

Consortium PSYCHIATRICUM

2025 | Том 6 | Выпуск 2 | www.consortium-psy.com | ISSN 2712-7672 (Print) | ISSN 2713-2919 (Online)

Нейрофизиологические особенности антиципации при шизофрении

CP15558

Влияние длительности
терапии антиконвульсантами
на плотность костной ткани
CP15553

Полигенный риск
шизофрении
и предрасположенность
к психозу в общей популяции
CP15629

Роль вариации 5-HTTLPR гена
SLC6A4 серотонинергической
системы в формировании
аддиктивных расстройств
CP15611



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)

ORCID: 0009-0004-5751-9062

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)

ORCID: 0000-0002-7702-6343

Maya A. Kulygina (Moscow, Russia)

ORCID: 0000-0003-4255-8240

Marija Mitkovic-Voncina (Belgrade, Serbia)

ORCID: 0000-0003-3657-8122

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. Berdalín (Moscow, Russia)

Yulia O. Fedotova (Saint Petersburg, Russia)

Alina A. Kuandyk (Astana, Kazakhstan)

Anastasiya S. Ostrovskaya (Moscow, Russia)

Ruslan T. Saygitov (Moscow, Russia)

Assistant Editor

Teona G. Chanturiya (Moscow, Russia)

Marina A. Fedyunina (Moscow, Russia)

Alexandra A. Selezneva (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 2

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) ORCID: 0009-0004-5751-9062

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 Андрющенко (Москва, Россия) ORCID: 0000-0002-7702-6343

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

Мария Миткович-Вончина (Белград, Сербия) ORCID: 0000-0003-3657-8122

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)

Юлия Федотова (Санкт-Петербург, Россия)

Алина Куандык (Астана, Казахстан)

Анастасия Островская (Москва, Россия)

Руслан Сайгитов (Москва, Россия)

Менеджер редакции

Теона Чантурия (Москва, Россия)

Марина Федюнина (Москва, Россия)

Александра Селезнева (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 2

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: 27.06.2025.

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

**Длительность терапии
антиконвульсантами как фактор
риска потери костной ткани:
промежуточные результаты
наблюдательного кросс-секционного
исследования**

Наталия Сивакова, Ирина Абрамова, Ирина Трухина,
Варвара Рыбасова, Михаил Сорокин,
Евгений Касьянов, Лариса Лукина,
Владимир Михайлов, Галина Мазо

CP15553

**Нейрофизиологические особенности
антиципации при шизофрении:
исследование потенциалов мозга,
связанных с событиями**

Эрнест Рабинович, Клавдия Телешева

CP15558

**Русскоязычная адаптация «Опросника
мотивов суицидальных попыток»
на клинической выборке подростков**

Наталия Польская, Анна Басова, Анна Развальяева,
Юлия Северина

CP15597

ОБЗОР

**Связь оценок полигенного риска
шизофрении с показателями
предрасположенности к психозу
в общей популяции: нарративный
обзор литературы**

Маргарита Алфимова

CP15629

**Роль вариации 5-HTTLPR гена SLC6A4
серотонинергической системы
в формировании аддиктивных
расстройств: нарративный обзор
литературы**

Алексей Крылов, Надежда Павлова, Алексей Бочуров

CP15611

ИСТОРИЧЕСКАЯ ПЕРСПЕКТИВА

**Вклад работ коллектива И.П. Лапина
в становление современной модели
патогенеза депрессивных расстройств**

Николай Незнанов, Марианна Тумова,
Виктория Фрейзе, Екатерина Герасимчук,
Дмитрий Радионов, Мария Хобейш,
Лариса Малышко, Мария Анохина,
Екатерина Пальчикова, Михаил Сорокин

CP15601

СООБЩЕНИЕ ОБ ОШИБКЕ

**Ошибки в статье «Сравнительный
анализ липидома и транскриптома
мозолистого тела головного
мозга при шизофрении
и в здоровом состоянии»
(Consortium PSYCHIATRICUM, 2025,
Т. 6, № 1, doi: 10.17816/CP15491)**

(только онлайн)

CP15673

Длительность терапии антиконвульсантами как фактор риска потери костной ткани: промежуточные результаты наблюдательного кросс-секционного исследования

Duration matters: anticonvulsant therapy linked to bone loss in interim cross-sectional study

doi: 10.17816/CP15553

Оригинальное исследование

Natalia Sivakova, Irina Abramova,
Irina Trukhina, Varvara Rybasova,
Mikhail Sorokin, Evgeny Kasyanov,
Larisa Lukina, Vladimir Mikhailov, Galina Mazo

*V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for
Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia*

Наталья Сивакова, Ирина Абрамова,
Ирина Трухина, Варвара Рыбасова,
Михаил Сорокин, Евгений Касьянов,
Лариса Лукина, Владимир Михайлов, Галина Мазо

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия*

ABSTRACT

BACKGROUND: Anticonvulsants are widely used in treating patients with mental and neurological disorders. Their long-term use increases the risk of a decrease in bone mineral density (BMD) and low-energy fractures. Despite the growing number of studies of drug-induced osteoporosis, the effect of anticonvulsants on bone microarchitecture remains poorly studied.

AIM: To study the effect of treatment duration with different generations of anticonvulsants on bone mineral density and fracture risk.

METHODS: We examined 100 adult patients with epilepsy who had been on anticonvulsants for more than 12 months and 58 healthy subjects who had never taken anticonvulsants. All the participants underwent a general clinical and neuropsychological assessment, as well as bone densitometry using quantitative computed tomography in three regions of interest (lumbar vertebrae L1, L2 and femoral neck).

RESULTS: BMD reductions were observed in 47 patients (47%) taking anticonvulsants and 29 (50%) subjects in the control group. The mean duration of anticonvulsant therapy was 8.7 years (SD=8.05) in patients with normal BMD, 10.7 years (SD=7.07) in patients with osteopenia, and 9.5 years (SD=5.24) in patients with osteoporosis. Age was found to significantly affect BMD, while the duration of anticonvulsant therapy affected it to a lesser extent. Patients taking first-generation anticonvulsants had lower BMD ($p=0.018$). ROC analysis confirmed the existence of a relationship between the duration of anticonvulsant therapy and the risk of fractures ($p<0.001$). The “duration of anticonvulsant therapy” threshold at the cut-off point corresponding to the highest Youden index value was 10 years.

CONCLUSION: Long-term treatment with conventional anticonvulsants adversely affects BMD and can lead to pathological bone resorption, increasing the risk of fractures in patients. New-generation anticonvulsants did not show any significant negative impact on BMD. The results of this study indicate the need for further research to better understand the effects of anticonvulsants on bone tissue.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Антиконвульсанты широко применяются для лечения пациентов с неврологическими заболеваниями и психическими расстройствами. Их длительный прием повышает риск снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и низкоэнергетических переломов. Несмотря на рост исследований лекарственно-индуцированного остеопороза, влияние антиконвульсантов на микроархитектонику костной ткани изучено недостаточно.

ЦЕЛЬ: Изучить влияние длительности приема антиконвульсантов различных поколений на МПКТ и риск развития переломов.

МЕТОДЫ: Обследовали 100 взрослых пациентов с эпилепсией, принимающих антиконвульсанты более 12 месяцев, и 58 здоровых участников, которые никогда не принимали антиконвульсанты. Все участники прошли общеклиническое, психиатрическое и неврологическое обследование, а также денситометрическое исследование с помощью количественной компьютерной томографии в трех точках (поясничные позвонки L1, L2 и шейка бедра).

РЕЗУЛЬТАТЫ: У 47 (47%) пациентов, принимающих антиконвульсанты, выявили снижение МПКТ, в контрольной группе — у 29 (50%) пациентов. Средняя длительность приема антиконвульсантов у пациентов с нормальной МПКТ составила 8,7 года (SD=8,05), с остеопенией — 10,7 года (SD=7,07), с остеопорозом — 9,5 года (SD=5,24). Установлено, что возраст значительно влияет на показатели МПКТ, а длительность приема антиконвульсантов — в меньшей степени. Пациенты, принимающие антиконвульсанты первого поколения, имели более низкие показатели МПКТ ($p=0,018$). ROC-анализ подтвердил связь между длительностью приема антиконвульсантов и риском переломов ($p<0,001$). Пороговое значение показателя «длительность приема антиконвульсантов» в точке cut-off, которой соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, — 10 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Длительная терапия традиционными антиконвульсантами негативно влияет на МПКТ и может приводить к патологической остеорезорбции, увеличивая риск переломов у пациентов. Антиконвульсанты нового поколения не показали выраженного негативного воздействия на МПКТ. Результаты исследования указывают на необходимость дальнейших исследований для более точного понимания влияния антиконвульсантов на костную ткань.

Keywords: *epilepsy; bone mineral density; osteoporosis; osteopenia; densitometry; anticonvulsants*

Ключевые слова: *эпилепсия; минеральная плотность костной ткани; остеопороз; остеопения; денситометрия; антиконвульсанты*

ВВЕДЕНИЕ

Антиконвульсанты (противосудорожные средства) нашли широкое применение в клинической практике при различных заболеваниях психоневрологического профиля. Однако использование антиконвульсантов в неврологии и антиконвульсантов с тимостабилизирующими свойствами в психиатрии существенно

осложняется неблагоприятными эффектами препаратов, влияющими на качество жизни и эффективность терапии у пациентов, страдающих от эпилепсии и психических расстройств. Одно из отрицательных последствий длительного приема антиконвульсантов в неврологической и психиатрической клинике — метаболическое воздействие на костную систему пациентов,

обуславливающее развитие остеопении и остеопороза, которое в дальнейшем может привести к низкоэнергетическим переломам. Были проведены исследования, указывающие на снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и повышенный риск переломов у пациентов с психическими расстройствами, получающих продолжительную терапию психотропными препаратами, включая антиконвульсанты [1, 2].

Наиболее традиционным направлением назначения противосудорожных препаратов является эпилепсия — психоневрологическое заболевание, которым страдают более 50 млн человек во всем мире [3]. При этом пациенты с эпилепсией составляют гетерогенную группу больных, характеризующихся вариативностью длительности и тяжести заболевания, а также наличием в большинстве случаев сопутствующего психического расстройства. На сегодняшний день эпилепсия и ее последствия представляют серьезную медицинскую проблему, имеющую отчетливую социально-экономическую составляющую. Большая часть больных эпилепсией для симптоматического лечения эпилептических приступов и психопатологических расстройств вынуждены пожизненно принимать антиконвульсанты [4, 5].

Основная цель фармакотерапии при эпилепсии — достичь полной ремиссии приступов с наименьшим риском развития побочных эффектов, связанных с применением препаратов. В настоящее время в повседневном использовании во всем мире находится около 30 антиконвульсантов. Противозепилептическая терапия обычно подбирается с учетом таких факторов, как тип приступов, форма эпилепсии, возраст и пол пациента, а также сопутствующих заболеваний и характеристик антиконвульсантов, включая эффективность, безопасность, переносимость, фармакологический профиль и доступность препарата для пациента. Важно учитывать, что монотерапия антиконвульсантом не только в неврологической практике, но и при назначении его в качестве стабилизатора настроения в психиатрии в большинстве случаев не обеспечивает контроля над состоянием больного. Вследствие этого пациенты психоневрологического профиля часто получают политерапию. В отличие от лиц с психическими расстройствами, для лечения которых антиконвульсанты, как правило, сочетают с психотропными препаратами иных классов, у больных эпилепсией комбинация зачастую может включать несколько антиконвульсантов

разных поколений. Это увеличивает совокупные побочные эффекты лекарственных препаратов и в то же время осложняет коррекцию нежелательных явлений посредством отмены противозепилептической терапии.

Одним из недостаточно изученных побочных эффектов антиконвульсантов остается их отрицательное влияние на минеральный обмен и метаболизм костной ткани. С одной стороны, многими исследователями отмечается негативное воздействие индукторов микросомальных ферментов печени (цитохром P450) на МПКТ [6]. Противозепилептические препараты повышают активность фермента 25-гидроксивитамин D₃-24-гидроксилазы (CYP24), который катализирует превращение 25(OH)D в его неактивный метаболит — 24,25-дигидрооксихолекальциферол (24,25(OH)₂D₃). Дефицит активного метаболита витамина D — 1,25(OH)₂D₃ — влечет снижение всасывания кальция, что, в свою очередь, увеличивает пролиферацию клеток паращитовидной железы и секрецию паратиреоидного гормона [6]. Такой вторичный гиперпаратиреоз стимулирует процессы резорбции кости, вызывая нарушение процессов ремоделирования и минерализации костной ткани, снижение ее плотности, изменение микроархитектуры и повышая риск возникновения низкоэнергетических переломов [6, 7]. С другой стороны, имеются данные, что длительное применение антиконвульсантов (индуцирующих и не индуцирующих ферменты) может быть причиной вторичного остеопороза [8]. Результаты одного исследования показали, что тип и доза лекарственного препарата, а также продолжительность лечения и политерапия являются предикторами остеопороза, индуцированного противосудорожными препаратами. Карбамазепин и вальпроевая кислота выделены как независимый фактор развития остеопороза, но тем не менее именно эти препараты по-прежнему наиболее широко используются в клинической практике психиатров и неврологов [9]. Антиконвульсанты с минимальным ферментиндуцирующим действием, например ламотриджин, считаются более безопасными по сравнению с традиционными противосудорожными препаратами [10]. Однако, несмотря на все большую распространенность антиконвульсантов нового поколения, данных об их влиянии на МПКТ недостаточно и механизмы их воздействия на костный метаболизм остаются малоизученными [11]. В качестве гипотез, объясняющих потерю костной массы при

применении противосудорожной терапии, рассматриваются дефицит кальцитонина, гипергомоцистемия (связанная с изменениями микроархитектуры костей и повышенной хрупкостью костей), дефицит витамина К и карнитина, снижение уровня половых гормонов и прямое воздействие на остеокласты. Антikonвульсанты также оказывают прямое влияние на рост хондроцитов, особенно у детей, и на уровень витамина D и кальция [7]. В связи с этим коррекция уровня витамина D у пациентов психоневрологического профиля, получающих длительно антikonвульсанты, представляется рациональной профилактикой развития остеопороза.

Вместе с тем в этой области имеются весьма противоречивые данные. Исследование, проведенное в Индии, выявило значительное снижение МПКТ шейки бедренной кости у пациентов, принимающих антikonвульсанты, в отличие от контрольной группы [12]. Напротив, более позднее исследование, также изучавшее индийскую популяцию, не обнаружило достоверных различий в МПКТ поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости между группами сравнения. Компьютерно-томографическая денситометрия (КТ-денситометрия) у больных эпилепсией продемонстрировала отрицательную корреляцию между кумулятивной лекарственной нагрузкой и уровнем Т-критерия. У пациентов, длительно принимающих антikonвульсанты, достоверно меняется микроархитектоника костной ткани, о чем свидетельствуют биохимические показатели и снижение МПКТ [13]. Поскольку пациентам необходимо принимать антikonвульсанты в течение длительного времени, часто комбинируя в составе политерапии препараты различных поколений с целью максимального контроля над состоянием, некоторые исследователи считают, что применение противосудорожной терапии (карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, вальпроевая кислота) в течение ≥ 2 лет является фактором риска повышения частоты переломов позвонков [14].

Потеря костной массы, обусловленная приемом антikonвульсантов, обычно протекает незаметно и бессимптомно. Как правило, остеопороз обнаруживается лишь на стадии свершившегося перелома. Компрессионные переломы позвонков являются наиболее распространенным типом остеопоротических переломов и могут приводить к повышенному риску возникновения переломов бедра и запястья.

Компрессионные переломы позвонков в общей популяции часто диагностируют несвоевременно [15]. На этом этапе нарушение микроархитектоники костной ткани выражено уже настолько, что повреждение кости может возникнуть при минимальном приложении травмирующего агента или без него. Такие переломы называют патологическими или низкоэнергетическими.

У пациентов с эпилепсией риск падений в 6 раз выше, чем в общей популяции, что может увеличить вероятность получения травмы. Кроме того, частота развития остеопороза в этой группе больных в 1,7 раза выше [6]. Пациенты с первичными психическими расстройствами также подвержены повышенному риску падений по сравнению с общей популяцией. К факторам риска относятся острое психотическое состояние, биполярное аффективное расстройство и связанное с ним рискованное поведение, побочные эффекты психотропной терапии (седация, ортостатическая гипотензия) [16]. Снижение МПКТ, как правило, затрудняет лечение пациентов с травмами. Любое плановое оперативное вмешательство, будь то замена деформированного сустава или остеосинтез сломанного позвонка металлическими имплантатами, сопряжено с повышенным риском из-за хрупкости костей и риска миграции конструкции. Сочетание этих факторов негативно влияет на качество жизни пациентов психоневрологического профиля, к примеру снижает двигательную активность посредством длительной госпитализации и иммобилизации, что, в свою очередь, усугубляет дефицит витамина D и ухудшает состояние костной ткани [17]. Следует отметить, что в группу риска по развитию низкоэнергетических переломов помимо пациентов пожилого и старческого возраста входят пациенты молодого и среднего, то есть активного трудоспособного, возраста, что ухудшает время заболевания.

Несмотря на имеющиеся данные, описывающие взаимосвязь между изменениями костного и минерального обмена у пациентов, длительно принимающих противосудорожные препараты, в России проведено ограниченное количество исследований, посвященных этому аспекту. Недостаточная изученность механизмов влияния противосудорожных препаратов на метаболизм костной ткани подчеркивает необходимость проведения исследований, оценивающих факторы риска развития остеопороза,

индуцированного противосудорожными препаратами, в российской популяции.

Исходя из вышеизложенного, основная гипотеза нашего исследования заключалась в следующем: длительное применение антиконвульсантов негативно влияет на минеральный обмен, что приводит к снижению МПКТ. Кроме того, были сформулированы дополнительные гипотезы: 1) антиконвульсанты последней генерации так же, как и традиционные препараты группы, влияют на костную ткань, вследствие чего происходит патологическая остеорезорбция; 2) длительный прием антиконвульсантов повышает вероятность развития переломов у больных эпилепсией как пациентов, наиболее системно принимающих антиконвульсанты.

Цель исследования — изучить влияние длительности приема антиконвульсантов различных поколений на МПКТ и риск развития переломов.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Изучить МПКТ с помощью КТ-денситометрии у больных эпилепсией, соответствующих нейрорепсихиатрическим критериям и получающих антиконвульсанты в течение >12 месяцев (группа АК), а также у относительно здоровых добровольцев, никогда не получавших антиконвульсанты (группа БАК).
2. Выявить частоту и степень снижения МПКТ в двух сравниваемых группах (АК и БАК).
3. Сравнить дифференциальное воздействие традиционных препаратов (АК1: карбамазепин, вальпроевая кислота, бензобарбитал, фенobarбитал) и препаратов последнего поколения (АК2: леветирацетам, лакозамид, ламотриджин, окскарбазепин) на костную минеральную плотность (МПКТ).
4. Проанализировать влияние длительности противосудорожной терапии на состояние костной ткани, а также выявить взаимосвязь между продолжительностью приема антиконвульсантов и снижением МПКТ с построением прогностической модели оценки риска развития изменений МПКТ при длительной противозепилептической терапии.
5. Оценить влияние длительности приема антиконвульсантов на вероятность развития переломов с построением прогностической модели оценки риска развития изменений МПКТ при длительной противозепилептической терапии.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное кросс-секционное исследование с включением двух групп сравнения: больных эпилепсией, принимающих антиконвульсанты более 12 месяцев, и здоровых добровольцев, никогда не принимавших антиконвульсанты.

Условия проведения

Исследование проведено на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (г. Санкт-Петербург).

Критерии включения для группы больных эпилепсией:

1. Участники мужского и женского пола в возрасте от 21 до 60 лет включительно.
2. Стационарные и амбулаторные пациенты.
3. Верифицированный диагноз «эпилепсия» (G40 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра, МКБ-10).
4. Длительность заболевания не менее 12 месяцев.
5. Длительность противосудорожной терапии не менее 12 месяцев (АК1: карбамазепин, вальпроевая кислота, бензобарбитал, фенobarбитал; АК2: леветирацетам, лакозамид, ламотриджин, окскарбазепин).
6. Способность прочитать, понять и подписать форму информированного согласия для участия в исследовании.
7. Способность и желание соблюдать все процедуры исследования в соответствии с протоколом.
8. Подписанное добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании, сбор социально-демографических и медицинских данных, проведение лучевой диагностики, забор и исследование биоматериала (кровь из вены), а также обработку обезличенных персональных социально-демографических и медицинских данных.
9. Для женщин детородного периода — отрицательный тест на беременность.

Критерии включения для группы здоровых добровольцев:

1. Участники мужского и женского пола в возрасте от 21 до 60 лет включительно.
2. Участники, которые не получают и ранее не получали антиконвульсанты.

3. Способность прочитать, понять и подписать форму информированного согласия для участия в исследовании.
4. Способность и желание соблюдать все процедуры исследования в соответствии с протоколом.
5. Подписанное добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании, сбор социально-демографических и медицинских данных, проведение лучевой диагностики, забор и исследование биоматериала (кровь из вены), а также обработку обезличенных персональных социально-демографических и медицинских данных.
6. Для женщин детородного периода — отрицательный тест на беременность.

Критерии невключения для всех участников исследования:

1. Возраст пациентов до 21 года включительно и старше 60 лет.
2. Отказ пациента или его законного представителя от участия в исследовании.
3. Наличие клинически значимых соматических заболеваний в стадии декомпенсации, эндокринологических, онкологических и других прогрессирующих болезней.
4. Использование в настоящее время или в прошлом заместительной гормональной терапии, глюкокортикоидов, гепарина, антидепрессантов, антипсихотических препаратов.
5. Выявление в процессе оценочного интервью мыслей суицидального характера или агрессивного поведения, требующих принятия немедленных мер медицинского характера.
6. Выраженные когнитивные расстройства, проявляющиеся неспособностью участника прочитать и понять суть информированного согласия на участие в исследовании.
7. Для женщин детородного периода — положительный тест на беременность.

Критерии исключения для всех участников исследования:

1. Отказ от выполнения мероприятий, предусмотренных протоколом, отзыв согласия.
2. Выявленная во время исследования беременность.
3. Начало приема по медицинским показаниям антидепрессантов, антипсихотиков, глюкокортикоидов, гепарина, гормон-заместительной терапии.

4. Декомпенсация соматических заболеваний, затрудняющих участие в исследовании.

Инструменты оценки

Всем участникам исследования проведено клиническое обследование с оценкой соматического, неврологического и психического статуса, выполнен подробный сбор фармакологического анамнеза, а также сведений об образе жизни, социальном функционировании и вероятных факторах, влияющих на костный обмен. Для проведения исследования была разработана индивидуальная регистрационная карта, включавшая обезличенные данные о возрасте, диагнозе, терапии, перенесенных травмах.

Денситометрическое исследование МПКТ проводилось с помощью количественной компьютерной томографии (КТ) с использованием мультidetекторного компьютерного томографа Canon Aquilion One 640 в трех точках (поясничные позвонки L1, L2 и шейка бедра). Результаты КТ-денситометрии оценивали по критериям T и Z согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Статистический анализ

Данные исследования были закодированы, организованы в таблицы и проанализированы статистически с использованием программного обеспечения StatTech версии 3.1.10. Количественные параметры были проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Если данные имели нормальное распределение, то они описывались средними (M) и стандартными (SD) отклонениями, а также границами 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные были представлены медианой (Me) и нижним и верхним квартилями (Q1–Q3). Категориальные данные выражены в абсолютных значениях и процентных долях. Сравнение двух групп по количественному параметру с нормальным распределением и равной дисперсией выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Для данных с нестандартным распределением использовался U-критерий Манна-Уитни. Однофакторный дисперсионный анализ применялся с целью сравнения трех и более групп с нормальным распределением, а критерий Краскела-Уоллиса — для данных с нестандартным распределением. Сравнение двух групп по бинарному

признаку производилось посредством расчета отношения шансов. Процентные доли сравнивались с использованием критерия хи-квадрат Пирсона и точного критерия Фишера при анализе четырехпольных таблиц сопряженности. Связь между бинарной зависимой переменной и одной или несколькими независимыми переменными оценивалась посредством многофакторной логистической регрессии. Корреляционная связь определялась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для разработки прогностической модели использовался метод линейной регрессии, а диагностическая значимость количественных признаков анализировалась методом ROC-кривых. ROC-кривая строилась путем сопоставления чувствительности и специфичности теста при различных пороговых значениях. Для выбора оптимальной точки на ROC-кривой использовался критерий Юдена. Уровень значимости p рассматривался следующим образом: $p < 0,05$ является значительным, $p < 0,01$ — высокозначимым, а $p \geq 0,05$ — незначительным.

Этическая экспертиза

Все участники получили полную информацию о проводимом исследовании и дали письменное согласие на участие в нем. Протокол исследования, форма информированного согласия пациента, индивидуальная

регистрационная карта, а также проведение исследования рассмотрены и одобрены на заседании Этического комитета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (протокол № ЗК-И-1/23 от 26 января 2023 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 100 взрослых пациентов с эпилепсией в возрасте 21–60 лет ($Me=36,0$; межквартильный размах (IQR): 29,0; 43,0), длительно (более 12 месяцев) принимающих антиконвульсанты (группа АК), находящихся на амбулаторном или стационарном лечении в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Из них 53 (53%) женщины и 47 (47%) мужчин. Медиана длительности приема антиконвульсантов — 7 (IQR: 3; 14) лет, при этом минимальная продолжительность приема была 1 год, максимальная — 25 лет. В контрольную группу вошли 58 соматически здоровых добровольцев в возрасте 22–60 лет ($Me=29,0$; IQR: 25,0; 43,3), никогда не принимавших антиконвульсанты (группа БАК) и другие лекарственные препараты, способные повлиять на МПКТ. Из них 42 (72%) женщины и 16 (28%) мужчин. Характеристика групп АК и БАК представлена в табл. 1.

Таблица 1. Общая характеристика участников исследования

Параметр		Группа		Все участники ($n=158$)	Значения
		АК ($n=100$)	БАК ($n=58$)		
Возраст (лет), Me (IQR)		36,0 (29,0; 43,0)	29,0 (25,0; 43,3)	34,5 (26,0; 43,0)	$H=4,008$, $p=0,045$, $\epsilon^2=0,026$
Т-критерий, L1/L2, M (SD)		–0,864 (1,224)	–0,724 (1,500)	–0,812 (1,329)	$F=0,402$, $p=0,527$, $d=0,102$
Z-критерий, L1/L2, M (SD)		–0,550 (1,183)	–0,512 (1,129)	–0,536 (1,160)	$F=0,040$, $p=0,842$, $d=0,033$
МПКТср, L1, M (SD)		145,850 (34,189)	142,500 (39,528)	144,620 (36,152)	$F=0,314$, $p=0,576$, $d=0,091$
МПКТср, L2, M (SD)		145,080 (34,436)	142,138 (39,185)	144,000 (36,156)	$F=0,242$, $p=0,624$, $d=0,080$
Пол, n (%)	Женщины	53 (53,00%)	42 (72,41%)	95 (60,13%)	$\chi^2=4,990$, $p=0,026$, $V=0,178$
	Мужчины	47 (47,00%)	16 (27,59%)	63 (39,87%)	
КТ-изменения МПКТ, n (%)	Норма	53 (53,00%)	29 (50,00%)	82 (51,90%)	$\chi^2=0,294$, $p=0,863$, $V=0,043$
	Остеопения	32 (32,00%)	21 (36,21%)	53 (33,54%)	
	Остеопороз	15 (15,00%)	8 (13,79%)	23 (14,56%)	

Примечание: d (Cohen's d) — величина эффекта; ϵ^2 — величина эффекта для теста Краскела–Уоллиса; F — точный критерий Фишера; H — критерий Краскела–Уоллиса; IQR — межквартильный размах; L1 — 1-й поясничный позвонок; L2 — 2-й поясничный позвонок; M — среднее значение; Me — медиана; n — количество участников; p — уровень статистической значимости (или $p < 0,05$ свидетельствует о статистической значимости эффекта); SD — стандартное отклонение; V (Cramér's V) — величина эффекта для таблиц сопряженности; χ^2 — хи-квадрат Пирсона; АК — группа пациентов, принимающих антиконвульсанты; БАК — группа здоровых добровольцев, не принимающих антиконвульсанты; КТ — компьютерная томография; МПКТ — минеральная плотность костной ткани; МПКТср — средний показатель минеральной плотности костной ткани.

Распределение участников исследования по возрасту и полу в группах АК и БАК оказалось неоднородным ($N=4,008$, $p=0,045$ и $\chi^2=4,990$, $p=0,026$ соответственно). Несмотря на то что медиана возраста и межквартильный размах в группах АК и БАК соответствовали одной возрастной категории согласно критериям ВОЗ, распределение участников по возрасту значительно различалось: в группе АК преобладали участники в возрасте около 40 лет, тогда как в группе БАК отмечалось 2 пика — около 25 и 60 лет (рис. 1).

Выявленные различия представляют важное значение для анализа результатов и интерпретации данных исследования, учитывая, что остеопоротические нарушения являются возраст- и гендер-зависимыми. В связи с этим для дополнительного анализа из общей исследуемой выборки были выделены две группы, сопоставимые по полу ($\chi^2=0,000$, $p=1,000$) и возрасту ($N=0,006$, $p=0,941$): АКк — 46 пациентов с медианой возраста 33,0 (IQR: 26,3; 47,3) года; БАКк — 46 участников с медианой возраста 31,0 (IQR: 25,3; 49,3) год. Следует отметить, что сопоставимость групп по ключевым демографическим характеристикам

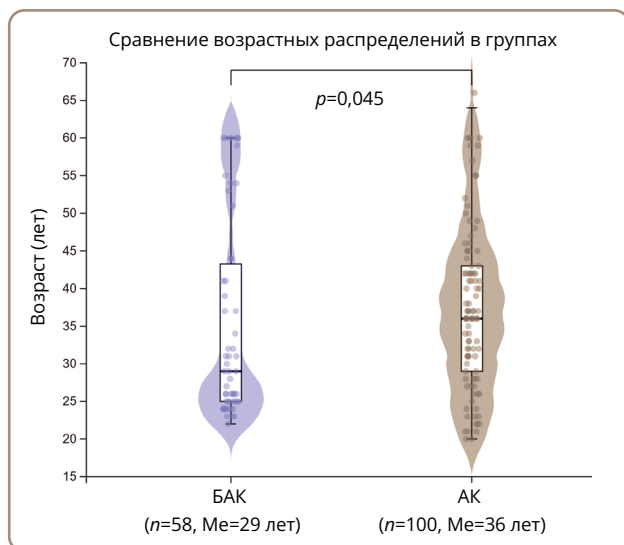


Рисунок 1. Распределение по возрасту в группе пациентов с эпилепсией, принимающих антиконвульсанты (АК), и в группе здоровых добровольцев, не принимающих антиконвульсанты (БАК).

Примечание: Ме — медиана; n — количество участников; p — уровень статистической значимости (или $p < 0,05$ свидетельствует о статистической значимости эффекта); АК — группа пациентов, принимающих антиконвульсанты; БАК — группа здоровых добровольцев, не принимающих антиконвульсанты.

Источник: Сивакова и соавт., 2025.

минимизирует влияние потенциальных искажений и повышает достоверность результатов исследования. Таким образом, были сформированы группы АКк и БАКк. Дальнейший анализ этих групп, подобранных по возрасту и полу, позволит более точно оценить влияние продолжительности лечения антиконвульсантами на остеопоротические изменения (табл. 2).

Пациенты из группы АК были разделены на две подгруппы в зависимости от поколения принимаемого антиконвульсанта: АК1 — больные, принимающие традиционные антиконвульсанты (карбамазепин, вальпроевая кислота, бензобарбитал, фенобарбитал); АК2 — больные, принимающие антиконвульсанты последней генерации (леветирацетам, лакозамид, ламотриджин, окскарбазепин). В подгруппу АК1 включено 40 пациентов, из них 21 (52,5%) мужчина и 19 (47,5%) женщин. Медиана возраста — 36,0 (IQR: 29,8; 42,0) лет. Подгруппу АК2 составили 59 человек, из них 25 (42,4%) мужчин и 34 (57,6%) женщины. Медиана возраста — 37,0 (IQR: 28,5; 43,5) лет. Подгруппы АК1 и АК2 сопоставимы по полу ($\chi^2=0,618$, $p=0,432$, $V=0,079$) и возрасту ($N=0,572$, $p=0,449$, $\epsilon^2=0,006$). Различия между подгруппами не связаны с демографическими факторами, такими как пол и возраст, что позволяет акцентировать внимание на оценке влияния поколения антиконвульсантов на исследуемые показатели. Общая характеристика исследуемых подгрупп АК1 и АК2 представлена в табл. 3.

Изменения минеральной плотности костной ткани

Оценка изменений МПКТ проводилась по степеням ее снижения: норма → снижение → остеопения → остеопороз. Исследование МПКТ по данным КТ-денситометрии показало, что у 47 (47,0%) пациентов из группы АК наблюдалось ее снижение, в том числе у 32 (32,0%) пациентов выявлены КТ-признаки остеопении, у 15 (15,0%) пациентов — КТ-признаки остеопороза. В группе БАК изменения МПКТ отмечались у 29 (50,0%) человек и распределились следующим образом: КТ-остеопения — у 21 (36,21%) участника, КТ-остеопороз — у 8 (13,79%) участников. При сравнительном анализе частоты выявляемости и степени КТ-изменений МПКТ между группами БАК и АК не обнаружено статистически значимых различий ($\chi^2=0,294$, $p=0,863$, $V=0,043$) (см. табл. 1). Анализ частоты и степени КТ-изменений МПКТ в скорректированных

Таблица 2. Общая характеристика скорректированных групп

Параметр		Группа		Все участники (n=92)	Значения
		АКк (n=46)	БАКк (n=46)		
Возраст (лет), Me (IQR)		33,0 (26,3; 47,3)	31,0 (25,3; 49,3)	32,0 (26,0; 49,5)	H=0,006, p=0,941, ϵ^2 =0,000
Т-критерий, L1/L2, M (SD)		-0,797 (1,250)	-0,884 (1,496)	-0,840 (1,371)	F=0,091, p=0,763, d=0,063
Z-критерий, L1/L2, M (SD)		-0,617 (1,231)	-0,601 (1,193)	-0,609 (1,206)	F=0,004, p=0,949, d=0,013
МПКТср, L1, M (SD)		146,804 (39,395)	136,413 (38,211)	141,609 (38,946)	F=1,649, p=0,202, d=0,268
МПКТср, L2, M (SD)		144,783 (39,360)	137,587 (39,189)	141,185 (39,225)	F=0,772, p=0,382, d=0,183
Т-критерий, ШБ, Me (IQR)		-0,2 (-1,4; 0,8)	0,0 (-0,9; 1,1)	0,0 (-1,0; 0,8)	H=0,679, p=0,410, ϵ^2 =0,007
Z-критерий, ШБ, M (SD)		-0,171 (1,100)	0,179 (1,068)	0,004 (1,093)	F=2,394, p=0,125, d=0,323
МПКТср, ШБ, Me (IQR)		0,8 (0,7; 0,9)	0,8 (0,7; 0,9)	0,8 (0,7; 0,9)	H=0,085, p=0,771, ϵ^2 =0,001
Пол, n (%)	Женщины	30 (65,22%)	30 (65,22%)	60 (65,22%)	χ^2 =0,000, p=1,000, V=0,000
	Мужчины	16 (34,78%)	16 (34,78%)	32 (34,78%)	
КТ-изменения МПКТ, n (%)	Норма	26 (56,52%)	20 (43,48%)	46 (50,00%)	χ^2 =2,430, p=0,297, V=0,163
	Остеопения	12 (26,09%)	19 (41,30%)	31 (33,70%)	
	Остеопороз	8 (17,39%)	7 (15,22%)	15 (16,30%)	

Примечание: d (Cohen's d) — величина эффекта; ϵ^2 — величина эффекта для теста Краскела–Уоллиса; F — точный критерий Фишера; H — критерий Краскела–Уоллиса; IQR — межквартильный размах; L1 — 1-й поясничный позвонок; L2 — 2-й поясничный позвонок; M — среднее значение; Me — медиана; n — количество участников; p — уровень статистической значимости (или p<0,05 свидетельствует о статистической значимости эффекта); SD — стандартное отклонение; V (Cramér's V) — величина эффекта для таблиц сопряженности; χ^2 — хи-квадрат Пирсона; АКк — скорректированная группа пациентов, принимающих антиконвульсанты; БАКк — скорректированная группа здоровых добровольцев, не принимающих антиконвульсанты; КТ — компьютерная томография; МПКТ — минеральная плотность костной ткани; МПКТср — средний показатель минеральной плотности костной ткани; ШБ — шейка бедренной кости.

Таблица 3. Общая характеристика пациентов, принимающих традиционные антиконвульсанты и антиконвульсанты нового поколения

Параметр		Подгруппа		Все участники (n=99)	Значения
		АК1 (n=40)	АК2 (n=59)		
Возраст (лет), Me (IQR)		36,0 (29,8; 42,0)	37,0 (28,5; 43,5)	36,0 (29,0; 43,0)	H=0,572, p=0,449, ϵ^2 =0,006
Длительность приема АК (лет), M (SD)		11,850 (9,542)	7,814 (4,950)	9,444 (7,396)	F=7,577, p=0,007, d=0,531
Т-критерий, L1/L2, M (SD)		-1,126 (1,193)	-0,662 (1,216)	-0,850 (1,222)	F=3,518, p=0,064, d=0,385
Z-критерий, L1/L2, M (SD)		-0,860 (1,310)	-0,317 (1,040)	-0,536 (1,181)	F=5,247, p=0,024, d=0,459
МПКТср, L1, M (SD)		137,675 (32,734)	151,932 (34,256)	146,172 (34,211)	F=4,279, p=0,041, d=0,426
МПКТср, L2, M (SD)		136,425 (33,012)	151,441 (34,409)	145,374 (34,486)	F=4,690, p=0,033, d=0,445
Т-критерий, ШБ, M (SD)		-0,478 (1,469)	-0,010 (1,424)	-0,196 (1,453)	F=2,477, p=0,119, d=0,324
Z-критерий, ШБ, M (SD)		-0,083 (1,140)	0,116 (1,104)	0,037 (1,117)	F=0,743, p=0,391, d=0,177
МПКТср, ШБ, M (SD)		0,769 (0,156)	0,825 (0,210)	0,802 (0,191)	F=2,027, p=0,158, d=0,303
Пол, n (%)	Женщины	19 (47,50%)	34 (57,63%)	53 (53,54%)	χ^2 =0,618, p=0,432, V=0,079
	Мужчины	21 (52,50%)	25 (42,37%)	46 (46,46%)	
КТ-изменения МПКТ, n (%)	Норма	19 (47,50%)	34 (57,63%)	53 (53,54%)	χ^2 =1,048, p=0,592, V=0,103
	Остеопения	15 (37,50%)	17 (28,81%)	32 (32,32%)	
	Остеопороз	6 (15,00%)	8 (13,56%)	14 (14,14%)	

Примечание: d (Cohen's d) — величина эффекта; ϵ^2 — величина эффекта для теста Краскела–Уоллиса; F — точный критерий Фишера; H — критерий Краскела–Уоллиса; IQR — межквартильный размах; L1 — 1-й поясничный позвонок; L2 — 2-й поясничный позвонок; M — среднее значение; Me — медиана; n — количество участников; p — уровень статистической значимости (или p<0,05 свидетельствует о статистической значимости эффекта); SD — стандартное отклонение; V (Cramér's V) — величина эффекта для таблиц сопряженности; χ^2 — хи-квадрат Пирсона; АК — антиконвульсанты; АК1 — подгруппа больных, принимающих традиционные антиконвульсанты; АК2 — подгруппа больных, принимающих антиконвульсанты нового поколения; КТ — компьютерная томография; МПКТ — минеральная плотность костной ткани; МПКТср — средний показатель минеральной плотности костной ткани; ШБ — шейка бедренной кости.

по возрасту и полу выборках АКк и БАКк также не показал значимых различий в сравниваемых группах ($\chi^2=2,430$, $p=0,297$, $V=0,163$) (см. табл. 2).

При анализе количественных показателей МПКТ в группах АК и БАК среднее значение Т-критерия L1/L2 в группе АК составило $-0,864$ ($SD=1,224$), в группе БАК было равно $-0,724$ ($SD=1,500$) ($F=0,402$, $p=0,527$, $d=0,102$). Среднее значение Z-критерия L1/L2 в группе АК было $-0,550$ ($SD=1,183$), в группе БАК оно составило $-0,512$ ($SD=1,129$) ($F=0,040$, $p=0,842$, $d=0,033$). Среднее значение МПКТ для L1 в группе АК — $145,850$ ($SD=34,189$), в группе БАК — $142,500$ ($SD=39,528$) ($F=0,314$, $p=0,576$, $d=0,091$). Среднее значение МПКТ для L2 в группе АК — $145,080$ ($SD=34,436$), в группе БАК — $142,138$ ($SD=39,185$) ($F=0,242$, $p=0,624$, $d=0,080$). Таким образом, статистически значимые различия между группами АК и БАК по количественным показателям МПКТ не получены. Средние значения Т-критерия L1/L2, Z-критерия L1/L2 и МПКТ (L1 и L2) в обеих группах находились в сопоставимых диапазонах, что подтверждается отсутствием значимых различий по F-критерию ($p>0,05$) и малыми значениями эффекта ($d<0,2$) (см. табл. 1).

В скорректированных выборках, сопоставимых по возрасту и полу (АКк и БАКк), при анализе количественных показателей МПКТ получены следующие результаты. Среднее значение Т-критерия L1/L2 в группе АКк составило $-0,797$ ($SD=1,250$), в группе БАКк было равно $-0,884$ ($SD=1,496$) ($F=0,091$, $p=0,763$, $d=0,063$). Среднее значение Z-критерия L1/L2 в группе АКк было $-0,617$ ($SD=1,231$), в группе БАКк составило $-0,601$ ($SD=1,193$) ($F=0,004$, $p=0,949$, $d=0,013$). Среднее значение МПКТ для L1 в группе АКк — $146,804$ ($SD=39,395$), в группе БАКк — $136,413$ ($SD=38,211$) ($F=1,649$, $p=0,202$, $d=0,268$). Для L2 средние значения МПКТ в группе АКк и в группе БАКк были $144,783$ ($SD=39,360$) и $137,587$ ($SD=39,189$) соответственно ($F=0,772$, $p=0,382$, $d=0,183$). Среднее значение Т-критерия шейки бедра в группе АКк составило $-0,2$ (IQR: $-1,4$; $0,8$), в группе БАКк — $0,0$ (IQR: $-0,9$; $1,1$) ($H=0,679$, $p=0,410$, $\varepsilon^2=0,007$). Среднее значение Z-критерия шейки бедра в группе АКк было $-0,171$ ($SD=1,100$), в группе БАКк — $0,179$ ($SD=1,068$) ($F=2,394$, $p=0,125$, $d=0,323$). Медиана МПКТ для шейки бедра в обеих группах равнялась $0,8$ (IQR: $0,7$; $0,9$) ($H=0,085$, $p=0,771$, $\varepsilon^2=0,001$). Таким образом, анализ количественных показателей МПКТ в скорректированных группах АКк и БАКк также не выявил достоверных

различий по Т-критерию, Z-критерию и средним значениям МПКТ для поясничного отдела позвоночника (L1, L2) и шейки бедра (см. табл. 2).

