

# Вестник Российского фонда фундаментальных исследований

№ 4 (112) октябрь–декабрь 2021 года

**Основан в 1994 году**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати, рег. № 012620 от 03.06.1994

Сетевая версия зарегистрирована Роскомнадзором, рег. № ФС77-61404 от 10.04.2015

**Учредитель**

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Российский фонд фундаментальных исследований»

Главный редактор В.Я. Панченко,  
заместители главного редактора В.В. Квардаков и В.Н. Фридлянов

**Редакционная коллегия:**

В.П. Анаников, В.Б. Бетелин, К.Е. Дегтярев, И.Л. Еременко,  
В.П. Кандидов, П.К. Кашкаров, В.П. Матвеев, Е.И. Моисеев,  
А.С. Сигов, В.А. Ткачук, Р.В. Петров, И.Б. Федоров, Д.Р. Хохлов

**Редакция:**

Е.Б. Дубкова, И.А. Мосичева

**Адрес редакции:**

119334, г. Москва, Ленинский проспект, 32а

Тел.: (499) 995-16-05

e-mail: [pressa@rfbr.ru](mailto:pressa@rfbr.ru)





# Russian Foundation for Basic Research Journal

N 4 (112) October–December 2021

## **Founded in 1994**

Registered by the Committee of the Russian Federation for Printed Media, 012620 of 03.06.1994 (print)  
Registered by the Roskomnadzor FS77-61404 of 10.04.2015 (online)

## **The Founder**

**Federal State Institution**

**“Russian Foundation for Basic Research”**

Editor-in-Chief V. Panchenko,

Deputy chief editors V. Kvardakov and V. Fridlyanov

## **Editorial Board:**

V. Ananikov, V. Betelin, K. Degtyarev, I. Eremenko,  
V. Kandidov, P. Kashkarov, V. Matveenko, E. Moiseev,  
A. Sigov, V. Tkachuk, R. Petrov, I. Fedorov, D. Khokhlov

## **Editorial staff:**

E. Dubkova, I. Mosicheva

## **Editorial address:**

32a, Leninskiy Ave., Moscow, 119334, Russia

Tel.: (499) 995-16-05

e-mail: [pressa@rfbr.ru](mailto:pressa@rfbr.ru)

## «Вестник РФФИ»

№ 4 (112) октябрь–декабрь 2021 г.

## КОЛОНКА ТЕМАТИЧЕСКОГО РЕДАКТОРА

О редакторе тематического блока профессоре Г.П. Костюке .....	6
Аннотация к тематическому блоку .....	8
<i>Г.П. Костюк</i>	

ТЕМАТИЧЕСКИЙ БЛОК:  
ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ  
ЧЕЛОВЕКА И ОБЩЕСТВА

Ассоциации генетических полиморфизмов и нейровоспалительных маркеров с шизофренией .....	14
<i>Г.П. Костюк, Т.П. Ключник, А.Ю. Морозова, Я.А. Зоркина, К.А. Павлов, О.К. Павлова, О.В. Абрамова, В.М. Ушакова, С.А. Зозуля, И.Н. Отман, З.В. Сарманова, А.М. Резник</i>	
Исследование эффектов гена интерлейкина 1 $\beta$ и сезона рождения на клинические характеристики больных шизофренией .....	24
<i>Т.В. Лежейко., М.В. Габаева, Г.И. Коровайцева, В.Е. Голимбет</i>	
Роль средовых и генетических факторов в формировании индивидуальных различий в уровне депрессивности .....	31
<i>С.Б. Малых, А.В. Казанцева, Ю.Д. Давыдова, Р.Ф. Еникеева, М.М. Лобаскова, Э.К. Хуснутдинова</i>	
Психологические, социальные и средовые ресурсы здоровья учащихся разных ступеней образования в современной России .....	44
<i>Л.А. Цветкова, Т.В. Анисимова</i>	
Социокультурная детерминация эмоционального состояния как показателя психического здоровья у жителей разных регионов России .....	50
<i>Р.С. Шилко, Л.А. Шайгерова, О.В. Алмазова, А.Г. Долгих, О.В. Ваханцева, М.Д. Рабесон</i>	
Иммунологический статус и особенности базовых архитектур головного мозга в норме и у больных шизофренией .....	60
<i>В.Л. Ушаков, И.К. Малашенкова, С.А. Крынский, Д.П. Огурицов, Н.А. Хайлов, Е.И. Чекулаева, С.И. Карташов, В.А. Орлов, Н.В. Захарова, Г.Ш. Мамедова, М.А. Кайдан, Л.В. Бравве, М.В. Курмышев, Г.П. Костюк</i>	

# “RFBR Journal”

## N 4 (112) October–December 2021

### THEMED ISSUE EDITOR’S COLUMN

About the Editor of the Themed Section Professor G.P. Kostyuk .....	6
Abstract of the Themed Section .....	11
<i>G.P. Kostyuk</i>	

### THEMED SECTION: FUNDAMENTAL PROBLEMS OF MENTAL HEALTH OF HUMAN AND SOCIETY

Associations of Genetic Polymorphisms and Neuroinflammatory Markers with Clinical Schizophrenia .....	14
<i>G.P. Kostyuk, T.P. Klyushnik, A.Yu. Morozova, Ya.A. Zorkina, K.A. Pavlov, O.K. Pavlova, O.V. Abramova, V.M. Ushakova, S.A. Zozulya, I.N. Otman, Z.V. Sarmanova, A.M. Reznik</i>	
A Study of Effects of Interleukin1 $\beta$ Gene and Season of Birth on Clinical Characteristics in Patients with Schizophrenia .....	24
<i>T.V. Lezheiko, M.V. Gabaeva, G.I. Korovaitseva, V.E. Golimbet</i>	
The Role of Environmental and Genetic Factors in Individual Variance in Depression Level .....	31
<i>S.B. Malykh, A.V. Kazantseva, Yu.D. Davydova, R.F. Enikeeva, M.M. Lobaskova, E.K. Khusnutdinova</i>	
Psychological, Social and Environmental Health Resources of Students at Different Levels of Education in Modern Russia .....	44
<i>L.A. Tsvetkova, T.V. Anisimova</i>	
Sociocultural Determination of Emotional State as an Indicator of Mental Health in Residents of Different Regions of Russia .....	50
<i>R.S. Shilko, L.A. Shaigerova, O.V. Almazova, A.G. Dolgikh, O.V. Vakhantseva, M.D. Rabeson</i>	
Immunological Status and Basic Structures of the Human Brain in Norm and in Patients with Schizophrenia .....	60
<i>V.L. Ushakov, I.K. Malashenkova, S.A. Krynsky, D.P. Ogurtsov, N.A. Khaylov, E.I. Chekulaeva, S.I. Kartashov, V.A. Orlov, N.V. Zakharova, G.Sh. Mamedova, M.A. Kaydan, L.V. Bravve, M.V. Kurmyshev, G.P. Kostyuk</i>	

## О редакторе тематического блока профессоре Георгии Петровиче Костюке



- Член Общественной палаты Российской Федерации 6-го и 7-го состава (Комиссия по охране здоровья граждан и развитию здравоохранения)
- Член Совета по приоритетному направлению научно-технологического развития Российской Федерации «Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)»
- Член Общественного совета при Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения
- Член Исполкома Российского общества психиатров, председатель Правления Московского отделения
- Член Президиума, руководитель комиссии по психическому здоровью Российской ассоциации содействия науке
- Главный редактор журнала “Consortium Psychiatricum”
- Member of the Public Chamber of the Russian Federation of the 6<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> Convocations (Commission on Health Care and Development of Public Health)
- Member of the Council on the priority of scientific and technological development of the Russian Federation «Transition to Personalized Medicine, High-Tech Health Care and Health Saving Technologies, Including Through Rational Use of Medicines (Primarily Antibacterial)»
- Member of the Public Council under the Federal Service for Surveillance in Healthcare
- Member of the Executive Committee of the Russian Society of Psychiatrists, Chairman of the Board of the RSP Moscow Branch
- Member of the Bureau, head of the Commission on Mental Health of the Russian Association for the Advancement of Science
- Editor-in-Chief of the “Journal Consortium Psychiatricum”

- Член редакционных коллегий журналов: «Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова», «Социальная и клиническая психиатрия», «Психиатрия»

#### Государственные награды, звания и премии

- Премия Правительства Российской Федерации 2021 года в области науки и техники
- Орден Пирогова (2020)
- Нагрудный знак «Отличник здравоохранения» (2019)
- Премия города Москвы в области медицины (2018)

- Member of the editorial boards of journals: «S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry» «Journal of Social and Clinical Psychiatry», «Journal of Psychiatry»

#### Honours and awards

- The Russian Federation Government Award in Science and Technology (2021)
- Order of Pirogov (2020)
- Badge of Honor «Excellence in Healthcare» (2019)
- The City of Moscow Prize in Medicine (2018)

Георгий Петрович Костюк в 1988–1994 годах – слушатель факультета подготовки врачей для Военно-Морского Флота Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова по специальности «Лечебное дело» с присвоением квалификации «Врач».

1994–1996 гг. – врач-специалист психофизиологической лаборатории учебного центра ВМФ (г. Обнинск Калужской обл.), внештатный психиатр гарнизона.

1999–2005 гг. – начальник психиатрического отделения Главного госпиталя Балтийского флота – главный психиатр Балтийского флота (Калининград).

2005–2011 гг. – заместитель начальника кафедры психиатрии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская

академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

2011–2012 гг. – главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №4 им. П.Б. Ганнушкина Департамента здравоохранения города Москвы».

2012–2016 гг. – главный врач Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №3 им. В.А. Гиляровского» Департамента здравоохранения города Москвы.

С 2016 г. – главный врач ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», главный внештатный специалист психиатр Департамента здравоохранения города Москвы.

Георгий Петрович Костюк – профессор, доктор медицинских наук, врач-психиатр высшей квалификационной категории, полковник медицинской службы запаса. Г.П. Костюк является автором более 320 научных работ, 15 учебно-методических работ, научным руководителем семи кандидатских и одной докторской диссертаций. Основная сфера его научно-практических интересов – организационные модели психиатрической помощи.

## About the Editor of the Themed Section Professor Georgy Petrovich Kostyuk

In 1988–1994, Georgy Petrovich Kostyuk was a trainee at the Physician Training Faculty for the Navy of the Kirov Military Medical Academy, specialty “General Medicine” with the qualification “Doctor”.

1994–1996 – Specialist in the Psychophysiological Laboratory of the Navy

Training Center (Obninsk, Kaluga Oblast), freelance psychiatrist of the garrison.

1999–2005 – Head of the Psychiatric Department of the Baltic Fleet General Hospital – Chief Psychiatrist of the Baltic Fleet (Kaliningrad).

2005–2011 – Deputy Head of the Department of Psychiatry of the Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Professional Education “Kirov Military

Medical Academy” of the Ministry of Defense of the Russian Federation.

2011–2012 – Head of the State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “P.B. Gannushkin Psychiatric Clinical Hospital No. 4”.

2012–2016 – Head of the State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow “V.A. Gilyarovskiy Psychiatric Clinical Hospital No. 3”, Department of Healthcare of the City of Moscow.

Since 2016 – Head of the State Budgetary Institution of Health Care of the City of Moscow “N.A. Alekseev Psychiatric Clinical Hospital No. 1”, Department of Healthcare of the City of Moscow, Chief

Specialist Psychiatrist of the Department of Healthcare of the City of Moscow.

Georgy Petrovich Kostyuk is a Professor, Doctor of Medicine, psychiatrist of the highest qualification category, colonel of the Medical Service Reserve. G.P. Kostyuk authored more than 320 scientific papers, 15 educational and methodological works; he was scientific supervisor of 7 candidate theses and 1 doctoral dissertation. His main area of scientific and practical interest is organizational models of psychiatric care.

## Аннотация к тематическому блоку

*Г.П. Костюк*

### Введение

Большой интерес к фундаментальным проблемам психического здоровья обусловлен целым рядом факторов. Прежде всего, это значительный прогресс, который уже достигнут в понимании фундаментальных механизмов нейробиологии. Сегодня это одна из самых быстрорастущих дисциплин на стыке биологических и медицинских наук. Кроме этого, существенным фактором является общественный запрос на гуманизацию (дестигматизацию) психиатрии, который актуален во всем мире, по крайней мере, во всех странах с развитой системой общественного здравоохранения. Этот тренд породил значительное количество научных исследований на стыке традиционной медицины и гуманитарных наук – психологии, педагогики, философии (биоэтики) и других. Наконец, всё возрастающая психологическая нагрузка на человека в условиях современного общества приводит к возникновению общественно значимых инцидентов, прежде всего криминального характера. Каждый такой случай повышает уровень приоритета проблем психического здоровья в глазах широкой общественности, а значит, и ответственность ученых за понимание фундаментальных причин, лежащих в основе нормальных и патологических форм его реализации.

Три больших направления можно выделить в развитии современных фундаментальных исследований в области психического здоровья:

– психиатрия, неврология и ряд других медицинских дисциплин, имеющих отношение к нейрокогнитивным процессам (клиническая психология, наркология, медицина катастроф и др.) с опорой на фундамент биологических механизмов психических расстройств и пограничных состояний;

– глубоко междисциплинарные исследования на стыке медицины, биологии, психологии, физики и информационных технологий (прикладное значение получаемых фунда-

ментальных знаний в этом направлении, в основном, лежит в создании новых инструментальных методов исследования психических процессов, диагностики и лечения психических и неврологических нарушений), а также интеграция современных информационно-коммуникационных технологий в процессы оказания медицинской помощи, в том числе создание новых типов электронных устройств на основе интерфейсов «мозг-компьютер»;

– исследования социальных явлений, влияющих на психическое здоровье в больших группах населения: анализ трендов новых форм образования, феноменов электронного общения в социальных сетях, межпоколенческого диалога, этические и социокультурные последствия глобальных изменений, которые затрагивают психическое благополучие российских граждан.

