

Consortium PSYCHIATRICUM

2025 | Том 6 | Выпуск 1 | www.consortium-psy.com | ISSN 2712-7672 (Print) | ISSN 2713-2919 (Online)

Сравнительный анализ липидома и транскриптома мозолистого тела головного мозга при шизофрении и в здоровом состоянии

CP15491

Психометрические свойства
и анализ факторной структуры
опросника утверждений
о самоповреждениях (ISAS)
на российской неклинической
выборке
CP15537

Генерализованная буллезная
фиксированная лекарственная
эритема после применения
хлордиазепоксида: клинический
случай потенциально летального
нежелательного явления
CP15563

Диалогическая структура мозга
и троичная система психики:
нейросемиотика Юрия Лотмана
CP15606



Founder & Editor-in-Chief

George P. Kostyuk (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-3073-6305

Deputy Editors-in-Chief

Olga A. Karpenko (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-0958-0596

Sergei A. Trushchelev (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-4836-3129

Editorial Board

Michel Botbol (Brest, France) ORCID: 0000-0001-8938-8651

Tatiana S. Buzina (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-8834-251X

Vladimir P. Chekhonin (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-4386-7897

Wolfgang Gaebel (Düsseldorf, Germany) SCOPUS: 12766622100

Helen Herrman (Melbourne, Australia) ORCID: 0000-0003-3064-1813

Roy Abraham Kallivayalil (Thiruvalla, India) ORCID: 0000-0002-1991-3796

Tatiana P. Klyushnik (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-5148-3864

Mariya S. Kovyazina (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-1795-6645

Mario Maj (Naples, Italy) ORCID: 0000-0001-8408-0711

Alexander A. Makarov (Moscow, Russia) SCOPUS: 35494843600

Elena S. Molchanova (Bishkek, Kirgizstan) ORCID: 0000-0002-4268-9008

Nikolay G. Neznanov (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-5618-4206

Nikolay A. Bokhan (Tomsk, Russia) ORCID: 0000-0002-1052-855X

Alexander G. Sofronov (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-6339-0198

Kathleen Pike (New York, USA) ORCID: 0000-0003-4584-4250

Stefan Priebe (London, UK) ORCID: 0000-0001-9864-3394

Geoffrey Reed (New York, USA) ORCID: 0000-0002-6572-4785

Anita Riecher-Rössler (Basel, Switzerland) ORCID: 0000-0001-6361-8789

Norman Sartorius (Geneva, Switzerland) ORCID: 0000-0001-8708-6289

Naotaka Shinfuku (Fukuoka, Japan) ORCID: 0000-0002-7390-9077

Sir Graham Thornicroft (London, UK) ORCID: 0000-0003-0662-0879

Yuriy P. Zinchenko (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-9734-1703

Alisa V. Andryuschenko (Moscow, Russia) RSCI: 8864-3341

Maya A. Kulygina (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-4255-8240

Marija Mitkovic-Voncina (Belgrade, Serbia) SCOPUS: 57191430028

Denis S. Andreyuk (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-3349-5391

Alexey V. Pavlichenko (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0003-2742-552X

Natalia D. Semenova (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0001-7698-1018

Timur S. Syunyakov (Tashkent, Uzbekistan) ORCID: 0000-0002-4334-1601

Consortium Psychiatricum

Peer-reviewed quarterly medical journal

Scientific Editors

Alexander B. Berdalin (Moscow, Russia)

Ruslan T. Saygitov (Moscow, Russia)

Anastasiya S. Ostrovskaya (Moscow, Russia)

Alina A. Kuandyk (Astana, Kazakhstan)

Assistant Editor

Teona G. Chanturiya (Moscow, Russia)

Director of Marketing

& Communications

Elena A. Makova (Moscow, Russia)

Publisher

Eco-Vector

Address: 3A, Aptekarskiy lane,
Saint Petersburg, Russia, 191181

Phone: +7 (812) 648-83-66

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: www.eco-vector.com

Editorial office

Address: 2, Zagorodnoe shosse,
Moscow, Russia, 117152

Phone: +7 (495) 952-88-33 (ex. 16213)

E-mail: editor@consortium-psy.com

WEB: www.consortium-psy.com

Indexation

Scopus

PubMed

RSCI

PsycInfo

DOAJ Seal

Volume 6 Issue 1

ISSN 2712-7672 (Print)

ISSN 2713-2919 (Online)

Frequency: 4 times a year. Signed for printing: 24.03.2025. Printing House: Mediacolor LLC, 19, Signalny proesd, Moscow, Russia, 127273.

© Eco-Vector, 2025

This is an Open Access journal, articles available online under the CC BY 4.0 license. The editorial board and editors are not responsible for the published advertising materials. The articles present the authors' point of view, which may not coincide with the opinion of the editors and publisher. Subscription to the print version of the journal available on www.consortium-psy.com

Главный редактор и учредитель

Георгий Костюк (Москва, Россия) ORCID: 0000-0002-3073-6305

Заместители главного редактора

Ольга Карпенко (Москва, Россия) ORCID: 0000-0002-0958-0596

Сергей Трущелев (Москва, Россия) ORCID: 0000-0003-4836-3129

Редакционная коллегия

Мишель Ботболь (Брест, Франция) ORCID: 0000-0001-8938-8651

Татьяна Бузина (Москва, Россия) ORCID: 0000-0002-8834-251X

Владимир Чехонин (Москва, Россия) ORCID: 0000-0003-4386-7897

Вольфганг Гебель (Дюссельдорф, Германия) SCOPUS: 12766622100

Хелен Херрман (Мельбурн, Австралия) ORCID: 0000-0003-3064-1813

Рой Абрахам Калливаялил (Тирувалла, Индия) ORCID: 0000-0002-1991-3796

Татьяна Ключник (Москва, Россия) ORCID: 0000-0001-5148-3864

Мария Ковязина (Москва, Россия) ORCID: 0000-0002-1795-6645

Марио Май (Неаполь, Италия) ORCID: 0000-0001-8408-0711

Александр Макаров (Москва, Россия) SCOPUS: 35494843600

Елена Молчанова (Бишкек, Кыргызстан) ORCID: 0000-0002-4268-9008

Николай Незнанов (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0001-5618-4206

Николай Бохан (Томск, Россия) ORCID: 0000-0002-1052-855X

Александр Софронов (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0001-6339-0198

Кейтлин Пайк (Нью-Йорк, США) ORCID: 0000-0003-4584-4250

Стефан Прибе (Лондон, Великобритания) ORCID: 0000-0001-9864-3394

Джеффри Рид (Нью-Йорк, США) ORCID: 0000-0002-6572-4785

Анита Рихер-Рёсслер (Базель, Швейцария) ORCID: 0000-0001-6361-8789

Норман Сарториус (Женева, Швейцария) ORCID: 0000-0001-8708-6289

Наотакэ Синфуку (Фукуока, Япония) ORCID: 0000-0002-7390-9077

Сэр Грэхэм Торникрофт (Лондон, Великобритания) ORCID: 0000-0003-0662-0879

Юрий Зинченко (Москва, Россия) ORCID: 0000-0002-9734-1703

Алиса Андрущенко (Москва, Россия) RSCI: 8864-3341

Майя Кулыгина (Москва, Россия) ORCID: 0000-0003-4255-8240

Мария Миткович-Вончина (Белград, Сербия) SCOPUS: 57191430028

Денис Андреев (Москва, Россия) ORCID: 0000-0002-3349-5391

Алексей Павличенко (Москва, Россия) ORCID: 0000-0003-2742-552X

Наталья Семёнова (Москва, Россия) ORCID: 0000-0001-7698-1018

Тимур Сюняков (Ташкент, Узбекистан) ORCID: 0000-0002-4334-1601

Consortium Psychiatricum

Научный рецензируемый медицинский журнал

Научные редакторы

Александр Бердалин (Москва, Россия)

Руслан Сайгитов (Москва, Россия)

Анастасия Островская (Москва, Россия)

Алина Куандык (Астана, Казахстан)

Менеджер редакции

Теона Чантурия (Москва, Россия)

Директор по маркетингу и связям с общественностью

Елена Макова (Москва, Россия)

Издатель

Эко-Вектор

Адрес: 191181, Россия, Санкт-Петербург,

Аптекарский пер., д. 3

Телефон: +7 (812) 648-83-66

E-mail: info@eco-vector.com

Сайт: www.eco-vector.com

Контакты редакции

Почтовый адрес: 117152, Россия,

Москва, Загородное шоссе, д. 2

Телефон: +7 (495) 952-88-33 (доб. 16213)

E-mail: editor@consortium-psy.com

Сайт: www.consortium-psy.com

Индексация

BAK

Scopus

PubMed

PsycInfo

DOAJ Seal

Том 6 Выпуск 1

ISSN 2712-7672 (Print)

ISSN 2713-2919 (Online)

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-78122 от 13 марта 2020 г. Периодичность: 4 раза в год. Дата выхода в свет: 24.03.2025.

Типография: ООО «Медиаколор», 127273, г. Москва, Сигнальный проезд, д. 19. Тираж: 350 экз. Распространяется бесплатно.

© Эко-Вектор, 2025

Статьи журнала публикуются с лицензией Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0). Редакционная коллегия и редакторы не несут ответственности за опубликованные рекламные материалы. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции и издателя. Подписка на печатную версию журнала доступна на www.consortium-psy.com

Содержание

ИССЛЕДОВАНИЕ

Сравнительный анализ липидома и транскриптома мозолистого тела головного мозга при шизофрении и в здоровом состоянии

Мария Осетрова, Ольга Ефимова, Марина Завольскова, Елена Стеколыщикова, Глеб Владимиров, Дмитрий Сенько, Татьяна Журавлева, Анна Морозова, Яна Зоркина, Денис Андреюк, Георгий Костюк, Евгений Николаев, Филипп Хайтович

CP15491

Психометрические свойства и анализ факторной структуры опросника утверждений о самоповреждениях (ISAS) на российской неклинической выборке

Андрей Кибитов, Сергей Потанин, Ольга Ягина, Владимир Бородин, Маргарита Морозова

CP15537

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Генерализованная буллезная фиксированная лекарственная эритема после применения хлордиазепоксида: клинический случай потенциально летального нежелательного явления

Ришабх Сингх, Вайбхав Кумар Судханшу, Мариам Шафик, Маркандай Шарма

CP15563

ПРОТОКОЛ

Мотивы употребления новых психоактивных веществ молодыми людьми в Республике Узбекистан:

протокол качественного исследования

Гузалхон Захидова, Владимир Пикиреня, Тимур Сюняков, Мария Прилуцкая

CP15531

МНЕНИЕ

Диалогическая структура мозга и троичная система психики: нейросемиотика Юрия Лотмана

Марко Санна

CP15606

КОММЕНТАРИЙ

Комментарий к статье «Диалогическая структура мозга и троичная система психики: нейросемиотика Юрия Лотмана»

Алиса Андрющенко

CP15627

Сравнительный анализ липидома и транскриптома мозолистого тела головного мозга при шизофрении и в здоровом состоянии

Comparative analysis of corpus callosum lipidome and transcriptome in schizophrenia and healthy brain

doi: 10.17816/CP15491

Оригинальное исследование

Maria Osetrova¹, Olga Efimova¹,
Marina Zavolskova¹, Elena Stekolschikova¹,
Gleb Vladimirov¹, Dmitry Senko¹,
Tatiana Zhuravleva², Anna Morozova^{3,4},
Yana Zorkina^{3,4}, Denis Andreyuk³,
George Kostyuk^{2,3}, Evgeniy Nikolaev¹,
Philipp Khaitovich¹

¹ Skolkovo Institute of Science and Technology, Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³ Mental-health clinic No. 1 named after N.A. Alexeev, Moscow, Russia

⁴ V. Serbsky National Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Мария Осетрова¹, Ольга Ефимова¹,
Марина Завольскова¹, Елена Стекольщикова¹,
Глеб Владимиров¹, Дмитрий Сенько¹,
Татьяна Журавлева², Анна Морозова^{3,4},
Яна Зоркина^{3,4}, Денис Андреюк³,
Георгий Костюк^{2,3}, Евгений Николаев¹,
Филипп Хайтович¹

¹ АНОО ВО «Сколковский институт науки и технологий», Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

³ ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

ABSTRACT

BACKGROUND: Functional and structural studies of the brain highlight the importance of white matter alterations in schizophrenia. However, molecular studies of the alterations associated with the disease remain insufficient.

AIM: To study the lipidome and transcriptome composition of the corpus callosum in schizophrenia, including analyzing a larger number of biochemical lipid compounds and their spatial distribution in brain sections, and corpus callosum transcriptome data. To integrate the results of molecular approaches to create a comprehensive molecular perspective of the disease.

METHODS: A total of 8 brain tissue samples (4 from healthy controls (HC) + 4 from schizophrenia patients (SZ)) were analyzed using high-performance liquid chromatography with mass spectrometry (HPLC-MS) and RNA sequencing for transcriptome profiling. Additionally, 6 brain tissue samples (3 HC + 3 SZ) were analyzed using matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometric imaging (MALDI-MSI). This approach enabled the characterization of mRNA and lipids in brain tissue samples, and the spatial distribution of selected lipids within brain sections.

RESULTS: The analysis revealed a general trend of reduced lipid levels in the corpus callosum of schizophrenia patients for lipid classes measured by mass spectrometric methods. Specifically, nine lipid classes detected via HPLC-MS showed significant differences in schizophrenia samples, with seven of them having lower median intensity. The results between HPLC-MS and MALDI-MSI were highly concordant. Transcriptome analysis identified 1,202 differentially expressed genes, clustered into four functional modules, one of which was associated with lipid metabolism.

CONCLUSION: We identified a series of lipidome and transcriptome alterations in the corpus callosum of schizophrenia patients that were internally consistent and aligned well with previous findings on white matter lipidome changes in schizophrenia. These results add to the existing scope of molecular alterations associated with schizophrenia, shedding light on the biological processes potentially involved in its pathogenesis.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Функциональные и структурные исследования мозга свидетельствуют о важной роли изменений белого вещества при шизофрении. Однако исследований молекулярных изменений в белом веществе, связанных с заболеванием, недостаточно.

ЦЕЛЬ: Изучить липидомный и транскриптомный составы мозолистого тела головного мозга при шизофрении и в норме, включая анализ большего числа биохимических классов липидных соединений и их пространственного распределения в срезах мозга, с помощью данных транскриптома. Объединить результаты различных молекулярных подходов для создания комплексной молекулярной картины заболевания.

МЕТОДЫ: Исследовали 8 образцов мозговой ткани (4 от здоровой контрольной группы (КГ) и 4 от больных шизофренией (Ш)) с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС) и секвенирования транскриптома. Дополнительно 6 образцов мозговой ткани (3 КГ и 3 Ш) проанализировали с помощью масс-спектрометрической визуализации с использованием матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (МАЛДИ-МС). Это позволило выявить относительное количество мРНК и липидов в образцах мозговой ткани, а также определить пространственное распределение некоторых липидов в срезах мозга.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Исследование на основании данных масс-спектрометрических методов выявило общую тенденцию к относительно более низкому количеству липидов в мозолистом теле при шизофрении. Измерение количества липидов в образцах мозговой ткани пациентов с шизофренией с помощью ВЭЖХ-МС показало различия в уровнях липидов всех 9 классов. Кроме того, 7 из них имели относительно более низкую медианную интенсивность. Результаты методов ВЭЖХ-МС и МАЛДИ-МС продемонстрировали высокую степень соответствия. Анализ транскриптома определил 1202 дифференциально экспрессируемых гена. Они составляют 4 функциональных модуля, один из которых связан с метаболизмом липидов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Мы обнаружили в мозолистом теле головного мозга пациентов с шизофренией ряд изменений липидома и транскриптома, которые внутренне консистентны, а также хорошо согласуются с предыдущими выводами о липидоме белого вещества при шизофрении и дополняют их. Полученные в исследовании данные указывают на биологические процессы, которые могут претерпевать изменения во время развития патологии, и расширяют знания о существующем спектре молекулярных изменений, связанных с шизофренией.

Keywords: *schizophrenia; lipidomics; transcriptomics; mass spectrometry; corpus callosum*

Ключевые слова: *шизофрения; липидом; транскриптом; масс-спектрометрия; мозолистое тело*

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения — это многофакторное распространенное психическое расстройство, затрагивающее миллионы людей во всем мире. Шизофрения характеризуется целым рядом симптомов, в том числе бредом, галлюцинациями, дезорганизованной речью и поведением, а также когнитивными нарушениями. Несмотря на обширные исследования, причины развития шизофрении и ее молекулярная основа остаются недостаточно изученными. Тем не менее новые данные свидетельствуют о том, что это расстройство может быть связано с изменениями в метаболизме липидов на молекулярном уровне [1, 2]. Аналогично характерны различия в профиле транскриптом между головным мозгом при шизофрении и здоровым головным мозгом [3], которые отражают системные изменения в молекулярном составе головного мозга при патологическом состоянии [4, 5].

Липидом — это полный набор липидов, присутствующих в определенной клетке или ткани. Липиды являются важнейшими компонентами клеточных мембран и играют значимую роль в широком спектре физиологических процессов, включая накопление энергии, передачу сигналов и транспорт через мембраны [6]. Недавние исследования выявили изменения нескольких классов липидов в липидоме мозолистого тела, связанные с шизофренией, среди которых изменения, касающиеся фосфолипидов и сфинголипидов [7, 8]. Наряду с этим известно, что аномалии мозолистого тела (уменьшение размера, изменение формы и потеря топологии) часто встречаются у людей с шизофренией [4, 5].

Механизмы, обуславливающие эти изменения в липидном обмене, понятны не до конца, но было предложено несколько гипотез [9–11]. По одной из версий, изменения в липидном обмене могут нарушать целостность клеточных мембран, что приводит к дисфункции нейронов и когнитивным нарушениям [12]. Согласно другой гипотезе, при шизофрении могут нарушаться сигнальные пути, участвующие в нейротрансмиссии, что вызывает аномальную нейронную активность и развитие шизофрении [13]. Понимание связанных с шизофренией изменений в липидоме может дать новое представление о механизмах, лежащих в основе этого расстройства. Также это может способствовать разработке новых диагностических методов. Например, профилирование липидома крови

возможно использовать для выявления биомаркеров, помогающих обнаруживать и диагностировать шизофрению на раннем этапе [14]. Широко распространенным методом исследования липидома является высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС). Данный метод позволяет идентифицировать большое количество соединений в рамках одного анализа. Однако в процессе подготовки образцов ткани гомогенизируют, в результате чего утрачивается уникальная пространственная информация. На решение этой проблемы направлены возможности метода масс-спектрометрической визуализации с использованием матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (МАЛДИ-МС) (matrix-assisted laser desorption ionization mass spectrometric imaging, MALDI-MSI). Таким образом, метод ВЭЖХ-МС в сочетании с МАЛДИ-МС обеспечивает получение информации с достоверными сигнальными аннотациями и высоким пространственным разрешением, что помогает создать целостную картину структуры липидома мозга.

Предыдущие исследования с участием пациентов с шизофренией, посвященные изучению различий в составе транскриптом головного мозга и уровней экспрессии отдельных групп генов, были сосредоточены в основном на корковых областях [3, 15, 16], в то время как участки белого вещества остаются недостаточно изученными. Более того, количество исследований, в которых одновременно анализируются липидомы и транскриптомы в одних и тех же образцах ткани в контексте белого вещества при шизофрении, очень ограничено [7], и ни одно из этих исследований не включает в себя пространственную информацию. В совокупности это отражает пробел в знаниях относительно комплексного изучения липидома белого вещества мозга, особенно с учетом мультиомического подхода.

Цель настоящей работы — изучить липидомный и транскриптомный составы мозолистого тела в норме и при шизофрении, включая анализ большего числа биохимических классов липидных соединений и пространственный анализ распределения этих соединений в участках головного мозга, подкрепленный анализом данных транскриптома мозолистого тела, и интегрировать результаты различных молекулярных подходов к анализу для создания комплексной молекулярной картины заболевания.

МЕТОДЫ

Образцы тканей

Были получены образцы 14 замороженных срезов мозолистого тела человека, полученных у 7 здоровых контрольных субъектов (ЗК) и 7 пациентов с шизофренией (Ш). Из каждой группы по 4 образца (ЗК: 2 мужчины 34 и 62 лет, 2 женщины 34 и 61 года; Ш: 2 мужчины 36 и 74 лет, 2 женщины 57 и 62 лет) были использованы для анализов методами ВЭЖХ-МС и секвенирования РНК. Кроме того, из каждой группы по 3 образца (ЗК: 2 мужчины 58 и 60 лет, 1 женщина 60 лет; Ш: 2 мужчины 69 и 57 лет, 1 женщина 62 лет) были отобраны для анализа методом МАЛДИ-МС. Демографические данные доноров посмертных образцов ткани мозга и номер целостности рибонуклеиновой кислоты (РНК) в образцах (RIN¹) представлены в табл. S1 в Приложении.

Посмертные образцы головного мозга человека были предоставлены биобанком контрактной исследовательской организации «Национальный БиоСервис» (Санкт-Петербург, Россия). Ни у одного из ЗК в анамнезе не было психиатрических или нейродегенеративных заболеваний и при патологоанатомическом исследовании не было выявлено грубых анатомических отклонений. Донорам головного мозга был поставлен диагноз «шизофрения» в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра врачами-психиатрами во время стационарного лечения в ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия). Смерть у всех субъектов наступила внезапно, без длительного состояния агонии. Были получены секции посмертных образцов головного мозга всех субъектов, секции были помещены в алюминиевые блоки и заморожены на сухом льду. Транспортировку образцов осуществляли на сухом льду, а длительное хранение — в морозильных камерах при температуре -80°C . Образцы не размораживали и не нагревали. Для масс-спектрометрической визуализации образцы массой 300 мг вырезали с использованием стерильных и охлажденных скальпелей, пинцетов и пробирок. Эти образцы быстро замораживали и хранили в низкотемпературной морозильной камере при -80°C до дальнейшего анализа.

Приготовление образцов тканей

Срезы образцов головного мозга проводил нейрoанатом в соответствии с «Атласом головного мозга человека» (The Atlas of the Human Brain) [17] с помощью микротомы для замороженной ткани Leica CM1950 (Leica Biosystems, Китай). Срезы выполняли при температуре камеры -18°C , температуре образца -15°C . Толщина срезов была установлена на уровне 20 мкм. Срезы помещали на предметное стекло с покрытием оксидом индия-олова (Indium tin oxide, ITO) без адгезивной среды (Hudson Surface Technology, Bruker Glass Slides for MALDI imaging (pn 237001), Республика Корея) и прикрепляли к стеклу путем оттаивания. Затем секции помещали в эксикатор на 90 минут. Воздух из эксикатора удаляли с помощью мембранного насоса MEMVAK 2x1 до уровня давления 30 мбар при комнатной температуре. Раствор α -циано-4-гидроксикоричной кислоты (Sigma-Aldrich, США) с концентрацией 5 мг/мл в смеси 50/50 вода/ацетонитрил с 0,1% трифторуксусной кислотой (Sigma-Aldrich, TFA, США) разбавляли в 2 раза. Разбавленный раствор распыляли с помощью аэрографа Iwata Micron CM-B2 (Anest Iwata, Япония) в течение 2 секунд и оставляли для высушивания в течение 2,5 минуты. Эту процедуру повторяли 20 раз.

Библиотека РНК и оценка данных секвенирования

Получение данных о РНК, оборудование, реактивы и процедуры обработки подробно описаны в [18]. В кратком виде информация следующая. Библиотеки для секвенирования были получены в соответствии с протоколом отбора РНК с использованием полиаденилирования (poly-A selection) и секвенированы на платформе Illumina HiSeq 4000. Исходные данные были отфильтрованы для удаления низкокачественных считываний и любых адаптерных последовательностей, картированы и выровнены с эталонным геномом человека GRCh38. Данные, представленные в транскриптах на миллион (TPM), были дополнительно лог-преобразованы и нормализованы.

Модули, объединяющие функционально схожие транскрипты, были определены с использованием

¹ RIN — это показатель, оценивающий качество и целостность РНК в образцах; значения RIN варьируются от 1 до 10: 10 означает высококачественную, неповрежденную РНК; 7–9 — высокое качество с незначительными повреждениями; 4–6 — умеренное качество с заметной деградацией; 1–3 — сильно деградированная РНК, непригодная для анализа. RIN позволяет исследователям убедиться в том, что образцы РНК пригодны для дальнейших экспериментов.

алгоритмов, основанных на сетях HumanBase [19], которые предсказывают взаимодействия генов на основе больших наборов данных по различным типам тканей и регионам головного мозга, охватывающих более 14 тыс. публикаций. Полученный в данной работе список дифференциально экспрессированных генов при шизофрении был оценен на предмет достоверности соответствия каждой из 144 функций, имеющихся в базе данных. В качестве референтной ткани для функционального анализа было взято мозолистое тело (corpus callosum). Функциональные модули определяли с помощью программного обеспечения на основе алгоритма определения сообществ из предоставленного списка генов и выбранной соответствующей ткани (головной мозг). Гены в кластере имеют общих локальных сетевых соседей и вместе образуют целостный, специфический функциональный модуль.

Выделение липидов

Перед экстракцией липидов кусочки ткани (10–15 мг) переносили в предварительно охлажденные ударопрочные пробирки Precellys объемом 2 мл (Bertin Technologies). В буферный раствор для экстракции (MeOH:MTBE, 1:3, об/об) добавляли следующие стандарты липидов для достижения концентрации 0,5 мкг/мл: TAG (15:0/18:1-d7/15:0, Avanti Lipids, 791648C), DAG (15:0/18:1-d7, Avanti Lipids, 791647C), Cer (d18:1-d7/15:0, Avanti Lipids, 860681), LPC (18:1-d7, Avanti Lipids, 791643C), PG (15:0/18:1-d7, Avanti Lipids, 791615C), PC (15:0/18:1-d7, Avanti Lipids, 791637C), PE (15:0/18:1-d7, Avanti Lipids, 791638C). Буферный раствор готовили один раз, хранили при –20 °C и использовали для всех образцов в серии. Перед подготовкой образцов их порядок в серии меняли случайным образом. Холостые образцы, представляющие собой пустые пробирки без ткани головного мозга, также обрабатывали после биологических образцов. Для выделения липидов в каждую пробирку добавляли 1 мл буферного раствора, после чего гомогенизировали ткани с помощью гомогенизатора Precellys Evolution (Bertin Technologies). Затем образцы встряхивали на орбитальном шейкере (30 минут, 4 °C) и обрабатывали в ультразвуковой ванне (10 минут, 0 °C). Далее суспензию переносили в новую пробирку (2 мл) и добавляли 700 мкл смеси H₂O : MeOH (3 : 1, об/об). Полученную смесь встряхивали на орбитальном

шейкере (5 минут, 4 °C) и центрифугировали (11 500 g, 10 минут, 4 °C). После центрифугирования 540 мкл верхней фазы, содержащей гидрофобные соединения (липиды), собирали, переносили в новую пробирку объемом 1,5 мл и удаляли органический растворитель с помощью роторного испарителя (Thermo Scientific SpeedVac) при температуре окружающей среды. Полученные сухие образцы липидов хранили при температуре –80 °C.

Анализ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией

Для восстановления сухой фракции липидов к каждому образцу добавляли 200 мкл предварительно охлажденной (0 °C) смеси ацетонитрил : изопропанол (7 : 3, об/об). Образцы встряхивали на орбитальном шейкере (10 минут, 4 °C), затем инкубировали в ультразвуковой ванне (10 минут, 0 °C) и центрифугировали (11 500 g, 10 минут, 4 °C). Для подготовки образцов контроля качества объединяли по 5 мкл каждого образца. Перед масс-спектрометрическим анализом 25 мкл каждого образца переносили в пробирку объемом 200 мкл и разбавляли смесью ацетонитрил : изопропанол (7 : 3, об/об) в соотношении 1 : 15 для измерений с положительной полярностью и без разбавления для измерений с отрицательной полярностью. Контрольные образцы вводили в начале масс-спектрометрического анализа для кондиционирования колонки, а затем после каждого 12-го образца в серии.

Анализ проводили с помощью масс-спектрометра Bruker Impact II Quadrupole Time of Flight (QTOF) (Bruker Daltonics, Бремен, Германия) в сочетании с хроматографической системой Waters Acquity HPLC (Waters, Манчестер, Великобритания) по методу, адаптированному из [20]. Хроматографическое разделение выполняли на обращенно-фазовой колонке ACQUITY HPLC VEN C8 (2,1×100 мм, 1,7 мкм, Waters Co., Милфорд, Массачусетс, США) с предколонкой Vanguard с тем же сорбентом. Температуру колонки поддерживали на уровне 60 °C. Объем пробы составлял 3 мкл. Мобильная фаза А состояла из 10 мМ ацетата аммония в воде с 0,1% муравьиной кислоты, а мобильная фаза В — из 10 мМ ацетата аммония в смеси ацетонитрил : изопропанол (7 : 3, об/об) с 0,1% муравьиной кислоты. Скорость потока была

установлена на 0,4 мл/мин в следующем градиенте элюирования: 1 минута — 55% В, 3 минуты — линейный градиент от 55 до 80% В, 8 минут — линейный градиент от 80 до 85% В, 3 минуты — линейный градиент от 85 до 100% В. Состав фазы выдерживали на уровне 100% В в течение 4,5 минуты, после чего колонку повторно кондиционировали на уровне 55% В в течение 4,5 минуты. Масс-спектрометрическое детектирование выполняли в режиме полного сканирования положительных и отрицательных ионов отдельно в диапазоне 50–1200 m/z . Настройки источника при положительной полярности были следующими: напряжение на капилляре — 4000 В, распылитель — 2 бар, сухой газ — 6,0 л/мин, температура сухого воздуха — 180 °С. Настройки масс-спектрометрии при отрицательной полярности были следующими: капиллярное напряжение — 4000 В, распылитель — 2 бар, сухой газ — 6,0 л/мин, температура сухого воздуха — 200 °С. При каждом цикле инъекции вводили калибровочный раствор аммония формата.

Для оценки молекулярной структуры липидов проводили фрагментацию по заранее выбранным значениям m/z . При сохранении условий хроматографического разделения масс-спектры получали с использованием гибридного прибора Q Exactive в режиме зависимости от данных (DDA), отдельно регистрируя спектры в положительном и отрицательном режимах. В каждом режиме результирующие спектры были получены путем усреднения трех спектров фрагментации при различных энергиях столкновения. Масс-спектрометр Q Exactive, оснащенный подогреваемым источником ионизации электроспреем производства компании Thermo Fisher Scientific (США), имел следующие параметры настройки: температура капилляра — 320 °С, температура нагревателя вспомогательного газа — 350 °С, напряжение на капилляре — 4,5 кВ (–3,5 кВ), уровень RF S-линзы — 60, скорость потока защитного газа (N_2) — 45 условных единиц (УЕ), расход вспомогательного газа (N_2) — 20 УЕ, расход продувочного газа (N_2) — 4 УЕ. Рабочие параметры масс-спектрометра в режиме полного сканирования были настроены следующим образом: разрешение — 70 000 при m/z 200; автоматическая регулировка усиления (AGC target) — $5e5$; максимальное время инъекции (IT) — 50 мс; диапазон сканирования — от 200 до 2000 Да. В режиме DDA: разрешение — 17 500

при m/z 200; AGC — $2e4$; IT — 100 мс; окно выделения масс — 1,2 Да; ширина окна времени удерживания — ожидаемое время \pm 1 минута; ступенчатая нормированная энергия столкновения — 15, 25, 30%; динамическое исключение — 12 с; включение — включено; допуски на настройку — 10 ppm. Спектры регистрировали в профиле режиме.