Влияние антиконвульсантов разных поколений на минеральную плотность костной ткани

Среднее количество лет приема антиконвульсантов в подгруппе АК1 составило $11,850$ ($SD=9,542$) года, в подгруппе АК2 — $7,814$ ($SD=4,950$) года, что указывает на достоверно более продолжительную терапию традиционными антиконвульсантами ($F=7,577$, $p=0,007$, $d=0,531$).

При оценке категориальных показателей изменений МПКТ в подгруппе АК1 нормальные показатели плотности костной ткани выявлены у 19 (47,5%) пациентов, снижение до уровня остеопении — у 15 (37,5%), снижение до уровня остеопороза — у 6 (15%) пациентов. В подгруппе АК2 показатели плотности костной ткани в пределах нормы выявлены у 34 (57,63%) обследованных, снижение до уровня остеопении — у 17 (28,21%), снижение до уровня остеопороза — у 8 (13,56%) человек. Проведенный анализ частоты и степени изменений МПКТ в отношении поколений антиконвульсантов не выявил статистически значимых различий в сравниваемых подгруппах АК1 и АК2 ($\chi^2=1,048$, $p=0,592$, $V=0,103$) (см. табл. 3).

При анализе количественных показателей МПКТ по данным КТ-денситометрии установлены статистически значимые различия в подгруппах АК1 и АК2 по таким показателям, как Z-критерий L1/L2 ($F=5,247$, $p=0,024$, $d=0,459$), МПКТср L1 ($F=4,279$, $p=0,041$, $d=0,426$) и МПКТср L2 ($F=4,690$, $p=0,033$, $d=0,445$), что может указывать на более низкий уровень минерализации костной ткани у пациентов, принимающих традиционные антиконвульсанты. Однако по остальным КТ-показателям — Т-критерий L1/L2 ($F=3,518$, $p=0,064$, $d=0,385$), а также Т-критерий шейки бедра ($F=2,477$, $p=0,119$, $d=0,324$), Z-критерий шейки бедра ($F=0,743$, $p=0,391$, $d=0,177$) и МПКТср шейки бедра ($F=2,027$, $p=0,158$, $d=0,303$) — статистически значимые различия не были выявлены (см. табл. 3).

При сопоставлении показателей КТ-денситометрии в подгруппах АК1 и АК2 с группой здоровых участников (БАК) выявлено более выраженное снижение показателей МПКТ в подгруппе пациентов, получающих традиционные антиконвульсанты (АК1) (табл. 4).

Таблица 4. Сравнение показателей минеральной плотности костной ткани у пациентов, принимающих традиционные антиконвульсанты и антиконвульсанты нового поколения, а также здоровых участников

Подгруппа	Т-кр., L1/L2 (LS means [95% ДИ])	Z-кр., L1/L2 (LS means [95% ДИ])	МПКТср, L1 (LS means [95% ДИ])	МПКТср, L2 (LS means [95% ДИ])	Т-кр., ШБ (LS means [95% ДИ])	Z-кр., ШБ (LS means [95% ДИ])	МПКТср, ШБ (LS means [95% ДИ])
АК2	-0,539 [-1,062; -0,016]	-0,198 [-0,643; 0,248]	152,481 [137,675; 167,288]	151,296 [136,345; 166,247]	-0,043 [-0,555; 0,470]	0,030 [-0,381; 0,442]	0,784 [0,711; 0,858]
БАК	-0,884 [-1,285; -0,483]	-0,601 [-0,942; -0,259]	136,413 [125,069; 147,757]	137,587 [126,133; 149,041]	-0,119 [-0,512; 0,274]	0,179 [-0,137; 0,494]	0,773 [0,716; 0,829]
АК1	-1,163 [-1,787; -0,539]	-1,212 [-1,743; -0,681]	138,737 [121,086; 156,387]	135,526 [117,704; 153,349]	-0,837 [-1,449; -0,226]	-0,457 [-0,948; 0,034]	0,720 [0,632; 0,808]
Pr>F (Model)	0,304	0,018	0,222	0,279	0,100	0,101	0,503
Значимость	Нет	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

Примечание: L1 — 1-й поясничный позвонок; L2 — 2-й поясничный позвонок; LS means (Least Squares means) — среднее по методу наименьших квадратов; Pr>F (Model) — уровень значимости (p), при $p < 0,05$ свидетельствует о статистической значимости эффекта; Т-кр. — Т-критерий; Z-кр. — Z-критерий; АК1 — подгруппа больных, принимающих традиционные антиконвульсанты; АК2 — подгруппа больных, принимающих антиконвульсанты нового поколения; БАК — группа здоровых добровольцев, не принимающих антиконвульсанты; ДИ — доверительный интервал; МПКТср — средний показатель минеральной плотности костной ткани; ШБ — шейка бедренной кости.

Анализ КТ-показателей МПКТ позволил сделать вывод, что различие в величинах Z-критерия L1/L2 является статистически значимым ($p=0,018$). Остальные показатели, включая Т-критерий и МПКТср, не продемонстрировали статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$). Результаты свидетельствуют о значительном снижении МПКТ в подгруппе пациентов, принимающих традиционные антиконвульсанты (АК1), по сравнению с АК2 и БАК. Полученные данные могут указывать на потенциально более негативное влияние антиконвульсантов традиционной генерации на плотность костной ткани. При этом не было зафиксировано отрицательного воздействия антиконвульсантов нового поколения на МПКТ, напротив, они показали более высокую степень минерализации по сравнению с группой контроля.

Влияние длительности приема антиконвульсантов на минеральную плотность костной ткани

Анализ изменений МПКТ в зависимости от длительности приема антиконвульсантов выявил: средняя продолжительность приема антиконвульсантов у пациентов с нормальной плотностью костной ткани составила 8,7 года, со снижением МПКТ до уровня остеопении — 10,7 года, до уровня остеопороза — 8,5 года. Статистически значимых различий по длительности приема антиконвульсантов между пациентами

с разными уровнями плотности костной ткани не обнаружено ($p_{\text{норма}} - p_{\text{остеопения}} = 0,091$, $p_{\text{норма}} - p_{\text{остеопороз}} = 0,323$, $p_{\text{остеопения}} - p_{\text{остеопороз}} = 0,775$) (рис. 2).

С целью оценки связи длительности приема антиконвульсантов и МПКТ с учетом ковариат «пол» и «возраст» участников был проведен анализ множественной линейной регрессии (табл. 5). Для Т-критерия L1/L2 длительность приема антиконвульсантов не имела статистически значимого влияния ($p=0,171$), в то время как

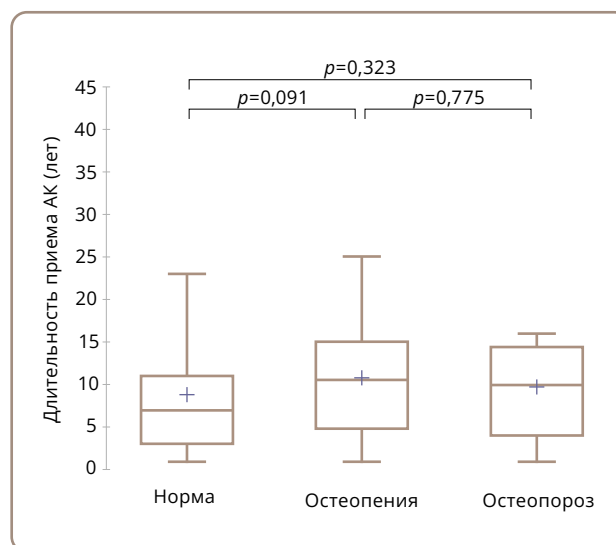


Рисунок 2. Изменения минеральной плотности костной ткани в зависимости от длительности приема антиконвульсантов (АК).

Источник: Сивакова и соавт., 2025.

Таблица 5. Регрессионный анализ связи длительности приема антиконвульсантов и показателей минеральной плотности костной ткани по данным КТ-денситометрии с учетом ковариат «пол» и «возраст»

Параметр	R ²	Длительность приема (p-value)	Возраст (p-value)	Пол (p-value)	Заключение
Т-критерий, L1/L2	0,14	0,171 (незначимо)	0,001 (значимо)	0,270 (незначимо)	Длительность не связана, возраст влияет
Z-критерий, L1/L2	0,087	0,005 (значимо)	0,682 (незначимо)	0,583 (незначимо)	Длительность значимо связана (отрицательная связь)
МПКТср, L1	0,286	0,053 (на грани значимости)	<0,001 (значимо)	0,129 (незначимо)	Длительность — слабая связь, возраст — ключевой фактор
МПКТср, L2	0,224	0,132 (незначимо)	<0,001 (значимо)	0,278 (незначимо)	Длительность не связана, возраст влияет
Т-критерий, ШБ	0,083	0,146 (незначимо)	0,026 (значимо)	0,406 (незначимо)	Длительность не связана, возраст влияет
Z-критерий, ШБ	0,028	0,119 (незначимо)	0,921 (незначимо)	0,752 (незначимо)	Нет связи с длительностью и возрастом
МПКТср, ШБ	0,088	0,083 (незначимо)	0,035 (значимо)	0,872 (незначимо)	Нет связи с длительностью, возраст значим

Примечание: L1 — 1-й поясничный позвонок; L2 — 2-й поясничный позвонок; p-value — уровень значимости, при $p < 0,05$ свидетельствует о статистической значимости эффекта; R² — коэффициент детерминации; МПКТср — средний показатель минеральной плотности костной ткани; ШБ — шейка бедренной кости. Жирным шрифтом выделены значимые показатели.

возраст оказывает значительное влияние ($p=0,001$). Это свидетельствует о том, что возраст является основным фактором, влияющим на Т-критерий L1/L2, а длительность приема антиконвульсантов не играет значительной роли, модель объясняет 14% вариации ($R^2=0,14$). Для Z-критерия L1/L2 была показана статистически значимая отрицательная связь с длительностью приема антиконвульсантов ($p=0,005$), тогда как возраст не оказал значительного влияния ($p=0,682$). Полученные данные могут указывать на то, что длительность приема антиконвульсантов снижает уровень Z-критерия L1/L2, при этом модель объясняет 8,7% вариации ($R^2=0,087$). Для показателя среднего значения МПКТ на уровне L1 длительность приема антиконвульсантов продемонстрировала тенденцию к значимости ($p=0,053$), в то же время возраст оказал значительное влияние ($p<0,001$). Это подчеркивает, что возраст является ключевым фактором, а длительность приема антиконвульсантов имеет слабую ассоциацию, модель объясняет 28,6% вариации ($R^2=0,286$). Среднее значение МПКТ на уровне L2 имело связь с длительностью приема на уровне незначимости ($p=0,132$), а возраст снова оказался значимым ($p<0,001$) и остается важным фактором, объяснительная способность модели составила 22,4% ($R^2=0,224$). Для Т-критерия шейки бедра модель объясняет 8,3% вариации ($R^2=0,083$), при этом длительность не имеет влияния ($p=0,146$), а возраст остается значимым ($p=0,026$). При анализе Z-критерия шейки бедра

модель продемонстрировала очень низкую объяснительную способность ($R^2=0,028$) и ни один из факторов не показал значимого влияния. Для среднего значения МПКТ шейки бедра длительность приема антиконвульсантов была не значима ($p=0,083$), в то время как возраст показал значимое влияние $p=0,035$). Это указывает на слабую связь с длительностью приема антиконвульсантов, тогда как возраст продолжает оставаться значимым фактором, модель объясняет 8,8% вариации ($R^2=0,088$).

Влияние длительности терапии антиконвульсантами на развитие переломов

Проведен анализ связи между продолжительностью приема антиконвульсантов и наличием переломов в анамнезе в группе АК, где были выделены 2 подгруппы пациентов. Первую подгруппу составили 36 человек с переломами в анамнезе, вторую подгруппу — 64 человека без переломов в анамнезе. В подгруппе пациентов с переломами в анамнезе длительность приема антиконвульсантов составила 14 (8–15) лет, это статистически больше ($U=50,5$, $p<0,001$) по сравнению с пациентами без переломов — 5 (3–8) лет (рис. 3).

При этом в контрольной группе (БАК) у 16 (27,6%) человек отмечались переломы в анамнезе, у 42 (72,4%) человек переломов не было. У всех здоровых участников имеются указания на травмирующий механический фактор перелома. Тем не менее группы БАК и АК по данному показателю статистически значимых

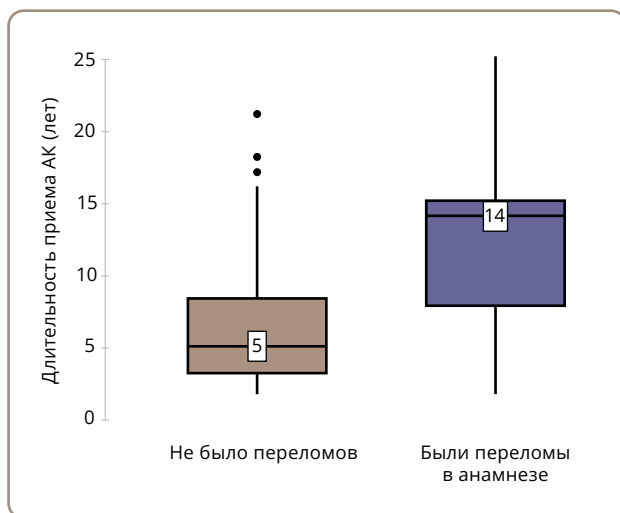


Рисунок 3. Взаимосвязь длительности приема антиконвульсантов (АК) и наличия переломов в анамнезе.

Источник: Сивакова и соавт., 2025.

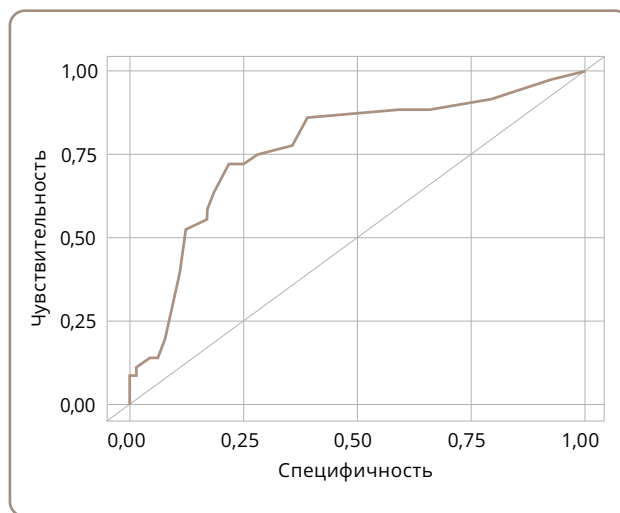


Рисунок 4. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития переломов от длительности приема антиконвульсантов.

Источник: Сивакова и соавт., 2025.

различий в частоте переломов не имели ($\chi^2=0,205$, $p=0,651$).

При выполнении многофакторной логистической регрессии с целью оценки влияния длительности приема АК на развитие переломов с поправкой на пол и возраст выявлено, что R-квадрат составляет 0,103, следовательно, полученная модель может объяснить только 10% выявленных случаев переломов в анамнезе. Также полученная модель продемонстрировала отсутствие статистически значимой связи между полом, возрастом участников и наличием переломов в анамнезе ($B=-0,86$, $p=0,381$ и $B=0,16$, $p=0,871$ соответственно), но подтвердила статистически значимую связь между продолжительностью приема антиконвульсантов и развитием переломов ($B=0,295$, $p=0,03$).

Для более точного определения взаимосвязи между вероятностью переломов и длительностью приема антиконвульсантов был выполнен ROC-анализ (рис. 4).

Площадь под ROC-кривой составила $0,769 \pm 0,052$ при 95% ДИ: 0,667–0,870 (см. рис. 4). Полученная модель демонстрирует статистически значимую зависимость вероятности развития переломов от длительности приема антиконвульсантов ($p<0,001$).

В ходе анализа специфичности и чувствительности модели было установлено, что пороговое значение показателя «длительность приема антиконвульсантов» в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 10 лет (рис. 5, табл. 6). Это позволяет прогнозировать вероятность развития

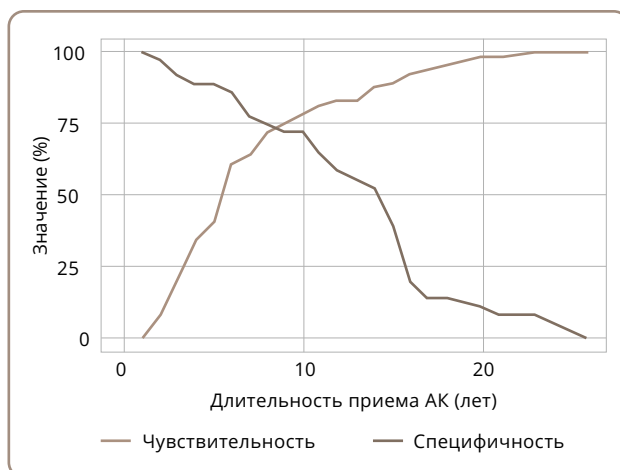


Рисунок 5. Анализ чувствительности и специфичности ROC-модели в зависимости от пороговых значений длительности приема антиконвульсантов (АК) в группе больных эпилепсией.

Источник: Сивакова и соавт., 2025.

переломов у больных эпилепсией при длительности приема антиконвульсантов ≥ 10 лет. Чувствительность и специфичность итоговой модели были использованы для выбора линии отсечения: наибольшие значения одновременно по обеим характеристикам составили 72,2 и 78,1% соответственно (см. табл. 6).

Результаты ROC-анализа свидетельствуют о значительном влиянии продолжительности приема антиконвульсантов на риск переломов у пациентов. Установлено, что при увеличении длительности приема антиконвульсантов статистически значимо

Таблица 6. Пороговые значения длительности приема антиконвульсантов и вероятности развития переломов согласно ROC-модели с учетом чувствительности и специфичности

Порог	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	PPV	NPV
14	52,8	87,5	70,4	76,7
13	55,6	82,8	64,5	76,8
12	58,3	82,8	65,6	77,9
11	63,9	81,2	65,7	80,0
10	72,2	78,1	65,0	83,3
9	72,2	75,0	61,9	82,8
8	75,0	71,9	60,0	83,6
7	77,8	64,1	54,9	83,7
6	86,1	60,9	55,4	88,6

Примечание: NPV — отрицательное прогностическое значение; PPV — положительное прогностическое значение. Жирным шрифтом выделены наибольшие значения одновременно по обоим характеристикам (чувствительность и специфичность).

увеличивается вероятность переломов. Полученные результаты подчеркивают важность не только эффективности противоэпилептической терапии, но и ее длительности при рассмотрении потенциальных рисков и нежелательных эффектов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Остеопороз представляет собой значительную проблему общественного здравоохранения с серьезными последствиями для здоровья населения и экономики [8, 18]. Несмотря на ожидания, результаты данного исследования не показали статистически значимых различий ($\chi^2=0,294$, $p=0,863$, $V=0,043$) в снижении МПКТ между пациентами, длительно принимающими антиконвульсанты (группа АК), и здоровыми участниками, никогда не принимавшими антиконвульсанты (группа БАК). Анализ КТ-показателей МПКТ выявил, что средние значения Т-критерия и Z-критерия L1/L2, а также средние значения МПКТ L1 и L2 в обеих группах находились в сопоставимых диапазонах, что подтверждается отсутствием значимых различий по F-критерию ($p>0,05$) и малыми значениями эффекта ($d<0,2$). Таким образом, результаты исследования демонстрируют, что между группами АК и БАК нет значимых различий в изменениях МПКТ. Это противоречит результатам многих эпидемиологических исследований, свидетельствующим о негативном влиянии антиконвульсантов на МПКТ [19]. Учитывая, что группы АК и БАК

были неоднородны по половому и гендерному составу, были выделены скорректированные выборки, сопоставимые по полу и возрасту. Важно подчеркнуть, что сопоставимость групп по ключевым демографическим характеристикам минимизирует влияние потенциальных искажений и повышает достоверность результатов исследования. Таким образом, был проведен дополнительный анализ на скорректированных выборках здоровых участников (БАКк) и принимающих антиконвульсанты (АКк) для более точной оценки влияния продолжительности приема антиконвульсантов на изменения МПКТ. Однако анализ количественных показателей МПКТ в скорректированных группах АКк и БАКк также не выявил достоверных различий по Т-критерию, Z-критерию и средним значениям МПКТ для поясничного отдела позвоночника (L1, L2) и шейки бедра ($p>0,05$, $d<0,2$). Полученные результаты показали, что длительность терапии антиконвульсантами не оказывает значительного влияния на МПКТ, что вносит вклад в продолжающуюся дискуссию о профиле безопасности этих препаратов в отношении здоровья скелета. Нужны дальнейшие исследования с большими выборками и разнообразным демографическим составом для более глубокого понимания взаимосвязи между приемом антиконвульсантов и МПКТ, особенно с учетом индивидуальных факторов риска и патогенетических механизмов действия препаратов. Следует отметить, что приведенные результаты являются промежуточными и набор участников исследования продолжается. По завершении сбора данных мы планируем провести углубленный анализ, который позволит получить более информативные данные.

При анализе изменений МПКТ в зависимости от поколения получаемого антиконвульсанта были зафиксированы значимые различия по КТ-показателям: Z-критерий L1/L2 ($F=5,247$, $p=0,024$, $d=0,459$), МПКТср L1 ($F=4,279$, $p=0,041$, $d=0,426$) и МПКТср L2 ($F=4,690$, $p=0,033$, $d=0,445$). Эти данные могут свидетельствовать, что антиконвульсанты разных поколений оказывают неоднородное влияние на плотность костной ткани, что, вероятно, связано с различными механизмами действия. В частности, наблюдается тенденция к более низкому уровню плотности костной ткани у пациентов, принимающих традиционные антиконвульсанты. Это может указывать на потенциально более неблагоприятное их влияние на костную ткань и развитие патологической остеорезорбции. При этом не обнаружено

отрицательного воздействия антиконвульсантов нового поколения на МПКТ, напротив, они продемонстрировали более высокую степень минерализации по сравнению с группой контроля. Однако при сравнительном анализе частоты и степени изменений МПКТ статистически значимых различий между группами пациентов, принимающих традиционные антиконвульсанты (АК1) и препараты последней генерации (АК2), не обнаружено ($\chi^2=1,048$, $p=0,592$, $V=0,103$). Данные результаты согласуются с результатами исследования Named (2016), где также не были выявлены значимые различия изменений МПКТ в зависимости от поколения антиконвульсантов [8]. Учитывая полученные неоднородные результаты, в будущих исследованиях целесообразно провести анализ влияния конкретных групп антиконвульсантов на МПКТ с учетом их различных патогенетических механизмов действия. Такие исследования позволят глубже понять взаимосвязи между применением различных антиконвульсантов и состоянием костной ткани, что может быть важно для оптимизации терапевтических подходов и улучшения качества жизни пациентов.

Помимо поколений и различных патогенетических механизмов действия антиконвульсантов значительным фактором, влияющим на плотность костной ткани, может являться продолжительность их применения. В исследовании Fahmy и соавт. (2018) отмечается значительное увеличение риска снижения МПКТ при увеличении продолжительности противоэпилептической терапии, независимо от поколения применяемого препарата [19]. Для оценки взаимосвязи между снижением плотности костной ткани и длительностью противоэпилептической терапии были построены модели множественных регрессий. Результаты множественной линейной регрессии, в которой оценивалась связь длительности приема антиконвульсантов и МПКТ с учетом ковариат «пол» и «возраст», показали значительную отрицательную связь между длительностью приема антиконвульсантов и снижением МПКТ по Z-критерию L1/L2 ($p=0,005$, $R^2=0,087$). Вместе с тем возраст и пол не обнаружили значимого влияния на Z-критерий L1/L2 ($p=0,682$, $p=0,583$ соответственно), что может быть объяснено возрастной и гендерной зависимостью этого показателя. Z-критерий учитывает средние возрастные нормы и сравнивает со стандартизированными популяционными значениями, что

позволяет более точно отражать влияние внешних факторов, таких как продолжительность приема препаратов, на состояние костной ткани, принимая во внимание индивидуальные возрастные особенности каждого респондента. Также выявлена слабая связь изменений средних показателей МПКТ L1 и шейки бедра с длительностью приема антиконвульсантов ($p=0,053$ и $p=0,083$ соответственно), однако возраст имел более сильное влияние на данные показатели ($p<0,001$ и $p=0,035$ соответственно). Длительность приема антиконвульсантов не имела значимой ассоциации с изменением МПКТ по T-критериям L1/L2 и шейки бедра, при этом возраст демонстрировал выраженное влияние на данные показатели. T-критерий сравнивает плотность костной ткани с пиковой костной массой молодых здоровых лиц, и это делает его более чувствительным к возрастным изменениям и снижает его чувствительность к изменениям, вызванным длительным приемом антиконвульсантов. Мы полагаем, что более значимая связь между длительностью приема антиконвульсантов и Z-критерием по сравнению с T-критерием может быть объяснена тем, что Z-критерий лучше отражает влияние внешних факторов на костную ткань, в том числе длительность приема антиконвульсантов, принимая во внимание возрастные изменения по умолчанию для каждого респондента.

Полученные промежуточные результаты подчеркивают необходимость более глубокого изучения влияния длительной терапии антиконвульсантами на изменения МПКТ с учетом как возрастных и гендерных, так и терапевтических факторов у пациентов психоневрологического профиля, у которых одним из факторов может быть длительный прием антиконвульсантов по разным показаниям. Кроме того, понимание взаимосвязей между применением антиконвульсантов и состоянием костной ткани может способствовать разработке профилактических стратегий, направленных на поддержание здоровья костей у пациентов, длительно принимающих данные препараты. Это, в свою очередь, может улучшить качество жизни пациентов, снизив риск переломов и связанных с ними осложнений. Таким образом, данное исследование имеет значительный потенциал для улучшения проведения исследований, направленных на изучение влияния антиконвульсантов на МПКТ и развития патологической остеорезорбции.

В соответствии с рекомендациями Национального фонда остеопороза (National Osteoporosis Foundation, NOF), лица, имеющие перелом в анамнезе, входят в группу повышенного риска по остеопорозу [20]. Однако мы не обнаружили исследований, изучающих взаимосвязь между длительностью противосудорожной терапии и переломами. В нашем исследовании представлены данные о связи между длительностью приема антиконвульсантов и наличием переломов в анамнезе у больных эпилепсией. В подгруппе пациентов с переломами в анамнезе продолжительность противосудорожной терапии составила 14 (8–15) лет, что значительно больше ($p(U) < 0,001$), чем в подгруппе пациентов без переломов (64 человека), — 5 (3–8) лет. Полученные результаты свидетельствуют о том, что длительность приема антиконвульсантов является потенциальным фактором риска развития переломов у больных эпилепсией и другими нейропсихологическими расстройствами, требующими применения противосудорожных препаратов. Отсутствие таких оценок в предыдущих исследованиях подчеркивает критический пробел, требующий дальнейшего изучения того, как продолжительность противоэпилептической терапии влияет на МПКТ и риск переломов. Исследования с последующей разработкой стратегий ведения пациентов, принимающих антиконвульсанты, помогут снизить риски остеопоротических переломов и улучшить качество жизни пациентов.

Ограничения

Представленные данные являются промежуточным результатом исследовательского проекта «Влияние антиконвульсантов на развитие остеопороза у больных эпилепсией». Распределение по возрасту и полу в группах существенно различается, что может быть важно при анализе результатов и интерпретации данных исследования. Однако окончательная выборка исследования будет включать участников в группы с относительно равным распределением по возрасту и полу, и каждая группа будет включать равное соотношение лиц женского и мужского пола в двух возрастных категориях (молодой возраст — 21–40 лет, средний возраст — 41–60 лет соответственно классификации ВОЗ). Антиконвульсанты представляют собой гетерогенную группу лекарственных средств, и результаты, описанные в данной статье, будут дополнительно уточнены для отдельных препаратов по мере продолжения исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что у пациентов с эпилепсией не выявлено статистически значимых различий в снижении МПКТ по сравнению со здоровыми участниками, что не согласуется с результатами предыдущих исследований влияния антиконвульсантов на МПКТ. В исследовании также получены противоречивые данные о влиянии длительности приема антиконвульсантов на динамику МПКТ. Однако было установлено, что длительный прием антиконвульсантов связан с повышенным риском переломов. Результаты исследования подчеркивают важность дальнейшего изучения влияния противоэпилептической терапии на здоровье костной ткани и необходимость разработки стратегий минимизации риска переломов. Разработка комплекса мер профилактики остеопороза, индуцированного противосудорожными препаратами, является важной задачей, поскольку основными целями здравоохранения остаются профилактика заболеваний, сохранение качества жизни и трудоспособности населения.

История публикации

Рукопись поступила: 23.06.2024

Рукопись принята: 22.11.2024

Опубликована онлайн: 27.06.2025

Вклад авторов: Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Финансирование: Исследование проведено при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научного проекта № 23-25-00104.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Цитировать:

Сивакова Н.А., Абрамова И.В., Трухина И.Ю., Рыбасова В.П., Сорокин М.Ю., Касьянов Е.Д., Лукина Л.В., Михайлов В.А., Мазо Г.Э. Длительность терапии антиконвульсантами как фактор риска потери костной ткани: промежуточные результаты наблюдательного кросс-секционного исследования // *Consortium PSYCHIATRICUM*. 2025. Т. 6, № 2. CP15553. doi: 10.17816/CP15553

Сведения об авторах

***Наталья Александровна Сивакова**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 4309-8739, ORCID: 0000-0002-9930-0892 E-mail: dr.sivakovan@gmail.com

Ирина Викторовна Абрамова, лаборант-исследователь отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 2232-0655, ORCID: 0009-0008-4102-0725

Ирина Юрьевна Трухина, клинический ординатор отделения лечения больных с экзогенно-органическими расстройствами и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; ORCID: 0009-0005-4721-1977

Варвара Павловна Рыбасова, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; ORCID: 0009-0001-7692-7051

Михаил Юрьевич Сорокин, кандидат медицинских наук, ученый секретарь, ведущий научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии психических расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 7807-4497, ORCID: 0000-0003-2502-6365

Евгений Дмитриевич Касьянов, старший научный сотрудник отделения социальной нейropsychиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 4818-2523, ORCID: 0000-0002-4658-2195

Лариса Викторовна Лукина, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель отделения нейровизуализационных исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 4693-5577, ORCID: 0000-0001-8500-7268

Владимир Алексеевич Михайлов, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель Института нейropsychиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 5563-1009, ORCID: 0000-0002-7700-2704

Галина Элевна Мазо, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, заместитель директора по инновационному научному развитию, руководитель Института трансляционной психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 1361-6333, ORCID: 0000-0001-7036-5927

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Kindras MN, Ermakova AE. [Osteoporosis is a multidisciplinary problem of outpatient doctors]. In: Problema realizacii mul'tidisciplinarnogo podhoda k pacientu v sovremennom zdoravoohranении: Sbornik materialov mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii. Kursk: Kurskij gosudarstvennyj medicinskij universitet; 2019. p. 51–62. Russian.
2. Chandrasekaran V, Pasco JA, Stuart AL, et al. Anticonvulsant use and bone health in a population-based study of men and women: cross-sectional data from the Geelong Osteoporosis Study. BMC Musculoskelet Disord. 2021;22(1):172. doi: 10.1186/s12891-021-04042-w
3. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. Neurology. 2017;88(3):296–303. doi: 10.1212/WNL.0000000000003509
4. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, et al. Epilepsy in adults. Lancet. 2019;393(10172):689–701. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32596-0
5. Manford M. Recent advances in epilepsy. J Neurol. 2017;264(8):1811–1824. doi: 10.1007/s00415-017-8394-2
6. Zhidkova IA, Kaznacheeva TV, Demidova EYu, et al. [Molecular mechanisms responsible for the impact of antiepileptic therapy on bone mineral density of epileptic patients]. Nevrologija, nejrropsihiatrija, psihosomatika. 2016;(15):59–65. Russian. doi: 10.14412/2074-2711-2016-15-59-65
7. Hamed SA, Moussa EM, Youssef AH, et al. Bone status in patients with epilepsy: relationship to markers of bone remodeling. Front Neurol. 2014;5:142. doi: 10.3389/fneur.2014.00142
8. Hamed SA. Markers of bone turnover in patients with epilepsy and their relationship to management of bone diseases induced by antiepileptic drugs. Expert Rev Clin Pharmacol. 2016;9(2):267–286. doi: 10.1586/17512433.2016.1123617
9. Suljic EM, Mehicevic A, Mahmutbegovic N. Effect of Long-term Carbamazepine Therapy on Bone Health. Med Arch. 2018;72(4):262–266. doi: 10.5455/medarh.2018.72.262-266
10. Pilotto C, Liu JF, Walker DA, et al. Seizure characteristics and the use of anti-epileptic drugs in children and young people with brain tumours and epileptic seizures: Analysis of regional paediatric cancer service population. Seizure. 2018;58:17–21. doi: 10.1016/j.seizure.2018.03.016
11. Arora E, Singh H, Gupta YK. Impact of antiepileptic drugs on bone health: Need for monitoring, treatment, and prevention strategies. J Family Med Prim Care. 2016;5(2):248–253. doi: 10.4103/2249-4863.192338
12. Koshy G, Varghese RT, Naik D, et al. Derangements in bone mineral parameters and bone mineral density in south Indian subjects on antiepileptic medications. Ann Indian Acad Neurol. 2014;17(3):272–276. doi: 10.4103/0972-2327.138489
13. Singla S, Kaushal S, Arora S, et al. Bone Health in Patients with Epilepsy: A Community-based Pilot Nested Case-control Study. Ann Indian Acad Neurol. 2017;20(4):367–371. doi: 10.4103/aian.AIAN_216_17
14. Schousboe JT, Binkley N, Leslie WD. Liver enzyme inducing anticonvulsant drug use is associated with prevalent vertebral fracture. Osteoporosis Int. 2023;34(10):1793–1798. doi: 10.1007/s00198-023-06820-9
15. Dussault PM, McCarthy D, Davis SA, et al. High prevalence of vertebral fractures in seizure patients with normal bone

- density receiving chronic anti-epileptic drugs. *Osteoporos Int.* 2021;32(10):2051–2059. doi: 10.1007/s00198-021-05926-2
16. Carpels A, de Smet L, Desplenter S, et al. Falls Among Psychiatric Inpatients: A Systematic Review of Literature. *Alpha Psychiatry.* 2022;23(5):217–222. doi: 10.5152/alphapsychiatry.2022.21735
17. Marchenkova LA, Dobritsyna MA, Badalov NG, et al. [Analysis of the effectiveness and clinical prospects of non-medicinal methods of treatment and prevention of osteoporosis]. *Osteoporoz i osteopatii.* 2016;19(2):88–89. Russian. doi: 10.14341/osteo2016288-89
18. Siniscalchi A, Murphy S, Cione E, et al. Antiepileptic Drugs and Bone Health: Current Concepts. *Psychopharmacol Bull.* 2020;50(2):36–44.
19. Fahmy EM, Rashed LA, Ismail RS, et al. Evaluation of bone health among epileptic patients using biochemical markers and DEXA scan: an Egyptian study. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.* 2018;54(1):10. doi: 10.1186/s41983-018-0014-2
20. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, et al. Correction to: The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022;33(10):2243. doi: 10.1007/s00198-022-06479-8
-

Нейрофизиологические особенности антиципации при шизофрении: исследование потенциалов мозга, связанных с событиями

The neurophysiological features of anticipation in schizophrenia: a cross-sectional study of event-related potentials

doi: 10.17816/CP15558

Оригинальное исследование

Ernest Rabinovich^{1,2}, Klavdiya Telesheva¹

¹ V. Serbsky National Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Эрнест Рабинович^{1,2}, Клавдия Телешева¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

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

ABSTRACT

BACKGROUND: It is known that disorders of mental activity in schizophrenia patients may be caused by an impairment in the actualization of past experience during anticipation (prediction), which leads to impairment in constructing predictions, comparing incoming sensory information with the predictions, and updating the predictions. Previous studies have shown that the probability of an expected event affects the components of event-related potentials in mentally healthy individuals. However, it has not yet been studied how changes in the probability of an expected stimulus influence the behavior of individuals with schizophrenia and their event-related potential measures.

AIM: To compare the influence of event probability on the characteristics of brain potentials in patients with schizophrenia and healthy individuals.

METHODS: The study included mentally healthy individuals and male schizophrenia patients. Electroencephalograms were recorded while participants performed a saccadic task within the Central Cue Posner's Paradigm under conditions of varying probability (50% and 80%) of target stimulus presentation. Pre-stimulus (Contingent Negative Variation) and post-stimulus (Mismatch Negativity and P3) components of event-related potentials were analyzed upon the presentation of two types of target stimuli: standard (presented on the same side as the cue stimulus) and deviant (presented on the opposite side), under conditions of 50% and 80% stimulus congruence probability.

RESULTS: The study involved 20 mentally healthy individuals and 18 schizophrenia patients. In healthy subjects, the amplitude of the contingent negative variation increased with high stimulus congruence probability, while the amplitude of the Mismatch Negativity (MMN) and P3 component was higher for deviant stimuli under conditions of high (80%) probability. In schizophrenia patients, changes in probability demonstrated no impact on the amplitude of the contingent negative wave, MMN, or P3.

CONCLUSION: The characteristics of event-related potentials in patients with schizophrenia indicate impaired anticipation processes.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Известно, что расстройства психической деятельности у больных шизофренией могут быть обусловлены нарушениями актуализации прошлого опыта в процессе антиципации (прогнозирования), которые приводят к нарушениям построения прогноза, сопоставления поступающей сенсорной информации с прогнозом и коррекции прогноза. Ранее было показано, что у здоровых людей вероятность ожидаемого события влияет на компоненты вызванных потенциалов головного мозга. Однако до сих пор не изучено, как изменение вероятности ожидаемого стимула влияет на поведение и мозговые ответы у лиц с шизофренией.

ЦЕЛЬ: Сравнить влияние вероятности событий на характеристики мозговых потенциалов у пациентов с шизофренией и здоровых людей.

МЕТОДЫ: В исследование были включены психически здоровые лица и больные шизофренией мужского пола. При выполнении участниками саккадической задачи в парадигме пространственной сигнализации в условиях разнoverоятностного (50 и 80%) предъявления целевого стимула регистрировались электроэнцефалограммы. Проанализированы достимульные (условная негативная волна) и постстимульные (негативность рассогласования и РЗ) компоненты связанных с событиями потенциалов мозга при предъявлении двух типов целевых стимулов: стандартные (предъявляемые с той же стороны, что и сигнальный стимул) и девиантные (предъявляемые с противоположной стороны) в условиях 50 и 80% вероятности совпадения стимулов.

РЕЗУЛЬТАТЫ: В исследовании приняли участие 20 психически здоровых лиц и 18 больных шизофренией. У психически здоровых лиц амплитуда условной негативной волны увеличивалась при высокой вероятности совпадения стимулов, амплитуда негативности рассогласования и компонента РЗ была выше при девиантных стимулах в условиях высокой (80%) вероятности. У пациентов с шизофренией изменение вероятности не оказывало влияния на амплитуду условной негативной волны, негативности рассогласования и РЗ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Характеристики связанных с событиями потенциалов мозга у больных шизофренией указывают на наличие у них нарушений процессов антиципации.

Keywords: *schizophrenia; anticipation; predictive coding; event-related potentials*

Ключевые слова: *шизофрения; антиципация; прогностическое кодирование; связанные с событиями потенциалы мозга*

ВВЕДЕНИЕ

Теоретические и экспериментальные исследования показали, что психические расстройства у больных шизофренией частично обусловлены нарушением актуализации прошлого опыта [1, 2]. Опора на опыт является одним из основных условий антиципации — процесса предвосхищения или опережающего познания явлений. В связи с этим изучение процессов антиципации необходимо для понимания механизмов развития психопатологической симптоматики у больных шизофренией. В последние годы для объяснения механизмов антиципации и симптомов шизофрении часто используется теория прогностического кодирования [3, 4]. Согласно этой теории, мозг представляет

собой иерархически организованную систему, которая осуществляет вероятностно организованные (байесовские) выводы о будущих, постоянно обновляющихся событиях путем сравнения поступающей сенсорной информации с предшествующими предсказаниями с целью минимизации ошибок прогнозирования — расхождений между прогнозами и сенсорными данными [5, 6]. У пациентов с шизофренией патологические изменения в областях мозга, вовлеченных в прогностическое кодирование, приводят к нарушению процессов в сенсорных, моторных и когнитивных системах, а также системах оценки значимости и ожидания вознаграждения, что может объяснять развитие психопатологической симптоматики [4, 7, 8].

В соответствии с теорией прогностического кодирования были объяснены некоторые нейрофизиологические феномены, в частности связанные с событиями потенциалы мозга (ССП). Так, одним из основных показателей генерации ошибки прогнозирования считается феномен «негативность рассогласования» (НР). В классической методике [9] НР регистрируется в слуховой модальности при пассивном (без направления внимания) прослушивании звуковых стимулов в парадигме вероятностного предъявления (oddball). Он проявляется как негативный пик амплитуды разностной волны (полученной путем вычитания вызванного потенциала в ответ на стандартные стимулы из вызванного потенциала в ответ на девиантные стимулы) примерно через 100–250 мс после предъявления стимула. Появление НР свидетельствует, что закономерность в последовательности стимулов была распознана и отклонения от нее были зарегистрированы. Этот феномен широко рассматривается как сигнал об ошибке прогнозирования [10]. Снижение амплитуды НР является одним из наиболее устойчивых электрофизиологических признаков шизофрении [11] и основным индикатором нарушения механизмов прогностического кодирования [8, 12]. Известно, что у лиц без психических заболеваний НР в пассивном варианте парадигмы oddball не отличается от таковой в активном варианте, когда внимание субъекта направлено на стимулы [13–15]. Это подтверждает предположение, что НР отражает процессы предвнимания при различении сенсорных стимулов и автоматическом обнаружении изменений их параметров [16, 17]. Таким образом, НР может быть связана с ошибкой прогнозирования, возникающей из-за отклонения в локальных закономерностях, связанных с характеристиками стимула [18]. Зрительная НР более выражена в затылочной и теменно-височной областях [19] и также снижена у больных шизофренией [20].

Наряду с НР в активной парадигме oddball регистрируется компонент вызванного потенциала РЗ — позитивный компонент, возникающий через 250–500 мс после предъявления девиантного стимула. Амплитуда РЗ у пациентов с шизофренией ниже, чем у лиц без психических нарушений [21]. Считается, что НР и РЗ индексируют разные этапы обнаружения несоответствий между прогнозами и сенсорными данными [22]. Если НР отражает обнаружение локальных отклонений, касающихся точечных деталей входящей

информации, которые не совпадают с прогнозом (например, высота тона, яркость, контур движения), то РЗ отражает обработку обобщенной информации, связанной с выбором и/или оценкой стимула, включая глобальные отклонения, обусловленные комплексными паттернами (например, различия между последовательностями из определенного количества стимулов) [18].

