

УДК 575.162+616.895.8

ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА ОКСИТОЦИНОВОГО РЕЦЕПТОРА, НЕВЗГОДАМИ ДЕТСТВА И НЕГАТИВНЫМИ СИМПТОМАМИ ШИЗОФРЕНИИ

© 2024 г. Т. В. Лежейко^{1, *}, В. А. Михайлова¹, М. В. Габаева¹, В. Е. Голимбет¹

¹Научный центр психического здоровья, Москва, 115522 Россия

*e-mail: Lezheiko@list.ru

Поступила в редакцию 16.08.2023 г.

После доработки 15.09.2023 г.

Принята к публикации 21.09.2023 г.

Известно, что нейрогормон окситоцин играет важную роль в патогенезе психических заболеваний, а также моделирует связь между стрессовыми факторами, особенно действующими на ранних этапах развития, и развитием психических расстройств. Основываясь на этих данных, мы исследовали эффекты взаимодействия средового фактора, в качестве которого рассматривали невзгоды детства (НД) и генотипов гена окситоцинового рецептора (*OXTR*) в полиморфных сайтах rs4686302 и rs7632287 на выраженность негативных симптомов шизофрении. В исследовании приняли участие 592 больных шизофренией (рубрики F20. по МКБ-10). Информация о наличии НД была получена из историй болезни и опроса пациента и ближайших родственников. Для статистической обработки данных применяли ковариационный анализ (GML); при post-hoc попарном сравнении применяли критерий Тьюки. Выявлен значимый эффект взаимодействия НД и полиморфизма гена *OXTR* rs7632287(G/A) на выраженность негативных симптомов у больных шизофренией. У больных без НД полиморфизмы не оказывали значимого эффекта на изучаемый фенотип. Таким образом, в нашем исследовании впервые показано, что полиморфизм rs7632287(G/A) и НД оказывают взаимное влияние на тяжесть негативных симптомов шизофрении.

Ключевые слова: шизофрения, невзгоды детства, генетический полиморфизм, окситоцинэргическая система, PANSS.

DOI: 10.31857/S0016675824030114 **EDN:** DOGDMT

Шизофрения представляет собой сложное, хроническое психическое расстройство с гетерогенным генетическим и нейробиологическим фоном. Основные особенности шизофрении включают в себя различные психотические симптомы, такие как бред, слуховые галлюцинации, измененную эмоциональную реактивность, неорганизованное поведение, социальную изоляцию и когнитивные нарушения. Многие исследования доказали значительную роль средовых воздействий в комбинации с генетическими факторами на развитие и тяжесть проявлений шизофрении [1–3]. Тем не менее, механизмы, лежащие в основе биологически различных кластеров симптомов, остаются не ясными [4]. Известно, что негативная симптоматика у больных шизофренией неблагоприятно влияет на уровень социальных взаимодействий, которое ведет к снижению адаптации больных и ухудшению качества их жизни [5, 6].

Окситоцин в настоящее время является одним из наиболее интенсивно изучаемых нейропептидов. Так в ряде работ было показано, что окситоцин оказывает модулирующий эффект на различные формы социального поведения у психически здоровых людей [7], а также влияние этого нейрогормона на социальные когниции у больных шизофренией, снижение которых является предиктором ухудшения как клинического состояния, в частности негативных симптомов, так и социального функционирования больного [8, 9]. Доказано, что связь окситоцина с социальным поведением чувствительна к воздействиям окружающей среды [10, 11], а шизофрения, как известно, относится к заболеваниям, которые обусловлены как генетическими, так и средовыми факторами, причем часто имеет место взаимодействие этих факторов между собой [12, 13]. Молекулярно-генетические исследования указывают на связь между вариациями в генах окситоцинэргической системы и основными