Обработка данных методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией

После процесса регистрации файлы исходных данных Bruker (файлы в формате .d) были подвергнуты автоматической внутренней калибровке и калибровке блокировки масс, а затем были преобразованы в файлы в формате mzXML с помощью специализированного скрипта DataAnalysis компании Bruker (версия 4.3). Потом файлы mzXML были импортированы в программу XCMS с помощью пакета xcms программного обеспечения R версии 3.8.2. Масс-спектрометрические пики, ошибочно дублированные в ходе процедуры объединения пиков XCMS, идентифицировали с использованием порога массы 10 ppm в пределах секундной разницы во времени удерживания. Пики, обнаруженные в течение первой минуты прогона (время удерживания <1 минуты) и после времени удерживания (18,3 минуты), исключали из дальнейшего анализа. Для вменения недостающих значений использовали процедуру «заполнения пиков» (fillpeaks), предоставленную в пакете xcms. Значения интенсивности липидов, отсутствующие после процедуры fillpeaks, вменяли методом случайной выборки из нормального распределения со средним значением, равным медиане минимальных значений интенсивности обнаруженных липидных пиков, и стандартным отклонением, равным 16-му процентилю этого распределения.

Файлы в формате .raw были преобразованы в файлы в формате .abf с помощью ABF-конвертера. После этого файлы обрабатывали с помощью программы MS-DIAL (версия 4.90) отдельно для положительного и отрицательного режимов. Параметры обработки были установлены следующим образом: максимальный допустимый диапазон для MS1 — 0,05, минимальная высота пика — 10 000, ширина окна масс — 0,05. Остальные параметры были сохранены как значения по умолчанию и оставались неизменными.

Для аннотации липидов использовали внутреннюю базу данных липидов, основанную на предыдущих исследованиях головного мозга и включающую 34 класса липидов (PC, PC-O, PE, PE-O, PE-P, PS, PA, PG, BMP, PI, LPC, LPE, LPC-O, LPE-O, LPS, LPA, LPG, AHexCer, Cer, HexCer, SHexCer, SM, ST, CE, TAG, DAG, MAG, MGDG, DGDG, MGDG-O, DGDG-O, FFA, CAR, NAE). Полученные базы данных площадей липидных соединений экспортировали и обрабатывали в программном обеспечении R. Полярности объединяли, и дубликаты липидов между двумя полярностями фильтровали по совпадению времени удерживания и точной массе. Аннотации, полученные с помощью прибора Q Exactive, были согласованы с пиками в QTOF-анализе на основе времени удерживания и отношения m/z .

Для обеспечения высокого качества аннотированных пиков, учета химических шумов экстракции и технической вариативности к полученному списку мишеней применяли процедуры фильтрации. Во-первых, использовали фильтр холостых образцов: для дальнейшего анализа отбирали только те признаки, средняя интенсивность которых была как минимум в 2 раза выше, чем в холостых образцах. Во-вторых, применялся дисперсионный фильтр: для каждого пика рассчитывали коэффициент вариации по образцам контроля качества и отбирали только те пики, у которых медианный коэффициент вариации (CV) был ниже 0,25.

Далее интенсивность для всех липидов преобразовывали в \log_{10} и нормировали на медианное значение стандартов в образце и влажную массу образца. Для нормализации влажную массу и стандартные интенсивности преобразовывали в \log_{10} , затем вычитали разницу между значениями образцов и средним значением параметра. Полученные значения интенсивности липидов дополнительно нормализовали с использованием среднего значения интенсивности для данного липида, рассчитанного в индивидуальном головном мозге, для корректировки межиндивидуальной вариативности.

Анализ методом матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации

Сбор данных методом МАЛДИ-МС, оборудование, реактивы и процедуры обработки и аннотации пиков описаны в [21]. В кратком виде информация

следующая. МАЛДИ-визуализацию проводили с применением модифицированного масс-спектрометра Thermo Scientific Q Exactive Orbitrap, оснащенного лазером Nd:YAG с длиной волны 355 нм. Для получения изображений контролировали область ткани и размер шага раstra путем программного обеспечения SpectroGlyph, регистрировались спектры с интервалом 40 мкм в обоих измерениях. Ионные изображения были получены с использованием исходных данных и координатных файлов с помощью программного обеспечения Image Insight. Необработанные масс-спектры конвертировали в файлы форматов *.ibd и *.imzML с нулевым порогом фонового шума, а дальнейшую обработку выполняли посредством программного обеспечения Cardinal 2.8.0, пакета R для анализа данных масс-спектрометрической визуализации. При анализе изображений дубликаты координат удаляли, а интенсивность пиков нормировалась по общему ионному току. Для отбора пиков использовали пороговое значение отношения сигнал/шум, равное трем. Спектры выравнивали по среднему спектру, а пики, присутствующие менее чем в 7% спектров, исключали.

Пики от поверхности стекла и неинформативные участки спектра были удалены. Область образца разделяли с помощью пространственного алгоритма k-среднее для разделения тканей и областей без образца. Кластеры формировали в ручном режиме и сохраняли только пики, средняя интенсивность которых в 1,5 раза превышала среднюю интенсивность в тканевом кластере. Наконец, все спектры выравнивали по спектру с наибольшим количеством обнаруженных пиков.

Пики аннотировали как виды липидов на основании отношения массы к заряду для них, а порог разницы масс между полученными и целевыми значениями был установлен на уровне 20 ppm. Для случаев множественных совпадений руководствовались правилами, описанными в [21].

Статистический анализ

Интенсивность липидов преобразовывали в \log_{10} и для дальнейшего анализа рассчитывали среднее значение по всем индивидуумам в группе. Затем вычисляли разницу между средними значениями пиков в двух группах и анализировали данные с использованием одновыборочного t-критерия Стьюдента, чтобы

проверить, отличается ли полученное распределение средних интенсивностей пиков от нуля. Применяли поправку Беньямини–Хохберга для множественной проверки гипотез. Анализ и визуализацию данных проводили с помощью пакетов программного обеспечения R (Ggplot2, MixOmics и других стандартных пакетов R).

Чтобы сравнить наш набор данных с ранее опубликованными данными об изменениях липидом в мозолистом теле при шизофрении [7], к исходным изменениям интенсивности липидов применяли преобразование \log_2 . Липидные соединения сопоставляли в ручном режиме на основании аннотации (данные ВЭЖХ-МС) или точной массы (МАЛДИ) по отношению к общим аддуктам. Для сравнения с данными МАЛДИ все обнаруженные значения m/z округляли до двух десятичных знаков, и в анализ включались только липиды, точно совпадающие по массе. Для сравнения данных ВЭЖХ-МС для каждого класса рассчитывали среднюю кратность изменений. В анализе использовали только классы липидов, содержащие более 3 липидов. Затем на основе \log_2 -преобразованных изменений липидных соединений, совпадающих между наборами данных, рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона.

Различия в распределении липидов по участкам мозолистого тела оценивали с помощью коэффициента дисперсии (CoV). Коэффициенты для групп контроля и шизофрении рассчитывали для масс, аннотированных с использованием ВЭЖХ-МС, как отношение стандартного отклонения к среднему значению для каждой массы. Различия CoV для двух групп проверяли с помощью знакового рангового критерия Уилкоксона.

Этическая экспертиза

Данные, предоставленные для образцов мозга, полученных из «Национального БиоСервиса», не содержали какой-либо личной информации или какой-либо другой информации, которая позволяла бы идентифицировать доноров. Информированное согласие на использование биоматериала в исследовательских целях было получено от индивидуумов или от их ближайших родственников в соответствующих клинических организациях, предоставивших образцы

«Национальному БиоСервису» в соответствии с международными правилами².

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы изучили изменения в составе липидома белого вещества у пациентов с шизофренией (Ш) и здоровых контрольных субъектов (ЗК) с помощью методов ВЭЖХ-МС и МАЛДИ-МС (см. табл. S1 в Приложении). При использовании этих методов было обнаружено 384 и 165 признаков липидов для ВЭЖХ-МС и МАЛДИ соответственно (рис. 1; см. табл. S2, S3 в Приложении). Кроме того, мы измерили изменения экспрессии РНК в той же области головного мозга, связанной с шизофренией, что позволило оценить 14 254 гена, экспрессированных в мозолистом теле (см. рис. 1).

Для каждого из 20 классов липидов, обнаруженных с помощью ВЭЖХ-МС, мы рассчитали средние значения интенсивности для групп Ш и ЗК и использовали одновыборочный t-критерий Стьюдента для сравнения различий между группами с нулем, чтобы оценить различия на уровне классов, характерные для шизофрении (рис. 2A). Для двух классов липидов, таких как диацилглицерины (DG) и свободные жирные кислоты (FA), в образцах, полученных при

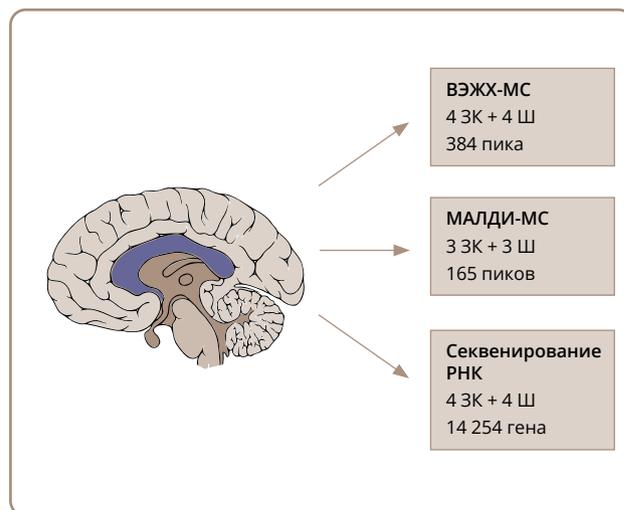


Рисунок 1. Дизайн эксперимента.

Примечание: Были приготовлены срезы мозолистого тела, и эти образцы были использованы для 3 типов измерений: высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС), масс-спектрометрической визуализации с использованием матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (МАЛДИ-МС) и секвенирования РНК (RNAseq). Представлено количество признаков, обнаруженных при каждом типе анализа. ЗК — здоровые контрольные субъекты; Ш — пациенты с шизофренией.

Источник: Осетрова и соавт., 2025.

² National BioService, LLC.

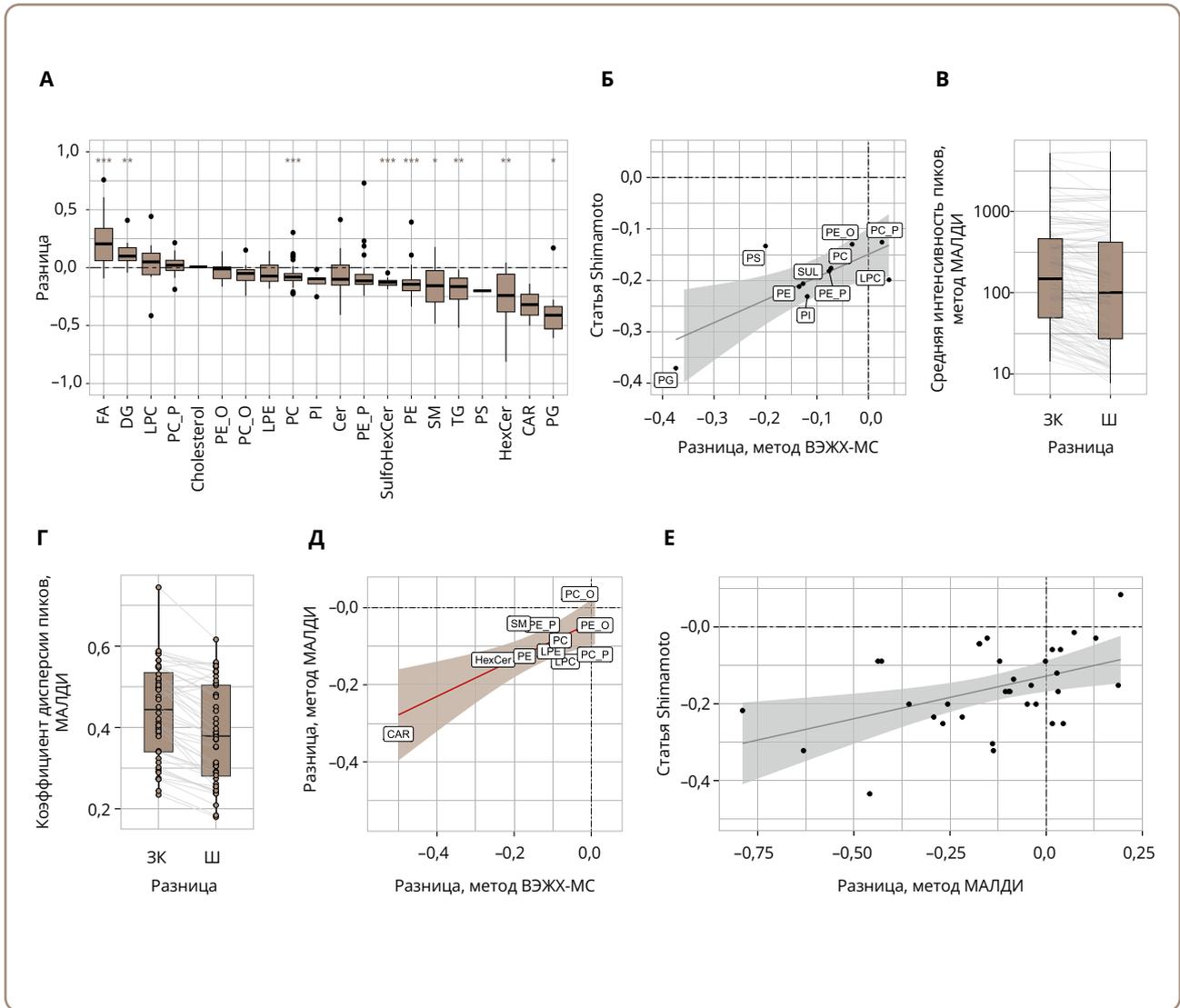


Рисунок 2. Связанные с шизофренией изменения липидома в мозолистом теле у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми контрольными субъектами.

Примечание: (А) Ящичковая диаграмма, отражающая различия в интенсивности липидов между пациентами с шизофренией (Ш) и здоровыми контрольными субъектами (ЗК) для каждого класса липидов, измеренные методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС). Звездочки отражают статистическую значимость различий, оцененную с помощью одновыборочного t-критерия Стьюдента для различий между группами по сравнению с нулем для каждого класса (***) $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$; значения p скорректированы с учетом множественной проверки гипотез). Положительные значения означают более высокий уровень в группе шизофрении. (Б) Корреляция средних различий для каждого класса липидов с результатами ранее опубликованной работы Shimamoto и соавт. [7] по липидома мозолистого тела при шизофрении. Корреляция рассчитана на основе общих 10 классов липидов, измеренных в двух работах. (В) Ящичковая диаграмма распределения интенсивности пиков при использовании метода масс-спектрометрической визуализации с использованием матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (МАЛДИ-МС). Каждая линия соединяет один и тот же пик в двух группах образцов. Для оценки того, отличается ли распределение различий между средними значениями пиков в двух группах статистически значимо от нуля, использовали одновыборочный t-критерий Стьюдента ($p=0,0013$). (Г) Ящичковая диаграмма, показывающая коэффициенты дисперсии при использовании метода масс-спектрометрической визуализации с использованием матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (МАЛДИ-МС). Статистическую значимость различий между коэффициентами дисперсии оценивали с помощью знакового рангового критерия Уилкоксона ($p < 4e-10$). Линии соединяют те же интенсивности липидов, усредненные по разным группам. (Д) Корреляция средних различий для каждого класса липидов для двух методик измерений (ВЭЖХ-МС, МАЛДИ-МС). (Е) Корреляция результатов МАЛДИ-визуализации с [7]. Построение пиков основано на сопоставлении масс, одна точка означает один совпадающий пик.

Прямые линейной регрессии на графиках Б, Д и Е проведены с ДИ=95% по заштрихованным областям, демонстрируя, что все представленные корреляции статистически значимы и положительны. Полные названия классов липидов приведены в списке сокращений в Приложении 1. Границы ящичков на диаграммах представляют собой 25- и 75-ные процентиля, линии — разброс, а статистические выбросы обозначены точками.

Источник: Осетрова и соавт., 2025.

шизофрении, было обнаружено значимое повышение уровня. Напротив, уровни большинства классов липидов (7 классов) были значимо ниже в образцах при шизофрении по сравнению с ЗК. Среди них были фосфатидилхолины (PC) и фосфатидилэтаноламины (PE), основные компоненты клеточных мембран; сфингомиелины (SM), гексосилкерамиды (HexCer) и сульфогексосилкерамиды (SulfoHexCer), ранее установленные как компоненты миелиновой оболочки; триацилглицериды (TG), используемые в качестве субстрата для хранения липидов; фосфатидилглицерины (PG), синтезирующиеся в митохондриях (см. рис. 2А). Продемонстрированные различия на уровне классов липидов хорошо согласуются с ранее сообщавшимися изменениями липидома в мозолистом теле, связанными с шизофренией [7], с R Пирсона = 0,74 ($p=0,0142$), как определено на основе общих 10 классов липидов, измеренных в двух работах (см. рис. 2Б).

Результаты МАЛДИ-визуализации были аналогичными со статистически значимым снижением средней интенсивности пиков, что было оценено с помощью одновыборочного t -критерия Стьюдента для распределения различий между средними значениями всех пиков для двух групп ($p=0,0013$) (см. рис. 2В). Кроме того, коэффициент дисперсии по всем пикселям МАЛДИ, рассчитанный для интенсивности каждого пика, значимо отличается между группами Ш и ЗК (знаковый ранговый критерий Уилкоксона, $p < 4e-10$) (см. рис. 2Г). Для подмножества пиков, совпадающих с результатами ВЭЖХ-МС, продемонстрирована высокая степень согласованности результатов двух масс-спектрометрических методик с $R=0,77$ и $p=0,0061$ (см. рис. 2Д). При расчете без учета наиболее отличающегося класса, карнитинов, корреляция оставалась положительной, но не была статистически значимой ($R=0,29$; $p=0,42$). Наконец, пики МАЛДИ, сопоставленные с данными Shimamoto и соавт. [8], статистически значимо положительно коррелировали между двумя наборами данных с $R=0,46$ и $p=0,0066$ (см. рис. 2Е).

Анализ 14 254 транскриптов в образцах мозолистого тела выявил 1202 (8,4%) дифференциально экспрессированных гена между группами Ш и ЗК (см. табл. S4 в Приложении). Из анализа были исключены 20 генов из 1202 по причине отсутствия информации о них в базе данных HumanBase. В результате были идентифицированы 4 функциональных модуля, в которые вошли 492 из обнаруженных генов (рис. 3; см. табл. S5

в Приложении). Основные клеточные функции модуля М1: цитоплазматическая трансляция, трансляция, процесс биосинтеза пептидов, процесс биосинтеза амидов, процесс метаболизма пептидов; модуля М2: отрицательная регуляция внешнего сигнального пути апоптоза посредством рецепторов домена смерти, регуляция внешнего сигнального пути апоптоза посредством рецепторов домена смерти, регуляция внешнего сигнального пути апоптоза, внешний сигнальный путь апоптоза посредством рецепторов домена смерти, отрицательная регуляция внешнего сигнального пути апоптоза; модуля М3: миграция эпителиальных клеток, миграция в тканях, миграция в эпителии, миграция клеток амебоидного типа, регуляция морфогенеза клеток; модуля М4: процесс биосинтеза жирных кислот, процесс биосинтеза монокарбоновых кислот, трансмембранный транспорт хлоридов, процесс биосинтеза низкомолекулярных соединений, поддержка фоторецепторных клеток.

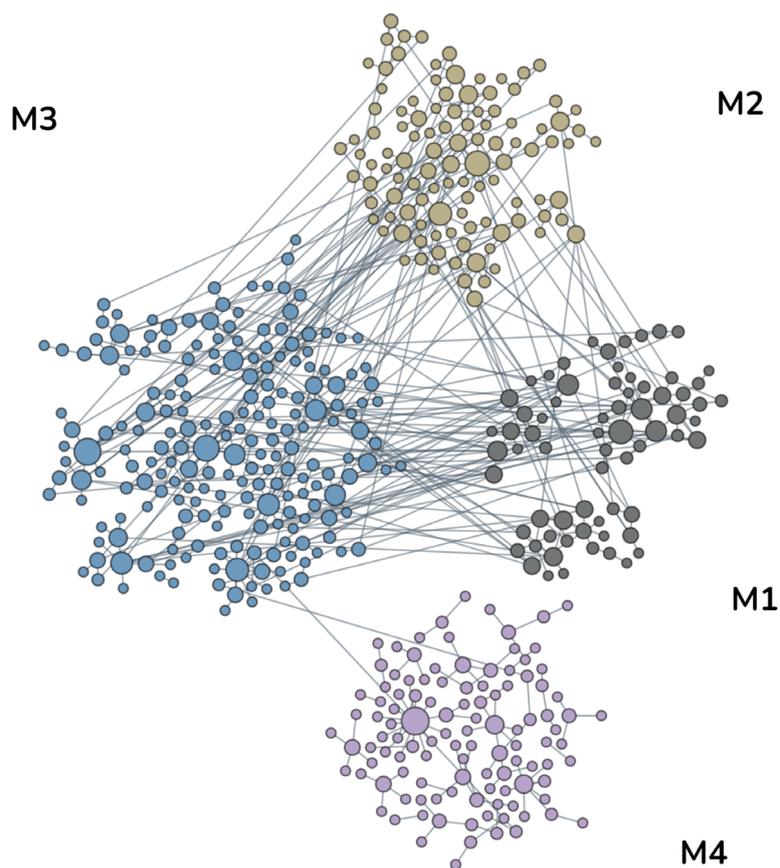
ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты

Анализ изменений липидного состава мозолистого тела головного мозга у пациентов с шизофренией, выявленных с помощью двух масс-спектрометрических методов, обнаружил тенденцию к общему снижению уровня липидов для наиболее распространенных классов и согласованность между методами и исследованиями. Среди классов липидов с наиболее заметными различиями были классы, для которых ранее была установлена ассоциация с формированием миелиновой оболочки. Анализ пространственного распределения липидов по срезам мозолистого тела продемонстрировал более однородное распределение в образцах, взятых у пациентов с шизофренией. Функциональный анализ генов также выявил модуль, связанный с липидным обменом.

Ограничения

Одним из основных ограничений нашего исследования является небольшой размер выборки, особенно с учетом высокой гетерогенности заболевания. Кроме того, дизайн нашего исследования не исключает возможного влияния искажающих результат переменных, таких как прием антипсихотических препаратов, на липидный состав белого вещества головного мозга. Тем не менее исследование показало



Модуль	Главные 5 терминов	Гены	Термины
● M1	Цитоплазматическая трансляция; трансляция; процесс биосинтеза пептидов; процесс биосинтеза амидов; процесс метаболизма пептидов	69	54
● M2	Отрицательная регуляция внешнего сигнального пути апоптоза посредством рецепторов домена смерти; регуляция внешнего сигнального пути апоптоза посредством рецепторов домена смерти; регуляция внешнего сигнального пути апоптоза; внешний сигнальный путь апоптоза посредством рецепторов домена смерти; отрицательная регуляция внешнего сигнального пути апоптоза	108	75
● M3	Миграция эпителиальных клеток; миграция в тканях; миграция в эпителии; миграция клеток амебoidalного типа; регуляция морфогенеза клеток	203	120
● M4	Процесс биосинтеза жирных кислот; процесс биосинтеза монокарбоновых кислот; трансмембранный транспорт хлоридов; процесс биосинтеза низкомолекулярных соединений; поддержка фоторецепторных клеток	112	39

Рисунок 3. Модули генов в мозолистом теле с дифференциальной экспрессией между группой пациентов с шизофренией и здоровыми контрольными субъектами.

Примечание: Одна точка обозначает один ген, окрашенный в соответствии с модулем, ребра представляют функциональную связь между двумя генами, размер точек отражает количество ребер. Пять наиболее статистически значимых функциональных терминов для каждого модуля представлены в таблице.

Источник: Осетрова и соавт., 2025.

статистически значимую корреляцию между двумя независимыми масс-спектрометрическими экспериментами в разных подвыборках, а также корреляцию с ранее опубликованными данными, полученными при изучении большей выборки субъектов. Более того, даже с учетом возможного шума при измерении и аннотировании отдельных липидов результаты на уровне классов липидов являются согласованными и воспроизводимыми. Еще одно ограничение статьи касается статистического анализа. При использовании непарных методов сравнения для определения разницы средних уровней липидов и их CoV между группами не было получено статистически значимых различий ($p > 0,05$ для двухвыборочного t-критерия Стьюдента и критерия Манна-Уитни). С одной стороны, это может быть связано с малой величиной эффекта, с другой стороны, причина может заключаться в том, что различные липиды имеют большой разброс значений характеристик из-за методологических ограничений, что делает дисперсию внутри групп выборки сопоставимой с общей дисперсией для обеих групп.

Интерпретация

Несмотря на то что предыдущие исследования обнаружили ограниченные статистически значимые различия [7] или их отсутствие [22] между пациентами с шизофренией и контрольной группой, мы продемонстрировали согласованность направления различий на уровне классов как для разных методов, так и при сравнении наших результатов с ранее опубликованными данными по подмножеству классов в пересечении. Свободные жирные кислоты наиболее различались в сторону повышения уровня, что также согласуется в направлении различий с результатами предыдущей работы нашей группы [23] и может являться общим маркером нарушений липидного обмена, характерных для шизофрении. Важно отметить, что мозолистое тело оказалось областью с наиболее значимыми различиями по сравнению с другими пятью исследованными областями белого вещества, хотя различия на уровне отдельных классов могли расходиться, что может быть ограничением, связанным с использованием в нашем исследовании относительно небольшой выборки. Снижение уровней липидов, связанных с формированием миелиновой оболочки, таких как

сфингомиелины, гексосилкерамиды и сульфогексосилкерамиды, связывает наши результаты с ранее показанными нарушениями в структуре миелина, выявленными при шизофрении с помощью различных методов МРТ [24–27]. Снижение уровня фосфатидилглицеринов может отражать дисфункцию митохондрий, что, как было установлено, также связано с шизофренией [23]. Интересно, что повышение уровня триацилглицеридов в крови является биомаркером шизофрении [28, 29]. Различия в распределении липидов в мозолистом теле, оцененные с помощью коэффициента дисперсии для каждого пика, продемонстрировали более равномерное распределение интенсивности в образцах пациентов с шизофренией, что свидетельствует о менее структурированной организации липидов [30]. Такие результаты могут быть отражением нарушений в клеточной организации (например, менее плотная упаковка миелина и меньшая компартментализация) [31].

Результаты функционального анализа генов хорошо согласуются с результатами ряда новых исследований, посвященных нарушению функционирования рибосом при шизофрении [32, 33], роли внешнего пути апоптоза в механизмах нейропротекции, гомеостаза воспалительных реакций и нейродегенерации [34], влиянию изменений в ацетилировании гистонов на миграцию нейронов при шизофрении [35], прямой связи между экспрессией факторов, направляющих рост аксонов, и развитием межполушарных спаек [36], регуляции баланса возбуждения/торможения в мозге трансмембранным транспортом хлоридов при шизофрении [37, 38] и ключевой роли полиненасыщенных жирных кислот в воспалительной реакции различных типов клеток мозга и дисфункции нейротрансмиттерных систем [39–42]. В рамках данной статьи последний вариант представляет особый интерес, поскольку дальнейшее изучение генов, ассоциированных с M4, может помочь глубже понять обнаруженные различия в липидоме мозолистого тела, связанные с шизофренией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы предполагаем, что исследование молекулярных изменений в составе белого вещества при шизофрении и интеграция различных методик измерения могут обеспечить более глубокое понимание заболевания. Использование масс-спектрометрической

нейровизуализации для анализа состава белого вещества подтвердило перспективность данного метода и его потенциал для изучения пространственных нюансов в изменениях липидома.

История публикации

Рукопись поступила: 13.12.2023

Рукопись принята: 27.02.2025

Опубликована онлайн: 17.03.2025

Вклад авторов: Концептуализация — Мария Осетрова, Филипп Хайтович; методология — Ольга Ефимова, Глеб Владимиров, Елена Стекольников; программное обеспечение — Мария Осетрова; валидация — Мария Осетрова; формальный анализ — Мария Осетрова; исследование — Мария Осетрова, Дмитрий Сенько; ресурсы — Ольга Ефимова, Татьяна Журавлева, Глеб Владимиров, Георгий Костюк, Евгений Николаев; обработка данных — Мария Осетрова, Елена Стекольников; написание (подготовка первоначального варианта) — Мария Осетрова, Марина Завольскова; написание (рецензирование и редактирование) — Денис Андреюк, Яна Зоркина, Анна Морозова, Филипп Хайтович; визуализация — Мария Осетрова; руководство — Филипп Хайтович; администрирование проекта — Филипп Хайтович. Все авторы прочитали и согласились с опубликованной версией рукописи.