Отражает процессы антиципации (прогнозирование) и такой нейрофизиологический параметр, как условная негативная волна (УНВ) (contingent negative variation). УНВ характеризуется постепенным нарастанием негативного потенциала в лобно-центральных областях, возникающим между двумя взаимосвязанными стимулами: сигнальным или предупреждающим (S1) и пусковым или целевым (S2) [23]. Предполагается, что УНВ отражает подготовительные процессы, связанные с предварительной настройкой и оптимизацией систем мозга, участвующих в выполнении определенной задачи [24, 25]. Амплитуда УНВ может отражать процессы ожидания появления стимула S2, вызванные предъявлением стимула S1 [26]. При ожидании последующего стимула амплитуда увеличивается, если целевой стимул соотносился с подсказкой, и уменьшается, если целевой стимул нарушал установленные правила [27]. У пациентов с шизофренией амплитуда УНВ ниже, чем у лиц без психических расстройств. Кроме того, у этих больных обнаружено нарушение топографии УНВ [28–30]. Согласно теории прогностического кодирования, снижение амплитуды УНВ может свидетельствовать об отсутствии ожиданий и прогнозов относительно будущих событий, а также о неспособности использовать контекстуальную информацию для построения прогнозов [31].

Исследования процессов прогностического кодирования с использованием парадигмы центрального сигнала Познера (Central Cue Posner Paradigm, CCPP), в соответствии с которой пространственные стимулы-подсказки активируют формирование гипотезы относительно характеристик последующего события, подготовку двигательной реакции и дальнейшую корректировку прогноза при несовпадении, показали, что предварительное направление внимания улучшает скорость реакции и визуальное восприятие целевых объектов [32]. Кроме того, выявлено влияние вероятности совпадения целевых

стимулов с подсказкой на показатели вызванных потенциалов в визуально-слуховой версии ССПР для психически здоровых лиц (использовались 50, 64/68 и 86/88% валидных — совпадение подсказки и целевого стимула — проб) [27, 33, 34]. Однако влияние вероятностной организации стимульного материала на процессы прогностического кодирования у лиц, страдающих шизофренией, остается неизученным.

Цель исследования — сравнить влияние вероятности событий на характеристики мозговых потенциалов у пациентов с шизофренией и здоровых людей.

МЕТОДЫ

Предварительные результаты настоящего исследования были впервые опубликованы нами в [35]. В статье, освещающей результаты пилотного исследования по данной теме, представлен анализ существующих методов, описана разработка и апробация методики (стимуляция, алгоритм анализа, выделение компонентов ССП). Данные пилотного исследования использованы в настоящей работе.

Дизайн исследования

Проведено поперечное (одномоментное) сравнительное исследование.

Условия проведения

Исследование проведено на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России (далее — НМИЦ ПН им. В.П. Сербского) (Москва, Россия). Основную группу составили больные шизофренией, проходившие судебно-психиатрическую экспертизу в НМИЦ ПН им. В.П. Сербского в период с ноября 2022 г. по март 2023 г. В контрольную группу вошли сотрудники НМИЦ ПН им. В.П. Сербского и знакомые исследователей.

Участники

Критерии включения: в основную группу включали пациентов мужского пола с нормальным или скорректированным зрением, без признаков острого психотического состояния (для обеспечения качественной записи электроэнцефалограммы (ЭЭГ)), не получавших фармакотерапию (минимум 7 суток до включения в исследование), без нейроинфекционных заболеваний в анамнезе и коморбидных психических

расстройств (согласно данным медицинской документации и осмотру на момент обследования). Все пациенты проходили судебно-психиатрическую экспертизу в НМИЦ ПН им. В.П. Сербского и имели диагноз «шизофрения» (F20 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)).

Контрольную группу составили лица мужского пола без неврологических и психических расстройств (согласно данным самоотчета). Данная группа была отобрана путем частотного сопоставления, чтобы обеспечить сходство возрастного распределения с основной группой.

Критерии не включения: в исследование не включались лица, если они не имели возможности соблюдать протокол исследования (выраженные когнитивные нарушения, затрудняющие понимание инструкции по проведению электрофизиологического исследования), у них была диагностированная алкогольная или наркотическая зависимость (наличие заболевания устанавливал лечащий врач в НМИЦ ПН им. В.П. Сербского), а также леворукие. Ведущую руку определяли непосредственно перед нейрофизиологическим обследованием на основании результатов опроса (какой рукой пациент пишет, рисует, держит зубную щетку, ножницы, спичку при зажигании, ложку при перемешивании жидкостей) и моторных проб на ведущую руку (аплодисменты, сцепленные в замок пальцы).

Критерии исключения: участники с неудовлетворительным качеством ЭЭГ-записи исключались из дальнейшего исследования.

Электроэнцефалографическое исследование

Регистрация

Регистрация электрической активности головного мозга выполнена с использованием электроэнцефалографа Neuroscan Synamps System (Compumedics, США) от 19 отведений по стандартной схеме 10–20. Референтные электроды располагались на мочках ушей, а заземляющий электрод — в точке Fpz. Сигнал ЭЭГ регистрировался с частотой дискретизации 1000 Гц и полосой пропускания 0–500 Гц.

Исследование проводили в затемненном и электрически экранированном помещении. Во время обследования, длившегося около 30 минут, участники находились в кресле с мягкой обивкой, высоким подголовником и подлокотниками, что позволяло

им сохранять устойчивую позу и минимизировать дискомфорт.

Регистрацию проводили авторы исследования, имеющие более чем 15-летний опыт регистрации ЭЭГ.

Протокол исследования

Для изучения особенностей антиципации применили методику визуальной стимуляции на основе ССРР, в соответствии с которой были предложены два условия вероятности [32]. Выбор визуальной стимуляции обусловлен наибольшей изученностью процессов прогностического кодирования именно в зрительной модальности. Для предъявления визуальных стимулов использовался стимулятор STIM2 (Compumedics Neuroscan, США). Стимулы предъявляли на мониторе (диагональ 19", разрешение экрана 1280x1024), расположение которого (центр экрана) в вертикальной плоскости корректировали под уровень глаз участников исследования и располагали на расстоянии около 60 см от глаз. Схема предъявления была апробирована ранее [35]. Всем участникам давалась одинаковая инструкция, предлагалось выполнить саккадическую задачу — перевести взгляд на целевой стимул [32].

Перед началом основной сессии участники проходили короткую обучающую сессию, чтобы ознакомиться с процедурой исследования. В случае неправильного выполнения задания участники повторно инструктировались. Качество усвоения инструкции и процесс выполнения протокола исследования контролировали путем мониторинга электроокулографии с применением кожных электродов Ag/AgCl, размещенных у латеральных углов обоих глаз, и отслеживания верных движений глаз в ответ на стимулы. Кроме того, каналы электроокулографии использовались для определения характеристик поведенческих ответов (саккад): выделяли латентный период верных саккад с помощью алгоритма нахождения пиков, превышающих заданный порог случайных колебаний. В соответствии с направлением саккад высчитывали долю (в %) правильного и неправильного выполнения задания.

Исследование включало 5 последовательных блоков, каждый из которых содержал 45 реализаций, перерыв между блоками — 1 минута. Каждая реализация представляла из себя 4 последовательно демонстрирующихся типа стимулов: 1) установочный

стимул зеленого или желтого цвета, появляющийся в центре экрана на 200 мс; 2) центральный фиксационный стимул белого цвета, появляющийся через 600–800 мс после исчезновения установочного стимула и на его месте на 900–1100 мс; 3) сигнальный стимул белого цвета, появляющийся сразу после исчезновения центрального фиксационного стимула на 5 см левее или правее последнего на 150 мс; 4) целевой стимул зеленого цвета, появляющийся через 1300–1500 мс после исчезновения сигнального стимула на расстоянии 3 см от края монитора на 1000 мс (рис. 1). Каждая реализация начиналась с нажатия участником на кнопку, которое запускало указанную последовательность из 4 стимулов. Все участники были проинструктированы при предъявлении первых трех стимулов фиксировать взгляд в центре экрана, а при предъявлении целевого стимула как можно быстрее переводить взгляд на него. После каждой реализации участники должны были возвращать взгляд в центр экрана.

Количество реализаций было подобрано таким образом, чтобы каждый тип стимула предъявлялся необходимое и достаточное количество раз для усреднения ССП с учетом возможных артефактов [36]. Перерывы между блоками сделаны для минимизации утомления.

В исследовании использовались две экспериментальные схемы. В первой схеме установочный стимул был зеленого цвета и сигнализировал участникам (в соответствии с инструкцией), что целевой стимул будет с вероятностью 80% предъявляться с той же стороны, что и сигнальный стимул. Во второй схеме установочный стимул был желтого цвета и сигнализировал о том, что вероятность совпадения сторон сигнального и целевого стимулов равняется 50%. Целевой стимул, предъявляющийся с той же стороны, что и сигнальный, далее будет называться стандартным, предъявляющийся с другой стороны — девиантным. Таким образом, целевой стимул предъявлялся в 4 условиях: 1) совпадение с сигнальным стимулом при вероятности совпадения 80% (стандартный стимул в условии 80%) — 91 реализация; 2) несовпадение с сигнальным стимулом при вероятности совпадения 80% (девиантный стимул в условии 80%) — 25 реализаций; 3) совпадение с сигнальным стимулом при вероятности совпадения 50% (стандартный стимул в условии 50%) — 54 реализации;

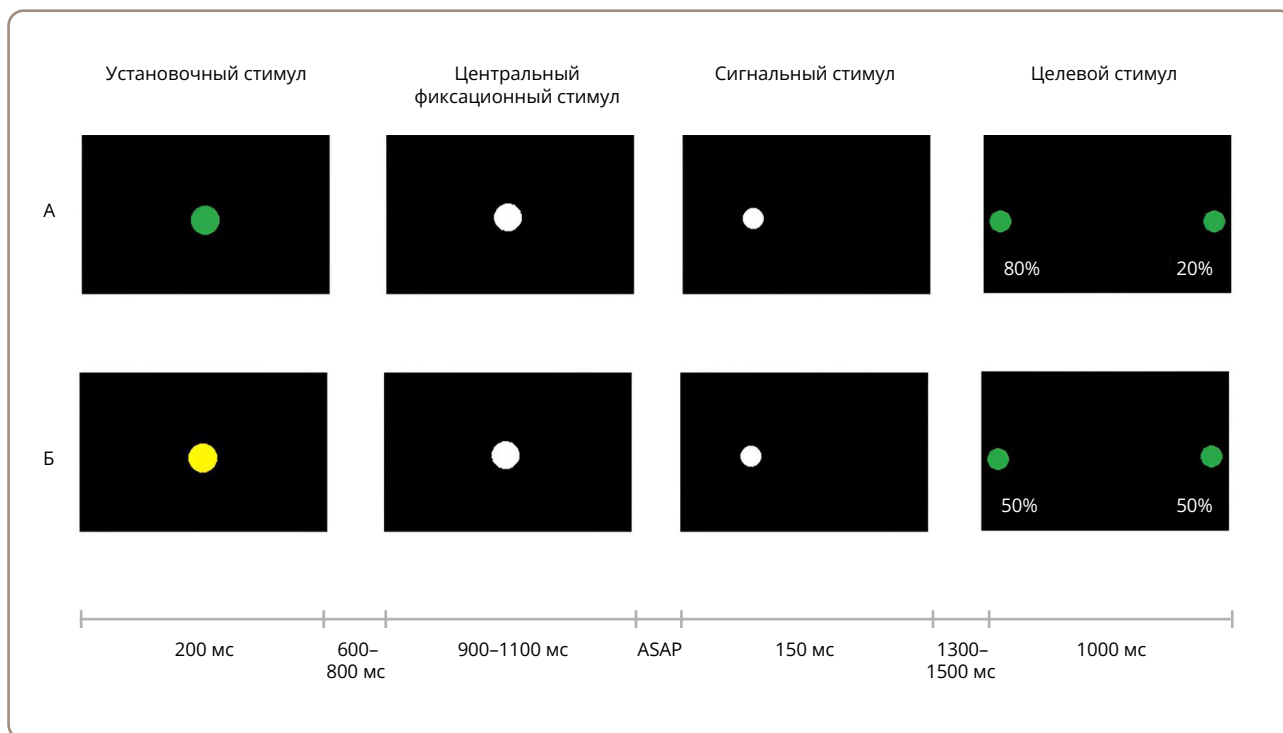


Рисунок 1. Схема предъявления зрительных стимулов: А — целевой стимул появляется с той же стороны, что и сигнальный, в 80% случаев; Б — целевой стимул появляется с той же стороны, что и сигнальный, в 50% случаев.

Примечание: ASAP — без паузы.

Источник: заимствовано из [35]. © Психология. Психофизиология, 2024. Публикуется с разрешения правообладателя.

4) несовпадение с сигнальным стимулом при вероятности совпадения 50% (девиантный стимул в условии 50%) — 55 реализаций.

Порядок реализаций был фиксированным (одинаковым для всех участников). Чтобы избежать эффектов последовательности, перед проведением исследования он был определен случайным образом на основе последовательности случайных чисел, сгенерированных с помощью языка программирования Python в соответствии с заданной вероятностью стимулов. В связи с тем что стимулы генерировались вероятностным образом, конечное распределение стимулов было приблизительным и могло не соответствовать заданному.

Предобработка записей

Записи ЭЭГ были отфильтрованы в диапазоне от 0 до 30 Гц. Удаление глазодвигательных артефактов производили с помощью анализа независимых компонент. После этого записи визуально проверяли на наличие артефактов. Для выделения УНВ отрезки ЭЭГ, предшествующие регулярным саккадам (с латентным периодом больше 120 мс), сегментировали на эпохи

в диапазоне от –1 до 0 сек с базовой линией от –1 до –0,9 сек и усредняли для каждого участника. Затем записи ЭЭГ были преобразованы к постоянной времени, равной 5 сек, для получения медленных потенциалов. Процедура преобразования основана на том факте, что частота среза аналоговых фильтров предполагает спад коэффициента передачи всего на –3 дБ, и лишь часть медленной активности проходит через фильтр. При этом часть активности, не прошедшей через полосу заграждения фильтра, может быть восстановлена, за исключением компонента постоянного тока [37]. Анализ УНВ проводили в раннем (900–600 мс до целевого стимула) и позднем (300–0 мс до целевого стимула) интервалах, для которых были получены средние значения амплитуд.

Для постстимульных ССП записи были сегментированы в диапазоне от –0,2 до 0,7 сек от целевого стимула с базовой линией в диапазоне от –0,2 до 0 сек и усредняли для каждого участника исследования. Для выделения компонентов ССП фильтровали в диапазоне 1–7 Гц, чтобы устранить медленноволновые артефакты и наложение альфа-ритма. С целью дальнейшего анализа и минимизации избыточности данных были

выбраны 9 ключевых каналов, покрывающих зоны генерации анализируемых потенциалов и наименее подверженных окулографическим и миографическим артефактам (F3, F4, Fz, C3, C4, Cz, P3, P4, Pz). Компонент P3 был идентифицирован на этих каналах как максимальный позитивный пик в интервале 220–400 мс (анализ латентности см. в табл. S1 в Приложении). Амплитуду P3 оценивали от предшествующего негативного пика (peak-to-peak amplitude) в интервале 100–300 мс, который выделяли визуально (рис. 2). Для анализа НР выделяли среднюю амплитуду в диапазоне ± 50 мс от пиковой негативной амплитуды во временном интервале 100–250 мс после вычитания ССП на стандартный стимул из ССП на девиантный стимул. Данные были предварительно обработаны одним из авторов исследования (Э.И. Рабинович).

Статистический анализ

Анализ данных проводился в программной среде для языка программирования Python (обработка ЭЭГ, поправка на множественные сравнения) и с использованием пакета статистических программ Jamp, версия 2.3.31 (проверка нормальности, дисперсионный анализ (ANOVA), t-критерий Стьюдента).

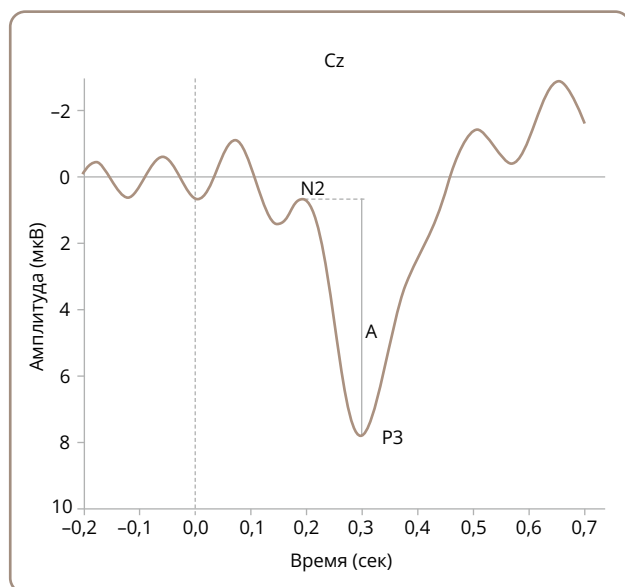


Рисунок 2. Волна связанного с событиями потенциала, зарегистрированная на электроде Cz. Отмечен способ измерения амплитуды (A) компонента P3.

Примечание: N2 — предшествующий негативный пик; вертикальная пунктирная линия — время предъявления стимула.

Источник: Рабинович Э.И., Телешева К.Ю., 2025.

Визуализацию ССП и построение топографических карт осуществляли с помощью библиотеки MNE для языка программирования Python [38]. Чтобы определить характер распределения значений количественных признаков, применяли критерий Шапиро–Уилка (отклонений от предположений нормальности распределения не обнаружено, во всех случаях $p > 0,05$). В этой связи описание количественных признаков выполнено с указанием среднего арифметического (стандартное отклонение).

Амплитуды компонентов ССП сравнивали посредством дисперсионного анализа с повторными измерениями с межсубъектным фактором «группа» ($n=2$, группа шизофрении и контрольная группа). При анализе УНВ, P3 и НР принимали во внимание следующие внутрисубъектные факторы: вероятность совпадения сигнального и целевого стимулов ($n=2$: 50 и 80%) и расположение электродов ($n=3$: фронтальные, центральные и теменные). В дополнение к этому при анализе УНВ учитывали интервал анализа ($n=2$: ранний (900–600 мс до периферического стимула) и поздний (300–0 мс до периферического стимула)), при анализе P3 — совпадение сигнального и целевого стимулов ($n=2$: стандартный и девиантный стимулы). Выбор перечисленных факторов основывается на теоретических предположениях и используемой методике исследования антиципации.

Апостериорный анализ проводили с использованием t-критерия Стьюдента для зависимых выборок и t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Коррекция на множественные сравнения выполнена путем расчета ожидаемой доли ложных отклонений (False Discovery Rate).

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено этическим комитетом НМИЦ ПН им. В.П. Сербского (Москва) (протокол № 3 6/3 от 6 декабря 2021 г.). Все участники подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники

В период исследования критериям отбора соответствовали 20 больных шизофренией, проходивших судебно-психиатрическую экспертизу в НМИЦ ПН им. В.П. Сербского. Всем пациентам предложено

принять участие в исследовании, из них двое отказались от участия, 18 больных были включены в исследование и завершили протокол в полном объеме. Данные одного пациента исключены из анализа УНВ в связи с низким качеством ЭЭГ (большое количество медленноволновых артефактов).

Участвовать в составе контрольной группы было предложено 22 психически здоровым лицам, все были включены в исследование и завершили его в полном объеме. Однако одна запись ЭЭГ была полностью исключена из анализа в связи с функциональным состоянием участника (дремота), еще одна была исключена в связи с большим количеством артефактов. В итоге в контрольную группу вошли 20 человек.

Характеристика групп исследования

Средний возраст участников контрольной группы составил 30,4 (6,5) года, группы больных — 33,3 (6,3) года ($p=0,121$). У 16 больных установлен диагноз «параноидная шизофрения» (F20.0), у одного — «гепефреническая шизофрения» (F20.1), еще у одного — другой тип шизофрении (F20.8). У 15 больных длительность истории заболевания — более 5 лет, у остальных — менее 5 лет. Оценка позитивных симптомов по «Шкале оценки позитивных и негативных

симптомов» (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) в основной группе — 16,3 (5,8) балла, негативных симптомов — 18,4 (6,1) балла, общих психопатологических симптомов — 34,4 (8,3) балла.

Основные результаты

Результаты выполнения задания были проанализированы с использованием характеристик саккад при различных условиях предъявления стимулов (поведенческие данные). В табл. 1 представлены латентности регулярных саккад (латентность ≥ 120 мс) при переводе взгляда на целевой стимул, процент опережающих саккад (латентность < 0 мс) и экспресс-саккад (латентность ≥ 0 мс, < 120 мс) и процент ошибочных саккад, характеризующихся переводом взгляда в противоположную от периферического стимула сторону. Латентный период регулярных саккад в сравниваемых группах был сопоставим. Процент ошибок при реакции на стандартные стимулы был выше в группе лиц с шизофренией. Также у лиц с шизофренией по сравнению с контрольной группой в целом выше процент опережающих и экспресс-саккад при вероятности совпадения стимулов 50%, хотя различия не достигают критического уровня значимости (см. табл. 1). Внутригрупповой анализ показал, что в контрольной

Таблица 1. Показатели саккад у психически здоровых лиц (контрольная группа) и больных шизофренией

Показатели	Контрольная группа (n=20)	Больные шизофренией (n=18)	t	p
Латентности регулярных саккад (мс)				
Стандартный 50%	263,1 (43,3)	273,7 (51,7)	-0,67	0,603
Девииантный 50%	264,1 (40,3)	280,1 (61,0)	-0,92	0,479
Стандартный 80%	247,8 (40,1)	266,4 (55,2)	-1,17	0,376
Девииантный 80%	270,7 (43,6)	281,5 (64,0)	-0,60	0,603
Ошибки саккад (%)				
Стандартный 50%	2,2 (3,6)	10,1 (11,3)	-2,99	0,031
Девииантный 50%	4,1 (8,2)	7,7 (8,3)	-1,31	0,376
Стандартный 80%	1,5 (1,3)	7,4 (8,2)	-3,17	0,031
Девииантный 80%	10,3 (7,2)	5,5 (5,9)	2,01	0,156
Опережающие и экспресс-саккады (%)				
Стандартный 50%	3,7 (6,2)	10,8 (10,5)	-2,56	0,060
Девииантный 50%	4,5 (6,5)	8,9 (8,5)	-1,78	0,202
Стандартный 80%	7,1 (8,0)	10,7 (9,6)	-1,21	0,376
Девииантный 80%	8,3 (7,5)	7,6 (6,8)	0,25	0,803

Примечание: Описание количественных признаков выполнено с указанием среднего арифметического значения (стандартное отклонение).

группе латентность саккад на стандартный стимул в условии 80% ниже значений показателя на девиантный стимул ($t=-3,94$, $p=0,002$). Различий в латентности саккад на стандартный и девиантный стимулы в условии 50% не выявлено ($t=-0,53$, $p=0,599$). Наибольшее количество ошибок саккад отмечено при реакции на девиантный стимул в условии 80% по сравнению с другими условиями (во всех случаях $p<0,01$). Вместе с тем в условиях вероятности совпадения стимулов 80% отмечено максимальное количество опережающих и экспресс-саккад. У пациентов с шизофренией статистически значимых различий в латентности саккад, проценте ошибок саккад и проценте опережающих и экспресс-саккад между условиями не обнаружено. Дисперсионный анализ с повторными измерениями выявил связь взаимодействия факторов вероятности и совпадения стимулов в контрольной группе с латентностью ($F=12,74$, $p=0,002$, частичный $\eta^2=0,401$) и процентом ошибок ($F=12,58$, $p=0,002$, частичный $\eta^2=0,398$), а также связь фактора вероятности с процентом опережающих и экспресс-саккад ($F=11,40$, $p=0,003$, частичный $\eta^2=0,375$). Для группы пациентов с шизофренией обнаружена связь фактора совпадения с латентностью регулярных саккад ($F=5,70$, $p=0,030$, частичный $\eta^2=0,276$).

Сравнение значений УНВ между группами с применением дисперсионного анализа различий не выявило. В контрольной группе обнаружен статистически значимый эффект фактора вероятности ($F=9,26$, $p=0,009$, частичный $\eta^2=0,398$), а также значимое взаимодействие факторов вероятности и интервала ($F=7,60$, $p=0,015$, частичный $\eta^2=0,352$). Апостериорный анализ показал отсутствие статистически значимых различий в раннем интервале УНВ между условиями вероятностей 50 и 80% ($t=1,70$, $p=0,111$). Значимые различия наблюдались в контрольной группе в позднем интервале УНВ при двух условиях ($t=3,32$, $p=0,006$). Средняя амплитуда при вероятности 50% составила $-6,35$ мкВ, при вероятности 80% была равна $-8,46$ мкВ.

Анализ НР показал значимый эффект межгруппового фактора ($F=5,53$, $p=0,025$, частичный $\eta^2=0,144$). В контрольной группе различия между условиями совпадения 50 и 80% отмечены в теменной ($t=3,521$, $p=0,022$) и центральной ($t=2,627$, $p=0,045$) областях. Средняя амплитуда НР по всем анализируемым отведениям в условии 50% составила $-0,17$ мкВ, в условии 80% была равна $-1,58$ мкВ ($t=3,09$, $p=0,007$).

В группе лиц с шизофренией различий между условиями вероятности 50 и 80% не обнаружено. При этом снижение НР было более выражено во фронтальных и теменных областях (при сравнении с контрольной группой в условии вероятности 80% $p=0,038$ и $p=0,019$ соответственно). Средняя амплитуда НР в условии вероятности 80% в группе больных шизофрений на фронтальных электродах составила $0,12$ мкВ, на теменных равнялась $-0,43$ мкВ.

При анализе амплитуд компонента РЗ межгрупповые различия отмечены по показателю амплитуды на девиантный стимул в условии вероятности совпадения стимулов 80% ($t=3,24$, $p=0,012$). Кроме того, различия между группами больных и психически здоровых выявлены при взаимодействии факторов вероятности и совпадения стимулов ($F=4,39$, $p=0,044$, частичный $\eta^2=0,117$).

Анализ амплитуд компонента РЗ в контрольной группе показал, что наибольшие различия между амплитудой на стандартный и девиантный стимулы наблюдаются во фронтальных ($t=-4,93$, $p<0,001$) и центральных ($t=-5,13$, $p<0,001$) областях. Кроме того, в контрольной группе отмечено увеличение амплитуды на девиантный стимул по сравнению со стандартным как в условии вероятности совпадения сторон стимулов 50% ($t=-3,02$, $p=0,009$), так и в условии вероятности 80% ($t=-5,44$, $p<0,001$). В группе лиц с шизофренией увеличение амплитуды на девиантный стимул по сравнению со стандартным в условии вероятности совпадения сторон 80% не выявлено. При этом амплитуда на девиантный стимул была выше, чем на стандартный стимул, в условии вероятности 50% ($t=-2,32$, $p=0,034$). Усредненные ССП для двух групп в отведении Cz представлены на рис. 3.

Дополнительные результаты исследования

Анализ ССП мозга у лиц с шизофренией показал вариативность амплитуд УНВ в двух условиях в отличие от контрольной группы, в которой она не была выявлена. В этой связи нами выделены две подгруппы больных: первая — 10 (59%) человек, у которых амплитуда УНВ выше в условии 50% по сравнению с 80% либо не отличается; вторая — 7 (41%) человек, у которых амплитуда УНВ выше в условии 80%. Таким образом, у больных первой подгруппы имеет место отсутствие или искажение влияния фактора вероятности на амплитуду УНВ, у больных второй подгруппы увеличение вероятности

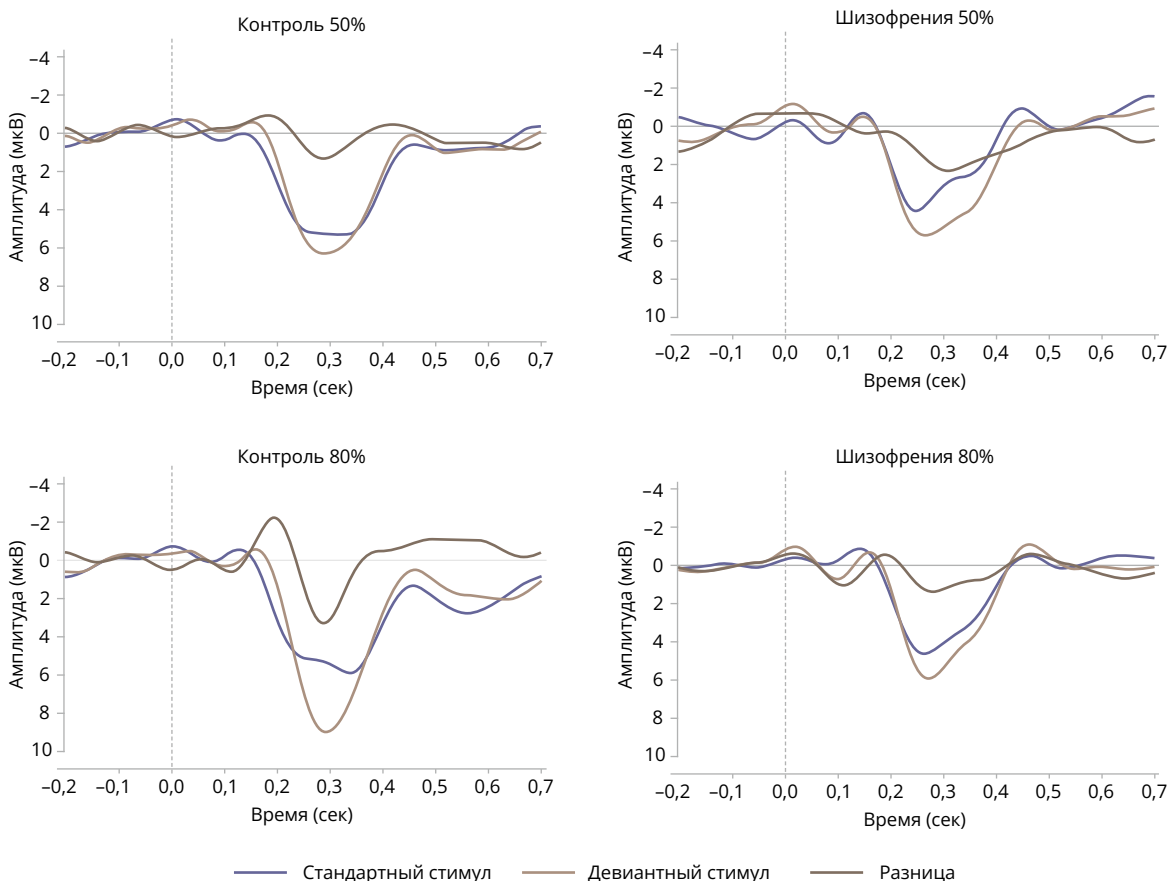


Рисунок 3. Связанные с событиями потенциалы мозга, усредненные для групп, на целевые стимулы на электроде Cz: А — условие вероятности 50%; Б — условие вероятности 80%.

Примечание: Пунктирная линия — время подачи стимула.

Источник: Рабинович, Телешева, 2025.

события приводит к увеличению амплитуды. Все участники контрольной группы соответствовали критерию второй подгруппы (амплитуда УНВ выше в условии 80% по сравнению с условием 50%).

Сравнение первой подгруппы и контрольной группы показало наличие эффекта межгруппового фактора с взаимодействием факторов вероятности и интервала ($F=5,10$, $p=0,034$, частичный $\eta^2=0,182$). Значимые различия между этими группами наблюдаются в позднем интервале в условии 80% ($t=2,83$, $p=0,019$). Внутри первой подгруппы факторов, ассоциированных с амплитудой УНВ, не обнаружено: различия между вероятностями не выявлены ни в раннем ($t=0,093$, $p=0,928$), ни в позднем ($t=-0,40$, $p=0,834$) интервале. Результаты анализа второй подгруппы не показали значимых различий с контрольной группой. Значимые различия внутри данной подгруппы

наблюдаются в позднем интервале: средняя амплитуда в условии 50% составила $-5,35$ мкВ, в условии 80% — $-9,88$ мкВ ($t=3,34$, $p=0,024$).

Значимых различий амплитуд НР и РЗ между первой и второй подгруппами не обнаружено.

Топографические карты УНВ для контрольной группы, первой и второй подгрупп лиц с шизофренией представлены на рис. 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты исследования

Обнаружены нейрофизиологические особенности антиципации при шизофрении: у больных выше в сравнении с психически здоровыми лицами процент ошибок при реакции на стандартные стимулы, а также процент опережающих и экспресс-саккад при вероятности совпадения стимулов 50%. Значимых

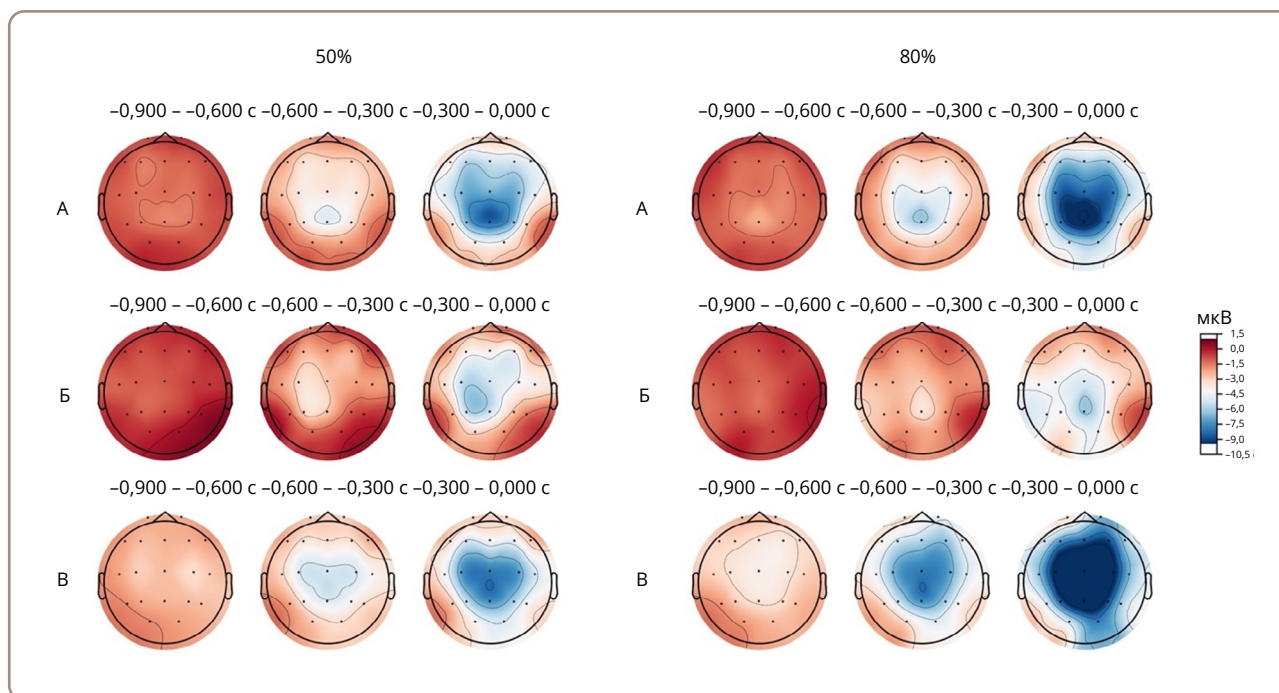


Рисунок 4. Топографические карты условной негативной волны: А — контрольная группа; Б — первая подгруппа больных шизофренией (амплитуда условной негативной волны выше в условии 50% по сравнению с 80% либо не отличается); В — вторая подгруппа больных шизофренией (амплитуда условной негативной волны в условии 80% выше по сравнению с 50%).

Примечание: Левый столбец — условие вероятности 50%, правый столбец — условие вероятности 80%. Отобрана усредненная амплитуда для указанных временных интервалов.

Источник: Рабинович, Телешева, 2025.

различий в характеристиках УНВ между группами выявлено не было. Вместе с тем у больных шизофренией показаны различия в амплитудах НР и компонента РЗ: в группе больных шизофренией значимые различия в амплитуде НР между условиями вероятности 50 и 80% не отмечены, тогда как в контрольной группе такое различие было значимым; при вероятности совпадения стимулов 80% в группе больных шизофренией отсутствовало характерное увеличение амплитуды РЗ на девиантный стимул, наблюдаемое в контрольной группе. И поведенческие, и нейрофизиологические реакции у психически здоровых лиц зависят от эффектов вероятности и типа стимула: при вероятности 80% латентность саккад ниже, возрастает количество опережающих и экспресс-саккад, а также ошибок на девиантный стимул, а поздняя фаза УНВ, амплитуда НР и РЗ различались между условиями 50 и 80%, при этом наибольшая амплитуда наблюдается при девиантном стимуле в условии 80%. У лиц с шизофренией отсутствует дифференцировка поведенческих и нейрофизиологических реакций в зависимости от условий.

Латентность саккад не варьируется при изменении вероятности, при этом ошибок саккад, опережающих и экспресс-саккад в целом больше, чем у психически здоровых. Изменений амплитуды УНВ, НР и РЗ между условиями также не обнаружено.

Интерпретация результатов

В исследовании выявлено отсутствие связи вероятности при построении прогнозов у лиц с шизофренией. Нарушения в оценке вероятностей стимулов наблюдаются при анализе характеристик саккад. В контрольной группе при предъявлении стандартного стимула в условии вероятности совпадения с сигнальным 80% ожидание его в определенном участке приводит к уменьшению латентного периода регулярных саккад и увеличению количества опережающих и экспресс-саккад. При этом при предъявлении девиантного стимула в условии вероятности 80% отмечается увеличение ошибочных ответов. Это отражает способность строить устойчивые прогнозы, основываясь на вероятностях. Латентный период регулярных саккад у лиц с шизофренией не отличается

от такового у психически здоровых лиц, что согласуется с результатами ранее опубликованных исследований [39]. Однако различий между условиями у больных не отмечено, что может характеризовать отсутствие построения стойких прогнозов относительно появления стимулов при различных вероятностях. Вместе с тем у лиц с шизофренией в целом наблюдается большее количество ошибок, что может быть связано с большим количеством экспресс-саккад вследствие дисфункции префронтальной коры и тормозного контроля, что согласуется с результатами, полученными в других исследованиях [30, 40].

В норме тонкие изменения в процессах прогнозирования связаны с предварительной активацией нейрональных структур и отражаются на характеристиках УНВ [26]. У психически здоровых лиц нами обнаружено увеличение амплитуды УНВ при вероятности совпадения стимулов 80% по сравнению с условием вероятности 50%. Это согласуется с данными литературы, согласно которым информативный сигнальный стимул обуславливает более высокую амплитуду УНВ по сравнению с индифферентным [41]. Таким образом, нисходящие вероятностно организованные предсказания обеспечивают оптимизацию процессов обработки стимулов и подготовки моторного ответа [41, 42]. Амплитудный фокус УНВ у психически здоровых лиц изменялся от теменной области на раннем этапе к центрально-теменным и лобным областям на позднем этапе. Градуальное нарастание амплитуды УНВ в указанных областях может отражать процессы антиципации, связанные со зрительно-пространственным вниманием, благодаря чему отбираются значимые стимулы для последующей обработки [43].

Дополнительный анализ УНВ у больных шизофренией показал разнонаправленные изменения в двух условиях. В частности, у половины больных отмечено увеличение амплитуды УНВ при увеличении вероятности совпадения стимулов. В этой связи можно выделить два основных варианта нарушений прогнозирования у больных шизофренией: одни больше полагаются на прогнозы, чем на сенсорные данные, для других, напротив, влияние нисходящих процессов минимально, большую роль играет сенсорная информация [44, 45]. В целом полученные нами результаты подтверждают гетерогенность нарушений прогностических процессов при шизофрении [46].

НР и компонент РЗ во многих работах рассматриваются как отражение реакции на несоответствие ожиданиям [12, 23, 47]. Согласно полученным нами данным, у психически здоровых лиц амплитуда НР увеличивалась в условиях вероятности 80% по сравнению с амплитудой в условиях вероятности 50%, что может характеризовать усиление генерации ошибки прогнозирования при отклонениях в условиях высокой вероятности совпадения стимулов. Амплитуда НР у лиц с шизофренией была ниже, чем в группе контроля, что согласуется с результатами исследований, указывающими на редукцию НР при шизофрении [8, 12, 48]. Наши данные показывают, что наименьшая амплитуда НР при шизофрении наблюдается в лобных и теменных отведениях. Это подтверждается выводами исследований, согласно которым автоматическая реакция на зрительный девиантный стимул модулируется лобно-затылочной сетью и наименьшая амплитуда зрительной НР у лиц с шизофренией обнаруживается в лобных и затылочно-теменных областях [49, 50].

Исходя из результатов, полученных у психически здоровых лиц, можно прийти к заключению, что увеличение вероятности появления стимула приводит к увеличению роли процессов прогнозирования и нисходящих процессов при восприятии и подготовке моторного ответа [4]. При этом не совпадающий с прогнозом стимул приводит к ошибке прогнозирования и является информативным сигналом, на основе которого дальнейшие прогнозы должны быть обновлены [8, 12]. Предполагается, что низкая амплитуда НР при шизофрении связана с тем, что в результате нарушения процессов прогнозирования и оценки вероятностей каждый стимул не является ожидаемым в рамках усвоенной последовательности и вызывает ошибку прогнозирования [4]. Наибольшая редукция амплитуды в лобных и теменных областях может быть проявлением дисфункциональной интеграции мозговых сетей, выражающейся в нарушении нисходящей модуляции префронтальной корой теменно-затылочных областей [51].

Анализ компонента РЗ у психически здоровых лиц выявил увеличение амплитуды на девиантный стимул в условии вероятности совпадения стимулов 80%. В группе лиц с шизофренией наблюдается увеличение амплитуды на девиантный стимул в условии вероятности 50%, притом что в условии вероятности

80% амплитуда на девиантный стимул ниже, что отражает aberrантную оценку вероятностей [52, 53]. Это подтверждает гипотезу о том, что ошибки прогнозирования при шизофрении генерируются на стимулы, которые являются менее значимыми для предсказательных процессов (как, например, стимул, вероятность появления которого равна 50%) и связаны с нарушением способности к идентификации значимых стимулов [49, 54]. Парадигма с использованием подобных девиантных стимулов, имеющих при этом равную вероятность со стандартными, может быть новым подходом для оценки нарушений вероятностного прогнозирования и антиципации при шизофрении.

Ограничения

Результаты исследования невозможно экстраполировать на все случаи шизофрении, поскольку больные, включенные в настоящее исследование, находились вне острого психотического состояния и имели минимальные проявления позитивных симптомов.

Другим ограничением является небольшой объем выборки, что повышает риск ошибок второго рода, а также ограничивает учет внутригрупповой гетерогенности.

Для выделения пиков ССП использовали нестандартные частотные диапазоны при фильтрации, что препятствует сравнению результатов с другими исследованиями. Обусловлено это нашим стремлением получить четкие пики, не зашумленные альфа-активностью, без сильных искажений в амплитуде. Кроме того, показано, что различные фильтры не сильно искажают компонент РЗ [55].