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики групп больных шизофренией с НД и без них

| Показатель | НД (<i>n</i> = 250) | Отсутствие НД (<i>n</i> = 342) |
|--|----------------------|---------------------------------|
| Женщины, <i>n</i> (%) | 160 (42.8) | 212 (57.2) |
| Мужчины, <i>n</i> (%) | 90 (40.9) | 130 (59.1) |
| Возраст на момент обследования, годы | 33.1 (13.2) | 30.7 (11.2) |
| Длительность болезни, годы | 11.0 (10.8) | 12.0 (12.2) |
| PANSS, (P)-позитивные симптомы, балл | 23.6 (8.9) | 23.2 (9.0) |
| PANSS, (N)-негативные симптомы, балл | 23.7 (7.8) | 23.9 (8.3) |
| PANSS, (OP)-общие психопатологические симптомы, балл | 39.5 (13.1) | 39.6 (14.2) |

Примечание. В скобках приведено стандартное отклонение.

симптомами шизофрении [14]. В тоже время известно, что окситоцин опосредует связь между стрессовыми факторами, в особенности действующими на ранних этапах развития, и развитием психических расстройств [15–17]. Ранее нами была обнаружена ассоциация полиморфизма гена окситоцинового рецептора (*OXTR*) rs53576 со способностью формировать межличностные отношения у больных шизофренией, при этом показано, что ассоциация опосредована средовым фактором риска, в качестве которого рассматривали перинатальные осложнения [16].

Цель настоящей работы – продолжение исследований в этом направлении, в частности, изучение ассоциации между полиморфизмами гена *OXTR* rs468302 и rs7632287 и негативными симптомами шизофрении с учетом средового фактора риска этого заболевания. Полиморфизмы rs7632287, rs4686302 представляют интерес в связи с тем, что ранее обнаружена их ассоциация с рядом социальных поведенческих признаков (способность формировать социальные связи) и расстройств (аутизм и расстройства аутистического спектра) [18–23]. В качестве средового фактора рассматривали невзгоды детства (НД), т.е. события, которые могли неблагоприятно воздействовать на психоэмоциональное состояние и развитие ребенка в период до 18 лет [24, 25]. К НД относят жестокое обращение в семье, наличие у родителей алкогольной или наркотической зависимости, психических расстройств. Обобщенные литературные данные свидетельствуют, что НД существенно увеличивают риск развития психоза [1, 26, 27].

Для формирования исследуемой группы были проанализированы истории болезней и структурированные интервью больных с диагнозом “шизофрения” (рубрика F20 по МКБ-10). Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании и сдали кровь для вы-

деления ДНК. Критериями включения в группу являлись указание в истории болезни на наличие НД (алкоголизация, злоупотребление психоактивными веществами, наличие психических заболеваний одного или обоих родителей, жестокое обращение в семье) или же их отсутствие, как описано ранее [28]. Для исследования сформирована выборка из 592 больных с диагнозом шизофрения (F20 по МКБ-10); 372 женщины и 220 мужчин, средний возраст 32.1 ± 12.4 лет, возраст к началу заболевания 20.6 ± 8.0 лет). Все больные прошли клиническое обследование, которое предусматривало количественную оценку выраженности симптомов, приведенных в шкале позитивных и негативных синдромов PANSS (The Positive and Negative Syndrome Scale). Выборка была разделена на две группы – с НД (*n* = 250) и без них (*n* = 342).

Генотипирование проводили с использованием ПЦР методом плавления с высоким разрешением (High Resolution Melting). Метод включал в себя амплификацию интересующего фрагмента в присутствии флюоресцентного красителя (Evagreen). Для проведения генотипирования были подобраны олигонуклеотидные праймеры *OXTR*(C/T) rs4686302 прямой – CCAGATCTTGAAGCTGATAAGGCCG и (обратный) TGCTGGGCCGTCTTCATCCA, $94^{\circ}\text{C} - 5'(94^{\circ}\text{C} - 25'' 64^{\circ}\text{C} - 35'' 72^{\circ}\text{C} - 20'') \times 40$, *OXTR* (G/A) rs7632287 прямой – CTCTTCGTGCATGTCCCAGC и (обратный) GGAGAAGAGAGGCTTGCCTGA, $94^{\circ}\text{C} - 5'(94^{\circ}\text{C} - 25'' 66^{\circ}\text{C} - 15'' 72^{\circ}\text{C} - 20'') \times 40$.