Финансирование: Работа Марии Осетровой финансировалась Российским научным фондом, грант № 20-15-00299. Работа Дмитрия Сенько, Марины Завольсковой и Ольги Ефимовой финансировалась Российским научным фондом, грант № 22-15-00474.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дополнительная информация

Дополнительный материал к этой статье можно найти в онлайн-версии:

Приложение 1: <https://doi.org/10.17816/CP15491-145517>

Таблица S1: <https://doi.org/10.17816/CP15491-145515>

Таблица S2: <https://doi.org/10.17816/CP15491-145518>

Таблица S3: <https://doi.org/10.17816/CP15491-145519>

Таблица S4: <https://doi.org/10.17816/CP15491-145520>

Таблица S5: <https://doi.org/10.17816/CP15491-145516>

Цитировать:

Осетрова М.С., Ефимова О.И., Завольскова М.Д., Стекольников Е.А., Владимиров Г.Н., Сенько Д.А., Журавлева Т.А., Морозова А.Ю., Зоркина Я.А., Андреюк Д.С., Костюк Г.П., Николаев Е.Н., Хайтович Ф.Е. Сравнительный анализ липидома и транскриптома мозолистого тела головного мозга при шизофрении и в здоровом состоянии // *Consortium PSYCHIATRICUM*. 2025. Т. 6, № 1. CP15491. doi: 10.17816/CP15491

Сведения об авторах

***Мария Станиславовна Осетрова**, инженер-исследователь Центра нейробиологии и нейрореабилитации им. Владимира Зельмана АНОО ВО «Сколковский институт науки и технологий»; e-Library SPIN-код: 5813-1688, Researcher ID: HOH-3453-2023, Scopus Author ID: 57505703600, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8174-9544> E-mail: maria.osetrova.sk@gmail.com

Ольга Игоревна Ефимова, младший научный сотрудник Центра нейробиологии и нейрореабилитации им. Владимира Зельмана АНОО ВО «Сколковский институт науки и технологий»; e-Library SPIN-код: 3427-8085, Scopus Author ID: 15836570500, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0842-3203>

Марина Дмитриевна Завольскова, стажер-исследователь Центра нейробиологии и нейрореабилитации им. Владимира Зельмана АНОО ВО «Сколковский институт науки и технологий»; e-Library SPIN-код: 1800-6986, Scopus Author ID: 57209106743, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4532-0721>

Елена Алексеевна Стекольников, к.х.н., старший научный сотрудник Центра нейробиологии и нейрореабилитации им. Владимира Зельмана АНОО ВО «Сколковский институт науки и технологий»; e-Library SPIN-код: 3859-4534, Researcher ID: U-1735-2018, Scopus Author ID: 56462907300, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8607-9773>

Глеб Николаевич Владимиров, к.ф.-м.н., старший научный сотрудник Центра нейробиологии и нейрореабилитации им. Владимира Зельмана АНОО ВО «Сколковский институт науки и технологий»; Scopus Author ID: 55579659300, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4623-4884>

Дмитрий Андреевич Сенько, аспирант Центра нейробиологии и нейрореабилитации им. Владимира Зельмана АНОО ВО «Сколковский институт науки и технологий»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8752-9932>

Татьяна Алексеевна Журавлева, студентка факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Анна Юрьевна Морозова, к.м.н., старший научный сотрудник Научно-клинического исследовательского центра нейropsychиатрии ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; старший научный сотрудник отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр

психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 3233-7638, Researcher ID: T-1361-2019, Scopus Author ID: 55648593900, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8681-5299>

Яна Александровна Зоркина, к.б.н., старший научный сотрудник Научно-клинического исследовательского центра нейропсихиатрии ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; научный сотрудник отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 3017-3328, Researcher ID: H-2424-2013, Scopus Author ID: 54584719100, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0247-2717>

Денис Сергеевич Андреюк, к.б.н., старший научный сотрудник Научно-клинического исследовательского центра нейропсихиатрии ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; e-Library SPIN-код: 8083-4058, Researcher ID: AAQ-6260-2020, Scopus Author ID: 6602608643, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3349-5391>

Георгий Петрович Костюк, д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; заведующий кафедрой психического здоровья и клинической психиатрии факультета психологии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; e-Library SPIN-код: 3424-4544, Researcher ID: AAA-1682-2020, Scopus Author ID: 57200081884, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3073-6305>

Евгений Николаевич Николаев, д.ф.-м.н., профессор, заведующий лабораторией масс-спектрометрии Центра молекулярной и клеточной биологии АНОО ВО «Сколковский институт науки и технологий»; e-Library SPIN-код: 4984-1007, Scopus Author ID: 55394217800, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6209-2068>

Филипп Ефимович Хайтович, к.б.н., профессор, директор Центра нейробиологии и нейрореабилитации им. Владимира Зельмана АНОО ВО «Сколковский институт науки и технологий»; Scopus Author ID: 6602559039, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-0054>

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Wang D, Sun X, Maziade M, et al. Characterising phospholipids and free fatty acids in patients with schizophrenia: A case-control study. *World J Biol Psychiatry*. 2021;22(3):161–174. doi: 10.1080/15622975.2020.1769188
2. Schmitt A, Wilczek K, Blennow K, et al. Altered thalamic membrane phospholipids in schizophrenia: a postmortem study. *Biol Psychiatry*. 2004;56(1):41–45. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.03.019
3. Miyahara K, Hino M, Shishido, et al. Identification of schizophrenia symptom-related gene modules by postmortem brain transcriptome analysis. *Transl Psychiatry*. 2023;13(1):144. doi: 10.1038/s41398-023-02449-8
4. Türk Y, Ercan I, Sahin I, et al. Corpus callosum in schizophrenia with deficit and non-deficit syndrome: a statistical shape analysis. *Gen Psychiatr*. 2021;34(6):e100635. doi: 10.1136/gpsych-2021-100635
5. Wang P, Jiang Y, Hoptman MJ, et al. Structural-functional connectivity deficits of callosal — white matter — cortical circuits in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2023;330:115559. doi: 10.1016/j.psychres.2023
6. Yoon JH, Seo Y, Jo YS, et al. Brain lipidomics: From functional landscape to clinical significance. *Sci Adv*. 2022;8(37):eadc931. doi: 10.1126/sciadv.adc93177
7. Shimamoto-Mitsuyama C, Nakaya A, Esaki K, et al. Lipid Pathology of the Corpus Callosum in Schizophrenia and the Potential Role of Abnormal Gene Regulatory Networks with Reduced Microglial Marker Expression. *Cereb Cortex*. 2021;31(1):448–462. doi: 10.1093/cercor/bhaa236
8. Esaki K, Balan S, Iwayama Y, et al. Evidence for Altered Metabolism of Sphingosine-1-Phosphate in the Corpus Callosum of Patients with Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2020;46(5):1172–1181. doi: 10.1093/schbul/sbaa052
9. Zhao X, Zhang S, Sanders AR, et al. Brain Lipids and Lipid Droplet Dysregulation in Alzheimer's Disease and Neuropsychiatric Disorders. *Complex Psychiatry*. 2023;9(1–4):154–171. doi: 10.1159/000535131
10. Xu K, Zheng P, Zhao S, et al. Altered MANF and RYR2 concentrations associated with hypolipidemia in the serum of patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2023;163:142–149. doi: 10.1016/j.jpsychires.2023.05.044
11. Fízíková I, Dragašek J, Račay P. Mitochondrial Dysfunction, Altered Mitochondrial Oxygen, and Energy Metabolism Associated with the Pathogenesis of Schizophrenia. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9). doi: 10.3390/ijms24097991
12. Ghosh S, Dyer RA, Beasley CL. Evidence for altered cell membrane lipid composition in postmortem prefrontal white matter in bipolar disorder and schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2023;95:135–142. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.08.009
13. Howes OD, Onwordi EC. The synaptic hypothesis of schizophrenia version III: a master mechanism. *Mol Psychiatry*. 2023;28(5):1843–1856. doi: 10.1038/s41380-023-02043-w
14. Hussain G, Anwar H, Rasul A, et al. Lipids as biomarkers of brain disorders. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(3):351–374. doi: 10.1080/10408398.2018.1529653
15. Perez JM, Berto S, Gleason K, et al. Hippocampal subfield transcriptome analysis in schizophrenia psychosis. *Mol Psychiatry*. 2021;26(6):2577–2589. doi: 10.1038/s41380-020-0696-6
16. Lindholm Carlström E, Niazi A, Etemadikhah M, et al. Transcriptome Analysis of Post-Mortem Brain Tissue Reveals Up-Regulation of the Complement Cascade in a Subgroup of Schizophrenia Patients. *Genes (Basel)*. 2021;12(8):1242. doi: 10.3390/genes12081242
17. Mai JK, Majtanik M, Paxinos G. *Atlas of the Human Brain*. Cambridge: Academic Press; 2015.
18. Khrameeva E, Kurochkin I, Han D, et al. Single-cell-resolution transcriptome map of human, chimpanzee, bonobo, and macaque brains. *Genome Res*. 2020;30(5):776–789. doi: 10.1101/gr.256958.119
19. Greene CS, Krishnan A, Wong AK, et al. Understanding multicellular function and disease with human

- tissue-specific networks. *Nat Genet.* 2015;47(6):569–576. doi: 10.1038/ng.3259
20. Senko D, Gorovaya A, Stekolshchikova E, et al. Time-Dependent Effect of Sciatic Nerve Injury on Rat Plasma Lipidome. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15544. doi: 10.3390/ijms232415544
 21. Osetrova M, Zavolskova M, Mazin P, et al. Mass spectrometry imaging of two neocortical areas reveals the histological selectivity of schizophrenia-associated lipid alterations. *Consort Psychiatr.* 2024;5(3):4–16. doi: 10.17816/CP15488
 22. Hamazaki K, Maekawa M, Toyota T, et al. Fatty acid composition of the postmortem corpus callosum of patients with schizophrenia, bipolar disorder, or major depressive disorder. *Eur Psychiatry.* 2017;39:51–56. doi: 10.1016/j.eurpsy.2016.05.007
 23. Senko D, Efimova O, Osetrova M, et al. White matter lipidome alterations in the schizophrenia brain. *Schizophrenia (Heidelb).* 2024;10(1):123. doi: 10.1038/s41537-024-00542-5
 24. Kelly S, Jahanshad N, Zalesky A, et al. Widespread white matter microstructural differences in schizophrenia across 4322 individuals: results from the ENIGMA Schizophrenia DTI Working Group. *Mol Psychiatry.* 2018;23(5):1261–1269. doi: 10.1038/mp.2017.170
 25. Smirnova LP, Yarnykh VL, Parshukova DA, et al. Global hypomyelination of the brain white and gray matter in schizophrenia: quantitative imaging using macromolecular proton fraction. *Transl Psychiatry.* 2021;11(1):365. doi: 10.1038/s41398-021-01475-8
 26. Iwatani J, Ishida T, Donishi T, et al. Use of T1-weighted/T2-weighted magnetic resonance ratio images to elucidate changes in the schizophrenic brain. *Brain Behav.* 2015;5(10):e00399. doi: 10.1002/brb3.399
 27. Carreira Figueiredo I, Borgan F, Pasternak O, et al. White-matter free-water diffusion MRI in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology.* 2022;47(7):1413–1420. doi: 10.1038/s41386-022-01272-x
 28. Tkachev A, Stekolshchikova E, Vanyushkina A, et al. Lipid Alteration Signature in the Blood Plasma of Individuals With Schizophrenia, Depression, and Bipolar Disorder. *JAMA Psychiatry.* 2023;80(3):250–259. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.4350
 29. Solberg DK, Bentsen H, Refsum H, et al. Lipid profiles in schizophrenia associated with clinical traits: a five year follow-up study. *BMC Psychiatry.* 2016;16(1):299. doi: 10.1186/s12888-016-1006-3
 30. Valdés-Tovar M, Rodríguez-Ramírez AM, Rodríguez-Cárdenas L, et al. Insights into myelin dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *World J Psychiatry.* 2022;12(2):264–285. doi: 10.5498/wjp.v12.i2.264
 31. Davis KL, Stewart DG, Friedman JI, et al. White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin-related dysfunction. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(5):443–456. doi: 10.1001/archpsyc.60.5.443
 32. Liang Q, Jiang Y, Shieh AW, et al. The impact of common variants on gene expression in the human brain: from RNA to protein to schizophrenia risk. *bioRxiv [Preprint].* 2023;2023.06.04.54363. doi: 10.1101/2023.06.04.543603
 33. Mekiten O, Yitzhaky A, Gould N, et al. Ribosome subunits are upregulated in brain samples of a subgroup of individuals with schizophrenia: A systematic gene expression meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2023;164:372–381. doi: 10.1016/j.jpsychires.2023.06.013
 34. Vitale I, Pietrocola F, Guilbaud E, et al. Apoptotic cell death in disease-Current understanding of the NCCD 2023. *Cell Death Differ.* 2023;30(5):1097–1154. doi: 10.1038/s41418-023-01153-w
 35. Borrie SC, Bagni C. Neurons acetylate their way to migration. *EMBO Rep.* 2016;17(12):1674–1676. doi: 10.15252/embr.201643427
 36. Tsuji Y, Kerever A, Furukawa T, et al. Diffusion magnetic resonance tractography-based evaluation of commissural fiber abnormalities in a heparan sulfate endosulfatase-deficient mouse brain. *Magn Reson Imaging.* 2022;88:123–131. doi: 10.1016/j.mri.2022.01.017
 37. Lam P, Newland J, Faull RLM, et al. Cation-Chloride Cotransporters KCC2 and NKCC1 as Therapeutic Targets in Neurological and Neuropsychiatric Disorders. *Molecules.* 2023;28(3):1344. doi: 10.3390/molecules28031344
 38. Hui KK, Chater TE, Goda Y, et al. How Staying Negative Is Good for the (Adult) Brain: Maintaining Chloride Homeostasis and the GABA-Shift in Neurological Disorders. *Front Mol Neurosci.* 2022;15:893111. doi: 10.3389/fnmol.2022.893111
 39. Zhang Y, Yin J, Yan H, et al. Correlations between omega-3 fatty acids and inflammatory/glial abnormalities: the involvement of the membrane and neurotransmitter dysfunction in schizophrenia. *Front Cell Neurosci.* 2023;17:1163764. doi: 10.3389/fncel.2023.1163764
 40. Gao Y, Hu X, Wang D, et al. Association between Arachidonic Acid and the Risk of Schizophrenia: A Cross-National Study and Mendelian Randomization Analysis. 2023;15(5):1195. doi: 10.3390/nu15051195
 41. Le ATP, Higuchi Y, Sumiyoshi T, et al. Analysis of polyunsaturated fatty acids in antipsychotic-free individuals with at-risk mental state and patients with first-episode schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2023;14:1188452. doi: 10.3389/fpsy.2023.1188452
 42. Yamamoto Y, Owada Y. Possible involvement of fatty acid binding proteins in psychiatric disorders. *Anat Sci Int.* 2021;96(3):333–342. doi: 10.1007/s12565-020-00598-0

Психометрические свойства и анализ факторной структуры опросника утверждений о самоповреждениях (ISAS) на российской неклинической выборке

Psychometric properties and factor structure analysis of the inventory of statements about self-injury (ISAS) in a Russian non-clinical sample

doi: 10.17816/CP15537

Оригинальное исследование

Andrey Kibitov^{1,2}, Sergey Potanin¹, Olga Yagina³,
Vladimir Borodin^{3,4}, Margarita Morozova¹

¹ Mental Health Research Center, Moscow, Russia

² Mental-health clinic No. 1 named after N.A. Alexeev,
Moscow, Russia

³ Union for Mental Health, Moscow, Russia

⁴ V. Serbsky National Medical Research Centre of Psychiatry
and Narcology of the Ministry of Health of the Russian
Federation, Moscow, Russia

Андрей Кибитов^{1,2}, Сергей Потанин¹, Ольга Ягина³,
Владимир Бородин^{3,4}, Маргарита Морозова¹

¹ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»,
Москва, Россия

² ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1
им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения
города Москвы», Москва, Россия

³ Союз охраны психического здоровья, Москва, Россия

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского»
Минздрава России, Москва, Россия

ABSTRACT

BACKGROUND: The “Inventory of Statements About Self-Injury” (ISAS) is one of the most widely used and reliable psychometric tools for assessing non-suicidal self-injury (NSSI) and its motivations. The Russian adaptation of the ISAS, involving patients with nonpsychotic psychiatric disorders, demonstrated high internal consistency and a two-factor structure similar to the original. However, the reliability and suitability of ISAS in a non-clinical population remain unclear.

AIM: To adapt the ISAS in Russian, evaluate its psychometric properties, and analyze its factor structure in a sample of Russian university students.

METHODS: The psychometric properties and factor structure of the adapted ISAS version were evaluated through an anonymous online survey of Russian university students. Respondents had reported lifetime NSSI and scored above 4 on the ISAS-Functions subscale. Exploratory and confirmatory factor analysis (EFA/CFA) were performed on two randomly formed subgroups to evaluate the factor structure of ISAS. Additionally, the associations between the identified ISAS factors and the presence of suicidal thoughts and attempts over a lifetime and in the week before their participation in the study, as well as seeking psychiatric and/or psychotherapeutic care over a lifetime, were analyzed.

RESULTS: The survey included 3,919 participants, of whom 1,149 (29.3%; 88.0% female) reported NSSI, with a median age of 20 (18; 22) years. The Russian ISAS demonstrated high internal consistency (Cronbach’s alpha = 0.851).

EFA results supported the original two-factor structure. CFA results suggested an alternative three-factor structure of the ISAS, including “Signal”, “Regulation”, and “Influence” factors. Suicidal attempts were associated with the factors “Regulation” and “Influence”, suicidal thoughts with “Regulation” and female gender, and the seeking of psychiatric and/or psychotherapeutic care with “Regulation” and age.

CONCLUSION: The adapted ISAS in Russian is a reliable tool with high internal consistency. The study proposed a three-factor structure, indicating a greater heterogeneity of the NSSI phenomenon compared to earlier understandings. The study demonstrated the association between two of the three identified factors with suicidal behavior and thoughts, and the seeking of psychiatric care.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Одним из наиболее широко используемых и надежных психометрических инструментов для оценки несуицидального самоповреждающего поведения (НССП) и его мотивов является «Опросник утверждений о самоповреждениях» (Inventory of Statements About Self-Injury, ISAS). Опросник адаптирован на русский язык с участием пациентов с непсихотическими психическими расстройствами. Он продемонстрировал высокую внутреннюю согласованность и двухфакторную структуру, аналогичную оригиналу. Однако надежность и валидность ISAS в неклинической выборке остаются неизученными.

ЦЕЛЬ: Провести независимую русскоязычную адаптацию ISAS, оценку его психометрических свойств и факторной структуры на выборке студентов российских вузов.

МЕТОДЫ: Психометрические свойства и факторную структуру адаптированного ISAS изучили с помощью анонимного онлайн-опроса студентов российских вузов, сообщивших о НССП в течение жизни и набравших более 4 баллов по подшкале ISAS-Functions. Факторную структуру ISAS исследовали с помощью эксплораторного и конфирматорного факторного анализа в двух подгруппах, сформированных случайным образом. Дополнительно проанализировали ассоциации выделенных факторов ISAS с наличием суицидальных мыслей и попыток в течение жизни и за неделю до участия в исследовании, а также с обращением за психиатрической и/или психотерапевтической помощью в течение жизни.

РЕЗУЛЬТАТЫ: В опросе приняли участие 3919 человек. Из них 1149 респондентов (29,3%; 88,0% женщины) сообщили о НССП. Медианный возраст составил 20 (18; 22) лет. Русскоязычная версия ISAS показала высокую внутреннюю согласованность (альфа Кронбаха = 0,851). Данные эксплораторного факторного анализа подтвердили соответствие двухфакторной структуры русскоязычной версии ISAS оригинальной версии. По результатам конфирматорного факторного анализа предложена альтернативная трехфакторная структура ISAS с выделением факторов «Сигнал», «Регуляция» и «Влияние». С суицидальными попытками были ассоциированы факторы «Регуляция» и «Влияние», с суицидальными мыслями — фактор «Регуляция» и женский пол, с обращением за психиатрической и/или психотерапевтической помощью — фактор «Регуляция» и возраст.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Русскоязычная версия ISAS характеризуется высокой внутренней согласованностью и валидностью. Обоснована трехфакторная структура опросника, указывающая на большую гетерогенность феномена НССП, чем предполагалось ранее. Показана ассоциация двух из трех выделенных факторов с суицидальными мыслями и поведением и обращением за психиатрической помощью.

Keywords: *non-suicidal self-injury; self-harm; questionnaire; ISAS; adaptation; factor analysis*

Ключевые слова: *несуицидальное самоповреждающее поведение; селфхарм; опросник; ISAS; адаптация; факторный анализ*

ВВЕДЕНИЕ

Несуицидальное самоповреждающее поведение (НССП), или селфхарм, — это умышленное самоповреждение тканей собственного тела без суицидального замысла и с целями, не согласующимися с социальными нормами [1]. Согласно метаанализу эпидемиологических исследований, опубликованных в период с 1966 по 2012 г., хотя бы единожды наносили самоповреждения 17,2% подростков, 13,4% молодых взрослых (18–24 года) и 5,5% лиц в возрасте ≥ 25 лет [2]. Более поздние данные, полученные в эпидемиологических исследованиях во время пандемии COVID-19 (2019–2022 гг.), показали, что распространенность самоповреждающего поведения составляет 22,9% среди подростков и 11,7% в других возрастных группах [3]. Также известно, что НССП ассоциировано с высоким риском совершения суицидальной попытки [4–6].

НССП является гетерогенным клиническим феноменом. Известно, что НССП может значительно различаться у разных пациентов по частоте, интенсивности, способам, возрасту начала, а также спектру субъективных психологических мотивов (причин и целей, определяемых пациентом) к нанесению самоповреждений [7].

На сегодняшний день предложено более двух десятков психометрических инструментов для количественной оценки различных характеристик НССП, в том числе психологических мотивов к нанесению самоповреждений [8]. Один из широко используемых и надежных психометрических инструментов для количественной оценки психологических мотивов НССП — «Опросник утверждений о самоповреждениях» (Inventory of Statements About Self-Injury, ISAS) [8], разработанный Klonsky и соавт. и свободно распространяемый для использования и адаптации [9]. До недавнего времени ни один из существующих психометрических инструментов для количественной оценки НССП не был валидирован на русском языке. Однако в 2023 г. М.С. Зинчук и соавт. адаптировали опросник ISAS на русский язык на выборке из 614 пациентов с непсихотическими психическими расстройствами [10]. Адаптированный опросник продемонстрировал высокую внутреннюю согласованность и двухфакторную структуру, аналогичную таковой оригинального опросника. Вместе с тем факторная структура русскоязычной версии опросника не была подтверждена результатами конфирматорного факторного анализа, а психометрические свойства инструмента не были оценены на клинической выборке.

Цель настоящего исследования — провести независимую русскоязычную адаптацию ISAS, оценку его психометрических свойств и факторной структуры на выборке студентов российских вузов.

МЕТОДЫ

Структура опросника ISAS

Опросник ISAS представляет собой самоопросник, состоящий из двух частей (см. Приложение 1) [9].

Первая часть опросника, ISAS-Behavior (ISAS-B), предназначена для выявления несуицидальных самоповреждающих действий. В первом пункте респонденту предлагается отметить, совершал ли он когда-либо такие действия на протяжении всей своей жизни и если да, то в каком количестве. Респондентам, сообщившим о хотя бы одном случае самоповреждения, предлагается указать способы самоповреждения, возраст, в котором произошел первый инцидент, восприятие боли, социальный контекст, время между возникновением желания осуществить самоповреждение и его осуществлением, а также наличие желания прекратить самоповреждение. Ответы на вопросы раздела ISAS-B анализируются как есть, без суммирования и подсчета баллов, и, соответственно, не подлежат психометрическому анализу.

Вторая часть опросника, ISAS-Functions (ISAS-F), предназначена для описания респондентом своего восприятия самоповреждающих действий. В этой части приведены 39 утверждений о причинах и целях самоповреждений, каждое из которых необходимо оценить по трем категориям с соответствующими баллами от 0 до 2 (0 — «не относится ко мне», 1 — «частично относится ко мне», 2 — «полностью относится ко мне»). Согласно оригинальной методологии [9] ответы на указанные вопросы были распределены на 13 групп в соответствии с мотивом (functions) самоповреждающих действий: 1) «Регуляция аффекта» (Affect regulation) (пункты опросника № 1, 14, 27); 2) «Наказание себя» (Self-punishment) (№ 3, 16, 29); 3) «Антидиссоциация/вызов чувств» (Anti-dissociation/feeling-generation) (№ 5, 18, 31); 4) «Создание символа внутренних переживаний» (Marking distress) (№ 11, 24, 37); 5) «Предотвращение самоубийства» (Anti-suicide) (№ 6, 19, 32); 6) «Переключение на уход за своим физическим состоянием» (Self-care) (№ 4, 17, 30); 7) «Выстраивание межличностных границ» (Interpersonal boundaries) (№ 2, 15, 28); 8) «Поиск новых ощущений» (Sensation-seeking) (№ 7, 20, 33);

9) «Чувство единства с другими» (Peer-bonding) (№ 8, 21, 34); 10) «Влияние на других» (Interpersonal influence) (№ 9, 22, 35); 11) «Демонстрация внутренней силы» (Toughness) (№ 10, 23, 36); 12) «Мечь» (Revenge) (№ 12, 25, 38); 13) «Демонстрация автономии» (Autonomy) (№ 13, 26, 39). Указанные группы мотивов рассматриваются в составе двух подшкал — «Внутриличностные мотивы» (группы 1–5) и «Межличностные мотивы» (группы 6–13). Ответы на вопросы суммировали по каждой из 13 групп мотивов, а также по подшкалам «Внутриличностные мотивы» и «Межличностные мотивы».

Адаптация опросника ISAS

Опросник ISAS перевели на русский язык специалисты в области психического здоровья, свободно владеющие английским языком. Затем рабочую версию перевода обсудили четыре врача-психиатра и единоголосно приняли для дальнейшего тестирования в фокус-группе. В фокус-группу вошли 28 пациентов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (г. Санкт-Петербург) (из них 25 женщин, медиана возраста — 23 [21; 25] года) и 5 психически здоровых испытуемых (клинические ординаторы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, из них 4 женщины, медиана возраста — 25 [24,5; 25,5] лет). Тестирование рабочей версии опросника проходило очно в присутствии исследователя. После заполнения опросника с участниками фокус-группы проводили неструктурированное интервью на предмет выявления трудных для понимания вопросов и формулировок. На основании результатов опроса и интервью русскоязычная версия опросника была скорректирована (см. Таблицу S1 Приложения). Финальная версия опросника была согласована путем консенсуса вышеупомянутыми врачами-психиатрами и представлена в Приложении 1.

Дизайн исследования

Для оценки психометрических свойств и факторной структуры адаптированной версии опросника ISAS провели во всех 8 федеральных округах Российской

Федерации кросс-секционное исследование с онлайн-анкетированием студентов российских вузов.

Критерии отбора участников

Критериями включения в данное исследование являлись следующие: возраст от 18 лет, сообщение о наличии НССП в течение жизни, суммарная оценка по ISAS-F >4 (значение первого квартиля для ряда значений оценок по этой шкале). Последний критерий использован с целью повышения специфичности теста — снижения количества участников без НССП, ошибочно сообщивших о самоповреждающем поведении (погрешность ответов в связи с неинформированностью (uninformed response bias) [11, 12]). Пороговое значение (>4) выбрано произвольно для достижения компромисса между высокой специфичностью теста и сохранением большого размера выборки.

Критерии невключения и исключения не запланированы.

Проведение опроса

В январе 2023 г. в 70 вузов — партнеров некоммерческой организации «Союз охраны психического здоровья»¹ — были направлены приглашения к участию в опросе, включая ссылку на анкету. Приглашение направлялись по электронной почте контактными лицам в администрации вузов-партнеров. Период проведения опроса — с 13 января 2023 г. (дата заполнения анкеты первым участником) по 13 февраля 2023 г. включительно. Методы обеспечения уникальности участников опроса ввиду его конфиденциального характера не планировались.

Опрос проводился онлайн с использованием ресурса «Google Формы» (Google LLC, США)². Помимо адаптированной версии ISAS (см. Приложение 1) анкета включала вопросы о социально-демографических характеристиках каждого респондента (пол, возраст, семейное положение, место жительства), наличии суицидальных мыслей в течение жизни и за неделю перед заполнением опросника, наличии суицидальных попыток в течение жизни, а также о том, обращался ли когда-либо респондент за психиатрической или психотерапевтической помощью в какой-либо момент

¹ Доступно по ссылке: <https://mental-health-russia.ru/partnery/>

² Доступно по ссылке: <https://www.google.com/forms>

своей жизни. Все вопросы являлись обязательными для заполнения. В случае пропуска вопросов опрос считался незавершенным, а данные не сохранялись для дальнейшего анализа. Приблизительное время заполнения опросника составляло 10–15 минут.

Статистический анализ

При планировании исследования необходимый объем выборки не рассчитывался.

Анализ данных включал эксплораторный факторный анализ (ЭФА) и конфирматорный факторный анализ (КФА). ЭФА был выполнен с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics, версия 23.0 (IBM Corp., США), а КФА был проведен с использованием программного пакета IBM SPSS Amos, версия 23.0 (IBM Corp., США), с применением плагинов Pattern Matrix Model Builder, Master Validity, Model Fit Measures.

Распределение количественных переменных анализировалось с помощью теста Шапиро–Уилка. Во всех случаях гипотеза о нормальном распределении была отклонена ($p < 0,05$). В связи с этим количественные переменные описывались с использованием значений медианы и первого и третьего квартилей (Q1; Q3).

Для оценки внутренней согласованности опросника рассчитывался коэффициент альфа Кронбаха, значения $\geq 0,64$ считались приемлемыми [13]. Внутренняя согласованность опросника также оценивалась с использованием средней скорректированной корреляции Спирмена между элементами и общими показателями (corrected item-total correlations). Скорректированная корреляция между элементами и общими показателями определялась как корреляция балла по элементу и общего балла ISAS-F за вычетом балла по элементу. Согласованность считалась приемлемой, если средний коэффициент корреляции был $\geq 0,30$ [14].

Факторный анализ проводился только для вопросов второй части опросника — ISAS-F. Для оценки возможности проведения факторного анализа на полученной выборке применялся тест Кайзера–Мейера–Олкина на адекватность выборки и тест Бартлетта на сферичность. Выборка считалась адекватной, если результат теста Кайзера–Мейера–Олкина был $> 0,6$, а результат теста Бартлетта на сферичность был статистически значимым ($p < 0,05$) [15]. Для выполнения ЭФА и КФА выборка

была разделена случайным образом на две равные части посредством инструмента «Случайная выборка» в программном обеспечении IBM SPSS Statistics. Сопоставимость подгрупп анализировалась с помощью теста Манна–Уитни (U-тест) (для количественных переменных), критерия хи-квадрат Пирсона (для категориальных переменных при количестве категорий ≥ 3) и точного теста Фишера (для бинарных категориальных переменных).

ЭФА проводили методом промакс-вращения ($k=4$) с нормализацией Кайзера. На первом этапе ЭФА количество факторов ограничивалось 2, чтобы проверить соответствие факторной структуре, предложенной авторами оригинального опросника [10]. На втором этапе количество оцениваемых факторов не ограничивалось. Для определения количества факторов использовался метод «каменистой осыпи» (scree plot), а в модель включались факторы, имеющие собственное значение (eigenvalue) > 1 , с объясненной общей дисперсией не менее 50% (total variance explained) [16]. Переменные с факторной нагрузкой $> 0,3$ хотя бы на один фактор не исключались из анализа факторной структуры [17]. Переменные распределялись по факторам на основе наибольшей факторной нагрузки. КФА проводился для изучения однофакторной и двухфакторной (оригинальной) структур опросника, а также факторной структуры, выявленной нами на втором этапе ЭФА. Качество факторной модели считалось приемлемым, если выполнялось хотя бы одно из следующих условий: среднеквадратичная ошибка аппроксимации (Root Mean Square Error of Approximation, RMSEA) $< 0,1$ [18], сравнительный индекс соответствия (Comparative Fit Index, CFI) или индекс Такера–Льюиса (Tucker–Lewis Index, TLI) $\geq 0,9$ [19].

Для анализа связей между общими баллами по выявленным факторам (сумма баллов по всем вопросам, входящим в каждый фактор) и бинарными характеристиками (зависимыми переменными) «наличие суицидальных мыслей в течение жизни», «наличие суицидальных попыток в течение жизни» и «история обращений за психиатрической и/или психотерапевтической помощью в течение жизни» была использована бинарная логистическая регрессия с контролем переменных «пол», «возраст», «продолжительность НССП» и «тяжесть НССП». Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом Научного центра психического здоровья (г. Москва) (протокол № 914 от 21 ноября 2022 г.). Все потенциальные участники исследования перед началом опроса дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании путем нажатия на кнопку «Согласен (-на)» под утверждением «Я подтверждаю, что мой возраст не менее 18 лет и даю свое согласие на использование моих ответов на данные вопросы в анонимном формате для научных целей». Опрос был анонимным. Вместе с тем респондентам предлагали указать адрес электронной почты для информирования о наборе участников для будущих исследований. Заполнение этого пункта не являлось обязательным.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники

В опросе приняли участие 3919 человек (общее количество студентов, обучавшихся на момент рассылки приглашения, а также количество студентов,

информированных о проведении опроса, неизвестно). Из них 1149 (29,3%) человек сообщили о НССП в течение жизни и имели суммарную оценку ответов на вопросы ISAS-F >4 баллов.