В настоящем исследовании мы не изучали связь нейрофизиологических показателей антиципации с клиническими проявлениями шизофрении и, соответственно, влияние выраженности последних на основной результат исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования указывают на значимые различия в ССП, отражающих процессы антиципации и обработки информации, у психически здоровых лиц и больных шизофренией, что согласуется с имеющимися представлениями о нарушениях процессов построения прогноза и детекции ошибки при шизофрении. У психически здоровых лиц фактор вероятности

ассоциировал с амплитудой УНВ, НР и компонента РЗ. Это свидетельствует об эффективном использовании вероятностной информации для предсказания и подготовки моторного ответа, а также подтверждается в характеристиках саккад. Отсутствие определенного влияния фактора вероятности на амплитуды УНВ, НР и РЗ у лиц с шизофренией подтверждает наличие у таких больных нарушений прогностических процессов.

История публикации

Рукопись поступила: 22.07.2024

Рукопись принята: 28.04.2025

Опубликована онлайн: 22.05.2025

Вклад авторов: Эрнест Рабинович — концептуализация, методология, проведение исследования, формальный анализ, программное обеспечение, визуализация, создание черновика рукописи, создание рукописи и ее редактирование. Клавдия Телешева — методология, проведение исследования, руководство исследованием, создание рукописи и ее редактирование.

Финансирование: Работа финансировалась Минздравом России, государственное задание № 124020800048-9 «Разработка объективных инструментальных методов экспертной оценки способности осознавать юридически значимые ситуации и руководить своими действиями у лиц с психическими расстройствами с выделением клинических, психологических и психофизиологических механизмов дисрегуляции поведения и общественной опасности».

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дополнительная информация

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

Таблица S1: 10.17816/CP15558-145305

Цитировать:

Рабинович Э.И., Телешева К.Ю. Нейрофизиологические особенности антиципации при шизофрении: одномерное исследование связанных с событиями потенциалов мозга // *Consortium PSYCHIATRICUM*. 2025. Т. 6, № 2. CP15558. doi: 10.17816/CP15558

Сведения об авторах

***Эрнест Ильич Рабинович**, младший научный сотрудник лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; аспирант ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; eLibrary SPIN-код: 6985-3007, ORCID: 0009-0001-8300-4095 E-mail: rabinovichernest@gmail.com

Клавдия Юрьевна Телешева, кандидат психологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 1051-8375, ResearcherID: Y-7108-2019, Scopus Author ID: 57160360300, ORCID: 0000-0001-5534-9320

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Kritskaya VP, Meleshko TK. [Patopsihologija shizofrenii]. Moscow: Institut psihologii Rossijskoj akademii nauk; 2015. 392 p. Russian.
2. Samylkin DV, Tkachenko AA. [Concepts of the level violation of regulatory processes in schizophrenia: from probabilistic forecasting to predictive coding]. Rossijskij psichiatricheskij zhurnal. 2020;(5):34–46. Russian. doi: 10.24411/1560-957X-2020-10504
3. Millidge B, Seth A, Buckley CL. Predictive Coding: A Theoretical and Experimental Review [Preprint]. 2021 [cited 2025 March 2]. 56 p. Available from: https://www.researchgate.net/publication/353510198_Predictive_Coding_a_Theoretical_and_Experimental_Review. doi: 10.48550/arXiv.2107.12979
4. Sterzer P, Voss M, Schlagenhauf F, et al. Decision-making in schizophrenia: A predictive-coding perspective. Neuroimage. 2019;190:133–143. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.05.074
5. Friston K. A theory of cortical responses. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2005;360(1456):815–836. doi: 10.1098/rstb.2005.1622
6. Friston K. The free-energy principle: a unified brain theory? Nat Rev Neurosci. 2010;11(2):127–138. doi: 10.1038/nrn2787
7. Ficco L, Mancuso L, Manuella J, et al. Disentangling predictive processing in the brain: a meta-analytic study in favour of a predictive network. Sci Rep. 2021;11(1):16258. doi: 10.1038/s41598-021-95603-5
8. Liddle PF, Liddle EB. Imprecise Predictive Coding Is at the Core of Classical Schizophrenia. Front Hum Neurosci. 2022;16:818711. doi: 10.3389/fnhum.2022.818711
9. Näätänen R, Gaillard AW, Mäntysalo S. Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. Acta Psychol (Amst). 1978;42(4):313–329. doi: 10.1016/0001-6918(78)90006-9
10. Fitzgerald K, Todd J. Making Sense of Mismatch Negativity. Front Psychiatry. 2020;11:468. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00468
11. Avissar M, Xie S, Vail B, et al. Meta-analysis of mismatch negativity to simple versus complex deviants in schizophrenia. Schizophr Res. 2018;191:25–34. doi: 10.1016/j.schres.2017.07.009
12. Fong CY, Law WHC, Uka T, et al. Auditory Mismatch Negativity Under Predictive Coding Framework and Its Role in Psychotic Disorders. Front Psychiatry. 2020;11:557932. doi: 10.3389/fpsyt.2020.557932
13. Justen C, Herbert C. The spatio-temporal dynamics of deviance and target detection in the passive and active auditory oddball paradigm: a sLORETA study. BMC Neurosci. 2018;19(1):25. doi: 10.1186/s12868-018-0422-3
14. Kompus K, Volehaugen V, Todd J, et al. Hierarchical modulation of auditory prediction error signaling is independent of attention. Cogn Neurosci. 2020;11(3):132–142. doi: 10.1080/17588928.2019.1648404
15. Paavilainen P, Ilola M. Effects of attention on the processing of physical and abstract auditory regularities: An exploratory MMN study. Heliyon. 2024;10(12):e33182. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e33182
16. Hesse PN, Schmitt C, Klingenhoefer S, et al. Preattentive Processing of Numerical Visual Information. Front Hum Neurosci. 2017;11:70. doi: 10.3389/fnhum.2017.00070
17. Garrido MI, Kilner JM, Stephan KE, et al. The mismatch negativity: a review of underlying mechanisms. Clin Neurophysiol. 2009;120(3):453–463. doi: 10.1016/j.clinph.2008.11.029
18. Coy N, Bendixen A, Grimm S, et al. Conditional deviant repetition in the oddball paradigm modulates processing at the level of P3a but not MMN. Psychophysiology. 2024;61(6):e14545. doi: 10.1111/psyp.14545
19. Grundei M, Schröder P, Gijzen S, et al. EEG mismatch responses in a multimodal roving stimulus paradigm provide evidence for probabilistic inference across audition, somatosensation, and vision. Hum Brain Mapp. 2023;44(9):3644–3668. doi: 10.1002/hbm.26303
20. Mazer P, Carneiro F, Domingo J, et al. Systematic review and meta-analysis of the visual mismatch negativity in schizophrenia. Eur J Neurosci. 2024;59(11):2863–2874. doi: 10.1111/ejn.16355
21. Hamilton HK, Mathalon DH, Ford JM. P300 in schizophrenia: Then and now. Biol Psychol. 2024;187:108757. doi: 10.1016/j.biopsycho.2024.108757
22. Liaukovich K, Ukraintseva Y, Martynova O. Implicit auditory perception of local and global irregularities in passive listening condition. Neuropsychologia. 2022;165:108129. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2021.108129
23. Walter WG, Cooper R, Aldridge VJ, et al. Contingent negative variation: an electric sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain. Nature. 1964;203:380–384. doi: 10.1038/203380a0
24. Chennu S, Noreika V, Gueorguiev D, et al. Expectation and attention in hierarchical auditory prediction. J Neurosci. 2013;33(27):11194–11205. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0114-13.2013
25. Kononowicz TW, Penney TB. The contingent negative variation (CNV): Timing isn't everything. Current Opinion in Behavioral Sciences. 2016;8:231–237. doi: 10.1016/j.cobeha.2016.02.022
26. Arjona A, Gómez CM. Sequential Effects in the Central Cue Posner Paradigm: On-line Bayesian Learning. In: Cognitive Electrophysiology of Attention. Cambridge: Academic Press; 2014. p. 45–57. doi: 10.1016/B978-0-12-398451-7.00004-X

27. Gómez CM, Arjona A, Donnarumma F, et al. Tracking the Time Course of Bayesian Inference With Event-Related Potentials: A Study Using the Central Cue Posner Paradigm. *Front Psychol.* 2019;10:1424. doi: 10.3389/fpsyg.2019.01424
28. Kirenskaya AV, Tkachenko AA, Novototsky-Vlasov VY. The Study of the Antisaccade Performance and Contingent Negative Variation Characteristics in First-Episode and Chronic Schizophrenia Patients. *Span J Psychol.* 2017;20:E55. doi: 10.1017/sjp.2017.40
29. Akgül Ö, Fide E, Özel F, et al. Early and late contingent negative variation (CNV) reflect different aspects of deficits in schizophrenia. *Eur J Neurosci.* 2024;59(11):2875–2889. doi: 10.1111/ejn.16340
30. Osborne KJ, Kraus B, Lam PH, et al. Contingent Negative Variation Blunting and Psychomotor Dysfunction in Schizophrenia: A Systematic Review. *Schizophr Bull.* 2020;46(5):1144–1154. doi: 10.1093/schbul/sbaa043
31. Ford JM, Mathalon DH. Anticipating the future: automatic prediction failures in schizophrenia. *Int J Psychophysiol.* 2012;83(2):232–239. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2011.09.004
32. Posner MI. Orienting of attention: Then and now. *Q J Exp Psychol (Hove).* 2016;69(10):1864–1875. doi: 10.1080/17470218.2014.937446
33. Arjona A, Rodríguez E, Morales M, et al. The influence of the global/local probability effect on the neural processing of cues and targets. A functional systems approach. *Int J Psychophysiol.* 2018;134:52–61. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2018.10.005
34. Arjona A, Escudero M, Gómez CM. Cue validity probability influences neural processing of targets. *Biol Psychol.* 2016;119:171–183. doi: 10.1016/j.biopsycho.2016.07.001
35. Telesheva KYu, Rabinovich EI. [Developing a psychophysiological method to examine violations of predictive coding processes]. *Psihologija. Psihofiziologija.* 2024;17(3):114–126. Russian. doi: 10.14529/jpps240310
36. Cohen J, Polich J. On the number of trials needed for P300. *Int J Psychophysiol.* 1997;25(3):249–255. doi: 10.1016/s0167-8760(96)00743-x
37. Ruchkin DS, Sutton S, Mahaffey D, et al. Terminal CNV in the absence of motor response. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1986;63(5):445–463. doi: 10.1016/0013-4694(86)90127-6
38. Gramfort A, Luessi M, Larson E, et al. MEG and EEG data analysis with MNE-Python. *Front Neurosci.* 2013;7:267. doi: 10.3389/fnins.2013.00267
39. Myles JB, Rossell SL, Phillipou A, et al. Insights to the schizophrenia continuum: A systematic review of saccadic eye movements in schizotypy and biological relatives of schizophrenia patients. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;72:278–300. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.10.034
40. Baran B, Karahanoğlu FI, Agam Y, et al. Failure to mobilize cognitive control for challenging tasks correlates with symptom severity in schizophrenia. *Neuroimage Clin.* 2016;12:887–893. doi: 10.1016/j.nicl.2016.10.020
41. Brunia CH. Neural aspects of anticipatory behavior. *Acta Psychol (Amst).* 1999;101(2–3):213–242. doi: 10.1016/s0001-6918(99)00006-2
42. Mento G. The passive CNV: carving out the contribution of task-related processes to expectancy. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:827. doi: 10.3389/fnhum.2013.00827
43. Coull JT. Neural correlates of attention and arousal: insights from electrophysiology, functional neuroimaging and psychopharmacology. *Prog Neurobiol.* 1998;55(4):343–361. doi: 10.1016/s0301-0082(98)00011-2
44. Corlett PR, Horga G, Fletcher PC, et al. Hallucinations and Strong Priors. *Trends Cogn Sci.* 2019;23(2):114–127. doi: 10.1016/j.tics.2018.12.001
45. Weinhhammer V, Röd L, Eckert AL, et al. Psychotic Experiences in Schizophrenia and Sensitivity to Sensory Evidence. *Schizophr Bull.* 2020;46(4):927–936. doi: 10.1093/schbul/sbaa003
46. Voineskos AN, Jacobs GR, Ameis SH. Neuroimaging Heterogeneity in Psychosis: Neurobiological Underpinnings and Opportunities for Prognostic and Therapeutic Innovation. *Biol Psychiatry.* 2020;88(1):95–102. doi: 10.1016/j.biopsycho.2019.09.004
47. Muñoz-Caracuel M, Muñoz V, Ruiz-Martínez FJ, et al. Systemic neurophysiological signals of auditory predictive coding. *Psychophysiology.* 2024;61(6):e14544. doi: 10.1111/psyp.14544
48. Hauke DJ, Charlton CE, Schmidt A, et al. Aberrant Hierarchical Prediction Errors Are Associated With Transition to Psychosis: A Computational Single-Trial Analysis of the Mismatch Negativity. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2023;8(12):1176–1185. doi: 10.1016/j.bpsc.2023.07.011
49. Kremláček J, Kreegipuu K, Tales A, et al. Visual mismatch negativity (vMMN): A review and meta-analysis of studies in psychiatric and neurological disorders. *Cortex.* 2016;80:76–112. doi: 10.1016/j.cortex.2016.03.017
50. Tse CY, Shum YH, Xiao XZ, et al. Fronto-occipital mismatch responses in pre-attentive detection of visual changes: Implication on a generic brain network underlying Mismatch Negativity (MMN). *Neuroimage.* 2021;244:118633. doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.118633
51. Barbalat G, Franck N. Dysfunctional connectivity in posterior brain regions involved in cognitive control in schizophrenia: A preliminary fMRI study. *J Clin Neurosci.* 2020;78:317–322. doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.089
52. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2003;160(1):13–23. doi: 10.1176/appi.ajp.160.1.13
53. Kowalski J, Aleksandrowicz A, Dąbkowska M, et al. Neural Correlates of Aberrant Salience and Source Monitoring in Schizophrenia and At-Risk Mental States — A Systematic Review of fMRI Studies. *J Clin Med.* 2021;10(18):4126. doi: 10.3390/jcm10184126
54. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol.* 2007;118(10):2128–2148. doi: 10.1016/j.clinph.2007.04.019
55. Bougrain L, Saavedra C, Ranta R. Finally, what is the best filter for P300 detection? In: TOBI Workshop III — Tools for Brain-Computer Interaction. Würzburg; 2012 [cited 2025 March 2]. [2] p. Available from: https://www.academia.edu/66432269/Finally_what_is_the_best_filter_for_P300_detection

Русскоязычная адаптация «Опросника мотивов суицидальных попыток» на клинической выборке подростков

Russian version of the Inventory of motivations for suicide attempts: validation in a clinical sample of adolescents

doi: 10.17816/CP15597

Оригинальное исследование

Natalia Polskaya¹, Anna Basova^{1,2},
Anna Razvaliaeva³, Yulia Severina^{1,2}

¹Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents named after G.E. Sukhareva, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³Institute of Psychology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Наталия Польская¹, Анна Басова^{1,2},
Анна Разваляева³, Юлия Северина^{1,2}

¹ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

³ФГБУН «Институт психологии Российской академии наук», Москва, Россия

ABSTRACT

BACKGROUND: Understanding the motives for suicide attempts is a necessary condition of suicide risk assessment in adolescents. However, there is a lack of measures in Russian that assess these motives, particularly, in adolescent populations. The Inventory of Motivations for Suicide Attempts (IMSA) measures a variety of theoretically grounded intrapersonal and interpersonal motives and can be used in adolescent samples.

AIM: To validate the Russian version of the IMSA in a clinical sample of adolescents with suicidal behavior.

METHODS: The Russian-language adaptation of the IMSA was conducted on a clinical sample of 522 inpatient adolescents 12–17 years old ($M=14.51\pm1.52$), including 425 girls and 97 boys. All the adolescents were hospitalized in a psychiatric hospital due to a suicide attempt, suicidal intentions, or a history of suicide attempts. To test the convergent and discriminative validity of the Russian version of the Interpersonal Needs Questionnaire, the Interpersonal Sensitivity Measure and Self-Concept Clarity Scale were used.

RESULTS: Confirmatory factor analysis showed that the original 10-factor structure did not have a good fit. After modifications and removal of 12 items an 8-factor structure emerged, which had the following scales: Hopelessness, Psychache, Escape, Burdensomeness, Low belongingness, Fearlessness, Problem-solving, Interpersonal motivations. A generalizing Intrapersonal motivations scale was also defined. The fit measures for the final model were as follows: $\chi^2(df)=1,757.23(808)$; CFI=0.911; RMSEA=0.053 ($p=0.087$); SRMR=0.058. All the scales in the Russian version of the IMSA displayed satisfactory internal (above 0.8 except for Problem-solving) and retest reliability (above 0.6 except for Interpersonal motivations) and statistically significant positive correlations with scales from the Interpersonal Needs Questionnaire and Interpersonal Sensitivity Measure and negative correlations with Self-Concept Clarity Scale.

CONCLUSION: The IMSA displayed satisfactory psychometric properties in a Russian adolescent inpatient sample and can be used to differentiate between the motives for suicide attempts in adolescents.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Понимание мотивов суицидальных попыток является необходимым условием оценки суицидального риска у подростков. Однако русскоязычных опросников, предназначенных для изучения суицидальной мотивации, недостаточно, особенно разработанных для подросткового возраста. «Опросник мотивов суицидальных попыток» (The Inventory of Motivations for Suicide Attempts, IMSA) предназначен для измерения внутриличностных и межличностных мотивов суицидальных попыток и может быть использован в исследованиях с участием подростков.

ЦЕЛЬ: Провести психометрическую проверку русскоязычной версии «Опросника мотивов суицидальных попыток» на клинической выборке подростков с суицидальным поведением.

МЕТОДЫ: Русскоязычная адаптация «Опросника мотивов суицидальных попыток» была выполнена на клинической выборке, состоящей из 522 подростков (425 девочек и 97 мальчиков) в возрасте 12–17 лет ($M=14,51 \pm 1,52$). Все подростки были госпитализированы в психиатрический стационар в связи с совершенной суицидальной попыткой, суицидальным намерением или имели суицидальные попытки в анамнезе. Для проверки конвергентной и дискриминантной валидности использовались русскоязычные версии «Опросника межличностных потребностей», «Опросника межличностной чувствительности» и «Шкалы ясности Я-концепции».

РЕЗУЛЬТАТЫ: Конфирматорный факторный анализ показал, что оригинальная 10-факторная модель не соответствовала эмпирическим данным. В результате модификаций и удаления 12 пунктов была выделена 8-факторная модель со шкалами «Безнадежность», «Душевная боль», «Бегство», «Восприятие себя как обузы», «Чувство брошенности», «Бесстрашие», «Решение проблем», «Межличностные мотивы». Также была выделена обобщающая шкала — «Внутриличностные мотивы». Индексы пригодности модели: $\chi^2(df)=1757,23(808)$; CFI=0,911; RMSEA=0,053 ($p=0,087$); SRMR=0,058. Все шкалы русскоязычной версии опросника продемонстрировали приемлемые показатели внутренней (выше 0,8, кроме шкалы «Решение проблем») и ретестовой (выше 0,6, кроме шкалы «Межличностные мотивы») надежности, а также статистически значимые положительные связи со шкалами «Опросника межличностных потребностей», «Опросника межличностной чувствительности» и отрицательные — со «Шкалой ясности Я-концепции».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: «Опросник мотивов суицидальных попыток» продемонстрировал приемлемые психометрические характеристики на клинической выборке российских подростков и может использоваться для дифференцированной оценки мотивов суицидальных попыток в подростковом возрасте.

Keywords: *suicidal behavior; adolescents; The Inventory of Motivations for Suicide Attempts; validity*

Ключевые слова: *суицидальное поведение; подростки; «Опросник мотивов суицидальных попыток»; адаптация опросника*

ВВЕДЕНИЕ

Во многих странах самоубийство является одной из наиболее частых причин смерти, а риск возникновения суицидальных мыслей резко возрастает в подростковом и молодом возрасте [1], притом что вероятность самоубийства в 15–19 лет выше,

чем в 10–14 лет [2]. В большинстве случаев суицидальная попытка представляет собой результат достаточно длительного суицидального процесса, вмешательство в который на любом этапе может предотвратить самоубийство [3, 4]. В связи с этим важно понимать и уметь выявлять причины суицидального

поведения, которые могут быть обусловлены высокой интенсивностью душевной боли [5, 6] и безнадежности [7], нарушенной принадлежностью [8], чувствами поражения и ловушки [9].

Ряд методик, оценивающих причины суицидального поведения, получили широкую известность и адаптированы на русский язык. Это «Шкала душевной боли» (The Psychache Scale) Р. Холдена, позволяющая оценить интенсивность этой боли [10]; «Шкала безнадежности А. Бека» (Beck Hopelessness Scale), выявляющая выраженность негативных ожиданий человека в отношении своей жизни и самого себя [10]. Данные, полученные с помощью этих шкал, могут быть использованы для определения суицидального риска: чем выше интенсивность душевной боли или безнадежности, тем выше риск [10]. Также на русский язык адаптированы «Опросник межличностных потребностей» (Interpersonal Needs Questionnaire), предназначенный для определения таких параметров суицидального риска, как чувство брошенности и восприятие себя как обузы [11], и «Опросник причин для жизни» (Reasons for Living Inventory) М. Линехан, направленный на оценку факторов, препятствующих совершению суицидальной попытки [12]. Однако эти методики ориентированы на взрослых (лишь в некоторых случаях в выборку были включены 16–17-летние подростки [10]), что ставит под вопрос возможность их использования в младшем и среднем подростковом возрасте. Также следует учитывать, что формулировки некоторых вопросов, вошедших в опросники суицидального риска, обращены к жизненному опыту взрослого, психологически зрелого человека, но не ребенка. Русскоязычных методик, разработанных для подростков и сфокусированных на выявлении мотивационных характеристик суицидального поведения, нам обнаружить не удалось, за исключением шкал, оценивающих отдельные эмоциональные состояния (например, детский вариант шкалы «Безнадежность» [13]).

Исходя из этого, научный и практический интерес представляет «Опросник мотивов суицидальных попыток» (The Inventory of Motivations for Suicide Attempts, IMSA), валидизированный не только на взрослой, но и на подростковой выборке. Методика была разработана в 2013 г. А. Мэй и Э. Клонским в рамках синтеза теоретических представлений о причинах суицидального поведения [8, 14, 15], позднее обобщенных

авторами в трехступенчатой теории самоубийства [16, 17]. Согласно этой теории, 1) суицидальные мысли возникают вследствие сочетания душевной боли и безнадежности; 2) нарушенная связь с другими людьми способствует усилению суицидальных мыслей; 3) переход от суицидальных мыслей к суицидальной попытке происходит вследствие приобретенной способности к самоубийству, которая определяется доступностью средств самоубийства и индивидуальными особенностями развития [17].

IMSA представляет собой шкалу самоотчета с выбором ответов по шкале Ликерта: от 0 («совсем не важно») до 4 («самое важное»). Первоначально опросник был апробирован на взрослой выборке [18]. На основе предыдущих исследований и теорий суицидального поведения авторы выделили 10 шкал суицидальной мотивации: «Безнадежность», «Душевная боль», «Бегство», «Восприятие себя как обузы», «Чувство брошенности», «Бесстрашие» (отсутствие страха смерти), «Поиск помощи», «Межличностное влияние», «Решение проблем», «Импульсивность». Каждая шкала объединяет 5 вопросов, характеризующих один из возможных мотивов самоубийства. Кроме того, авторы включили 4 дополнительных вопроса, которые не вошли ни в одну из шкал, но были оставлены как клинически важные. Эти вопросы касались желания умереть, чувства унижения, переживания тяжести сложившихся обстоятельств, одиночества. Таким образом, оригинальная версия IMSA состоит из 54 пунктов и включает 10 содержательных шкал [18]. Хотя авторы оригинальной методики не проверяли данную факторную структуру, они провели факторный анализ по 10 шкалам «первого порядка», на основании чего было выделено 2 фактора «высшего порядка» — внутриличностные и межличностные мотивы суицидальной попытки [18, 19]. В более поздних версиях авторы перешли к терминам «внутренние» (internal) и «коммуникативные» (communication) мотивы [19, 20].

В 2016 г. были опубликованы результаты проверки психометрических характеристик IMSA на клинической выборке подростков, совершивших суицидальную попытку [19]. Версии опросника для взрослых и подростков были идентичны. Суицидальная попытка определялась как «самоповреждающее, потенциально опасное поведение с несмертельным исходом, в отношении которого имеются свидетельства

(прямые или косвенные) намерения умереть» [21]. В выборку вошли 52 подростка (85% женского пола) в возрасте от 12 до 17 лет. Большинство из них (67%) отметили только одну попытку самоубийства. В данном случае шкала «Решение проблем» была исключена авторами из факторного анализа по причине невысокой согласованности пунктов (альфа Кронбаха 0,65). На основе факторного анализа также была выделена двухфакторная структура, эквивалентная структуре, полученной на взрослой выборке. Внутрилиchnостный фактор объединил шкалы «Безнадежность», «Душевная боль», «Бегство», «Восприятие себя как обузы», «Чувство брошенности» (нарушенной принадлежности) и «Бесстрашие». В коммуникативный/межличностный фактор вошли шкалы «Межличностное влияние» и «Поиск помощи». Шкала «Импульсивность» не вошла ни в один из факторов и была сохранена как независимая шкала [19]. В качестве ключевых мотивов суицидальных попыток у подростков выступили душевная боль, безнадежность и бегство [19].

Как на взрослой, так и на подростковой выборках были установлены связи между намерением умереть и внутрилиchnостными мотивами суицидальной попытки, тогда как межличностные мотивы показали меньшую связь с намерением умереть и большую — с вероятностью спасения [18, 19].

Нами была обнаружена только одна адаптация данной методики — персидская версия IMSA, состоящая из 43 пунктов и 9 шкал («Безнадежность», «Душевная боль», «Бегство», «Восприятие себя как обузы», «Чувство брошенности», «Бесстрашие», «Поиск помощи», «Межличностное влияние» и «Импульсивность») [22]. На русский язык IMSA не адаптировался.

Цель исследования — провести психометрическую проверку русскоязычной версии «Опросника мотивов суицидальных попыток» (IMSA) на клинической выборке подростков с суицидальным поведением.

МЕТОДЫ

Процедура и выборка

Членами исследовательской группы, владеющими англоязычной профессиональной лексикой, был выполнен прямой перевод IMSA на русский язык. Обратный перевод на английский язык осуществила клинический психолог с дополнительным филологическим образованием. Согласование окончательного текста

опросника проходило в формате обсуждения всеми членами исследовательской группы с учетом лингвистической точности, психологической ясности и культурного соответствия формулировок пунктов.

Разрешение на русскоязычную адаптацию IMSA было получено от одного из авторов — Э. Клонского.

Исследование проводилось на базе кризисного отделения ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва) в период с ноября 2023 г. по апрель 2024 г. В выборку были включены все пациенты, соответствующие критериям отбора.

Критерии включения в выборку: подростки в возрасте 12–17 лет, госпитализированные в связи с суицидальной попыткой с клинически подтвержденным суицидальным намерением или госпитализированные по другим причинам, но имеющие суицидальную попытку в анамнезе; без снижения интеллекта; без нарушений критичности и целенаправленности мышления.

Критерии невключения: нарушения критичности и целенаправленности мышления; снижение интеллекта; наличие только несуйцидальных самоповреждений, без суицидальных намерений или попыток.

Критерии исключения: неполное или некорректное заполнение IMSA — неточная (указывался только год или месяц) или давняя (ранее 2023 г.) дата суицидальной попытки при ответе на вопрос «Когда была совершена последняя суицидальная попытка?»; отрицательный ответ на все вопросы о мотивах ее совершения.

Опрос проводился индивидуально или в небольших группах по 2–3 человека. Каждый подросток получал комплект из 4 методик, которые заполнял самостоятельно в присутствии врача-ординатора. В среднем заполнение методик занимало 30 минут.

Анализ статистической мощности был выполнен с помощью пакета *semPower* [23]. Рассчитывался достаточный размер выборки для правильного определения статистической значимости корня среднеквадратической ошибки аппроксимации ($\text{root mean square error of approximation, RMSEA}$) $\leq 0,05$ (сила эффекта — 0,80). Были проверены следующие модели: модель с 10 факторами, измеряющими мотивацию, и 1 фактором, включающим 4 клинически значимых элемента; модель с 10 факторами без клинически

значимых элементов; модель с 2 факторами более высокого порядка (внутриличностные и межличностные мотивации) [18, 19]. Предполагалось, что все факторы внутри каждой модели коррелировали между собой. Количество степеней свободы рассчитывалось по формуле:

$$\frac{1}{2} (p \cdot (p + 1)) - k,$$

где p — количество наблюдаемых переменных (пунктов IMSA), а k — количество измеряемых параметров в модели (free parameters), состоящее из количества факторных нагрузок для наблюдаемых переменных минус количество латентных переменных (поскольку первая факторная нагрузка в каждом факторе приравнивалась к 1 и не измерялась), остаточных членов для наблюдаемых переменных (error variance), дисперсий (variance) для латентных переменных и ковариаций между ними [24].

Анализ показал, что 42 наблюдения было достаточно для отклонения модели с 11 факторами (1322 степени свободы), 19 наблюдений — для отклонения модели с 10 факторами (1130 степеней свободы), 23 наблюдения — для отклонения модели с 2 факторами (739 степеней свободы). Однако это количество значительно меньше, чем рекомендуемый размер выборки для проведения структурного моделирования, особенно для сложных моделей с более чем 7 конструктами (рекомендуемый размер — 500) [24], и для применения методов, учитывающих отклонение ответов от нормального распределения (рекомендуемый размер >250 для метода максимального правдоподобия с устойчивыми статистиками (maximum likelihood with robust estimates, MLM), 200–500 — для метода диагонально-взвешенных минимальных квадратов (diagonally weighted least squares, DWLS)) [25]. Таким образом, при наборе выборки мы ориентировались на количество респондентов более 500.

Всего в исследовании приняли участие 615 подростков (500 девочек, 115 мальчиков) в возрасте 12–17 лет, которые были госпитализированы в связи с недавно совершенной суицидальной попыткой или намерением ее совершить либо госпитализированы по другим причинам, но имели суицидальную попытку в анамнезе. Для проверки ретестовой надежности опросника респонденты, продолжавшие

стационарное лечение ($n=131$), через 10–15 дней после участия в основном тестировании повторно заполнили IMSA.

При обработке данных были исключены ответы 87 респондентов, не указавших дату суицидальной попытки, что являлось условием заполнения методики, а также указавших неопределенную дату (например, только год) или дату ранее 2023 г. (это было сделано с целью снижения ошибок при припоминании). Также были исключены 6 респондентов, выбравших по всем пунктам IMSA только один вариант ответа («совсем не важно»). В итоговый анализ были включены 522 респондента.

Методики

«Опросник мотивов суицидальных попыток» (IMSA) предназначен для самостоятельного заполнения и в оригинальной версии включает 54 вопроса, на основе которых могут быть выделены шкалы внутриличностных и межличностных мотивов суицидальных попыток [18, 19]. Заполнение опросника предварялось развернутой инструкцией (см. Приложение 1). Подросток выбирал по каждому пункту ответ, наиболее соответствующий фразе «Я совершил попытку самоубийства, потому что я...». Индивидуальная значимость каждой из причин определялась в соответствии со шкалой: 0 — «совсем не важно»; 1 — «отчасти важно»; 2 — «важно»; 3 — «очень важно»; 4 — «самое важное».

Для проверки конвергентной и дискриминантной валидности IMSA использовались три методики.

«Опросник межличностных потребностей» состоит из 12 пунктов и позволяет выделить 2 шкалы, которые в межличностной теории суицидального поведения Джойнера связываются с риском суицида: «Восприятие себя как обузы» ($\alpha=0,94^1$) и «Чувство брошенности» ($\alpha=0,85$) [11].

«Опросник межличностной чувствительности» является русскоязычной версией одноименного опросника П. Бойса и Г. Паркера [26]. Данный опросник включает 22 пункта и позволяет выделить 3 шкалы: «Страх отвержения» ($\alpha=0,83$), «Беспокойство в межличностных отношениях» ($\alpha=0,79$), «Зависимость от оценок окружающих» ($\alpha=0,88$). Также может быть подсчитан общий балл по межличностной

¹ Здесь и ниже показаны внутренние коэффициенты согласованности (альфа Кронбаха) в текущей выборке.

чувствительности путем суммирования трех шкал ($\alpha=0,92$) [27]. Межличностная чувствительность — предиктор депрессии, несуицидальных самоповреждений и суицидального поведения [26, 28].

«Шкала ясности Я-концепции» [29] включает 12 пунктов и является однофакторной ($\alpha=0,78$). Ясность Я-концепции отражает целостность и отчетливость представлений личности о себе и соотносится с психологическим благополучием и психическим здоровьем, тогда как слабость внутренней согласованности и хронологической устойчивости Я-концепции ассоциирована с рисками суицида и психопатологии [29, 30].

Статистический анализ

Анализ данных осуществлялся с помощью языка R 4.2.3² с использованием пакетов psych 2.4.3³, lavaan 0.6-17 [31], semTools 0.5-6⁴. Проводились следующие типы анализа: проверка соответствия нормальному распределению, конфирматорный факторный анализ (КФА), корреляционный анализ, групповые сравнения с помощью непараметрических критериев.

Проверка соответствия нормальному распределению выполнялась для ответов на пункты IMSA. Использовался критерий Колмогорова–Смирнова и тест Харке–Бера для проверки асимметрии и эксцесса (при нормальном распределении асимметрия считается близкой к 0, а эксцесс — около 3) [32]. Многомерная нормальность, соответствие которой обуславливает выбор метода КФА [33], проверялась с помощью критерия многомерной нормальности Мардиа [32]. Статистическая значимость этих критериев (на уровне $\alpha<0,05$) указывает на отклонения ответов по пункту опросника от нормального распределения.

КФА проводился для определения структуры IMSA. Использовался метод максимального правдоподобия с устойчивыми статистиками (MLM). Выбор данного метода был обусловлен отклоняющимся от нормального распределением ответов [31, 33].

Отправной точкой для проведения КФА стали 3 модели авторов оригинального опросника: одна из них

включала 54 пункта и 11 факторов (10 шкал, изменяющих мотивацию, и шкала с 4 дополнительными пунктами), вторая — 50 пунктов и 10 факторов, третья — 40 пунктов и 2 фактора [18, 19]. Мы сохранили фактор «Решение проблем» в отличие от авторов оригинальной методики, исключивших его, чтобы проверить факторную структуру в том виде, в каком она была предложена А. Мэй и Э. Клонским на основании теоретических представлений о мотивах суицидальной попытки [18].

Использовались следующие показатели удовлетворительного (в скобках — хорошего) соответствия модели эмпирическим данным: $\chi^2/df<3$ (2); сравнительный индекс соответствия (comparative fit index, CFI) $>0,90$ (0,95); RMSEA $<0,08$ (0,05) и $pclose>0,05$; стандартизированный корень среднеквадратичного остатка (standardized root mean square residual, SRMR) $<0,08$. Также рассчитывались информационные критерии (Akaike information criterion, AIC; Bayesian information criterion, BIC), уменьшение значений которых показывает на улучшение соответствия модели данным⁵ [34].

Для дальнейшего улучшения моделей: 1) исключались пункты с факторными нагрузками меньше 0,4 [24]; 2) использовались предложения функции modIndices, высчитывающей возможные способы улучшения хи-квадрата структурных моделей [31]. В последнем случае модель изменялась следующими способами. Пункты перемещались в другие факторы, которым они лучше соответствовали. Также вводились ковариации между остаточными членами (необъясненной дисперсией) пунктов с содержательно близкими формулировками. Использовались только такие предложения, которые были осмыслены в рамках адаптации опросника.

Внутренняя надежность модифицированных в результате КФА шкал IMSA проверялась с помощью показателей альфа Кронбаха и омега Макдональда и считалась удовлетворительной при значениях выше 0,7 [24, 35]. Использование второго показателя приобретает значение в контексте факторных

² R Core Team. R: A language and environment for statistical computing [Internet]. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2023 [cited 2024 Dec 28]. Доступно по ссылке: <https://www.R-project.org>

³ Revelle W. Procedures for Psychological, Psychometric, and Personality Research [Internet]. R package version 2.4.6. Evanston: Northwestern University; 2024 [cited 2024 Sept 1]. Доступно по ссылке: <https://CRAN.R-project.org/package=psych>

⁴ Jorgensen TD, Pornprasertmanit S, Schoemann AM, et al. semTools: Useful tools for structural equation modeling [Internet]. R package version 0.5-6. 2022 [cited 2024 Sept 1]. Доступно по ссылке: <https://CRAN.R-project.org/package=semTools>

⁵ Kenny DA. Measuring Model Fit [Internet]. 2024 [cited 2024 Sept 1]. Доступно по ссылке: <https://davidakenny.net/cm/fit.htm>

структур, нарушающих принцип т-эквивалентности, когда факторные нагрузки пунктов в шкале различаются, а также в случаях, когда шкала содержит в себе другие шкалы (факторная структура является иерархической). Для обычных шкал, включающих пункты опросника, рассчитывается общая омега (omega total); для иерархических шкал, или шкал второго порядка, включающих в себя другие шкалы, — иерархическая омега (omega hierarchical) [35].

С целью оценки ретестовой надежности (устойчивости опросника к разным условиям измерения), конвергентной и дискриминантной валидности (отражающих в первом случае наличие связей с теоретически близкими конструктами, а во втором случае — отсутствие связей при измерении теоретически независимых конструктов) использовался коэффициент корреляции Спирмена. Этот коэффициент также применялся для установления связей шкал IMSA с возрастом.

Чтобы выявить специфику мотивов суицидальных попыток, выделенных на основе IMSA, в зависимости от пола, диагноза и типа суицидального поведения, использовались непараметрические критерии (Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса). Были определены следующие групповые переменные: пол (2 группы — мужской или женский), тип суицидального поведения (2 группы — попытка или намерение), тип диагностической категории по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) (3 группы — депрессивный эпизод, смешанные расстройства поведения и эмоций, реакция на сильный стресс и нарушения адаптации). Критерий Манна-Уитни для независимых выборок применялся при сравнении двух групп, критерий Краскела-Уоллиса — при сравнении трех групп (в случае статистической значимости критерия использовался тест Данна — попарные сравнения групп между собой).

Для выявления предпочтений того или иного суицидального мотива проводились внутригрупповые сравнения с помощью критерия Вилкоксона для связанных выборок. Целью данного анализа стало определение «иерархии» мотивов в выборке.

В корреляционном анализе и всех типах сравнения групп (внутри- и межгрупповых) применялись поправки Холма-Бонферрони на множественную проверку гипотез. Альфа-уровень для всех типов анализа — 0,05.

Этическая экспертиза

Программа исследования была одобрена на заседании Локального этического комитета ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой Департамента здравоохранения города Москвы» (протокол № 3/2022 от 20 октября 2022 г.). Участие в опросе предварялось информированным согласием: письменным — от законных представителей или самого подростка старше 15 лет, устным — от подростка непосредственно перед заполнением методик. Все данные, полученные в ходе исследования, использовались в обезличенной форме.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки

Проверка психометрических характеристик IMSA была проведена с участием 522 подростков (425 девочек и 97 мальчиков) в возрасте 12–17 лет ($M=14,51\pm 1,52$). Все они проживают в Российской Федерации, 516 (98,9%) человек — в Москве. Почти все подростки (511 человек, 97,9%) указали, что являются русскими; 11 подростков, отметивших другие национальности, владеют русским языком как основным языком общения и обучения. Большинство (476 человек, 91,1%) обучаются в общеобразовательной школе, 29 (5,6%) подростков — в колледже, 4 (0,8%) человека обучаются на дому, 2 (0,4%) — студенты вуза, 11 (2,1%) подростков на момент госпитализации нигде не учились. Преобладающая часть (507 человек, 97,1%) подростков проживает с родителями, 4 (0,8%) человека указали, что живут с другими родственниками, 11 (2,1%) человек отметили, что проживают вне семьи.

Клинические характеристики выборки представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у большинства подростков диагностированы аффективные расстройства, в том числе депрессивный эпизод, смешанные расстройства поведения и эмоций, а также реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации. Во всех случаях ведущим оставался депрессивный синдром. У основной части выборки ($n=406$) причина госпитализации была связана с текущей суицидальной попыткой. Наиболее распространенными способами самоубийства оказались отравления (включая передозировку лекарственными препаратами), порезы (включая удары ножом в тело, нанесенные с суицидальной целью), падение с высоты, прыжки под поезд, автомобиль.

Таблица 1. Клинические характеристики выборки

Параметр	<i>n</i>	%
Госпитализация		
Первичная*	430	82,4
Повторная	92	17,6
Диагноз		
Депрессивный эпизод средней тяжести (F32.1)	230	44,1
Смешанные расстройства поведения и эмоций (F92)	149	28,5
Реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации (F43)	115	22,0
Другие тревожные расстройства (F41)	11	2,1
Биполярное аффективное расстройство (F31)	7	1,3
Рекуррентное депрессивное расстройство (F33)	3	0,6
Обсессивно-компульсивное расстройство (F42)	1	0,2
Другие расстройства** (F98)	6	1,2
Тип суицидального поведения в текущую госпитализацию		
Суицидальные намерения	70	13,4
Суицидальные попытки	406	77,8
Текущие суицидальные мысли (суицидальные попытки в анамнезе)	46	8,8
Способ суицидальной попытки		
Отравление	189	46,6
Порезы и удары ножом	100	24,6
Падение с высоты, прыжки под поезд, автомобиль	86	21,2
Удушение	16	3,9
Утопление	4	1,0
Сочетание нескольких способов	11	2,7

Примечание: *n* — число пациентов. * Первично госпитализированные подростки. ** Другие эмоциональные расстройства и расстройства поведения, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте.

Распределение ответов на пункты «Опросника мотивов суицидальных попыток»

Ответы на пункты IMSA не соответствовали нормальному распределению и многомерному нормальному распределению (критерии Колмогорова–Смирнова и Харке–Бера для всех переменных — $p < 0,001$; критерий Мардиа — 44 140,43, $p < 0,001$; эксцесс — 68,89, $p < 0,001$). Для большей части пунктов асимметрия была положительной (распределение скошено влево); отрицательная асимметрия у пунктов 2, 6, 7, 9, 12, 13, 16, 21, 35, 37, 40, 45–47.

Анализ частот выбора разных вариантов ответа респондентами показал, что в нескольких пунктах преобладали отрицательные ответы («совсем не важно»). Более 50% респондентов отрицательно ответили на пункты: 3 (из шкалы «Бесстрашие» в оригинальной

версии опросника), 10, 19 («Восприятие себя как обузы»), 11, 15, 36, 39, 53 (все пункты из шкалы «Межличностное влияние»), 43 («Поиск помощи»), 33, 42 («Импульсивность»), 20 («Решение проблем»), 23 и 25 (прочие пункты, не вошедшие в шкалы).

Факторная структура «Опросника мотивов суицидальных попыток»

Показатели соответствия моделей эмпирическим данным представлены в табл. 2. Модели 1–3, соответствовавшие авторскому ключу, оказались неудовлетворительными.