Обратимся более подробно к кратким итогам программы Российского фонда фундаментальных исследований «Фундаментальные проблемы психического здоровья человека и общества», результаты которой представлены в данном выпуске журнала «Вестника РФФИ». Все авторы статей, включенных в тематический блок журнала, – участники инициативных проектов, поддержанных РФФИ.



## Биологическая психиатрия

В отношении фундаментальной нейробиологии за последние десятилетия человечество сделало несколько широких шагов. Сегодня уже как о факте можно говорить о значительном вкладе наследственности в основы психических процессов, что делает высоко актуальными исследования с использованием генетических технологий. Такие заболевания, как шизофрения и депрессия, в рамках программы «Психическое здоровье человека и общества» были подвергнуты детальному анализу на предмет ассоциации отдельных полиморфизмов с определенными клиническими проявлениями. В частности, в статье «Ассоциации генетических полиморфизмов и нейровоспалительных маркеров с шизофренией» Г.П. Костюк с соавторами установили ассоциативную связь с диагнозом шизофрении для двух точечных полиморфизмов в системе нейротрансмиссии (рецепторы дофамина и серотонина). Важно, что в ходе проведенных исследований удалось сделать некоторые выводы о механизмах развития психопатологий. Так, когнитивное снижение при шизофрении оказалось статистически связано с мутацией в гене нейротрофического фактора BDNF. Значительное поле для интерпретаций и построения моделей открывается с обнаружением достоверных изменений иммунных показателей, таких как маркеры воспалительного ответа (С-реактивный белок, ИЛ-6, ИЛ-10), активности лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и  $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора ( $\alpha 1$ -ПИ), их соотношения ЛЭ/ $\alpha 1$ -ПИ, антител к S100B и основному белку миелина в связи с клиническими симптомами шизофрении.

Влияние средовых факторов, модулирующих реализацию генетической предрасположенности исследовали Т.В. Лежейко с соавторами. В работе «Исследование эффектов гена интерлейкина  $1\beta$  и сезона рождения на клинические характеристики больных шизофренией» была пока-

зана достоверная связь такого фактора, как сезон рождения, не только с риском развития шизофрении, но и с тяжестью клинических проявлений заболевания.

Генотипирование более тысячи здоровых добровольцев с одновременным измерением наличия/выраженности депрессивной симптоматики легло в основу работы «Роль средовых и генетических факторов в формировании индивидуальных различий в уровне депрессивности». В ней С.Б. Малых с соавторами предложили модели формирования депрессивных проявлений при взаимодействии определенных генетических изменений с определенными средовыми факторами. Так было установлено, что на возникновение депрессии совместно (попарно) влияют такие признаки, как наличие определенных мутаций в гене окситоцинового рецептора и порядок рождения, мутация в гене интерлейкина  $1\beta$  и табакокурение, мутация в гене серотонинового рецептора и наличие хронических заболеваний. Иными словами, при наличии хронических заболеваний депрессия с большей вероятностью разовьется у носителя конкретного полиморфизма в гене серотонинового рецептора. И важное обратное следствие – одни только генетические тесты не являются достаточными для прогнозирования развития тех или иных психических нарушений.

## Психическое здоровье в социуме

Прямым продолжением темы психического благополучия индивида становится проблема баланса условной нормы и отклонений от нее в отдельных социальных группах, а также во всем социуме. Так сегодня уже не подвергается сомнению, что пандемия COVID-19 и связанные с ней карантинные ограничения пагубно повлияли на субъективный уровень комфорта людей во всем мире. Однако исследования молодых людей в возрастной группе 16–22 года (старшие школьники и студенты сузов и вузов), проведенные в рамках программы «Психическое здоровье человека и общества», обнаружили повышенную уязвимость этой социальной группы. Согласно данным Л.А. Цветковой и Т.В. Анисимовой (статья «Психологические, социальные и средовые ресурсы здоровья учащихся разных ступеней образования в современной России»), при замерах в 2019 и в 2020 гг. заметно изменился показатель психологического благополучия. Вместе с уже известным фактом о меньшей эффективности дистантных форм обучения по сравнению с традиционными очными формами, снижение психологического благополучия очевидно отразится как на освоении учебной программы, так и на социализации молодежи на этом ответственном участке индивидуальной жизненной траектории.

Другой коллектив авторов исследовал распределение такого показателя как степень выраженности позитивного и негативного аффектов в выборках взрослого населения в разных регионах Российской Федерации. Р.С. Шилко с соавторами в работе «Социокультурная детерминация эмоционального состояния как показателя психического здоровья

у жителей разных регионов России» выяснили, что в Московском регионе самый высокий уровень выраженности негативного аффекта и один из самых низких – позитивного. При этом в другом сильно урбанизированном регионе – Санкт-Петербурге – позитивный аффект выражен так же мало, а вот по негативному, напротив, были выявлены одни из самых низких значений среди всех регионов.

Известные индикаторы «уровня счастья», которые измеряются экономистами для сравнения удовлетворенности граждан в разных странах, опираются не только на субъективные опросы, но и на показатели, характеризующие состояние экономики, что может отчасти маскировать субъективные оценки, особенно в их негативном проявлении. Можно предположить, что создание научно сбалансированного индекса психологического благополучия, учитывающего разные аспекты психического здоровья, могло бы дать более информативный индикатор, и управленческие, в том числе экономические решения, принятые на его основе, носили бы более устойчивый и долговременный эффект.

### **Приборы и инструменты для нейрокognитивных исследований**

Говоря об инструментальных исследованиях нейрокognитивных процессов, уже традиционно вспоминают нейрокомпьютерные интерфейсы. Однако более информативными по-прежнему остаются исследования с использованием МРТ, особенно, когда они проводятся на основе подробных клинических характеристик испытуемых по большому комплексу параметров. Так, В.Л. Ушаков с соавторами в статье «Иммунологический статус и особенности базовых архитектур головного мозга в норме и у больных шизофренией» установили связь между иммунными, нейрокognитивными показателями больных шизофренией и структурно-функциональными особенностями их головного мозга.

### **Заключение**

Наиболее значимые тренды мировой науки расположены на стыке традиционных научных дисциплин. Психическое здоровье как интегральный, комплексный феномен также требует новых подходов для своего осмысления. Наибольшее количество исследований происходит в союзе традиционной психиатрии и молекулярной биологии, прогресс генетических методов дает не только новые диагностические подходы, но широкие возможности для персонализации в подборе терапевтических воздействий. Российские ученые находятся в общем тренде: данная программа РФФИ пока-

зала наличие большого количества сильных профессиональных российских команд, чья научная деятельность полностью конкурентоспособна на мировом уровне.

Интеграция биологии, физических методов воздействия и регистрации и информационно-коммуникационных технологий вот уже не одно столетие приводит человечество к серьезным открытиям: оптический микроскоп, рентгеноскопия, МРТ, ПЭТ – это лишь немногие примеры из этого исторического списка. По результатам программы РФФИ можно предполагать, что возможности терагерцевого излучения человечество сможет в гораздо большей степени, чем сейчас, использовать в медицинских технологиях на горизонте 10–15 лет, и в этом направлении у российских ученых имеется серьезное приоритетное преимущество.

Социальные эффекты необходимо исследовать – важна массовость, важны принципы доказательности в дизайне экспериментов, наконец, важно поддерживать отечественную культуру доказательных фундаментальных исследований в гуманитарных дисциплинах вообще и в области психического здоровья в частности. Это может оказаться критично для эффективного противодействия внешним дестабилизирующим факторам, которые зачастую опираются на очень глубокий фундамент теоретических знаний о природе общества, настолько глубокий и проработанный, что можно говорить о создании и обращении социальных и гуманитарных технологий. И это процесс, в котором российские ученые исторически отставали и в котором нам очень важно участвовать и присутствовать, чтобы сохранять и поддерживать психическое здоровье граждан на долгосрочной шкале времени.

## Abstract of the Themed Section

G.P. Kostyuk

### Introduction

Much interest in the fundamental problems of mental health is due to a number of factors. First of all, it is the significant progress that has already been made in understanding the fundamental mechanisms of neurobiology. Today it is one of the fastest growing disciplines at the junction of biological and medical sciences. In addition, a significant factor is the public demand for humanization (destigmatization) of psychiatry, which is relevant all over the world, at least in all countries with a developed public health system. This trend has spawned a significant amount of research at the intersection of traditional medicine and the humanities – psychology, pedagogy, philosophy (bioethics) and others. Finally, the ever-increasing psychological load on a person in the conditions of modern society leads to occurrence of socially significant incidents, first of all, of criminal nature. Each such incident raises the level of priority of mental health issues in the eyes of the general public, and hence the responsibility of scientists to understand the fundamental causes underlying normal and pathological forms of its realization.

Three broad directions can be distinguished in the development of contemporary basic research in mental health:

– Psychiatry, neurology, and a number of other medical disciplines concerned with neurocognitive processes (clinical psychology, addiction medicine, disaster medicine, *etc.*) with a foundation in the biological mechanisms of mental disorders and borderline conditions.

– Deep interdisciplinary investigations at the interface of medicine, biology, psychology, physics, and information technologies; the applied meaning of the received fundamental knowledge in this direction mainly lies in creation of new instrumental methods of research of

mental processes, diagnostics and treatment of mental and neurological disorders, and also integration of modern information and communication technologies into the processes of medical care, and also creation of new types of electronic devices on the basis of brain–computer interfaces.

– Research of social phenomena affecting mental health in large population groups: analysis of trends in new forms of education, phenomena of electronic communication in social networks, intergenerational dialogue, ethical and socio-cultural implications of global changes that affect the mental well-being of Russian citizens.

Let us take a closer look at the brief results of the Russian Foundation for Basic Research program “Fundamental Problems of Human and Community Mental Health”, the results of which are presented in the this issue of “RFBR Journal”. All the authors of the papers included in this journal’s Themed Section are participants of the initiative projects, financially supported by the Foundation.

### Biological Psychiatry

In the past decades mankind has made several broad steps with regards to fundamental neurobiology. Today, we can already speak as a fact about the significant contribution of heredity to the basis of mental processes, which makes research using genetic technologies highly relevant. Diseases such as schizophrenia and depression within the framework of the Mental Health of Man and Society Program have been subjected to a detailed analysis for the association of individual polymorphisms with certain clinical manifestations. In the article “Associations of Genetic Polymorphisms and Neuroinflammatory Markers with Schizophrenia”, G.P. Kostyuk *et al.* have established an association with the diagnosis of schizophrenia for two point polymorphisms in the neurotransmission system (dopamine and serotonin receptors). Importantly, the studies were able to draw some conclusions about the mechanisms of the development of psychopathologies. Thus, cognitive decline in schizophrenia was statistically associated with a mutation in the gene of the neurotrophic factor BDNF. A significant field for interpretation and modeling opens with the discovery of reliable changes in immune indices, such as markers of inflammatory response (C-reactive protein, IL-6, IL-10), leukocyte elastase (LE) and  $\alpha$ 1-proteinase inhibitor ( $\alpha$ 1-PI) activities, their LE/ $\alpha$ 1-PI ratio, antibodies to S100B and myelin basic protein in relation to clinical symptoms of schizophrenia.

The influence of environmental factors modulating the realization of genetic predisposition was investigated by T.V. Lejeiko *et al.* In their work “Investigation of the Effects of Interleukin 1 $\beta$  Gene and Season of Birth on the Clinical Characteristics of

Schizophrenia Patients” they showed a reliable association of such factor as season of birth not only with the risk of schizophrenia development, but also with the severity of clinical manifestations of the disease.

Genotyping of over a thousand healthy volunteers while measuring the presence/extent of depressive symptoms had become the basis for the work “The Role of Environmental and Genetic Factors in Individual Variance in Depression Level” by S.B. Malykh *et al.* Authors have offered models of formation of depressive manifestations when certain genetic changes interact with certain environmental factors. Thus, the presence of certain mutations in the oxytocin receptor gene and birth order, mutation in the interleukin 1 $\beta$  gene and tobacco smoking, mutation in the serotonin receptor gene and the presence of chronic diseases were found to jointly (in pairs) influence the occurrence of depression. In other words, a carrier of a particular polymorphism in the serotonin receptor gene is more likely to develop depression in the presence of chronic disease. And an important inverse consequence is that genetic tests alone are not sufficient to predict the development of certain mental disorders.

### Mental Health in Society

A direct continuation of the theme of the mental well-being of the individual is the problem of balancing the conventional norm and deviations from it in individual social groups, as well as in the entire society. For example, it is no longer in dispute today that the COVID-19 pandemic and related quarantine restrictions have had a detrimental effect on the subjective comfort level of people around the world. However, studies of young people in the 16–22 age group (high school and university students) conducted within the framework of the Mental Health of Man and Society Program have revealed an increased vulnerability of this social group. According to L.A. Tsvetkova and T.V. Anisimova (“Psychological, Social and Environmental Health Resources of Students at Different Levels of Education in Modern Russia”), there was a noticeable change in psychological well-being when measured in 2019 and in 2020. Together with the already known fact about the lower effectiveness of distance learning compared to traditional face-to-face forms, the decrease in psychological well-being will obviously affect both the mastery of the curriculum and the socialization of young people in this responsible section of the individual life trajectory.

Another group of authors investigated the distribution of such an indicator as the degree of expression of positive and negative affects in samples of the adult population in different regions of the Russian Federation. R.S. Shilko and his co-authors in their paper “Sociocultural Determination of Emotional State as an Indicator of Mental Health in Residents of Different Regions of Russia” found out, that Moscow region population have the highest level of negative affect, and one of the lowest of positive affect. In another heavily urbanized region, St. Petersburg, positive affect is expressed just as little, while negative af-

fect, in contrast, was found to have one of the lowest values of all the Russia’s regions.