Характеристика выборки

Медиана возраста респондентов с НССП, набравших >4 баллов по ISAS-F, составила 20 (18; 22) лет. Большинство респондентов были женского пола, более четверти совмещали учебу с работой, около половины имели партнера (в большинстве случаев отношения официально не зарегистрированы). Три четверти респондентов сообщили о возникавших когда-либо мыслях о нежелании жить или самоубийстве. Около трети участников отметили наличие таких мыслей в течение недели перед включением в исследование. Почти четверть участников заявила о наличии суицидальных попыток в течение жизни. При этом лишь около 30% участников указали, что обращались когда-либо за помощью к психиатру и/или психотерапевту (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика выборки исследования (n=1149)

Показатель	Значение, абс. (%)
Пол (женский)	1011 (88,0)
Занятость (совмещают учебу с работой)	306 (26,6)
Семейное положение: <ul style="list-style-type: none">• Не имеют партнера• В отношениях• В браке• Разведен (-а)	575 (50,0) 528 (46,0) 43 (3,7) 3 (0,3)
Федеральный округ: <ul style="list-style-type: none">• Центральный• Приволжский• Северо-Западный• Южный• Северо-Кавказский• Сибирский• Дальневосточный• Уральский	101 (8,8) 265 (23,0) 142 (12,4) 63 (5,5) 160 (13,9) 170 (14,8) 246 (21,4) 2 (0,2)
Суицидальные мысли в течение жизни: <ul style="list-style-type: none">• Нет, никогда• Были мысли о нежелании жить• Были мысли о самоубийстве без конкретных способов и планов• Были мысли о конкретном способе самоубийства без конкретного плана• Были мысли о конкретном плане самоубийства	266 (23,1) 381 (33,2) 138 (12,0) 191 (16,6) 173 (15,1)
Суицидальные мысли за последнюю неделю: <ul style="list-style-type: none">• Нет• Есть мысли о нежелании жить• Есть мысли о самоубийстве без конкретных способов и планов• Есть мысли о конкретном способе самоубийства без конкретного плана• Есть мысли о конкретном плане самоубийства	800 (69,6) 249 (21,7) 52 (4,5) 30 (2,6) 18 (1,6)
Суицидальные попытки в течение жизни	270 (23,5)
Обращение за психиатрической или психотерапевтической помощью в течение жизни	338 (29,4)

Характеристика несуицидального самоповреждающего поведения

Наиболее частым способом нанесения самоповреждений были самопорезы (23,7%, $n=272$). Реже респонденты отмечали нарушение процессов заживления ран (14,3%, $n=164$), удары по голове или другим частям тела (14,0%, $n=161$), укусы (13,1%, $n=151$), расцарапывания (12,3%, $n=141$), еще реже — щипки (7,0%, $n=80$), иные способы самоповреждения (7,0%, $n=80$), выдергивание волос (4,5%, $n=52$), ожоги (1,4%, $n=16$). Крайне редко в качестве способа нанесения самоповреждений упоминались растирание кожи о грубые поверхности (0,9%, $n=10$) и прием внутрь опасных веществ (0,9%, $n=10$), вырезание узоров на коже (0,7%, $n=8$), введение под кожу иглолок (0,3%, $n=4$). Подавляющее большинство участников (96,2%, $n=1105$) применяли несколько (≥ 2) способов самоповреждения, медиана количества способов нанесения самоповреждения — 5 (4; 7).

Большая часть участников впервые нанесла самоповреждения в подростковом возрасте: медиана возраста первого случая НССП — 14 (12; 15) лет. Соответственно, продолжительность НССП (период между первым и последним эпизодами самоповреждения) составила 5 (2; 8) лет. С последнего случая нанесения самоповреждения до участия в опросе прошло 117 (9; 875) суток. Медиана интенсивности НССП (количество эпизодов самоповреждений в месяц в период между первым и последним эпизодами НССП) — 2 (1; 7) эпизода в месяц.

Около половины респондентов отметили, что всегда испытывали боль во время самоповреждений (47,7%, $n=548$); 38,9% ($n=447$) респондентов сообщили, что испытывали боль иногда; 13,4% ($n=154$) — что не испытывали боли вообще. Более двух третей опрошенных (68,3%, $n=785$) указали, что всегда были одни во время нанесения самоповреждений; 26,9% ($n=309$) — что иногда находились одни; 4,8% ($n=55$) — что никогда не были одни.

Более половины респондентов (57,4%, $n=659$) сообщили, что между появлением желания нанести самоповреждения и его осуществлением проходило менее 1 часа; 7,7% ($n=89$) — что проходило от 1 до 3 часов; 3,0% ($n=35$) — от 3 до 6 часов; 2,1% ($n=24$) — от 6 до 12 часов; 2,7% ($n=31$) — от 12 до 24 часов; 27,1% ($n=311$) — более 1 суток. Большинство респондентов (79,7%, $n=916$) заявили, что хотели бы прекратить наносить самоповреждения.

Наиболее выраженными мотивами к нанесению самоповреждений согласно ISAS-F являлись «Регуляция аффекта» — 4 (3; 5) балла, «Наказание себя» — 3 (1; 5) балла и «Создание символа сильных переживаний» — 2 (0; 3) балла. Значение альфа Кронбаха для ISAS-F равнялось 0,851. Средний скорректированный коэффициент корреляции в парах «вопрос — общий балл» составил 0,36.

Факторная структура опросника ISAS

Для проведения факторного анализа выборка была случайным образом разделена на две группы — для ЭФА (52,7%, $n=605$) и КФА (47,3%, $n=544$). Между группами не было выявлено статистически значимых различий ни по одной из переменных исследования (пол, возраст, семейное положение, занятость, регион проживания, наличие суицидальных мыслей и попыток, обращение за психиатрической и психотерапевтической помощью, возраст начала, длительность и интенсивность НССП, способ нанесения самоповреждений, баллы по ISAS-F).

Эксплораторный факторный анализ

Значение меры адекватности выборки Кайзера-Мейера-Олкина $>0,6$ (0,837) и значимый критерий сферичности Бартлетта ($p < 0,001$) свидетельствовали о соблюдении условий для анализа факторной структуры опросника. ЭФА включал 13 переменных — группы психологических мотивов НССП опросника ISAS-F. При ограничении количества факторов до двух (согласно оригинальным данным [9]) полученная факторная структура объясняла 41,5% общей дисперсии (табл. 2). На втором этапе ЭФА на основании собственных значений была предложена альтернативная трехфакторная структура опросника, объяснявшая 51,2% общей дисперсии модели (табл. 3). Фактор 1 включал в себя мотивы, связанные с нанесением самоповреждений как способа информирования окружающих об изменившемся внутреннем состоянии (фактор «Сигнал»). Высокую нагрузку по фактору 2 имели все переменные, отнесенные авторами опросника [9] к внутриличностным мотивам (фактор «Регуляция»). Фактор 3 («Влияние») объединил 2 мотива: «Влияние на других» и «Мсть». Внутренняя согласованность (альфа Кронбаха) для фактора «Сигнал» составила 0,693; для фактора «Регуляция» — 0,665; для фактора «Влияние» — 0,681.

Таблица 2. Результаты эксплораторного факторного анализа (n=605), двухфакторная структура модели

Переменная	Факторная нагрузка	
	Фактор 1 «Межличностные мотивы»	Фактор 2 «Внутриличностные мотивы»
Демонстрация автономии	0,757	-0,129
Чувство единства с другими	0,701	-0,289
Мечь	0,496	0,029
Демонстрация внутренней силы	0,494	0,168
Влияние на других	0,477	0,248
Межличностные границы	0,473	0,069
Поиск новых ощущений	0,449	0,100
Переключение на уход за своим физическим состоянием	0,347	0,065
Создание символа сильных переживаний	0,126	0,704
Наказание себя	-0,077	0,576
Регуляция аффекта	-0,165	0,541
Предотвращение самоубийства	0,147	0,413
Антидиссоциация/вызов чувств	0,117	0,384

Примечание: Жирным шрифтом выделены значения наибольших факторных нагрузок по каждой переменной.

Конфирматорный факторный анализ

В ходе КФА исследовали однофакторную, двухфакторную (оригинальную) и трехфакторную структуры опросника, выявленные в результате ЭФА. Показано, что наиболее качественной моделью является трехфакторная структура ISAS-F (RMSEA <0,1). Значения параметров CFI и TLI не превысили уровень 0,9 ни в одном случае, однако наиболее приближены к этому пороговому значению у трехфакторной модели (табл. 4).

Ассоциация оценки восприятия самоповреждающих действий с суицидальными мыслями и поведением

По данным бинарной логистической регрессии, с суицидальными мыслями в течение жизни ассоциированы

Таблица 3. Результаты эксплораторного факторного анализа (n=605), трехфакторная структура модели

Переменная	Факторная нагрузка		
	Фактор 1 «Сигнал»	Фактор 2 «Регуляция»	Фактор 3 «Влияние»
Демонстрация автономии	0,747	0,113	0,454
Чувство единства с другими	0,654	-0,035	0,377
Демонстрация внутренней силы	0,578	0,330	0,349
Межличностные границы	0,479	0,215	0,365
Переключение на уход за своим физическим состоянием	0,442	0,224	0,174
Поиск новых ощущений	0,434	0,214	0,263
Создание символа сильных переживаний	0,340	0,720	0,515
Наказание себя	0,097	0,544	0,161
Регуляция аффекта	0,032	0,503	0,118
Антидиссоциация/вызов чувств	0,337	0,491	0,086
Предотвращение самоубийства	0,313	0,449	0,213
Влияние на других	0,481	0,360	0,811
Мечь	0,384	0,158	0,667

Примечание: Жирным шрифтом выделены значения наибольших факторных нагрузок по каждой переменной.

женский пол и больший суммарный балл по вопросам, составляющим фактор «Регуляция»; с суицидальной попыткой в течение жизни — большие суммарные баллы по вопросам, составляющим факторы «Регуляция» и «Влияние», а также большая интенсивность НССП; с обращением за психиатрической и психотерапевтической помощью в течение жизни — старший возраст и больший суммарный балл по вопросам, составляющим фактор «Регуляция» (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация результатов исследования

Двухфакторная структура ISAS-F

Нами было проведено первое исследование надежности русскоязычной версии ISAS на обширной

Таблица 4. Результаты конфирматорного факторного анализа (n=544)

Показатель качества модели	Факторная структура		
	Однофакторная	Двухфакторная	Трехфакторная
RMSEA	0,132	0,106	0,094
CFI	0,632	0,765	0,822
TLI	0,558	0,558	0,713

Примечание: CFI — сравнительный индекс соответствия; RMSEA — среднеквадратичная ошибка аппроксимации; TLI — индекс Такера-Льюиса.

Таблица 5. Предикторы суицидальных мыслей, поведения и обращений за психиатрической или психотерапевтической помощью: результаты бинарной логистической регрессии

Показатель	Зависимые переменные (Exp(B), 95% ДИ)		
	Суицидальные мысли в течение жизни	Суицидальные попытки в течение жизни	Обращение за помощью*
Фактор «Сигнал» (+1 балл)	0,992 (0,931–1,058)	0,950 (0,901–1,002)	0,962 (0,915–1,012)
Фактор «Регуляция» (+1 балл)	1,147 (1,106–1,189)	1,143 (1,108–1,178)	1,094 (1,064–1,125)
Фактор «Влияние» (+1 балл)	1,150 (0,995–1,328)	1,174 (1,060–1,301)	1,074 (0,973–1,185)
Женский пол (0/1)	1,888 (1,193–2,990)	1,369 (0,764–2,456)	1,297 (0,776–2,169)
Возраст (+1 год)	1,058 (0,979–1,144)	1,028 (0,953–1,109)	1,206 (1,126–1,293)
Продолжительность НССП (+1 год)	0,980 (0,942–1,019)	0,998 (0,958–1,039)	0,977 (0,941–1,013)
Интенсивность НССП (+1 эпизод/месяц)	1,001 (0,995–1,007)	1,005 (1,000–1,011)	1,000 (0,997–1,004)
R2	0,162	0,176	0,119

Примечание: Жирным шрифтом выделены статистически значимые ассоциации. R2 — R-квадрат Найджелкерка; ДИ — доверительный интервал; НССП — несуицидальное самоповреждающее поведение. * Психиатрической или психотерапевтической.

неклинической выборке, а также первое исследование факторной структуры русскоязычной версии опросника с применением КФА. Психометрический анализ продемонстрировал хорошую внутреннюю согласованность русскоязычной версии ISAS-F. Кроме того, ЭФА показал, что при ограничении количества факторов до двух факторная структура (распределение наблюдаемых переменных по факторам) адаптированной версии ISAS-F полностью повторяет такую оригинального опросника [10].

Стоит отметить, что полученные нами значения факторной нагрузки мотива «Переключение на уход за своим физическим состоянием» (по фактору «Межличностные мотивы») и «Антидиссоциация/вызов чувств» (по фактору «Внутриличностные мотивы») являлись относительно низкими и составили 0,347 и 0,384 соответственно (в оригинальной работе 0,41 и 0,50 соответственно [9]). Авторы оригинальной версии опросника ISAS не выдвигают гипотез относительно высокой факторной нагрузки мотива

«Переключение на уход за своим физическим состоянием» по фактору «Межличностные мотивы».

Та же факторная структура была получена в ходе исследований по адаптации и валидации ISAS, проведенных в Южной Корее [20], Турции [21], Пакистане [22]. Можно предположить, что переключение на уход за раной, полученной в результате самоповреждения, также может рассматриваться как некое «сигнальное» поведение. Тем не менее в ряде других валидационных исследований, проведенных, в частности, в Австралии [23], Норвегии [24] и России [10], данный мотив имел более высокую факторную нагрузку по фактору «Внутриличностные мотивы».

Примечательно, что в исследовании М.С. Зинчука и соавт. ЭФА отдельных вопросов показал, что факторная нагрузка двух вопросов (№ 4 и 30), ответы на которые описывают мотив «Переключение на уход за своим физическим состоянием», выше по фактору «Межличностные мотивы» (0,4 и 0,35 соответственно), тогда как третий вопрос из этой группы (№ 17)

имел более высокую факторную нагрузку по фактору «Внутриличностные мотивы» (0,44) [10]. Подобная «разнонаправленность» вопросов, объединенных в группу «Переключение на уход за своим физическим состоянием», по-видимому, и обуславливает различия в результатах валидационных исследований по этому признаку [20–24]. Кроме того, мотив «Создание символа сильных переживаний» в нашем исследовании имел более высокую нагрузку по фактору «Внутриличностные мотивы» аналогично исследованиям оригинальной [9] и адаптированных [23, 24] версий, однако в исследовании М.С. Зинчука и соавт. [10] данный мотив имел более высокую нагрузку по фактору «Межличностные мотивы».

Трехфакторная структура ISAS-F

В результате ЭФА без ограничений по количеству выделяемых факторов нами была выявлена трехфакторная структура опросника. КФА продемонстрировал более высокое качество данной модели по сравнению с однофакторной и оригинальной двухфакторной структурами. Группы мотивов (факторы) были определены как «Сигнал» (НССП как способ информирования окружающих о собственном состоянии), «Регуляция» (НССП как способ регуляции и коррекции своего психического состояния) и «Влияние» (НССП как способ воздействия на поведение окружающих).

Выделенные нами факторы логически опираются на предложенное авторами оригинального опросника разделение мотивов нанесения самоповреждений на внутриличностные и межличностные [9]. Первые определяют способ саморегуляции без какого-либо участия окружающих в формировании НССП. Вторые связаны с межличностными отношениями и социальной средой. Такое разделение соотносится и с более ранней концепцией социальных и автоматических мотивов самоповреждающего поведения [25].

Вместе с тем выявленная нами трехфакторная структура НССП указывает на необходимость дополнительного разделения межличностных факторов на сигнальные и влияющие. Основным различием между данными группами мотивов, как мы предполагаем, является ожидание изменения поведения окружающих в ответ на самоповреждающее поведение. Нами не обнаружено исследований, в которых

анализировали различия между сигнальным и влияющим типами НССП. Однако в некоторых исследованиях психологических мотивов суицидальных попыток разделяли факторы «Обращение к другим» и «Мечь», где последний предполагает прямое влияние на поведение окружающих в результате суицидальной попытки [26–28].

В литературе также выделяют «демонстративно-шантажные» попытки суицида или «суицидальные жесты», но данные концепции и их использование являются спорными в связи с отсутствием четкого общепринятого определения и потенциально приводят к занижению степени опасности состояния, что может ухудшать качество оказываемой помощи [29].

Трехфакторная структура ISAS-F была определена также и в ходе валидации японской версии опросника [30]. Авторы этой работы выделили три группы мотивов: «Совладание со стрессом» («Создание символа сильных переживаний», «Предотвращение самоубийства», «Наказание себя», «Регуляция аффекта»), «Межличностное влияние» («Влияние на других», «Мечь», «Переключение на уход за своим физическим состоянием») и «Поддержание идентичности» («Антидиссоциация/вызов чувств», «Демонстрация внутренней силы», «Демонстрация автономии», «Чувство единства с другими», «Межличностные границы», «Поиск новых ощущений»). Можно заметить, что указанная факторная структура схожа с полученной нами: фактор «Совладание со стрессом» соответствует фактору «Регуляция» (за исключением мотиватора «Антидиссоциация/вызов чувств»), фактор «Межличностное влияние» — фактору «Влияние» (в нашем исследовании включает и мотив «Переключение на уход за своим физическим состоянием»), фактор «Поддержание идентичности» — фактору «Сигнал» (добавлен мотив «Антидиссоциация/вызов чувств», исключен мотив «Переключение на уход за своим физическим состоянием»). Тем не менее требуются дальнейшие исследования трехфакторной структуры опросника на иных выборках.

Ассоциация мотивов несуйцидального самоповреждающего поведения с суицидальными мыслями и поведением

Нами установлено, что суицидальные мысли и поведение участников исследования ассоциированы с такими факторами, как «Регуляция» и «Влияние»,

но не с фактором «Сигнал». В вышеупомянутом исследовании японской версии опросника [30] было обнаружено, что наличие суицидальных мыслей или совершение суицидальной попытки ассоциированы со всеми тремя выделенными факторами из группы «Межличностное влияние». Другие исследования ассоциации сигнальных и влияющих мотивов НССП с суицидальными мыслями и поведением нами не обнаружены. Вместе с тем можно отметить, что однонаправленность ассоциаций внутренних регулирующих и внешних влияющих мотивов частично соотносится с концепцией Orgi и соавт., согласно которой «желание мести» как один из влияющих мотивов к совершению суицидальной попытки является экстернализацией и прямым выражением внутреннего эмоционального дистресса, демонстрируя таким образом связь регулирующих и влияющих мотивов [27]. Учитывая феноменологическую близость НССП и суицидального поведения, указанная концепция может быть применена и к несуйцидальным самоповреждениям.

Ограничения

Настоящее исследование имеет ряд ограничений.

Во-первых, выборка исследования ограничена определенной социальной и возрастной группой (студенты). В связи с этим генерализация полученных результатов на общую популяцию или к иным социальным и возрастным группам может быть выполнена с оговорками [31]. Кроме того, половая и возрастная структура выборки согласуется с результатами эпидемиологических исследований, согласно которым распространенность НССП выше среди женщин и лиц молодого возраста [2, 3]. Таким образом, выборка, на которой нами была проведена адаптация, валидация и анализ факторной структуры опросника ISAS, приближена к целевой аудитории данного опросника (лица с НССП) в общей популяции.

Тем не менее половозрастные особенности выборки не позволяют широко трактовать и выявленные нами ассоциации факторов «Регуляция» и «Влияние» с суицидальными мыслями и попытками. Известно, например, о влиянии пола и возраста как на вероятность суицидальных мыслей и попыток, так и на мотивы НССП [28, 32]. Однако полученные нами результаты были получены в ходе построения регрессионных моделей с учетом факторов пола и возраста,

что, следовательно, демонстрирует независимые от данных факторов ассоциации. Следует подчеркнуть, что для подтверждения полученных данных требуются дальнейшие исследования на выборках с другим половозрастным составом.

Во-вторых, в ходе разработки русскоязычной версии опросника нами не были соблюдены все рекомендации по адаптации психометрических инструментов [33]. В частности, нами не был проведен процесс обратного перевода, что могло негативно повлиять на смысловую эквивалентность русскоязычной и оригинальной версий (подробнее об особенностях перевода см. в Таблице S1 Приложения).

В-третьих, нами не была оценена ретестовая надежность опросника в связи с одномоментным дизайном исследования. Однако авторами оригинального опросника была продемонстрирована достаточная ретестовая надежность опросника при оценке спустя 1 год [34].

В-четвертых, в связи с тем что анкета распространялась не только среди лиц с НССП, а онлайн-формат проведения опроса не подразумевал контроль за заполнением анкеты, ряд участников могли заполнить опросник ISAS-F в отсутствие НССП. Для предупреждения использования таких данных мы не включали в исследование лиц с оценкой по шкале ISAS-F 4 балла и менее, что, как мы ожидаем, повысило специфичность опросника (минимизировало долю лиц без НССП в анамнезе).

К преимуществам данного исследования можно отнести широкий охват участников из всех федеральных округов Российской Федерации; большой размер выборки, позволивший провести ЭФА и КФА на различных подвыборках без потери статистической мощности, а также анонимный онлайн-формат и отсутствие необходимости предоставления потенциальной идентифицирующей информации, потенциально позволившие избежать искажения данных, связанного со стигматизацией психических расстройств и тенденции к диссимуляции суицидальных переживаний в отсутствие анонимности и конфиденциальности [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Независимую адаптацию русскоязычной версии опросника ISAS и ее первую валидацию авторы провели на обширной неклинической выборке.

Впервые выполнен КФА русскоязычной версии ISAS. Психометрический анализ продемонстрировал достаточную внутреннюю согласованность и надежность опросника ISAS-F. В ходе факторного анализа авторы предложили альтернативную трехфакторную структуру опросника, которая отражает большую гетерогенность феномена НССП и механизмов его формирования. Предлагаемая русскоязычная версия опросника ISAS является надежным инструментом для описания НССП и его психологических мотивов.

История публикации

Рукопись поступила: 21.04.2024

Рукопись принята: 25.12.2024

Опубликована онлайн: 05.03.2025

Благодарности: Авторы выражают благодарность Мазо Г.Э., сотрудникам и клиническим ординаторам отделения трансляционной психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России за помощь в проведении адаптации опросника.

Вклад авторов: Все авторы внесли значительный вклад в статью, проверили и одобрили ее окончательную версию перед публикацией.

Финансирование: Исследование проводилось без дополнительного финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дополнительная информация

Дополнительный материал к этой статье можно найти в онлайн-версии:

Приложение 1: <https://doi.org/10.17816/CP15537-145484>

Таблица S1: <https://doi.org/10.17816/CP15537-145485>

Цитировать:

Кибитов А.А., Потанин С.С., Ягина О.М., Бородин В.И., Морозова М.А. Психометрические свойства и анализ факторной структуры опросника утверждений о самоповреждениях (ISAS) на российской неклинической выборке // *Consortium PSYCHIATRICUM*. 2025. Т. 6, № 1. CP15537. doi: 10.17816/CP15537

Сведения об авторах

***Андрей Александрович Кибитов**, аспирант лаборатории психофармакологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; младший научный сотрудник отдела внешних научных связей Научно-клинического исследовательского центра нейropsychиатрии ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; e-Library SPIN-код: 5502-2307, Researcher ID: ACG-0527-2022, Scopus Author ID: 57216579973, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7766-9675>
E-mail: andreykibitov18@gmail.com

Сергей Сергеевич Потанин, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; e-Library SPIN-код: 3817-9217, ResearcherID: L-1455-2016, Scopus Author ID: 56010445300, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9180-1940>

Ольга Михайловна Ягина, заместитель директора по региональному развитию Союза охраны психического здоровья; e-Library SPIN-код: 5555-5514

Владимир Иванович Бородин, д.м.н., вице-президент Союза охраны психического здоровья; профессор учебно-методического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; e-Library SPIN-код: 7665-7266, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3573-2194>

Мargarита Алексеевна Морозова, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией психофармакологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; e-Library SPIN-код: 6162-5816, ResearcherID: D-9098-2015, Scopus Author ID: 7006920838, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7847-2716>

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Klonsky ED, Victor SE, Saffer BY. Nonsuicidal Self-Injury: What We Know, and What We Need to Know. *Can J Psychiatry*. 2014;59(11):565–568. doi: 10.1177/070674371405901101
2. Swannell SV, Martin GE, Page A, et al. Prevalence of nonsuicidal self-injury in nonclinical samples: systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Suicide Life Threat Behav*. 2014;44(3):273–303. doi: 10.1111/sltb.12070
3. Cheng H, Wang D, Wang L, et al. Global prevalence of self-harm during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychol*. 2023;11(1):149. doi: 10.1186/s40359-023-01181-8
4. Grandclerc S, De Labrouhe D, Spodenkiewicz M, et al. Relations between Nonsuicidal Self-Injury and Suicidal Behavior in Adolescence: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153760. doi: 10.1371/journal.pone.0153760
5. Chesin MS, Galfavy H, Sonmez CC, et al. Nonsuicidal Self-Injury Is Predictive of Suicide Attempts Among Individuals with Mood Disorders. *Suicide Life Threat Behav*. 2017;47(5):567–579. doi: 10.1111/sltb.12331
6. Willoughby T, Heffer T, Hamza CA. The link between nonsuicidal self-injury and acquired capability for suicide: A longitudinal study. *J Abnorm Psychol*. 2015;124(4):1110–1115. doi: 10.1037/abn0000104

7. Klonsky ED. The functions of deliberate self-injury: a review of the evidence. *Clin Psychol Rev.* 2007;27(2):226–229. doi: 10.1016/j.cpr.2006.08.002
8. Faura-Garcia J, Orue I, Calvete E. Clinical assessment of non-suicidal self-injury: A systematic review of instruments. *Clin Psychol Psychother.* 2021;28(4):739–765. doi: 10.1002/cpp.2537
9. Klonsky ED, Glenn CR. Assessing the Functions of Non-suicidal Self-injury: Psychometric Properties of the Inventory of Statements About Self-injury (ISAS). *J Psychopathol Behav Assess.* 2009;31(3):215–219. doi: 10.1007/s10862-008-9107-z
10. Zinchuk M, Kustov G, Popova S, et al. Functions of nonsuicidal self-injurious behavior in Russian patients with suicidal ideation. *Front Public Health.* 2023;11:1270944. doi: 10.3389/fpubh.2023.1270944
11. Graeff TR. Response Bias. In: *Encyclopedia of Social Measurement.* Vol. 3. Boston, London: Elsevier; 2005. p. 411–418. doi: 10.1016/B0-12-369398-5/00037-2
12. Habibzadeh F, Habibzadeh P, Yadollahie M. On determining the most appropriate test cut-off value: the case of tests with continuous results. *Biochem Med (Zagreb).* 2016;26(3):297–307. doi: 10.11613/BM.2016.034
13. Taber KS. The Use of Cronbach's Alpha When Developing and Reporting Research Instruments in Science Education. *Res Sci Educ.* 2018;48(1):1273–1296. doi: 10.1007/s11165-016-9602-2
14. Cristobal E, Flavian C, Guinalú M. Perceived e-service quality (PeSQ): measurement validation and effects on consumer satisfaction and web site loyalty. *Managing Service Quality.* 2007;17(3):317–340. doi: 10.1108/09604520710744326
15. Chan LL, Idris N. Validity and Reliability of The Instrument Using Exploratory Factor Analysis and Cronbach's alpha. *Int J Acad Res Bus Soc Sci.* 2017;7(10):400–410. doi: 10.6007/IJARBS/v7-i10/3387
16. Streiner DL. Figuring out factors: the use and misuse of factor analysis. *Can J Psychiatry.* 1994;39(3):135–140. doi: 10.1177/070674379403900303
17. Tavakol M, Wetzel A. Factor Analysis: a means for theory and instrument development in support of construct validity. *Int J Med Educ.* 2020;11:245–247. doi: 10.5116/ijme.5f96.0f4a
18. Browne MW, Cudeck R. Alternative Ways of Assessing Model Fit. *Sociol Methods Res.* 1992;21(2):230–258. doi: 10.1177/0049124192021002005
19. Finch WH. Using Fit Statistic Differences to Determine the Optimal Number of Factors to Retain in an Exploratory Factor Analysis. *Educ Psychol Meas.* 2020;80(2):217–241. doi: 10.1177/0013164419865769
20. Kim S, Kim Y, Hur JW. Nonsuicidal Self-Injury among Korean Young Adults: A Validation of the Korean Version of the Inventory of Statements about Self-Injury. *Psychiatry Investig.* 2019;16(4):270–278. doi: 10.30773/pi.2019.01.23
21. Bildik T, Somer O, Kabukçu Başay B, et al. [The validity and reliability of the Turkish version of the inventory of statements about self-injury]. *Turk Psikiyatri Derg.* 2013;24(1):49–57. Turkish. doi: 10.5080/u6901
22. Nisar H, Aqeel M, Ahmad A. Indigenous need arise to protect human from self-harm behavior in Pakistan: translation and validation of inventory of statements about self-injury. *Int J Human Rights Healthcare.* 2020;13(5):421–433. doi: 10.1108/IJHRH-10-2019-0080
23. Kortge R, Meade T, Tennant A. Interpersonal and Intrapersonal Functions of Deliberate Self-Harm (DSH): A Psychometric Examination of the Inventory of Statements About Self-Injury (ISAS) Scale. *Behav Chang.* 2013;30(1):24–35. doi: 10.1017/bec.2013.3
24. Vigfusdottir J, Dale KY, Gratz KL, et al. The psychometric properties and clinical utility of the Norwegian versions of the deliberate self-harm inventory and the inventory of statements about self-injury. *Curr Psychol.* 2022;41:6766–6776. doi: 10.1007/s12144-020-01189-y
25. Nock MK, Prinstein MJ. A functional approach to the assessment of self-mutilative behavior. *J Consult Clin Psychol.* 2004;72950:885–890. doi: 10.1037/0022-006X.72.5.885
26. McAuliffe C, Arensman E, Keeley HS, et al. Motives and suicide intent underlying hospital treated deliberate self-harm and their association with repetition. *Suicide Life Threat Behav.* 2007;37(4):397–408. doi: 10.1521/suli.2007.37.4.397
27. Orri M, Paduanello M, Lachal J, et al. Qualitative approach to attempted suicide by adolescents and young adults: the (neglected) role of revenge. *PLoS One.* 2014;9(5):e96716. doi: 10.1371/journal.pone.0096716
28. Ivey-Stephenson AZ, Crosby AE, Hoenig JM, et al. Suicidal Thoughts and Behaviors Among Adults Aged ≥18 Years — United States, 2015–2019. *MMWR Surveill Summ.* 2022;71(1):1–19. doi: 10.15585/mmwr.ss7101a1
29. Heilbron N, Compton JS, Daniel SS, et al. The problematic label of suicide gesture: Alternatives for clinical research and practice. *Prof Psychol Res Pract.* 2010;41(3):221–227. doi: 10.1037/a0018712
30. Iijima Y, Uemura M, Katsuragwa T, et al. Development of the Japanese version of the inventory of statements about self-injury and classification of nonsuicidal self-injury in adolescents based on its functions. *J Health Psychol Res.* 2020;33(2):103–104. doi: 10.11560/JHPR.200511141
31. Hanel PH, Vione KC. Do Student Samples Provide an Accurate Estimate of the General Public? *PLoS One.* 2016;11(12):e0168354. doi: 10.1371/journal.pone.0168354
32. Victor SE, Muehlenkamp JJ, Hayes NA, et al. Characterizing gender differences in nonsuicidal self-injury: Evidence from a large clinical sample of adolescents and adults. *Compr Psychiatry.* 2018;82:53–60. doi: 10.1016/j.comppsy.2018.01.009
33. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(1):1417–1432. doi: 10.1016/0895-4356(93)90142-n
34. Glenn CR, Klonsky ED. One-year test-retest reliability of the Inventory of Statements about Self-Injury (ISAS). *Assessment.* 2011;18(3):375–378. doi: 10.1177/1073191111411669
35. Al-Shannaq Y, Aldalaykeh M. Suicide literacy, suicide stigma, and psychological help seeking attitudes among Arab youth. *Curr Psychol.* 2023;42(8):6532–6544. doi: 10.1007/s12144-021-02007-9

Генерализованная буллезная фиксированная лекарственная эритема после применения хлордиазепоксида: клинический случай потенциально летального нежелательного явления

Generalized bullous fixed drug eruption induced by chlordiazepoxide: a case report of a potentially lethal adverse effect

doi: 10.17816/CP15563

Клинический случай

Rishabh Singh¹, Vaibhav Kumar Sudhanshu¹,
Mariam Shafiq¹, Markanday Sharma²

¹ Command Hospital (Eastern Command), Kolkata, India

² Military Hospital, Jhansi, Uttar Pradesh, India

Ришабх Сингх¹, Вайбхав Кумар Судханшу¹,
Мариам Шафик¹, Маркандай Шарма²

¹ Командный госпиталь (Восточное командование),

Калькутта, Индия

² Военный госпиталь, Джханси, Уттар-Прадеш, Индия

ABSTRACT

BACKGROUND: Fixed drug eruption is a type of adverse drug reaction affecting the skin, marked by recurrent rashes that appear at the same site each time a particular drug is taken. Generalized bullous fixed drug eruption (GBFDE) is a severe form of FDE characterized by vesicles or bullae and involvement of a significant portion of the body surface area. To date, no association between GBFDE and chlordiazepoxide has been reported in the literature.