Было выявлено, что межличностные факторы из оригинальной версии IMSA («Поиск помощи» и «Межличностное влияние») имели очень высокую корреляцию ($r=0,92$), что привело к решению объединить

Таблица 2. Показатели соответствия моделей эмпирическим данным

№ модели	Описание модели	$\chi^2(df)$	CFI	RMSEA (p_{close})	SRMR	AIC	BIC
1	Оригинальная факторная структура — 2 фактора высшего порядка	3094,39 (739)	0,762	0,087 ($p<0,001$)	0,086	66 917	67 262
2	Оригинальная факторная структура — 10 факторов и 4 дополнительных элемента	3254,33 (1322)	0,850	0,058 ($p<0,001$)	0,072	89 446	90 140
3	Оригинальная факторная структура — 10 факторов без дополнительных элементов	2731,0 (1130)	0,866	0,057 ($p<0,001$)	0,071	82 526	83 144
4	9-факторная структура	2816,51 (1139)	0,860	0,058 ($p<0,001$)	0,077	82 600	83 179
5	9-факторная структура с модификациями	2136,57 (996)	0,902	0,051 ($p=0,207$)	0,063	77 020	77 582
6	9-факторная структура с иерархическим фактором «Внутриличностные мотивы»	2257,01 (1022)	0,894	0,053 ($p=0,054$)	0,068	77 113	77 564
7	8-факторная структура (без шкалы «Импульсивность»)	2328,87 (917)	0,873	0,060 ($p<0,001$)	0,073	73 866	74 368
8	8-факторная структура с модификациями	1656,0 (788)	0,919	0,051 ($p=0,295$)	0,051	68 253	68 743
9	8-факторная структура с иерархическим фактором «Внутриличностные мотивы»	1757,23 (808)	0,911	0,053 ($p=0,087$)	0,058	68 338	68 742

Примечание: AIC (Akaike information criterion) — информационный критерий Акаике; BIC (Bayesian information criterion) — байесовский информационный критерий; CFI (comparative fit index) — сравнительный индекс соответствия; RMSEA (root mean square error of approximation) — среднеквадратическая ошибка аппроксимации; SRMR (standardized root mean square residual) — стандартизированный корень среднеквадратичного остатка.

эти шкалы в одну (модель № 4). В полученной модели у нескольких пунктов (19, 20 и 43) оказались низкие факторные нагрузки, поэтому они были удалены. Дальнейшие модификации модели включили перенос пункта 8 («...не уверен, есть ли хоть кто-то, кому я не безразличен») из шкалы «Межличностные мотивы» (первоначально этот пункт присутствовал в шкале «Поиск помощи») в шкалу «Чувство брошенности», а пункта 40 («...не мог больше выносить свои мысли») из шкалы «Избегание» в шкалу «Душевная боль». Были введены ковариации между остаточными членами пунктов 8 («...не уверен, есть ли хоть кто-то, кому я не безразличен») и 31 («...думал, что меня никто не любит»), 4 («...подумал, что для моей семьи так будет лучше») и 41 («...думал, что это поможет решить некоторые серьезные практические задачи моей семьи/друзей»), что может объясняться близостью формулировок данных пунктов. Полученная модель (№ 5) обладала в целом удовлетворительными показателями соответствия эмпирическим данным. Однако при введении иерархической латентной переменной «Внутриличностные мотивы», объединяющей переменные «Безнадежность», «Душевная боль», «Избегание», «Восприятие себя как обузы», «Чувство

брошенности», «Бесстрашие» и «Решение проблем» (модель № 6), индекс CFI ухудшился до показателя ниже порогового значения.

Далее было решено исключить из модели шкалу «Импульсивность», поскольку она имела наиболее низкий показатель внутренней надежности (альфа Кронбаха — 0,71), а связи со всеми другими шкалами IMSA, кроме шкалы «Межличностные мотивы», оказались меньше 0,2. Кроме того, пункты, входившие в эту шкалу, продемонстрировали невысокие факторные нагрузки (средняя факторная нагрузка по 5 пунктам — 0,58, один пункт имел нагрузку $<0,5$). Модель 8-факторная до модификаций представлена под № 7. Чтобы улучшить ее, проводились те же модификации, что и в модели № 5, а также была добавлена ковариация между остаточными членами пунктов 17 («...думал об этом уже некоторое время и, наконец, решился») и 32 («...давно это обдумывал и, наконец, осуществил»), близких по формулировке. Модель № 8 удовлетворительно соответствовала данным, и это сохранялось при введении иерархического фактора внутриличностных мотивов (модель № 9). В качестве окончательной для дальнейшего анализа была принята модель № 9 (табл. 3).

Таблица 3. Факторные нагрузки пунктов «Опросника мотивов суицидальных попыток» (8-факторная модель с иерархическим фактором «Внутриличностные мотивы» — модель № 9)

Факторы с входящими в них пунктами	Факторная нагрузка
Безнадежность	
2. ...чувствовал, что все безнадежно	0,712
6. ...потерял всякую надежду на то, что в будущем что-то может измениться к лучшему	0,814
37. ...мое будущее казалось мне безнадежным, черным	0,833
44. ...не думал, что что-то может измениться к лучшему, что бы я ни делал	0,765
45. ...чувствовал такую сильную безнадежность, как никогда раньше	0,778
Душевная боль	
7. ...не мог больше выносить все свои эмоции	0,736
9. ...мое душевное состояние было невыносимым	0,759
21. ...мои чувства поглощали меня	0,757
35. ...хотел заглушить душевную боль	0,782
40. ...не мог больше выносить свои мысли	0,813
46. ...не мог больше выносить свою душевную боль	0,882
Бегство	
1. ...неудачник и хотел сбежать от самого себя	0,639
16. ...устал от собственных неудач	0,749
18. ...так сильно себя ненавидел	0,815
47. ...думал о себе так плохо, что смерть казалась облегчением	0,853
Восприятие себя как обузы	
4. ...подумал, что для моей семьи так будет лучше	0,657
14. ...своим существованием я портил окружающим жизнь	0,826
30. ...доставлял слишком много проблем окружающим	0,846
34. ...не хотел быть обузой для окружающих	0,775
50. ...только истощал своих близких	0,700
Чувство брошенности	
8. ...не уверен, есть ли хоть кто-то, кому я не безразличен	0,597
10. ...не принадлежал ни к одному сообществу	0,556
31. ...думал, что меня никто не любит	0,603
38. ...нигде не мог приспособиться	0,813
51. ...чувствовал себя оторванным от всех	0,820
Бесстрашие	
3. ...уже пробовал покончить с собой за несколько дней или недель до этого, но на этот раз мне не было страшно	0,622
17. ...думал об этом уже некоторое время и, наконец, решился	0,704
29. ...больше не боялся совершить попытку самоубийства	0,714
32. ...давно это обдумывал и, наконец, осуществил	0,719
52. ...стал меньше бояться физической боли, чем раньше	0,653

Решение проблем	
13. ...хотел найти выход из невыносимой ситуации	0,569
22. ...думал, что это лучший способ решить свои проблемы (например, личные, финансовые)	0,776
41. ...думал, что это поможет решить некоторые серьезные практические задачи моей семьи/друзей	0,644
48. ...думал, что это поможет решить некоторые личные проблемы	0,738
Межличностные мотивы	
5. ...хотел, чтобы мне кто-нибудь помог	0,490
11. ...хотел заставить людей жалеть об их отношении ко мне	0,683
15. ...хотел убедить кого-то сменить его или ее точку зрения	0,531
28. ...хотел показать другим людям, в каком отчаянии я нахожусь	0,725
36. ...хотел напугать окружающих	0,629
39. ...хотел заставить других людей чувствовать вину за то, что они не помогли мне	0,784
53. ...надеялся повлиять на действия окружающих меня людей	0,752
54. ...хотел, чтобы другие осознали, насколько мне было больно	0,817
Внутриличностные мотивы (общая шкала)	
Безнадежность	0,889
Душевная боль	0,823
Бегство	0,936
Восприятие себя как обузы	0,833
Чувство брошенности	0,848
Бесстрашие	0,776
Решение проблем	0,887
Корреляции	
Межличностные мотивы и внутриличностные мотивы	0,433
Ковариации между остаточными членами	
Пункт 4 и пункт 41	0,356
Пункт 8 и пункт 31	0,407
Пункт 17 и пункт 32	0,357

Примечание: Для всех факторных нагрузок и ковариаций $p < 0,001$.

Надежность шкал «Опросника мотивов суицидальных попыток»

Шкалы IMSA показали удовлетворительные показатели внутренней согласованности и надежности при повторном тестировании (табл. 4).

Конвергентная и дискриминантная валидность «Опросника мотивов суицидальных попыток»

В рамках проверки конвергентной и дискриминантной валидности IMSA наиболее сильные связи продемонстрировала шкала «Внутриличностные мотивы» (также субшкалы, входящие в нее) со

шкалами «Опросника межличностных потребностей» и «Опросника межличностной чувствительности», тогда как связи со «Шкалой ясности Я-концепции» были слабыми. Шкала «Межличностные мотивы» либо имела слабые по силе связи (со шкалой «Восприятие себя как обузы» из «Опросника межличностных потребностей» и всеми шкалами «Опросника межличностной чувствительности»), либо статистически значимая связь отсутствовала (со шкалой «Чувство брошенности» из «Опросника межличностных потребностей» и «Шкалой ясности Я-концепции») (табл. 5).

Таблица 4. Внутренняя и ретестовая надежность «Опросника мотивов суицидальных попыток»

Шкала	Внутренняя надежность		Ретестовая надежность
	α Кронбаха	ω Макдональда	r_t Спирмена
Безнадежность	0,89	0,89	0,63
Душевная боль	0,91	0,91	0,69
Бегство	0,85	0,85	0,64
Восприятие себя как обузы	0,88	0,86	0,72
Чувство брошенности	0,82	0,82	0,64
Бесстрашие	0,82	0,83	0,65
Межличностные мотивы	0,87	0,88	0,58
Решение проблем	0,78	0,78	0,62
Внутриличностные мотивы (общая шкала)	0,91	0,91	0,66

Примечание: Все коэффициенты корреляции Спирмена значимы на уровне $p < 0,001$.

Таблица 5. Связи шкал «Опросника мотивов суицидальных попыток» со шкалами «Опросника межличностных потребностей», «Опросника межличностной чувствительности», «Шкалы ясности Я-концепции» и возрастом

Шкала	«Опросник мотивов суицидальных попыток»								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
«Опросник межличностных потребностей»									
Восприятие себя как обузы	0,50***	0,40***	0,56***	0,67***	0,60***	0,52***	0,25***	0,49***	0,65***
Чувство брошенности	0,24***	0,20***	0,30***	0,21***	0,41***	0,27***	0,07	0,17**	0,30***
«Опросник межличностной чувствительности»									
Зависимость от оценок окружающих	0,53***	0,46***	0,57***	0,47***	0,51***	0,45***	0,32***	0,48***	0,59***
Страх отвержения	0,53***	0,52***	0,61***	0,56***	0,61***	0,55***	0,25***	0,48***	0,66***
Беспокойство в межличностных отношениях	0,43***	0,40***	0,45***	0,42***	0,41***	0,36***	0,27***	0,41***	0,50***
Межличностная чувствительность	0,58***	0,53***	0,63***	0,55***	0,58***	0,52***	0,32***	0,53***	0,67***
«Шкала ясности Я-концепции»									
Ясность Я-концепции	-0,45***	-0,41***	-0,41***	-0,32**	-0,34**	-0,27*	-0,10	-0,24	-0,41***
Возраст									
Возраст	0,15*	0,14*	0,11	0,05	0,02	0,04	-0,05	0,06	-0,02

Примечание: Шкалы «Опросника мотивов суицидальных попыток»: 1 — «Безнадежность»; 2 — «Душевная боль»; 3 — «Бегство»; 4 — «Восприятие себя как обузы»; 5 — «Чувство брошенности»; 6 — «Бесстрашие»; 7 — «Межличностные мотивы»; 8 — «Решение проблем», 9 — «Внутриличностные мотивы». * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Иерархия мотивов суицидальных попыток

Вслед за авторами оригинальной версии IMSA [18] был проведен анализ частот сырых ответов участников исследования, чтобы определить процент ответов «очень важно» и «самое важное» по каждой шкале. Для шкалы «Безнадежность» такие ответы составили 48% от всех ответов на вопросы данной шкалы, «Душевная боль» — 49%, «Бегство» — 40%, «Восприятие себя как обузы» — 32%, «Чувство брошенности» — 30%,

«Бесстрашие» — 27%, «Решение проблем» — 38%, «Межличностные мотивы» — 20%.

Далее эти шкалы были проранжированы с помощью критерия Вилкоксона с поправкой Холма-Бонферрони на множественные сравнения: значимые различия указывают на разную выраженность мотивов суицидальных попыток в выборке, тогда как отсутствие значимых различий — на то, что сравниваемые шкалы находятся на одном уровне (табл. 6).

Таблица 6. Описательные статистики для шкал «Опросника мотивов суицидальных попыток» и результаты внутригруппового сравнения (критерий Вилкоксона для связанных выборок)

Шкала	Min	Q1	Med	Q3	Max	Значимые различия
Безнадежность (A)	0	1,25	2,4	3,2	4	AC**, AD***, AE***, AF***, AG***, AH***, AI***
Душевная боль (B)	0	1,17	2,42	3,33	4	BD***, BE***, BF***, BG***, BH***, BI***
Бегство (C)	0	0,75	2	3	4	CD**, CE***, CF***, CG***
Восприятие себя как обузы (D)	0	0,4	1,6	2,6	4	DF*, DG***, DI*
Чувство брошенности (E)	0	0,4	1,4	2,4	4	EG***, EH***, EI***
Бесстрашие (F)	0	0,2	1,2	2,2	4	FH***, FI***
Межличностные мотивы (G)	0	0,25	0,75	1,88	4	GH***, GI***
Решение проблем (H)	0	0,75	1,75	2,75	4	—
Внутриличностные мотивы (I)	0	1,06	1,89	2,57	3,89	—

Примечание: Max — максимум; Med — медиана; Min — минимум; Q1 — первый квартиль (25-й процентиль); Q3 — третий квартиль (75-й процентиль). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ (значения p приведены после поправки Холма-Бонферрони).

Шкалы «Безнадежность» и «Душевная боль» оказались значимо выше остальных шкал, то есть подростки чаще подтверждали суицидальные причины, включенные в эти шкалы. На втором месте — «Бегство», «Решение проблем» и «Внутриличностные мотивы» (значимых различий между этими шкалами не было). «Восприятие себя как обузы», «Чувство брошенности» и «Бесстрашие» были на третьем месте. Реже всего подтверждались причины, входящие в шкалу «Межличностные мотивы».

Взаимосвязь мотивов суицидальных попыток с демографическими и клиническими характеристиками респондентов

Связи шкал IMSA с возрастом были незначимыми, за исключением слабых корреляций со шкалами «Безнадежность» ($r_s = 0,15$, $p < 0,05$) и «Душевная боль» ($r_s = 0,14$, $p < 0,05$) (см. табл. 5).

При сравнении шкал IMSA по полу были получены значимые различия для шкал «Восприятие себя как обузы» ($p = 0,013$) и «Внутриличностные мотивы» ($p = 0,036$) с более высокими значениями у девочек (см. Таблицу S1 в Приложении).

Между группами, выделенными по типу суицидального поведения (сравнивались подростки с суицидальной попыткой и подростки с суицидальным намерением), значимых различий по шкалам IMSA выявлено не было (см. Таблицу S2 в Приложении).

Также сравнивались 3 наиболее крупные группы, выделенные по диагностическим категориям МКБ-10: 1) депрессивный эпизод; 2) смешанные расстройства

поведения и эмоций; 3) реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации. Значимые различия были обнаружены по шкалам «Безнадежность» и «Бесстрашие» (см. Таблицу S3 в Приложении). Согласно тесту Данна, показатели по обеим шкалам в группе с диагнозом «депрессивный эпизод» были значимо выше, чем в двух других группах. Средние значения для шкал «Безнадежность» и «Бесстрашие» соответственно: депрессивный эпизод — $2,41 \pm 1,14$ и $1,50 \pm 1,11$; смешанные расстройства поведения и эмоций — $1,99 \pm 1,33$ и $1,20 \pm 1,22$; реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации — $1,96 \pm 1,40$ и $1,18 \pm 1,12$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Русскоязычная версия IMSA, апробированная на клинической выборке подростков с суицидальным поведением, показала удовлетворительные психометрические характеристики. Русский вариант отличается от оригинальной версии IMSA количеством пунктов (42 вопроса в русскоязычной версии вместо 54 в оригинальной) и изменениями в структуре опросника. Русскоязычная версия IMSA включает 8 шкал, характеризующих суицидальную мотивацию: «Безнадежность», «Душевная боль», «Бегство», «Восприятие себя как обузы», «Чувство брошенности», «Бесстрашие», «Решение проблем» и «Межличностные мотивы». Также может быть выделена обобщающая шкала — «Внутриличностные мотивы». Вместе с тем из структуры опросника из-за относительно низких показателей внутренней надежности и отсутствия

значимых связей с другими мотивами была исключена шкала «Импульсивность», присутствующая в оригинальной версии [18, 19], а шкалы «Поиск помощи» и «Межличностное влияние» были объединены в русскоязычном варианте в шкалу «Межличностные мотивы».

Выделенная факторная структура соответствует теоретически обоснованным компонентам суицида, таким как чувство невыносимой душевной боли и безнадёжности, представление о смерти как единственном способе решения проблем [5, 14], восприятие себя как обузы и нарушенная принадлежность [8], бесстрашие перед смертью [8, 16].

Все шкалы IMSA продемонстрировали приемлемые показатели внутренней (альфа Кронбаха 0,78–0,91) и ретестовой ($r_s=0,58$ –0,72) надёжности, что подтверждает содержательную согласованность пунктов опросника и его относительную устойчивость к изменениям условий тестирования.

Внутриличностные мотивы суицидальных попыток продемонстрировали значимые ($r_s>0,5$) связи с разными параметрами психологической уязвимости к самоубийству (межличностной чувствительностью, суицидальными мотивами, выделенными в теории Джойнера), тогда как связи межличностных мотивов суицидальных попыток с этими же параметрами оказались слабее ($r_s=0,25$ –0,32) либо отсутствовали. Что касается ясности Я-концепции, характеризующей психологически целостную, здоровую личность, связи с ней у внутриличностных мотивов были преимущественно отрицательными и слабыми, а у межличностных мотивов — незначимыми. Выявленные показатели подтверждают конвергентную и дискриминантную валидность русскоязычной версии IMSA.

Расхождение русскоязычной версии с факторной структурой оригинального опросника обусловлено следующими причинами. Оригинальный опросник не проверялся с помощью КФА, а его факторная структура была построена на синтезе теоретических представлений о природе суицида. При этом эксплораторный факторный анализ, на основании которого в разных выборках были выделены внутри- и межличностные мотивы, проводился не на сырых данных (ответах на пункты опросника), а на шкалах [18, 19]. Таким образом, уточнение факторной структуры в русскоязычной версии IMSA могло произойти в связи с применением другого метода анализа. Также это

изменение могло быть обусловлено культурными различиями российских и американских подростков.

Наиболее сильными мотивами суицидальных попыток/намерений российских подростков были безнадёжность и душевная боль, за ними — мотивы бегства и решения проблем. Эти результаты близки, хотя и не идентичны результатам, полученным авторами оригинальной версии опросника [18, 19]. Интересно, что при проверке на выборке подростков авторы оригинальной версии исключили из структуры опросника шкалу «Решение проблем» как ненадёжную [19], тогда как в русскоязычной версии эта шкала продемонстрировала удовлетворительную надёжность и, более того, по частоте выбора подростками заняла второе место. Как и авторами оригинального опросника [18, 19], нами было установлено, что поддержка пунктов, относящихся к межличностным мотивам суицидальных попыток, невысокая.

Несмотря на то что внутриличностные суицидальные мотивы преобладают над межличностными, выделенная в опроснике шкала «Межличностные мотивы» требует, на наш взгляд, отдельного осмысления, поскольку затрагивает социальные аспекты суицидального поведения, когда попытка самоубийства оказывается и призывом о помощи, и способом повлиять на поведение других людей. Межличностные суицидальные мотивы приобретают силу тогда, когда другие средства сообщения о жизненных трудностях и болезненных переживаниях отсутствуют или оказываются неэффективными. IMSA предоставляет возможность в будущих исследованиях сосредоточиться на оценке как отдельных суицидальных мотивов, так и их соотношения в динамике наблюдения за подростками с суицидальным поведением.

Мы обнаружили, что показатели безнадёжности и душевной боли имеют тенденцию к усилению с возрастом, что расширяет представления о причинах роста самоубийств среди старших подростков по сравнению с младшими [4]. Восприятие себя как обузы было значимо выше у девочек (это представляет интерес в социокультурной перспективе практик воспитания девочек и мальчиков).

Различий по шкалам IMSA в зависимости от типа суицидального поведения — попытка или намерение — выявлено не было. Это подтверждает наличие, наряду с мотивацией, других факторов, сочетание которых повышает риск суицидальной попытки. Кроме того,

это может быть связано с тем, что в теории Клонского определяется как третий шаг к совершению суицидальной попытки, — сочетанием индивидуально-личностных характеристик с доступностью средств самоубийства. Таким образом, не одна сила мотивации к суициду определяет решение его совершить, но и наличие средств, которыми это можно сделать [17].

У подростков с депрессивным эпизодом оказались наиболее высокие значения по шкалам «Безнадежность» и «Бесстрашие», что согласуется с клинической картиной депрессии и исследованиями, выполненными на клинических подростковых выборках. Так, безнадежность связывают с усилением симптомов депрессии [36], а бесстрашие выделяют как предиктор летальности суицидальных попыток в будущем [37].

Ограничения

«Опросник мотивов суицидальных попыток» обращен к воспоминаниям о совершенной суицидальной попытке, что не позволяет полностью исключить ошибки припоминания, намеренное искажение ответов на болезненные вопросы или избегание ответов на суицидальную тематику. Другим ограничением является то, что выборка не была выравнена по полу, однако преобладание в данной выборке девочек соответствует отмечаемому исследователями гендерному распределению среди подростков с суицидальным поведением [4].

Обобщение результатов исследования ограничено клинической популяцией подростков, имеющих суицидальную попытку в анамнезе. Опросник позволяет получить достаточно широкий профиль мотивов, стоящих за суицидальным поведением. Однако необходима дополнительная проверка его применимости в диагностических целях в сопоставлении с другими методами (например, при оценке методом клинического интервью намерения умереть). Для экстраполяции результатов на всю совокупность подростков с суицидальным поведением необходимо расширение выборки — включение в последующие исследования подростков с суицидальными попытками, не находящихся в стационаре (например, подростков, проходящих амбулаторное лечение). Изучение мотивов в контексте формирования суицидального поведения даст возможность оценить диагностическую валидность данного опросника.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Русскоязычная версия «Опросника мотивов суицидальных попыток» (IMSA), адаптированная на клинической выборке подростков, позволяет провести дифференцированную оценку субъективных причин подросткового суицидального поведения. Опросник состоит из 9 шкал, характеризующих внутриличностные и межличностные мотивы суицидальных попыток. Шкала «Внутриличностные мотивы» объединяет субшкалы «Безнадежность», «Душевная боль», «Бегство», «Восприятие себя как обузы», «Чувство брошенности», «Бесстрашие» и «Решение проблем». Межличностные мотивы суицидальных попыток представлены одной шкалой.

Опросник продемонстрировал удовлетворительные характеристики надежности и валидности. Внутриличностные суицидальные мотивы — безнадежность, душевная боль, бегство и решение проблем — в клинической выборке российских подростков оказались наиболее сильными. Самые высокие показатели безнадежности и бесстрашия были выявлены у подростков с диагностированным депрессивным эпизодом. По всей видимости, мотивы безнадежности и душевной боли усиливаются с возрастом, но причины этого требуют отдельного исследования. Девочки имели более высокие значения по восприятию себя как обузы и общей шкале внутриличностных суицидальных мотивов.

Структура опросника не только согласуется с теоретическими представлениями о суицидальном поведении, но и расширяет представления о мотивах самоубийства, что в перспективе может предоставить возможность для более точной оценки источников суицидальной мотивации и путей ее формирования.

История публикации

Рукопись поступила: 29.11.2024

Рукопись принята: 10.06.2025

Опубликована онлайн: 26.06.2025

Вклад авторов: Наталия Польская — научное руководство, разработка методологии, написание черновика рукописи, написание рукописи (рецензирование и редактирование). Анна Басова — разработка концепции, научное руководство, предоставление ресурсов, административное руководство исследовательским проектом, написание рукописи (рецензирование

и редактирование). Анна Развальяева — формальный анализ, курирование данных, написание черновика рукописи. Юлия Северина — проведение исследования, редактирование рукописи.

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: 10.17816/CP15597-145614

Таблица S1: 10.17816/CP15597-145615

Таблица S2: 10.17816/CP15597-145616

Таблица S3: 10.17816/CP15597-145617

Цитировать:

Польская Н.А., Басова А.Я., Развальяева А.Ю., Северина Ю.В. Русскоязычная адаптация «Опросника мотивов суицидальных попыток» на клинической выборке подростков // *Consortium PSYCHIATRICUM*. 2025. Т. 6, № 2. CP15597. doi: 10.17816/CP15597

Сведения об авторах

***Наталья Анатольевна Польская**, доктор психологических наук, ведущий научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой Департамента здравоохранения города Москвы»; eLibrary SPIN-код: 2514-6661, ResearcherID: D-7076-2013, Scopus Author ID: 23397969400, ORCID: 0000-0002-7305-5577
E-mail: polskayana@yandex.ru

Анна Яновна Басова, кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой Департамента здравоохранения города Москвы»; доцент кафедры психиатрии и медицинской психологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 3290-5781, ORCID: 0000-0002-5001-8554

Анна Юрьевна Развальяева, кандидат психологических наук, научный сотрудник ФГБУН «Институт психологии Российской академии наук»; eLibrary SPIN-код: 7956-8242, ResearcherID: AAY-5683-2021, Scopus Author ID: 57195301033, ORCID: 0000-0002-2046-3411

Юлия Владимировна Северина, младший научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический центр психического

здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой Департамента здравоохранения города Москвы»; ассистент кафедры психиатрии и медицинской психологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 9457-2452, ORCID: 0000-0002-8862-1623

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Nock MK, Borges G, Bromet EJ, et al. Cross-national prevalence and risk factors for suicidal ideation, plans and attempts. *Br J Psychiatry*. 2008;192(2):98–105. doi: 10.1192/bjp.bp.107.040113
2. Glenn CR, Kleiman EM, Kellerman J, et al. Annual research review: A meta-analytic review of worldwide suicide rates in adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2020;61(3):294–308. doi: 10.1111/jcpp.13106
3. Basova AY, Bezmenov PV. [Epidemiology of suicidal behavior in children and adolescents worldwide]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. SS Korsakova*. 2024;124(11-2):16–26. Russian. doi: 10.17116/jnevro202412411216
4. Bannikov GS. [Structure of a crisis state in adolescents: symptoms associated with high suicide risk]. *Social'naja i klinicheskaja psikiatrija*. 2022;32(3):27–37. Russian.
5. Shneidman ES. *The suicidal mind*. New York: Oxford University Press; 1998.
6. Mento C, Silvestri MC, Muscatello MRA, et al. Psychological pain and risk of suicide in adolescence. *Int J Adolesc Med Health*. 2020;34(3):20190270. doi: 10.1515/ijamh-2019-0270
7. Sukma YN, Puspitasari DN. How is the relationship between hopelessness and suicidal ideation in adolescents? *Psyc Res Educ Soc Sci*. 2023;4(1):21–27.
8. Joiner TE, Van Orden KA, Witte TK, et al. Main predictions of the interpersonal — psychological theory of suicidal behavior: Empirical tests in two samples of young adults. *J Abnorm Psychol*. 2009;118(3):634–646. doi: 10.1037/a0016500
9. O'Connor RC, Kirtley OJ. The integrated motivational-volitional model of suicidal behavior. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2018;373(1754):20170268. doi: 10.1098/rstb.2017.0268
10. Kolachev NI, Chistopolskaya KA, Enikolopov SN, et al. [The Psychache Scale by R. Holden and Hopelessness Scale by A. Beck: Diagnostic capabilities for predicting suicide risk]. *Psihologicheskie issledovaniya*. 2023;16(90):7. Russian. doi: 10.54359/ps.v16i90.1439
11. Menshikova AA, Gersamiya AG, Kanaeva LS, et al. T. Joiner's theory of suicide: an adaptation of the Interpersonal Needs Questionnaire (INQ). *Rossiiskij psikiatricheskij zhurnal*. 2016;(2):51–60. Russian.
12. Chistopolskaya KA, Zhuravleva TV, Enikolopov SN, et al. [Adaptation of diagnostic instruments for suicidal aspects of personality]. *Psihologija*. 2017;14(1):61–87. Russian. doi: 10.17323/1813-8918.2017.1.61.87
13. Kagan ES, Belogai KN, Morozova IS, et al. [The approbation of hopelessness scale for children (HLPS) on non-clinical sample of russian students]. *Jeksperimental'naja psihologija*. 2020;13(2):210–223. Russian. doi: 10.17759/exppsy.2020130214

14. Shneidman ES. Suicide as psychache. *J Nerv Ment Dis.* 1993;181(3):145–147. doi: 10.1097/00005053-199303000-00001
15. Klonsky ED, May A. Rethinking impulsivity in suicide. *Suicide Life Threat Behav.* 2010;40(6):612–619. doi: 10.1521/suli.2010.40.6.612
16. Klonsky ED, May AM. The three-step theory (3ST): a new theory of suicide rooted in the “ideation-to-action” framework. *Int J Cogn Ther.* 2015;8(2):114–129. doi: 10.1521/ijct.2015.8.2.114
17. Klonsky ED, Pachkowski MC, Shahnaz A, et al. The three-step theory of suicide: Description, evidence, and some useful points of clarification. *Prev Med.* 2021;152(Pt 1):106549. doi: 10.1016/j.ypmed.2021.106549
18. May AM, Klonsky ED. Assessing motivations for suicide attempts: development and psychometric properties of the inventory of motivations for suicide attempts. *Suicide Life Threat Behav.* 2013;43(5):532–546. doi: 10.1111/sltb.12037
19. May AM, O'Brien KH, Liu RT, et al. Descriptive and Psychometric Properties of the Inventory of Motivations for Suicide Attempts (IMSA) in an Inpatient Adolescent Sample. *Arch Suicide Res.* 2016;20(3):476–482. doi: 10.1080/13811118.2015.1095688
20. May AM, Pachkowski MC, Klonsky ED. Motivations for suicide: Converging evidence from clinical and community samples. *J Psychiatr Res.* 2020;123:171–177. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.02.010
21. Silverman MM, Berman AL, Sanddal ND, et al. Rebuilding the Tower of Babel: A Revised Nomenclature for the Study of Suicide and Suicidal Behaviors Part 2: Suicide-Related Ideations, Communications, and Behaviors. *Suicide Life Threat Behav.* 2007;37(3):264–277. doi: 10.1521/suli.2007.37.3.264
22. Bagiyon Koulemarz MJ, Karami J, Momeni K, et al. [Measuring psychometric properties of the inventory of motivations for suicide attempts (IMSA)]. *Health Psychology.* 2019;7(4):83–112. Persian.
23. Moshagen M, Bader M. semPower: General Power Analysis for Structural Equation Models. *Behav Res Methods.* 2023;56(4):2901–2922. doi: 10.3758/s13428-023-02254-7
24. Hair JF Jr, Black WC, Babin BJ, et al. *Multivariate Data Analysis.* 8th ed. Andover: Cengage; 2019.
25. Kyriazos TA. Applied Psychometrics: Sample Size and Sample Power Considerations in Factor Analysis (EFA, CFA) and SEM in General. *Psychology.* 2018;9(8):2207–2230. doi: 10.4236/psych.2018.98126
26. Boyce P, Parker G. Development of a scale to measure interpersonal sensitivity. *Aust N Z J Psychiatry.* 1989;23(3):341–351. doi: 10.1177/000486748902300320
27. Razvaliaeva AY, Polskaya NA. [Psychometric properties of the Russian three-factor interpersonal sensitivity measure]. *Konsul'tativnaya psikhologiya i psikhoterapiya.* 2021;29(4):73–94. Russian. doi: 10.17759/cpp.2021290405
28. Polskaya NA, Basova AY, Razvaliaeva AY, et al. Non-suicidal self-injuries and suicide risk in adolescent girls with eating disorders: associations with weight control, body mass index, and interpersonal sensitivity. *Consort Psychiatr.* 2023;4(2):65–77. doi: 10.17816/CP6803
29. Vdovenko B, Shchebetenko C, Starovoytenko E. [I in self-knowledge: The Russian version of the Self-Concept Clarity Scale]. *Psihologicheskie issledovaniya.* 2021;14(77):7[34 p.]. Russian. doi: 10.54359/ps.v14i77.157
30. Wong AE, Dirghangi SR, Hart SR. Self-concept clarity mediates the effects of adverse childhood experiences on adult suicide behavior, depression, loneliness, perceived stress, and life distress. *Self and Identity.* 2018;18(3):247–266. doi: 10.1080/15298868.2018.1439096
31. Rosseel Y. lavaan: An R Package for Structural Equation Modeling. *Journal of Statistical Software.* 2012;48(2):[36 p.]. doi: 10.18637/jss.v048.i02
32. Oppong FB, Agbedra SY. Assessing univariate and multivariate normality: a guide for non-statisticians. *Mathematical Theory and Modeling.* 2016;6(2):26–33.
33. Kyriazos T, Poga-Kyriazou M. Applied psychometrics: Estimator considerations in commonly encountered conditions in CFA, SEM, and EFA practice. *Psychology.* 2023;14(5):799–828. doi: 10.4236/psych.2023.145043
34. Hooper D, Coughlan J, Mullen M. Structural equation modelling: guidelines for determining model fit. *The Electronic Journal of Business Research Methods.* 2008;6(1):53–60.
35. Flora DB. Your coefficient alpha is probably wrong, but which coefficient omega is right? A tutorial on using R to obtain better reliability estimates. *Advances in Methods and Practices in Psychological Science.* 2020;3(3):2515245920951747. doi: 10.1177/2515245920951747
36. Tang P, Kostyrka-Allchorne K, Butura AM, et al. Reciprocal developmental pathways between future-related thinking and symptoms of adolescent depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Clin Psychol Rev.* 2024;112:102465. doi: 10.1016/j.cpr.2024.102465
37. Krantz SM, Heerschap J, Balzen KM, et al. Fearlessness about death and suicide planning predict lethality of adolescent suicide attempts during and following treatment. *J Clin Psychol.* 2022;78(7):1540–1553. doi: 10.1002/jclp.23324

Связь оценок полигенного риска шизофрении с показателями предрасположенности к психозу в общей популяции: нарративный обзор литературы

Association of polygenic risk scores for schizophrenia with psychosis-proneness indicators in the general population: a narrative review

doi: 10.17816/CP15629

Обзор

Margarita Alfimova^{1,2}

¹ Mental Health Research Center, Moscow, Russia

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

Маргарита Алфимова^{1,2}

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

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

ABSTRACT

BACKGROUND: Schizotypy (ST) and psychotic-like experiences and negative symptoms (PENS) are commonly used phenotypes in high-risk and early intervention research for schizophrenia and other non-affective psychoses. However, the origin of these phenotypes in the general population is poorly understood and their association with the genetic predisposition to psychoses has not yet been proven.

AIM: The aim of this study is to answer the question of whether data on the relations of ST and PENS with polygenic risk scores for schizophrenia (SZ-PRS) support the hypothesis that these phenotypes are subclinical manifestations of genetic liability for schizophrenia.

METHODS: Literature describing these relations in the general population was analyzed. The literature search was performed in the PubMed database using the following keywords in English: (("schizotyp*" OR "psychotic-like experiences" OR "psychosis proneness" OR "psychotic experiences") AND ("polygenic risk" OR "genetic liability" OR "polygenic score")); the search in eLIBRARY.RU was conducted using the Russian words for "schizotypy", "schizotypal features", "psychotic experiences", "psychotic experience", "psychotic symptoms", and "polygenic risk", covering publications from 2009 to 2024.

RESULTS: Of the identified records, 45 publications were found eligible. No expected positive correlations of SZ-PRS with common ST measures have been observed. For PENS, the results are inconsistent. Overall, SZ-PRS correlate more often with the PENS general factor and negative symptoms than with psychotic experiences *per se*.

CONCLUSION: The literature does not provide convincing evidence of the association between SZ-PRS and ST/PENS. The search for the substantive psychological meaning of polygenic vulnerability to psychosis captured by SZ-PRS should be expanded to other personality processes and traits.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Шизотипия (ШТ), а также переживания, сходные с психотическими и негативными симптомами (ППНС), — это фенотипы, широко используемые в исследованиях высокого риска и ранних вмешательствах при шизофрении и других неаффективных психозах. Однако происхождение этих фенотипов в общей популяции остается недостаточно изученным, а их связь с генетической предрасположенностью к психозам пока не доказана.

ЦЕЛЬ: Рассмотреть достоверность гипотезы о том, что ШТ и/или ППНС являются субклиническими проявлениями генетической предрасположенности к шизофрении, на основе анализа данных литературы о взаимосвязи психометрической ШТ и ППНС с оценками полигенного риска шизофрении в общей популяции.

МЕТОДЫ: Был проведен анализ литературных источников, в которых описаны эти взаимосвязи в общей популяции. Поиск литературы осуществлялся в базах данных PubMed и eLIBRARY.RU с использованием следующего поискового запроса: ((«schizotyp*» OR «psychotic-like experiences» OR «psychosis proneness» OR «psychotic experiences») AND («polygenic risk» OR «genetic liability» OR «polygenic score»)), а также соответствующих русскоязычных терминов «шизотипия», «шизотипические черты», «психотические переживания», «психотический опыт», «психотические симптомы» и «оценка полигенного риска». Поиск охватывал публикации за период с 2009 по 2024 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Из записей, выявленных в ходе поиска, было отобрано 45 публикаций, соответствующих критериям включения. Ожидаемые положительные корреляции между оценками полигенного риска шизофрении и распространенными показателями ШТ установлены не были. Результаты оценки ППНС неоднозначны. В целом оценки полигенного риска шизофрении чаще коррелируют с общим фактором ППНС и негативными симптомами, чем с психотическими переживаниями как таковыми.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Литературные данные не предоставляют убедительных доказательств связи между оценками полигенного риска шизофрении и ШТ/ППНС. Чтобы лучше понять основное психологическое содержание полигенной предрасположенности к психозу, отражаемой оценками полигенного риска шизофрении, следует расширить поиск и учитывать другие личностные процессы и характеристики помимо ШТ и ППНС.

Keywords: *schizophrenia; schizotypy; psychotic-like experiences; PLEs; PENS; polygenic risk scores*

Ключевые слова: *шизофрения; шизотипия; психотические переживания; PLEs; PENS; оценка полигенного риска*

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения — хроническое инвалидизирующее заболевание, в развитии которого важную роль играет полигенная предрасположенность [1]. Предполагается, что раннее вмешательство снижает риск развития психоза у лиц с генетической предрасположенностью к этому заболеванию. Подходы к выявлению уязвимых лиц в неклинических выборках основаны на концепции континуума предрасположенности к психозу, на одном конце которого находятся пациенты с психозом, а на другом — представители общей популяции с шизофреноподобными чертами личности или переживаниями [2–4].

Шизотипия (ШТ) является ранним концептом субклинического проявления «шизофренического гено-типа» [3]. ШТ характеризуется совокупностью черт

личности, напоминающих позитивные, негативные симптомы и симптомы дезорганизации при шизофрении. Эти черты могут проявляться как в виде различных расстройств личности, так и в виде нормальных индивидуальных различий [5]. В последнем случае они измеряются в основном с помощью опросников для оценки шизотипического типа личности и называются психометрическими ШТ. Переживания, подобные психотическим (ППП), — еще одна концептуализация предрасположенности к шизофрении [4]. ППП определяются как субклинические психотические симптомы (бред и галлюцинации), возникающие при отсутствии заболевания, в неклинической популяции, а также у лиц, не обращающихся за психиатрической помощью [4]. Распространенность ППП в общей популяции составляет около 8%, с наибольшей

частотой (до 17%) в детском возрасте [4]. В последнее время было предложено дополнить концепцию ППП когнитивной дезорганизацией и негативными симптомами, расширив ее до более обширной категории, называемой «переживания, сходные с психотическими и негативными симптомами» (ППНС) [6].

Развитие молекулярно-генетических технологий за последние десятилетия позволило напрямую оценить связь между генетической предрасположенностью к шизофрении и показателями склонности к психозу [7–11]. Методологии включают вычисление генетических корреляций между шизофренией и ШТ/ППНС на основе исследований полногеномных ассоциаций (genome-wide association study, GWAS) этих признаков, а также оценку взаимосвязи между ШТ/ППНС и оценками полигенного риска (polygenic risk scores, PRS) шизофрении. PRS шизофрении представляют собой сумму аллелей риска шизофрении в индивидуальном геноме, взвешенных на силу связи каждого аллеля с заболеванием [7]. Весовые коэффициенты являются размерами эффекта, полученными на основе данных GWAS, проведенных Консорциумом психиатрической геномики (Psychiatric Genomics Consortium, PGC) [7–10].

Ранее в систематическом обзоре, учитывающем совокупность полногеномных данных (разного характера) по ППНС, полученных к 2018 г., был сделан вывод о том, что ППНС в общей популяции имеют генетическую связь с шизофренией, при этом негативные симптомы также разделяют генетические влияния с большим депрессивным расстройством [6]. Если говорить о взаимосвязи ППНС и PRS шизофрении, авторы обзора обнаружили 10 релевантных статей, в 4 из которых были выявлены значимые ассоциации; однако доля дисперсии ППНС, объясняемая PRS шизофрении, не превышала 1%. Результаты, полученные в разных возрастных группах и с использованием разных инструментов, были более последовательными в случае негативного измерения, чем в случае ППП. Примечательно, что только одна из рассмотренных в обзоре статей касалась ШТ [6]. С тех пор были проведены новые крупномасштабные исследования как ШТ, так и ППНС, часть из которых использовали PRS шизофрении на основе сводной статистики последнего и наиболее мощного GWAS шизофрении (PGC3 GWAS [10]). Тем не менее они еще не были рассмотрены.

Целью настоящего исследования было рассмотреть достоверность гипотезы о том, что ШТ и/или ППНС являются субклиническими проявлениями генетической предрасположенности к шизофрении, на основе анализа данных литературы о взаимосвязи психометрической ШТ и ППНС с PRS шизофрении в общей популяции.

Формирование точного представления о взаимосвязи генетической предрасположенности к шизофрении с ШТ/ППНС имеет важное значение для концептуализации склонности к психозу и может помочь в профилактике психотических расстройств.

МЕТОДЫ

Критерии соответствия

В обзор включены статьи, содержащие эмпирические исследования взаимосвязи в общей популяции психометрической ШТ и ППНС с PRS шизофрении.

Источники информации

Поиск литературы проводился в базах данных PubMed и eLIBRARY.RU.

Стратегия поиска

Поиск в PubMed за период с 1 января 2009 г. по 30 декабря 2024 г. был выполнен с использованием следующего запроса: ((«schizotyp*» OR «psychotic-like experiences» OR «psychosis proneness» OR «psychotic experiences») AND («polygenic risk» OR «genetic liability» OR «polygenic score»)). Нижний временной порог присутствовал, поскольку концепция PRS на основе GWAS появилась в 2009 г. [7]. Поиск в eLIBRARY.RU осуществлялся с использованием русскоязычных терминов «шизотипия», «шизотипические черты», «психотические переживания», «психотический опыт», «психотические симптомы» и «полигенный риск». Библиографии выявленных статей были изучены вручную для поиска дополнительных релевантных публикаций.