The well-known indicators of “level of happiness”, which are measured by economists to compare the satisfaction of citizens in different countries, are based not only on subjective surveys, but also on indicators characterizing the state of the economy, which can partly mask subjective assessments, especially in their negative manifestation. It can be assumed that the creation of a scientifically balanced index of psychological well-being, taking into account different aspects of mental health, could provide a more informative indicator, and managerial, including economic decisions made on its basis, would have a more sustainable and long-lasting effect.

### Instruments and tools for neurocognitive research

Speaking of the instrumental research of neurocognitive processes, neurocomputer interfaces are traditionally remembered. However, MRI studies are still more informative, especially when they are based on detailed clinical characteristics of the subjects on a large set of parameters. Thus, V.L. Ushakov *et al.* in their article “Immunological Status and Basic Structures of the Human Brain in Norm and in Patients with Schizophrenia” established a connection between immune, neurocognitive indices of schizophrenia patients and structural and functional features of their brain.

### Conclusion

The most significant trends in world science are located at the junction of traditional scientific disciplines. Mental health as an integral, complex phenomenon also requires new approaches for its comprehension. The greatest amount of research is taking place in the union of traditional psychiatry and molecular biology; the progress of genetic methods provides not only new diagnostic ap-

proaches, but ample opportunities for personalization in the selection of therapeutic interventions. Russian scientists are in the general trend: this RFBR program has shown the presence of a large number of strong professional Russian teams whose scientific activities are fully competitive at the world level.

The integration of biology, physical methods of exposure and registration, and information and communication technologies has been leading

Integration of biology, physical methods of exposure and registration and information and communication technologies has been leading humanity to major discoveries for centuries: optical microscope, fluoroscopy, MRI, PET are just a few examples from this

historical list. According to the results of the RFBR program, we can assume that humanity will be able to use the capabilities of terahertz radiation to a much greater extent than now in medical technology within 10–15 years, and Russian scientists have a serious priority advantage in this direction.

The social effects need to be studied: the mass effect is important, and the principles of proof in the design of experiments are important. Finally, it is important to maintain a domestic culture of proof-based basic research in the humanities in general and in the field of mental health in particular. This can prove critical for effectively counteracting external destabilizing factors, which are often based on a very deep foundation of theoretical knowledge about the nature of society, so deep and elaborate that we can talk about the creation and circulation of social and humanitarian technologies. And this is a process in which Russian scientists have historically lagged behind, and in which it is very important for us to participate and be present in order to preserve and maintain the mental health of citizens on a long-term time scale.



## Ассоциации генетических полиморфизмов и нейровоспалительных маркеров с шизофренией

Г.П. Костюк, Т.П. Ключник, А.Ю. Морозова, Я.А. Зоркина, К.А. Павлов, О.К. Павлова, О.В. Абрамова, В.М. Ушакова, С.А. Зозуля, И.Н. Отман, З.В. Сарманова, А.М. Резник

В данной работе исследовали ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов в генах, связанных с системами нейротрансмиссии (DRD3 rs6280, HTR1A rs6295, 5HT2A rs7322347) и нейротрофическим фактором (BDNF rs6265) у больных шизофренией в исследовании «случай–контроль». Также исследованы ассоциации некоторых иммунологических паттернов и маркеров воспалительного ответа (С-реактивный белок, ИЛ-6, ИЛ-10), активности лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и  $\alpha$ 1-протеиназного ингибитора ( $\alpha$ 1-ПИ), их соотношения ЛЭ/ $\alpha$ 1-ПИ, антител к S100B и основному белку миелина с клиническими симптомами шизофрении. Найдены ассоциации между HTR2A rs7322347 и DRD3 rs6280 и диагнозом шизофрении, BDNF rs6265 со снижением когнитивных функций у пациентов, а также достоверное повышение ИЛ-6, активности ЛЭ и  $\alpha$ 1-ПИ в сыворотке крови пациентов с шизофренией.

**Ключевые слова:** шизофрения, DRD3, BDNF, HTR2A, лейкоцитарная эластаза,  $\alpha$ 1-протеиназный ингибитор, С-реактивный белок, ИЛ-6, ИЛ-10.

\* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №17-29-02164).

### Введение

Шизофрения как хроническое прогрессирующее заболевание является социально значимой проблемой, в первую очередь по причине того, что бремя обеспечения и ухода за

пациентами с данным диагнозом оказывается существенным не только для их ближайшего окружения, но и для системы здравоохранения и всего общества. По данным статистики,



#### КОСТЮК

**Георгий Петрович**  
профессор, главный врач  
Психиатрической клинической  
больницы №1 им. Н.А. Алексеева  
Департамента здравоохранения  
города Москвы



#### КЛЮШНИК

**Татьяна Павловна**  
профессор,  
ФГБНУ «Научный центр  
психического здоровья»



#### МОРОЗОВА

**Анна Юрьевна**  
ФГБУ «Национальный  
медицинский исследовательский  
центр психиатрии и наркологии  
имени В.П.Сербского»  
Минздрава России



#### ЗОРКИНА

**Яна Александровна**  
ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр психиатрии и наркологии  
имени В.П.Сербского»  
Минздрава России



#### ПАВЛОВ

**Константин Александрович**  
ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр психиатрии и наркологии  
имени В.П.Сербского»  
Минздрава России



#### ПАВЛОВА

**Ольга Константиновна**  
ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр психиатрии и наркологии  
имени В.П.Сербского»  
Минздрава России



#### АБРАМОВА

**Ольга Вячеславовна**  
ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр психиатрии и наркологии  
имени В.П.Сербского»  
Минздрава России



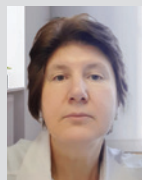
#### УШАКОВА

**Валерия Михайловна**  
ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр психиатрии и наркологии  
имени В.П.Сербского»  
Минздрава России



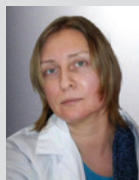
#### ЗОЗУЛЯ

**Светлана Александровна**  
ФГБНУ «Научный центр  
психического здоровья»



#### ОТМАН

**Ирина Николаевна**  
ФГБНУ «Научный центр  
психического здоровья»



#### САРМАНОВА

**Зоя Викторовна**  
ФГБНУ «Научный центр  
психического здоровья»



#### РЕЗНИК

**Александр Михайлович**  
Психиатрическая  
клиническая больница №1  
им. Н.А. Алексеева  
Департамента здравоохранения  
города Москвы

распространенность заболевания колеблется от 0.8 до 1% популяции [1]. В 40% случаев в течение года после первичной госпитализации наблюдается рецидив психотической симптоматики. У 40–80% больных течение болезни приобретает хронический характер [2]. Продолжительность жизни в среднем на 15–20 лет меньше, чем в популяции [3]. Однако до сих пор представления об этиологии и патогенезе шизофрении остаются весьма ограниченными. Результаты последнего, самого крупного, исследования по поиску ассоциаций были опубликованы в 2014 г. рабочей группой по изучению шизофрении психиатрического геномного консорциума (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium) [4]. К настоящему времени с помощью методики GWAS (Genome-Wide Association Study) установлены независимые ассоциации между наличием шизофрении и однонуклеотидными полиморфизмами в 128 изолированных генах, которые удалось ограничить 108 локусами, называемыми «локусами риска шизофрении», причем о 83 из них ранее не сообщалось [5]. К сожалению, выявленные к настоящему моменту отклонения характеризуются несогласованностью. Среди генов-кандидатов почти нет несомненных генов предрасположенности. То есть в настоящее время в отношении абсолютного большинства генов, ассоциированных с шизофренией, нельзя уверенно говорить, что этот ген в точности отвечает за конкретный фенотипический признак, поскольку функции, связанные с большинством из этих генов, неизвестны. Также не получено никаких доказательств устойчивой связи геномных вариаций с формами шизофрении. Ген рецептора дофамина D3 широко исследован и считается геном-кандидатом в отношении шизофрении: у пациентов с этим заболеванием обнаружено повышение плотности рецепторов D3 в области стриатума с относительным накоплением «усеченных форм» рецептор-

ного белка, образующихся при аномальном сплайсинге. Ген DRD3 локализован на 3 хромосоме (3q13.31) и имеет 12 экзонов и 5 интронов. Полиморфный локус rs6280 представляет собой однонуклеотидную замену С/Т, приводящую к замене серина на остаток глицина в позиции 113890815 N-концевого домена внеклеточного рецептора (Ser9Gly). Показано, что у носителей генотипа DRD3\*Gly/Gly отмечается самая высокая активность рецептора дофамина D3 [6].

Серотониновый рецептор 1А типа 5HT1A SNP rs6295 (С-1019G) расположен в области промотора и является функциональным полиморфизмом, регулирующим транскрипцию HTR1A и регион-зависимую модификацию экспрессии HTR1A. Предыдущие исследования выявили связь между rs6295 полиморфизмом и более быстрый ответ на терапию антипсихотиками [7].

Серотониновый рецептор 2А типа HTR2A также ассоциирован с шизофренией, показано снижение плотности серотониновых рецепторов 5-HT2 в префронтальной коре и в височной (сенсорно-речевой) при шизофрении в *post mortem* исследованиях [8]. Полиморфизм rs7322347 (А/Т) также ассоциирован с ранним началом шизофрении [9].

BDNF, rs6265 (Val66Met), приводит к замене валина на метионин и является наиболее изученным однонуклеотидным полиморфизмом в психиатрической генетике. Функциональный полиморфизм rs6265 оказывает негативное влияние на синтез BDNF, подавляя его. Влияние полиморфизма BDNF Val66Met на когнитивные функции широко изучено как при шизофрении, так и у здоровых людей. Этот полиморфизм также ассоциируется с депрессивными симптомами при шизофрении [10], галлюцинациями [11] и когнитивными нарушениями [12].

Переносчик серотонина 5-НТТ кодируется геном SLC6A4. Белок-транспортер серотонина в первую очередь отвечает за прекращение нейротрансмиссии серотонина. Изменения в уровне белка-транспортера серотонина изменяют количество серотониновых рецепторов, синтез и метаболизм серотонина. SNP rs16965628, расположенный в интроне SLC6A4, ассоциируется с суицидами у больных шизофренией. Кроме того, мутация также ассоциирована с обсессивно-компульсивным расстройством [13].

Согласно современным представлениям, воспаление как составляющая врожденного иммунитета рассматривается в качестве одного из факторов, участвующих в нейродеструктивных процессах, что предполагает возможность включения противовоспалительных препаратов в комплексную терапию этого заболевания [14]. Реакции приобретенного иммунитета, характеризующиеся повышенным синтезом аутоантител к нейроантигенам, связаны с нарушением гематоэнцефалического барьера и сопровождают наиболее тяжелое течение патологического процесса [15].

Шизофрения сопровождается изменениями провоспалительных цитокинов и других маркеров воспаления в головном мозге (нейровоспаление) и активацией воспалительных реакций в крови [16]. Изменения цитокинового профиля

у больных шизофренией свидетельствуют о вовлечении иммунной системы в патогенез расстройств шизофренического спектра [17]. Молекулы ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10 – известные маркеры воспалительного ответа при шизофрении; изменения их уровня коррелируют с тяжестью клинических симптомов. Количественное содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-2 и ИЛ-6 увеличивается, а противовоспалительных (ИЛ-10), напротив, снижается при первом эпизоде психоза по сравнению с контролем и больных хроническими формами шизофрении в острой фазе [18]. Кроме того, увеличение концентрации ИЛ-6 ассоциировано как с позитивными, так и с негативными симптомами по шкале PANSS [19].

Имеются данные об ассоциации между высокими уровнями ИЛ-6 и СРБ как у пациентов с хроническими формами шизофрении, так и у пациентов с первым эпизодом психоза. Были отмечены нарушения вербальной, рабочей памяти и скорости запоминания информации у пациентов с признаками системного воспалительного ответа [20].

Кроме связи интерлейкинов с шизофренией, также установлены значимые корреляции между тяжестью шизофрении и активностью лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) в крови,  $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора, уровнем антител к белкам S100B и ОБМ (основной белок миелина) [21]. ЛЭ-протеолитический фермент нейтрофилов, гидролизующий белки плазмы крови, в том числе факторы коагуляции, фибринолиза, калликреин-кининовой системы и системы комплемента, в ряде случаев может быть деструктивным фактором по отношению к барьерной проницаемости крови и мозга [22].  $\alpha 1$ -протеиназный ингибитор ( $\alpha 1$ -ПИ) является белком острой фазы, который регулирует протеолитическую активность ЛЭ и других протеаз, а также обеспечивает условия для ограничения источника воспаления. Соотношение активности ЛЭ и ее ингибитора является показателем, характеризующим течение и исход воспалительного ответа. Повышение уровня антител к S100B и ОБМ характеризует более тяжелое течение шизофренического процесса [23]. С уровнем нейровоспаления связана степень когнитивных нарушений при шизофрении [24].

В настоящем исследовании мы рассматриваем два вида потенциальных биомаркеров шизофрении – генетические и иммунологические.

Целью исследования является изучение связи однонуклеотидных полиморфизмов в генах, связанных с системами нейротрансмиссии (DRD3rs6280, HTR1Ars6295, 5HT2A rs7322347) и нейротрофическим фактором (BDNF rs6265) у больных шизофренией. Также исследованы ассоциации некоторых иммунологических паттернов и маркеров воспалительного ответа (СРБ, ИЛ-6, ИЛ-10), активности ЛЭ и  $\alpha 1$ -ПИ, их соотношения ЛЭ/ $\alpha 1$ -ПИ, антител к S100B и ОБМ с клиническими симптомами шизофрении. Полученные результаты послужат основой для персонализации терапии, определения траектории развития заболевания, а также оценки эффективности лечения.