CASE REPORT: The authors present the case of a 40-year-old male inpatient in the psychiatry department of a tertiary care hospital in Assam, India. The patient was admitted in an alcohol withdrawal state and was initially prescribed chlordiazepoxide at a dose of 60 mg/day. He developed GBFDE within a day of chlordiazepoxide administration. The drug was discontinued, and he was treated with oral and topical corticosteroids instead, resulting in a significant improvement.

CONCLUSION: Chlordiazepoxide is a rare but potential trigger of GBFDE. Clinicians should closely monitor patients on chlordiazepoxide for possible signs of GBFDE.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Фиксированная лекарственная эритема — это тип нежелательной лекарственной реакции, поражающей кожу и характеризующейся рецидивирующей сыпью, возникающей на одном и том же участке кожи при каждом применении определенного препарата. В случаях, когда фиксированная лекарственная эритема сопровождается везикулами или буллами и затрагивает значительную часть поверхности тела, она классифицируется как генерализованная буллезная фиксированная лекарственная эритема (ГБФЛЭ). На сегодняшний день в научной литературе отсутствуют сведения о связи между ГБФЛЭ и хлордиазепоксидом.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: Пациент, мужчина 40 лет, госпитализирован в психиатрическое отделение высокоспециализированной больницы в Ассаме, Индия. Пациент поступил в состоянии алкогольной абстиненции, для лечения которой ему назначили хлордиазепоксид в таблетированной форме в дозе 60 мг/сут.

В течение суток после начала приема хлордiazепоксида у пациента развилась ГБФЛЭ. Препарат отменили, а пациенту прописали пероральные и местные кортикостероиды, которые улучшили его самочувствие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Хлордiazепоксид является редким, но возможным триггером ГБФЛЭ. Важно сохранять высокий уровень клинической настороженности в отношении ГБФЛЭ у пациентов, принимающих хлордiazепоксид.

Keywords: *generalized bullous fixed drug eruption; chlordiazepoxide; alcohol withdrawal; benzodiazepines; adverse effect; case report*

Ключевые слова: *генерализованная буллезная фиксированная лекарственная эритема; хлордiazепоксид; алкогольная абстиненция; бензодiazепины; нежелательное явление; клинический случай*

ВВЕДЕНИЕ

Фиксированная лекарственная эритема (ФЛЭ) представляет собой «характерное кожное лекарственное поражение, которое проявляется четко отграниченными темно-красными или сильно пигментированными пятнами на коже и слизистых оболочках. При повторных эпизодах у пациентов, как правило, высыпания появляются на тех же участках кожи» [1]. Такие высыпания обычно разрешаются с сохранением остаточной гиперпигментации [1]. ФЛЭ может быть одиночной, рассеянной или генерализованной [2]. При генерализованном состоянии иногда наблюдается образование булл или эрозий на нескольких участках, что называется генерализованной буллезной фиксированной лекарственной эритемой (ГБФЛЭ) [2]. ГБФЛЭ является самой тяжелой формой ФЛЭ и может быть ошибочно диагностирована как эпидермальный некролиз [3]. Уровень летальности при ГБФЛЭ высокий и составляет 22% [4]. Для постановки диагноза «генерализованная буллезная фиксированная лекарственная эритема» необходимо, чтобы поражено было не менее 10% площади поверхности тела и затронуты как минимум 3 из 6 различных анатомических областей (верхние конечности, нижние конечности, гениталии, голова и шея, передняя поверхность туловища, спина) [5].

По нашим сведениям, ГБФЛЭ, вызванная хлордiazепоксидом, ранее не описывалась в научной литературе. Мы представляем описание клинического случая ГБФЛЭ, развившейся после применения хлордiazепоксида у 40-летнего мужчины.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Информация о пациенте

Общая информация

Мужчина 40 лет, женат, проживает в штате Карнатака (Индия), окончил 12 классов школы, работает на

государственной службе, имеет средний социально-экономический статус, употребляет алкоголь на протяжении последних 15 лет, из них последние 10 лет — с признаками зависимости. Был добровольно госпитализирован в психиатрическое отделение 8 июля 2024 г. с целью прекращения употребления алкоголя.

Анамнез не отягощен аллергическими реакциями на лекарственные препараты, соматическими заболеваниями, хирургическими патологиями, психическими расстройствами.

Медицинский, семейный и психосоциальный анамнез

Пациент рожден не в близкородственном браке. Отец — фермер, регулярно употреблял алкоголь и табак (однако наличие зависимости установить не удалось вследствие недостатка подробной информации). Отец скончался в возрасте 59 лет в 2019 г. в результате дорожно-транспортного происшествия. Семейный анамнез не отягощен значимыми соматическими заболеваниями, в том числе требующими хирургического лечения. Также нет сведений о наличии у родственников аллергии на лекарственные препараты.

Клинические данные

Подробный сбор анамнеза выявил признаки алкогольной зависимости, такие как толерантность, патологическое влечение, сверхценное отношение к алкоголю и дискомфорт при резком прекращении его употребления. При обследовании на момент госпитализации выявлен синдром отмены алкоголя умеренной тяжести.

Диагностическая оценка

Диагностические тесты

Для скрининга и оценки тяжести алкогольной зависимости использовались следующие шкалы:

1. «Тест на выявление нарушений, связанных с употреблением алкоголя» (Alcohol Use Disorders Identification Test, AUDIT) [6] — оценка 22 балла, полученная пациентом, указывает на наличие алкогольной зависимости.
2. «Опросник тяжести алкогольной зависимости» (Severity of Alcohol Dependence Questionnaire, SADQ-C) [7] — оценка 34 балла, полученная пациентом, указывает на наличие тяжелой алкогольной зависимости.
3. «Шкала оценки состояния отмены алкоголя» (пересмотренная версия) (Revised Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol scale, CIWA-Ar) [8] — оценка 12 баллов, полученная пациентом, указывает на наличие синдрома отмены алкоголя средней тяжести.

Значимые показатели гематологических и биохимических исследований, включая общий анализ крови, показатели функции печени, почек и щитовидной железы, уровень глюкозы в крови и липидный профиль, находились в пределах нормы (стоит отметить, что нарушения функции печени обычно наблюдаются у пациентов с длительной алкогольной зависимостью, хотя могут быть исключения, особенно у более молодых людей с адекватным питанием и отсутствием значимых сопутствующих заболеваний).

Диагноз

Пациенту установлены диагнозы:

1. «Синдром зависимости от алкоголя» (F10.2 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра — МКБ-10).
2. «Синдром отмены алкоголя, неосложненный» (F10.3 по МКБ-10).

Терапевтическое вмешательство

Медикаментозное лечение

Изначально для лечения синдрома отмены алкоголя пациенту был назначен хлордиазепоксид 60 мг/сут в таблетированной форме. В течение 24 часов после приема хлордиазепоксида у пациента возникли множественные везикулы на фоне гиперпигментированных эритематозных мишенеподобных пятен, расположенные на обеих верхних конечностях, передней и задней поверхности туловища, а также на задней поверхности шеи (рис. 1). Системные симптомы не отмечались. Не наблюдалось вовлечения слизистых

оболочек. Результаты повторных гематологических и биохимических исследований, включая общий анализ крови, показатели функции печени, почек и щитовидной железы, уровень глюкозы в крови и липидный профиль, находились в пределах нормы.

Сопутствующий диагноз

Пациент был осмотрен дерматологом, установлен диагноз «генерализованная буллезная фиксированная лекарственная эритема, вызванная применением хлордиазепоксида». В соответствии с МКБ-11 диагноз был сформулирован как «другие уточненные неблагоприятные кожные реакции на медикаментозное лечение» (E7Y). Согласно «Шкале вероятности нежелательных реакций лекарственных средств» (Adverse Drug Reaction Probability Scale, ADR Probability Scale), оценка для хлордиазепоксида составила 7 (вероятная нежелательная лекарственная реакция (НЛР) [9]).

Последующее наблюдение и исход

Таблетки хлордиазепоксида были немедленно отменены. Пациенту были назначены преднизолон перорально (50 мг/сут) и крем с клобетазолом местно (0,05% м/м) на 7 дней. Высыпания постепенно, в течение одной недели, исчезли с сохранением темно-серых гиперпигментированных очагов. Пациенту было рекомендовано пожизненно избегать применения хлордиазепоксида. Синдром отмены алкоголя был купирован диазепамом перорально, без рецидива дерматологических симптомов. В дальнейшем проводилось лечение синдрома алкогольной зависимости с помощью психосоциальных вмешательств и налтрексона (50 мг/сут) в форме таблеток без возникновения НЛР.

Прогноз

Прогноз пациента был оценен как благоприятный. После немедленной отмены хлордиазепоксида и начала лечения преднизолоном перорально и клобетазолом местно кожные поражения полностью исчезли в течение недели с сохранением остаточной гиперпигментации. Рецидива ГБФЛЭ в дальнейшем не отмечалось, и пациент успешно завершил лечение по поводу синдрома зависимости от алкоголя. Отсутствие системных осложнений подчеркивает важность своевременного вмешательства в подобных случаях. Пациент ежемесячно проходил осмотр



Рисунок 1. Разрешение генерализованной буллезной фиксированной лекарственной эритемы, охватывающей несколько участков тела, после введения хлордиазепоксида.

Источник: Сингх и соавт., 2025.

в амбулаторных условиях в рамках лечения синдрома алкогольной зависимости и продолжал воздерживаться от употребления алкоголя в течение следующих 3 месяцев.

Хронология событий

Последовательность значимых событий, происходивших с пациентом, госпитализированным для лечения синдрома отмены алкоголя, представлена в табл. 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме клинического случая

В данной работе описан клинический случай 40-летнего мужчины с историей синдрома зависимости от алкоголя, госпитализированного для лечения синдрома отмены алкоголя, у которого развилась ГБФЛЭ после применения хлордиазепоксида. Исходно состояние проявлялось переходящими везикулами поверх гиперпигментированных эритематозных мишеневидных

пятен, исчезнувшими в течение суток после отмены хлордиазепоксида, с сохранением на их месте гиперпигментированных пятен. Диагноз был основан на клинических критериях и подтвержден оценкой 7 баллов по «Шкале вероятности нежелательных реакций лекарственных средств», что указывает на вероятную НЛР. Лечение преднизолоном перорально и клобетазолом местно оказалось успешным, и высыпания полностью исчезли в течение недели. Этот случай подчеркивает необходимость сохранения настороженности в отношении выявления редких нежелательных реакций на широко используемые препараты.

Обсуждение клинического случая

ФЛЭ представляет собой гиперчувствительность IV (замедленного) типа, возникающую в результате воздействия провоцирующего агента. ГБФЛЭ является редким и тяжелым вариантом ФЛЭ и характеризуется образованием булл или эрозий с поражением как минимум

Таблица 1. Хронология развития заболевания у пациента

Дата	Основные события	Состояние
8 июля 2024 г.	Пациент добровольно госпитализирован в психиатрическое отделение с целью прекращения употребления алкоголя	Диагностированы синдром зависимости от алкоголя и синдром отмены алкоголя. Начало лечения хлордiazепоксидом 60 мг/сут
9 июля 2024 г.	Возникновение множественных везикул на фоне гиперпигментированных эритематозных мишенеподобных пятен, расположенных на обеих верхних конечностях, передней и задней поверхности туловища и задней поверхности шеи	Диагностирована генерализованная буллезная фиксированная лекарственная эритема, вызванная применением хлордiazепоксидом. Таблетки хлордiazепоксидом немедленно отменены
16 июля 2024 г.	—	Высыпания постепенно, в течение одной недели, исчезли, с сохранением темно-серых гиперпигментированных очагов
Июль — сентябрь 2024 г.	—	Лечение синдрома зависимости от алкоголя с помощью психосоциальных вмешательств и налтрексона (50 мг/сут). Ежемесячный осмотр в амбулаторных условиях, пациент продолжал воздерживаться от употребления алкоголя в течение следующих 3 месяцев

10% площади поверхности тела [10]. Развитие ФЛЭ связывают с различными препаратами, в том числе с противомикробными средствами (β -лактамы, антибиотики, тинидазол, ацикловир), анальгетиками (парацетамол, мефенамовая кислота, метамизол натрия), нестероидными противовоспалительными препаратами, противоэпилептическими средствами (карбамазепин), психоактивными веществами (барбитураты, кодеин), а также другими веществами (аллопуринол, контрастные вещества, омепразол, лоратадин) [3]. Бензодиазепины, например хлордiazепоксид, лоразепам и лорметазепам, также в редких случаях связаны с развитием ФЛЭ [11, 12]. В частности, хлордiazепоксид вызывает различные нежелательные кожные реакции, включая крапивницу, ФЛЭ, кореподобную эритему, системную красную волчанку, лекарственно-индуцированную фоточувствительность, пурпуру и синдром Стивенса–Джонсона [13, 14]. В работе Blair 1974 г. описан клинический случай возникновения у 48-летней женщины, принимавшей хлордiazепоксид (40 мг/сут), эритематозного макулопапулезного очага диаметром 2,5 см на левой стороне шеи [15]. Хлордiazепоксид был отменен, и пациентке назначили кортикостероиды местно и антигистаминные препараты перорально, что привело к улучшению состояния. При повторном назначении хлордiazепоксидом очаг снова стал эритематозным и уплотненным, а после отмены препарата вновь отмечалось улучшение. Тем не менее автор квалифицировал это состояние как ФЛЭ, а не ГБФЛЭ [15].

Клиническое определение провоцирующего ФЛЭ препарата, особенно у пациентов, получающих полифармакотерапию, требует проведения провокационного теста, при котором вводится предполагаемый провоцирующий препарат, начиная с дозы ниже обычной. Однако данный тест может спровоцировать обострение ГБФЛЭ, в связи с чем он противопоказан у пациентов, перенесших генерализованные формы ФЛЭ [16]. Положительный результат кожного теста на ранее пораженном участке относительно безопасен [16]. В описываемом случае оценка хлордiazепоксидом по «Шкале вероятности нежелательных реакций лекарственных средств» составила 7 (вероятная НЛР) [9]. Впрочем, этот показатель является искусственно заниженным, поскольку повторное назначение предполагаемого провоцирующего препарата противопоказано у пациентов с ГБФЛЭ [16, 17]. Кроме того, вследствие высокой летальности данной НЛР [4] была необходима немедленная отмена хлордiazепоксидом, и наблюдение за изменениями НЛР (в зависимости от увеличения или уменьшения дозы препарата) не представлялось возможным. Повторное назначение предполагаемого провоцирующего препарата при НЛР с высоким показателем летальности также ограничено этическими соображениями [16, 17].

ГБФЛЭ является клиническим диагнозом и обычно не требует биопсии [18]. В качестве дифференциального диагноза рассматривались эпидермальный некролиз и синдром Стивенса–Джонсона. В пользу

ГБФЛЭ свидетельствовали такие признаки, как быстрое возникновение симптомов (в течение 24 часов), наличие четко очерченных гиперпигментированных пятен с неизменной окружающей кожей, характерное отсутствие общих симптомов и отсутствие поражения слизистых оболочек. Однако против диагноза говорили отсутствие в анамнезе использования хлордiazепоксидов и возникновения подобных реакций [17, 19].

С учетом редкости ГБФЛЭ, вызванной хлордiazепоксидом, отсутствия ранее описанных случаев и преобладания в качестве провоцирующих агентов антибиотиков и нестероидных противовоспалительных препаратов, важно рассмотреть вероятные механизмы, лежащие в основе этой нежелательной реакции. Одно из возможных объяснений заключается в том, что хлордiazепоксид действует как гаптен, формируя комплекс с белками кожи, что впоследствии вызывает гиперчувствительность IV (замедленного) типа. Другая гипотеза предполагает роль генетической предрасположенности, которая может способствовать большей восприимчивости некоторых людей к иммуноопосредованным реакциям, обусловленным бензодiazепинами. Для понимания механизмов ГБФЛЭ, вызванной хлордiazепоксидом, и выявления пациентов с повышенным риском развития таких НЛР необходимы дальнейшие исследования, в том числе фармакогеномные.

Основой лечения ФЛЭ/ГБФЛЭ является выявление и отмена провоцирующего препарата. В большинстве случаев дальнейшее лечение не требуется [2]. Ранее с успехом применялись местные и пероральные кортикостероиды (например, преднизолон) и циклоспорин [2]. Отмечается нехватка клинических исследований, сравнивающих эффективность только поддерживающей терапии по сравнению с активным лечением такими препаратами, как стероиды перорально или местно и циклоспорин, в контроле течения ГБФЛЭ. Остается неясным, ускоряют ли эти методы терапии разрешение симптомов и снижают ли смертность по сравнению с простой отменой вызывающего препарата [2].

Сильные стороны и ограничения

Данное описание клинического случая обладает несколькими сильными сторонами. Оно содержит описание редкой НЛР — ГБФЛЭ, вызванной

хлордiazепоксидом, который является широко используемым бензодiazепином. В работе подчеркивается важность раннего распознавания состояния, своевременной отмены препарата и эффективного лечения для достижения благоприятного исхода. Кроме того, работа предоставляет ценные сведения о возможных кожных нежелательных эффектах бензодiazепинов, расширяя область клинической осведомленности.

Тем не менее данное описание клинического случая обладает некоторыми ограничениями. Во-первых, преходящий характер везикул привел к их исчезновению до того, как удалось провести фотодокументацию, что снизило иллюстративную ценность случая. Хотя отсутствие булл на предоставленных изображениях может вызывать вопросы в отношении диагноза, общая клиническая картина, реакция на отмену препарата и характерный рисунок остаточной гиперпигментации подтверждают диагноз. Во-вторых, невозможность проведения пробы с повторным назначением препарата вследствие этических проблем ограничивает возможность окончательного подтверждения хлордiazепоксидов как причинного агента. Наконец, отсутствие гистопатологического исследования или иммунологических анализов высыпаний также снижает научную значимость случая.

Несмотря на эти ограничения, данный случай вносит вклад в существующий массив знаний, описывая новую причинно-следственную связь, и подчеркивает необходимость бдительности при назначении хлордiazепоксидов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном описании клинического случая подчеркивается возможная роль хлордiazепоксидов как редкого, но вероятного провоцирующего фактора для развития ГБФЛЭ. Насколько нам известно, ранее подобные случаи не описывались в литературе. Врачам рекомендуется сохранять высокий уровень клинической настороженности в отношении пациентов, получающих лечение хлордiazепоксидом, с учетом редкости ГБФЛЭ и потенциально летального исхода. Это особенно актуально в случае пациентов, получающих сравнительно высокие дозы хлордiazепоксидов (например, при синдроме отмены алкоголя). Кроме того, рекомендуется использование преднизолона

перорально и клобетазола местно для лечения ГБФЛЭ, вызванной хлордиазепоксидом.

Информированное согласие: Информированное согласие было получено от пациента 30 июля 2024 г., до публикации данной статьи. Участие пациента является добровольным, и были приняты все меры для обеспечения его конфиденциальности и анонимности.

История публикации

Рукопись поступила: 09.08.2024

Рукопись принята: 14.01.2025

Опубликована онлайн: 07.03.2025

Вклад авторов: Ришабх Сингх (Rishabh Singh) — авторский надзор, концептуализация, редактирование и доработка текста статьи. Вайбхав К. Судханшу (Vaibhav K. Sudhanshu) и Мариам Шафик (Mariam Shafiq) — написание исходного текста статьи. Маркандай Шарма (Markanday Sharma) — сбор материалов для описания клинического случая, редактирование и доработка текста статьи.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Цитировать:

Сингх Р., Судханшу В.К., Шафик М., Шарма М. Генерализованная буллезная фиксированная лекарственная эритема после применения хлордиазепоксида: клинический случай потенциально летального нежелательного явления // *Consortium PSYCHIATRICUM*. 2025. Т. 6, № 1. CP15563. doi: 10.17816/CP15563

Сведения об авторах

***Rishabh Singh**, MD, Psychiatrist, Department of Psychiatry, Command Hospital (Eastern Command); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9140-6457>
E-mail: ringh620@gmail.com

Vaibhav Kumar Sudhanshu, Resident Psychiatry, Department of Psychiatry, Command Hospital (Eastern Command)

Mariam Shafiq, Resident Psychiatry, Department of Psychiatry, Command Hospital (Eastern Command)

Markanday Sharma, Department of Psychiatry, Military Hospital; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5697-5091>

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Sehgal VN, Srivastava G. Fixed drug eruption (FDE): changing scenario of incriminating drugs. *Int J Dermatol*. 2006;45(8):897–908. doi: 10.1111/j.1365-4632.2006.02853.x
2. Anderson HJ, Lee JB. A review of fixed drug eruption with a special focus on generalized bullous fixed drug eruption. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(9):925. doi: 10.3390/medicina57090925
3. Paulmann M, Reinkemeier F, Lehnhardt M, Mockenhaupt M. Case report: Generalized bullous fixed drug eruption mimicking epidermal necrolysis. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1125754. doi: 10.3389/fmed.2023.1125754
4. Lipowicz S, Sekula P, Ingen-Housz-Oro S, et al. Prognosis of generalized bullous fixed drug eruption: comparison with Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 2013;168(4):726–732. doi: 10.1111/bjd.12133
5. Cho YT, Lin JW, Chen YC, et al. Generalized bullous fixed drug eruption is distinct from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis by immunohistopathological features. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(3):539–548. doi: 10.1016/j.jaad.2013.11.015
6. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, et al. Development of the alcohol use disorders identification test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption II. *Addiction*. 1993;88(6):791–804. doi: 10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x
7. Stockwell T, Murphy D, Hodgson R. The severity of alcohol dependence questionnaire: its use, reliability and validity. *Br J Addict*. 1983;78(2):145–155. doi: 10.1111/j.1360-0443.1983.tb05502.x
8. Sullivan JT, Sykora K, Schneiderman J, et al. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA–Ar). *Br J Addict*. 1989;84(11):1353–1357. doi: 10.1111/j.1360-0443.1989.tb00737.x
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239–245. doi: 10.1038/clpt.1981.154
10. Mitre V, Applebaum DS, Albahrani Y, Hsu S. Generalized bullous fixed drug eruption imitating toxic epidermal necrolysis: a case report and literature review. *Dermatol Online J*. 2017;23(7):6. doi: 10.5070/D3237035734
11. Agullo-Garcia A, Garces Sotillos M, Colás Sanz C. Fixed Drug Eruption Due to Lorazepam. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018;28(3):185–186. doi: 10.18176/jiaci.0225
12. Pretzlaff KM, Pandya AG, Dominguez AR. Fixed drug eruptions. In: Hall JC, Hall BH, editors. *Cutaneous Drug Eruptions: Diagnosis, Histopathology and Therapy*. London: Springer; 2015. p. 181–192.
13. Alkhuzaim OM. Lichenoid Drug Eruption Induced by Chlordiazepoxide. *J Dermatol Dermatol Surg*. 2022;26(3):S29–S31. doi: 10.4103/jdds.jdds_35_20
14. Jawaro T, Kumar A, Pistun O, Dixit D. Stevens–Johnson syndrome associated with Chlordiazepoxide. *J Pharm Technol*. 2018;34(2):82–85. doi: 10.1177/8755122517753595
15. Blair HM. Letter: Fixed drug eruption from chlordiazepoxide. *Arch Dermatol*. 1974;109(6):914. PMID: 4275331

16. Zaouak A, Salem FB, Jannet SB, et al. Bullous fixed drug eruption: A potential diagnostic pitfall: a study of 18 cases. *Therapie*. 2019;74(5):527–530. doi: 10.1016/j.therap.2019.01.009
 17. Nagakeerthana S, Rangaraj M, Karthikeyan K. One Drug-Two Similar Reactions. Report of cases of Ciprofloxacin induced Stevens–Johnson Syndrome and Bullous fixed drug eruption. *J Young Pharm*. 2016;8(2):161–163. doi: 10.5530/jyp.2016.2.22
 18. Chang AY. Fixed Drug Eruption. In: Rosenbach M, Wanat KA, Micheletti RG, et al., editors. *Inpatient Dermatology*. London: Springer; 2018. p. 41–43.
 19. Patel S, John AM, Handler MZ, et al. Fixed drug eruptions: an update, emphasizing the potentially lethal generalized bullous fixed drug eruption. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(3):393–399. doi: 10.1007/s40257-020-00505-3
-

Мотивы употребления новых психоактивных веществ молодыми людьми в Республике Узбекистан: протокол качественного исследования

Motives for new psychoactive substances consumption among young adults in Uzbekistan: a qualitative study protocol

doi: 10.17816/CP15531

Протокол исследования

Guzalkhon Zakhidova^{1,2,3}, Uladimir Pikirenia^{2,3},
Timur Syunyakov^{1,4,5}, Mariya Prilutskaya^{2,6}

¹ Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Mental Health, Tashkent, Uzbekistan

² Frankfurt University of Applied Sciences, Frankfurt am Main, Germany

³ Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan

⁴ Mental-health Clinic No. 1 named after N.A. Alexeev, Moscow, Russia

⁵ Samara State Medical University, Samara, Russia

⁶ Semey Medical University, Pavlodar, Kazakhstan

Гузалхон Захидова^{1,2,3}, Владимир Пикирения^{2,3},
Тимур Сюняков^{1,4,5}, Мария Прилуцкая^{2,6}

¹ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр психического здоровья, Ташкент, Узбекистан

² Франкфуртский университет прикладных наук, Франкфурт-на-Майне, Германия

³ Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

⁴ ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

⁵ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара, Россия

⁶ Медицинский университет Семей, Павлодар, Казахстан

ABSTRACT

BACKGROUND: New psychoactive substances (NPS) represent a global problem, especially among young people. In Central Asia, while the trafficking in NPS continues to grow, there remains a lack of data on the social, health and psychological consequences of their use.

AIM: To investigate the motives behind the NPS use among young people in the Republic of Uzbekistan, as well as the medical and social characteristics of this group.

METHODS: The study will include young people (18–35 years) who have used NPS in the preceding 30 days (on the basis of self-reports) or are undergoing rehabilitation and plan to cease the NPS use within the next 12–18 months. Semi-structured interviews will reveal the reasons for NPS use, risk perception, stigma, barriers to seeking help, and the need for preventive and rehabilitation services. Interviews will take place at the Republican Mental Health Center and two specialized rehabilitation centers in Uzbekistan between November 2024 and the completion of enrollment (25–30 participants), but no later than May 2025. Additionally, a focus group of psychiatrists, psychotherapists,

narcologists, and psychologists will evaluate the level of awareness amongst health care professionals as regards of NPS use and its prevalence, medical, and social implications.

EXPECTED RESULTS: The study will identify the key motives of NPS use, usage patterns, and social and medical barriers of help-seeking. Findings will contribute to the development of prevention and rehabilitation strategies, including digital communication platforms and interactive educational programs.

CONCLUSION: The study focuses on raising awareness about the consequences of NPS in the Republic of Uzbekistan. This is essential for developing effective public health prevention and rehabilitation programs.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Новые психоактивные вещества (НПВ) представляют собой глобальную проблему, особенно среди молодежи. В Центральной Азии на фоне увеличения трафика этих веществ наблюдается нехватка данных о социальных, медицинских и психологических последствиях их употребления.

ЦЕЛЬ: Изучить мотивы употребления НПВ молодыми людьми в Республике Узбекистан, а также медико-социальные характеристики данной группы.

МЕТОДЫ: В исследование планируется включать молодых людей (18–35 лет), которые употребляли НПВ в последние 30 суток (по данным самоотчета) или проходят реабилитацию и планируют отказаться от употребления НПВ в течение последующих 12–18 месяцев. Для изучения мотивов употребления НПВ, восприятия риска, стигматизации, барьеров для обращения за помощью, потребностей в профилактике и реабилитации будут проведены полуструктурированные интервью. Интервью с потребителями НПВ пройдут в Республиканском центре психического здоровья и двух специализированных реабилитационных центрах Узбекистана в период с ноября 2024 г. и до завершения набора участников (25–30 участников), но не позднее мая 2025 г. Осведомленность медицинских работников о распространенности и медико-социальных аспектах употребления НПВ изучат в фокус-группе с участием психиатров, психотерапевтов, наркологов и психологов.

ОЖИДАЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ: По итогам исследования будут определены ключевые мотивы употребления НПВ, паттерны их использования, а также социальные и медицинские барьеры, препятствующие получению помощи. Также будут разработаны стратегии профилактики потребления НПВ и реабилитации потребителей, включая цифровые каналы коммуникации и интерактивные образовательные программы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Исследование нацелено на повышение осведомленности о последствиях распространения НПВ в Узбекистане. Его результаты будут способствовать разработке программ профилактики и реабилитации в системе общественного здравоохранения.