Процесс отбора

Первичный отбор потенциально релевантных статей проводился путем анализа их названий и аннотаций, а также предварительной оценки их соответствия критериям отбора. Отобранные статьи были представлены для дальнейшего анализа полных текстов и отбора релевантных исследований,

соответствующих всем запланированным критериям включения и исключения.

Критерии исключения были следующими: 1) клинические выборки или выборки родственников пациентов с психозом; 2) использование базовых черт личности (например, открытость опыту) в качестве показателя ШТ/ППНС; 3) использование PRS шизофрении как модифицирующего фактора без представления данных о его прямом влиянии на ШТ/ППНС; 4) материалы конференций, диссертационные работы или препринты.

На язык публикации или возраст участников исследования ограничения не возлагали. Работы с перекрывающимися или почти идентичными выборками из одних и тех же проектов не исключали, чтобы продемонстрировать уровень согласованности/несогласованности результатов, а также в связи с тем, что разные публикации в рамках одного и того же проекта могли освещать разные аспекты ШТ/ППНС.

Затем полученные публикации были отобраны для анализа на основе следующих критериев включения: 1) исследовательские статьи; 2) статьи, содержащие данные о связи PRS шизофрении с ШТ или ППНС, измеренной у представителей общей популяции с помощью опросников или диагностических интервью; 3) PRS шизофрении на основе GWAS, проведенного в 2009 г. или позже; 4) статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах.

Анализ результатов

Из отобранных для рассмотрения публикаций автор извлек следующую информацию: 1) о доступных демографических характеристиках выборки (возраст, пол, этническая принадлежность, родственные связи между участниками); 2) методах измерения ШТ/ППНС; 3) GWAS для построения PRS шизофрении; 4) наличии статистически значимой связи между ШТ/ППНС и PRS шизофрении; 5) ассоциациях между ШТ/ППНС и PRS других психических заболеваний или психологических черт.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики статей

Поиск в PubMed выявил 87 статей, из которых 35 соответствовали критериям, и одна релевантная публикация (принадлежащая авторам [12]) была найдена в базе данных eLIBRARY.RU. Анализ

библиографических списков дал еще 9 статей. Таким образом, для анализа было отобрано 45 публикаций, из которых 9 были посвящены изучению ассоциаций PRS шизофрении с ШТ, 4 — с ШТ и ППНС, 32 — с ППНС (см. табл. S1 в Приложении).

Большинство из отобранных исследований [12–56] были выполнены в рамках нескольких крупных лонгитудных проектов, которые располагали полными данными своих участников. В основном они включали выборку европейского происхождения, использовали PGC2 GWAS [8] для расчета PRS шизофрении и были сбалансированы по полу участников. Наиболее популярным инструментом для оценки ШТ (5 публикаций из 13) был «Опросник шизотипических черт личности» (Schizotypal Personality Questionnaire, SPQ) или его краткая форма SPQ-B, оценивающие когнитивно-перцептивный (позитивный), межличностный (негативный) и дезорганизационный факторы ШТ. ППНС в первую очередь оценивали с помощью разработанных в рамках конкретных проектов интервью и опросников, которые изучали отдельные пункты из распространенных инструментов клинической диагностики [26–39]. Исключением стал опросник «Оценка психического опыта в сообществе» (Community Assessment of Psychic Experience, CAPE), состоящий из позитивной, негативной и депрессивной шкал, который является широко используемым международным инструментом для оценки ППНС [13, 20–23, 31–33, 42–46, 48, 49]. Основное различие между инструментами для измерения ШТ и ППНС заключалось в том, что первый оценивал стабильные характеристики (черты личности), а второй — состояния (наличие ППНС, их частоту и степень стрессогенности этих переживаний). Кроме того, характеристики ППНС были сформулированы более психопатологически, то есть касались симптомов. Однако четкой границы между показателями ППНС и ШТ не было ни с точки зрения временной стабильности характеристик, ни с точки зрения их содержания. В частности, опросник CAPE был создан на основе элементов клинических шкал («Шкала оценки текущего состояния», «Шкала оценки негативных симптомов», «Шкала субъективного опыта негативных симптомов» и «Шкала депрессии Калгари»), но также оценивает стабильные характеристики личности (например, магическое мышление), а его позитивная и негативная шкалы значимо коррелируют с аналогичными шкалами

из «Пересмотренного структурированного интервью для оценки шизотипии» (Structured Interview for Schizotypy, Revised, SIS-R) [13].

Связь оценок полигенного риска шизофрении с шизотипией

Первое исследование самооценки ШТ с использованием PRS шизофрении, основанных на GWAS, было проведено на двух выборках греческих призывников [14]. Участники из первой выборки прошли тестирование по SPQ и «Шкале перцептивных искажений» (Perceptual Aberrations Scale, PAS). Вместо ожидаемых положительных корреляций между PRS шизофрении и показателями ШТ авторы обнаружили отрицательные, достигавшие уровня значимости в случае позитивной и дезорганизационной ШТ [14]. При повторном тестировании через 18 месяцев 121 человека из исходной когорты (875 участников) эти взаимосвязи исчезли. Авторы объяснили данный факт снижением уровня дистресса у призывников. Во второй выборке для оценки параноидального и магического мышления, а также необычных переживаний использовали «Шкалу шизотипической личности» (Schizotypal Personality Scale, STA). Кроме того, личностную тревожность измеряли с помощью «Шкалы реактивной и личностной тревожности» (State-Trait Anxiety Inventory, STAI). PRS шизофрении не коррелировали с показателями ШТ, но были связаны с уровнем личностной тревожности [14].

Последующие исследования также не выявили положительных корреляций PRS шизофрении со стандартными показателями SPQ или других опросников, оценивающих ШТ [12, 15–20]. В недавней публикации [21] сообщалось о связи PRS шизофрении с позитивной шкалой «Многомерной шкалы шизотипии» (Multidimensional Schizotypy Scale, MSS) у мужчин. Однако не было обнаружено никаких связей PRS шизофрении с позитивной шкалой MSS у женщин и в объединенной группе, а также с негативной шкалой MSS ни в одной из групп.

В некоторых вышеупомянутых исследованиях авторы пытались разработать нестандартные индикаторы ШТ, с которыми могли бы коррелировать PRS шизофрении [16, 18, 19]. Nenadić и соавт. [18] изучали некоррелированную 4-факторную модель SPQ-B, чтобы исключить влияние нейротизма на ответы, и не выявили связи между факторами ШТ и PRS шизофрении.

Docherty и соавт. [16] провели факторный анализ данных, полученных с помощью SPQ-B, во всей выборке из более чем 9000 участников, а также отдельно в группах мужчин и женщин и обнаружили, что у мужчин первый фактор был связан с PRS шизофрении. Этот фактор включал 4 пункта, отражающих трудности в социальном взаимодействии. Первый фактор, выделенный для группы женщин, содержал пункты из различных шкал SPQ-B и не коррелировал с PRS шизофрении. Tiego и соавт. [19] использовали факторный анализ и «Современную теорию тестирования» (Item Response Theory, IRT) для построения бифакторной модели ШТ на основе 12 различных шкал. Данная модель включала 9 специфических факторов (бред, галлюцинации и др.) и 3 фактора высшего порядка (общий, позитивный и негативный). PRS шизофрении положительно коррелировали с фактором бреда и фактором сниженного социального интереса и вовлеченности, без различий по полу. Эти корреляции не были обусловлены влиянием факторов высшего порядка.

Два проекта — Европейская сеть национальных сетей, изучающих взаимодействие генов и среды при шизофрении (European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia, EU-GEI), и «Генетический риск и исход при психозе» (Genetic Risk and Outcome for Psychosis, GROUP) — для оценки ШТ использовали интервью SIS-R. Первое исследование выявило в когорте лиц из проекта GROUP положительные корреляции PRS шизофрении с позитивным фактором, определенным с помощью SIS-R [13]. Однако в репликационном исследовании данных проектов EU-GEI и GROUP корреляции PRS шизофрении со всеми анализируемыми показателями SIS-R (общая оценка, позитивные и негативные факторы) оказались отрицательными. При этом в более крупной выборке (EU-GEI) они достигали уровня значимости в случае общей оценки и оценки по шкале позитивных симптомов [22]. Важно подчеркнуть, что у здоровых родственников пациентов с психозами в тех же проектах оценки SIS-R положительно коррелировали с PRS шизофрении [13, 22]. Позже для выборки EU-GEI разработали бифакторную модель, включающую общий фактор и 3 специфических фактора (когнитивно-перцептивный, параноидальный и негативный), и обнаружили ожидаемую положительную корреляцию PRS шизофрении с общим

фактором; связи со специфическими факторами в данной работе не оценивались [23].

Также стоит упомянуть исследование Schaefer и соавт. [24], проведенное на выборках близнецов в возрасте 24 и 34 лет с использованием шкалы психотизма из «Личностного опросника для DSM-5» (Personality Inventory for DSM-5, PID-5) (общая оценка психотизма и шкал «Необычные убеждения и переживания», «Эксцентричность», «Нарушения восприятия»). Авторы обнаружили корреляции между PRS шизофрении и всеми показателями психотизма, даже с учетом употребления каннабиса в подростковом возрасте. Следует отметить, что формулировка пунктов данного инструмента имеет более выраженный психопатологический характер по сравнению с аналогичными пунктами личностных опросников ШТ.

В целом, несмотря на некоторые положительные результаты, совокупные данные указывают на отсутствие значимых воспроизводимых связей между психометрической ШТ и PRS шизофрении в общей популяции. В то же время отдельные исследования [12, 14, 16, 18] выявили положительные корреляции стандартных и нестандартных показателей ШТ с PRS эмоциональной дисрегуляции (нейротизм, тревожность, депрессия), что может свидетельствовать о влиянии генетически обусловленной негативной аффективности на самооценку ШТ.

Связь оценок полигенного риска шизофрении с переживаниями, сходными с психотическими и негативными симптомами

Детский, юношеский и молодой возраст

Особый интерес представляет связь генетической предрасположенности к шизофрении с ППНС у молодых людей, то есть у лиц, приближающихся к возрасту или достигших возраста максимального риска развития психоза. Данная связь была изучена в нескольких исследовательских проектах [25–46].

В двух лонгитюдных исследованиях, проведенных в США, ППП у молодых людей оценивали с помощью диагностических интервью. В исследованиях когнитивного развития мозга у подростков (Adolescent Brain Cognitive Development, ABCD) PRS шизофрении в когорте среднего детского возраста (9–10 лет) коррелировали с наличием стрессогенных ППП, но не с их общим количеством, тогда как

общее количество ППП положительно коррелировало с трансдиагностическими PRS психических нарушений и отрицательно — с PRS образования [25]. Эти результаты позволяют предположить, что среди ППП только наиболее выраженные психотические переживания могут указывать на генетическую предрасположенность к шизофрении. Однако Hernandez и соавт. [26] не выявили различий в PRS шизофрении между детьми (в возрасте 9–12 лет) из проекта ABCD с тяжелыми и/или стрессогенными ППП и без них. Затем Ku и соавт. [27], оценив не только тяжесть, но и рецидивы ППП в течение 4 лет после первого обследования, обнаружили в этой когорте положительную корреляцию PRS шизофрении с наличием стрессогенных рецидивирующих, но не транзиторных ППП, что частично согласовывалось с первоначальной гипотезой Karcher и соавт. [25]. В филаделфийском когортном исследовании психического развития (Philadelphia Neurodevelopmental Cohort, PNC) не было выявлено связи между наличием ППП и PRS шизофрении или PRS эмоциональных характеристик у молодых людей (8–22 лет) европейского или афроамериканского происхождения. В то же время наличие ППП, особенно у детей младше 12 лет, было связано с PRS синдрома дефицита внимания и гиперактивности [28, 29].

В лонгитюдном исследовании с участием родителей и детей, проведенном в графстве Эйвон, Соединенное Королевство (Avon Longitudinal Study of Parents and Children, ALSPAC), ППП (бред, галлюцинации и нарушение мышления) оценивали с помощью интервью (Psychosis-Like Symptoms interview, PLIKSi) или соответствующего опросника (Psychosis-Like Symptoms questionnaire, PLIKS-Q), а негативные симптомы измеряли с использованием шкалы негативных симптомов опросника CAPE [30–34]. У участников в возрасте 12, 18 и 20 лет взаимосвязей между PRS шизофрении и ППП не выявили [30–32]. PRS шизофрении коррелировали с негативными симптомами, а также с тревожными расстройствами у участников в возрасте 16 лет [31]. Позже данные 16-летних участников были проанализированы с применением двух моделей ППНС: модели 4 скоррелированных факторов (позитивный, негативный, депрессивный и тревожный) и бифакторной модели (общий фактор и 4 специфических фактора) [33]. В модели с корреляцией PRS шизофрении были статистически значимо

положительно связаны со всеми факторами. В бифакторной модели PRS шизофрении положительно коррелировали с общим и негативным факторами. Кроме того, общий фактор был связан с PRS нейротизма. Также не продемонстрировано различий PRS шизофрении у лиц с различной тяжестью и возрастными траекториями ППНС [34]. Примечательно, что в последнем исследовании была выявлена высокая коморбидность ППНС с генерализованным тревожным расстройством и депрессивным эпизодом, достигающая 80% в группе с множественными рецидивирующими ППНС [34].

В другом британском проекте, изучающем раннее развитие близнецов (Twins Early Development Study, TEDS), 16-летних близнецов оценивали с помощью «Опросника специфических психотических переживаний» (Specific Psychotic Experiences Questionnaire, SPEQ) (паранойя, галлюцинации, когнитивная дезорганизация, идеи величия, ангедония), а также родительской оценки негативных симптомов [35–38]. Положительные корреляции между PRS шизофрении и наличием, тяжестью или возрастной динамикой компонентов ППНС выявлены не были [35–38]. Однако были обнаружены связи между ППНС и PRS других психических заболеваний и черт, главным образом PRS депрессии и PRS образования [37, 38]. Аналогичным образом в британском лонгитюдном исследовании средового риска у близнецов (Environmental Risk (E-Risk) Longitudinal Twin Study) количество ППНС у участников в возрасте 12–18 лет было значимо связано с PRS депрессии и лишь на уровне тенденции — с PRS шизофрении [39]. Напротив, в шведском исследовании с участием близнецов детского и подросткового возраста (Child and Adolescent Twin Study in Sweden, CATSS) наблюдались положительные корреляции между ППП и PRS шизофрении [40]. Следует отметить, что авторы не проводили скрининг выборки на шизофрению из-за молодого возраста участников (18 лет). В метаанализе данных трех упомянутых проектов (TEDS, ALSPAC и CATSS), опубликованном в 2019 г., Raïn и соавт. [41] выявили значимые связи PRS шизофрении с когнитивной дезорганизацией, ангедонией и негативными симптомами. Ассоциации PRS шизофрении с галлюцинациями и бредом были значимыми только в подгруппе подростков, у которых наблюдались эти ППП: чем выше были PRS

шизофрении, тем более выраженными оказывались бредовые идеи и галлюцинации. Ангедония и негативные симптомы, кроме того, положительно коррелировали с PRS депрессии, тогда как бред и галлюцинации были отрицательно связаны с PRS биполярного расстройства [41].

Результаты, полученные на основании опросника CAPE, также неоднозначны. У бразильских детей и подростков не было обнаружено связи между PRS шизофрении и оценками этого опросника, который был немного модифицирован в контексте данного исследования [42]. Разные авторы установили корреляции PRS шизофрении с различными показателями CAPE у подростков и молодых взрослых — участников европейских проектов IMAGEN и голландского UCC (Dutch Utrecht Cannabis Cohort). Marchi и соавт. [43] обнаружили положительные связи PRS шизофрении с общими баллами CAPE в выборке UCC, которая включала значимое число лиц, употреблявших каннабис (последнее является фактором риска ППП), но не смогли воспроизвести эту связь в выборке IMAGEN. Elkrif и соавт. [44] выявили положительные связи PRS шизофрении с общими баллами CAPE в обеих выборках. При оценке шкал опросника CAPE оказалось, что в выборке IMAGEN PRS шизофрении коррелировали со шкалами позитивных симптомов и депрессии, а в выборке UCC — со шкалами негативных симптомов и депрессии. Ранее Velthorst и соавт. [45] установили положительную корреляцию шкалы позитивных симптомов CAPE с PRS шизофрении в подвыборке UCC, однако об использовании других шкал опросника CAPE авторы не сообщали. В подвыборке IMAGEN, в возрастной группе 21–22 года, PRS шизофрении прогнозировали более высокие общие баллы по шкале CAPE как напрямую (значимое прямое влияние в медиаторном анализе), так и косвенно, через возрастные изменения личностных черт и виктимизацию (значимое косвенное влияние). Однако в большой репликционной выборке подростков из другого проекта было подтверждено только косвенное влияние [46].

В целом исследования с участием детей и подростков не дали убедительных доказательств связи между PRS шизофрении и бредовыми или галлюцинаторными переживаниями. В некоторых случаях были выявлены связи PRS шизофрении с общим фактором ППНС и негативными симптомами.

Широкие возрастные группы взрослых участников

Значительную часть исследований ППНС проводили на широких возрастных группах, состоящих преимущественно из взрослых лиц (16–65 лет). В исследовании Derk и соавт. [47] принимали участие 148 человек в возрасте 18–50 лет (начальный этап набора участников для выборки исследования GROUP), при этом корреляций PRS шизофрении с ППНС не обнаружено. Mas-Bermejo и соавт. [20, 21] не установили значимых корреляций между PRS шизофрении и показателями CAPE у испанских студентов в возрасте 18–62 лет. Из исследований GROUP и EU-GEI первое касалось когорты GROUP и не выявило значимых корреляций PRS шизофрении с показателями CAPE [13], при этом репликационное исследование когорт GROUP и EU-GEI показало отрицательные корреляции [22]. Однако в последующих публикациях проекта EU-GEI сообщалось о положительных корреляциях PRS шизофрении со шкалой позитивных симптомов CAPE [48], а также с позитивными, негативными, депрессивными [49] и общим факторами бифакторной модели CAPE [23, 49].

В некоторых исследованиях при рассмотрении связи ППНС с PRS шизофрении учитывали контекст, в котором эти ППНС возникали. Так, Johnson и соавт. [50] оценивали связанные с употреблением каннабиса ППНС у лиц европейского и африканского происхождения с аддиктивными расстройствами. Авторы выявили положительные ассоциации PRS шизофрении со всеми симптомами, измеренными с помощью «Полуструктурированного интервью для оценки влияния генетических факторов на алкоголизм» (Semi-Structured Assessment for the Genetics of Alcoholism interview, SSAGA) (паранойя, депрессия-ангедония, снижение социальных контактов и когнитивные трудности), за исключением галлюцинаций. В репликационной выборке, состоящей преимущественно из лиц с опиоидной зависимостью, связи не достигли уровня значимости.

В лонгитудном голландском проекте NEMESIS-2 Hasmi и соавт. [51] проверяли гипотезу о том, что ППП, возникающие вне контекста психических расстройств непсихотического характера (аффективных, тревожных расстройств и расстройств, связанных с употреблением наркотиков), возможно, не представляют интереса для прогнозирования развития психоза. С помощью клинического интервью они

оценивали наличие 20 бредовых и галлюцинаторных симптомов у людей из общей популяции в течение 9-летнего периода наблюдения, разделив симптомы на изолированные и проявляющиеся в контексте непсихотических расстройств. Авторы сравнили лиц с изолированными ППП и ППП, проявляющимися в контексте непсихотических расстройств, с контрольной группой участников без ППП по частоте высоких значений PRS шизофрении (из верхнего квартиля распределения PRS шизофрении). В соответствии с гипотезой только группа с непсихотическими расстройствами отличалась от контрольной группы.

Pries и соавт. [52] изучали подозрительность, страх потери контроля, навязчивые и беспорядочные мысли, а также трудности с выражением мыслей в бельгийской выборке из 593 человек в возрасте 15–35 лет с использованием метода экологической моментальной оценки. Авторы также оценивали повседневный стресс. Исследуемые симптомы коррелировали с детской травмой и повседневным стрессом, но не с PRS шизофрении. Авторы обнаружили лишь слабое положительное влияние взаимодействия PRS шизофрении и детской травмы на психотические симптомы. При этом PRS шизофрении положительно коррелировали с положительными эмоциями и не были связаны с негативным аффектом или стресс-реактивностью.

В нескольких публикациях была представлена взаимосвязь между PRS шизофрении и ППП в когорте британского биобанка (UK BioBank, UKB), включавшей людей старше 40 лет, то есть тех, кто уже прошел возрастной период риска [53–56]. «Опросник психического здоровья» (Mental Health Questionnaire, MHQ) UKB заполнили онлайн 157 387 человек из почти полумиллионной выборки биобанка. Опросник MHQ включал по одному вопросу о наличии и частоте зрительных и слуховых галлюцинаций, бреда преследования и бреда отношения [53]. Кроме того, оценивался дистресс, связанный с каждым симптомом. Результаты изучения корреляций между ППП и PRS шизофрении во всей группе, включавшей не только здоровых людей, но и лиц, ранее обращавшихся за психиатрической помощью, были неоднозначными [53, 54]. При изучении только здоровых неродственных лиц британского или ирландского происхождения Legge и соавт. [55] выявили положительные корреляции PRS шизофрении с наличием каждого симптома, при этом наиболее сильные связи наблюдались для

стрессогенных переживаний и бреда преследования. Аналогичные данные авторы получили при использовании PRS для биполярного аффективного расстройства, депрессии, синдрома дефицита внимания и гиперактивности и аутизма, что свидетельствует о нозологически неспецифической связи между ППП и генетической предрасположенностью к психическим расстройствам. Позднее Barbu и соавт. [56] при использовании PRS шизофрении, основанных на новом и более мощном GWAS шизофрении (PGC3 GWAS), подтвердили для этой выборки связь психотических симптомов с PRS шизофрении.

В целом данные о связи PRS шизофрении с ППНС у взрослых людей из общей популяции демонстрируют неоднородность. Важно отметить расхождение результатов, полученных при использовании различных факторных моделей одних и тех же инструментов в практически идентичных или пересекающихся выборках.

ОБСУЖДЕНИЕ

С момента внедрения PRS было проведено множество исследований, посвященных вкладу PRS шизофрении в фенотипические проявления предрасположенности к психозу в форме ШТ или ППНС. Их результаты не предоставляют убедительных доказательств связи между PRS шизофрении и исследуемыми фенотипами. Ожидаемые положительные корреляции между PRS шизофрении и распространенными показателями ШТ установлены не были. Данные, касающиеся ППНС, оказались более сложными для интерпретации. Среди немногих положительных результатов отмечено больше корреляций PRS шизофрении с общим фактором ППНС и с негативными симптомами, чем с позитивными. Исключением являются результаты, полученные у лиц старше 40 лет, у которых выявлена значимая связь между PRS шизофрении и ППП [55]. Однако эти данные были получены в рамках одного биобанка и могут быть подвержены систематической ошибке стратификации популяции. Примечательно, что при отсутствии воспроизводимой связи с PRS шизофрении показатели предрасположенности к психозу коррелируют с PRS других расстройств и черт личности, особенно с PRS большого депрессивного расстройства и нейротизма. Как обсуждалось ранее [12, 16], это отчасти ожидаемо, учитывая высокую распространенность

симптомов депрессии и тревоги в популяции, их потенциальное влияние на достоверность самоотчета участников, а также исследования близнецов, связывающие ШТ и нейротизм. Вместе с тем для механистического понимания взаимосвязи между нейротизмом и подверженностью психозу необходимы дальнейшие исследования, учитывающие половые различия. Примечательно, что результаты для PRS пересекаются с другими типами генетических данных (генетические корреляции, менделевская рандомизация) из некоторых проектов, описанных выше. Согласно этим данным, 1) ШТ не демонстрирует значительного генетического сходства с шизофренией, но генетически связана с депрессией; 2) генетические корреляции ППНС с большим депрессивным расстройством сильнее, чем с шизофренией; 3) ППНС у подростков не имеют генетической связи с ППНС и ШТ у взрослых; 4) генетические ассоциации ППНС с шизофренией и депрессией выражены сильнее в зрелом возрасте, чем в подростковом [57].

Отсутствие взаимосвязи между PRS шизофрении и показателями предрасположенности к психозу может частично объясняться методологией исследований. Большинство исследований использовали данные, собранные в рамках многоцентровых лонгитюдных проектов, направленных на решение различных научных задач. В связи с этим исследования имеют недостатки, связанные с составом выборки. В частности, в когорты некоторых проектов были включены родственные участники (братья и сестры/близнецы), что не всегда учитывалось при анализе. В исследовании UK Biobank применяли минимальное фенотипирование. Существенное число исследований включало значительным образом перекрывающиеся выборки. Наконец, некоторые исследования включали участников в широком возрастном диапазоне. Возраст может играть ключевую роль для фенотипического проявления генетической предрасположенности к психозу. Однако широкий возрастной диапазон вряд ли полностью объясняет отсутствие корреляций между ППНС и PRS шизофрении, поскольку такие корреляции не наблюдались в большинстве исследований с жесткими возрастными ограничениями.

Настоящий обзор имеет ряд ограничений, включая анализ только двух баз данных и отсутствие соавторов для обсуждения процесса и результатов поиска

литературы. Будущая количественная оценка на основе метаанализа должна предоставить более строгие доказательства наличия или отсутствия корреляций между PRS шизофрении и ППНС по сравнению с качественным анализом, а также может прояснить причины гетерогенности результатов, связанные с составом выборки и используемыми инструментами измерения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют сделать предварительные выводы о взаимосвязи между PRS шизофрении и поведенческими показателями предрасположенности к психозу, опровергнуть ранее высказанные гипотезы и предоставить основания для новых, которые следует проверить в будущих исследованиях. Во-первых, результаты не подтвердили адекватность текущей оценки ШТ для выявления лиц, находящихся в группе риска развития психоза, и указали на необходимость пересмотра существующих инструментов измерения ШТ. Во-вторых, ранее было высказано предположение, что оценки предрасположенности к психозу могут быть отражением как специфического психотического фактора, так и общего (трансдиагностического) психопатологического фактора *p* [2, 58]. Объединенные данные и данные, полученные с использованием бифакторных моделей ШТ и ППНС, подтверждают идею трансдиагностической генетической природы ШТ/ППНС и гипотезу о том, что фактор *p* может в некоторой степени быть следствием генетически обусловленной негативной эмоциональности/аффективной дисрегуляции. В то же время полученные результаты не подтверждают связь специфического психотического фактора с PRS шизофрении. Далее, только наиболее тяжелые, рецидивирующие и стрессогенные психотические переживания, по-видимому, отражают генетическую предрасположенность к шизофрении, что ставит под сомнение идею генетического континуума ШТ и психотических переживаний в неклинических и клинических популяциях. Вместе с тем, учитывая расхождение данных, полученных у лиц молодого и старшего зрелого возраста, можно предположить, что природа ШТ и ППНС в разных возрастных группах различается. Наконец, отсутствие корреляций между PRS шизофрении и ШТ/ППНС перекликается с отсутствием корреляций между PRS шизофрении и конкретными клиническими

характеристиками шизофрении [59]. Таким образом, чтобы лучше понять основное психологическое содержание полигенной предрасположенности к психозу, отражаемой PRS шизофрении, следует расширить поиск и учитывать другие личностные процессы и характеристики помимо ШТ и ППНС.

История публикации

Рукопись поступила: 09.02.2025

Рукопись принята: 02.06.2025

Опубликована онлайн: 29.06.2025

Финансирование: Данная работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий на 2019–2030 годы, соглашение № 075-15-2025-474 от 29.05.2025).

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Дополнительная информация

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

Таблица S1: 10.17816/CP15629-145468

Цитировать:

Алфимова М.В. Связь оценок полигенного риска шизофрении с показателями предрасположенности к психозу в общей популяции: нарративный обзор литературы // *Consortium PSYCHIATRICUM*. 2025. Т. 6, № 2. CP15629. doi: 10.17816/CP15629

Сведения об авторе

***Маргарита Валентиновна Алфимова — доктор психологических наук**, главный научный сотрудник лаборатории клинической генетики ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; главный научный сотрудник отдела психических расстройств при нейродегенеративных заболеваниях головного мозга Научно-клинического исследовательского центра нейropsychиатрии ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; eLibrary SPIN-код: 4904-6320, ResearcherID: E-4472-2016, Scopus Author ID: 7003626286, ORCID: 0000-0003-0155-8412
E-mail: m.alfimova@gmail.com

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

- Owen MJ, Legge SE, Rees E, et al. Genomic findings in schizophrenia and their implications. *Mol Psychiatry*. 2023;28(9):3638–3647. doi: 10.1038/s41380-023-02293-8
- van Os J, Reininghaus U. Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. *World Psychiatry*. 2016;15(2):118–124. doi: 10.1002/wps.20310
- Grant P, Green MJ, Mason OJ. Models of Schizotypy: The Importance of Conceptual Clarity. *Schizophr Bull*. 2018;44(suppl 2):S556–S563. doi: 10.1093/schbul/sby012
- Staines L, Healy C, Coughlan H, et al. Psychotic experiences in the general population, a review; definition, risk factors, outcomes and interventions. *Psychol Med*. 2022;52(15):1–12. doi: 10.1017/S0033291722002550
- Reznik AM, Kostyuk GP, Hannanova AN. [Vulnerability for Schizophrenia on the Basis of Molecular Genetics Investigations]. *Social and clinical psychiatry*. 2016;26(3):101–108.
- Ronald A, Pain O. A systematic review of genome-wide research on psychotic experiences and negative symptom traits: new revelations and implications for psychiatry. *Hum Mol Genet*. 2018;27(R2):R136–R152. doi: 10.1093/hmg/ddy157
- International Schizophrenia Consortium; Purcell SM, Wray NR, Stone JL, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*. 2009;460(7256):748–752. doi: 10.1038/nature08185
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014;511(7510):421–427. doi: 10.1038/nature13595
- Pardiñas AF, Holmans P, Pocklington AJ, et al. Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection. *Nat Genet*. 2018;50(3):381–389. doi: 10.1038/s41588-018-0059-2
- Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T, et al.; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*. 2022;604(7906):502–508. doi: 10.1038/s41586-022-04434-5
- Lysaker PH, Chernov N, Moiseeva T, et al. Contrasting metacognitive profiles and their association with negative symptoms in groups with schizophrenia, early psychosis and depression in a Russian sample. *Psychiatry Res*. 2020 Sep;291:113177. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113177. Epub 2020 Jun 7. PMID: 32615314
- Alfimova MV, Plakunova VV, Kondrat'ev NV, et al. [Psychological and molecular genetic correlates of schizotypy in the general population]. *Vestnik RFFI. Gumanitarnye i obshchestvennye nauki*. 2023;(1):131–143. Russian. doi: 10.22204/2587-8956-2023-112-01-131-143
- van Os J, van der Steen Y, Islam MA, et al.; GROUP Investigators. Evidence that polygenic risk for psychotic disorder is expressed in the domain of neurodevelopment, emotion regulation and attribution of salience. *Psychol Med*. 2017;47(14):2421–2437. doi: 10.1017/S0033291717000915
- Hatzimanolis A, Avramopoulos D, Arking DE, et al. Stress-Dependent Association Between Polygenic Risk for Schizophrenia and Schizotypal Traits in Young Army Recruits. *Schizophr Bull*. 2018;44(2):338–347. doi: 10.1093/schbul/sbx074
- Liuhane J, Suvisaari J, Kajantie E, et al. Interaction between compound genetic risk for schizophrenia and high birth weight contributes to social anhedonia and schizophrenia in women. *Psychiatry Res*. 2018;259:148–153. doi: 10.1016/j.psychres.2017.10.020
- Docherty AR, Shabalin AA, Adkins DE, et al. Molecular Genetic Risk for Psychosis is Associated with Psychosis Risk Symptoms in a Population-Based UK Cohort: Findings from Generation Scotland. *Schizophr Bull*. 2020;46(5):1045–1052. doi: 10.1093/schbul/sbaa042
- Smigielski L, Papiol S, Theodoridou A, et al. Polygenic risk scores across the extended psychosis spectrum. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):600. doi: 10.1038/s41398-021-01720-0
- Nenadić I, Meller T, Schmitt S, et al. Polygenic risk for schizophrenia and schizotypal traits in non-clinical subjects. *Psychol Med*. 2022;52(6):1069–1079. doi: 10.1017/S0033291720002822
- Tiego J, Thompson K, Arnatkeviciute A, et al. Dissecting Schizotypy and Its Association With Cognition and Polygenic Risk for Schizophrenia in a Nonclinical Sample. *Schizophr Bull*. 2023;49(5):1217–1228. doi: 10.1093/schbul/sbac016
- Mas-Bermejo P, Papiol S, Via M, et al. Schizophrenia polygenic risk score in psychosis proneness. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2023;273(8):1665–1675. doi: 10.1007/s00406-023-01633-7
- Mas-Bermejo P, Papiol S, Torrecilla P, et al. Sex-specific association between schizophrenia polygenic risk and subclinical schizophrenia-related traits. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2025;136:111161. doi: 10.1016/j.pnpbp.2024.111161
- van Os J, Pries LK, Delespaul P, et al. Replicated evidence that endophenotypic expression of schizophrenia polygenic risk is greater in healthy siblings of patients compared to controls, suggesting gene-environment interaction. The EUGEI study. *Psychol Med*. 2020;50(11):1884–1897. doi: 10.1017/S003329171900196X
- D'Andrea G, Quattrone D, Malone K, et al. Variation of subclinical psychosis across 16 sites in Europe and Brazil: findings from the multi-national EU-GEI study. *Psychol Med*. 2024;54(8):1810–1823. doi: 10.1017/S0033291723003781
- Schaefer JD, Jang SK, Vrieze S, et al. Adolescent cannabis use and adult psychoticism: A longitudinal co-twin control analysis using data from two cohorts. *J Abnorm Psychol*. 2021;130(7):691–701. doi: 10.1037/abn0000701
- Karcher NR, Paul SE, Johnson EC, et al. Psychotic-like Experiences and Polygenic Liability in the Adolescent Brain Cognitive Development Study. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2022;7(1):45–55. doi: 10.1016/j.bpsc.2021.06.012
- Hernandez LM, Kim M, Zhang P, et al. Multi-ancestry phenome-wide association of complement component 4 variation with psychiatric and brain phenotypes in youth. *Genome Biol*. 2023;24(1):42. doi: 10.1186/s13059-023-02878-0
- Ku BS, Yuan Q, Arias-Magnasco A, et al. Associations Between Genetic Risk, Physical Activities, and Distressing Psychotic-like Experiences. *Schizophr Bull*. 2024:sbae141. doi: 10.1093/schbul/sbae141

28. Taylor JH, Asabere N, Calkins ME, et al. Characteristics of youth with reported family history of psychosis spectrum symptoms in the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort. *Schizophr Res.* 2020;216:104–110. doi: 10.1016/j.schres.2019.12.021
29. Olde Loohuis LM, Mennigen E, Ori APS, et al. Genetic and clinical analyses of psychosis spectrum symptoms in a large multiethnic youth cohort reveal significant link with ADHD. *Transl Psychiatry.* 2021;11(1):80. doi: 10.1038/s41398-021-01203-2
30. Zammit S, Hamshere M, Dwyer S, et al. A population-based study of genetic variation and psychotic experiences in adolescents. *Schizophr Bull.* 2014;40(6):1254–1262. doi: 10.1093/schbul/sbt146
31. Jones HJ, Stergiakouli E, Tansey KE, et al. Phenotypic Manifestation of Genetic Risk for Schizophrenia During Adolescence in the General Population. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(3):221–228. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.3058
32. Fonville L, Drakesmith M, Zammit S, et al. MRI Indices of Cortical Development in Young People With Psychotic Experiences: Influence of Genetic Risk and Persistence of Symptoms. *Schizophr Bull.* 2019;45(1):169–179. doi: 10.1093/schbul/sbx195
33. Jones HJ, Heron J, Hammerton G, et al. Investigating the genetic architecture of general and specific psychopathology in adolescence. *Transl Psychiatry.* 2018;8(1):145. doi: 10.1038/s41398-018-0204-9
34. Rammos A, Sullivan SA, Kounali D, et al. Precursors and correlates of transient and persistent longitudinal profiles of psychotic experiences from late childhood through early adulthood. *Br J Psychiatry.* 2021;220(6):1–9. doi: 10.1192/bjp.2021.145
35. Sieradzka D, Power RA, Freeman D, et al. Are genetic risk factors for psychosis also associated with dimension-specific psychotic experiences in adolescence? *PLoS One.* 2014;9(4):e94398. doi: 10.1371/journal.pone.0094398
36. Krapohl E, Euesden J, Zabaneh D, et al. Phenome-wide analysis of genome-wide polygenic scores. *Mol Psychiatry.* 2016;21(9):1188–1893. doi: 10.1038/mp.2015.126
37. Havers L, von Stumm S, Cardno AG, et al. Psychotic experiences and negative symptoms from adolescence to emerging adulthood: developmental trajectories and associations with polygenic scores and childhood characteristics. *Psychol Med.* 2023;53(12):5685–5697. doi: 10.1017/S0033291722002914
38. Maxwell J, Ronald A, Cardno AG, et al. Genetic and Geographical Associations With Six Dimensions of Psychotic Experiences in Adolescence. *Schizophr Bull.* 2023;49(2):319–328. doi: 10.1093/schbul/sbac149
39. Newbury JB, Arseneault L, Caspi A, et al. Association between genetic and socioenvironmental risk for schizophrenia during upbringing in a UK longitudinal cohort. *Psychol Med.* 2022;52(8):1527–1537. doi: 10.1017/S0033291720003347
40. Taylor MJ, Martin J, Lu Y, et al. Association of Genetic Risk Factors for Psychiatric Disorders and Traits of These Disorders in a Swedish Population Twin Sample. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(3):280–289. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.3652
41. Pain O, Dudbridge F, Cardno AG, et al. Genome-wide analysis of adolescent psychotic-like experiences shows genetic overlap with psychiatric disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2018;177(4):416–425. doi: 10.1002/ajmg.b.32630
42. Navarro GOSV, Fonseca L, Talarico F, et al. Polyenvironmental and polygenic risk scores and the emergence of psychotic experiences in adolescents. *J Psychiatr Res.* 2021;142:384–388. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.07.057
43. Marchi M, Elrief L, Alkema A, et al. Childhood maltreatment mediates the effect of the genetic background on psychosis risk in young adults. *Transl Psychiatry.* 2022;12(1):219. doi: 10.1038/s41398-022-01975-1
44. Elrief L, Lin B, Marchi M, et al.; IMAGEN consortium. Independent contribution of polygenic risk for schizophrenia and cannabis use in predicting psychotic-like experiences in young adulthood: testing gene × environment moderation and mediation. *Psychol Med.* 2023;53(5):1759–1769. doi: 10.1017/S0033291721003378
45. Velthorst E, Froudast-Walsh S, Stahl E, et al. Genetic risk for schizophrenia and autism, social impairment and developmental pathways to psychosis. *Transl Psychiatry.* 2018;8(1):204. doi: 10.1038/s41398-018-0229-0
46. Antonucci LA, Raio A, Kikidis GC, et al. Personality changes during adolescence predict young adult psychosis proneness and mediate gene-environment interplays of schizophrenia risk. *Psychol Med.* 2024;54(14):1–11. doi: 10.1017/S0033291724002198
47. Derks EM, Vorstman JA, Ripke S, et al.; Schizophrenia Psychiatric Genomic Consortium. Investigation of the genetic association between quantitative measures of psychosis and schizophrenia: a polygenic risk score analysis. *PLoS One.* 2012;7(6):e37852. doi: 10.1371/journal.pone.0037852
48. Pignon B, Peyre H, Ayrolles A, et al. Genetic and psychosocial stressors have independent effects on the level of subclinical psychosis: findings from the multinational EU-GEI study. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2022;31:e68. doi: 10.1017/S2045796022000464
49. Quattrone D, Reininghaus U, Richards AL, et al. The continuity of effect of schizophrenia polygenic risk score and patterns of cannabis use on transdiagnostic symptom dimensions at first-episode psychosis: findings from the EU-GEI study. *Transl Psychiatry.* 2021;11(1):423. doi: 10.1038/s41398-021-01526-0
50. Johnson EC, Colbert SMC, Jeffries PW, et al. Associations Between Cannabis Use, Polygenic Liability for Schizophrenia, and Cannabis-related Experiences in a Sample of Cannabis Users. *Schizophr Bull.* 2023;49(3):778–787. doi: 10.1093/schbul/sbac196
51. Hasmi L, Pries LK, Ten Have M, et al. What makes the psychosis ‘clinical high risk’ state risky: psychosis itself or the co-presence of a non-psychotic disorder? *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2021;30:e53. doi: 10.1017/S204579602100041X
52. Pries LK, Klingenberg B, Menne-Lothmann C, et al. Polygenic liability for schizophrenia and childhood adversity influences daily-life emotion dysregulation and psychosis proneness. *Acta Psychiatr Scand.* 2020;141(5):465–475. doi: 10.1111/acps.13158
53. Alloza C, Blesa-Cábez M, Bastin ME, et al. Psychotic-like experiences, polygenic risk scores for schizophrenia, and structural properties of the salience, default mode, and central-executive networks in healthy participants

- from UK Biobank. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):122. doi: 10.1038/s41398-020-0794-x
54. García-González J, Ramírez J, Howard DM, et al. The effects of polygenic risk for psychiatric disorders and smoking behaviour on psychotic experiences in UK Biobank. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):330. doi: 10.1038/s41398-020-01009-8
55. Legge SE, Jones HJ, Kendall KM, et al. Association of Genetic Liability to Psychotic Experiences with Neuropsychotic Disorders and Traits. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(12):1256–1265. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.2508
56. Barbu MC, Viejo-Romero M, Thng G, et al. Pathway-Based Polygenic Risk Scores for Schizophrenia and Associations with Reported Psychotic-like Experiences and Neuroimaging Phenotypes in the UK Biobank. *Biol Psychiatry Glob Open Sci*. 2023;3(4):814–823. doi: 10.1016/j.bpsgos.2023.03.004
57. Barkhuizen W, Pain O, Dudbridge F, et al. Genetic overlap between psychotic experiences in the community across age and with psychiatric disorders. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):86. doi: 10.1038/s41398-020-0765-2
58. Smith GT, Atkinson EA, Davis HA, et al. The General Factor of Psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol*. 2020;16:75–98. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-071119-115848
59. Taylor J, de Vries YA, van Loo HM, et al. Clinical characteristics indexing genetic differences in schizophrenia: a systematic review. *Mol Psychiatry*. 2023;28(2):883–890. doi: 10.1038/s41380-022-01850-x
-

Роль вариации 5-HTTLPR гена SLC6A4 серотонинергической системы в формировании аддиктивных расстройств: нарративный обзор литературы

The role of the 5-HTTLPR gene variation of the SLC6A4 serotonergic system in the development of addictive disorders: a narrative review

doi: 10.17816/CP15611

Обзор

Alexey Krylov, Nadezhda Pavlova,

Alexey Bochurov

*Yakut Science Centre of Complex Medical Problems,
Yakutsk, Russia*

Алексей Крылов, Надежда Павлова,

Алексей Бочуров

*ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных
медицинских проблем», Якутск, Россия*

ABSTRACT

BACKGROUND: Addictive disorders remain a global problem, affecting health, society and the economy. The etiopathogenesis of addictions, which have a multifactorial nature, is poorly understood, making it difficult to develop personalized treatment approaches. Of particular interest is the *SLC6A4* gene, which regulates serotonergic transmission. The 5-HTTLPR variation of this gene is associated with the risk of addictions, but the data are contradictory due to the heterogeneity of clinical manifestations and pleiotropic effects of the gene. Integration of genetic, environmental and neurobiological factors into multidimensional models is becoming relevant.