Проведено сравнение этих групп между собой по клиническим характеристикам и поиск ассоциаций между полиморфизмами rs468302 и rs7632287 и клиническими характеристиками в каждой из групп. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью таблицы сопряженности программы (Statistica) с исполь-

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики групп больных шизофренией с НД и без них

| Показатель | НД (<i>n</i> = 250) | Отсутствие НД (<i>n</i> = 342) |
|--|----------------------|---------------------------------|
| Женщины, <i>n</i> (%) | 160 (42.8) | 212 (57.2) |
| Мужчины, <i>n</i> (%) | 90 (40.9) | 130 (59.1) |
| Возраст на момент обследования, годы | 33.1 (13.2) | 30.7 (11.2) |
| Длительность болезни, годы | 11.0 (10.8) | 12.0 (12.2) |
| PANSS, (P)-позитивные симптомы, балл | 23.6 (8.9) | 23.2 (9.0) |
| PANSS, (N)-негативные симптомы, балл | 23.7 (7.8) | 23.9 (8.3) |
| PANSS, (OP)-общие психопатологические симптомы, балл | 39.5 (13.1) | 39.6 (14.2) |

Примечание. В скобках приведено стандартное отклонение.

Таблица 2. Распределение аллелей и генотипов в исследуемой группе больных шизофренией

| Ген, полиморфизм | Частота аллеля, % | | Частота генотипа, % (<i>n</i>) | | |
|--------------------------------------|-------------------|----------|----------------------------------|-------------|-----------|
| | <i>C</i> | <i>T</i> | <i>CC</i> | <i>CT</i> | <i>TT</i> |
| <i>OXTR</i> (<i>C/T</i>) rs4686302 | 83 | 17 | 68.52 (407) | 28.96 (170) | 2.53 (15) |
| <i>OXTR</i> (<i>G/A</i>) rs7632287 | <i>G</i> | <i>A</i> | <i>GG</i> | <i>GA</i> | <i>AA</i> |
| | 77 | 23 | 57.07 (338) | 36.20 (214) | 6.73 (40) |

зованием критерия χ^2 Пирсона для качественных признаков. Для оценки ассоциации генетического варианта с количественными признаками использовали модуль General Linear Models (GLM); при *post-hoc* попарном сравнении применяли критерий Тьюки, в качестве зависимой переменной использовали выраженность симптомов в баллах; в качестве групповых факторов – генотип и наличие/отсутствие НД, в качестве ковариат – пол и длительность болезни. С помощью метода Колмогорова–Смирнова был проведен анализ показателей PANSS на нормальность распределения, было показано, что распределение по субшкалам не отличалось от нормального распределения. Различия считались значимыми при $p < 0.05$.

Клинико-демографические характеристики и оценка клинических симптомов по шкале PANSS приведены в табл. 1. В группах больных с НД и без них различий в клинических показателях (возраст на момент обследования, длительность болезни, общий балл по шкалам PANSS) выявлено не было. Частоты аллелей и генотипов для каждого из исследованных полиморфизмов представлены в табл. 2. Отклонений от равновесия Харди–Вайнберга не выявлено ($p > 0.05$), частоты минорного аллеля соответствовали ожидаемым для европейской популяции (0.12, 0.24 соответственно). Далее было изучено влияние генотипов на выраженность негативных симптомов в группах с НД и без них. Данные представлены в табл. 3.