Keywords: *new psychoactive substances; youth; study protocol; Uzbekistan; qualitative study*

Ключевые слова: *новые психоактивные вещества; молодежь; протокол исследования; Узбекистан; качественное исследование*

ВВЕДЕНИЕ

Новые психоактивные вещества (НПВ) появились на рынке психоактивных веществ, обладающих свойствами и потенциалом формирования зависимости, в 2005 г. [1]. В соответствии с определением Управления по наркотикам и преступности

Организации Объединенных Наций (УНП ООН) НПВ — это «вещества, которые употребляются в чистом виде или в составе препаратов, не контролируемых Конвенцией 1961 г. о наркотических средствах или Конвенцией 1971 г. о психотропных веществах, но которые могут представлять угрозу

для общественного здоровья. В данном контексте термин «новые» не обязательно относится к недавно изобретенным веществам, а означает вещества, которые недавно стали доступными»¹.

Согласно отчету УНП ООН, основанному на данных 2011–2016 гг., в странах Центральной Азии наблюдается рост изъятий и употребления НПВ на фоне увеличения их трафика из России и Китая [2]. Так, в Казахстане с 2012 г. зафиксировано увеличение изъятий синтетических наркотиков, включая изъятие 10,6 кг альфа-пирролидинопентиофена в 2015 г. [2]. В этом же отчете отмечен стабильный рост пациентов, госпитализируемых с зависимостью от НПВ [2], а распространенность употребления психостимуляторов среди подростков (13–18 лет) оценивается в 2% [3]. В Таджикистане в 2012 г. было конфисковано 63 кг метамфетамина, в Кыргызстане в 2012 г. ликвидирована лаборатория по производству меткатинона, а в 2014 г. изъято 7 кг амфетамина². В Туркменистане в 2012 г. зафиксирован рост выявленных случаев незаконного культивирования наркотических растений². В Узбекистане в 2013–2014 гг. зарегистрировано более 6,5 тыс. преступлений, связанных с наркотиками, при росте доли правонарушений, ассоциированных с НПВ². За исключением Туркменистана, в период с 2013 по 2016 г. все указанные выше страны сообщили о появлении нескольких десятков НПВ².

Повсеместное распространение НПВ в значительной степени обеспечено их доступностью через онлайн-платформы и специализированные уличные точки продаж [4, 5]. Европейский центр мониторинга наркотиков и наркомании (в настоящее время European Union Drugs Agency, EUDA) сообщил о более чем 600 НПВ, выявленных за период с 2005 по 2016 г., с ежегодным приростом от 13 НПВ в 2005 г. и до 66 НПВ в 2016 г., с пиком в 101 НПВ в 2014 г. Это указывает на не только быстрые, но и ускоряющиеся темпы создания НПВ в сочетании с расширением круга медико-социальных проблем, включая высокую токсичность, отравления, зависимость и передозировки,

маргинализацию групп потребителей, риски случайного отравления для окружающих, распространение в тюрьмах, рост насилия [6].

Однако результаты исследований по употреблению НПВ весьма разнообразны и зависят от контекста, с заметными вариациями, наблюдаемыми в разных странах и популяциях³ [7]. В частности, в этих работах установлены географические, культуральные и социально-экономические факторы, ассоциированные с доступностью НПВ, мотивами и способами их употребления, особенностями медийного освещения проблемы, степенью социальной стигматизации. Мотивы употребления НПВ, механизмы формирования зависимости, а также последствия в отношении здоровья, в том числе токсичность и формирование зависимости, определяются, кроме того, фармакологическим профилем веществ этой группы [8, 9]. Еще более сложные связи и последствия для здоровья обусловлены практикой полинаркотического употребления НПВ [9].

Ввиду этого неудивительно, что мотивы употребления НПВ разнообразны. Среди них можно выделить любопытство, стремление к удовольствию или повышению общительности, желание уйти от реальности, причем доминирование тех или иных мотивов зависит от региона, культурального и социального контекста [5, 10]. Более того, использующие НПВ лица часто воспринимают эти вещества как более безопасные альтернативы традиционным запрещенным наркотикам, что может нивелировать барьеры к их потреблению и, как следствие, привести к увеличению их распространенности и связанных рисков [5]. Вместе с тем доступность информации о НПВ через интернет способствовала изменению моделей потребления наркотиков, поскольку многие пользователи ищут эти вещества ради их новых эффектов [5]. Отмечаются и возрастные особенности паттернов и характеристик употребления НПВ. Так, по данным обзора литературы Coombs и соавт. (2022), уровень употребления НПВ максимален среди молодых людей в возрасте от

¹ United Nations Office on Drugs and Crime. The Challenge of New Psychoactive Substances: A Report from the Global SMART Programme, March 2013. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime; 2013.

Доступен по ссылке: https://www.unodc.org/documents/scientific/NPS_Report.pdf (дата обращения: 23.07.2024).

² United Nations Office on Drugs and Crime. Central Asia Synthetic Drugs Situation Assessment: A Report from the UNODC Global SMART Programme, December 2017. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime; 2017.

Доступен по ссылке: https://www.unodc.org/documents/scientific/Central_Asia_November_2017_FINAL.pdf (дата обращения: 23.07.2024).

³ European Union Drugs Agency. European Drug Report 2017. Lisbon: European Union Drugs Agency; 2017.

Доступен по ссылке: https://euda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2017/html_en (дата обращения: 23.07.2024).

16 до 24 лет (данные для Австралии, Новой Зеландии, Польши, Испании, Великобритании и США)³.

К мерам общественного здравоохранения, направленным на противодействие распространению НПВ, относятся инновационные методы наблюдения для выявления новых тенденций и рисков, связанных с этими веществами. Например, Французская сеть по контролю за наркотиками (French Addictovigilance Network) использует многофакторный подход (сбор данных из различных источников, анализ сигналов злоупотребления, ранняя идентификация паттернов потребления наркотиков) для мониторинга моделей потребления наркотиков и связанных с этим последствий для здоровья, доказавший свою эффективность в раннем выявлении сигналов злоупотребления веществами и предупреждении негативных последствий для здоровья [6]. Такие системы необходимы для формирования стратегий и вмешательств в области общественного здравоохранения, направленных на снижение рисков, связанных с употреблением НПВ, что обосновывает необходимость разработки аналогичных программ мониторинга и профилактики в других регионах, включая Центральную Азию.

В сложившихся условиях правительство Узбекистана предпринимает комплексные меры по усилению контроля за незаконным оборотом наркотических средств и психотропных веществ², в том числе пересмотр перечня контролируемых веществ, совершенствование законодательства и укрепление межведомственного сотрудничества. Так, Государственная комиссия Республики Узбекистан по контролю за наркотиками регулярно обновляет списки контролируемых веществ и координирует деятельность, связанную с их законным оборотом, включая выдачу разрешений на ввоз, вывоз и транзит НПВ⁴. В 2024 г. была утверждена Национальная стратегия по борьбе с наркоманией и наркопреступностью на 2024–2028 гг., в соответствии с которой совершенствуются законодательство,

мониторинг наркоситуации и обеспечение общественной безопасности⁵. Создан Национальный центр по контролю за наркотиками, на который возложены обязанности взаимодействовать с международными организациями, разрабатывать профилактические меры и регулярно предоставлять отчеты в ООН⁶. Вместе с этим для Узбекистана остается актуальной разработка, реализация и расширение программ профилактики краткосрочных и долгосрочных последствий употребления НПВ для здоровья, в том числе преходящих психотических состояний [11, 12], психозов [13, 14], суицида [15].

Однако в современной литературе страны Центральной Азии упоминаются лишь в качестве отправной точки на маршруте поступления НПВ в другие страны [14]. Отсутствие данных критично для разработки региональных программ общественного здравоохранения, поскольку социально-экономические и культурные факторы, влияющие на поведение потребителей наркотиков в Центральной Азии, могут иметь иную структуру и влияние по сравнению с таковыми в странах, где проводились исследования мотивов потребления НПВ. Необходимость разработки программ обусловлена низкой эффективностью простого информирования о рисках, связанных с психоактивными веществами, для предотвращения их употребления среди подростков и молодых взрослых [16]. Кроме того, обсуждается целесообразность разработки персонализированных стратегий профилактики употребления психоактивных веществ путем скрининга мотивов такого поведения и применения адаптированных к индивидуальному профилю мотивов вмешательств [17]. Вовлечение и изменение поведения и, как следствие, снижение употребления психоактивных веществ среди молодежи в результате мотивационных интервью также поддерживают идею о том, что комплексное решение проблем мотивации является ключом к эффективной профилактике употребления НПВ [18, 19].

⁴ Комитет по контролю за наркотиками // Государственное учреждение «Центр безопасности фармацевтической продукции» при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан.

Доступен по ссылке: <https://www.uzpharm-control.uz/en/departments/the-drug-control-committee> (дата обращения: 23.07.2024).

⁵ Национальная стратегия по борьбе с наркоманией и наркопреступностью в Республике Узбекистан на 2024–2028 годы: Приложение № 1 к Указу Президента Республики Узбекистан от 6 мая 2024 г. № УП-73. Доступен по ссылке: <https://www.project-leica.eu/en/uzbekistan-developed-the-national-strategy-to-combat-drug-addiction-and-drug-crime-in-the-republic-of-uzbekistan-for-2024-2028> (дата обращения: 03.11.2024).

⁶ О стратегических мерах по устранению негативного влияния на здоровье населения и генофонд нации наркотических средств и психотропных веществ посредством пресечения их незаконного оборота в Республике Узбекистан: Указ Президента Республики Узбекистан от 6 мая 2024 г. № УП-73. Доступен по ссылке: <https://lex.uz/docs/6912475> (дата обращения: 23.07.2024).

Здесь важно отметить, что мотивы употребления классических психоактивных веществ и НПВ могут значительно различаться, что также указывает на необходимость разработки целевых (адаптированных под НПВ) стратегий и программ профилактики [20]. Согласно Jatau и соавт., подобные меры на уровне сообщества, направленные на изменение поведения путем реализации мотивационных и когнитивно-поведенческих стратегий, могут быть полезны [21].

Цель исследования — изучить мотивы употребления НПВ молодыми людьми в Республике Узбекистан, а также медико-социальные характеристики данной группы.

Для достижения этой цели были определены следующие задачи:

1. Изучить мотивы употребления НПВ молодежью.
2. Оценить осведомленность молодежи о последствиях употребления НПВ для здоровья и социального благополучия и восприятие ими вреда НПВ.
3. Выявить паттерны употребления НПВ.
4. Изучить восприятие молодежью стигмы употребления НПВ и ее влияние на готовность обращаться за помощью, а также барьеры для поиска и получения помощи — медицинской, психологической и социальной.
5. Определить потребности молодежи в профилактике употребления НПВ и поддержке в случае возникновения проблем, связанных с их употреблением.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование будет качественным, с использованием феноменологического подхода для изучения характеристик и паттернов употребления НПВ с точки зрения потребителей веществ этой группы. В качестве базовой теории для планируемого исследования была выбрана теория социального научения, которая акцентирует внимание на взаимодействии поведенческих, когнитивных и средовых факторов (в частности, социального окружения и контекста окружающего сообщества) [22]. В качестве социального окружения будет рассматриваться ближайшее окружение человека (семья, друзья, коллеги), а в качестве контекста окружающего сообщества — культурные, экономические и социальные условия, в том числе региональные особенности или национальные традиции.

Для выявления ключевых паттернов и особенностей употребления НПВ будет использован индуктивный метод анализа качественных данных. При этом гипотезы исследования формулируются не заранее, а на основе полученной информации, что обосновано недостаточной изученностью проблемы употребления НПВ молодежью в Узбекистане. Вместе с тем в ходе исследования будет проверяться ряд исходных предположений о мотивах и медико-социальных характеристиках молодежи, употребляющей НПВ, в частности:

1. Употребление НПВ мотивировано сочетанием психологических факторов (стремление к снижению стресса и достижению удовольствия), социальных условий (влияние окружения и доступность веществ), а также экономических обстоятельств (например, низкая стоимость и легкость приобретения).
2. У молодых людей, употребляющих НПВ, имеется дефицит информации о долгосрочных рисках вследствие их употребления, а ценность побуждающих к употреблению НПВ мотивов превышает оценку опасности, что повышает вероятность продолжения употребления.
3. Паттерны употребления НПВ, включая частоту и условия использования, способы приобретения и типы употребляемых веществ, вариативны и связаны с доступностью веществ, социальным контекстом и индивидуальными предпочтениями лиц, использующих НПВ.
4. Высокий уровень стигматизации потребителей НПВ в обществе снижает их готовность обращаться за медицинской, психологической и социальной помощью, что создает дополнительные барьеры на пути к получению необходимой поддержки.
5. С точки зрения молодых лиц, употребляющих НПВ, наиболее эффективными мерами являются использование интерактивных образовательных программ и цифровых каналов коммуникации, а также обеспечение доступности анонимных сервисов лечения и социальной помощи.

Исследование будет состоять из трех фрагментов: двух этапов интервью с потребителями (пилотное и основное исследования) и фокус-группы со специалистами. Пилотное исследование предполагает интервьюирование потребителей НПВ с целью

уточнения и адаптации опросников (инструментов сбора данных) для основного исследования путем тестирования вопросов на ясность и понимание участниками пилотного интервью. Основное исследование объединяет серию индивидуальных интервью с потребителями НПВ (в настоящее время употребляющих НПВ или проходящих реабилитацию), встречи будут проводиться в удобном для интервьюера месте. Интервью в фокус-группах с медицинскими работниками (психиатры, психотерапевты, наркологи, психологи) будет проведено в принимающих участие в исследовании клинике и реабилитационных центрах (подробнее ниже). Также фокус-группы со специалистами пройдут в других регионах Узбекистана. Выбор регионов будет проведен позднее среди регионов с самой высокой распространенностью употребления НПВ на основании обновленных за 2024 г. данных. В результате интервью планируется выяснить осведомленность медицинских работников о распространенности и медико-социальных аспектах употребления НПВ.

Вознаграждение участников исследования не планируется.

Характеристика исследователей и рефлексивность

Главный исследователь (Г.А.З.) — врач-психотерапевт высшей категории с более чем 10-летним стажем работы с пациентами, включая потребителей психоактивных веществ. В исследовании также участвуют наркологи, все со стажем работы более 5 лет в области лечения и реабилитации пациентов с зависимостью от психоактивных веществ. Задача главного исследователя и наркологов — проведение интервью, анализ данных, в том числе кодирование транскриптов, а также ведение дневников рефлексии для минимизации предвзятости.

В команду исследователей входит врач-психиатр (Т.С.С.) с более чем 20-летним стажем лечения пациентов с коморбидными психическими и поведенческими расстройствами, кандидат медицинских наук. Его задачи — контроль предвзятости посредством независимого анализа данных, включая проверку точности кодирования и интерпретации данных, проведенных другими членами команды; просмотр и обсуждение дневников рефлексии других исследователей для выявления дополнительных паттернов

и мотивов употребления НПВ и проверки согласованности интерпретации данных; участие в триангуляции данных; участие в совместных обсуждениях данных для согласования интерпретаций и минимизации субъективности.

Условия проведения исследования

Опрос потребителей НПВ будет проведен в Республиканском центре психического здоровья и двух реабилитационных центрах — «Детокс» и «Гратус» (все в г. Ташкенте, Узбекистан). Эти учреждения оказывают специализированную помощь потребителям психоактивных веществ. Выбор места проведения интервью (варианты: кабинет психотерапевта, свободный кабинет в реабилитационном центре, кафе) оставлен на усмотрение участников исследования.

Контекст исследования характеризуется высоким уровнем стигматизации потребителей НПВ в обществе. В этой связи особое внимание будет уделено созданию условий для участников, чтобы они могли свободно делиться своим опытом и мнением, а также созданию доверительной атмосферы и предоставления гарантий конфиденциальности. Все потенциальные участники исследования получают подробные разъяснения относительно целей, задач и методов исследования, по завершении которых им будет предложено подписать информированное добровольное согласие на участие в исследовании (см. Приложение 1).

Сбор данных будет проводиться с ноября 2024 г. и завершится после набора запланированного количества интервью, но не позднее мая 2025 г.

Стратегии и критерии отбора

Для формирования выборки исследования будут применены две стратегии. Первая — приглашение для участия в исследовании потребителей НПВ, обратившихся за психотерапевтической помощью, или лиц, проходящих программу реабилитации в вышеуказанных центрах («удобная» выборка). Вторая — приглашение участниками первой выборки знакомых лиц, употребляющих НПВ и не проходящих реабилитацию в клиниках и центрах реабилитации на добровольной основе (выборка «снежного кома»). Для всех лиц, проходящих реабилитацию и согласившихся на участие в исследовании, в качестве источника информации будет использоваться принятая в рутинной практике

конкретного медицинского учреждения медицинская документация. Для участников, которые не проходят реабилитацию, медицинская документация заполняться не будет, а необходимая по протоколу исследования информация, в том числе социально-демографические данные, будет регистрироваться только в документации исследования.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 35 лет, резиденты Узбекистана, употреблявшие по данным самоотчета НПВ в последние 30 суток или находящиеся на реабилитации, прекратившие прием НПВ и планирующие не возвращаться к употреблению НПВ в течение последующих 12–18 месяцев. Участники должны владеть узбекским или русским языком на уровне, достаточном для участия в интервью. Возрастной интервал 18–35 лет установлен с учетом данных, согласно которым в этом возрасте зарегистрировано большинство случаев употребления наркотических веществ⁷.

Критерии невключения: наличие информации в медицинской документации о недобровольном характере госпитализации или прохождения реабилитации; декларируемая потенциальным участником исследования или задокументированная в медицинской документации зависимость от других психоактивных веществ (алкоголь, опиоиды, амфетамины); наличие клинических признаков психотического расстройства на момент интервью.

Вопросы этики

Этический комитет при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан утвердил протокол научной работы «Медико-социальные аспекты употребления новых психоактивных веществ среди молодежи Узбекистана (г. Ташкент). Качественное интервью» (протокол № 6/10-1916 от 5 сентября 2024 г.). В случае изменения ключевых параметров протокола исследования (количество интервью, вознаграждение за участие, использование рекламных материалов для привлечения участников в исследование) или любой другой информации, которая потенциально скажется на согласии участников принять участие в исследовании, пакет документов будет заново представлен на рассмотрение в этический комитет.

Письменное информированное добровольное согласие будет получено от всех участников исследования. Форма информированного добровольного согласия (см. Приложение 1) разработана и утверждена этическим комитетом и содержит информацию о цели и задачах исследования, запланированных процедурах, возможных рисках и выгодах для участников исследования.

Персональная информация (пол, возраст, номер интервью из диктофона, дата проведения интервью) о включенных в исследование лицах, а также согласие на участие, подписанное именем, выбранным самим участником, будут храниться у главного исследователя.

Методы сбора данных

Интервью с потребителями НПВ и медицинскими работниками в фокус-группах будет сопровождаться аудиозаписью. Предположительная продолжительность интервью — 40–90 мин. Также будут фиксироваться рефлексивные заметки исследователей, в том числе данные из дневников рефлексии.

Инструменты и технологии, использующиеся для сбора и хранения данных

Интервью с потребителями НПВ будет полуструктурированным, с использованием гайда, содержащего вопросы о социально-демографических характеристиках участников исследования (пол, возраст, образование, семейное положение, занятость) и 33 вопроса по теме исследования. При подготовке гайда мы опирались на материалы исследования Gittins и соавт. [6], включая вводную часть, в которой разъясняются цели исследования и обсуждаются вопросы конфиденциальности, вопросы, касающиеся истории употребления веществ, типов используемых НПВ, частоты употребления, мест приобретения и опыта использования. Кроме того, для решения целей нашего исследования мы добавили вопросы, касающиеся исследования мотивации употребления НПВ (вопросы о потребностях, которые респондент пытается удовлетворить, и целях использования) (см. Приложение 2). Для проведения интервью с потребителями НПВ будут использованы гайды

⁷ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Guidelines for the prevalence of problem drug use (PDU) key indicator at local level. Lisbon: EMCDDA; 1999. Доступен по ссылке: https://www.euda.europa.eu/html.cfm/index58064EN.html_en (дата обращения: 18.09.2024).

на русском и узбекском языках (см. Приложение 2). Интервью будет вестись на русском и узбекском языках по выбору интервьюируемого. Для проведения фокус-групп со специалистами будет использоваться гайд для фокус-групп (см. Приложение 3). Фокус-группы также будут проводиться на узбекском и русском языках.

Тексты гайдов могут меняться в зависимости от результатов анализа пилотного этапа.

Аудиозапись интервью будет осуществляться с использованием портативных диктофонов после получения разрешения на запись от интервьюируемого. По завершении интервью записи будут скопированы на персональный компьютер, к которому будет иметь доступ только главный исследователь. Аудиозаписи и текстовые данные будут зашифрованы с помощью технологии AES256, а доступ к файлам будет защищен паролями.

Количество интервью

Планируется провести 25–30 интервью. Это количество основано на консультациях с экспертами и опыте проведения аналогичных исследований. Однако фактический размер выборки будет определяться насыщением данных (sampling saturation), то есть моментом в качественном исследовании, когда сбор новых данных перестает приводить к появлению новых идей и тем.

Обработка исходных данных, анализ данных и техники обеспечения достоверности данных

Сохраненные аудиозаписи будут транскрибироваться вручную на языке интервью дословно, с последующим переводом на русский язык для удобства анализа и кодирования. Качество перевода будет обеспечиваться проведением обратного перевода всех интервью независимым профессиональным переводчиком и его сопоставлением с исходным текстом.

Для организации и анализа данных будет применяться программное обеспечение MAXQDA (VERBI GmbH, Германия). Кодирование ключевых тем, концептов и категорий в MAXQDA будет проведено с использованием открытого подхода (изучение текстовых данных без заранее заданного набора кодов) одновременно двумя исследователями. Расхождения при кодировании будут решаться посредством обсуждения и консенсуса. Коды — это ключевые идеи,

высказанные респондентами, отражающие важнейшие аспекты их опыта, такие как мотивы употребления, восприятие последствий, стигма, барьеры для обращения за помощью, а также оценка существующих профилактических программ. Для дальнейшего анализа подвергнутые открытому кодированию данные, в которых будут выделены ключевые цитаты, идеи и концепты, будут сгруппированы в категории, исходя из которых будут сформированы основные темы, позволяющие оценивать связанные с изучаемым явлением закономерности и феномены. На следующем этапе через сопоставление тем, выявление взаимосвязей и определение ключевых закономерностей будут формироваться гипотезы, отражающие ключевые аспекты изучаемого явления, и формулироваться выводы.

Анализ данных будет проводиться параллельно с их сбором для обеспечения итеративного процесса и индуктивного характера исследования. В процессе итерации планируется выполнить анализ первых 5–10 интервью для выявления новых тем и проверки формулировок вопросов анкеты на предмет адекватности их понимания. При необходимости будут вноситься изменения в формулировки вопросов или добавляться новые темы для дальнейших интервью. Например, если участники будут активно поднимать темы, не предусмотренные изначально, эти темы будут добавлены в последующие интервью. Для триангуляции данных будут сопоставляться результаты интервью, данные рефлексивных дневников исследователей, а также ответы участников на разные вопросы интервью.

При внесении в MAXQDA кодированные данные будут организованы по идентификаторам участников (обезличенный идентификационный номер, центр отбора, интервьюер), структурированы и подготовлены для анализа. Проверка данных на точность и непротиворечивость будет производиться путем выборочного контроля: второй исследователь (Т.С.С.) будет сверять произвольно выбранные фрагменты расшифрованных текстов с аудиозаписями. Кроме того, данные из интервью будут сопоставляться с информацией, полученной из рефлексивных дневников исследователей, для повышения достоверности анализа.

Главный исследователь и наркологи будут осуществлять первичное кодирование данных, а главный

исследователь и второй исследователь проведут независимый анализ для проверки точности кодов и согласованности тем. Все исследователи будут участвовать в обсуждении и финализации тем.

Для анализа данных будет использоваться индуктивный подход, позволяющий на основе фактически полученных сведений выявлять ключевые темы нарратива.

При анализе кодов для тематик и мотивов будут учитываться predetermined в отношении задач исследования пункты опросника, которые приведены ниже:

1. Изучить мотивы употребления НПВ молодежью, включая психологические, социальные и экономические факторы, определяющие потребность их использования (вопросы 10, 11).
2. Оценить осведомленность молодежи о последствиях употребления НПВ для физического и психического здоровья, социального благополучия и восприятие ими вреда НПВ (вопросы 12, 15–18, 21, 25).
3. Выявить паттерны употребления НПВ (частота и условия употребления, способы приобретения, типы употребляемых веществ) (вопросы 1–9, 13, 14).
4. Изучить восприятие молодежью стигмы употребления НПВ и ее влияние на готовность обращаться за помощью, а также барьеры для поиска и получения помощи — медицинской, психологической и социальной (вопросы 22–24, 31).
5. Определить потребности молодежи в профилактике употребления НПВ и поддержке в случае возникновения проблем, связанных с их употреблением, включая выявление эффективных каналов коммуникации и форматов информационной поддержки, а также разработку рекомендаций по обеспечению доступа к сервисам лечения и социальной поддержки в связи с употреблением психоактивных веществ (вопросы 19, 20, 26–30, 32).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ограничения

Планируемое исследование имеет несколько источников возможных систематических ошибок. Во-первых, это использование «удобной» выборки и выборки «снежного кома», а также отбор участников в возрасте от 18 до 35 лет в медицинских учреждениях г. Ташкента (столичный город со специфической социально-демографической и культурной

характеристикой молодых людей). Эти обстоятельства могут привести к формированию смещенной выборки, которая не будет отражать состав и характеристики генеральной совокупности (все потребители НПВ в Узбекистане), что, в свою очередь, ограничит генерализацию результатов исследования.

Во-вторых, вопросы, адресованные к прошлому (например, «Когда и как Вы начали в первый раз принимать НПВ?»), могут быть источником ошибок воспоминания, то есть участники могут искажать или забывать детали своих первых эпизодов употребления НПВ. Это может привести к снижению достоверности сведений о триггерах и обстоятельствах начала употребления НПВ и ассоциированных с этим факторов.

В-третьих, допускаем, что полуструктурированный опросник не охватит весь спектр мотивов, причин и контекста употребления НПВ, а также барьеров для получения помощи молодыми лицами, проживающими в Узбекистане. Тем не менее мы планируем не ограничивать интервью только текстом гайда, и при возникновении новых тем интервьюер будет иметь возможность задавать дополнительные вопросы. Кроме того, мы будем учитывать результаты анализа пилотного этапа исследования с целью уточнения и улучшения текста опросника.

В-четвертых, в исследовании не запланировано проведение объективного подтверждения (например, тест-полоски, хроматографические методы исследования) изолированного потребления НПВ (без других наркотических средств). При этом мы понимаем, что полинаркомания, как правило, характеризуется более тяжелым течением, что будет обогащать феноменологию мотивов и диктует необходимость их изучения [9, 23].

Совместное использование данных

Распространение результатов исследования будет осуществляться посредством публикации статей в научных журналах, в форме докладов на конференциях или иных публичных мероприятиях. Доступ к первичным данным исследования открывать не планируется.

Регистрация протокола исследования

Исследование в качестве диссертационной работы зарегистрировано в Бухарском государственном

медицинском институте (работа утверждена на Ученом совете 16 февраля 2022 г., протокол № 002759).

История публикации

Рукопись поступила: 07.04.2024

Рукопись принята: 22.01.2025

Опубликована онлайн: 11.03.2025

Вклад авторов: Гузалхон Захидова (главный исследователь) — концептуализация, курирование данных, исследование, методология, написание (первоначальный вариант, рецензирование, редактирование). Владимир Пикиреня — концептуализация, администрирование проекта, авторский надзор, написание (рецензирование, редактирование). Тимур Сюняков — формальный анализ, валидация, визуализация, написание (черновой вариант, рецензирование, редактирование). Мария Прилуцкая — концептуализация, курирование данных, методология, написание (обзор, редактирование).

Финансирование: Финансовая поддержка Германской службы академических обменов (Deutscher Akademischer Austauschdienst, DAAD) при финансовой поддержке Федерального министерства экономического сотрудничества и развития Германии (Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung, BMZ).

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дополнительная информация

Дополнительный материал к этой статье можно найти в онлайн-версии:

Приложение 1:

<https://doi.org/10.17816/CP15531-145489>

Приложение 2:

<https://doi.org/10.17816/CP15531-145490>

Приложение 3:

<https://doi.org/10.17816/CP15531-145491>

Цитировать:

Захидова Г.А., Пикиреня В.И., Сюняков Т.С., Прилуцкая М.В. Мотивы употребления новых психоактивных веществ молодыми людьми в Республике Узбекистан: протокол качественного исследования

// *Consortium PSYCHIATRICUM*. 2025. Т. 6, № 1. CP15531. doi: 10.17816/CP15531

Сведения об авторах

***Гузалхон Алижоновна Захидова**, врач-психотерапевт Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра психического здоровья; аспирант Франкфуртского университета прикладных наук; аспирант Бухарского государственного медицинского института; ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9006-1733> E-mail: guzalya_zzz@mail.ru

Владимир Иванович Пикиреня, к.м.н., postdoc Франкфуртского университета прикладных наук; доцент кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии Бухарского государственного медицинского института; eLibrary SPIN-код: 7134-4048, Researcher ID: N-3225-2018, Scopus Author ID: 57221802429, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7952-9828>

Тимур Сергеевич Сюняков, к.м.н., главный научный сотрудник по НИР Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра психического здоровья; старший научный сотрудник Научно-клинического исследовательского центра нейрорепсихиатрии ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; ведущий эксперт (координатор по статистическому анализу данных) Международного образовательного и научного центра нейрорепсихиатрии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»; eLibrary SPIN-код: 7629-5309, Researcher ID: I-8133-2013, Scopus Author ID: 35773697500, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4334-1601>

Мария Валерьевна Прилуцкая, д.м.н., postdoc Франкфуртского университета прикладных наук; доцент Медицинского университета Семей; eLibrary SPIN-код: 7582-3916, Researcher ID: AAD-3806-2019, Scopus Author ID: 56741402900, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9099-316X>

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Peacock A, Bruno R, Gisev N, et al. New psychoactive substances: challenges for drug surveillance, control, and public health responses. *Lancet*. 2019;394(10209):1668–1684. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32231-7
2. Prilutskaya M, Sadvakassova G, Altynbekov K, et al. Inpatient Care for People with New Psychoactive Substance use Disorders: A Trend Study. *Journal of Health Development*. 2024;55(1):50–58. doi: 10.32921/2225-9929-2024-1-55-50-58
3. Altynbekov KS, Negai NA, Abetova AA. [Methodology and results of a national study on the consumption of psychoactive substances among young people in the Republic of Kazakhstan]. *Vestnik KazNMU*. 2021;(4):193–201. Russian.
4. Pisarska A, Deluca P, Demetrovics Z, et al. Novel psychoactive substances (NPS) — knowledge and experiences of drug users from Hungary, Poland, the UK and the USA. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2019;21(4):152–163.

