

**ШЕСТЕРНИКОВА О.П.,**

ФИЦ ИУ РАН, г. Москва, Россия,  
e-mail: oshesternikova@gmail.com

**ФАБРИКАНТОВА Е.Ф.,**

к.т.н., ФИЦ ИУ РАН, г. Москва, Россия,  
e-mail: el.fabrikantova@ya.ru

**ГОЛИМБЕТ В.Е.,**

д.б.н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва, Россия, e-mail: golimbet@mail.ru

**ЛЕЖЕЙКО Т.В.,**

к.б.н., ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва, Россия, e-mail: lezheiko@list.ru

**РОМАНОВ Д.В.,**

д.м.н., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)»,  
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», г. Москва, Россия, e-mail: newt777@mail.ru

## ЭМПИРИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО И ВОЛЕВОГО ДЕФИЦИТА ПРИ ШИЗОФРЕНИИ С ПРЕОБЛАДАНИЕМ НЕГАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ, ПОЛУЧЕННАЯ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА СВЯЗИ КЛИНИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДАННЫХ С ПРИМЕНЕНИЕМ ДСМ-МЕТОДА АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ ПОДДЕРЖКИ ИССЛЕДОВАНИЙ

DOI: 10.25881/18110193\_2024\_2\_82

**Аннотация.** Настоящее исследование направлено на проверку предположения экспертов о различии генетических механизмов формирования эмоционального и волевого дефицитов при шизофрении, протекающей с преобладанием негативных расстройств. Целью исследования является создание эмпирической теории этих двух явлений с помощью методики, основанной на ДСМ-методе автоматизированной поддержки исследований (ДСМ-метод АПИ). В качестве эмпирических данных используются полиморфизмы четырёх ассоциированных с шизофренией генов (BDNF, 5HTR2A, HTTLPR, ZNF804A) и клинические данные, представленные шкалой PANSS.

Применение в процессе исследования обобщенного ДСМ-метода АПИ, порождающего тернарные отношения “причина-блокатор-эффект”, позволяет более детально рассматривать взаимодействие конкретных вариантов генов для эмоционального и волевого дефицитов при негативной шизофрении. Результатом исследования является подтверждение гипотезы экспертов о различии механизмов этих клинических проявлений. Этот вывод был сделан на основе сравнения фрагментов знаний, полученных для рассматриваемых явлений.

Использованная методика может быть экстраполирована на большее количество генов. Авторы также предполагают, что применение обобщенного ДСМ-метода АПИ представляет собой перспективный подход к изучению взаимодействия генов при шизофрении.

**Ключевые слова:** шизофрения, дефицит эмоциональной экспрессии, волевой дефицит, генетические полиморфизмы, шкала PANSS, ДСМ-метод автоматизированной поддержки исследований.

**Для цитирования:** Шестерникова О.П., Фабрикантова Е.Ф., Голимбет В.Е., Лежейко Т.В., Романов Д.В. Эмпирическая теория формирования эмоционального и волевого дефицита при шизофрении с преобладанием негативных расстройств, полученная на основе анализа связи клинических и генетических данных с применением ДСМ-метода автоматизированной поддержки исследований. *Врач и информационные технологии*. 2024; 2: 82-90. doi: 10.25881/18110193\_2024\_2\_82.

**SHESTERNIKOVA O.P.,**

Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, e-mail: oshesternikova@gmail.com

**FABRIKANTOVA E.F.,**

PhD, Federal Research Center "Computer Science and Control" of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, e-mail: el.fabrikantova@ya.ru

**GOLIMBET V.YE.,**

DSc, Mental Health Research Center, Moscow, Russia, e-mail: golimbet@mail.ru

**LEZHEIKO T.V.,**

PhD, Mental Health Research Center, Moscow, Russia, e-mail: lezheiko@list.ru

**ROMANOV D.V.,**

DSc, M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) and Mental Health Research Center, Moscow, Russia, e-mail: newt777@mail.ru

## **AN EMPIRICAL THEORY OF THE FORMATION OF EMOTIONAL AND VOLITIONAL DEFICITS IN SCHIZOPHRENIA WITH A PREDOMINANCE OF NEGATIVE DISORDERS, DEVELOPED AS A RESULT OF ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN CLINICAL AND GENETIC DATA WITH THE JSM METHOD FOR AUTOMATED RESEARCH SUPPORT**