По отдельности ни генотип, ни НД не оказывали статистически значимого влияния на

выраженность негативных симптомов. Однако обнаружен взаимный эффект полиморфизмов *OXTR* (*G/A*) rs7632287 ($p = 0.04$), *OXTR* (*C/T*) rs4686302 ($p = 0.01$) и НД на выраженность негативных симптомов. Пол не влиял на выявленные эффекты ($F = 0.07$, $p = 0.9$). В группе без НД полиморфизмы не оказывали значимого эффекта на этот показатель. Значимые различия были обнаружены в группе с НД, больные с генотипом *GG* полиморфизма rs7632287 демонстрировали большую выраженность симптомов, чем носители генотипа *AA* ($p = 0.03$). У носителей генотипа *TT* полиморфизма rs4686302 (*C/T*) отмечены более высокие баллы по субшкале негативных симптомов по сравнению с носителями генотипа *CC*, однако различия не достигали принятого уровня значимости ($p = 0.08$).

Литературные данные показывают, что полиморфизмы *OXTR* rs468302 и rs7632287 связаны с различными признаками, относящимися к социальному поведению, а также с расстройствами аутистического спектра (РАС), для которых характерно нарушение социального взаимодействия и коммуникаций. Однако данные о направленности этой связи достаточно противоречивы. Сообщалось об ассоциации генотипа *GG* полиморфизма rs7632287 с основными фенотипами РАС, включая дисфункцию в социальной сфере [18], а также со способностью распознавать лица, которую оценивали по активности миндалевидного тела, измеренной с помощью fMRI [23]. В то же время по данным других исследований аллель *A* был связан с симптомами дефицита социального взаимодействия из спектра аутизма

Таблица 3. Выраженность негативных симптомов по шкале PANSS (баллы) в зависимости от генетического варианта в группах больных шизофренией с НД и без них

| Субшкала PANSS, генотипы | Группа с НД | | | Группа без НД | | |
|--------------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| | <i>OXTR (C/T) rs4686302</i> | | | | | |
| | <i>CC (n = 176)</i> | <i>CT (n = 67)</i> | <i>TT (n = 7)</i> | <i>CC (n = 230)</i> | <i>CT (n = 104)</i> | <i>TT (n = 8)</i> |
| | 23.3 (7.8) | 24.4 (7.9) | 29.0 (8.1)* | 24.7 (8.7) | 22.7 (7.5) | 18.6 (6.9) |
| Негативные симптомы | <i>OXTR (G/A) rs7632287</i> | | | | | |
| | <i>GG (n = 148)</i> | <i>GA (n = 84)</i> | <i>AA (n = 18)</i> | <i>GG (n = 190)</i> | <i>GA (n = 130)</i> | <i>AA (n = 22)</i> |
| | 25.1 (8.1)* | 22.0 (7.1) | 20.7 (6.1) | 23.6 (8.5) | 24.7 (8.4) | 22.1 (6.4) |

Примечание. В скобках приведено стандартное отклонение. * – различия значимы при $p < 0.05$.

[19], в также с антисоциальным поведением у мальчиков-подростков из Швеции [21]. Полиморфизм rs4686302 был связан с дефицитом социального познания. В частности, носители аллеля Т с СДВГ (синдром дефицита внимания и гиперактивности) значительно хуже распознавали эмоции на лице, чем люди с генотипом СС [29]. Также исследование на клеточных моделях показало связь rs4686302 с генетическими нарушениями регуляции, связанными с РАС [30]. В гендерных исследованиях с полиморфизмом rs4686302 наблюдался значимый эффект на выраженность эмоциональной эмпатии: в китайской популяции женщины-носители аллеля Т проявляли большую эмпатию, чем мужчины [20]. В другом исследовании аллель Т полиморфизма rs4686302 был ассоциирован со способностью формировать социальные связи у мужчин, тогда как у женщин направление ассоциации было противоположным [31]. Одной из возможных причин разнонаправленного влияния генетических вариантов rs468302 и rs7632287 на исследуемые фенотипы является отсутствие оценки роли средового фактора. Показано, например, что у пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством, которые имели в анамнезе психологические травмы детства, увеличивался уровень метилирования в CpG сайтах cg04523291 в гене *OXTR*, что являлось предиктором худшего ответа на когнитивно-поведенческую терапию [33].