5. Benschop A, Urban R, Kapitany-Foveny M, et al. Why do people use new psychoactive substances? Development of a new measurement tool in six European countries. *J Psychopharmacol.* 2020;34(6):600–611. doi: 10.1177/0269881120904951
6. Gittins R, Guirguis A, Schifano F, et al. Exploration of the Use of New Psychoactive Substances by Individuals in Treatment for Substance Misuse in the UK. *Brain Sci.* 2018;8(4):58. doi: 10.3390/brainsci8040058
7. Coombs T, Ginige T, Van Calster P, et al. New Psychoactive Substances in the Homeless Population: A Cross-Sectional Study in the United Kingdom. *Int J Ment Health Addict.* 2023;22(4):2322–2237. doi: 10.1007/s11469-022-00988-7
8. O'Neill N. Mephedrone and Multiplicity: User Accounts of Effects and Harms. *Contemp Drug Probl.* 2014;41(3):417–444. doi: 10.1177/009145091404100307
9. Assi S, Gulyamova N, Ibrahim K, et al. Profile, effects, and toxicity of novel psychoactive substances: A systematic review of quantitative studies. *Hum Psychopharmacol.* 2017;32(3). doi: 10.1002/hup.2607
10. Higgins KM, O'Neill C, O'Hara L, et al. Evidence for public health on novel psychoactive substance use: a mixed-methods study. *Public Health Res.* 2019;7(14):1–150. doi: 10.3310/phr07140
11. Papanti D, Schifano F, Botteon G, et al. "Spiceophrenia": a systematic overview of "spice"-related psychopathological issues and a case report. *Hum Psychopharmacol.* 2013;28(4):379–389. doi: 10.1002/hup.2312
12. Daziani G, Lo Faro AF, Montana V, et al. Synthetic Cathinones and Neurotoxicity Risks: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6230. doi: 10.3390/ijms24076230
13. Bilel S, Zamberletti E, Caffino L, et al. Cognitive dysfunction and impaired neuroplasticity following repeated exposure to the synthetic cannabinoid JWH-018 in male mice. *Br J Pharmacol.* 2023;180(21):2777–2801. doi: 10.1111/bph.16164
14. Deluca P, Davey Z, Corazza O, et al. Identifying emerging trends in recreational drug use; outcomes from the Psychonaut Web Mapping Project. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012;39(2):221–226. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.07.011
15. Chiappini S, Mosca A, Miuli A, et al. New Psychoactive Substances and Suicidality: A Systematic Review of the Current Literature. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(6):580. doi: 10.3390/medicina57060580
16. Wieczorek Ł, Dabrowska K, Bujalski M. Motives for using new psychoactive substances in three groups of Polish users: nightlife, marginalised and active on the In. *Psychiatr Pol.* 2022;56(3):453–470. doi: 10.12740/PP/131971
17. Ricijaš N, Kranželić V, Leskovar L. Prevalence and the frequency of psychoactive substance consumption of youth in educational institutions — differences with regards to the type of institution and knowledge about psychoactive substances. *Kriminologija & Socijalna Integracija.* 2019;27(1):35–67. doi: 10.31299/ksi.27.1.2
18. Schijven EP, Didden R, Otten R, et al. Substance use among individuals with mild intellectual disability or borderline intellectual functioning in residential care: Examining the relationship between drinking motives and substance use. *J Appl Res Intellect Disabil.* 2019;32(4):871–878. doi: 10.1111/jar.12578
19. Macgowan MJ, Engle B. Evidence for optimism: behavior therapies and motivational interviewing in adolescent substance abuse treatment. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2010;19(3):527–545. doi: 10.1016/j.chc.2010.03.006
20. Agerwala SM, McCance-Katz EF. Integrating screening, brief intervention, and referral to treatment (SBIRT) into clinical practice settings: a brief review. *J Psychoactive Drugs.* 2012;44(4):307–317. doi: 10.1080/02791072.2012.720169
21. Jatau AI, Sha'aban A, Gulma KA, et al. The Burden of Drug Abuse in Nigeria: A Scoping Review of Epidemiological Studies and Drug Laws. *Public Health Rev.* 2021;42:1603960. doi: 10.3389/phrs.2021.1603960
22. Bandura A. *Social foundations of thought and action: a social cognitive theory.* Englewood Cliffs: Prentice-Hall; 1986.
23. Syunyakov T, Khayredinova I, Ashurov Z. The Role of Family, Microsocial and Medical History in The Shaping of Trajectories of Complex Opioid and Cannabis Addiction: Results of Machine Learning Modeling. *Personalized Psychiatry and Neurology.* 2023;3(2):120–133. doi: 10.52667/2712-9179-2023-3-2-120-133

Диалогическая структура мозга и троичная система психики: нейросемиотика Юрия Лотмана

Dialogical structure of the brain and the ternary system of the mind:
the neurosemiotics of Yuri Lotman

doi: 10.17816/CP15606

Мнение

Marco Sanna

University of Sassari, Sassari, Italy

Марко Санна

Университет Сассари, Сассари, Италия

ABSTRACT

Yuri Lotman (1922–1993) was a semiologist, literary critic, and cultural historian from Soviet Russia. He is credited with founding the multidisciplinary Tartu-Moscow School of Semiotics. As a cultural theorist and humanist, he was highly influential across many fields, but his contributions to theories about the brain as a semiotic system have often been overlooked.

Topics such as the asymmetry of the brain hemispheres, the “untranslatable” specialization of their respective “languages”, interhemispheric dialogue, and the unity of consciousness were frequent subjects of discussion within the scientific community that formed around the multidisciplinary Tartu-Moscow (and Leningrad) group. Recently, scholars such as E. Andrews and T.V. Chernigovskaya have highlighted the influence and relevance of the “neurosemiotic” model proposed by Yu.M. Lotman in the late 1970s. However, our impression is that a fundamental aspect, which Yu.M. Lotman considered indispensable for the functioning of any “thinking system”, has been overlooked in the application of this model to contemporary studies of neurophysiology. This aspect is the intersemiotic translation device that Yu.M. Lotman calls the “semiotic boundary”. We can consider this as a “third” structure of intersection between the two hemispheres, which actively operates to translate specialized information systems reciprocally. In this paper, we will attempt to restore its significance according to an interpretation updated to the most recent discoveries in cognitive neuroscience.

АННОТАЦИЯ

Юрий Михайлович Лотман (1922–1993) — советский семиотик, литературовед и культуролог. Ему приписывают основание междисциплинарной Тартуско-московской семиотической школы. Как теоретик культуры и гуманист, он оказал большое влияние на многие области человеческого знания, но его вклад в теории о головном мозге как семиотическом устройстве часто отходит на второй план.

Такие темы, как асимметрия полушарий головного мозга, «непереводимая» специализация используемых ими «языков», межполушарный диалог и единство сознания, были частыми предметами обсуждения в научной среде, сформировавшейся вокруг междисциплинарной московско-тартуской (и ленинградской) группы. В работах последних лет ученые Э. Эндрюс и Т.В. Черниговская заострили внимание на актуальности нейросемиотической модели Ю.М. Лотмана, которая зародилась еще в конце 1970-х годов. Однако сложилось впечатление, что при применении этой модели в современных нейрофизиологических исследованиях был упущен из виду фундаментальный аспект, который Ю.М. Лотман считал неотъемлемым в функционировании любой «мыслящей системы». Этот аспект представляет собой средство интерсемиотического перевода, называемое Лотманом «семиотической границей». Его можно рассматривать как «третью» структуру пересечения двух полушарий, активно работающую над двусторонним переводом специализированных

информационных систем. В настоящей статье мы попытаемся восстановить его значение, опираясь на интерпретацию, обновленную с учетом последних открытий в области когнитивной нейронауки.

Keywords: *Yuri Lotman; hemispheric asymmetry; multimodal semiotics; semiotic boundary*

Ключевые слова: *Юрий Лотман; межполушарная асимметрия; мультимодальная семиотика; семиотическая граница*

«НЕЙРОСЕМИОТИЧЕСКАЯ» МОДЕЛЬ

Татьяна Владимировна Черниговская [1] пересмотрела заложенную Юрием Михайловичем Лотманом теоретическую основу, подчеркнув генеративную роль «шума» в семиозисе в качестве динамической силы, проистекающей из асимметрии полушарий головного мозга. Она интерпретирует шум не как препятствие для коммуникации, как в классической модели Романа Осиповича Якобсона [2], а как творческое напряжение, способствующее появлению новых смыслов за счет взаимодействия различных когнитивных стилей полушарий [3]. Хотя мой подход берет за основу диалогизм Ю.М. Лотмана и семиотический потенциал асимметрии полушарий, он отличается от них введением концепции семиотической границы, которую Лотман первоначально использовал в культурном анализе, но в значительной степени опускал в нейронауке. В данном случае семиотическая граница является не просто местом напряжения, но и активным посредником, переводящим и интегрирующим «языки» левого и правого полушарий. Переосмысливая идеи Лотмана, данная статья предлагает новое объяснение межполушарной коммуникации как структурированного процесса, генерирующего связанные когнитивные и культурные нарративы.

В статье Татьяны Черниговской [1] упоминается, что Юрий Лотман прочитал важную лекцию на семинаре в Тарту в 1981 г., сосредоточившись на «проблеме семиогенеза и функциональной специализации полушарий головного мозга как модели интеллектуальных процессов». Исследователь, присутствовавший на том мероприятии, вспоминает, что этот семинар стал знаковой площадкой для обсуждения экспериментальных результатов Лаборатории функциональной асимметрии мозга человека (Институт эволюционной физиологии РАН) [4]. Размышляя об этих дискуссиях 40 лет спустя, Татьяна Черниговская признает удивительную прозорливость Лотмана, который представил биполярную структуру головного мозга как минимальную семиотическую единицу,

на десятилетия опередив нейробиологические открытия в области латерализации мозга. Хотя «он не говорил непосредственно о физиологии», Лотман интуитивно догадывался, что биполярность полушарий — это не только функциональная организация, но также и ключевой принцип в генерации смысла, применимый как к мозгу, так и к культуре. Т.В. Черниговская подчеркивает, что идеи Лотмана остаются весьма актуальными и по сей день [1].

Таким образом, в культурной семиотике у нас есть прямое и примечательное свидетельство того, что Юрий Лотман не только создал свою собственную нейрокогнитивную теоретическую модель, но и сумел наделить ее значительным авторитетом среди российских исследователей в области когнитивной нейронауки [5]. В большом объеме литературной критики и комментариев к работам Юрия Лотмана многие сложные культурные теории, такие как семиосфера или концепция «взрыва», интерпретируются в самых разных формах, часто с игнорированием того факта, что концепция «разума» была для Ю.М. Лотмана основополагающей даже в системе культуры. Его главный международный сборник работ называется «Вселенная разума» [6]. Подзаголовок книги «Семиосфера» звучит следующим образом: «Асимметрия и диалог в мыслящих системах» [7]. В теоретических интерпретациях эти концепции, как правило, затушевываются, несмотря на постоянное повторение Лотманом основополагающего принципа его эпистемологии: изоморфизм индивидуального и коллективного разума, последний из которых понимается как культура.

«Разум» культуры, ее «культурная реальность», является результатом взаимодействия различных языков, которые часто непонятны для других носителей (не только язык в прямом смысле, но также танец, музыка, живопись и даже мода или повседневное поведение). Он также формируется взаимодействием с другими культурами, которые приносят новые языки и обычаи посредством обмена, подобного

межсубъектному [8]. Юрий Лотман считал, что головной мозг как семиотическая система, в которой сенсорная и когнитивная информация по-разному циркулирует между полушариями, а также между сознанием индивида и его собеседником, функционирует по одним и тем же механизмам. По сути, как объяснял Ю.М. Лотман, семиотика, будучи самостоятельной дисциплиной, зародилась в качестве науки об информации [9]. С этой позиции изучение культуры интегрировалось в исследование сложных информационных систем и зародило интерес во многих научных областях, включая кибернетику, биологические или физические системы. Семиотика искала общие законы, управляющие сложными системами [10]. В этом контексте работа Лотмана по семиотике головного мозга, в частности концепция «семиотической границы» [6] как межполушарного средства перевода, играет ключевую роль в сближении областей семиотики и когнитивной нейронауки.

КЛЮЧЕВАЯ СТАТЬЯ

Фундаментальная статья для понимания междисциплинарного подхода Юрия Лотмана и Тартуско-московской школы называется «Культура как коллективный интеллект и проблемы искусственного разума» (1977) [10]. Итальянский перевод этой работы был опубликован в том же году в материалах ежегодного международного семиотического конгресса, на презентации которых Ю.М. Лотман присутствовал лично [11]. Юрий Лотман начинает представлять проблему культуры как коллективного разума и как модели обучения разумных машин с формулы непреложного закона кибернетики, согласно которому «устойчивость системы возрастает с изменчивостью ее элементов». Этот закон применим и к информации, обрабатываемой и распределяемой полушариями головного мозга, которые для достижения гомеостатической устойчивости (единства сознания) должны разрешить свою специфику и асимметрию посредством взаимного обмена (диалога). Наблюдения за культурными механизмами указывают на то, что только люди способны перерабатывать данные из опыта не лишь в абстрактные концепции, но и в новые идеи посредством диалога с другими людьми, группами и культурами. Эти исследования, которые также проводились Р.О. Якобсоном [12], Л.С. Выготским [13, 14] и В.В. Ивановым [15, 16], привели Ю.М. Лотмана

к убеждению, что трудности перевода «языков» не блокируют циркуляцию информации, а, скорее, качественно преобразуют ее, содействуя появлению новых текстов и сообщений, способных переосмысливать новые состояния систем [1, 2, 17]. Перевод с «языка» на «язык» должен быть опосредован не обратимыми, потерминными обмена, а метафорически выработанными средствами, оставляющими место для неординарных интерпретаций. Ю.М. Лотман считал, что именно в этом и заключается истинный источник семиотической креативности человека.

Головной мозг функционирует таким же образом, как описано в статье [11], поскольку креативность человека возникает из способности метафоризировать непередаваемую информацию, учитывая, что коды работы соответствующих полушарий специализированы для совершенно разных функций. Он поясняет эти понятия всякий раз, когда говорит о художественных способностях поэтов, писателей, художников и т.д. [6]. «Новая мысль», возникающая в результате творческого межполушарного диалога, — это не просто информация, количественно добавленная к одному или другому полушарию. Здесь мы, по-видимому, обнаруживаем различие, которое Ю.М. Лотман выявил между головным мозгом и разумом: разум существует как качественное воплощение избытка «новой» информации, генерируемой переводами как метафоризациями в результате совместной работы двух полушарий, но семиотизируется человеком в текстах культуры. Она произрастает из межсубъектных отношений, меж- и внутрикультурных взаимодействий, а также из внутреннего ментального диалога [6].

Мы считаем, что эта гипотеза имеет огромное значение для современных нейросемиотических исследований, поскольку она предвосхищает вопрос, поднятый Джулио Тонони в теории интегрированной информации о сознании в категории «физического субстрата»: чем более специализирована информация каждого полушария мозга, тем больше общая информация требует интеграции на метауровне глобальной системы [18]. В то время как Дж. Тонони «решает» проблему с помощью математической формулы, которая измеряет определенное количество интегрированной информации, необходимой для возникновения сознания, Ю.М. Лотман предлагает качественную модель расширенного сознания, в которой культурная информация превосходит

биологическую в метасемиотических системах, изоморфных как индивидуальному, так и коллективному разуму.

НЕПРЕРЫВНОСТЬ И ДИСКРЕТНОСТЬ

Аналогия культурной асимметрии и асимметрии структуры головного мозга (также) подразумевает связь между дискретными и непрерывными языками и проблему их взаимной эквивалентности в текстах на их основе [11]. Под непрерывными языками автор понимает язык живописи, скульптуры, архитектуры или непрерывного звука, «чтение» которых происходит не путем расположения элементов вдоль временной линии, а, скорее, за счет того, что символические конфигурации предстают как непосредственные, пространственные и вневременные состояния. Дискретные языки включают естественный язык, письмо, логическое мышление, артикулированное движение и другие элементы, код в которых организован в сегменты, ориентированные по временной линии в направлении результата. Ю.М. Лотман замечает, что у нас есть много инструментов для изучения этой последней категории языков, тогда как для исследования непрерывных — ни одного. «Помимо всего прочего, их роль (как и роль правополушарного сознания) не является второстепенной» [11]. Что ученый подразумевает под «правополушарным сознанием»? Очевидно, имеется в виду проблема внутреннего диалога. Мы помним, что в те годы дебаты на эту тему были оживленными. В.С. Библер [19] написал статью о «процессе внутреннего диалогизма как столкновении радикально различных логик мышления» [1]. Тем временем В.В. Иванов, которого считают одним из сооснователей культурной семиотики, работал над различными формами сенсорной обработки на разных семиотических языках в асимметричном мозге [15]. Ю.М. Лотман утверждает, что если бы кто-то хотел спроектировать искусственную мыслящую машину, то ее требовалось было бы оснастить механизмом, подпадающим под описание «блока младенческого сознания» или «механизма мифологического рождения», поскольку только «полярная противоположность текстов, сформированных в такой структуре, и текстов, сформированных в рамках логико-дискретного механизма, обеспечивает метафоризм, необходимый для выработки новых вариантов коммуникации» [11].

Попробуем проникнуть в сложный язык Юрия Лотмана. Понятие «блок младенческого сознания», понимаемое как прерывание детского психологического развития после травмы в аффективных отношениях, — это психологическое состояние, описанное итальянским детским нейропсихиатром Джованни Боллеа [20]. Хотя Ю. Лотман прямо не цитирует Дж. Боллеа, работы последнего были широко известны с 1960-х годов. Этот «блок» проявляется у детей трудностями в понимании и интеграции своих эмоций, мыслей и восприятия, что приводит их к уходу в параллельную реальность, которая служит защитным механизмом от болезненных эмоциональных переживаний. У ребенка с данным состоянием наблюдаются избегание вербального общения, трудности с выражением эмоций и несформированное целостное самоощущение. В результате он ищет убежища в фантастическом мире, в котором доминируют успокаивающие символические сущности, предлагающие альтернативу невыносимой реальности. Концепция Ю.М. Лотмана может быть также связана с нарушениями отношений между детьми и взрослыми, которые исследовал Л.С. Выготский [14] в его труде о «зоне ближайшего развития» (его интерпретация художественного мышления), описывающем разрыв между тем, чего ребенок может достичь самостоятельно, и тем, чего он может достичь под руководством. Таким образом, Ю.М. Лотман, по-видимому, имеет в виду детский ум, который постоянно оперирует образами и символами. В качестве дальнейшего подтверждения этой интерпретации Лотман также рассматривает «механизм мифологического рождения» как способ построения повествования посредством символов [6], где отношения между явлениями рассматриваются не через логические связи, а через ассоциации в магико-мифологическом континууме. Здесь уместно сослаться на концепцию «неприученной мысли», описанную Клодом Леви-Строссом, которого Юрий Лотман цитирует в статье наряду с Марселем Моссом. Таким образом, мир читается «как карты Таро», когда необходимую информацию дают взаимоотношения между фигурами, а не порядок, в котором вытянуты карты, или их пространственное расположение. Для крайне рационального человека (который активно использует левое полушарие) этот «примитивный», или «детский», язык является совершенно бессмысленным

(безумным). Чтобы объяснить подобную несовместимость мыслей, наш семиолог стремится посвятить нас в один из своих самых стройных, но и сложных актов прозрения: [мыслящую систему] «можно определить как механизм, который, в дополнение к разумному поведению, обладает потенциальными способностями к неразумному (безумному) поведению и, таким образом, может в любой момент выбирать между двумя противоположными стратегиями» [11]. В данном исследовании Ю.М. Лотман, очевидно, критикует кибернетическую теорию «метафорического мозга», предложенную М.А. Арбибом [21] (на которую Юрий Лотман ссылается в статье), согласно которой проблем диалога и интеграции между двумя полушариями попросту не существует. По этой же причине Лотман, вероятно, не согласился бы с теорией Арбиба об изучении языка [22] путем подражания посредством закрепленной симуляции [23], основанной на открытиях, связанных с зеркальными нейронами [24], о которых семиотики не имели возможности узнать во время создания своих трудов. Вместо этого мы полагаем, что он сделал бы иные выводы из роли интермодального перевода, осуществляемого зеркальными нейронами, о чем будет упомянуто ниже.

СЕМИОТИЧЕСКАЯ ГРАНИЦА И ГОЛОВНОЙ МОЗГ

Гипотетический механизм посредничества между двумя полушариями имел бы функциональное расположение в центре оси полярного напряжения, не только поддерживая гомеостатический баланс системы, но и сближая элементы «языков» полушарий в общем поле напряжения. Чем дальше друг от друга на оси находятся два элемента, тем сложнее будет их взаимный перевод. Но именно в этом напряжении реализуются самые эффективные метафоры, самые непредсказуемые мысли, способные порой взорвать порядок прежней системы и заставить ее компоненты найти новый баланс для эффективного обновления мысли [8]. Это явления, которые происходят только в сознательной, мыслительной деятельности индивида, например «безумная» мысль гения физики или неслыханные метафоры поэта, которые, в свою очередь, могут вызывать переворот смыслов, приводящий к эпохальным преобразованиям, таким как исторические художественные жанры.

Семиотическая граница Юрия Лотмана — это семиотическая посредническая структура, подробно

описанная в «Семиосфере» [7]. В культуре это можно объяснить с помощью различных примеров, и один из предлагаемых нами — это пример торгового приграничного города, в котором встречаются торговцы и покупатели, говорящие на разных языках, но вынужденные понимать друг друга в ходе простого рыночного обмена. Непонятными друг другу могут быть не только языки, но и сами объекты, использование или художественная ценность которых могут быть неизвестны участникам, что усложняет обмен ценностями. В этих случаях посредники, оценщики, таможенники, эксперты, двуязычные люди и т.д. играют важнейшую роль в заполнении приграничных пространств, делая возможным непрерывный механизм обогащения культур, основным обменом в рамках которого являются новые идеи и мысли. Однако даже этот «Самарканд» имеет свою собственную культурную концепцию, складывающуюся из языков власти, институтов, доминирующей культуры и знати, формируя распространенную местную «атмосферу». Таким образом, за счет охвата сфер семиотического взаимодействия возникает новая сфера, в которой культура стремится идентифицировать себя по механизму самоописания, который, образуя понятие «нас», определяет также «других»: иностранцев, маргиналов, необразованных.

Даже в сознании отдельного человека межполушарная коммуникация не только состоит из циркуляции входных и выходных сигналов, но и включает в себя самосознание, возникающее в результате метафорических переводов между дискретными и непрерывными «языками» и невозможное вне мира межсубъектных семиотических взаимодействий.

МЕЖПОЛУШАРНАЯ СИСТЕМА МЕТАФОРИЧЕСКОГО ПЕРЕВОДА

Естественно считать, что межполушарные пограничные зоны перевода аналогичны различным комиссурам мозга. Мы предполагаем, что эти комиссуры в совокупности образуют единую межполушарную зону перевода. Функции мозолистого тела были известны Ю.М. Лотману благодаря первопроходческим работам по исследованию разделенного головного мозга Р. Майерса, Р. Сперри и других [25]. Как уже упоминалось, российская нейронаука достигла больших успехов в изучении церебральной асимметрии и, благодаря огромному вкладу А.Р. Лурии, также добилась

значительного прогресса в понимании когнитивного развития и системных функций головного мозга [26].

Более поздние исследования показывают, что комиссуры участвуют не только в предварительном выборе сообщений, но и в контроле равновесия, координации сенсомоторных функций и передаче проприоцептивных сигналов [27]. Последняя функция особенно интересна, поскольку она демонстрирует функциональную преемственность с другими комиссурами.

Начнем с передней комиссуры. Метафорический межпариетальный диалог, особенно в результате взаимодействия между двумя нижними теменными дольками, подробно изучен индийским нейробиологом В.С. Рамачандром [28]. Он отметил, что нижняя теменная доля (как правая, так и левая) является настоящим центром интеграции и обмена различными сенсорными (зрительными, слуховыми, тактильными) и моторными «языками» [29]. Кросс-модальные взаимодействия этих «языков», зависящие от качественного взаимодействия их компонентов, позволяют человеческому разуму объединять новые идеи посредством процессов метафоризации. Таким образом, исследователь формулирует гипотезы о творческом мышлении, в частности в архаичном индийском искусстве. Например, статуи индийского божества Шивы с четырьмя руками олицетворяют не чудовищных людей, а существо, которое в своем космическом танце господствует над небесами и землей. Движение рук — это то, что вращает космическое колесо, в которое вписана фигура, в соответствии с циклом времени. В.С. Рамачандран и Л.Р. Хаббард [30] выдвигают гипотезу, что это метафорический способ слияния дискретного языка последовательного выполнения отдельных жестов с непрерывным языком целостного видения. Нижняя теменная доля глубоко вовлечена в закрепленную симуляцию движений и их зеркальное понимание — до такой степени, что эта доля плотно заселена зеркальными нейронами.

По мнению авторов, нижняя теменная доля, находящаяся на стыке различных специализированных областей, отбирает и координирует сенсорные и моторные «языки», закладывая основу для когнитивной метафоризации. Она также участвует в проприоцепции, что соответствует функции мозолистого тела, которую мы подчеркивали. Исследования с использованием методов визуализации показали,

что активность нейронов в правой нижней теменной доле при несоответствии между наблюдаемым и выполняемым движением повышается, позволяя предположить, что эта область участвует во внутреннем контроле позы и тесно связана с системой зеркальных нейронов [31].

Теперь давайте обратимся к гиппокамповой комиссуре. Гиппокамп в первую очередь известен своей ролью в функциях памяти и пространственной ориентации, но его связи с другими областями мозга, включая двигательные и сенсорные системы, делают его также важным элементом для регуляции осанки и равновесия, задействуя проприоцептивную систему [32]. Проприоцепция — это способность воспринимать и распознавать положение тела и его частей в пространстве без внешнего сенсорного воздействия (зрение, прикосновение). Взаимосвязь между двумя половинами гиппокампа через комиссуру обеспечивает двустороннюю интеграцию проприоцептивной информации от мышц, суставов и сухожилий. Данная проприоцептивная функция позволяет нам осознавать целостность тела по отношению к окружающей среде, например когда мы должны подготовиться к неожиданным внешним реакциям, но еще не знаем, какие мышцы или суставы должны будут прийти в движение. Это также дает нам возможность мысленно дотянуться до самых маленьких мышц тела, которые являются частью нашего воплощенного опыта, и сознательно вспомнить и последовательно выполнить все жесты сложных процедур, таких как игра на пианино [33].

Если мы поместим эти две функции на биполярную ось, то первая будет выглядеть как непрерывное, невыраженное видение, оторванное от целенаправленного действия, например когда мы ощущаем опасность или сталкиваемся с выбором, но еще не знаем, что делать. Вторая будет выглядеть как выполнение проприоцептивной программы, изучаемой сегмент за сегментом, как в сольном концертном выступлении или танцевальном конкурсе, в ходе которого субъект сосредоточивается на каждой мышце и суставе в непрерывной обратной связи между восприятием и проприоцепцией.

Проприоцептивная система также позволяет нам усваивать и осознавать осевые координаты движения [34]: вперед/назад и поддержание вертикального положения, а также ось «верх/низ», проходящую

через центр тяжести тела. Мы осознаем эти оси (а также «баланс» право/лево), когда тело движется к интересующему нас объекту (целеориентированная процедура) или когда тело «играет» с проприоцептивным балансом, например когда ребенок учится стоять и ходить или в «диких» танцевальных движениях [35]. Проприоцепция воспринимается и как двусторонняя, и как односторонняя/деликатная (как при тонкой ручной работе), что делает ее функцию «третьей» в иерархии специализации полушарий. Поскольку проприоцепция участвует в межсубъектных отношениях через систему зеркальных нейронов, она может играть роль расширенной «коллективной проприоцепции», позволяя целой культуре упорядочивать и разделять смыслы своего мира. Например, ось «верх/низ» содержит целые символические системы, которые различаются в разных культурах, такие как небо/земля, божественное/человеческое, королевское/подчинение, престиж/презрение, важность/бесполезность и т.д. Эта третья, метафорически напряженная функция позволяет нам описывать проприоцепцию как границу или метафорический фильтр для перевода между восприятием и познанием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье мы предложили интерпретации некоторых глубоких идей Юрия Лотмана, которые еще могут пролить свет на современные дебаты в когнитивной нейронауке. Семиотическую границу как часть троичной структуры системы головной мозг — тело следует понимать следующим образом: мозолистое тело облегчает передачу уже обработанной информации, готовой к быстрой реализации в контралатеральной системе, функционируя как механизм предварительного отбора и опосредованной маршрутизации.

Передняя комиссура модулирует напряжение между двумя ассоциативными теменными долями, регулируя выбор обмена сенсорными и сенсомоторными сообщениями. Гиппокампальная система посредством комиссуры регулирует колебания между статической и динамической проприоцепцией, а также между равновесием/дисбалансом тела. Регистрируя новые движения, отмеченные эмоциональной значимостью, она усиливает свою важность для долговременной памяти. Система перевода может дополнительно

поддерживаться другими комиссурами, такими как червь мозжечка или недавно открытая межталамическая комиссура. Согласно этому видению, два полушария сообщаются вдоль непрерывной/прерывистой оси следующим образом.

Информация, передаваемая левым полушарием в виде артикулированных сегментов действий или сенсорных языков, проходя через пограничную систему, будет разлагаться на символические единицы в соответствии с семантическими конфигурациями, на которые влияет окружающая среда. В этих вневременных сетках каждый символ приобретает значение из непосредственных связей с другими символами на основе топологических и метафорических критериев. Символ может либо вписаться в уже устоявшуюся когнитивную конфигурацию, либо потребовать новых интерпретационных сеток вокруг его выразительной силы. Затем эти вневременные конфигурации символов представляются противоположному полушарию как «узлы» для возможных фрагментов новых, творческих (или корректирующих) синтаксических цепочек, которые должны быть интегрированы в целенаправленное действие.

Поскольку обмениваемые элементы «стремятся» к функции, не предсказанной естественным поведением вида, это метафорическое искажение открывает разуму новые способы познания или распознавания мира. Это ключ к креативности человека. Структура разума троична, поскольку проприоцептивное и когнитивное сознание функционирует как металингвистический слой над церебральным билингвизмом. Однако индивидуальный разум не может действовать, если он не погружен в более широкие системы — от интерсубъективности до культуры и межкультуры. Семиосфера, по определению Лотмана, — это «система систем».

Несмотря на то что эта работа направлена на теоретическое осмысление идей Юрия Лотмана и их потенциального применения в рамках когнитивной нейронауки, мы признаем ее внутренние ограничения как труда, выполненного в спекулятивном ключе. В частности, из независимой позиции автора, не имеющего доступа к исследовательским центрам или лабораториям, способным экспериментально проверить выдвинутые гипотезы, происходит отсутствие эмпирической интеграции или практических оценок. Представленные в работе аргументы призваны

в первую очередь побуждать теоретическое и междисциплинарное обсуждение, предлагая интерпретационную модель, которая требует дальнейшего изучения и подтверждения посредством эмпирических исследований. Мы рекомендуем научному сообществу рассматривать эти идеи как отправную точку будущих исследований практического применения нейросемиотической модели и ее потенциального вклада в понимание когнитивного и культурного функционирования.