## Материалы и методы

Пациенты с шизофренией (ШФ) ( $n=655$ , мужчин – 345, женщин – 310) находились на стационарном лечении в ПКБ №1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения г. Москвы (Россия). Диагнозы, включенные в исследование: (F20) Шизофрения, (F22) Стойкие бредовые расстройства, (F23) Острые и переходные психотические расстройства, (F25) Шизоаффективные расстройства. Пациенты получали лечение антипсихотиками с наибольшим клиническим ответом у каждого отдельного пациента, информация о лечении была описана ранее [25]. Добровольцы – здоровые доноры крови ( $n=768$  чел.). Все участники дали письменное информированное согласие на участие в проекте.

Критериями исключения для пациентов были возраст менее 18 лет, тяжелое соматическое заболевание, предшествующий эпизод психоза вследствие злоупотребления психоактивными веществами, а также психотическая симптоматика в рамках четко диагностированного аффективного или пограничного расстройства личности. Для здорового контроля критериями исключения были возраст менее 18 лет, текущее или прошлое психическое расстройство, семейный анамнез любого психического расстройства, травма головы, неврологическое заболевание, серьезное соматическое заболевание или злоупотребление психоактивными веществами.

Пациенты оценивались с использованием структурированного интервью по Шкале позитивных и негативных симптомов (PANSS), четырехпунктовой Шкале оценки негативных симптомов (NSA-4), Шкале оценки функций лобных долей (FAB), Шкале оценки кататонии Буша – Франциса (BFCRS). Протокол данного исследования был утвержден Междисциплинарным комитетом по этике, г. Москва (22.07.2007). Все данные предоставляются авторами по запросу.



### Генотипирование

Образцы геномной ДНК были получены из лимфоцитов периферической крови с помощью системы автоматического извлечения ДНК (QIAGEN QIAcube) согласно рекомендациям производителя. Концентрация ДНК и качество образцов оценивались спектрофотометрически (NanoVue, GE Healthcare). Полученные образцы ДНК нормализовали в буфере ТЭ до конечной концентрации 4 нг/мкл в формате 384-луночной пластины. Все SNP были типизированы с использованием предварительно разработанных генотипировочных анализов TaqMan SNP (Applied Biosystems, Thermo Fisher, USA). Анализы ПЦР и аллельной дискриминации проводились с использованием системы ПЦР QuantStudio 5 в реальном времени (Applied Biosystems, Thermo Fisher, США).

### Иммунологический статус

Исследования проводились в лаборатории нейроиммунологии (Научный центр психического здоровья, Москва, Россия). Методы определения нейроиммунологических маркеров (активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и ингибитора  $\alpha 1$ -протеиназы ( $\alpha 1$ -ПИ), а также уровни аутоантител против S100B и ОБМ) были сертифицированы и запатентованы в

2018 г. Определение биомаркеров проводили с использованием стандартных наборов, производимых ООО «Биофармтест» (<http://www.biopharmtest.ru>). Плазменный уровень других маркеров воспаления – С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-10) оценивали с помощью коммерческих высокочувствительных комплектов ИФА, полученных от компании «Вектор-Бест», Россия.

### Статистический анализ

Ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов в исследовании «случай–контроль» были оценены с помощью критерия хи-квадрат. Ассоциации с симптомами заболевания были оценены при помощи критерия Фишера. Описательный анализ концентрации маркеров нейровоспаления был представлен как медиана с нижним и верхним квартилем ( $Me$ ,  $LQ$ ,  $UQ$ ). Достоверности отличий концентрации нейровоспалительных биомаркеров по сравнению со здоровым контролем оценены при помощи критерия Краскела – Уоллиса. Различия были признаны достоверными при  $p < 0.05$ .

### Результаты

На первом этапе исследования проводили оценку ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов с заболеванием в исследовании «случай–контроль». По результатам данного исследования показаны ассоциации между генотипом HTR2A rs7322347 и DRD3 rs6280 и диагнозом «шизофрения». Также ассоциации были обнаружены между генотипом HTR2A rs7322347 и диагнозом «шизофрения» и на уровне значимости между генотипом DRD3 rs6280 и диагнозом «шизофрения» (табл. 1).

Далее проводили анализ ассоциаций данных полиморфизмов с симптомами шизофрении.

При анализе связи SNP с PANSS, NSA-4 мы не обнаружили ли статистически значимых ассоциаций.

**Таблица 1.** Частота встречаемости аллелей в изученных однонуклеотидных полиморфизмах и вероятности ассоциаций альтернативных аллелей с заболеваемостью в исследовании «случай–контроль»

Хромосома	SNP	Референсный аллель	Альтернативный аллель	Частота аллеля	Достоверности отличий
11	BDNF rs6265	C	T	0.164	$X\text{-squared}=0.9$ , $p=0.63$
3	DRD3 rs6280	C	T	0.732	$X\text{-squared}=5.92$ , $p=0.05$
5	HTR1A rs6295	C	G	0.48	$X\text{-squared}=3.47$ , $p=0.17$
17	SCL6A4 rs16965628	G	C	0.062	$X\text{-squared}=0.3$ , $p=0.86$
13	HTR2A rs7322347	T	A	0.402	$X\text{-squared}=13.33$ , $p=0.00128$

Обнаружены ассоциации с параметрами BFCRS: Восковая гибкость ( $F=4.83$ ,  $p=0.0085$ ), Негативизм ( $F=4.28$ ,  $p=0.015$ ), Ступор ( $F=5.9$ ,  $p=0.003$ ), Катаlepsия ( $F=5.63$ ,  $p=0.004$ ). Пациенты с генотипом Т/Т (HTR2A rs7322347) имеют более высокие баллы, что соответствует более тяжелым симптомам.

**Таблица 2.** Ассоциации BDNF rs6265 с параметрами шкалы FAB

№	Параметры шкалы FAB	BDNF rs6265	
		F	p
1.	Концептуализация	3.30	0.0380
	*Пол	5.50	0.0040
2.	Беглость речи	5.04	0.0070
	*Пол	6.90	0.0011
3.	Динамический праксис	3.96	0.0190
	*Пол	5.85	0.0032
4.	Простая реакция выбора	4.16	0.0016
	*Пол	6.34	0.0020
5.	Усложненная реакция выбора	2.14	0.1200
	*Пол	5.39	0.0050
6.	Хватательный рефлекс	4.11	0.0170
	*Пол	1.24	0.2900
7.	FAB общий балл	4.08	0.0180
	*Пол	5.86	0.0031

Мы также обнаружили ассоциации между BDNF rs6265 и шкалой FAB. В частности, у пациентов с генотипом Т/Т были более низкие показатели общего балла по шкале FAB ( $p=0.011$  у женщин и  $0.0018$  у мужчин). Статистические различия были также продемонстрированы по всем параметрам этой шкалы (табл. 2).

На втором этапе проводили исследование нейровоспалительных биомаркеров в сыворотке крови пациентов с шизофренией. Различия между пациентами с шизофренией и здоровым контролем по параметрам, IL-10, СРБ, антителам к S100B и ОБМ нами не обнаружены (табл. 3). Выявлены различия между группами по параметрам активности ЛЭ и  $\alpha 1$ -ПИ, а также ЛЭ/ $\alpha 1$ -ПИ ( $p<0.001$ ). Концентрация ИЛ-6 была увеличена (почти в два раза) как у мужчин, так и у женщин по сравнению со здоровым контролем ( $p<0.001$ ) (табл. 2). Описательная статистика представлена в таблице 4.

**Таблица 3.** Достоверности отличий концентрации нейровоспалительных биомаркеров по сравнению со здоровым контролем

Биомаркеры	Параметры	Статистические данные		
		Общие	Мужчины	Женщины
ЛЭ	Kruskal-Wallis chi-squared	41.51	24.5	15.91
	p-value	<0.001	<0.001	<0.001
$\alpha 1$ -ПИ	Kruskal-Wallis chi-squared	75.16	41.67	31.40
	p-value	<0.001	<0.001	<0.001
a-S100B	Kruskal-Wallis chi-squared	1.68	0.69	1.02
	p-value	0.195	0.400	0.310
ОБМ	Kruskal-Wallis chi-squared	0.54	0.10	0.50
	p-value	0.46	0.75	0.48
ЛЭ/a	Kruskal-Wallis chi-squared	20.42	10.25	9.41
	p-value	<0.001	0.001	0.002
IL-6	Kruskal-Wallis chi-squared	22.45	13.34	8.57
	p-value	<0.001	<0.001	<0.001
IL-10	Kruskal-Wallis chi-squared	0.55	0.02	1.70
	p-value	0.459	0.900	0.192
СРБ	Kruskal-Wallis chi-squared	5.73	3.58	1.51
	p-value	0.016	0.059	0.219

**Таблица 4.** Описательная статистика концентрации биомаркеров нейровоспаления в подгруппах пациентов и здорового контроля. Данные представлены в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (LQ, UQ)

Биомаркеры	Подгруппы испытуемых	Статистические данные								
		Общие			Мужчины			Женщины		
		LQ	Me	UQ	LQ	Me	UQ	LQ	Me	UQ
ЛЭ	ШФ	213.80	<b>237.60</b>	270.00	213.80	<b>239.75</b>	267.80	211.70	<b>234.00</b>	270.55
	Контроль	198.75	<b>211.30</b>	219.42	197.60	<b>208.90</b>	222.10	212.15	<b>216.00</b>	217.45
α1-ПИ	ШФ	38.40	<b>45.90</b>	52.70	38.40	<b>45.90</b>	53.40	38.50	<b>45.90</b>	51.52
	Контроль	31.17	<b>33.85</b>	37.07	31.25	<b>34.40</b>	37.35	30.90	<b>32.60</b>	33.05
a-S100B	ШФ	0.66	<b>0.74</b>	0.82	0.65	<b>0.71</b>	0.78	0.68	<b>0.76</b>	0.88
	Контроль	0.64	<b>0.71</b>	0.80	0.63	<b>0.71</b>	0.80	0.73	<b>0.77</b>	0.80
ОБМ	ШФ	0.65	<b>0.75</b>	0.88	0.64	<b>0.73</b>	0.83	0.70	<b>0.77</b>	0.91
	Контроль	0.68	<b>0.75</b>	0.85	0.65	<b>0.74</b>	0.85	0.77	<b>0.81</b>	0.86
ЛЭ/α	ШФ	4.44	<b>5.37</b>	6.38	4.47	<b>5.31</b>	6.29	4.35	<b>5.39</b>	6.60
	Контроль	5.84	<b>6.26</b>	6.68	5.71	<b>6.15</b>	6.66	6.53	<b>6.58</b>	6.79
IL-6	ШФ	3.20	<b>4.00</b>	4.74	1.72	<b>3.48</b>	4.55	2.76	<b>3.62</b>	4.67
	Контроль	1.84	<b>2.00</b>	2.24	1.84	<b>1.98</b>	2.27	1.86	<b>2.10</b>	2.24
IL-10	ШФ	2.90	<b>6.20</b>	11.80	2.96	<b>6.20</b>	11.40	2.88	<b>6.10</b>	11.25
	Контроль	8.40	<b>8.80</b>	9.30	6.20	<b>7.74</b>	9.23	8.22	<b>8.98</b>	9.31
СРБ	ШФ	0.56	<b>1.72</b>	4.43	0.71	<b>1.74</b>	5.76	0.36	<b>1.25</b>	3.81
	Контроль	0.40	<b>0.73</b>	1.51	0.44	<b>0.84</b>	1.64	0.37	<b>0.63</b>	1.44

## Обсуждение

Мы исследовали ассоциации DRD3 rs6280, HTR1A rs6295, BDNFr6265, SCL6A4 rs16965628 и 5HT2A rs7322347 с шизофренией в исследовании «случай–контроль», а также ассоциации данных полиморфизмов с некоторыми клиническими признаками заболевания. Также исследованы сывороточные концентрации маркеров воспалительного ответа (С-реактивного белка, ИЛ-6, ИЛ-10), активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), α1-протеиназный ингибитор (α1-ПИ), их соотношение ЛЭ/α1-ПИ, уровень антител к S100B и основному белку миелина (ОБМ) при шизофрении.

Ранее нами были показаны ассоциации HTR2A rs7322347 и DRD3 rs6280 с шизофренией с ранним началом [9]; в данном исследовании мы подтвердили ассоциацию этих полиморфизмов с данным заболеванием

на более крупной выборке независимо от возраста начала заболевания. Ассоциаций с шизофренией BDNF rs6265, HTR1A rs6295, SCL6A4 rs16965628 в исследовании «случай–контроль» не обнаружено, но подтверждены некоторые данные о связи BDNF с когнитивными функциями [26]. По данным литературы, этот полиморфизм связан с когнитивными нарушениями не только при шизофрении, но и при других психических заболеваниях [27–29]. В нашем исследовании показано, что генотип T/T ассоциирован с более тяжелой нейрокогнитивной дисфункцией у пациентов с шизофренией. Выявлены ассоциации мутантного аллеля с когнитивными нарушениями у пациентов с аллелем Met, проявляющимися в виде снижения баллов по FAB, что свидетельствует о более тяжелом нарушении когнитивных функций, ассоциированных с нарушением функций лобных долей.

В дополнение к ассоциации BDNF с когнитивными нарушениями мы продемонстрировали связь между генотипом T/T и некоторыми признаками кататонии, такими как катаlepsия, восковая гибкость, ступор и негативизм. Эти симптомы являются признаками моторных нарушений и могут указывать на тяжесть состояния. Симптомы кататонии могут отражать крайнюю степень выраженности аффективного дефицита. У пациентов с шизофренией, сопровождающейся кататоническими симптомами, уровень BDNF в сыворотке крови ниже, чем при других формах шизофрении [30].

В нашей работе мы проанализировали сывороточное содержание молекул ИЛ-6, ИЛ-10 и С-реактивного белка у пациентов с шизофренией. Было показано более чем двукратное увеличение ИЛ-6 при шизофрении по сравнению с контрольной группой.

Кроме того, мы показали, что повышение сывороточной активности ЛЭ и  $\alpha 1$ -ПИ ассоциировано с шизофренией и тяжестью клинических симптомов.