DOI: 10.25881/18110193\_2024\_2\_82

**Abstract.** *The study attempted to test experts' assumptions about the difference in the genetic mechanisms of the formation of emotional and volitional deficits in schizophrenia with predominance of negative disorders. The aim of the study is to create empirical theory of these two phenomena using an approach based on JSM-method for automated research support (JSM-method ARS). Polymorphisms of four genes associated with schizophrenia (BDNF, 5HTR2A, HTTLPR, ZNF804A) and clinical data presented as PANSS score were used as empirical data.*

*The use of generalized JSM-method ARS, which generates ternary relationships "cause-blocker-effect", allows us considering in detail the interaction of specific gene variants for emotional and volitional deficits in negative schizophrenia.*

*The result of the study is confirmation of the experts' hypothesis about the difference in the mechanisms of these clinical manifestations. This conclusion was based on a comparison of knowledge fragments for two phenomena.*

*The utilized approach can be extrapolated to a larger number of genes. We suggest that the use of the generalized JSM-method ARS is a promising approach to studying gene interactions in schizophrenia.*

**Keywords:** *schizophrenia, diminished emotional expression, avolition, genes polymorphisms, scale PANSS, JSM-method of automated research support.*

**For citation:** *Shesternikova O.P., Fabrikantova E.F., Golimbet V.Ye., Lezheiko T.V., Romanov D.V. An empirical theory of the formation of emotional and volitional deficits in schizophrenia with a predominance of negative disorders, developed as a result of analysis of the relationship between clinical and genetic data with the JSM method for automated research support. Medical doctor and information technology. 2024; 2: 82-90. doi: 10.25881/18110193\_2024\_2\_82.*

## ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения, согласно современной трактовке, является заболеванием, характеризующимся широкой вариабельностью клинических проявлений: она реализуется нарушениями в мышлении, восприятии, самосознании, когнитивных способностях, воле, эмоциях, настроении и поведении. Перечисленные симптомы принято объединять в отдельные группы – дименсии. В настоящей работе мы сфокусировались на негативных дименсиях (волевой и эмоциональный дефицит), которые включают волевые (в крайнем выражении – абулия (*avolition*)) и эмоциональные (сниженная эмоциональная экспрессия (*blunted affect or diminished emotional expression*)) ряды.

С точки зрения причин (этиологии) на современном этапе шизофрению рассматривают как мультифакторное заболевание, в основе которого лежат нарушения процесса индивидуального развития мозга. Эти нарушения обусловлены множеством генетических и средовых факторов. В качестве генетических предпосылок в настоящее время установлено 287 ассоциированных с шизофренией локусов в генах, отвечающих за синтез дофамина, регуляцию кальциевых каналов, иммунитет, структуру и функцию глутаматных рецепторов [1]. Единственного гена шизофрении не существует [2], речь идёт о генетических связях, взаимодействие которых на уровне формирующейся патологической системы приводит к возникновению генетической предрасположенности, воздействуя на которую, внешние факторы (триггеры) запускают болезнь. При этом проблема ген-ген интеракции (взаимовлияния отдельных генов в такой системе) изучена недостаточно. Это касается не только шизофрении в целом, но и отдельных дименсий заболевания, в т. ч. волевого и эмоционального дефицита.

Таким образом, поиск генов, ассоциированных с формированием отдельных дименсий шизофрении, поиск связей таких генов, опровержение или подтверждение гипотезы о различии генетических механизмов становления отдельных дименсий болезни – актуальная исследовательская задача. Её решение позволяет, во-первых, проводить дифференцированное лечение. Однако создание теории открывает большие возможности: ранняя диагностика, генная терапия, создание концепции шизофрении.

Для проведения этого исследования была разработана методика, основанная на ДСМ-методе автоматизированной поддержки исследований (ДСМ-метод АПИ). ДСМ-метод АПИ не просто создает правила классификации, а позволяет находить причинно-следственные отношения, которые могут быть положены в основу эмпирической теории (примеры задач из психиатрии приведены в [3]). Метод включает широкий набор логических и алгоритмических средств для обнаружения знаний в данных. Он относится к направлению *knowledge discovery* [4] и является логико-комбинаторным методом (нестатистическим) интеллектуального анализа данных (ИАД).