История публикации

Рукопись поступила: 17.12.2024

Рукопись принята: 13.02.2025

Опубликована онлайн: 05.03.2025

Финансирование: Исследование проводилось без дополнительного финансирования.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Цитировать:

Санна М. Диалогическая структура мозга и троичная система психики: нейросемиотика Юрия Лотмана // *Consortium PSYCHIATRICUM*. 2025. Т. 6, № 1. CP15606. doi: 10.17816/CP15606

Сведения об авторе

***Marco Sanna**, Ph.D, Department of History and Human Sciences, University of Sassari; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2333-6714>
E-mail: marcosanna@yahoo.it

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Chernigovskaya TV. ["Noise" as a key to semiosis: the brain and culture (40 years later)]. *Slovo.ru: Baltijskij akcent*. 2022;13(2):24–36. Russian. doi: 10.5922/2225-5346-2022-2-1
2. Andrews E. Lotman and cognitive neurosciences. In: Tamm M, Torop P, editors. *The companion to Yuri Lotman: a semiotic theory of culture*. London: Bloomsbury Academic; 2022. p. 466–482.
3. Chernigovskaya TV. Cerebral asymmetry — a neuropsychological parallel to semiogenesis. In: Figge UL, Koch W, editors. *Bochum publications in Evolutionary Cultural Semiotics*. Vol. 27: Language in the Würm Glaciation. Acta Colloquii. Bochum: Brockmeyer; 1996. p. 53–64.
4. Balonov LYa, Deglin VL, Chernigovskaya TV. [Functional brain asymmetry in organization of verbal activity]. In *Sensornye sistemy: sensornye processy i asimmetrija polusharij*. Leningrad: Nauka; 1985. p. 99–115. Russian.
5. Andrews E. The importance of Lotmanian semiotic to sign theory and the cognitive neurosciences. *Sign Systems Studies*. 2015;43(2/3):347–364.
6. Lotman YuM. *Universe of the mind: a semiotic theory of culture*. Bloomington: Indiana University Press; 1991.
7. Lotman YuM. On the semiosphere. *Sign Systems Studies*. 2005;33(1):205–229.
8. Lotman YuM. *Culture and Explosion*. Berlin: De Gruyter Mouton; 2009.
9. Lotman YuM. [Look for the road: models of culture]. Venezia: Marsilio; 1993. Italian.
10. Lotman YuM. [Culture as collective mind and the problems of artificial intelligence]. Moscow; 1977. Russian.
11. Lotman YuM. [Culture as collective mind and the problems of artificial intelligence]. Urbino: Università degli Studi di Urbino Carlo Bo; 1977. Italian.
12. Jakobson R. Linguistic and poetics. In: Sebeok TA, editor. *Style in language*. Cambridge: Massachusetts Institute of Technology Press; 1960. p. 350–377.
13. Vygotsky LS. [Thinking and speech: psychological research]. Moscow: Gosudarstvennoe sotsial'no-ekonomicheskoe izdatel'stvo; 1934. Russian.
14. Vygotsky LS. *The psychology of art*. Cambridge, London: M.I.T. Press; 1971.
15. Ivanov VV. [Even and odd: asymmetry of the brain and sign systems]. Moscow: Sovetskoe radio; 1978. Russian.
16. Ivanov VV. Semiotics of the 20th century. *Sign Systems Studies*. 2008;36(1):185–243. doi: 10.12697/sss.2008.36.1.10
17. Semenenko A. Homo polyglottus: semiosphere as a model of human cognition. *Sign System Studies*. 2016;44(4):562–580. doi: 10.12697/SSS.2016.44.4.02
18. Tononi G, Boly M, Massimini M, et al. Integrated information theory: from consciousness to its physical substrate. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(7):450–461. doi: 10.1038/nrn.2016.44
19. Bibler VS. [Thinking as creativity: an introduction to the logic of mental dialogue]. Moscow: Politizdat; 1975. Russian.
20. Bollea G. [Developmental psychiatry. Post-natal psycho-organic syndromes]. Roma: Bulzoni; 1980. Italian.
21. Arbib MA. *The metaphoric brain: an introduction to cybernetics as artificial intelligence and brain theory*. New York: Wiley; 1972.
22. Arbib MA. From grasp to language: embodied concepts and the challenge of abstraction. *J Physiol Paris*. 2008;102(1–3):4–20. doi: 10.1016/j.jphysparis.2008.03.001
23. Gallese V. Embodied simulation: from mirror neuron systems to interpersonal relations. *Novartis Found Symp*. 2007;278:3–12; discussion 12–19, 89–96, 216–221. doi: 10.1002/9780470030585.CH2
24. Rizzolatti G, Fogassi L. The mirror mechanism: recent findings and perspectives. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2014;369(1644):20130420. doi: 10.1098/rstb.20130420
25. Gazzaniga MS. Review of the split brain. *J Neurol*. 1975;209(2):75–79. doi: 10.1007/BF00314600
26. Luria AR. *Cognitive development: its cultural and social foundations*. Cambridge: Harvard University Press, 1976.

27. Whittier T, Bandera V. Innovative methods measure the neural correlates of proprioception in multiple sclerosis. *J Neurophysiol.* 2020;124(4):1007–1009. doi: 10.1152/jn.00223.2020
 28. Ramachandran VS. *The tell-tale brain: a neuroscientist's quest for what makes us human* New York: W.W. Norton & Company; 2011.
 29. Catani M, Robertsson N, Beyh A, et al. Short parietal lobe connections of the human and monkey brain. *Cortex.* 2017;97:339–357. doi: 10.1016/j.cortex.2017.10.022
 30. Ramachandran VS, Hubbard EM. Synaesthesia — a window into perception, thought and language. *J Conscious Stud.* 2001;8(12):3–34.
 31. Chong TTJ, Cunnington R, Williams MA, et al. fMRI adaptation reveals mirror neurons in human inferior parietal cortex. *Curr Biol.* 2008;18(20):1576–1580. doi: 10.1016/j.cub.2008.08.068
 32. Postans M, Parker GD, Lundell H. Uncovering a role for the dorsal hippocampal commissure in recognition memory. *Cerebl Cortex.* 2020;30(3):1001–1015. doi: 10.1093/cercor/bhu143
 33. Bernardi NF, De Buglio M, Trimarchi PD, et al. Mental practice promotes motor anticipation: evidence from skilled music performance. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:451. doi: 10.3389/fnhum.2013.00451
 34. Proske U, Gandevia SC. The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. *Physiol Rev.* 2012;92(4):1651–1697. doi: 10.1152/physrev.00048.2011
 35. Basco JC, Satyal MK, Rugh R. Dance on the brain: enhancing intra- and inter-brain synchrony. *Front Hum Neurosci.* 2021;14:584312. doi: 10.3389/fnhum.2020.584312
-

Комментарий к статье «Диалогическая структура мозга и троичная система психики: нейросемиотика Юрия Лотмана»

Comments on the article “Dialogical structure of the brain and the ternary system of the mind: the neurosemiotics of Yuri Lotman”

doi: 10.17816/CP15627

Комментарий

Alisa Andriushchenko^{1,2}

¹ *Mental-health clinic No. 1 named after N.A. Alexeev,
Moscow, Russia*

² *Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia*

Алиса Андрющенко^{1,2}

¹ *ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1
им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения
города Москвы», Москва, Россия*

² *ФГБОУ ВО «Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия*

Марко Санна, автор статьи «Диалогическая структура мозга и троичная система психики: нейросемиотика Юрия Лотмана», выполненной в формате научно-популярного эссе, размышляет о сложном устройстве информационных систем человеческого разума в повседневной жизни, источниках «семиотического творчества» и механизмах создания абстрактных символов и смыслов [1]. Автор подводит нас к выводу о важности синхронизации семиотики с нейронауками и полезности лотмановской модели, приглашая к будущей дискуссии специалистов из круга интегративной нейронауки, в том числе психиатров, медицинских психологов, нейролингвистов, эволюционных психологов, антропологов и культурологов. Это эссе можно считать введением в проблему. Правильное структурирование содержания статьи позволило выделить ряд перспективных идей Юрия Михайловича Лотмана и рассмотреть целесообразность применения отдельных положений его теории в современных исследованиях. Данным комментарием хочу поддержать инициативу возрождения интереса к работам этого ученого с мировым именем и рассмотрения идеи семиотического пространства и собственно методологии Ю. Лотмана в контексте развития междисциплинарных нейрокогнитивных исследований.

Автор поднимает вопросы недооцененности теоретических работ семиолога и культуролога Ю. Лотмана, выполненных во второй половине XX века, но не утративших своего значения для развития нейросемиотики на современном уровне интегративной науки и постнеклассической философии [2]. На работы по нейролингвистике и семантике того научного периода существенное влияние оказали идеи известного психофизиолога Александра Романовича Лурии о вторичных системных нарушениях речи, выходящих за рамки понимания локального топического распределения первичных функций [3]. Ориентируясь на эти достижения того времени, Ю. Лотман создает теорию о пространственной семиотике, или семиосфере с внутренними и внешними границами, выходящую за рамки естественных наук и филологии. Следует согласиться с автором, что важным вкладом Ю. Лотмана можно считать специализацию и трансляцию информации с помощью как диалога индивидуума с внешним миром, так и внутреннего «диалога двух полушарий», основанного на функциональной асимметрии [4, 5]. Эта позиция автора определила квинтэссенцию статьи и выбор ее названия. Возникновение идеи пространственной семиотики, согласно пояснению Ю. Лотмана, было обусловлено развитием математических и естественных

наук: «Успехи неевклидовой геометрии и появление теории относительности выдвинули идеи релятивности пространства, множественности пространств, их асимметричности и взаимной симметрической дополненности» [6]. Ю. Лотман, опираясь на свой подход, указал на значимые отличия естественного языка от собственно речи и текстов: невыраженное против выраженного, идеальное против структурного и против материализованного, что важно для понимания специфики нейролингвистических и культурологических исследований. В последние десятилетия прошлого века идеи Ю. Лотмана о семиосфере, семантической сети из лексических и синтаксических структур, концепция о семиотическом устройстве мышления и функциональная нейросемиологическая модель были новаторскими, широко обсуждались на конференциях и в тематических публикациях, были высоко оценены в среде российских исследователей. Но на современном этапе науки они мало используются для разработки когнитивных теорий и в прикладных исследованиях международного уровня. Трудности интерпретации ключевых понятий Ю. Лотмана и слабая разработка междисциплинарных принципов для изучения глубинных мозговых процессов на стыке с лотмановской семиотикой — некоторые из возможных причин.

Понятно, что в настоящем идеи Ю. Лотмана также лежат в одной плоскости с передовыми научными представлениями о коннектомике, функциональной пластичности и когнитивной мобильности мозга человека, в какой-то мере с концепцией когнитивного Константина Владимировича Анохина, описывающей ментальные функции и сознание как работу нейронной гиперсети. Если сравнить структурно-функциональный подход Ю. Лотмана к объяснению наиболее сложных аспектов интеллектуально-мнестических функций, можно сделать вывод, что по уровню решаемых задач он вполне сопоставим с идеями К. Анохина [7, 8]. К.В. Анохин, разрабатывая концепцию высокопорядковой гиперсетевой модели мозга, отметил серьезный общий недостаток современных исследований высших психических функций и процессов сознания [7]. Это отсутствие четкой нейробиологической теории для описания сознания и устройств информационных систем, иными словами, теории, которая объясняет, как приобретает богатый субъективный опыт в результате

деятельности мозга [9, 10]. Константин Анохин настаивает на радикальной перестройке представлений о мозге с позиции теории функциональных систем для преодоления пропасти между классической нейрофизиологией и психологией. Он предлагает мост в виде альтернативной теории «разума-мозга», включающей целостные функциональные системы. При этом масштаб функциональной единицы может быть различным в зависимости от необходимого комплекса процессов. Это позволяет рассмотреть новый фундаментальный уровень для нейробиологических систем, который «поднимает их до категории когнитивных систем» [7]. В соответствии с теорией функциональных систем деятельность когнитивного организма и адаптация человека детерминированы накоплением субъективного опыта когнитивными системами и развитием способности к «опережающему отражению будущих отношений со средой» [7]. В исследованиях Вячеслава Борисовича Швыркова, развивающего эту теорию, показано, что нейроны специализированы относительно целостных элементов субъективного опыта и реакций, а не отдельных физиологических или психологических функций [11].

Теоретические подходы к обработке мозгом информации Юрия Лотмана и Константина Анохина имеют перспективы для поиска фундаментальных основ когнитивных и психических функций человека. Кстати, подход Ю. Лотмана совпадает с современным в плане представлений о высокой технологичности такого рода когнитивных исследований, включая технологии «думающих» машин. Переворот в нейробиологических исследованиях вызвали методы оптогенетики. Эти технологии могут прояснить наиболее спорные моменты в лотмановской теории и представлениях автора статьи. С их помощью можно будет проверять биологический компонент феноменов церебрального билингвизма и непрерывного взаимодействия двух полушарий в состоянии покоя или в ответ на выполнение определенной задачи, на которые ссылается автор статьи. Во времена Ю. Лотмана об этом можно было только мечтать. Кроме того, сейчас излишне говорить, что искусственный интеллект и методы машинного обучения перестают быть только инструментом. Современные технологии искусственного интеллекта уже помогают моделировать когнитивные процессы, отличные от наиболее понятных нам аналоговых способов восприятия и мышления,

но для их понимания требуется разработка подходящих нейрокогнитивных теорий.

Тренды нейролингвистических исследований постепенно менялись под влиянием открытий нейронаук. В настоящее время довольно хорошо изучены семантические структуры языка с учетом распределения и объединения языковых функций в коре полушарий мозга, связи речи и мышления. В последние годы изучается взаимодействие между корковыми речевыми и неязыковыми сенсомоторными зонами мозга, выделены контуры нейросетей с участием глубинных подкорковых отделов с указанием операциональных и регуляторных функций определенных отделов. Сейчас стало более понятно, как интегрирована работа мозга. Для большинства сенсорных, двигательных и когнитивных процессов важны межполушарные связи с переходом с одного полушария на другое в виде «зеркальных» или «незеркальных» трактов. К последним относится функциональная петля между зонами Брока и Вернике и другие. Мозолистое тело, включающее около 100 млн волокон, обеспечивает очень короткий промежуток, за который оба полушария обрабатывают одну и ту же задачу [11]. Для понимания того, как полушария общаются друг с другом, изучаются разные функциональные сети речи, включая семантические. Предполагают, что имеется сильное взаимодействие между левополушарной обработкой синтаксиса и правополушарной обработкой просодической информации посредством мозолистого тела. Это позволяет двум типам информации влиять друг на друга [13, 14]. Обобщенные данные более чем 100 экспериментов по нейровизуализации мозга с помощью фМРТ и ПЭТ указывают на то, что физические сигналы речи в мозге присутствуют в виде множества различных точек выбора в системе как ввода, так и вывода информации. Выделено около 730 зон повышенной активности в левом полушарии, которые отвечают за фонологию, семантику, обработку предложений или текстов и значительное перекрытие между ними [15].

Анализируя нейробиологические данные, связанные с распределением семантических структур, важно учитывать их возможную гибкую мобильность за небольшой период времени при расширении рабочей лексики живого языка и упрощении синтаксиса. Эти процессы характерны для многих современных языков. Все это свидетельствует о распределенной

сети речевых функций, аналогичной Всемирной паутине.

Для этих исследований концепция Ю. Лотмана о потоках и схемах информации может быть полезна. Можно согласиться с формальной логикой автора о возможности соотнесения теоретических предсказаний Лотмана с накопленными эмпирическими нейробиологическими данными и отражающими их современными доктринами, в том числе объясняющими роль субъективного опыта человека и рефлексии, связи личности с культурой.

Наибольшие трудности вызывает та часть статьи, в которой автор предлагает интерпретацию лотмановского понятия о «семиотической границе» (необходимого образования для обеспечения межполушарного перевода и диалога в системах восприятия и мышления) как самостоятельной структуры, важной для функциональной связности полушарий. Обсуждение спорного и многоуровневого феномена «семиотической границы» как функциональной единицы мозга и семиотического пространства автор делает ядром статьи и считает веским аргументом в пользу актуальности идей Ю. Лотмана. С этой целью представлено несколько подходящих примеров из современной нейробиологии, но, к сожалению, без обсуждения ограничения значения этих данных. По меньшей мере понятие границы в данной интерпретации требует анализа большего числа научно обоснованных аргументов. Тем более что выделяемый Ю. Лотманом и автором феномен границы как размытой приграничной линии подразумевает, что она может меняться не только по объему, например становиться шире, но и по степени вовлеченности тех или иных структур. В настоящее время такие изменения мозга стали более понятны в свете знаний о нейропластичности, которая, являясь частью генетического наследия человека, реализует преобразование мозга под влиянием многих социокультурных факторов по мере развития культуры. На каждом новом этапе культурного развития среднестатистический человек осваивает навыки, предполагающие масштабные изменения мозга. В литературе описаны более обширные области и связи между двумя полушариями у музыкантов, которые начали рано обучаться. Интересно, что в современной нейронауке нашло подтверждение предсказание Ю. Лотмана о совершенно новой информации, которую он описывает

как метафоризацию непередаваемой информации при взаимодействии полушарий. Она необходима, по мнению ученого, в силу разной специализации полушарий. Подобный феномен суммарной информации (не просто добавленной), когда влияние отделов мозга друг на друга приводит к качественному преобразованию, когда новое целое не является результатом простого сложения элементов, подходит под описание эмерджентности. Согласно биологическим исследованиям, с каждой итерацией приграничная межполушарная область может меняться. Не исключено, что изучение семиотической границы в нейробиологических исследованиях будет затруднено из-за огромного числа изменений синаптической активности, плотности рецепторов и клеток мозга, происходящих по разнообразным причинам. Описывая границу, автор минимально упоминает роль мозжечка, новые знания о функциях которого предполагают более серьезное обсуждение в данном контексте.

К числу важных тем, поднятых автором, можно отнести влияние на биологию мозга факторов, связанных с культурным пространством. С учетом того, что эволюционная история человеческого вида связана с развитием языка в контексте личных и социокультурных целей, рассмотрение культуры в нейросемантической модели Ю. Лотмана — важная проблема, требующая отдельного изучения. Автор эссе опирается на ключевую статью ученого о культуре как о коллективном интеллекте при эпистемологии изоморфизма индивидуального и коллективного разума. В этой логике и в контексте двусторонней направленности воздействия (по типу встречного движения) сейчас рассматривается культуральная опосредованность понятия «разум»: мозговая деятельность человека причастна к созданию культуры, но также обучение и культурный опыт могут изменять нейронные связи, перепрограммировать нейрональные цепочки и функциональную связь между отдельными областями. Это показано в многочисленных исследованиях вплоть до того, что выполнение определенных культурных задач может приводить к формированию специфических модулей мозга. В рамках кросс-культурного анализа показано, что важно учитывать установленные различия между мышлением людей, принадлежащих к западной или восточной культуре.

Понимание Ю. Лотманом влияния культуральных факторов важно для изучения психической активности «рефлексирующего», «творчески мыслящего», «креативного» человека — позиции, подробно изложенной известным философом Мерабом Константиновичем Мамардашвили в терминах культурно-диалогического понимания рефлексии [16–18]. Связь индивидуального и коллективного разума через диалог человека с культурными формами в теории Ю. Лотмана отражает принцип, заложенный российскими философами и психологами. М. Мамардашвили рассматривает взаимосвязь между человеком и культурой как влияние «культурных форм» (искусства, науки, философии, других) в качестве «человекообразующих машин», то есть выстраивания в человеке того, «чего иначе не могло бы быть» [16]. В публикациях Льва Семеновича Выготского прослеживается мысль, что культура, в частности искусство, выполняет психотехническую работу и может трансформировать мышление человека [19]. В поисках связующего звена между культурой и человеком Л.С. Выготский использует понятие «слово», а М.К. Мамардашвили, развивая свои идеи с опорой на античную и постмодернизм/постнеклассическую философию, — понятия «логос» и «топос». Значение единиц языка, системы речи и роли рефлексии в работах Л. Выготского, Ю. Лотмана и М. Мамардашвили рассматривается с разных позиций, однако суть их идей находится в одном пространстве размышлений о содержании и механизмах формирования культурных форм. В своих работах Ю. Лотман и М. Мамардашвили осуществляли попытку понять механизм процесса преобразования человека, соприкасающегося с культурными формами, и формирования избыточных для биологии человека свойств — ритмов и интонаций души. В рамках такого подхода для образования избыточности важен диалог между «Я» человека и его рефлексивной позицией, которая обозначается как «Другой». Именно образовавшаяся избыточность в ходе рефлексии способна преобразовать известные представления и становится источником нового знания об изучаемой реальности, ее развития и регуляции. Таким образом, рефлексирующий человек возникает не просто благодаря освоению слова-понятия, но и благодаря культурным формам, логосу и топосу, находясь в диалоге с которыми он созидает себя.

Развитие идей Ю. Лотмана для междисциплинарных исследований в медицине может опираться на биопсихосоциальную модель психических и неврологических расстройств. Еще недостаточно собрано информации о биологических эффектах многочисленных факторов, связанных с обыденным опытом и влиянием культуры. Но в последней версии международной классификации психических расстройств МКБ-11 этому вопросу уделяется особое внимание. Тема «диалога между полушариями», поднятая автором, вполне уместна при обсуждении сложных клинических случаев с нарушениями речевой и других когнитивных функций, особенно в контексте онтогенетического развития. Известны клинические случаи когнитивной мобильности мозга, приведшей к восстановлению речевых, семантических функций при серьезном поражении доминантного полушария в раннем детском возрасте. Моделью для изучения роли гемисфер могут стать варианты прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний пожилого и старческого возраста, которые начинаются в виде локальных нарушений синаптической активности, фокальной атрофии мозга и изолированных симптомов. Нейропластичность и компенсаторные механизмы часто способствуют тому, что когнитивные нарушения вначале развиваются постепенно и внешне незаметно, отчетливо проявляясь по мере вовлечения обеих гемисфер и парных мозговых областей. По мнению нейрофизиологов и неврологов, большинство когнитивных функций у человека задублированы в левой и правой гемисферах в корковых зонах (префронтальная, двигательная, сенсомоторная кора, вторичные ассоциативные корковые центры) и базальных ядрах (гиппокамп, миндалина, стриатум, другие) и являются функционально идентичными. Межполушарная связь позволяет развивать компенсаторный механизм и сохранять нормальную функциональную асимметрию.

Как правило, процессы естественного и патологического старения начинаются с недоминантного (обычно правого) полушария для речевых функций и семантических функциональных сетей. Часто компенсаторный механизм исчерпывается только на поздних стадиях нейродегенеративных заболеваний при грубом дефиците высших психических функций. Так, при типичной форме болезни Альцгеймера когнитивные расстройства проявляются амнестическим

синдромом при вовлечении левого и правого гиппокампов (стратегически важной структуры для процессов памяти). При этом сохранность речи у пациентов играет компенсаторную роль и помогает сохранять социальную активность относительно длительное время до тех пор, пока не наступает выраженная двусторонняя атрофия мозга, приводящая к нарушению семантической интерпретации и кодировки информации. На поздних стадиях пациенту сначала трудно подобрать нужное название к знакомому предмету, а затем он совсем теряет название (не понимая, что это, чему служит этот объект) и утрачивает умение речевой коммуникации. Но при нейродегенеративной патологии случается и локальное поражение доминантного полушария мозга в дебюте заболевания, при котором развивается синдром изолированной первичной прогрессирующей афазии с выраженными ограничениями повседневной жизни. В случаях с односторонним поражением (включая данные нейровизуализации) отмечается низкий реабилитационный потенциал. Вероятно, речь идет о поражении стратегически важной зоны для речи, но непарной в функциональном смысле. В психиатрической и неврологической практике наблюдаются разные случаи утраты больными категориального понимания мира и речевых нарушений (обеднение названий и понятий, разрушение синтаксических правил). Часто трудно доказать, что нарушения не связаны с дефицитом оперативной памяти и произвольного внимания, замедлением скорости обработки информации и другими проблемами. Причины и механизмы развития речевых нарушений вследствие нейродегенеративных заболеваний до сих пор остаются предметом полемики также и по причине накопления данных о том, что речевые семантические функции не ограничиваются доминантным полушарием. Например, правое полушарие позволяет иметь сложные способы восприятия и выражения мысли, анекдотов, иронии, а для левого полушария характерно буквальное, рациональное восприятие [20]. Важна разработка методов нейросемантики для диагностики и нейрореабилитации.

Обобщая мнение о статье «Диалогическая структура мозга и троичная система психики: нейросемиотика Юрия Лотмана», считаю нужным изложить свою точку зрения относительно полезности подхода Ю. Лотмана при выборе целей и методологии современных поисковых исследований в области

когнитивных нейронаук, психиатрии и неврологии. Предполагается, что его теория позволяет изучать высокоорганизованные конструкты, связанные с разумным восприятием и поведением, предсказательную роль мозговых процессов и их влияние на развитие сложных культурных форм. Безусловно, преимуществом его концепции является эпистемологическая основа, ориентированная на изоморфизм в информационных системах индивидуального и коллективного разума. При развитии идей Ю. Лотмана желательно опираться на принципы постнеклассической философии, включая междисциплинарность. Считаю, как серьезные ограничения применения подхода Ю. Лотмана следует выделить сохраняющиеся трудности интерпретации ключевых понятий, особенно понятия о «семиотической границе» двух полушарий, недостаточную разработанность междисциплинарного подхода и отсутствие достоверных экспериментальных данных. Вместе с тем эти идеи Ю. Лотмана и автора статьи заслуживают более подробного рассмотрения, например, методом нарративного обзора, что поможет обозначить потенциальные научные области применения и ограничения концепции Ю. Лотмана для исследований. Надо признать, что статья перегружена идеями Ю. Лотмана и автора, некоторые из поднятых тем и идей представлены спекулятивно, без достаточного научного обоснования. Наиболее спорная часть статьи по «трудной проблеме» — сознанию, — которая пока вне медицины и нейронаук часто рассматривается как приватно философская категория. Автор статьи говорит о единстве сознания в аспекте межполушарного диалога, ссылаясь на Ю. Лотмана, но без привлечения современных данных и мнений ведущих специалистов в области нейронаук, что важно делать при работе с этой наиболее серой зоной нашего знания о живом. Для устранения этого камня преткновения требуются адекватные трактовки и современная разработка концепции Ю. Лотмана с опорой на нейронауки и надежные данные исследований. В этой работе может быть использована теория когнитива К. Анохина [2]. Хочу пожелать успехов автору в этой непростой работе.

История публикации

Рукопись поступила: 30.01.2025

Рукопись принята: 17.02.2025

Опубликована онлайн: 15.03.2025

Финансирование: Исследование проводилось без дополнительного финансирования.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Цитировать:

Андрющенко А.В. Комментарий к статье «Диалогическая структура мозга и троичная система психики: нейросемиотика Юрия Лотмана» // *Consortium PSYCHIATRICUM*. 2025. Т. 6, № 1. CP15627. doi: 10.17816/CP15627

Сведения об авторе

***Алиса Владимировна Андрющенко**, д.м.н., руководитель отдела психических расстройств при нейродегенеративных заболеваниях головного мозга Научно-клинического исследовательского центра нейропсихиатрии ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; профессор кафедры психического здоровья и клинической психиатрии факультета психологии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7702-6343>
E-mail: alissia.va@mail.ru

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Sanna M. Dialogical Structure of the Brain and the Ternary System of the Mind: The Neurosemiotics of Yuri Lotman. *Consortium PSYCHIATRICUM*. 2025;6(1):CP15606. doi: 10.17816/CP15606
2. Kostina AV. [Main features of postnonclassical science and philosophy. Materials for the courses "Philosophy", "Theory and Methodology of Culture"]. *Uchenyj sovet*. 2019;(12):52–59. Russian.
3. Luria AR. [Higher cortical functions of man]. Saint-Petersburg: Piter; 2020. p. 528–601. Russian.
4. Lotman YM. [Articles on semiotics and topology of culture]. In: Lotman YM. *Izbrannye stat'i: v 3 tomah*. Tallinn: Alexandra; 1992. Vol. I. Russian.
5. Lotman M. Umwelt and semiosphere. *Sign Systems Studies*. 2002;30(1):33–40. doi: 10.12697/SSS.2002.30.1.03
6. Lotman YM. From the editors. To the problem of spatial semiotics // *Works on sign systems*. Tartu, 1986. Vyp. 720. p. 3. Russian.
7. Anokhin KV. The Cognitome: Seeking the Fundamental Neuroscience of a Theory of Consciousness. *Neurosci Behav Physi*. 2021;51:915–937. doi: 10.1007/s11055-021-01149-4
8. Anokhin KV. [Cognitome: hypernetwork model of the brain]. In: Trofimov AG, editor. *Nejroinformatika-2015: XVII Vserossijskaja nauchno-tehnicheskaja konferencija s mezhdunarodnym uchastiem: sbornik nauchnyh trudov: [v 3 ch.]*. Moscow: MIFI; 2015. p. 14–15. Russian.

9. Chalmers DJ. The conscious mind: in search of a fundamental theory. Oxford: Oxford University Press; 1996. 432 p.
 10. Chalmers DJ. The character of consciousness. New York: Oxford University Press; 2010. 596 p.
 11. Shvyrkov VB. [Introduction to Objective Psychology. Neural bases of psyche: selected works]. Moscow: Institut psihologii Rossijskoj akademii nauk; 2006. 592 p. Russian.
 12. Handy TC, Gazzaniga MS, Ivry RB. Cortical and subcortical contributions to the representation of temporal information. *Neuropsychologia*. 2003;41(11):1461–1473. doi: 10.1016/s0028-3932(03)00093-9
 13. Eckstein K, Friederici AD. It's early: event-related potential evidence for initial interaction of syntax and prosody in speech comprehension. *J Cogn Neurosci*. 2006;18(10):1696–1711. doi: 10.1162/jocn.2006.18.10.1696
 14. Friederici AD, von Cramon DY, Kotz SA. Role of the corpus callosum in speech comprehension: interfacing syntax and prosody. *Neuron*. 2007;53(1):135–145. doi: 10.1016/j.neuron.2006.11.020
 15. Vigneau M, Beaucousin V, Herve PY, et al. Metaanalyzing left hemisphere language areas: Phonology, semantics, and sentence processing. *Neuroimage*. 2006;30(4):1414–1432.
 16. Anikina VG. [Ideas of M.K. Mamardashvili and cultural and dialogical understanding of reflexion]. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Serija 14, Psihologija*. 2015;(4):114–122. Russian.
 17. Mamardashvili MK. [How I understand philosophy]. Moscow: Progress; 1990. 241 p. Russian.
 18. Mamardashvili MK. [Lectures on ancient philosophy]. Saint-Petersburg: Azbuka; 2018. 300 p. Russian.
 19. Vygotsky LS. [Thinking and speech]. In: Vygotsky LS. *Sobranie sochinenij: v 6-ti tomah*. Moscow: Pedagogika; 1982. Vol. 2. p. 5–361. Russian.
 20. Zaidel E, Kasher A, Soroker N, et al. Hemispheric contributions to pragmatics. *Brain Cogn*. 2000;43(1–3):438–443.
-