Найденные ассоциации между HTR2A rs7322347 и DRD3 rs6280 и диагнозом «Шизофрения», BDNF rs6265 со снижением когнитивных функций у пациентов, а также достоверное повышение ИЛ-6, активности ЛЭ и  $\alpha 1$ -ПИ могут служить маркерами заболевания.

## Литература

1. R.A. McCutcheon, T. Reis Marques, O.D. Howes  
*JAMA Psychiatry*, 2020, 77(2), 201.  
DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.3360.
2. T.R. Insel  
*Nature*, 2010, 468(7321), 187.  
DOI: 10.1038/nature09552.
3. W.W. Fleischhacker  
*JAMA*, 2014, 312(14), 1467.  
DOI: 10.1001/jama.2014.10109.
4. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium  
*Nature*, 2014, 511, 421.  
DOI: 10.1038/nature13595.
5. P.J. Harrison  
*J. Psychopharmacol.*, 2015, 29(2), 85.  
DOI: 10.1177/0269881114553647.
6. J. Savitz, C.A. Hodgkinson, C. Martin-Soelch, P.H. Shen, J. Szczepanik, A. Nugent, P. Herscovitch, A.A. Grace, D. Goldman, W.C. Drevets  
*PloS one*, 2013, 8(1).  
DOI: 10.1371/journal.pone.0054108.
7. A. Yoshikawa, J. Li, H.Y. Meltzer  
*Pharmacogenomics J.*, 2020, 20(2), 260.  
DOI: 10.1038/s41397-019-0101-5.
8. A. Serretti, A. Drago, D. De Ronchi  
*Curr. Med. Chem.*, 2007, 14(19), 2053.  
DOI: 10.2174/092986707781368450.
9. A. Morozova, Y. Zorkina, K. Pavlov, O. Pavlova, Z. Storozheva, E. Zubkov, N. Zakharova, O. Karpenko, A. Reznik, V. Chekhonin, G. Kostyuk  
*Front. Psychiatry*, 2019, 10, 830.  
DOI: 10.3389/fpsy.2019.00830.
10. M.M. Sun, L.M. Yang, Y. Wang, X. Feng, K.Y. Cui, L.F. Liu, Z.Y. Chen  
*Psychiatr. Genet.*, 2013, 23(3), 124.  
DOI: 10.1097/YPG.0b013e328360c866.
11. R. Suchanek, A. Owczarek, M. Paul-Samojedny, M. Kowalczyk, K. Kucia, J. Kowalski  
*J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 2013, 25(1), 88.  
DOI: 10.1176/appi.neuropsych.11100234.
12. J.I. Schweiger, E. Bilek, A. Schafer, U. Braun, C. Moessnang, A. Harneit, P. Post, K. Otto, N. Romanczuk-Seiferth, S. Erk, C. Wackerhagen, M. Mattheisen, T.W. Muhleisen, S. Cichon, M.M. Nothen, J. Frank, S.H. Witt, M. Rietschel, A. Heinz, H. Walter, A. Meyer-Lindenberg, H. Tost  
*Neuropsychopharmacol.*, 2019, 44(3), 590.  
DOI: 10.1038/s41386-018-0248-9.
13. M. Cengiz, S.N. Okutan, B. Bayoglu, A. Sakalli Kani, R. Bayar, N. Kocabasoglu  
*Genet. Test. Mol. Biomarkers.*, 2015, 19(5), 228.  
DOI: 10.1089/gtmb.2014.0319.
14. Т.П. Клюшник, С.А. Зозуля, Л.В. Андросова, З.В. Сарманова, И.Н. Отман, Г.П. Пантелеева, И.В. Олейчик, Г.И. Копейко, О.А. Борисова, Л.И. Абрамова, П.В. Бологов, С.А. Столяров  
Лабораторная диагностика в мониторинге пациентов с эндогенными психозами («нейро-иммуно-тест») (Медицинская технология, 2-е издание, исправленное и дополненное), РФ, Москва, Изд. «Медицинское информационное агентство», 2016, 32 с.
15. F. Margari, M.G. Petruzzelli, R. Mianulli, M.G. Campa, A. Pastore, M. Tampoia  
*Psychiatry Res.*, 2015, 230(2), 704.  
DOI: 10.1016/j.psychres.2015.10.029.
16. G. Fond, C. Lançon, T. Korchia, P. Auquier, L. Boyer  
*Front. Psychiatry*, 2020, 11, 160.  
DOI: 10.3389/fpsy.2020.00160.
17. I.V. Chestkov, E.S. Ershova, O.A. Dolgikh, V.L. Izhevskaya, S.I. Kutsev, N.N. Veiko, E.M. Jestkova, G.P. Kostyuk, V.G. Golimbet, T.V. Lezheiko, N.Y. Kolesina, S.V. Kostyuk  
*Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2018, 2018, 8587476.  
DOI: 10.1155/2018/8587476.
18. D.R. Goldsmith, M.H. Rapaport, B.J. Miller  
*Mol. Psychiatry*, 2016, 21(12), 1696.  
DOI: 10.1038/mp.2016.3.
19. A. Stojanovic, L. Martorell, I. Montalvo, L. Ortega, R. Monseny, E. Vilella, J. Labad  
*Psychoneuroendocrinol.*, 2014, 41, 23.  
DOI: 10.1016/j.psyneuen.2013.12.005.
20. B. Misiak, B. Stańczykiewicz, K. Kotowicz, J.K. Rybakowski, J. Samochowiec, D. Frydecka  
*Schizophr. Res.*, 2018, 192, 16.  
DOI: 10.1016/j.schres.2017.04.015.
21. С.А. Зозуля, С.В. Сизов, И.В. Олейчик, Т.П. Клюшник  
Социальная и клиническая психиатрия, 2019, 29(4), 5.
22. A. Shimakura, Y. Kamanaka, Y. Ikeda, K. Kondo, Y. Suzuki, K. Umemura  
*Brain Res.*, 2000, 858(1), 55.  
DOI: 10.1016/S0006-8993(99)02431-2.
23. M. Rothermundt, J.N. Ahn, S. Jörgens  
*Gen. Physiol. Biophys.*, 2009, 28, 76.
24. M. Dorofeikova, N. Neznanov, N. Petrova  
*Psychiatry Res.*, 2018, 262, 542.  
DOI: 10.1016/j.psychres.2017.09.041.
25. Y. Zorkina, A. Morozova, O. Abramova, A. Reznik, G. Kostyuk  
*Early Interv. Psychiatry*, 2020, 15(5), 1197.  
DOI: 10.1111/eip.13063.
26. X.Y. Zhang, da C. Chen, Y.L. Tan, S. Tan, X. Luo, L. Zuo, J.C. Soares  
*J. Clin. Psychiatry*, 2016, 77(8), E1011.  
DOI: 10.4088/JCP.15m10269.
27. J.C. Guo, Y.J. Yang, J.F. Zheng, M. Guo, X.D. Wang, Y.S. Gao, L.Q. Fu, X.L. Jiang, L.M. Fu, T. Huang  
*J. Cell. Biochem.*, 2019, 120(6), 10434.  
DOI: 10.1002/jcb.28328.
28. S. Rezaei, K. Asgari Mobarake, A. Saberi  
*Appl. Neuropsychol. Adult.*, 2020, 18, 1.  
DOI: 10.1080/23279095.2020.1830774.
29. N.F.W. Zaki, E. Saleh, M. Elwasify, E. Mahmoud, J. Zaki, D.W. Spence, A.S. BaHammam, S.R. Pandi-Perumal  
*Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2019, 88, 253.  
DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.07.025.
30. T.L. Huang, C.T. Lee  
*J. Psychiatr. Res.*, 2006, 40(7), 664.  
DOI: 10.1016/j.jpsychires.2005.11.004.

English

## Associations of Genetic Polymorphisms and Neuroinflammatory Markers with Clinical Schizophrenia

**Georgy P. Kostyuk**

Professor, Director of N.A. Alexeev Mental-Health Clinic No. 1,  
Moscow City Health Department  
2 Zagorodnoe Hwy., Moscow, 117152, Russia  
kgr@yandex.ru

**Tatyana P. Klyushnik**

Professor,  
“Mental Health Research Centre”  
34 Kashirskoe Hwy., Moscow, 115522, Russia  
klushnik2004@mail.ru

**Anna Yu. Morozova**

V.P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry  
and Narcology, Ministry of Health of Russia  
23 Kropotkinskiy Lane, Moscow, 119991, Russia  
Hakurate77@gmail.com

**Yana A. Zorkina**

V.P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry  
and Narcology, Ministry of Health of Russia  
23 Kropotkinskiy Lane, Moscow, 119991, Russia  
Zorkina.ya@serbsky.ru

**Konstantin A. Pavlov**

V.P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry  
and Narcology, Ministry of Health of Russia  
23 Kropotkinskiy Lane, Moscow, 119991, Russia  
pka@mail.ru

**Olga K. Pavlova**

V.P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry  
and Narcology, Ministry of Health of Russia  
23 Kropotkinskiy Lane, Moscow, 119991, Russia  
pka@mail.ru

**Olga V. Abramova**

V.P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry  
and Narcology, Ministry of Health of Russia  
23 Kropotkinskiy Lane, Moscow, 119991, Russia  
Abramova1128@gmail.com

**Valeria M. Ushakova**

V.P. Serbsky National Medical Research Center for Psychiatry  
and Narcology, Ministry of Health of Russia  
23 Kropotkinskiy Lane, Moscow, 119991, Russia  
ushakova@gmail.com

**Svetlana A. Zozulya**

“Mental Health Research Centre”  
34 Kashirskoe Hwy., Moscow, 115522, Russia  
s.ermakova@mail.ru

**Irina N. Otman**

“Mental Health Research Centre”  
34 Kashirskoe Hwy., Moscow, 115522, Russia  
irinaot@mail.ru

**Zoya V. Sarmanova**

“Mental Health Research Centre”  
34 Kashirskoe Hwy., Moscow, 115522, Russia  
sarmanova@list.ru

**Aleksandr M. Reznik**

N.A. Alexeev Mental-Health Clinic No. 1,  
Moscow City Health Department  
2 Zagorodnoe Hwy., Moscow, 117152, Russia  
a.m.reznik1969@gmail.com

### Abstract

In this work we investigated associations of single-nucleotide polymorphisms in genes related neurotransmission systems (DRD3 rs6280, HTR1A rs6295, 5HT2A rs7322347) and neurotrophic factor (BDNF rs6265) in schizophrenia patients in a case-control study. We also investigated the associations of some immunological patterns and markers of inflammatory response (C-reactive protein, IL-6, IL-10), leukocyte elastase (LE) and  $\alpha$ 1-proteinase inhibitor ( $\alpha$ 1-PI) activities, LE/ $\alpha$ 1-PI ratio, antibodies to S100B and myelin basic protein with clinical symptoms of schizophrenia. We found associations between HTR2A rs7322347 and DRD3 rs6280 and the diagnosis of schizophrenia, BDNF rs6265 with cognitive decline in patients, and a significant increase in IL-6, LE and  $\alpha$ 1-PI activity in the serum of patients with schizophrenia.

**Keywords:** schizophrenia, DRD3, BDNF, HTR2A, leukocyte elastase,  $\alpha$ 1-proteinase inhibitor, C-reactive protein, IL-6, IL-10.

\* The work was financially supported by RFBR (project 17-29-02164).



## Images &amp; Tables

**Table 1.** Frequency of alleles in the single-nucleotide polymorphisms and probabilities of associations of alternative alleles in the case-control study

Chromosome	SNP	Reference allele	Alternative allele	Allele frequency	X-squared and p-value
11	BDNF rs6265	C	T	0.164	$X\text{-squared}=0.9$ , $p=0.63$
3	DRD3 rs6280	C	T	0.732	$X\text{-squared}=5.92$ , $p=0.05$
5	HTR1A rs6295	C	G	0.48	$X\text{-squared}=3.47$ , $p=0.17$
17	SCL6A4 rs16965628	G	C	0.062	$X\text{-squared}=0.3$ , $p=0.86$
13	HTR2A rs7322347	T	A	0.402	$X\text{-squared}=13.33$ , $p=0.00128$

**Table 2.** Associations of BDNF rs6265 with FAB scale parameters

№	FAB scale parameters	BDNF rs6265	
		F	p
1.	Similarities (conceptualization)	3.30	0.0380
	*Gender	5.50	0.0040
2.	Lexical Fluency	5.04	0.0070
	*Gender	6.90	0.0011
3.	Motor Series ("Luria's Test")	3.96	0.0190
	*Gender	5.85	0.0032
4.	Conflicting Instructions	4.16	0.0016
	*Gender	6.34	0.0020
5.	Go-No Go (inhibitory control)	2.14	0.1200
	*Gender	5.39	0.0050
6.	Prehension Behaviour	4.11	0.0170
	*Gender	1.24	0.2900
7.	FAB total score	4.08	0.0180
	*Gender	5.86	0.0031

**Table 3.** Significance of differences in the concentration of neuroinflammatory biomarkers compared to healthy controls

Biomarkers	Parameters	Statistical data		
		Total	Male	Female
LE	Kruskal-Wallis chi-squared	41.51	24.5	15.91
	p-value	<0.001	<0.001	<0.001
$\alpha$ 1-PI	Kruskal-Wallis chi-squared	75.16	41.67	31.40
	p-value	<0.001	<0.001	<0.001
a-S100B	Kruskal-Wallis chi-squared	1.68	0.69	1.02
	p-value	0.195	0.400	0.310
A-MBP	Kruskal-Wallis chi-squared	0.54	0.10	0.50
	p-value	0.46	0.75	0.48
ЛЭ/a	Kruskal-Wallis chi-squared	20.42	10.25	9.41
	p-value	<0.001	0.001	0.002
IL-6	Kruskal-Wallis chi-squared	22.45	13.34	8.57
	p-value	<0.001	<0.001	<0.001
IL-10	Kruskal-Wallis chi-squared	0.55	0.02	1.70
	p-value	0.459	0.900	0.192
CRP	Kruskal-Wallis chi-squared	5.73	3.58	1.51
	p-value	0.016	0.059	0.219