Нужно отметить, что в доступной нам литературе отсутствуют сведения об ассоциации полиморфизмов rs468302 и rs7632287 с шизофренией или ее клиническими проявлениями. В то же время известно, что выраженность социальных когний, в том числе способности распознавать лица, находится в обратной корреляционной связи с выраженностью негативных симптомов у больных шизофренией [34].

Таким образом, в нашем исследовании на большой выборке больных шизофренией по-

казано, что полиморфизмы *OXTR* rs468302 и rs7632287, ранее ассоциированные с фенотипами, относящимися к социальному поведению, могут быть связаны с негативными симптомами шизофрении, при этом связь опосредована наличием в анамнезе психотравмирующих событий, действующих на раннем этапе развития.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Radua J., Ramella-Cravaro V., Ioannidis J.P.A. et al. What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors // *World Psychiatry*. 2018. V. 17. № 1. P. 49–66. <https://doi.org/10.1002/wps.20490>
2. Robinson N., Bergen S.E. Environmental risk factors for schizophrenia and bipolar disorder and their relationship to genetic risk: Current knowledge and future directions // *Front. Genetics*. 2021. V. 12. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.686666>
3. Harvey P.D., Deckler E., Jarskog F. et al. Predictors of social functioning in patients with higher and lower levels of reduced emotional experience: Social cognition, social competence, and symptom severity // *Schizophrenia Res.* 2019. V. 206. P. 271–276. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.11.005>
4. Mäki P., Veijola J., Jones P.B. et al. Predictors of schizophrenia // *British Med. Bull.* 2005. V. 9. P. 73–74. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldh046>