ДСМ-метод АПИ содержит различные методы, специфицирующие тип причинности. Исходя из представлений экспертов о механизмах взаимодействия генов и их влияния на возникновение шизофрении, был выбран тернарный метод.

Поскольку клинические данные, представленные в шкале PANSS, не содержат симптомы снижения воли и дефицита эмоций в явном виде, то для оценки этих симптомов был применен специальный подход с использованием композитных индексов из симптомов шкалы PANSS.

Соответственно, целью исследования было создание эмпирической теории формирования эмоционального и волевого дефицита при шизофрении, протекающей с преобладанием негативных расстройств. Данная теория получена на основе анализа связи клинических и генетических данных с помощью специально разработанной методики с применением ДСМ-метода.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### I. ДСМ-метод и интеллектуальная ДСМ-система

ДСМ-метод АПИ относится к методам символического искусственного интеллекта, в его основе лежат познавательные, правдоподобные рассуждения (индукция, аналогия, абдукция). Этот метод как метод поддержки исследований имитирует универсальное исследовательское рассуждение человека и усиление этого рассуждения за счет реализации большого перебора вариантов на компьютере (чего не может сделать человек). ДСМ-метод АПИ реализует концепцию «прозрачного» ящика: в результате порождаются знания из данных, которые являются основой для создания содержательной эмпирической

теории. В исследовании принимают участие: эксперт-исследователь, инженер по знаниям и партнерская человеко-машинная интеллектуальная система, реализующая ДСМ-метод АПИ (ИС-ДСМ).

ДСМ-метод АПИ имеет несколько условий применения: 1) наличие в данных в неявном виде зависимостей причинно-следственного типа, представляемые высказыванием «фрагмент (часть объекта) есть причина наличия (или отсутствия) рассматриваемого эффекта»; 2) возможность выделения в рассматриваемых объектах (примерах) исходного массива таких фрагментов; 3) разделение данных на две группы: группу с наличием исследуемого эффекта (положительные примеры) и группу с отсутствием исследуемого эффекта (отрицательные примеры). Причины ищутся отдельно для каждой из групп. Изучаемый эффект может иметь не одну причину (механизм), а несколько (множественность причин). Для выделения фрагмента используется операция сходства.

Типам причинности соответствуют разные генераторы гипотез о причинах, представленные различными предикатами [5, 6]. В настоящем исследовании использовался тернарный предикат в обобщенном методе [6].

Базовым компонентом ДСМ-метода АПИ является ДСМ-рассуждение, представляющее собой синтез познавательных процедур: индукции (порождаются гипотезы о причинах), аналогии (порождаются гипотезы о предсказаниях) и абдукции (происходит принятие полученных гипотез посредством объяснимости исходного массива).

На этапе индукции обобщенный метод порождает причинно-следственные отношения в виде троек «причина – множество тормозов (блокаторов) причины – эффект». Причина и тормоз являются фрагментами, общими для нескольких исходных примеров, которые называются «родителями гипотезы» (количество родителей, обозначается  $k$ ).

Гипотезы, полученные обобщенным методом, можно интерпретировать как механизмы, которые «работают» при отсутствии некоторых условий, в определенном контексте.

На этапе аналогии порождаются гипотезы о предсказаниях: каждый пример из заранее заданного массива примеров для предсказания система относит либо к одной группе из групп положительных или отрицательных примеров,

либо сразу к обеим группам (фактическое противоречие), либо не может сделать предсказания (отказ от предсказания, неопределенность).

На этапе абдукции рассчитывается показатель объяснимости – доля исходного массива данных, объясняемая порождаемыми гипотезами. Хорошим для принятия порожденных гипотез считается значение выше 80%.

В проведенном исследовании рассматривались только гипотезы с минимальными причинами, т. е. такими фрагментами, которые не встречаются в других гипотезах о причине этой же группы.

ДСМ-эвристика автоматизируется посредством ИС-ДСМ, которая является компьютерной системой с определенной архитектурой: информационная среда (база фактов и база знаний, включающая порожденные гипотезы) + решатель задач + пользовательский интерфейс [5].