**Table 4.** Descriptive statistics of neuroinflammatory biomarker concentrations in subgroups of patients and healthy controls. Data are presented as median (Me), lower and upper quartiles (LQ, UQ)

Biomarkers	Group of case-control study	Statistical data								
		Total			Male			Female		
		LQ	Me	UQ	LQ	Me	UQ	LQ	Me	UQ
LE	patients	213.80	<b>237.60</b>	270.00	213.80	<b>239.75</b>	267.80	211.70	<b>234.00</b>	270.55
	control	198.75	<b>211.30</b>	219.42	197.60	<b>208.90</b>	222.10	212.15	<b>216.00</b>	217.45
α1-PI	patients	38.40	<b>45.90</b>	52.70	38.40	<b>45.90</b>	53.40	38.50	<b>45.90</b>	51.52
	control	31.17	<b>33.85</b>	37.07	31.25	<b>34.40</b>	37.35	30.90	<b>32.60</b>	33.05
a-S100B	patients	0.66	<b>0.74</b>	0.82	0.65	<b>0.71</b>	0.78	0.68	<b>0.76</b>	0.88
	control	0.64	<b>0.71</b>	0.80	0.63	<b>0.71</b>	0.80	0.73	<b>0.77</b>	0.80
OBM	patients	0.65	<b>0.75</b>	0.88	0.64	<b>0.73</b>	0.83	0.70	<b>0.77</b>	0.91
	control	0.68	<b>0.75</b>	0.85	0.65	<b>0.74</b>	0.85	0.77	<b>0.81</b>	0.86
LE/a	patients	4.44	<b>5.37</b>	6.38	4.47	<b>5.31</b>	6.29	4.35	<b>5.39</b>	6.60
	control	5.84	<b>6.26</b>	6.68	5.71	<b>6.15</b>	6.66	6.53	<b>6.58</b>	6.79
IL-6	patients	3.20	<b>4.00</b>	4.74	1.72	<b>3.48</b>	4.55	2.76	<b>3.62</b>	4.67
	control	1.84	<b>2.00</b>	2.24	1.84	<b>1.98</b>	2.27	1.86	<b>2.10</b>	2.24
IL-10	patients	2.90	<b>6.20</b>	11.80	2.96	<b>6.20</b>	11.40	2.88	<b>6.10</b>	11.25
	control	8.40	<b>8.80</b>	9.30	6.20	<b>7.74</b>	9.23	8.22	<b>8.98</b>	9.31
CRP	patients	0.56	<b>1.72</b>	4.43	0.71	<b>1.74</b>	5.76	0.36	<b>1.25</b>	3.81
	control	0.40	<b>0.73</b>	1.51	0.44	<b>0.84</b>	1.64	0.37	<b>0.63</b>	1.44

## References

1. R.A. McCutcheon, T. Reis Marques, O.D. Howes  
*JAMA Psychiatry*, 2020, 77(2), 201.  
DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.3360.
2. T.R. Insel  
*Nature*, 2010, 468(7321), 187. DOI: 10.1038/nature09552.
3. W.W. Fleischhacker  
*JAMA*, 2014, 312(14), 1467. DOI: 10.1001/jama.2014.10109.
4. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium  
*Nature*, 2014, 511, 421. DOI: 10.1038/nature13595.
5. P.J. Harrison  
*J. Psychopharmacol.*, 2015, 29(2), 85. DOI: 10.1177/0269881114553647.
6. J. Savitz, C.A. Hodgkinson, C. Martin-Soelch, P.H. Shen, J. Szczepanik, A. Nugent, P. Herscovitch, A.A. Grace, D. Goldman, W.C. Drevets  
*PLoS one*, 2013, 8(1). DOI: 10.1371/journal.pone.0054108.
7. A. Yoshikawa, J. Li, H.Y. Meltzer  
*Pharmacogenomics J.*, 2020, 20(2), 260. DOI: 10.1038/s41397-019-0101-5.
8. A. Serretti, A. Drago, D. De Ronchi  
*Curr. Med. Chem.*, 2007, 14(19), 2053. DOI: 10.2174/092986707781368450.
9. A. Morozova, Y. Zorkina, K. Pavlov, O. Pavlova, Z. Storozheva, E. Zubkov, N. Zakharova, O. Karpenko, A. Reznik, V. Chekhonin, G. Kostyuk  
*Front. Psychiatry*, 2019, 10, 830. DOI: 10.3389/fpsyt.2019.00830.
10. M.M. Sun, L.M. Yang, Y. Wang, X. Feng, K.Y. Cui, L.F. Liu, Z.Y. Chen  
*Psychiatr. Genet.*, 2013, 23(3), 124. DOI: 10.1097/YPG.0b013e328360c866.
11. R. Suchanek, A. Owczarek, M. Paul-Samojedny, M. Kowalczyk, K. Kucia, J. Kowalski  
*J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 2013, 25(1), 88. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.11100234.
12. J.I. Schweiger, E. Bilek, A. Schafer, U. Braun, C. Moessnang, A. Harneit, P. Post, K. Otto, N. Romanczuk-Seiferth, S. Erk, C. Wackerhagen, M. Mattheisen, T.W. Muhleisen, S. Cichon, M.M. Nothen, J. Frank, S.H. Witt, M. Rietschel, A. Heinz, H. Walter, A. Meyer-Lindenberg, H. Tost  
*Neuropsychopharmacol.*, 2019, 44(3), 590. DOI: 10.1038/s41386-018-0248-9.
13. M. Cengiz, S.N. Okutan, B. Bayoglu, A. Sakalli Kani, R. Bayar, N. Kocabasoglu  
*Genet. Test. Mol. Biomarkers.*, 2015, 19(5), 228. DOI: 10.1089/gtmb.2014.0319.
14. T.P. Klyushnik, S.A. Zozulya, L.V. Androsova, Z.V. Sarmanova, I.N. Otman, G.P. Panteleeva, I.V. Oleichik, G.I. Kopeiko, O.A. Borisova, L.I. Abramova, P.V. Bologov, S.A. Stolyarov  
*Laboratornaya diagnostika v monitoringe patsiyentov s endogennymi psikhozami («neuro-immuno-test»)* [Laboratory Diagnostics in Monitoring Patients with Endogenous Psychoses "Neuro-Immuno-Test", Medical Technology, 2<sup>nd</sup> Ed.], RF, Moscow, Publ. House "Medical Information Agency", 2016, 32 pp. (in Russian).
15. F. Margari, M.G. Petruzzelli, R. Mianulli, M.G. Campa, A. Pastore, M. Tampoia  
*Psychiatry Res.*, 2015, 230(2), 704. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.10.029.
16. G. Fond, C. Lançon, T. Korchia, P. Auquier, L. Boyer  
*Front. Psychiatry*, 2020, 11, 160. DOI: 10.3389/fpsyt.2020.00160.
17. I.V. Chestkov, E.S. Ershova, O.A. Dolgikh, V.L. Izhevskaya, S.I. Kutsev, N.N. Veiko, E.M. Jestkova, G.P. Kostyuk, V.G. Golimbet, T.V. Lezheiko, N.Y. Kolesina, S.V. Kostyuk  
*Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2018, 2018, 8587476. DOI: 10.1155/2018/8587476.
18. D.R. Goldsmith, M.H. Rapaport, B.J. Miller  
*Mol. Psychiatry*, 2016, 21(12), 1696. DOI: 10.1038/mp.2016.3.
19. A. Stojanovic, L. Martorell, I. Montalvo, L. Ortega, R. Monseny, E. Vilella, J. Labad  
*Psychoneuroendocrinol.*, 2014, 41, 23. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2013.12.005.
20. B. Misiak, B. Stańczykiewicz, K. Kotowicz, J.K. Rybakowski, J. Samochowiec, D. Frydecka  
*Schizophr. Res.*, 2018, 192, 16. DOI: 10.1016/j.schres.2017.04.015.
21. S.A. Zozulya, S.V. Sizov, I.V. Oleichik, T.P. Klyushnik  
*Sotsialnaya i klinicheskaya psikhiiatriya [Social and Clinical Psychiatry]*, 2019, 29(4), 5 (in Russian).
22. A. Shimakura, Y. Kamanaka, Y. Ikeda, K. Kondo, Y. Suzuki, K. Umemura  
*Brain Res.*, 2000, 858(1), 55. DOI: 10.1016/S0006-8993(99)02431-2.
23. M. Rothermundt, J.N. Ahn, S. Jörgens  
*Gen. Physiol. Biophys.*, 2009, 28, 76.
24. M. Dorofeikova, N. Neznanov, N. Petrova  
*Psychiatry Res.*, 2018, 262, 542. DOI: 10.1016/j.psychres.2017.09.041.
25. Y. Zorkina, A. Morozova, O. Abramova, A. Reznik, G. Kostyuk  
*Early Interv. Psychiatry*, 2020, 15(5), 1197. DOI: 10.1111/eip.13063.
26. X.Y. Zhang, da C. Chen, Y.L. Tan, S. Tan, X. Luo, L. Zuo, J.C. Soares  
*J. Clin. Psychiatry*, 2016, 77(8), E1011. DOI: 10.4088/JCP.15m10269.
27. J.C. Guo, Y.J. Yang, J.F. Zheng, M. Guo, X.D. Wang, Y.S. Gao, L.Q. Fu, X.L. Jiang, L.M. Fu, T. Huang  
*J. Cell. Biochem.*, 2019, 120(6), 10434. DOI: 10.1002/jcb.28328.
28. S. Rezaei, K. Asgari Mobarake, A. Saberi  
*Appl. Neuropsychol. Adult.*, 2020, 18, 1. DOI: 10.1080/23279095.2020.1830774.
29. N.F.W. Zaki, E. Saleh, M. Elwasify, E. Mahmoud, J. Zaki, D.W. Spence, A.S. BaHammam, S.R. Pandi-Perumal  
*Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2019, 88, 253. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.07.025.
30. T.L. Huang, C.T. Lee  
*J. Psychiatr. Res.*, 2006, 40(7), 664. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2005.11.004.

# Исследование эффектов гена интерлейкина 1 $\beta$ и сезона рождения на клинические характеристики больных шизофренией

Т.В. Лежейко., М.В. Габаева, Г.И. Коровайцева, В.Е. Голимбет

Цель работы состояла в поиске ассоциации между геном интерлейкина 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) и клиническими проявлениями шизофрении с учетом роли такого средового фактора риска как сезон рождения. В исследовании приняли участие 368 пациентов (152 женщины), которые были разделены на родившихся в декабре–марте (группа ЗМ) и апреле–ноябре (группа ВЛО). В качестве клинических характеристик, которые отражают тяжесть шизофрении, использовали возраст манифестации психоза, а также выраженность основных симптомов, для количественной оценки которых использовали шкалу PANSS. Генотипирование проводили по полиморфизмам IL-1 $\beta$ -511C/T (rs16944) и C3954T (rs1143634). Значимый генотип-средовый эффект обнаружен для полиморфизма -511C/T. В группе ЗМ у носителей генотипа ТТ были выше средние баллы по субшкалам позитивных ( $p=0.003$ ), негативных ( $p=0.01$ ) и общих психопатологических симптомов ( $p=0.01$ ) по сравнению с носителями этого генотипа в группе ВЛО. Полученные результаты в целом подтверждают выдвинутую нами ранее гипотезу о том, что генотип-средовые эффекты влияют не только на риск шизофрении, но и на тяжесть ее течения.

**Ключевые слова:** шизофрения, симптомы, ген, ассоциация, сезон рождения, интерлейкин 1 $\beta$ .

\* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №17-29-02088).

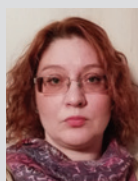
## Введение

Известно, что риск развития шизофрении обусловлен как генетическими, так и средовыми факторами, при этом они могут действовать самостоятельно и во взаимодействии [1, 2]. К настоящему времени описаны несколько генов, которые совместно со средовыми факторами влияют как на риск шизофрении [3], так и на ее клинические особенности [4–6]. Очевидно, что поиск новых генов-кандидатов с учетом перспективности обнаружения для них генотип-средовых эффектов необходимо продолжать. Несомненный интерес для такого поиска представляют системы организма (и вовлеченные в них гены), в наибольшей степени чувствительные к воздействию различных стрессоров, в частности иммунная система, которую в последнее время рассматривают как связующее звено между генетическими

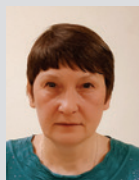
и средовыми факторами [7, 8]. Несмотря на убедительные доказательства важной роли иммунной регуляции при шизофрении, только у части пациентов наблюдаются признаки воспаления [9, 10], что объясняют возможным влиянием средовых факторов, которые имеют место во время пре- и постнатального развития [11]. Известно, что среди больных шизофренией отмечается высокая частота рождения в зимние месяцы [12]. Этот фактор может быть отражением ряда воздействий, которые нацелены на иммунную систему (опасность вирусных инфекций, дефицит витами-



**ЛЕЖЕЙКО**  
Татьяна Викторовна  
ФГБНУ «Научный центр  
психического здоровья»



**ГАБАЕВА**  
Марина Владимировна  
ФГБНУ «Научный центр  
психического здоровья»



**КОРОВАЙЦЕВА**  
Галина Ивановна  
ФГБНУ «Научный центр  
психического здоровья»



**ГОЛИМБЕТ**  
Вера Евгеньевна  
профессор,  
ФГБНУ «Научный центр  
психического здоровья»



на D), в связи с чем предпринимались попытки изучения содержания провоспалительных цитокинов в группах больных шизофренией, родившихся в разные сезоны [13], а также поиска генов, кодирующих маркеры, связанные с воспалением, которые могут иметь значение для изучения генотип-средовых эффектов [14].