AIM: The aim of this study is to assess the role of 5-HTTLPR variations in the *SLC6A4* gene of the serotonergic system in the development of addictive disorders.

METHODS: The manuscripts were searched in the MEDLINE and eLIBRARY.RU databases using the keywords in Russian and English: "SLC6A4", "5-HTTLPR", "addictive disorders", "pharmacogenetics", "serotonin", "antidepressants", "ethnic differences". After eliminating duplicates and a two-stage screening (by titles/annotations and full-text analysis) of the 1,561 discovered papers, the final review included 41 publications that meet the stated inclusion criteria.

RESULTS: The S-allele of 5-HTTLPR is associated with an increased risk of addictions and comorbid affective disorders, but its role is ambiguous due to the heterogeneity of symptoms. Ethnic differences have been identified: the S-allele predominates (70.6–80.9%) in Asian populations, the L-allele in Europeans (38.5–66.7%). Unique neurobiological markers for S-allele carriers have not been established, and the pleiotropic effects of *SLC6A4* are also observed in other mental disorders, which reduces its specificity for addictions.

CONCLUSION: The inconsistency of the data on 5-HTTLPR highlights the need to take into account ethnic specificity and develop multivariate models that integrate genetic, environmental and clinical factors. This will improve risk prediction (development of addictions), personalization of therapy and the effectiveness of pharmacogenetic approaches, reducing the likelihood of adverse reactions.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Аддиктивные расстройства остаются глобальной проблемой здравоохранения, комплексно влияя на здоровье, социум и экономику. Этиопатогенез зависимостей, имеющих мультифакториальную природу, изучен недостаточно, что затрудняет разработку персонализированных подходов к лечению пациентов. Особый интерес представляет ген *SLC6A4*, регулирующий серотонинергическую передачу. Вариация 5-HTTLPR этого гена ассоциирована с риском развития зависимостей, однако данные противоречивы из-за гетерогенности клинических проявлений и плеiotропных эффектов гена. Актуальной становится интеграция генетических, средовых и нейробиологических факторов в многомерные модели.

ЦЕЛЬ: Оценить роль вариации 5-HTTLPR гена *SLC6A4* серотонинергической системы в развитии аддиктивных расстройств.

МЕТОДЫ: Поиск публикаций производили в базах MEDLINE и eLIBRARY.RU с использованием ключевых слов «*SLC6A4*», «5-HTTLPR», «аддиктивные расстройства», «фармакогенетика», «серотонин», «антидепрессанты», «этнические различия», «*addictive disorders*», «*pharmacogenetics*», «*serotonin*», «*antidepressants*», «*ethnic differences*». После исключения дубликатов и двухэтапного скрининга (по названиям/аннотациям и полнотекстовому анализу) из 1561 обнаруженной работы в финальный обзор вошла 41 публикация, соответствующая заявленным критериям включения.

РЕЗУЛЬТАТЫ: S-аллель 5-HTTLPR ассоциирован с повышенным риском развития зависимостей и коморбидных аффективных нарушений, однако его роль неоднозначна из-за гетерогенности симптомов. Выявлены следующие этнические различия: S-аллель преобладает (70,6–80,9%) в азиатских популяциях, L-аллель — у европейцев (38,5–66,7%). Уникальные нейробиологические маркеры для носителей S-аллеля не установлены, а плеiotропные эффекты *SLC6A4* наблюдаются и при других психических расстройствах, что снижает его специфичность для аддикций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Противоречивость данных о 5-HTTLPR подчеркивает необходимость учета этнической специфики и разработки многомерных моделей, объединяющих генетические, средовые и клинические факторы. Это позволит улучшить прогнозирование рисков возникновения аддикций, персонализацию терапии и эффективность фармакогенетических подходов, снижая вероятность развития нежелательных реакций.

Keywords: *5-HTTLPR variant in the SLC6A4 gene; psychogenetics; serotonin; addictive behavior*

Ключевые слова: *вариация 5-HTTLPR гена SLC6A4; психогенетика; серотонин; аддиктивное поведение*

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире, включая Россию, число людей, зависящих от психоактивных веществ, стремительно растет [1, 2]. Согласно информации Всемирной организации здравоохранения, злоупотребление алкоголем, наркотиками и другими веществами, влияющими на сознание, стало эпидемией в начале XXI века [3, 4]. Следует добавить, что число проблемных семей, сталкивающихся с зависимостью и требующих квалифицированной и своевременной помощи, также увеличивается [5]. Индивидуальные различия в склонности к аддиктивному поведению, в том числе никотиновой зависимости, частично опосредованы генетическими

факторами [6]. Текущие оценки наследуемости всех основных аддиктивных расстройств варьируют от 40 до 80% [7].

Аддиктивное поведение (от англ. *addiction* — «зависимость») — это одна из форм отклоняющегося поведения, которая возникает в результате стремления избежать реальности [8]. Наличие аддиктивного поведения указывает на нарушенную адаптацию к измененным условиям окружающей среды [9]. К аддиктивному поведению традиционно относят алкоголизм, наркоманию, токсикоманию, табакокурение (химические зависимости), а также компьютерную зависимость, азартные игры,

любовные зависимости, сексуальные зависимости, работоголизм и аддикцию к еде (переедание, голодание) [10]. Расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, являются наиболее распространенными и серьезными формами зависимости, включенными в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) как классы F10–F19 «Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ» [11].

Такие функции, как настроение, эмоции, познание, двигательные способности, а также циркадные и нейроэндокринные ритмы, включая аппетит, сон и репродуктивную активность, регулируются системой серотонина в средней части мозга [12]. Изменение содержания серотонина выступает в качестве одного из эффектов аддиктивного поведения, обуславливает значимость генов, кодирующих рецепторы и транспортеры серотонинергических путей, в патогенезе формирования зависимости [13]. Одним из генов-кандидатов, влияющих на развитие зависимостей, является ген-переносчик серотонина *SLC6A4* [10]. Недавние исследования показали, что вариант 5-HTTLPR (полиморфный участок, связанный с транспортером серотонина) в этом гене коррелирует с курением, однако уровень его влияния остается неопределенным из-за недостаточного количества исследований [10, 14].

Исследования патологического аллеля 5-HTTLPR гена *SLC6A4* свидетельствуют о наличии связи между различными психическими расстройствами и уровнем транскрипционной активности аллелей S и L [15]. Так, например, сниженная активность аллеля S может быть ассоциирована с тревожностью, депрессией, суицидальными попытками и биполярным расстройством, в то время как повышенная активность аллеля L считается защитой от депрессии, но может быть связана с суицидальным поведением, никотиновой зависимостью и синдромом дефицита внимания и гиперактивности [15–17]. Указанные аллели также могут влиять на эффективность лечения: к примеру, ингибиторы обратного захвата серотонина могут оказаться более эффективными у пациентов с депрессией и посттравматическим стрессовым расстройством, у которых есть аллели L [18]. В частности, носительство S-аллеля детерминирует высокий риск развития неблагоприятных исходов, ассоциированных

с употреблением алкоголя, что опосредовано сниженной чувствительностью к этанолу [19].

Цель работы — оценить роль вариации 5-HTTLPR гена *SLC6A4* серотонинергической системы в развитии аддиктивных расстройств.

МЕТОДЫ

Критерии соответствия

Критерии включения:

- оригинальные исследования и метаанализы, посвященные роли вариации 5-HTTLPR гена *SLC6A4* в формировании аддиктивных расстройств, включая взаимодействие генетических и средовых факторов;
- публикации, анализирующие фармакогенетические аспекты применения антидепрессантов (селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, СИОЗС) у носителей различных полиморфизмов 5-HTTLPR;
- исследования, рассматривающие этнические различия в распределении аллелей S и L и их связь с клиническими исходами.

Критерии исключения:

- клинические случаи и серии случаев без контрольных групп;
- статьи, посвященные исключительно терапии аддиктивных расстройств без анализа генетических факторов;
- публикации на языках, отличных от русского и английского.

Источники информации

Поиск литературы проводился в электронных базах данных MEDLINE и eLIBRARY.RU. Поиск был выполнен в декабре 2024 г.

Период поиска — с января 2003 г. по декабрь 2024 г. Поиск был ограничен 2003 г., поскольку именно в этом году были опубликованы первые фундаментальные исследования роли 5-HTTLPR [20], положившие начало изучению взаимодействия данного полиморфизма с психическими расстройствами и аддиктивным поведением.

Стратегия поиска

Для отбора публикаций использовали следующие комбинации ключевых слов на русском и английском языках: «*SLC6A4*», «5-HTTLPR», «аддиктивные расстройства», «фармакогенетика», «серотонин»,

«антидепрессанты», «этнические различия», «addictive disorders», «pharmacogenetics», «serotonin», «anti-depressants», «ethnic differences». Поиск публикаций проводился поэтапно. Последовательность поиска представлена на рис. 1.

Процесс отбора

Каждая публикация была идентифицирована с помощью ручного поиска. Поиск и отбор публикаций проводили несколько специалистов из группы авторов данной статьи (см. раздел «Вклад авторов»). Некоторые публикации, отобранные на этапе скрининга, были исключены из дальнейшего анализа, поскольку не соответствовали критериям отбора (см. рис. 1).

Анализ результатов

Авторы проанализировали каждую публикацию и обобщили информацию из отобранных источников. Результаты обобщения представлены в структурированном тексте и рисунках.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ген *SLC6A4* и его связь с психическими особенностями

Полиморфный участок 5-HTTLPR (rs4795541) представляет собой функциональный инсерционно-делеционный полиморфизм 44 пар оснований в промоторной области гена-транспортера серотонина *SLC6A4* (рис. 2) [21]. 5-HTTLPR — один из наиболее широко изученных вариантов в отношении психиатрических особенностей [22–24]. Он также широко исследовался в контексте промежуточных фенотипов, таких как нейровизуализационные модальности и взаимодействие генов и окружающей среды, причем последние обычно изучаются в связи с аффективными и тревожными фенотипами [21, 25, 26].

Однако следует отметить, что развитие аддиктивного расстройства — сложный процесс, который зависит от множества факторов, включая семейный анамнез, нейробиологию, социальное окружение и опыт [14]. И патологический аллель гена *SLC6A4*

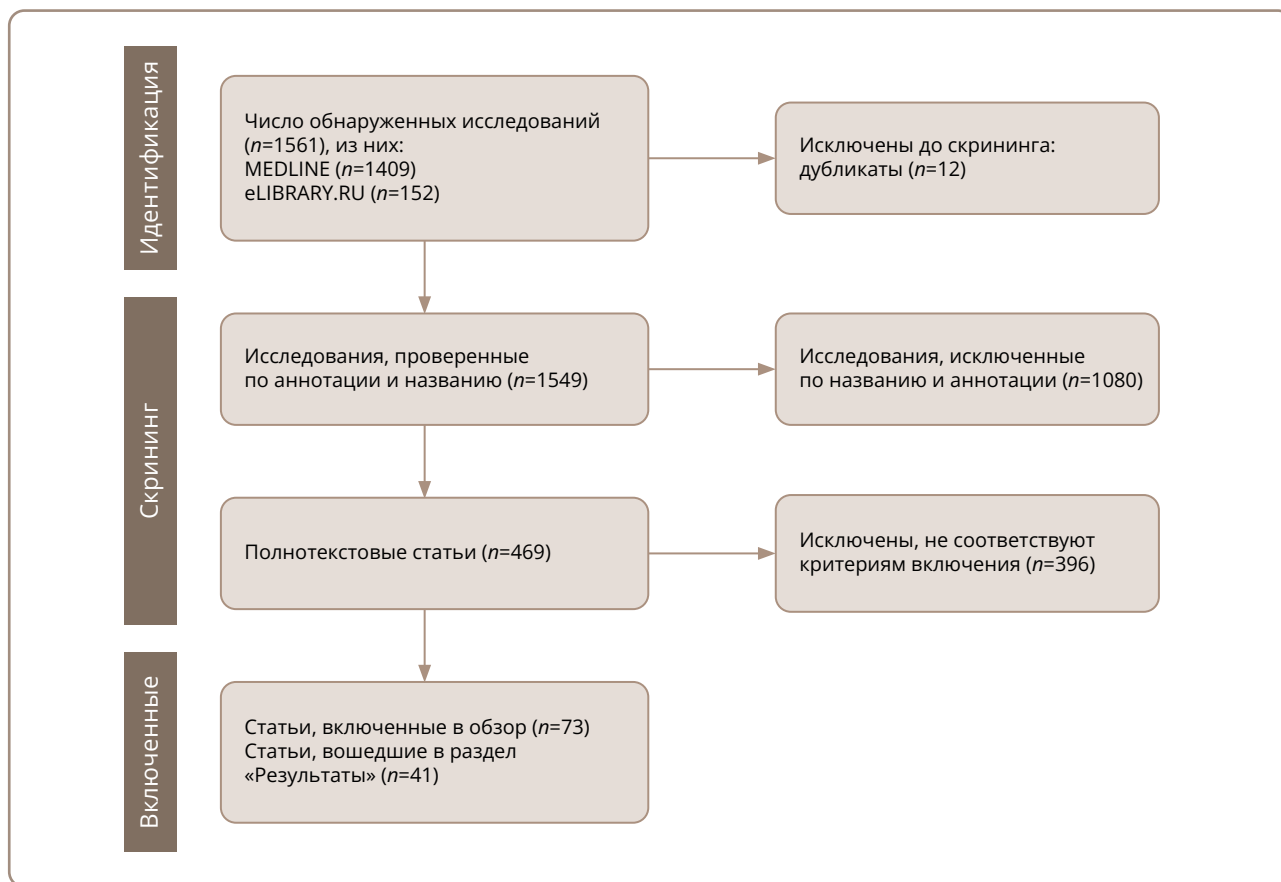


Рисунок 1. Методология поиска источников.

Источник: Крылов и соавт., 2025.

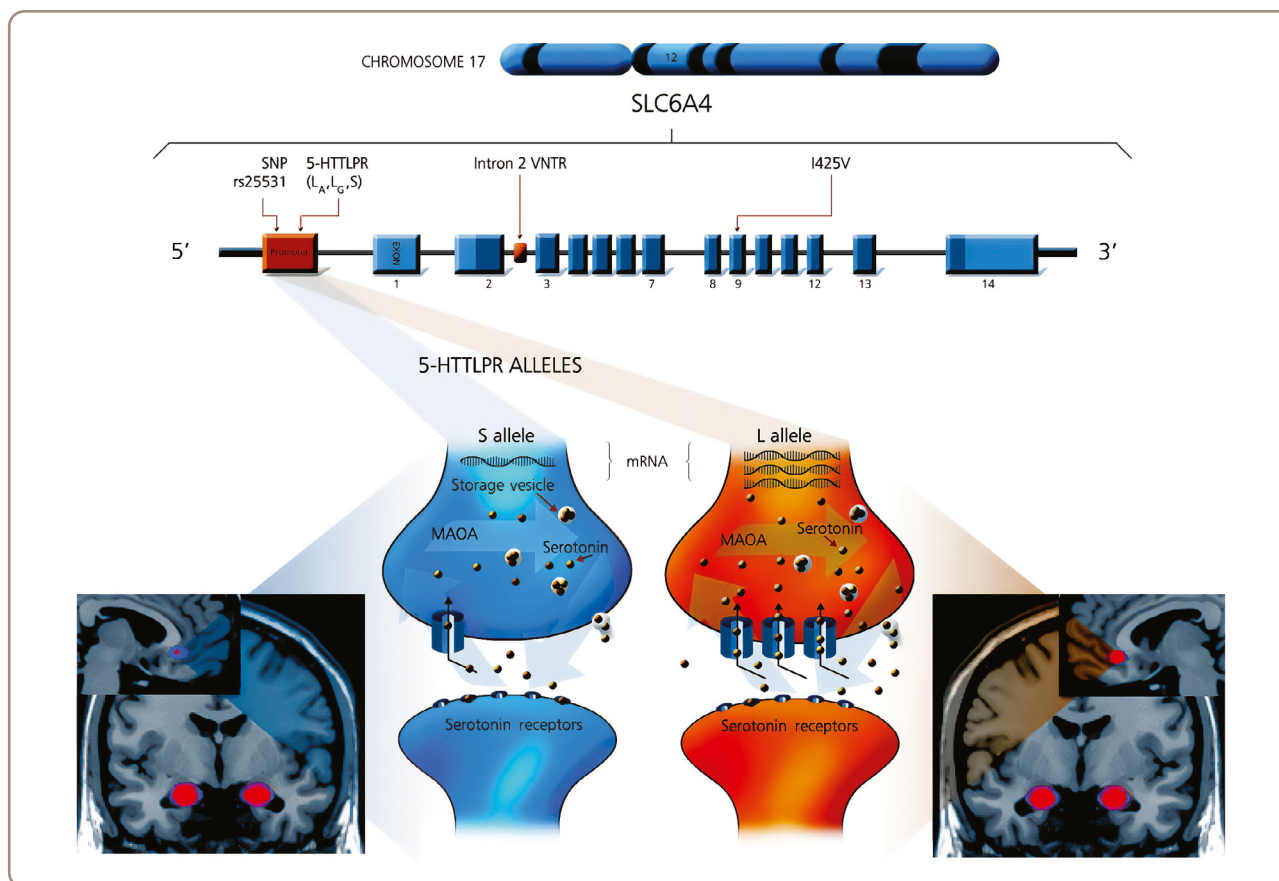


Рисунок 2. Картированная иллюстрация варианта 5-HTTLPR гена *SLC6A4* с вариантами аллелей.

Примечание: 5-HTTLPR (serotonin transporter-linked polymorphic region) — полиморфный участок, связанный с транспортером серотонина; CHROMOSOME 17 — 17-я хромосома человека, содержащая ген *SLC6A4*; Intron 2 VNTR (variable number tandem repeat) — полиморфизм с варьирующим числом tandemных повторов во втором интроне гена *SLC6A4*; MAOA — моноаминоксидаза A; mRNA (messenger ribonucleic acid) — матричная рибонуклеиновая кислота; rs25531 — идентификатор однонуклеотидного полиморфизма (SNP) в гене *SLC6A4*, влияющий на экспрессию транспортера; *SLC6A4* (solute carrier family 6 member 4) — ген, кодирующий белок-переносчик серотонина (серотониновый транспортер); SNP (Single Nucleotide Polymorphism) — однонуклеотидный полиморфизм.

Источник: Gerretsen и соавт., 2009 [21].

является лишь одним из многих факторов, влияющих на эту психологическую характеристику [27].

В исследовании, сравнивающем частоту патогенных вариаций 5-HTTLPR и rs25531 A<G гена *SLC6A4* среди якутов и других популяционных выборок, была выявлена высокая частота аллеля S, аналогичная наблюдаемой в популяциях китайцев и японцев [14, 25]. Согласно исследованию Nardi и соавт., аллель S (делеция) ассоциирован с более низкой экспрессией гена-транспортера серотонина [28]. Более того, носители S-аллеля демонстрируют повышенную чувствительность к раздражителям окружающей среды, что, вероятно, способствует накоплению этого аллеля у якутов [14].

Некоторые психические расстройства со сложным патогенным механизмом (например, шизофрения) связаны с нарушением серотониновой системы,

что влияет на развитие и дифференцировку нейронов [29]. При этом ее транспортер, кодируемый геном *SLC6A4*, играет ключевую роль в регуляции уровня активности серотинергической системы [30].

Сообщалось о связи между измененным метилированием ДНК гена, кодирующего транспортер серотонина *SLC6A4*, и расстройствами настроения, тревогой, а также чувствительностью миндалевидного тела [31]. Кроме того, некоторые исследования оценивали эпигенетические изменения в гене *SLC6A4* у пациентов с шизофренией [32–34]. Известно, что сайты CpG (участки ДНК, состоящие из цитозина и гуанина, разделенных фосфатной группой) гена *SLC6A4* демонстрируют изменения в уровнях метилирования у пациентов с биполярным расстройством [35]. Аналогичные результаты наблюдались и у пациентов мужского пола с шизофренией [36].

Влияние варианта 5-HTTLPR гена *SLC6A4* на развитие аддикций

Научные исследования в области психогенетики за последнее десятилетие продемонстрировали, что значительная часть психических расстройств имеет генетическую природу [37]. Следует отметить, что злоупотребление алкоголем является основной причиной инвалидности и смертности среди людей [38]. Недостаточная осведомленность о вреде алкоголя и приверженность общества ритуалу веселья, при котором алкоголь является ключевым элементом объединения молодых людей, может привести к формированию поведенческих моделей потребления алкоголя [39].

Аддиктивные расстройства подразделяют на 2 типа:

- 1) химические аддикции (алкоголизм, наркомания, токсикомания и т.д.);
- 2) нехимические аддикции (патологический гемблинг, компьютерная зависимость, интернет-зависимость и т.д.).

В совокупности они могут приводить к органическим нарушениям высших нервных функций, что в конечном итоге обуславливает развитие психических расстройств [40, 41]. Данные свидетельствуют о том, что может существовать дифференциальная генетическая уязвимость в серотонинергических генах для зависимости от алкоголя и опиатов [42]. Также имеются данные о том, что серотониновая система играет роль в патогенезе множества нейropsychических расстройств и может быть вовлечена в развитие такой зависимости, как курение, поскольку никотин увеличивает секрецию серотонина в головном мозге [43–45]. Предполагается, что никотин и другие компоненты табачного дыма могут содержать серотонин и тем самым способствовать развитию гомеостатической резистентности [46]. Исследователи отмечают, что генетические изменения у разных наций приводят к разным закономерностям. Например, среди жителей Техаса (США) с генотипом LL курение встречалось чаще, чем среди носителей аллеля S [47], тогда как вариант гена-транспортера серотонина 5-HTTLPR и его связь с курением среди населения Польши зарегистрированы не были [48].

Хорошо известно, что генетическая основа алкогольной зависимости заключается в механизме метаболизма этанола и последовательности цепочки вознаграждения (нейробиологическая система, связанная с выработкой дофамина и формированием

зависимости) [49]. Заметно вырос интерес научного сообщества к ассоциации изменения области промотора гена-транспортера серотонина *SLC6A4* с алкоголизмом [50]. Аллель S ассоциируется с употреблением алкоголя, а аллель L — с положительной фармакологической реакцией при разрешении абстинентного синдрома [51, 52].

Влияние варианта 5-HTTLPR гена *SLC6A4* на результаты терапии антидепрессантами в различных этнических группах

СИОЗС (циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин) и серотониновые модуляторы с СИОЗС-подобными свойствами — основные фармакологические препараты для лечения больших депрессивных и тревожных расстройств [53–55]. В обновленных рекомендациях Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC) подчеркивается важность генотипирования генов CYP (*CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2B6*) для оптимизации дозировки, вместе с тем наши знания о фармакодинамическом гене *SLC6A4* остаются недостаточными для клинического применения [56, 57]. Антидепрессанты являются основным терапевтическим средством для пациентов с депрессией, однако примерно у 50% пациентов не достигается адекватного ответа на них [58]. Местом действия СИОЗС является переносчик серотонина, в связи с чем различные концентрации этого белка могут влиять на их эффективность как напрямую, так и через адаптивные изменения серотонинергической функции [59, 60]. Из-за различий в транскрипционной активности 5-HTTLPR доза СИОЗС может ингибировать большую долю серотонина у лиц, несущих аллель S, вызывая быстрое накопление синаптического серотонина и увеличивая риск развития нежелательных реакций [20]. Биаллельный (5-HTTLPR) и триаллельный (5-HTTLPR/rs25531) паттерны гена *SLC6A4* исследуют часто, но их ассоциации с реакцией на антидепрессанты являются спорными [61]. Исследователи указывают на различия в ответе на лечение СИОЗС в зависимости от этнических вариаций 5-HTTLPR (S-аллель соотносится с лучшим ответом на антидепрессанты у корейцев и японцев, в то время как L-аллель связан с лучшим ответом у европейцев). При этом неясно, связаны ли 5-HTTLPR и его локус с высокой экспрессией rs25531 с ответом на антидепрессанты [62].

ОБСУЖДЕНИЕ

Краткая интерпретация результатов

Вариант 5-HTTLPR гена *SLC6A4* может взаимодействовать с окружающей средой, влияя на формирование аддиктивных расстройств [59, 60]. Такие стрессовые события, как утраты или неблагоприятные бытовые условия, могут оказывать большее влияние на пациентов с аллелем *S*, делая их предрасположенными к аддиктивному поведению [63]. Также показано, что наличие *S*-аллеля может приводить к снижению концентрации серотонина в синапсах, что, в свою очередь, связано с повышенной предрасположенностью к развитию психических расстройств и аддиктивного поведения [63, 64]. На физиологическом уровне это может проявляться эмоциональной нестабильностью и повышенной чувствительностью к стрессу [15, 65]. Это подчеркивает важность учета как генетических, так и средовых факторов при оценке риска развития зависимостей [61, 66]. Как видно из табл. 1, распределение генотипов (LL, SL, SS) и аллелей (L/S) варианта 5-HTTLPR гена *SLC6A4* значительно варьирует в разных этнических группах. Так, например, в азиатских популяциях (японцы, китайцы, якуты) преобладает (70,6–80,9%) *S*-аллель, а в европейских

популяциях (русские, украинцы, белорусы) чаще (38,5–66,7%) встречается *L*-аллель [26]. Эти различия указывают на необходимость учета популяционной специфичности при интерпретации генетических рисков [26]. Фундаментальные исследования не выявили каких-либо уникальных нейробиологических маркеров (например, особенностей нейровизуализации или иммунных параметров), которые бы четко отличали носителей аллеля *S* от пациентов с другими генетическими профилями [20].

Обсуждение результатов

Недавно Bousman и соавт. в своем исследовании исключили ген *SLC6A4* из клинических рекомендаций в связи с противоречивостью данных и недостаточностью доказательств для его клинического применения [56]. Однако Stein и соавт. в своем систематическом обзоре и метаанализе показали, что патологический вариант 5-HTTLPR может служить маркером результатов лечения антидепрессантами у пациентов с психическими расстройствами и может быть особенно релевантным при использовании СИОЗС у лиц европейского происхождения [68]. В своем исследовании Laje и соавт. [69]

Таблица 1. Частоты генотипов и аллелей варианта 5-HTTLPR гена *SLC6A4* в различных популяциях [26]

Популяция	n	Частота генотипов, % (n)			Частота аллелей (%)		Ссылка
		LL	SL	SS	L	S	
Русские (СПб.)	908	38,10 (346)	46,69 (424)	15,19 (138)	61,5	38,5	67
Украинцы	60	21,21 (14)	37,87 (25)	40,90 (27)	61,5	38,5	
Белорусы	39	46,15 (18)	41,02 (16)	12,82 (5)	66,7	33,3	
Чуваши	372	24,46 (91)	51,61 (192)	23,92 (89)	50,3	49,7	
Кабардинцы	289	26,64 (77)	44,63 (129)	28,71 (83)	49,0	51,0	
Татары	142	26,05 (37)	51,40 (73)	22,53 (32)	51,8	48,2	
Якуты	158	5,7 (9)	32,3 (51)	62,0 (98)	21,8	78,2	26
Китайцы (Пекин)	558	6,09 (34)	36,02 (201)	57,88 (323)	24,1	75,9	44
Тайцы	187	9,09 (17)	36,89 (69)	54,01 (101)	27,5	72,5	20
Тайваньцы	192	10,93 (21)	36,97 (71)	52,08 (100)	29,4	70,6	68
Японцы	101	3,7 (4)	31,4 (31)	65,7 (66)	19,3	80,7	69
Японцы (Тоттори)	501	3,19 (16)	31,73 (159)	65,06 (326)	19,1	80,9	70
Китайцы (Шанхай)	587	6,30 (37)	41,39 (243)	52,29 (307)	27,0	73,0	71

Примечание: Указанные выборки (русские — СПб., японцы — Тоттори, китайцы — Шанхай, китайцы — Пекин) согласуются с данными оригинальных исследований (см. ссылки в таблице) и отражают локальные, а не общенациональные популяции. СПб. — Санкт-Петербург.

и Rahikainen и соавт. [70] установили, что мужчины с низкофункциональным генотипом S/S 5-HTTLPR/rs25531, принимающие СИОЗС (циталопрам), подвержены повышенному риску насильственного суицида (доведения до суицида). В то же время исследования, проведенные Jang и соавт. среди корейских пациентов с тяжелой депрессией, показали, что носительство генотипа S/S 5-HTTLPR было статистически значимо связано с лучшими результатами лечения, в то время как генотип, содержащий G (AG+GG) rs25531, ассоциировался только с ремиссией [71]. Несмотря на то что этот патологический аллель участвует в развитии аддиктивных расстройств, он не может служить клиническим маркером в силу отсутствия доказательной базы. Более того, на текущем этапе изучения многие исследователи связывают этот генетический вариант с другими психическими расстройствами, такими как депрессия и тревожность (табл. 2) [72, 73].

Ограничения обзора

Несмотря на то что охват научных публикаций по заданным в PubMed (MEDLINE) и eLIBRARY.RU ключевым словам позволяет предположить достаточную полноту обзора, описательный характер некоторых публикаций препятствовал их включению в работу. Ограничение поиска указанными поисковыми системами и ключевыми словами привело

к неоднородности исследовательского материала в метаанализах, а также к ретроспективному характеру самих метаанализов и недостаточной полноте первоначально отобранных для них исследований. В рамках настоящего обзора были рассмотрены только 1 ген (SLC6A4) и 2 его варианта (5-HTTLPR и rs25531 A<G). Кроме того, плейотропные эффекты гена SLC6A4 связаны с депрессией и тревожностью, что ограничивает возможность изолированной интерпретации его роли в аддиктивных расстройствах. Авторы признают ограничения представленной информации и осознают, что работа даже при максимально возможном тщательном подходе не может охватить все аспекты рассматриваемой темы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем обзоре предпринята попытка систематизировать данные о роли варианта 5-HTTLPR гена SLC6A4 в развитии аддиктивных расстройств, подчеркнув его неоднозначность и плейотропные эффекты. В отличие от предыдущих исследований акцент сделан на необходимости многомерного подхода к оценке риска, учитывающего генетические, средовые и этнические факторы. Необходимы дальнейшие исследования с углубленным анализом молекулярных механизмов взаимодействия варианта 5-HTTLPR гена SLC6A4 с серотонинергической системой. Дальнейшие исследования также должны

Таблица 2. Исследования вариации 5-HTTLPR гена SLC6A4

Категория	Краткое описание	Ссылка
Исследования с участием людей		
Психические расстройства	Связь с шизофренией, депрессией, тревогой в разных популяциях	6, 14, 20, 27, 32, 33, 35, 37
Курение/никотин	Ассоциация с никотиновой зависимостью и поведенческими паттернами	10, 43, 44, 45, 46, 47
Алкоголь	Роль 5-HTTLPR в алкогольной зависимости	19, 51
Тревога/стресс	Взаимосвязь с паническими атаками, стрессовой реактивностью	17, 21, 22, 23, 61, 69, 70
Фармакогенетика	Влияние на эффективность антидепрессантов (СИОЗС)	53, 63, 67
Личность/нейродегенерация	Роль в личностных чертах и нейродегенеративных процессах	28, 29, 71
Популяционные различия	Этническая вариативность аллелей и рисков	25, 42
Эпигенетика	Гиперметилирование промотора и его клинические корреляты	30, 35, 36
Исследования на животных		
Эпигенетика/среда	Влияние обогащения среды на экспрессию SLC6A4 и деметилирование у мышей	34

Примечание: СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

включать разработку персонализированных стратегий профилактики и лечения, которые потенциально могут повысить эффективность терапии зависимостей и снизить частоту развития нежелательных реакций.

История публикации

Рукопись поступила: 10.01.2025

Рукопись принята: 26.05.2025

Опубликована онлайн: 23.06.2025

Вклад авторов: Алексей Крылов — разработка концепции работы, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста статьи. Надежда Павлова, Алексей Бочуров — разработка концепции работы, редактирование текста рукописи, сбор и анализ данных.

Финансирование: Исследование проводилось без дополнительного финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Цитировать:

Крылов А.В., Павлова Н.И., Бочуров А.А. Роль вариации 5-HTTLPR гена SLC6A4 серотонинергической системы в формировании аддиктивных расстройств: нарративный обзор литературы // *Consortium PSYCHIATRICUM*. 2025. Т. 6, № 2. CP15611. doi: 10.17816/CP15611

Сведения об авторах

***Алексей Васильевич Крылов**, младший научный сотрудник лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»; eLibrary SPIN-код: 5746-3015, ORCID: 0009-0005-5977-5518
E-mail: alexkrulovwork@gmail.com

Надежда Ивановна Павлова, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»; eLibrary SPIN-код: 6167-5254, ORCID: 0000-0001-7862-1876

Алексей Алексеевич Бочуров, младший научный сотрудник лаборатории наследственной патологии отдела молекулярной генетики ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем»; eLibrary SPIN-код: 1853-0018, ORCID: 0009-0008-5414-4102

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Golub OV, Timofeeva TS, Trishina NT, et al. [Defense mechanisms of personality of adolescents with a tendency to addictive behavior]. *Mir nauki. Pedagogika i psihologija* [Internet]. 2022 [cited 2025 April 2];10(2):[8 p]. Russian. Available from: <https://mir-nauki.com/PDF/04PSMN222.pdf>
2. Prozorov PD, Mazurenko EA. [Addictions of modern youth and their impact on a healthy lifestyle]. *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta*. 2022;(11):455–458. Russian.
3. Alekseenko SN, Drobot EV. [Addictive disorders: epidemiology, risk factors, prevention. Disease prevention]. In: Alekseenko SN, Drobot EV. *Profilaktika zaboolevaniy*. Moscow: Akademija Estestvoznaniya; 2015. p. 178–180. Russian.
4. Alcohol, e-cigarettes, cannabis: concerning trends in adolescent substance use, shows new WHO/Europe report [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 [cited 2025 April 2]. Available from: <https://www.who.int/europe/ru/news/item/25-04-2024-alcohol--e-cigarettes--cannabis--concerning-trends-in-adolescent-substance-use--shows-new-who-europe-report>
5. Makhrakova EA. [Dysfunctional family as an urgent problem of our time]. *Vestnik magistratury*. 2015;3(11):102–104. Russian.
6. Pavlova NI, Bochurov AA, Krylov AV, et al. [Association of HTR2A and 5-HTT gene polymorphisms with smoking in Yakuts]. *Jakutskij medicinskij zhurnal*. 2022;(4):40–43. Russian. doi: 10.25789/YMJ.2022.80.11
7. Zharikov KM, Ametova EI, Nafikov AV, et al. [Genetic dependence on nicotine and alcohol]. *Bjulleten' medicinskih Internet-konferencij*. 2019;9(6):259. Russian.
8. Boldyreva D, Erbosynov D. [Internet addiction as a risk factor for the formation of conflicts in teenage subculture]. *Nauka i real'nost'*. 2023;(1):57–61. Russian.
9. Marx W, Lane M, Hockey M, et al. Diet and depression: exploring the biological mechanisms of action. *Mol Psychiatry*. 2021;26(1):134–150. doi: 10.1038/s41380-020-00925-x
10. Choi HD, Shin WG. Meta-analysis of the association between a serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism and smoking cessation. *Psychiatr Genet*. 2016;2(26):87–91. doi: 10.1097/YPG.0000000000000116
11. [ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems: 10th revision: Vol. 1, Part 2] [Internet]. Geneva: Vsemirnaja organizacija zdravoohraneniya; 1992 [cited 2025 April 2]. Russian. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/87721>
12. Heils A, Neufel A, Petri S, et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*. 1999;66(6):2621–2624. doi: 10.1046/j.1471-4159.1996.66062621.x
13. Verde Z, Santiago C, Chicharro LM, et al. Association of HTR2A-1438G/A Genetic Polymorphism With Smoking and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2019;55(3):128–133. doi: 10.1016/j.arbr.2018.07.017
14. Krylov AV, Pavlova NI, Bochurov AA, et al. [Psychogenetic role of serotonin transporter gene polymorphism in the Yakut population]. *Estestvennye i tehicheskie nauki*. 2023;(11):63–68. Russian. doi: 10.25633/ETN.2023.11.08
15. Khasanova RY, Ibragimova GY, Urazlina OL. [Stratification of the population with tobacco addiction]. *Pul's*. 2019;21(12):5–12. Russian. doi: 10.26787/nydha-2586-6838-21-12-5-9

16. Bretelera MH, Hilberinkb SR, Zeemanc G, et al. Compulsive smoking: the development of a Rasch homogeneous scale of nicotine dependence. *Addict Behav.* 2004;29(1):199–205. doi: 10.1016/s0306-4603(03)00089-3
17. George AK, Nick RH, Lorenzo L, et al. Association of the 5-HTT gene-linked promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with psychiatric disorders: review of psychopathology and pharmacotherapy. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2012;5:19–35. doi: 10.2147/PGPM.S23462
18. Ren F, Ma Y, Zhu X, et al. Pharmacogenetic association of bi and triallelic polymorphisms of SLC6A4 with antidepressant response in major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2020;273:254–264. doi: 10.1016/j.jad.2020.04.058
19. Cope LM, Munier EC, Trucco EM, et al. Effects of the serotonin transporter gene, sensitivity of response to alcohol, and parental monitoring on risk for problem alcohol use. *Alcohol.* 2017;59:7–16. doi: 10.1016/j.alcohol.2016.12.001
20. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science.* 2003;301(5631):386–389. doi: 10.1126/science.1083968
21. Gerretsen P, Müller DJ, Tiwari A, et al. The intersection of pharmacology, imaging, and genetics in the development of personalized medicine. *Dialogues Clin Neurosci.* 2009;11(4):363–376. doi: 10.31887/DCNS.2009.11.4/pgerretsen
22. Zhu W, Bu Y, Wu L, et al. Association between 5-HT1A receptor C-1019G, 5-HTTLPR polymorphisms and panic disorder: a meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 2024;16(17):12293–12311. doi: 10.18632/aging.206087
23. Tanahashi S, Tani H, Konishi Y, et al. Association of Serotonin Transporter Gene (5-HTTLPR/rs25531) Polymorphism with Comorbidities of Panic Disorder. *Neuropsychobiology.* 2021;80(4):333–341. doi: 10.1159/000512699
24. Gastaldon C, Solmi M, Correll CU, et al. Risk factors of postpartum depression and depressive symptoms: umbrella review of current evidence from systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Br J Psychiatry.* 2022;221(4):591–602. doi: 10.1192/bjp.2021.222
25. Gelenter J. SLC6A4 polymorphism, population genetics, and psychiatric traits. *Hum Genet.* 2014;133(4):459–461. doi: 10.1007/s00439-013-1412-2
26. Krylov AV, Pavlova NI, Bocharov AA, et al. [Search for factors increasing the risk of developing anxiety and depressive disorders in the Yakut population]. *Jakutskij medicinskij zhurnal.* 2024;(4):16–20. Russian. doi: 10.25789/YMJ.2024.88.04
27. Yokoyama JS, Bonham LW, Sturm VE, et al. The 5-HTTLPR variant in the serotonin transporter gene modifies degeneration of brain regions important for emotion in behavioral variant frontotemporal dementia. *Neuroimage Clin.* 2015;9:283–290. doi: 10.1016/j.nicl.2015.07.017
28. Nardi B, Marini A, Turchi C, et al. A Role of 5-HTTLPR polymorphism in the development of the inward/outward personality organization: a genetic association study. *PLoS One.* 2013;8(12):e82192. doi: 10.1371/journal.pone.0082192
29. Liu L, Hu Y, Lu Y, et al. Sex-dependent DNA hypermethylation of SLC6A4 in patients with schizophrenia. *Neurosci Lett.* 2022;769:136394. doi: 10.1016/j.neulet.2021.136394
30. Duncan L, Shen H, Gelaye B, et al. Analysis of polygenic risk score usage and performance in diverse human populations. *Nat Commun.* 2019;10(1):3328. doi: 10.1038/s41467-019-11112-0
31. Ikegame T, Bundo M, Okada N, et al. Promoter Activity-Based Case-Control Association Study on SLC6A4 Highlighting Hypermethylation and Altered Amygdala Volume in Male Patients With Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2020;46(6):1577–1586. doi: 10.1093/schbul/sbaa075
32. Wendland JR, Martin BJ, Kruse MR, et al. Simultaneous genotyping of four functional loci of human SLC6A4, with a reappraisal of 5-HTTLPR and rs25531. *Mol Psychiatry.* 2006;11(3):224–226. doi: 10.1038/sj.mp.4001789
33. Bednarova A, Habalova V, Krivosova M, et al. Association Study of BDNF, SLC6A4, and FTO Genetic Variants with Schizophrenia Spectrum Disorders. *J Pers Med.* 2023;13(4):658. doi: 10.3390/jpm13040658
34. Arraes GC, Barreto FS, Vasconcelos GS, et al. Long-term Environmental Enrichment Normalizes Schizophrenia-like Abnormalities and Promotes Hippocampal SLC6A4 Promoter Demethylation in Mice Submitted to a Two-hit Model. *Neuroscience.* 2024;551:205–216. doi: 10.1016/j.neuroscience.2024.05.023
35. Sowa-Kućma M, Stachowicz K. Special Issue: Molecular Research on Depression. *Int J Mol Sci.* 2025;26(2):643. doi: 10.3390/ijms26020643
36. Stahl SM. Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS Spectr.* 2018;23(3):187–191. doi: 10.1017/S1092852918001013
37. Hyman SE. The daunting polygenicity of mental illness: making a new map. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018;373(1742):20170031. doi: 10.1098/rstb.2017.0031
38. Wang SC, Chen YC, Chen SJ, et al. Alcohol Addiction, Gut Microbiota, and Alcoholism Treatment: A Review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(17):6413. doi: 10.3390/ijms21176413
39. Alessandrini G, Ciccarelli R, Battagliese G, et al. Treatment of alcohol dependence. Alcohol and the young: social point of view. *Riv Psichiatr.* 2018;53(3):113–117. doi: 10.1708/2925.29412
40. Korolenko CP, Shpiks TA. [Addictive spectrum of mental disorders. Components of preaddictive conditions]. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2015;(5):125–132. Russian.
41. Shlyakhov IN, Shlyakhova EV, Erokhina AY. [Addictive behavior as compensation for the anhedonic component of depressive disorders]. *Tavrisheskij zhurnal psikiatrii.* 2018;23(2):87–93. Russian.
42. Wang TY, Lee SY, Chung YL, et al. TPH1 and 5-HTTLPR Genes Specifically Interact in Opiate Dependence but Not in Alcohol Dependence. *Eur Addict Res.* 2016;22(4):201–209. doi: 10.1159/000444676
43. Watanabe MA, Nunes SO, Amarante MK, et al. Genetic polymorphism of serotonin transporter 5-HTTLPR: involvement in smoking behavior. *J Genet.* 2011;90(1):179–185. doi: 10.1007/s12041-011-0037-2
44. Li H, Li S, Wang Q, et al. Association of 5-HTTLPR polymorphism with smoking behaviors: A meta-analysis. *Physiol Behav.* 2015;152(Pt A):32–40. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.09.006