5. *Reichenberg A.* The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia // *Dialogues in Clin. Neuroscience.* 2010. V. 12. № 3. P. 383–392.
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2010.12.3>
6. *Feldman R., Monakhov M., Pratt M. et al.* Oxytocin pathway genes: Evolutionary ancient system impacting on human affiliation, sociality, and psychopathology // *Biol. Psychiatry.* 2016. V. 79. № 3. P. 174–184.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.08.008>
7. *Marsh N., Marsh A.A., Lee M.R. et al.* Oxytocin and the neurobiology of prosocial behavior // *Neuroscientist.* 2021. V. 27. № 6. P. 604–619.
<https://doi.org/10.1177/1073858420960111>
8. *Strauss G.P., Chapman H.C., Keller W.R. et al.* Endogenous oxytocin levels are associated with impaired social cognition and neurocognition in schizophrenia // *J. Psychiatric Res.* 2019. V. 12. P. 38–43.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.02.017>
9. *Ettinger U., Hurlmann R., Chan R.C.K.* Oxytocin and schizophrenia spectrum disorders // *Curr. Topics in Behavioral Neurosciences.* 2018. V. 35. P. 515–527.
https://doi.org/10.1007/7854_2017_27
10. *Malhi G.S., Das P., Outhred T. et al.* Interactions of *OXTR* rs53576 and emotional trauma on hippocampal volumes and perceived social support in adolescent girls // *Psychoneuroendocrinology.* 2020. V. 115.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104635>
11. *Zheng S., Masuda T., Matsunaga M. et al.* Oxytocin receptor gene (*OXTR*) and childhood adversity influence trust // *Psychoneuroendocrinology.* 2020. V. 121.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104840>
12. *Zwicker A., Denovan-Wright E.M., Uher R.* Gene-environment interplay in the etiology of psychosis // *Psychol. Medicine.* 2018. V. 48. № 12. P. 1925–1936.
<https://doi.org/10.1017/S003329171700383X>
13. *Montag C., Brockmann E.M., Bayerl M. et al.* Oxytocin and oxytocin receptor gene polymorphisms and risk for schizophrenia: A case-control study // *World J. Biol. Psychiatry.* 2013. V. 14. № 7. P. 500–508.
<https://doi.org/10.3109/15622975.2012.677547>
14. *Mongan D., Ramesar M., Föcking M. et al.* Role of inflammation in the pathogenesis of schizophrenia: A review of the evidence, proposed mechanisms and implications for treatment // *Early Interv. Psychiatry.* 2020. V. 14. № 4. P. 385–397.
<https://doi.org/10.1111/eip.12859>
15. *Womersley J.S., Hemmings S.M.J., Ziegler C. et al.* Childhood emotional neglect and oxytocin receptor variants: Association with limbic brain volumes // *World J. Biol. Psychiatry.* 2020. V. 21. № 7. P. 513–528.
<https://doi.org/10.1080/15622975.2019.1584331>
16. *Михайлова В.А., Лежейко Т.В., Колесина Н.Ю., Голиббет В.Е.* Исследование связи между генами окситоцинергической системы, перинатальными осложнениями и формированием межличностных отношений у больных шизофренией // *Журнал неврол. и психиатрии* м. С.С. Корсакова. 2021. Т. 121. № 10. С. 95–100.
<https://doi.org/10.17116/jnevro2021121010195>
17. *Veras A.B., Getz M., Froemke R.C. et al.* Rare missense coding variants in oxytocin receptor (*OXTR*) in schizophrenia cases are associated with early trauma exposure, cognition and emotional processing // *Psychiatric Res.* 2018. V. 97. P. 58–64.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.11.011>
18. *Campbell D.B., Datta D., Jones S.T. et al.* Association of oxytocin receptor (*OXTR*) gene variants with multiple phenotype domains of autism spectrum disorder // *J. of Neurodevelopmental Disorders.* 2011. V. 3. № 2. P. 101–112.
<https://doi.org/10.1007/s11689-010-9071-2>
19. *Walum H., Lichtenstein P., Neiderhiser J.M. et al.* Variation in the oxytocin receptor gene is associated with pair-bonding and social behavior // *Biol. Psychiatry.* 2012. V. 71. № 5. P. 419–426.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.09.002>
20. *Wu N, Li Z., Su Y.* The association between oxytocin receptor gene polymorphism (*OXTR*) and trait empathy // *J. of Affective Disorders.* 2012. V. 138. № 3. P. 468–472.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.01.009>
21. *Hovey D., Lindstedt M., Zettergren A. et al.* Antisocial behavior and polymorphisms in the oxytocin receptor gene: Findings in two independent samples // *Mol. Psychiatry.* 2016. V. 21. №7. P. 983–938.
<https://doi.org/10.1038/mp.2015.144>
22. *LoParo D., Waldman I.D.* The oxytocin receptor gene (*OXTR*) is associated with autism spectrum disorder: A meta-analysis // *Mol. Psychiatry.* 2015. V. 20. № 5. P. 640–646.
<https://doi.org/10.1038/mp.2014.77>
23. *Westberg L., Henningsson S., Zettergren A. et al.* Variation in the oxytocin receptor gene is associated with face recognition and its neural correlates // *Front. Behav. Neurosci.* 2016. V. 10.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00178>
24. *Kalmakis K.A., Chandler G.E.* Adverse childhood experiences: Towards a clear conceptual meaning // *J. Adv. Nursing.* 2014. V. 70. № 7. P. 1489–1501.
<https://doi.org/10.1111/jan.12329>
25. *Reichl C., Kaess M., Fuchs A. et al.* Childhood adversity and parenting behavior: The role of oxytocin receptor gene polymorphisms // *Neural Transmission.* 2019. V. 126. № 6. P. 777–787.
<https://doi.org/10.1007/s00702-019-02009-9>
26. *Popovic D., Schmitt A., Kaurani L. et al.* Childhood trauma in schizophrenia: Current findings and research perspectives // *Front. Neurosci.* 2019. V. 13. P. 274.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00274>
27. *Kogan S.M., Bae D., Cho J. et al.* Childhood adversity, socioeconomic instability, oxytocin-receptor-gene methylation, and romantic-relationship support among young