Цель настоящей работы состояла в продолжении исследований в этом направлении и поиске ассоциации между геном интерлейкина 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) и клиническими проявлениями шизофрении, в частности, выраженностью ее основных симптомов, с учетом роли такого средового фактора, как сезон рождения.

IL-1 $\beta$  активирует В- и Т-лимфоциты, стимулирует синтез белков провоспалительной фазы, запускает активность некоторых цитокинов [15], а также стимулирует хемотаксис, фагоцитоз воспалительных клеток, повышает проницаемость сосудистой стенки, является медиатором взаимодействий между иммунной и нервной системами [16]. В структуре гена обнаружено несколько полиморфных участков, из которых интерес представляют полиморфизмы IL-1 $\beta$  -511C/T (rs16944) и C3954T (rs1143634). Полиморфный локус -511T>C расположен в области промотора, а локус C3954T – в экзоне 5 гена. Полиморфизм в обоих случаях обусловлен заменой тимина (Т) на цитозин (С). В многочисленных исследованиях обнаружена ассоциация этих полиморфизмов как с шизофренией [17–20], так и со связанными с ней фенотипами [21–24]. Однако опосредующее действие средовых факторов на связь между геном IL-1 $\beta$  и упомянутыми выше фенотипами до сих пор не исследовали.

### Материал и методы

В исследовании приняли участие 368 человек (152 женщины и 216 мужчин, средний возраст 34.2 $\pm$ 13.7 лет, возраст к началу заболевания 22.8 $\pm$ 8.3 лет), с диагнозом шизофрения или

шизотипическое расстройство личности, поставленным в соответствии с критериями Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10, рубрики F20, F21). Набор пациентов проводили в клинических отделениях ФГБНУ НЦПЗ. Все участники дали информированное согласие на исследование. Пациенты были разделены на две группы: родившиеся в декабре–марте ( $n=138$  чел.) и в апреле–ноябре ( $n=230$  чел.). Далее эти группы будут обозначаться как группа ЗМ (зима) и группа ВЛО (весна-лето-осень). В качестве клинических характеристик, отражающих тяжесть шизофрении, использовали возраст манифестации психоза, а также выраженность основных симптомов, для количественной оценки которых использовали шкалу PANSS (The Positive and Negative Syndrome Scale). PANSS включает в себя три субшкалы: позитивных (П), негативных (Н) и общих психопатологических (ОП) симптомов.

Для молекулярно-генетического исследования выделяли ДНК из биологического материала (венозная кровь или смыв из ротовой полости) пациента фенол-хлороформным методом с последующим спектрофотометрическим контролем качества. Далее 100 нг выделенной ДНК использовали для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР). Реакционная смесь для ПЦР объемом 15 мкл содержала 2.5 мМ хлорида магния, 0.2 мМ каждого dNTP, 0.05 ед. полимеразы Taq, 10 пмоль каждого из праймеров, 2.5 мкл 10х буфера для Taq-полимеразы. ПЦР для полиморфизма -511T>C проводили с использованием олигонуклеотидных праймеров: прямой 5'-TGGCATTTGATCTGGTTCATC-3', обратный - 5'-GTTTAGGAATCTTCCCACTT-3' по схеме: 94 °C – 2 мин., 30 циклов (94 °C – 20 с; 50 °C – 20 с; 72 °C – 20 с), 72 °C – 4 мин. Для определения полиморфизма 3954C/T использовали олигонуклеотидные праймеры: прямой 5'-CTCAGGTGTCCTCGAAGAAATCAAA-3', обратный - 5'-GCTTTTGTGCTGTGAGTCCCG-3'. ПЦР проводили при 96 °C – 4 мин., 35 циклов (95 °C – 30 с; 58 °C – 40 с; 72 °C – 25 с), 72 °C – 2 мин. Для идентификации фрагментов, соответствующих полиморфным вариантам, использовали метод полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ). Рестрикцию проводили с использованием эндонуклеаз рестрикции, произведенных фирмой «Сибэнзим» (Россия). Для определения полиморфизма -511T>C полученные ампликоны обрабатывали эндонуклеазой рестрикции Aта87I, а для 3954 C/T – эндонуклеазой рестрикции Таq1. После инкубации рестрикционной смеси в течение ночи при 37 °C фрагменты разделяли с помощью электрофореза в 8% полиакриламидном геле в течение 1 часа при 240 В и визуализировали в ультрафиолетовом свете с помощью трансиллюминатора. Для полиморфизма -511T>C получены следующие фрагменты: генотип ТТ – 305 пар оснований (п. о.), генотип СС – 190 и 115 п. о., генотип ТС – 305, 190 и 115 п. о. Для полиморфизма 3954C/T генотипам соответствовали следующие фрагменты: генотип ТТ – 164 п. о., генотип СС – 52 и 112 п. о., генотип ТС – 305, 190 и 115 п. о. В результате молекулярно-генетического исследования генотипы по полиморфизму -511T>C получены для 355 человек, по полиморфизму 3954C/T для 368 человек.

Статистическую обработку данных проводили с помощью двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA), в котором в качестве независимых факторов выступали сезон рождения и генотип, а в качестве зависимых переменных – приведенные выше клинические характеристики шизофрении. Для попарного сравнения категориальных данных использовали точный тест Фишера, для количественных данных – тест Стьюдента или Манна – Уитни. Расчеты проводили с использованием пакета программ STATISTICA 10. Соответствие частоты аллелей в полученной выборке равновесию в соответствии с законом генетического равновесия Харди – Вайнберга проводили с помощью онлайн-калькулятора (<https://wpcalc.com>).

## Результаты

Демографические показатели и клинические характеристики групп ЗМ и ВЛО приведены в *таблице 1*. В группе ЗМ наблюдалось некоторое увеличение средних значений по субшкалам Н и ОП по сравнению с группой ВЛО, однако различия не были статистически значимыми. Генотипы по полиморфизмам IL-1 $\beta$  -511C/T и IL-1 $\beta$  3954 были распределены следующим образом (*n*, чел.): TT – 10.11% (*n*=36); TC – 45.79% (*n*=162); CC – 44.10% (*n*=157) и TT – 3.26% (*n*=12); TC – 32.88% (*n*=121); CC – 63.86% (*n*=235). Распределение генотипов не отличалось от ожидаемого распределения в соответствии с законом Харди – Вайнберга ( $p>0.05$ ). Генотип не оказывал значимого эффекта на клинические характеристики шизофрении. Значимый генотип-средовый эффект обнаружен для полиморфизма -511C/T. В группе ЗМ у носителей генотипа TT были выше средние баллы по субшкале П ( $F=5.8$ ;  $df=2$ ;  $p=0.003$ ), субшкале Н ( $F=4.5$ ;  $df=2$ ;  $p=0.01$ ) и субшкале ОП ( $F=4.4$ ;  $df=2$ ;  $p=0.01$ ) по сравнению с носителями этого генотипа в группе ВЛО. Для генотипов CC и TC различий в значениях клинических характеристик в зависимости от групп не обнаружено. Для полиморфизма IL-1 $\beta$  3954C/T значимых генотип-средовых эффектов не выявлено.

**Таблица 1.** Демографические показатели и клинические характеристики групп ЗМ и ВЛО

Показатели	Группа ЗМ (n=138 чел.)	Группа ВЛО (n=230 чел.)
Соотношение мужчины/женщины, чел.	77/61	139/91
<b>Среднее значение (стандартное отклонение)</b>		
Возраст, годы	36.4 (14.1)	33.6 (13.7)
Возраст манифестации, годы	23.1 (8.2)	23.0 (8.7)
PANSS субшкала П, баллы	25.5 (7.7)	25.7 (8.2)
PANSS субшкала Н, баллы	28.8 (7.9)	27.7 (8.2)
PANSS субшкала ОП, баллы	47.3 (13.2)	45.6 (13.7)

## Обсуждение

Благодаря важной роли IL-1 $\beta$  в регуляции иммунной системы, ген, кодирующий этот цитокин, активно изучается на предмет ассоциации со многими заболеваниями, для которых характерно системное воспаление. Ряд метаанализов указывают на его связь с шизофренией, при этом отмечается, что сила ассоциации невелика [19, 20, 25]. Интересно отметить, что в недавнем исследовании обнаружено повышение экспрессии мРНК в дорсолатеральной префронтальной коре аутопсийного головного мозга для гаплотипа, образованного тремя полиморфизмами IL-1 $\beta$ , в который входил и rs16944 [24]. Связь полиморфизмов IL-1 $\beta$  с клиническими проявлениями заболевания изучена в меньшей степени, и однозначных результатов получено не было. В исследовании M. Fatjó-Vilas [22] показано, что эффективность выполнения тестов на рабочую память у больных шизофренией различалась в зависимости от полиморфного варианта -511C/T. В работе P. Kapelski [18] не выявлено влияния ни одного из семи изученных полиморфизмов на возраст начала заболевания.

Нами впервые изучена ассоциация IL-1 $\beta$  с симптомами шизофрении с учетом влияния средового фактора и показано, что генетический вариант в присутствии этого фактора может синергетически влиять на тяжесть симптомов. Нужно отметить, что ранее нами на большой выборке больных шизофренией выявлен взаимный эффект варианта гена С-реактивного белка, который является маркером воспаления, и сезона рождения в зимние месяцы на возраст манифестации шизофрении [14]. Результаты настоящей работы подтверждают предположение о том, что гены иммунной системы действуют совместно со средовыми факторами риска шизофрении (*таблицы 2, 3*), а также согласуются с выдвинутой нами ранее гипотезой [5] о влиянии генотип-средовых эффектов не только на риск шизофрении, но и на тяжесть ее течения.

**Таблица 2.** Клинические характеристики больных шизофренией в зависимости от генотипа IL-1β 511C/T (rs16944) и сезона рождения

Клинические характеристики	Среднее значение (стандартное отклонение)					
	Группа ЗМ (n=133 чел.)			Группа ВОЛ (n=222 чел.)		
	Генотипы IL-1β-511C/T					
	ТТ (n=16)	ТС (n=60)	СС (n=57)	ТТ (n=20)	ТС (n=102)	СС (n=100)
Возраст манифестации, годы	23.6 (8.7)	22.7 (7.9)	23.2 (8.6)	23.5 (7.4)	23.6 (9.3)	22.2 (8.4)
PANSS субшкала П, баллы	30.1 (7.0)	25.6 (7.5)	24.3 (7.7)	21.8 (11.6)	25.7 (6.9)	26.3 (8.5)
PANSS субшкала Н, баллы	31.0 (9.0)	29.4 (7.8)	27.1 (7.7)	25.0 (7.3)	26.8 (7.8)	28.8 (8.4)
PANSS субшкала ОП, баллы	53.9 (14.1)	48.1 (12.7)	44.3 (13.9)	40.9 (13.0)	45.6 (12.7)	46.0 (14.3)

**Таблица 3.** Клинические характеристики больных шизофренией в зависимости от генотипа IL-1β 3954 C/T (rs1143634) и сезона рождения

Клинические характеристики	Среднее значение (стандартное отклонение)					
	Группа ЗМ (n=138 чел.)			Группа ВОЛ (n=230 чел.)		
	Генотипы IL-1β-511C/T					
	ТТ (n=6)	ТС (n=48)	СС (n=84)	ТТ (n=6)	ТС (n=73)	СС (n=151)
Возраст манифестации, годы	18.3 (5.1)	22.9 (7.8)	23.5 (8.6)	21.0 (3.5)	21.7 (7.2)	23.6 (9.4)
PANSS субшкала П, баллы	23.3 (6.6)	24.6 (7.2)	26.2 (8.1)	23.8 (5.0)	27.0 (9.1)	26.3 (8.5)
PANSS субшкала Н, баллы	28.8 (3.1)	27.0 (7.9)	29.8 (8.0)	22.0 (9.4)	28.2 (7.7)	27.7 (8.5)
PANSS субшкала ОП, баллы	49.3 (10.2)	44.4 (13.2)	48.8 (13.4)	43.2 (13.9)	44.1 (14.1)	46.5 (13.5)

## Литература

1. А.Ю. Морозова, Е.А. Зубков, Я.А. Зоркина, А.М. Резник, Г.П. Костюк, В.П. Чехонин  
Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2017, 117(6), 126. DOI: 10.17116/jnevro201711761126-132.
2. A. Zwicker, E.M. Denovan-Wright, R. Uher  
Psychol. Med., 2018, 48(12), 1925.  
DOI: 10.1017/S003329171700383X.
3. A.D. Børglum, D. Demontis, J. Grove, J. Pallesen, M.V. Hollegaard, C.B. Pedersen, A. Hedemand, M. Mattheisen, GROUP investigators, A. Uitterlinden, M. Nyegaard, T. Ørntoft, C. Wiuf, M. Didriksen, M. Nordentoft, M.M. Nöthen, M. Rietschel, R.A. Ophoff, S. Cichon, R.H. Yolken, D.M. Hougaard, P.B. Mortensen, O. Mors  
Mol. Psychiatry, 2014, 19(3), 325. DOI: 10.1038/mp.2013.2.
4. X.J. Bi, X.M. Lv, X.Y. Ai, M.M. Sun, K.Y. Cui, L.M. Yang, L.N. Wang, A.H. Yin, L.F. Liu  
Medicine (Baltimore), 2019, 97(13), e0160.  
DOI: 10.1097/MD.00000000000010160.
5. Т.В. Лежейко, М.В. Габаева, Н.Ю. Колесина, В.Е. Голимбет  
Генетика, 2019, 55(6), 701. DOI: 10.1134/S0016675819060092.
6. Г.И. Коровайцева, М.В. Габаева, О.А. Юнилайнен, В.Е. Голимбет  
Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2019, 168(1), 84.
7. R. Radhakrishnan, M. Kaser, S. Guloksuz  
Schizophr. Bull., 2017, 43(4), 693. DOI: 10.1093/schbul/sbx057.
8. A.L. Comer, M. Carrier, M.E. Tremblay, A. Cruz-Martín  
Front. Cell. Neurosci., 2020, 14, 274. DOI: 10.3389/fncel.2020.00274.
9. E.F. Osimo, R.N. Cardinal, P.B. Jones, G.M. Khandaker  
Psychoneuroendocrinol., 2018, 91, 226.  
DOI: 10.1016/j.psneuen.2018.02.031.
10. В.Л. Ушаков, И.К. Малащенко, Г.П. Костюк, Н.В. Захарова, С.А. Крынский, С.И. Карташов, Д.П. Огурцов, Л.В. Браве, М.А. Кайдан, Н.А. Хайлов, Е.И. Чекулаева, Н.А. Дидковский  
Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2020, 120(11), 70. DOI: 10.17116/jnevro202012011170.
11. F. Conway, A.S. Brown  
Front. Psychiatry, 2019, 10, 430. DOI: 10.3389/fpsyt.2019.00430.
12. J. Radua, V. Ramella-Cravaro, J.P.A. Ioannidis, A. Reichenberg, N. Phipphothatsanee, T. Amir, H. Yenn Thoo, D. Oliver, C. Davies, C. Morgan, P. McGuire, R.M. Murray, P. Fusar-Poli  
World Psychiatry, 2018, 17, 49.  
DOI: 10.1002/wps.20490.
13. A.C. Altamura, R. Bassetti, L. Bocchio, A. Santini, E. Mundo  
Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, 2003, 27(5), 879.  
DOI: 10.1016/S0278-5846(03)00122-2.
14. M.V. Alfimova, T.V. Lezheiko, S.V. Smirnova, M.V. Gabaeva, V.E. Golimbet  
Eur. Neuropsychopharmacol., 2020, 35, 81.  
DOI: 10.1016/j.euroneuro.2020.03.014.
15. B. Huttyrová, P. Pantelidis, J. Drábek, M. Zúrková, V. Kolek, K. Lenhart, K.I. Welsh, R.M. Du Bois, M. Petrek  
Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2002, 165(2), 148.  
DOI: 10.1164/ajrccm.165.2.2106004.