45. Suriyaprom K, Phonrat B, Chuensumran U, et al. Association of HTTLPR and 5-HTT2A T102C polymorphisms with smoking characteristics and anthropometric profiles of Thai males. *Genet Mol Res*. 2012;11(4):4360–4369. doi: 10.4238/2012
46. Smolka MN, Reimold M, Kobiella A, et al. Smoking moderates association of 5-HTTLPR and in vivo availability of serotonin transporters. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019;29(2):171–178. doi: 10.1016/j.euroneuro.2018.08.509
47. Wilkinson AV, Swann AC, Graham DP, et al. Emotional self-regulation, impulsivity, 5-HTTLPR and tobacco use behavior among psychiatric inpatients. *J Affect Disord*. 2022;311:631–636. doi: 10.1016/j.jad.2022.05.114
48. Lam RW, Kennedy SH, Adams C. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults: Réseau canadien pour les traitements de l'humeur et de l'anxiété (CANMAT) 2023: Mise à jour des lignes directrices cliniques pour la prise en charge du trouble dépressif majeur chez les adultes. *Can J Psychiatry*. 2024;69(9):641–687. doi: 10.1177/07067437241245384
49. Cho Y, Lin K, Lee SH, et al. Genetic influences on alcohol flushing in East Asian populations. *BMC Genomics*. 2023;24(1):638. doi: 10.1186/s12864-023-09721-7
50. Arias AJ, Sewell RA. Pharmacogenetically driven treatments for alcoholism: are we there yet? *CNS Drugs*. 2012;26(6):461–476. doi: 10.2165/11633180-000000000-00000
51. Thompson MD, Kenna GA. Variation in the Serotonin Transporter Gene and Alcoholism: Risk and Response to Pharmacotherapy. *Alcohol Alcohol*. 2016;51(2):164–171. doi: 10.1093/alcalc/aggv090
52. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8(4):367–381. doi: 10.31887/DCNS.2006.8.4/bmcewen
53. Rees E, Owen MJ. Translating insights from neuropsychiatric genetics and genomics for precision psychiatry. *Genome Med*. 2020;12(1):43. doi: 10.1186/s13073-020-00734-5
54. Mace S, Taylor D. Selective serotonin reuptake inhibitors: a review of efficacy and tolerability in depression. *Expert Opin Pharmacother*. 2000;5(1):917–933. doi: 10.1517/14656566.1.5.917
55. Murphy TK, Bengtson MA, Tan JY, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of paediatric anxiety disorders: a review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2000;15 Suppl 2:S47–63. doi: 10.1097/00004850-200008002-00008
56. Bousman CA, Stevenson JM, Ramsey LB, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTT2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. *Clin Pharmacol Ther*. 2023;114(1):51–68. doi: 10.1002/cpt.2903
57. Lochmann D, Richardson T. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;250:135–144. doi: 10.1007/164_2018_172
58. Cipriani A, Furukama TA, Salantini G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018;391(10128):1357–1366. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7
59. Spurny B, Vanicek T, Seiger R, et al. Effects of SSRI treatment on GABA and glutamate levels in an associative relearning paradigm. *Neuroimage*. 2021;232:117913. doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.117913
60. Porcelli S, Fabbri C, Serretti A. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22(4):239–258. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.10.003
61. Milaniak I, Watson B, Jaffee SR. Gene-Environment Interplay and Substance Use: A Review of Recent Findings. *Curr Addict Rep*. 2015;2(4):364–371. doi: 10.1007/s40429-015-0069-4
62. Suktas A, Ekalaksananan T, Aromseree S, et al. Genetic polymorphism involved in major depressive disorder: a systemic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2024;24(1):716. doi: 10.1186/s12888-024-06195-z
63. Bousman CA, Bengesser SA, Aitchison KJ, et al. Review and Consensus on Pharmacogenomic Testing in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 2021;54(1):5–17. doi: 10.1055/a-1288-1061
64. Armbruster D, Lesch KP, Strobel A. The long and the short of it: 5-HTTLPR and moral judgement. *Behav Brain Res*. 2023;452:114524. doi: 10.1016/j.bbr.2023.114524
65. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905–1917. doi: 10.1176/ajp.2006.163.11.1905
66. Jarčůšková D, Tkáč I, Hlaváčová N, et al. Serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism and escitalopram treatment response in patients with major depressive disorder. *BMC Psychiatry*. 2024;24(1):690. doi: 10.1186/s12888-024-06162-8
67. Kim DK, Lim SW, Lee S, et al. Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *Neuroreport*. 2000;11(1):215–219. doi: 10.1097/00001756-200001170-00042
68. Stein K, Maruf AA, Müller DJ, et al. Serotonin Transporter Genetic Variation and Antidepressant Response and Tolerability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 2021;11(12):1334. doi: 10.3390/jpm11121334
69. Laje G, Paddock S, Manji H, et al. Genetic markers of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of major depression. *Am J Psychiatry*. 2007;164(10):1530–1538. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.06122018
70. Rahikainen AL, Majaharju S, Haukka J, et al. Serotonergic 5HTTLPR/rs25531 s-allele homozygosity associates with violent suicides in male citalopram users. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2017;174(7):691–700. doi: 10.1002/ajmg.b.32553
71. Jang YJ, Lim SW, Moon YK, et al. 5-HTTLPR rs25531 and Antidepressant Treatment Outcomes in Korean Patients with Major Depression. *Pharmacopsychiatry*. 2021;54(6):269–278. doi: 10.1055/a-1478-4574
72. Radosavljevic M, Strac DS, Jancic J, et al. The Role of Pharmacogenetics in Personalizing the Antidepressant and Anxiolytic Therapy. *Genes (Basel)*. 2023;14(5):1095. doi: 10.3390/genes1405109573
73. Volkow ND, Koob GF, Croyle RT, et al. The conception of the ABCD study: From substance use to a broad NIH collaboration. *Dev Cogn Neurosci*. 2018;32:4–7. doi: 10.1016/j.dcn.2017.10.002

Вклад работ коллектива И.П. Лапина в становление современной модели патогенеза депрессивных расстройств

Modern concept of depression pathogenesis: the contribution of I.P. Lapin's research team

doi: 10.17816/CP15601

Информация

Nikolay Neznanov^{1,2}, Marianna Tumova¹,
Victoria Freize¹, Ekaterina Gerasimchuk¹,
Dmitriy Radionov¹, Maria Khobeysh¹,
Larisa Malyshko¹, Maria Anokhina¹,
Ekaterina Palchikova¹, Mikhail Sorokin¹

¹ V.M. Bekhterev National Medical Research Centre
for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
Saint Petersburg, Russia

Николай Незнанов^{1,2}, Марианна Тумова¹,
Виктория Фрейзе¹, Екатерина Герасимчук¹,
Дмитрий Радионов¹, Мария Хобейш¹,
Лариса Малышко¹, Мария Анохина¹,
Екатерина Пальчикова¹, Михаил Сорокин¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. академика И.П. Павлова» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия

ABSTRACT

BACKGROUND: The advent of neuroleptics and antidepressant therapy marked a significant step forward in clinical psychiatry. Numerous experiments worldwide had been dedicated to a search for the potential neurobiological mechanisms underlying the potency of new psychopharmacological drugs. The first laboratory of psychopharmacology in the USSR was established in 1960 at the Leningrad Psychoneurological Institute. It was headed by Professor Izyaslav Petrovich Lapin. The foundational article by Lapin I.P. and Oksenkrug G.F. (*The Lancet*, 1969) continues to be cited 55 years after its publication, which determines the interest in the role of this research team in shaping temporal concepts of the pathogenesis of depression and the development of psychopharmacology.

AIM: To analyze the contribution of Lapin I.P. and his research team to the development of experimental approaches for studying the mechanisms of depression.

METHODS: We analyzed the articles and monographs authored by Professor Lapin I.P., both individually and in co-authorship, available in PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.RU, and in the bibliographic collection of the V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology.

RESULTS: This analysis highlights the significance of Lapin I.P. and his scientific team's work in advancing our understanding of serotonin role in the mechanisms of depression and in the development of animal depression models. The scientific contribution of this team is an important milestone towards future research into the neurobiological mechanisms underlying depression, as well as the development of therapeutic approaches.

CONCLUSION: Lapin's scientific publications and the work of his team in the field of psychopharmacology have had a significant impact on the development of neuroscience and continue to be of unquestionable importance in advancing scientific practice more than 50 years later.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Появление нейролептиков и антидепрессивной терапии стало существенным шагом вперед в развитии клинической психиатрии. Поиску возможных нейробиологических механизмов, лежащих в основе действия новых психофармакологических препаратов, были посвящены многочисленные эксперименты во всем мире. В 1960 г. в Ленинградском психоневрологическом институте была создана первая в СССР лаборатория психофармакологии, которую возглавил профессор Изяслав Петрович Лапин. Фундаментальную статью И.П. Лапина и Г.Ф. Оксенкруга (*The Lancet*, 1969) продолжают цитировать спустя 55 лет после публикации, что определяет интерес к роли этого научного коллектива в формировании временных представлений о патогенезе депрессии и развитии психофармакологии.

ЦЕЛЬ: Проанализировать вклад И.П. Лапина и его научного коллектива в разработку экспериментальных подходов к исследованию механизмов развития депрессии.

МЕТОДЫ: Авторы проанализировали статьи и монографии, написанные профессором И.П. Лапиным как индивидуально, так и в соавторстве, доступные в базах данных PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.RU и в библиографическом фонде ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Проведенный анализ подчеркивает значимость работы И.П. Лапина и его коллег в углублении понимания роли серотонина в механизмах депрессии и в разработке моделей депрессии на животных. Научное наследие этого коллектива является важной вехой на пути к будущим исследованиям нейробиологических механизмов, лежащих в основе депрессии, а также разработке терапевтических подходов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Научные публикации И.П. Лапина и работа его коллектива в области психофармакологии оказали существенное влияние на развитие нейронауки и сохраняют свою значимость для передовых научных исследований уже более 50 лет.

Keywords: *psychopharmacology; affective disorder; neuroscience; history of medicine; history of psychiatry*

Ключевые слова: *психофармакология; аффективное расстройство; нейронаука; история медицины; история психиатрии*

ВВЕДЕНИЕ

Психофармакология как раздел клинической фармакологии получила интенсивное развитие в середине XX века. Однако целенаправленное применение психотропных эффектов фармакологических средств в медицине началось уже в XIX веке [1]. При этом лечение боли, бессонницы, а также психостимулирующее воздействие некоторых лекарственных средств использовали скорее для симптоматического облегчения и лишь изредка ориентировались на соответствующие времени представления об этиопатогенезе расстройств [2].

Появление психофармакотерапии, оказывающей влияние не только на симптоматическом, но и на синдромальном уровне — купирование психозов и депрессивных синдромов, — ознаменовало новую эру в клинической психиатрии. Антипсихотики (нейролептики) и антидепрессанты (тимоаналептики) с момента подтверждения специфических психотропных эффектов хлорпромазина, ипрониазида, имипрамина стали предметом активно продолжавшихся исследований [3, 4]. Нейробиологические гипотезы, предполагавшие механизмы развития обнаруженных эффектов лекарственных средств и получившие

эмпирическое подтверждение, впоследствии становились основой для разработки новых психотропных препаратов [2, 4].

Уже в 1960 г., спустя 8 лет после публикации первых данных об эффективности хлопромазина, в Ленинградском психоневрологическом институте (ныне ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России) была организована первая в Советском Союзе лаборатория психофармакологии. Новизна научного направления и оперативность организации созданного подразделения предопределили передовой характер работ, проводившихся сотрудниками лаборатории.

В 60-х годах XX века представление о ведущей роли норадреналина в развитии депрессии было близким к консенсусному [5]. Исследования, позволившие выдвинуть катехоламиную теорию нарушений настроения, в значительной степени базировались на тестировании на животных моделях депрессии случайно обнаруженных психотропных эффектов различных фармакологических средств [6]. Один из первых тимоаналептиков (тразодон), создававшийся в начале 1970-х годов с заранее определенным спектром нейробиохимической активности, должен был в соответствии с первоначальной гипотезой снижать болевой порог при депрессии посредством воздействия на α -адренорецепторы [7]. Однако в 1981 г., на момент регистрации препарата Food and Drug Administration (FDA), его антидепрессивный эффект связывали с механизмом обратного захвата серотонина. Другая группа ученых в 1971 г. разрабатывала селективный ингибитор обратного захвата серотонина, зарегистрированный FDA в 1988 г. как флуоксетин [8]. Так, в начале 1970-х годов консенсус о механизмах развития депрессии сместился от норадреналиновой теории к серотониновой. Это открыло следующий этап развития психофармакологии — целенаправленного синтеза препаратов с заранее определенными свойствами. Появились антидепрессанты наиболее распространенной в настоящее время группы — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). В определенной степени такое изменение парадигмы развития психофармакологии стало возможным благодаря собственным исследованиям, реализованным группой сотрудников лаборатории психофармакологии Ленинградского психоневрологического института [9], а также их анализу

аналогичных работ зарубежных коллег (в том числе совместных с университетом г. Тарту), посвященных изучению механизмов действия психотропных средств.

Важным событием в развитии психофармакологии стала публикация в 1969 г. статьи советских ученых И.П. Лапина и Г.Ф. Оксенкруга в рубрике Hypothesis журнала *The Lancet* [10]. В связи с научной значимостью статьи и количеством цитирований в мировой научной литературе в 1987 г. в разделе This Week's Citation Classic издания Current Contents была опубликована заметка Г.Ф. Оксенкруга о процессе написания передовой статьи 1969 г. [11, 12]. И.П. Лапин и Г.Ф. Оксенкруг суммировали свой опыт и данные из исследований коллег и одними из первых привели последовательные доказательства участия серотонинергических механизмов в развитии депрессии [10]. Работы профессора И.П. Лапина внесли значительный вклад в развитие представлений о патогенезе депрессии. В этом контексте особый интерес вызывает определение их роли в становлении современных представлений о патогенезе депрессии и развитии психофармакологии.

Цель работы — проанализировать вклад И.П. Лапина и его научного коллектива в разработку экспериментальных подходов к исследованию механизмов развития депрессии.

МЕТОДЫ

Проанализированы статьи и монографии, написанные профессором лично или в соавторстве, доступные в базах данных PubMed, Google Scholar, eLIBRARY.RU, а также в библиотечном фонде ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Исследования, включенные в обзор, были систематизированы авторами по трем основным направлениям научной работы профессора в области изучения патогенеза депрессии: 1) локализация патологических процессов; 2) совершенствование экспериментальных методов; 3) системный анализ известных в 1960-е годы сведений о патогенезе депрессии. Знаковая публикация И.П. Лапина и Г.Ф. Оксенкруга *Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect*, появившаяся как результат научной работы в рамках последнего из направлений, была проанализирована на предмет семантических групп цитирующих ее научных работ по данным метрической базы данных Semantic Scholar в 2022 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование роли структур головного мозга в патогенезе депрессии на животных моделях

Профессор И.П. Лапин совместно с Л.Х. Алликметсом, эстонским врачом-исследователем в области клинической фармакологии антидепрессантов и нейролептиков, заслуженным деятелем науки Эстонской ССР, работал над гипотезой о возможном участии гипоталамуса и миндалевидного комплекса как в генезе депрессии, так и в действии антидепрессантов. Изучая поведение амигдалоэктомизированных крыс, а также их реакции на действие тимоаналептиков, авторы пришли к выводу о внеамигдалиарной локализации действия препаратов [13], в частности о воздействии антидепрессантов на самостимуляцию латеральных отделов гипоталамуса. При анализе результатов химической стимуляции лимбических структур и гипоталамуса кошек [14] исследовательской группой была выдвинута гипотеза о том, что конечным звеном депрессии различного генеза является снижение активности гипоталамуса и дорсомедиальной части миндалины, а также повышение активности ее базолатеральной части.

В ходе экспериментов с химической стимуляцией гипоталамуса, перегородки и миндалины [15] кошек раствором серотонина совместно с внутримышечным введением имипрамина было выявлено резкое усиление вегетативных симптомов, что дало возможность предположить существование синергизма между действием трициклических антидепрессантов и серотонина [16]. Исследование видов поведения крыс при разрушении отдельных регионов лимбических структур [17] позволило сделать вывод об участии гиппокампа в регуляции эмоционального поведения.

Применение животных моделей для исследования патогенеза депрессии

В начале 1980-х годов профессор и его коллеги изучали роль серотонина в патогенезе депрессии, что привело к разработке модели, в рамках которой экспериментальных животных подвергали диете, лишенной триптофана — аминокислоты-предшественника серотонина [10, 18]. Модель триптофанового истощения стала широко используемой животной моделью депрессии [19–21], поскольку надежно вызывала преходящее снижение уровня серотонина и поведение, подобное тому, которое наблюдается

у людей с депрессией, например снижение активности и повышенную неподвижность.

Формулирование серотонинергической теории патогенеза депрессии

Усиление в экспериментах вегетативных эффектов серотонина и потенцирование седативного эффекта резерпина, обнаруженные в исследованиях с применением имипрамина, побудили И.П. Лапина и Г.Ф. Оксенкруга глубже исследовать роль серотонина в развитии депрессии. Это привело к важной публикации в журнале *The Lancet* их совместной работы *Intensification of the central serotoninergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect* [10]. За годы, прошедшие с момента выхода статьи, она была многократно процитирована и, таким образом, оказала влияние на исследования в области нейрофармакологии и психиатрии. Работы, опирающиеся на изложенную в ней серотониновую гипотезу, охватили широкий спектр вопросов — от изучения молекулярных механизмов до клинических исследований, направленных на оптимизацию лечения депрессии. Основываясь только на данных Semantic Scholar, нам удалось идентифицировать более 500 работ, в которых к 2022 г. была процитирована эта статья [10]. Все публикации можно разделить на несколько групп:

1. *Исследования в области этиологии и патогенеза психических расстройств.* В эту группу вошли работы по теме патогенеза аффективных расстройств и метаболизма нейротрансмиттеров, а также исследования на животных моделях серотониновой модели депрессии, нашедшей также применение в исследованиях с участием людей, и критические статьи (рис. 1).
2. *Клинические публикации по психиатрии, неврологии и наркологии.* Востребованность статьи И.П. Лапина и Г.Ф. Оксенкруга в этом направлении научных публикаций отражена на рис. 2.
3. *Исследования фармакодинамики и терапевтических эффектов лекарственных средств,* а также описывающие действие и эффективность вновь разработанных препаратов, преимущественно в отношении аффективных расстройств. На рис. 3 представлена активность соответствующих цитирований.
4. *Общие вопросы медицины.* В данную группу вошли теоретические работы из области эндокринологии,

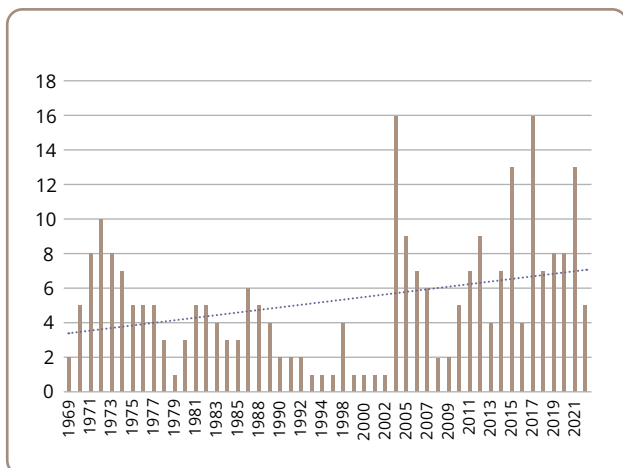


Рисунок 1. Динамика цитирования статьи Lapin & Oksenkrug (1969) [10] в работах по теме этиологии и патогенеза психических расстройств.

Источник: Незнанов и соавт., 2025.

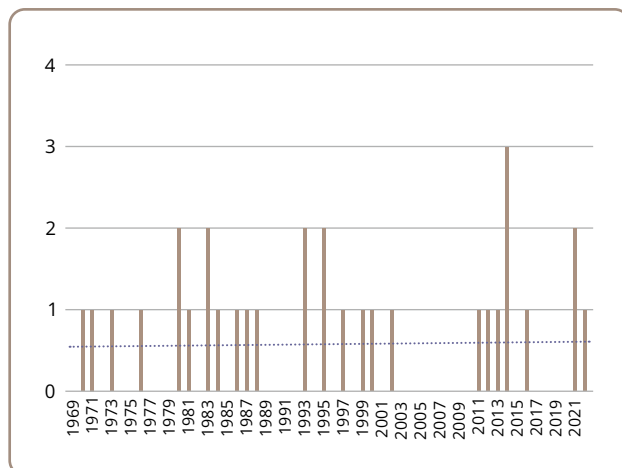


Рисунок 2. Динамика цитирования статьи Lapin & Oksenkrug (1969) [10] в публикациях клинической направленности в области нейронаук.

Источник: Незнанов и соавт., 2025.

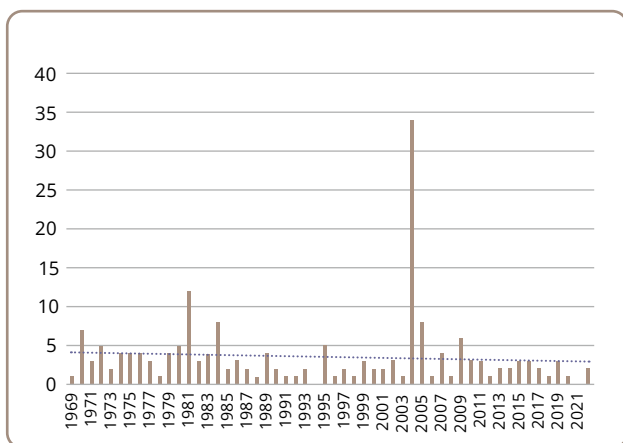


Рисунок 3. Динамика цитирования статьи Lapin & Oksenkrug (1969) [10] в публикациях психофармакологической направленности.

Источник: Незнанов и соавт., 2025.

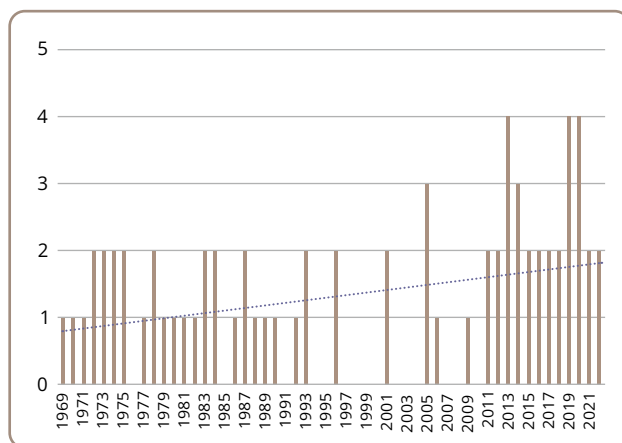


Рисунок 4. Динамика цитирования статьи Lapin & Oksenkrug (1969) [10] в публикациях широкого профиля за пределами нейронаук.

Источник: Незнанов и соавт., 2025.

генетики, анестезиологии, кардиологии, гинекологии, аллергологии, онкологии и гастроэнтерологии. Публикации рассматривали и описывали модели патогенеза психических, преимущественно аффективных, расстройств и эволюцию этих представлений, фундаментальные или деонтологические темы, а также материалы, предмет исследования в которых выходил за пределы нейронаук, но тем не менее затрагивал серотониновую гипотезу (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании результатов проведенного обзора представляется возможным сделать вывод о важности работ

И.П. Лапина и его коллектива для углубления научного понимания роли серотонина в механизме депрессии и разработке экспериментальных моделей животных. Вклад ученого и его коллег стал ступенью на пути дальнейших исследований нейробиологических механизмов, лежащих в основе депрессии, и разработки новых методов ее терапии, о чем свидетельствует сохраняющаяся спустя более чем 50 лет востребованность его публикаций в международной научной литературе.

Выдвинутая профессором гипотеза о значимости снижения активности гипоталамуса находит свое отражение в современных представлениях об участии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и глюкокортикоидных рецепторов в формировании не только

физиологических, но и поведенческих реакций [22]. Это существенно опередило широкое распространение результатов современных нейровизуализационных исследований. Работы последних лет подтвердили [23] экспериментальные данные профессора об ослаблении активности дорсомедиальной части миндалевидного комплекса, поддерживающей настроение, одновременно с повышением функции другой, базолатеральной части, регулирующей тревогу, стресс и напряжение. Это, в свою очередь, позволяет объяснить существование различных подтипов депрессии. В частности, в масштабном нейровизуализационном проекте ENIGMA [24] было обнаружено отчетливое снижение объема гиппокампа у больных депрессией в сравнении с контрольной группой. Такой результат согласуется с данными исследований И.П. Лапина и Л.Х. Алликетса [17] о влиянии разрушения отдельных лимбических структур мозга на поведение крыс, а именно о ключевом значении гиппокампа в регулировании эмоционального поведения. Результаты исследований профессора также нашли свое подтверждение в теории депрессии, которая определяет нейротрофический фактор мозга (BDNF) как молекулу, в наибольшей степени ответственную за отклонения, приводящие к симптомам депрессии. Кроме того, ряд исследователей выдвинули предположение о важной роли BDNF в гиппокампе при индукции депрессии у мышей: уменьшение объема гиппокампа, вызванное хроническим легким стрессом (*chronic mild stress*), приводит к снижению синаптической передачи и концентрации BDNF [25].

После открытия антидепрессантов в 1950-х годах механизм их действия стал предметом изучения. Однако одной из главных проблем для исследователей оказалось отсутствие соответствующих тестов и моделей в экспериментальной фармакологии для оценки действия тимоаналептиков на лабораторных животных. Это ограничение затрудняло понимание фармакодинамики препаратов и осложняло их дальнейшую разработку. Профессор Лапин и его коллеги сыграли значительную роль в создании и совершенствовании животных моделей депрессии в 1970-х и 1980-х годах для изучения лежащих в основе этого заболевания нейробиологических механизмов и оценки эффективности антидепрессивных препаратов. Экспериментальные исследования группы были сосредоточены на использовании фармакологических агентов, таких как резерпин [26, 27], для провокации депрессивно-подобного

состояния у животных. Оно характеризовалось поведенческими изменениями в виде снижения локомоторной активности и увеличения неподвижности в тесте принудительного плавания. Такие исследования помогли не только установить валидность и надежность животных моделей депрессии, но и проложили путь к разработке новых — выученной беспомощности и хронического легкого стресса, которые широко используются в современных исследованиях [28]. Профессор стал известен и своим вкладом в разработку модели триптофанового истощения. Несмотря на технологический прогресс, животные модели депрессии остаются [29–31] важным инструментом в исследованиях патогенетических механизмов, а также при проведении клинических испытаний.

Согласно современным представлениям, депрессия является сложной патологией, связанной с изменениями в нейротрансмиттерных системах, сигнальных путях центральной нервной системы, а также гормональной дисрегуляцией, эпигенетическими факторами, системными воспалительными реакциями и снижением нейропластичности [32–34]. Нейрогенная теория патогенеза депрессии [35, 36] описывает снижение образования новых нейронов в гиппокампе. Один из потенциальных путей, приводящих к снижению нейрогенеза в гиппокампе и оказывающих влияние на уровень катехоламинов, заключается в воздействии на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [35]. Исследования И.П. Лапина по изучению роли этой оси и ее связи со снижением уровня катехоламинов в головном мозге сделали важный вклад в понимание механизма депрессии [37].

Анализ и обобщение ранее проведенных исследований, которые были подкреплены разнообразными собственными исследованиями, позволили профессору и его коллегам заложить основу для разработки серотониновой гипотезы патогенеза депрессии, которая стала надежным фундаментом внедрения в практику наиболее часто [38] применимого в настоящее время класса антидепрессивных препаратов — СИОЗС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиника, этиология и патогенез депрессивного расстройства остаются предметом научных изысканий на протяжении всей истории психиатрии. Шаги в изучении механизмов развития депрессии, принятые И.П. Лапиным и его научным коллективом

в 60–80-е годы XX века, а также ряд исследовательских гипотез, повлиявших на пути современных исследований, являются значимым вкладом советского психофармаколога в будущее нейронаук. Работа И.П. Лапина была отмечена многочисленными наградами, включая престижный орден Ленина в 1985 г. Научное наследие профессора и после его смерти в 2010 г. продолжает иметь существенное значение для развития научной практики.

История публикации

Рукопись поступила: 08.12.2024

Рукопись принята: 29.05.2025

Опубликована онлайн: 27.06.2025

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

Финансирование: Материалы были подготовлены при поддержке Федерации европейских обществ неврологии (Federation of European Neuroscience Societies, FENS). «Юбилей эксперимента и серии научных публикаций о роли серотонина в развитии депрессии, организованных Изяславом Лапиным» — один из онлайн-проектов 2021 г. (создание виртуальной публичной платформы для размещения автобиографий, видео, фотографий и других электронных материалов, касающихся известных нейробиологов и их работы), посвященных истории нейронаук.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дополнительная информация

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

Приложение S1: 10.17816/CP15601-145609

Цитировать:

Незнанов Н.Г., Тумова М.А., Фрейзе В.В., Герасимчук Е.С., Радионов Д.С., Хобейш М.А., Малышко Л.В., Анохина М.В., Пальчикова Е.И., Сорокин М.Ю. Вклад работ коллектива И.П. Лапина в становление современной модели патогенеза депрессивных расстройств // *Consortium PSYCHIATRICUM*. 2025. Т. 6, № 2. CP15601. doi: 10.17816/CP15601

Сведения об авторах

Николай Григорьевич Незнанов, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 9772-0024, ResearcherID: U-1562-2017, Scopus Author ID: 35593613200, ORCID: 0000-0001-5618-4206

Марианна Анатольевна Тумова, младший научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 5422-4593, ResearcherID: AAI-7859-2020, Scopus Author ID: 57224679509, ORCID: 0000-0002-3418-8596

Виктория Васильевна Фрейзе, младший научный сотрудник научно-организационного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 4407-6915, Scopus Author ID: 57347430600, ORCID: 0000-0003-1677-0694

***Екатерина Сергеевна Герасимчук**, младший научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии больных психическими расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 2881-6690, ResearcherID: HZJ-0663-2023, Scopus Author ID: 57963010300, ORCID: 0000-0002-6317-5778 E-mail: katherine.gerasimchuk@mail.ru

Дмитрий Сергеевич Радионов, младший научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 3247-3178, ResearcherID: JFN-4303-2023, Scopus Author ID: 57783231000, ORCID: 0000-0001-9020-3271

Мария Александровна Хобейш, младший научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии больных психическими расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 2167-4923, ResearcherID: ABM-6184-2022, Scopus Author ID: 57273052100, ORCID: 0000-0002-8860-986X

Лариса Владимировна Малышко, младший научный сотрудник научно-организационного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 5156-9223, Scopus Author ID: 57250155600, ORCID: 0000-0002-5470-4359

Мария Валерьевна Анохина, младший научный сотрудник научно-организационного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 7278-4183, ORCID: 0009-0003-8707-0940

Екатерина Игоревна Пальчикова, младший научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский

центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 8402-0960, ResearcherID: AGN-3892-2022, Scopus Author ID: 16473593800, ORCID: 0000-0002-9313-5435

Михаил Юрьевич Сорокин, кандидат медицинских наук, ученый секретарь, ведущий научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии больных психическими расстройствами ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 7807-4497, ResearcherID: AAN-5757-2020, Scopus Author ID: 57191369987, ORCID: 0000-0003-2502-6365

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Haddad PM, Nutt DJ, Green AR. A Brief History of Psychopharmacology. In: Haddad PM, Nutt DJ, editors. *Seminars in Clinical Psychopharmacology*. College Seminars Series. 3rd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2020. p. 1–34.
2. Lehmann HE. Before they called it psychopharmacology. *Neuropsychopharmacology*. 1993;8(4):291–303. doi: 10.1038/npp.1993.69
3. Danilov DS. [The history of irreversible non-selective maoi antidepressants in Russia (for their 70th anniversary)]. *Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Behtereva*. 2023;57(2):75–92. Russian. doi: 10.31363/2313-7053-2023-670
4. Braslow JT, Marder SR. History of Psychopharmacology. *Annu Rev Clin Psychol*. 2019;15:25–50. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050718-095514
5. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry*. 1965;122(5):509–522. doi: 10.1176/ajp.122.5.509
6. Robinson E. Psychopharmacology: From serendipitous discoveries to rationale design, but what next? *Brain Neurosci Adv*. 2018;2:23982128188126629. doi: 10.1177/2398212818812629
7. Silvestrini B. Trazodone: from the mental pain to the “dys-stress” hypothesis of depression. *Clin Neuropharmacol*. 1989;12(Suppl 1):S4–S10. doi: 10.1097/00002826-198901001-00002
8. Fuller RW, Wong DT, Molloy BB. Three pharmaceutical researchers working at Eli Lilly in the 1980s changed the treatment of depression with their invention of Prozac [Internet]. Philadelphia: Science History Institute; c2025 [cited 2025 April 2]. Available from: <https://www.sciencehistory.org/education/scientific-biographies/ray-w-fuller-david-t-wong-and-bryan-b-molloy>
9. [Lapin Izyaslav Petrovich. On the 75th anniversary of his birth]. *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. 2005;15(4):107. Russian.
10. Lapin IP, Oxenkrug GF. Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. *Lancet*. 1969;1(7586):132–136. doi: 10.1016/s0140-6736(69)91140-4
11. Kovalzon VM. [A modern view of the serotonin theory of depression. On the 90th anniversary of the outstanding Soviet and Russian psychopharmacologist Izyaslav Petrovich Lapin (1930–2012)]. *Rossijskij nevrologicheskij zhurnal*. 2020;25(3):40–44. Russian. doi: 10.30629/2658-7947-2020-25-3-40-44
12. Oxenkrug GF. This week's citation classic. *Current contents* [Internet]. 1987[cited 2025 April 2];(2):16. Available from: <https://garfield.library.upenn.edu/classics1987/A1987F401700001.pdf>
13. Allikmets LH, Lapin IP. Influence of lesions of the amygdaloid complex on behaviour and on effects of antidepressants in rats. *Int J Neuropsychopharmacol*. 1967;6(2):99–108. doi: 10.1016/0028-3908(67)90058-5
14. Vakhing VA, Allikmets LK, Lapin IP. Onset of vomiting after microinjections of serotonin into the hypothalamus, septum, and amygdala of cats receiving imipramine. *Bull Exp Biol Med*. 1968;66(3):983–985. doi: 10.1007/BF00833732
15. Allikmets LH, Vakhing VA, Lapin IP. [Effects of direct injection of mediators and chemicals influencing their metabolism into the amygdala, septum and hypothalamus in cats]. *Zhurnal vysshej nervnoj dejatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 1968;18(6):1044–1049. Russian.
16. Allikmets LH, Vakhing VA, Lapin IP. Dissimilar influences of imipramine, benactyzine and promazine on effects of micro-injections of noradrenaline, acetylcholine and serotonin into the amygdala in the cat. *Psychopharmacologia*. 1969;15(5):392–403. doi: 10.1007/BF00403714
17. Allikmets L, Lapin I. [Behavioral effects of the destruction of individual limbic structures in rats]. *Zhurnal vysshej nervnoj dejatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 1966;8(2):129–139. Russian.
18. Lapin IP, Shlik J. Tryptophan depletion and its implications for psychiatry. In: Nemeroff CB, Schatzberg AJ, editors. *Essentials of Clinical Psychopharmacology*. 2nd ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2007. p. 145–159.
19. Franklin M, Bermudez I, Murck H, et al. Sub-chronic dietary tryptophan depletion — an animal model of depression with improved face and good construct validity. *J Psychiatr Res*. 2012;46(2):239–247. doi: 10.1016/j.jpsychires.2011.10.003
20. Franklin M, Hlavacova N, Li Y, et al. Contrasting effects of vortioxetine and paroxetine on pineal gland biochemistry in a tryptophan-depletion model of depression in female rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017;79(Pt B):499–502. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.08.008
21. Hlavacova N, Li Y, Pehrson A, et al. Effects of vortioxetine on biomarkers associated with glutamatergic activity in an SSRI insensitive model of depression in female rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;82:332–338. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.07.008
22. Picard K, Bisht K, Poggini S, et al. Microglial-glucocorticoid receptor depletion alters the response of hippocampal microglia and neurons in a chronic unpredictable mild stress paradigm in female mice. *Brain Behav Immun*. 2021;97:423–439. doi: 10.1016/j.bbi.2021.07.022
23. Kashapov FF. [The biology of the amygdala complex in the anxiety and aggressiveness]. *Jepoha nauki*. 2017;(10):8–14. Russian. doi: 10.1555/2409-3203-2017-0-10-8-14
24. Schmaal L, Pozzi E, Ho TC, et al. ENIGMA MDD: seven years of global neuroimaging studies of major depression through worldwide data sharing. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):172. doi: 10.1038/s41398-020-0842-6
25. Qiao H, An SC, Ren W, et al. Progressive alterations of hippocampal CA3-CA1 synapses in an animal model

- of depression. *Behav Brain Res.* 2014;275:191–200. doi: 10.1016/j.bbr.2014.08.040
26. Lapin IP, Oxenkrug GF, Osipova SV, et al. The frog as a subject for screening thymoleptic drugs. *J Pharm Pharmacol.* 1970;22(10):781–782. doi: 10.1111/j.2042-7158.1970.tb08429.x
27. Lapin IP, Mirzaev S. Potentiation of the inhibitory effect of 5-hydroxytryptophan on the righting reflex in the frog as a sensitive test for antidepressants. *J Pharmacol Methods.* 1979;2(1):81–85. doi: 10.1016/0160-5402(79)90019-6
28. Kotelnikova SO, Sadovsky MS, Kraineva VA, et al. [Modeling the depressive-like state of learned helplessness in rats of different stocks]. *Laboratornye zhivotnye dlja nauchnyh issledovanij.* 2022;5(2):26–31. Russian. doi: 10.29296/2618723X-2022-02-03
29. Wang Q, Timberlake MA 2nd, Prall K, et al. The recent progress in animal models of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2017;77:99–109. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.04.008
30. Krishnan V, Nestler EJ. Animal models of depression: molecular perspectives. *Curr Top Behav Neurosci.* 2011;7:121–147. doi: 10.1007/7854_2010_108
31. Czéh B, Simon M. Benefits of animal models to understand the pathophysiology of depressive disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021;106:110049. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110049
32. Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature.* 2008;455(7215):894–902. doi: 10.1038/nature07455
33. Tanti A, Belzung C. Open questions in current models of antidepressant action. *Br J Pharmacol.* 2010;159(6):1187–1200. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00585.x
34. Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(10 Pt 1):2331–2371. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.12.007
35. Boldrini M, Santiago AN, Hen R, et al. Hippocampal granule neuron number and dentate gyrus volume in antidepressant-treated and untreated major depression. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38(6):1068–1077. doi: 10.1038/npp.2013.5
36. Sial OK, Parise EM, Parise LF, et al. Ketamine: The final frontier or another depressing end? *Behav Brain Res.* 2020;383:112508. doi: 10.1016/j.bbr.2020.112508
37. Lapin IP. [Stress. Anxiety. Depression. Alcoholism. Epilepsy. Neurokininergic mechanisms and new treatment approaches]. St. Petersburg: Dean; 2004. Russian.
38. Chu A, Wadhwa R. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023 [cited 2025 April 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554406>
-

Ошибки в статье «Сравнительный анализ липидома и транскриптома мозолистого тела головного мозга при шизофрении и в здоровом состоянии» (Consortium PSYCHIATRICUM, 2025, Т. 6, № 1, doi: 10.17816/CP15491)

Erratum to "Comparative Analysis of Corpus Callosum Lipidome and Transcriptome in Schizophrenia and Healthy Brain" (Consortium PSYCHIATRICUM, 2025, Volume 6, Issue 1, doi: 10.17816/CP15491)

doi: 10.17816/CP15673

Erratum | Сообщение об ошибке

**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 Стекольников¹,
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 «Сколково 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

In the article by M.S. Osetrova et al. titled "Comparative Analysis of Corpus Callosum Lipidome and Transcriptome in Schizophrenia and Healthy Brain", published in the Consortium PSYCHIATRICUM journal (Volume 6, Issue 1), the editorial team made some technical errors. Without any malicious intent, the quantitative indicators in Figure 1 "Experiment design" were incorrectly stated: 1,254 genes instead of 14,254 in the RNAseq section and 385 peaks instead of 384 in the LC-MS section.

The technical errors in Figure 1 have been corrected, and updated PDF and HTML versions of the article have been uploaded on the journal's website. The editorial team of the journal hopes that the mistakes could not significantly

affect the perception and interpretation of the published work by readers, and should not become the reason for retraction. The editorial team apologizes to the authors and readers for the mistakes made.

В статье М.С. Осетровой и соавт. «Сравнительный анализ липидома и транскриптома мозолистого тела головного мозга при шизофрении и в здоровом состоянии», опубликованной в журнале Consortium PSYCHIATRICUM (Т. 6, № 1), редакционным коллективом были допущены технические ошибки. Без какого-либо злого умысла в рисунке 1 «Дизайн эксперимента» были некорректно указаны количественные показатели: 1,254 гена вместо 14,254 в блоке RNAseq и 385 пиков вместо 384 в блоке LC-MS.

Технические ошибки в рисунке 1 были устранены, обновленные PDF- и HTML-версии статьи размещены на сайте журнала. Редакция надеется, что допущенные ошибки не оказали существенного влияния на восприятие и интерпретацию опубликованной работы и не являются основанием для ретракции статьи. Редакция журнала приносит свои извинения авторскому коллективу и читателям за допущенные ошибки.

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

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

For citation:

Osetrova MS, Efimova OI, Zavolskova MD, Stekolschikova EA, Vladimirov GN, Senko DA, Zhuravleva TA, Morozova AYU, Zorkina YA, Andreyuk DS, Kostyuk GP, Nikolaev EN, Khaitovich PhE. Erratum to "Comparative Analysis of Corpus Callosum Lipidome and Transcriptome in Schizophrenia and Healthy Brain" (Consortium PSYCHIATRICUM, 2025, Volume 6, Issue 1, doi: 10.17816/CP15491). Consortium PSYCHIATRICUM. 2025;6(2):CP15673. doi: 10.17816/CP15673

Цитировать:

Осетрова М.С., Ефимова О.И., Завольскова М.Д., Стекольщикова 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. Ошибки в статье «Сравнительный анализ липидома и транскриптома мозолистого тела головного мозга при шизофрении и в здоровом состоянии» (Consortium PSYCHIATRICUM, 2025, Т. 6, № 1, doi: 10.17816/CP15491) // Consortium PSYCHIATRICUM. 2025. Т. 6, № 2. CP15673. doi: 10.17816/CP15673