## II. Разработанная методика и её применение

Исследователями выдвинута научная гипотеза: 1) волевой и эмоциональный дефицит связаны с генами; 2) механизмы генетической предрасположенности этих двух дименсий различны. Из базы данных (БД) больных шизофренией, создаваемой в лаборатории клинической генетики ФГБНУ Научного центра психического здоровья (НЦПЗ) (зав. лаб. – проф. В.Е. Голимбет), выбраны записи о больных шизофренией, не имеющие пропусков в данных (539 записей). Группа контроля была сформирована из записей о здоровых добровольцах, не больных шизофренией: 126 записей, также не имеющих пропусков в данных. Набор пациентов и группы контроля осуществлялся с 2018 г. по 2020 г. в рамках серии совместных проектов, проводимых сотрудниками клинических отделов и лаборатории генетики НЦПЗ. Группа больных шизофренией на момент обследования статистически значимо не отличалась от группы контроля по базовым биологическим параметрам – среднему возрасту ( $33,6 \pm 12,4$  против  $31,4 \pm 12,4$  лет,  $p = 0,072$ ) и гендерному соотношению (в обеих группах преобладали женщины – 63,1% против 65,9%, соответственно,  $p = 0,557$ ).

Каждая запись содержит данные о полиморфизмах генов, ассоциированных с шизофренией: *BDNF* (ген, кодирующий мозговой нейротрофический фактор; полиморфизм Val66Met),

*5HTR2A* (ген серотонинового рецептора 2а, полиморфизм rs6313 или T102C или 102C>T), *HTTLPR* (ген переносчик серотонина, полиморфизм HTTLPR-L/S), *ZNF804A* (ген цинк-пальцевого белка полиморфизм rs1344706). В записи каждый ген представлен двухбуквенным сочетанием, соответствующим двум аллелям.

В каждую запись о пациенте вошли клинические данные, представляющие собой формализованные описания симптоматики шизофрении согласно методике PANSS. Она включает подшкалы позитивных симптомов (пункты P1-P7), негативных симптомов (N1-N7), симптомов общего психопатологического синдрома шизофрении (G1-G16). В записях о здоровых людях этой информации нет.

Записи о больных шизофренией с преобладанием негативного расстройства были выделены согласно методике шкалы PANSS (275 записей).

Шкала PANSS не содержит рассматриваемые симптомы снижения воли и дефицита эмоций в явном виде, необходимом для решения задач настоящего исследования: деление пациентов на соответствующие группы было выполнено с помощью композитного индекса по разработанной методике, основанной на результатах факторного анализа [7]. По этой методике сначала были посчитаны суммы двух комбинаций симптомов из шкалы PANSS:

- для эмоционального снижения  $E_{\text{сум}} = N1+N3+N6+G5+G7+G13$ ,
- для волевого снижения  $A_{\text{сум}} = N2+N4+G16$ .

Итоговый композитный индекс был рассчитан, исходя из разницы средних значений для сумм баллов по субдоменам  $E_{\text{сум}} / 6 - A_{\text{сум}} / 3$ . В группу с преобладанием эмоционального снижения вошли пациенты с положительным значением итогового композитного индекса, в группу с преобладанием волевого снижения – с отрицательным значением.

В итоговую БД вошли 64 записи о пациентах по типу эмоционального дефицита, 172 записи о пациентах по типу волевого снижения и 126 примеров о здоровых людях. Для этапа предсказания из каждой группы были выделены по 2 примера, которые использовались для предсказания (всего 6 примеров).

Проведенное исследование состояло из нескольких экспериментов, выполненных с помощью ИС-ДСМ, и метатеоретического исследования:

1. Эксперимент 1: сравнение группы с эмоциональным снижением (62 примера, положительные примеры исследуемого эффекта) с нормой (124 примера, отрицательные примеры исследуемого эффекта), 4 примера использовались для предсказания;
2. Эксперимент 2: сравнение группы с волевым снижением (170 примеров) с нормой (124 примера), для предсказания – 4 примера;
3. Эксперимент 3: сравнение группы с эмоциональным снижением (62 примера) с группой, которая объединяет норму и волевое снижение (294 примера), для предсказания – 6 примеров;
4. Эксперимент 4: сравнение группы с волевым снижением (170 примеров) с группой, которая объединяет норму и эмоциональное снижение (186 примеров), для предсказания – 6 примеров;
5. Метатеоретическое исследование, в которое входит сравнение полученных гипотез (фрагментов знаний) о волевом и эмоциональном снижении из пп. 1–4.