16. A. Azouz, M.S. Razzaque, M. El-Hallak, T. Taguchi  
*Med. Electron. Microsc.*, 2004, 37(3), 141.  
DOI: 10.1007/s00795-004-0255-2.
17. В.Е. Голимбет, Г.И. Коровайцева, М.В. Габаева,  
Н.В. Великая, А.А. Снегирева, С.В. Каспаров, Н.Ю. Колесина,  
Т.К. Ганишева, Т.М. Савельева  
*Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2014,  
114(5), 46.
18. P. Kapelski, M. Skibinska, M. Maciukiewicz, J. Pawlak,  
M. Dmistrzak-Weglarz, A. Szczepankiewicz, D. Zaremba,  
J. Twarowska-Hauser  
*Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 2016, 64(Suppl. 1), 161.  
DOI: 10.1007/s00005-016-0434-6.
19. M. Xu, L. He  
*Schizophr. Res.*, 2010, 120(1-3), 131.  
DOI: 10.1016/j.schres.2010.02.1031.
20. H. Brian, B.H. Shirts, J. Wood, R.H. Yolken, V.L. Nimgaonkar  
*Schizophr. Res.*, 2006, 88(1-3), 235.  
DOI: 10.1016/j.schres.2006.06.037.
21. S. Papiol, V. Molina, M. Desco, A. Rosa, S. Reig, J. Sanz,  
T. Palomo, L. Fañanás  
*Genes Brain Behav.*, 2008, 7(7), 796.  
DOI: 10.1111/j.1601-183X.2008.00421.x.
22. M. Fatjó-Vilas, E. Pomarol-Clotet, R. Salvador, G.C. Monté,  
J.J. Gomar, S. Sarró, J. Ortiz-Gil, C. Aguirre, R. Landín-Romero,  
A. Guerrero-Pedraza, S. Papiol, J. Blanch, P.J. McKenna,  
L. Fañanás  
*Biol. Psychiatry*, 2012, 72(9), 758.  
DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.04.035.
23. X.Y. Zhang, D.C. Chen, Y.L. Tan, S.P. Tan, X. Luo, L. Zuo,  
W. Rao, Q. Yu, C. Kou, M. Allen, C.U. Correll, J. Wu, J.C. Soares  
*J. Psychiatr. Res.*, 2015, 64, 51.  
DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.03.015.
24. M.S. Mostaid, S. Dimitrakopoulos, C. Wannan, V. Croypley,  
C.S. Weickert, I.P. Everall, C. Pantelis, C.A. Bousman  
*Schizophr. Res.*, 2019, 204, 201.  
DOI: 10.1016/j.schres.2018.09.008.
25. B.H. Shirts, J. Wood, R.H. Yolken, R.H., V.L. Nimgaonkar  
*Schizophr. Res.*, 2006, 88(1-3), 235.  
DOI: 10.1016/j.schres.2006.06.037.
26. P. Kapelski, M. Skibinska, M. Maciukiewicz, M. Wilkosc,  
D. Frydecka, A. Groszewska, B. Narozna, M. Dmistrzak-Weglarz,  
P. Czerski, J. Pawlak, A. Rajewska-Rager, A. Leszczynska-  
Rodziewicz, A. Slopian, D. Zaremba, J. Twarowska-Hauser  
*Schizophr. Res.*, 2015, 169(1-3), 1.  
DOI: 10.1016/j.schres.2015.10.008.

English

## A Study of Effects of Interleukin 1 $\beta$ Gene and Season of Birth on Clinical Characteristics in Patients with Schizophrenia

*Tatiana V. Lezheiko*

“Mental Health Research Centre”  
34 Kashirskoe Hwy., Moscow, 115522, Russia  
lezheiko@list.ru

*Galina I. Korovaitseva*

“Mental Health Research Centre”  
34 Kashirskoe Hwy., Moscow, 115522, Russia  
korovaitseva@mail.ru

*Marina V. Gabaeva*

“Mental Health Research Centre”  
34 Kashirskoe Hwy., Moscow, 115522, Russia  
gabaeva@yandex.ru

*Vera E. Golimbet*

Professor,  
“Mental Health Research Centre”  
34 Kashirskoe Hwy., Moscow, 115522, Russia  
golimbet@mail.ru

### Abstract

The aim of the study was to search for the effects of interleukin 1 $\beta$  gene and season of birth on clinical characteristics in patients with schizophrenia. The study included 368 patients (152 women), stratified by season of birth: winter (December–March) vs other seasons. Age at disease onset and PANSS scores were used as clinical characteristics of schizophrenia. IL-1 $\beta$ -511C/T (rs16944) and C3954T (rs1143634) polymorphisms were genotyped. A significant genotype-environment effect is identified for –511C/T. The TT genotype and winter birth have an interaction effect on the severity of positive ( $p=0.003$ ), negative ( $p=0.01$ ) and general psychopathological ( $p=0.01$ ) symptoms in the patients. The results generally confirm our earlier hypothesis that genotype-environmental effects affect not only the risk of schizophrenia, but also the severity of its course.

**Keywords:** schizophrenia, symptoms, gene, association, season of birth, interleukin 1 $\beta$ .

\* The work was financially supported by RFBR (project 17-29-02088).



Images & Tables

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of patients by season of birth

Variables	Winter (n=138 pers.)	Other seasons (n=230 pers.)
Ratio men/women, pers.	77/61	139/91
	Mean (standard deviation)	
Age, years	36.4 (14.1)	33.6 (13.7)
Age at onset, years	23.1 (8.2)	23.0 (8.7)
PANSS Positive symptoms, scores	25.5 (7.7)	25.7 (8.2)
PANSS Negative symptoms, scores	28.8 (7.9)	27.7 (8.2)
PANSS General psychopathological symptoms, scores	47.3 (13.2)	45.6 (13.7)

**Table 2.** Clinical characteristics of patients by IL-1β -511C/T (rs16944) genotype and season of birth

Clinical characteristics	Mean (standard deviation)					
	Winter (n=133 pers.)			Other seasons (n=222 pers.)		
	IL-1β -511C/ T genotypes					
	TT (n=16)	TC (n=60)	CC (n=57)	TT (n=20)	TC (n=102)	CC (n=100)
Age at onset, years	23.6 (8.7)	22.7 (7.9)	23.2 (8.6)	23.5 (7.4)	23.6 (9.3)	22.2 (8.4)
PANSS Positive symptoms, scores	30.1 (7.0)	25.6 (7.5)	24.3 (7.7)	21.8 (11.6)	25.7 (6.9)	26.3 (8.5)
PANSS Negative symptoms, scores	31.0 (9.0)	29.4 (7.8)	27.1 (7.7)	25.0 (7.3)	26.8 (7.8)	28.8 (8.4)
PANSS general psychopathological symptoms, scores	53.9 (14.1)	48.1 (12.7)	44.3 (13.9)	40.9 (13.0)	45.6 (12.7)	46.0 (14.3)

**Table 3.** Clinical characteristics of patients by IL-1β 3954 C/T (rs1143634) and season of birth

Clinical characteristics	Mean (standard deviation)					
	Winter (n=138 pers.)			Other seasons (n=230 pers.)		
	IL-1β -511C/ T genotypes					
	TT (n=6)	TC (n=48)	CC (n=84)	TT (n=6)	TC (n=73)	CC (n=151)
Age at onset, years	18.3 (5.1)	22.9 (7.8)	23.5 (8.6)	21.0 (3.5)	21.7 (7.2)	23.6 (9.4)
PANSS Positive symptoms, scores	23.3 (6.6)	24.6 (7.2)	26.2 (8.1)	23.8 (5.0)	27.0 (9.1)	26.3 (8.5)
PANSS Negative symptoms, scores	28.8 (3.1)	27.0 (7.9)	29.8 (8.0)	22.0 (9.4)	28.2 (7.7)	27.7 (8.5)
PANSS general psychopathological symptoms, scores	49.3 (10.2)	44.4 (13.2)	48.8 (13.4)	43.2 (13.9)	44.1 (14.1)	46.5 (13.5)

## References

1. A.Y. Morozova, E.A. Zubkov, Y.A. Zorkina, A.M. Reznik, G.P. Kostyuk, V.P. Chekhonin  
*Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov J. Neurol. Psychiat.], 2017, 117(6), 126 (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro201711761126-132.
2. A. Zwicker, E.M. Denovan-Wright, R. Uher  
*Psychol. Med.*, 2018, 48(12), 1925. DOI: 10.1017/S003329171700383X.
3. A.D. Borglum, D. Demontis, J. Grove, J. Pallesen, M.V. Hollegaard, C.B. Pedersen, A. Hedemand, M. Mattheisen, GROUP investigators, A. Uitterlinden, M. Nyegaard, T. Ørntoft, C. Wu, M. Didriksen, M. Nordentoft, M.M. Nöthen, M. Rietschel, R.A. Ophoff, S. Cichon, R.H. Yolken, D.M. Hougaard, P.B. Mortensen, O. Mors  
*Mol. Psychiatry*, 2014, 19(3), 325. DOI: 10.1038/mp.2013.2.
4. X.J. Bi, X.M. Lv, X.Y. Ai, M.M. Sun, K.Y. Cui, L.M. Yang, L.N. Wang, A.H. Yin, L.F. Liu  
*Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(13), e0160. DOI: 10.1097/MD.00000000000010160.
4. X.J. Bi, X.M. Lv, X.Y. Ai, M.M. Sun, K.Y. Cui, L.M. Yang, L.N. Wang, A.H. Yin, L.F. Liu  
*Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(13), e0160. DOI: 10.1097/MD.00000000000010160.
5. T.V. Lezheiko, M.V. Gabaeva, N.Y. Kolesina, V.E. Golimbet  
*Rus. J. Genetics*, 2019, 55(6), 744. DOI: 10.1134/S1022795419060097.
6. G.I. Korovaitseva, M.V. Gabaeva, O.A. Yunilainen, V.E. Golimbet  
*B. Exp. Biol. Med+*, 2019, 168(1), 84. DOI: 10.1007/s10517-019-04653-3.
7. R. Radhakrishnan, M. Kaser, S. Guloksuz  
*Schizophr. Bull.*, 2017, 43(4), 693. DOI: 10.1093/schbul/sbx057.
8. A.L. Comer, M. Carrier, M.E. Tremblay, A. Cruz-Martín  
*Front. Cell. Neurosci.*, 2020, 14, 274. DOI: 10.3389/fncel.2020.00274.
9. E.F. Osimo, R.N. Cardinal, P.B. Jones, G.M. Khandaker  
*Psychoneuroendocrinol.*, 2018, 91, 226. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.02.031.
10. V.L. Ushakov, I.K. Malashenkova, G.P. Kostyuk, N.V. Zakharova, S.A. Krynsky, S. I. Kartashov, D.P. Ogurtsov, L.V. Bravve, M.A. Kaydan, N.A. Hailov, E.I. Chekulaeva, N.A. Didkovsky  
*Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov J. Neurol. Psychiat.], 2020, 120(11), 70 (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro202012011170.
11. F. Conway, A.S. Brown  
*Front. Psychiatry*, 2019, 10, 430. DOI: 10.3389/fpsyt.2019.00430.
12. J. Radua, V. Ramella-Cravaro, J.P.A. Ioannidis, A. Reichenberg, N. Phiphophatsanee, T. Amir, H. Yenn Thoo, D. Oliver, C. Davies, C. Morgan, P. McGuire, R.M. Murray, P. Fusar-Poli  
*World Psychiatry*, 2018, 17, 49. DOI: 10.1002/wps.20490.
13. A.C. Altamura, R. Bassetti, L. Bocchio, A. Santini, E. Mundo  
*Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2003, 27(5), 879. DOI: 10.1016/S0278-5846(03)00122-2.
14. M.V. Alfimova, T.V. Lezheiko, S.V. Smirnova, M.V. Gabaeva, V.E. Golimbet  
*Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2020, 35, 81. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2020.03.014.
15. B. Hutyróvá, P. