kornetova E.G., Galkin S.A., Kornetov A.N., Ivanova S.A., Bokhan N.A. Phenotypes of schizophrenia. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry.* 2025; 2 (127): 15-32. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2\(127\)-15-32](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2025-2(127)-15-32)

## Phenotypes of schizophrenia

**Kornetova E.G.<sup>1</sup>, Galkin S.A.<sup>1</sup>, Kornetov A.N.<sup>1</sup>,  
Ivanova S.A.<sup>1</sup>, Bokhan N.A.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> *Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences  
Aleutskaya Street 4, 634014, Tomsk, Russian Federation*

<sup>2</sup> *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Siberian State Medical University"  
of the Ministry of Health of the Russian Federation  
Moskovsky Trakt 2, 634050, Tomsk, Russian Federation*

**ABSTRACT**

**Background.** Phenotypic information in medicine in general and in psychiatry in particular is heterogeneous, and the phenotypes themselves can be both clinical and non-clinical, so the inclusion of phenotyping in diagnostic algorithms allows us to obtain more complete data on the patient and the course of the pathological process. **Objective:** to systematize the methodologies for assessing schizophrenia phenotypes. **Materials.** Data from our own long-term studies of schizophrenia phenotypes stratification using anthropometric, neurocognitive, instrumental, laboratory and clinical examinations. **Methods:** clinical-psychopathological, clinical-dynamic, clinical-catamnestic, psychometric, anthropometric, anthropomorphoscopic, neuroimaging, neurophysiological, laboratory. **Discussion.** In a clinical context, a phenotype primarily refers to the normal morphological, physiological or behavioral characteristics of a patient, as well as to deviations from these characteristics that occur during the course of the disease. Thus, in medicine, the study of the phenotype includes a complete and detailed understanding of the spectrum of phenotypic deviations associated with each nosological entity. With this knowledge, physicians can decide whether a sign or symptom observed in a patient is associated with an underlying disease or is an isolated sign, which can help in administering the correct (appropriate) treatment. The schizophrenia phenotype is traditionally determined by the chronic course of psychosis and functional impairment. However, the boundary of the phenotype is likely to be more extensive than the boundary determined by the chronic presence of psychotic symptoms. Mild clinical signs and symptoms, cognitive impairment, and neurophysiological dysfunctions such as impaired sensory sensitivity and smooth eye movement all determine aspects of the schizophrenia phenotype. **Conclusion.** Diagnostic and conceptual approaches are important not only in the treatment of patients with schizophrenia, but also in the development of studies aimed at identifying risk factors and etiological mechanisms, and also in attempts to solve complex problems such as comorbidity and links between diseases with similar clinical manifestations. Phenotyping algorithms allow us to solve these problems.

**Keywords:** schizophrenia, phenotype, morphophenotype, constitution, metabolic disorders, neurocognitive deficit, electroencephalography, sensory impairment, motor impairment.

Received February 22, 2025

Accepted May 19, 2025

Kornetova Elena G., D. Sc. (Medicine), Head of the Department of Endogenous Disorders, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Tomsk, Russian Federation. Author ID RSCI 551536. Author ID Scopus 35285972300. ResearcherID R-6811-2016. ORCID iD 0000-0001-7078-323X.

Galkin Stanislav A., Cand. Sc. (Medicine), researcher of the Addictive States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Tomsk, Russian Federation. Author ID RSCI 1024759. Author ID Scopus 57211892228. Researcher ID AAT-6324-2021. ORCID iD 0000-0001-5254-5537. s01091994@yandex.ru

Kornetov Alexander N., D. Sc. (Medicine), researcher of the Affective States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Tomsk, Russian Federation. Author ID RSCI 551548. Author ID Scopus 57199053802. Researcher ID J-9919-2015. ORCID iD 0000-0002-2342-7504. alkornetov@gmail.com

Ivanova Svetlana A., D. Sc. (Medicine), Professor, Deputy Director for Research, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Tomsk, Russian Federation. Author ID RSCI 133158. Author ID Scopus 36113599800. Researcher ID C-5333-2012. ivanovaniipz@gmail.com

Bokhan Nikolay A., Academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of Addictive States Department, director of the Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Psychiatry, Addictology and Psychotherapy, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation. ResearcherID P-1720-2014. Author ID Scopus 6506895310. ORCID iD 0000-0002-1052-855X. Author ID RSCI 152392. SPIN-code RSCI 2419-1263. bna909@gmail.com

✉ Kornetova Elena G., ekornetova@outlook.com