Каждый эксперимент (пп. 1–4) состоит из ДСМ-рассуждения с применением обобщенного (тернарного) метода. Общая схема проведения исследования и интерпретация результатов метатеоретического исследования приведена на Рисунке 1.

Представление гена в виде неупорядоченной пары аллелей можно свести к множеству с повторяющимися элементами, операцию сходства для каждого гена – к пересечению таких множеств, а операцию сходства на примерах – к применению сходства последовательно к каждому признаку-гену.

Пример сходства двух описаний (описания приведены в Таблице 1) генетической информации о людях представлен в Таблице 2.

Это сходство в текстовом виде можно описать так: «вариант С в гене *5HTR2A* в сочетании с вариантом LL в гене *HTTLPR* и в сочетании с вариантом AC в гене *ZNF804*». В описаниях (Таблица 1) нет общих вариантов для гена *BDNF*, поэтому в общем фрагменте этот ген отсутствует, что соответствует незаполненной клетке в таблице. Для гена *5HTR2A* в общий фрагмент вошёл один вариант, а для генов *HTTLPR* и *ZNF804* – оба варианта, так как они одинаковы в приведенных примерах.

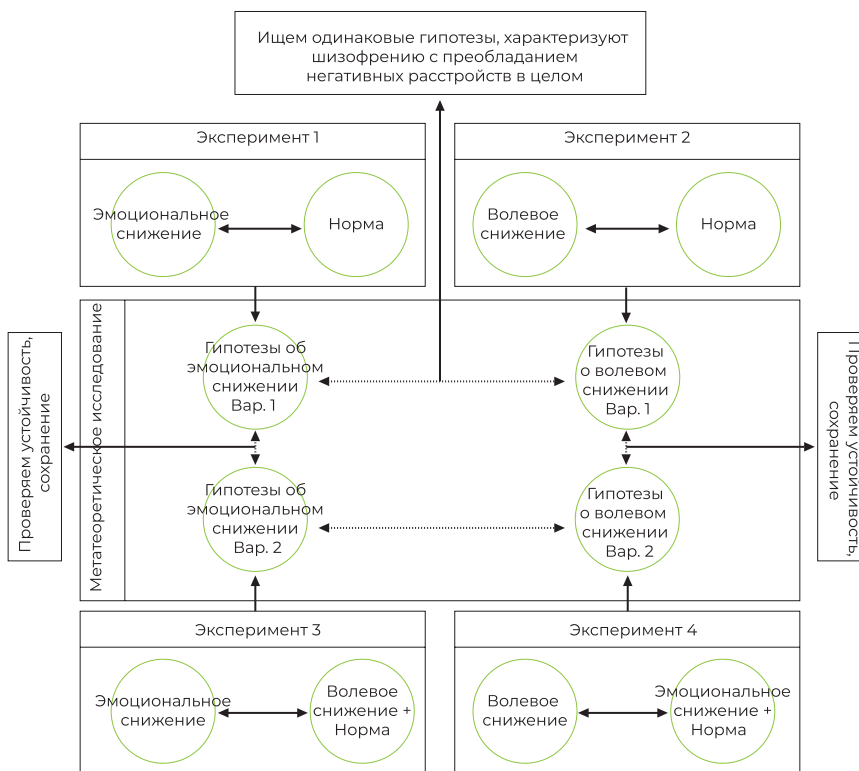


Рисунок 1 — Схема проведенного исследования и интерпретация результатов.

Таблица 1 — Пример записей с генетической информацией о людях

# п/п	<i>BDNF</i>	<i>5HTR2A</i>	<i>HTTLPR</i>	<i>ZNF804</i>
1	AA	TC	LL	AC
2	GG	CC	LL	AC

Таблица 2 — Результат сходства (общий фрагмент)

# п/п	<i>BDNF</i>	<i>5HTR2A</i>	<i>HTTLPR</i>	<i>ZNF804</i>
1 и 2		C	LL	AC

Таблица 3 — Примеры записей с генетической информацией о людях

# п/п	<i>BDNF</i>	<i>5HTR2A</i>	<i>HTTLPR</i>	<i>ZNF804</i>
1	AA	TT	SS	CC
2	GG	CC	LL	AA

Во втором примере для двух описаний генетической информации о людях (Таблица 3) сходство отсутствует, поэтому результатом будет отсутствие гипотезы.