- african american men // *Psychol. Sci.* 2019. V. 30. № 8. P. 1234–1244.
<https://doi.org/0.1177/0956797619854735>
28. Алфимова М.В., Коровайцева Г.И., Габаева М.В. и др. Генетический полиморфизм цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-4 и TNF- α как фактор, модулирующий влияние невзгод детства на симптоматику шизофрении // *Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022. Т. 122. № 9. С. 110–117.
<https://doi.org/10.17116/jnevro202212209111023>
29. Kalyouncu T., Ozbaran B., Kose S. et al. Variation in the oxytocin receptor gene is associated with social cognition and ADHD // *J. of Attention Disorders.* 2019. V. 23. № 7. P. 702–711.
<https://doi.org/10.1177/1087054717706757>
30. Meyer M., Jurek B., Alfonso-Prieto M. et al. Structure-function relationships of the disease-linked A218T oxytocin receptor variant // *Mol. Psychiatry.* 2022. V. 27. № 2. P. 907–917.
<https://doi.org/10.1038/s41380-021-01241-8>
31. Chang S.C., Glymour M.M., Rewak M. et al. Are genetic variations in *OXTR*, *AVPR1A*, and *CD38* genes important to social integration? Results from two large U.S. cohorts // *Psychoneuroendocrinology.* 2014. V. 39. P. 257–268.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.09.024>
32. Kohlhoff J., Cibralic S., Hawes D.J. et al. Oxytocin receptor gene (*OXTR*) polymorphisms and social, emotional and behavioral functioning in children and adolescents: A systematic narrative review // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2022. V. 135. P. 104573.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104573>
33. Bey K., Campos-Martin R., Klawohn J. et al. Hypermethylation of the oxytocin receptor gene (*OXTR*) in obsessive-compulsive disorder: Further evidence for a biomarker of disease and treatment response // *Epigenetics.* 2022. V. 17. № 6. P. 642–652.
<https://doi.org/10.1080/15592294.2021.1943864>
34. Muros N.I., García A.S., Forner C. et al. Facial affect recognition by patients with schizophrenia using human avatars // *J. Clin. Medicine.* 2021. V. 28. № 9.
<https://doi.org/10.3390/jcm10091904>

STUDY OF THE ASSOCIATION BETWEEN OXYTOCIN RECEPTOR GENE POLYMORPHISM, CHILDHOOD ADVERSITY AND NEGATIVE SYMPTOMS OF SCHIZOPHRENIA

T. V. Lezheiko¹*, V. A. Mikhailova¹, M. V. Gabaeva¹, V. E. Golimbet¹

¹Mental Health Research Center, Moscow, 115522 Russia

*e-mail: Lezheiko@list.ru

It is known that the neurohormone oxytocin plays an important role in the pathogenesis of mental illness, and also models the relationship between stress factors, especially those acting in the early stages of development, and the development of mental disorders. Based on these data, we investigated the effects of the interaction of the environmental factor, which was considered the adversity of childhood (ND) and the oxytocin receptor (*OXTR*) genotypes in the polymorphic sites rs4686302 and rs7632287, on the severity of negative symptoms of schizophrenia. The study involved 592 patients with schizophrenia (headings F20. according to ICD-10). Information about the presence of ND was obtained from case histories and patient interviews. Analysis of covariance (GML) was used for statistical data processing; in post-hoc pairwise comparison, Tukey's test was used. A significant effect of the interaction between ND and *OXTR* gene polymorphism rs7632287(G/A) on the severity of negative symptoms in patients with schizophrenia was revealed. In patients without ND, polymorphisms did not have a significant effect on the studied phenotype. Thus, our study showed for the first time that the rs7632287(G/A) polymorphism and ND have a mutual effect on the severity of negative symptoms of schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, childhood adversity, genetic polymorphism, oxytocinergic system, PANSS.