Метаэтеоретическое исследование представляет собой работу с гипотезами: выбор минимальных гипотез, сравнение гипотез, полученных в разных экспериментах.

Предполагаемая интерпретация сравнения приведена на Рисунке 1.

Для проведения исследования использовались разработанные универсальные программные средства ИС-ДСМ.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В эксперименте 1 были получены 9 гипотез о снижении эмоций. Объясняемость составила 89%. Все заданные на предсказание примеры были предсказаны как фактические противоречия. В эксперименте 2 получены 9 гипотез о снижении воли. Объясняемость – 80%. Предсказания: 2 фактических противоречия, 1 неверное предсказание примера с волевым снижением и 1 верное предсказание примера с нормой. В эксперименте 3 получены 5 гипотез о снижении эмоций. Объясняемость – 24%. Предсказания: 4 фактических противоречия, 1 неверное предсказание примера с эмоциональным снижением и 1 верное предсказание примера с нормой. В эксперименте 4 получены 7 гипотез о снижении воли. Объясняемость – 58%. Предсказания: 4 фактических противоречия, 1 неверное предсказание примера с волевым снижением и 1 верное предсказание примера с нормой.

Все полученные гипотезы были предоставлены экспертам в табличном и текстовом виде. Примеры приведены в Таблице 4 и Таблице 5.

В метатеоретическом исследовании для экспериментов 1 и 2 были найдены 5 общих гипотез. Для эмоционального снижения – 4 уникальных гипотезы, для волевого снижения – 4. Для экспериментов 1 и 3 нет одинаковых гипотез. Для

экспериментов 2 и 4 найдены 4 одинаковые гипотезы. Две из них, имеющие наибольшие показатели k (количество родителей), приведены ниже (символом \* помечены идентификаторы тормозов).

Текстовые расшифровки:

- для Таблицы 4. Вариант LL в гене *HTTLPR* (строка 2935, причина) приводит к снижению волевых характеристик в отсутствие сочетания варианта GG в гене *BDNF* с вариантом TT в гене *5HTR2A* с вариантом AA в гене *ZNF804* (строка \*84, тормоз) или сочетания варианта GA в гене *BDNF* с вариантом CC в гене *ZNF804* (строка \*231, тормоз); что верно для 66 примеров из исходного массива (38,82%)
- для Таблицы 5. Сочетание варианта TT в гене *5HTR2A* с вариантом L в гене *HTTLPR* (строка 4497, причина) приводит к снижению волевых характеристик в отсутствии сочетания варианта GA в гене *BDNF* с вариантом S в гене *HTTLPR* с вариантом AA в гене *ZNF804* (строка \*157, тормоз); что верно для 19 примеров из исходного массива (11,18%).

Особенности метатеоретического анализа показаны на Рисунке 2.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭКСПЕРИМЕНТОВ И СОЗДАННАЯ ЭМПИРИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ

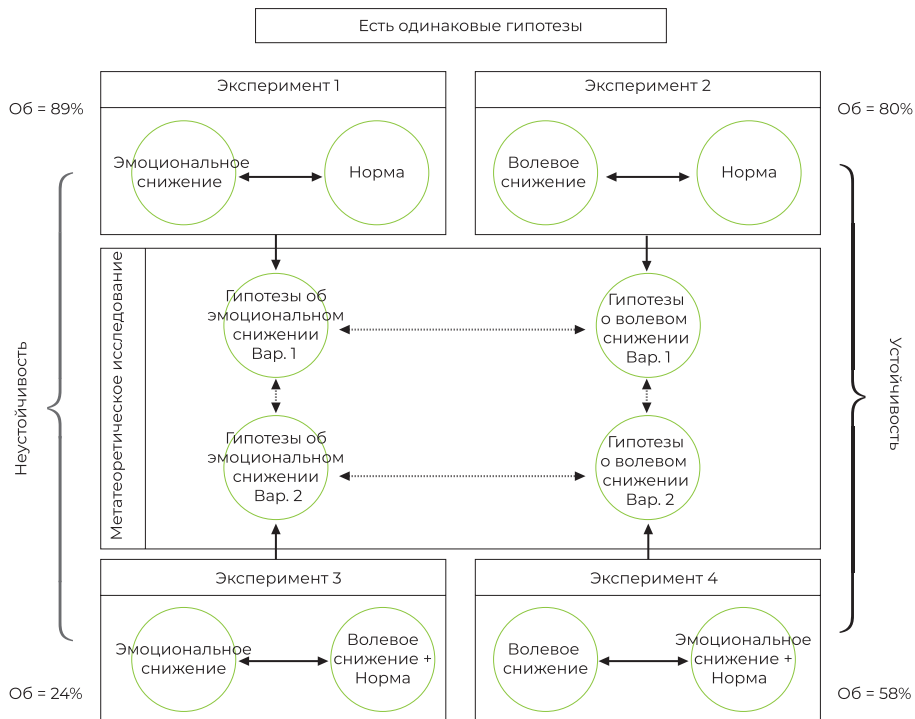
Гипотезы, приведенные в Таблицах 4 и 5, представляют собой пример порожденных знаний для двух рассматриваемых явлений. Сравнение этих фрагментов знаний между собой лежит в основе метатеоретического исследования.

**Таблица 4 — Пример 1 гипотезы о снижении воли при шизофрении с преобладанием негативных расстройств**

#	<i>BDNF</i>	<i>5HTR2A</i>	<i>HTTLPR</i>	<i>ZNF804</i>	k	k (%)
2935			LL		66	38,82%
*84	GG	TT		AA	4	3,23%
*231	GA			CC	8	6,45%

**Таблица 5 — Пример 2 гипотезы о снижении воли при шизофрении с преобладанием негативных расстройств**

#	<i>BDNF</i>	<i>5HTR2A</i>	<i>HTTLPR</i>	<i>ZNF804</i>	k	k (%)
4497		TT	L		19	11,18%
*157	GA		S	AA	2	1,61%



**Рисунок 2 — Особенности метатеоретического анализа.**

Наличие гипотез в созданной эмпирической теории свидетельствует о том, что существует связь между представленными в данных генами и рассматриваемыми негативными дименсиями. Обнаружение несовпадающих гипотез для эксперимента 1 (эмоциональное снижение VS норма) и эксперимента 2 (волевое снижение VS норма) позволяет предположить, что генетические механизмы рассматриваемых дименсий различны.

Расширение отрицательных примеров: добавление к норме примеров с волевым снижением (эксперимент 3) и добавление к норме примеров с эмоциональным снижением (эксперимент 4), привело к сокращению количества гипотез, как и ожидалось. Остались 5 гипотез о волевом снижении, которые представляются более достоверными. При этом гипотез об эмоциональном снижении не обнаружено. Это может быть объяснено тем, что механизмы эмоционального снижения или могут быть плохо представимы как отношение «причина – тормоз причины – эффект» (неподходящая модель взаимодействия генов), или связаны с другими генами, или в большей степени объясняются другими факторами (например, средовыми). Отметим, что на результат

могла повлиять большая разница в количестве положительных и отрицательных примеров в случае экспериментов с эмоциональным снижением. Низкое значение показателя объяснимости в экспериментах 3 и 4 и количества корректных предсказаний свидетельствуют о необходимости расширения генетической информации (пополнение базы фактов новыми примерами и изменение языка представления данных).

Отметим, что обычно созданием эмпирической (открытой) теории процесс получения нового знания о феномене не завершается, а полученные результаты показывают направление новых исследований.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

ДСМ-метод АПИ позволяет обнаруживать в данных причинно-следственные зависимости, которые могут стать основой эмпирической теории явления.

Решение задачи об установлении зависимости между эмоциональным и волевым дефицитом при шизофрении с преобладанием негативных расстройств от четырех генетических полиморфизмов (*BDNF* полиморфизм Val66Met, *5HTR2A*



полиморфизм rs6313, ген переносчика серотонина полиморфизм HTTLPR-L/S, ZNF804A полиморфизм rs1344706) с применением обобщенного ДСМ-метода АПИ, обнаруживающего эмпирические зависимости, которые можно интерпретировать как взаимодействие генов, является новым.

На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы.

1. Применение ДСМ-метода АПИ потребовало преобразования клинических данных, представленных балльной шкалой PANSS, в категориальный тип данных, соответствующий двум рассматриваемым измерениям: эмоциональному и волевому дефицитам при шизофрении с преобладанием негативных расстройств.
2. Созданная на основе четырех генов теория позволяет предположить, что генетические механизмы эмоционального и волевого дефицитов шизофрении с преобладанием негативных расстройств различны.
3. Для уточнения результатов необходимо расширение языка представления данных – добавление используемых при исследовании генов. Используемая методика может быть экстраполирована на большее количество генов.
4. Кроме того, для уточнения созданной эмпирической теории необходимо проведение

ДСМ-исследования, т.е. проверки устойчивости гипотез в последовательности расширяющихся баз фактов – обнаружение эмпирических закономерностей [4].

5. Использование обобщенного метода, представляющего тернарное отношение «причина – множество блокаторов – эффект», является адекватным поставленной задаче.
6. На основании полученных результатов можно сказать, что применение обобщенного ДСМ-метода АПИ представляется перспективным подходом для исследования феномена эпистаза (термин, используемый для общего обозначения взаимодействия между различными генами), который в последние годы стал ключевым элементом в молекулярно-генетических исследованиях психических расстройств ([8]).

**Источники финансирования.** Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ (проект № 18-29-03063, проект № 19-07-01119).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность В.К. Финну и С.М. Гусаковой за советы в подготовке работы.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1 Trubetsky V, Pardiñas AF, Qi T, Panagiotaropoulou G, Awasthi S, Bigdeli TB, et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*. 2022; 604(7906): 502-508. doi: 10.1038/s41586-022-04434-5.
- 2 The International Schizophrenia Consortium. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*. 2009; 460(7256): 748-752. doi: 10.1038/nature08185.
- 3 Фабрикантова Е.Ф., Романов Д.В. Применение ДСМ-метода автоматизированной поддержки исследований в области психиатрии // Научно-техническая информация. Серия 2. – 2021. – №4. – С.12-23. [Fabrikantova EF, Romanov DV. Primenenie DSM-metoda avtomatizirovannoj podderzhki issledovanij v oblasti psihiatrii. Nauchno-tehnicheskaya informaciya. Seriya 2. 2021; 4: 12-23. (In Russ.)]
- 4 Финн В.К. ДСМ-рассуждения и обнаружение знаний: ампликативные выводы, распознавание причинности и три вида полноты // Научно-техническая информация. Серия 2. – 2022. – №4. – С.4-36. [Finn VK. JSM reasoning and knowledge discovery: Ampliative reasoning, causality recognition, and three kinds of completeness. Nauchno-tehnicheskaya informaciya. Seriya 2. 2022; 4: 4-36. (In Russ.)]
- 5 Финн В.К. Искусственный интеллект: Методология, применения, философия. Изд.2-е, испр. и доп. – М.: ЛЕНАНД, 2021. – 468 с. [Finn VK. Iskusstvennyj intellekt: Metodologiya, primeneniya, filosofiya. Izd.2-e, ispr. i dop. Moscow: LENAND; 2021. (In Russ.)]
- 6 Финн В.К., Шестерникова О.П. О новом варианте обобщенного ДСМ-метода // Искусственный интеллект и принятие решений. 2016. – №1. – С.57-64. [Finn VK, Shesternikova OP. A New Variant of the Generalized JSM-Method for Automatic Support of Scientific Research. Scientific and Technical Information Processing. 2016; 1: 57-64. (In Russ.)]
- 7 Fleischhacker W, Galderisi S, Laszlovszky I, et al. The efficacy of cariprazine in negative symptoms of schizophrenia: Post hoc analyses of PANSS individual items and PANSS-derived factors. *European Psychiatry*/ 2019; 58: 1-9. doi:10.1016/j.eurpsy.2019.01.015.
- 8 Gelernter J. Genetics of complex traits in psychiatry. *Biol Psychiatry*. 2015; 77(1): 36-42. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.08.005.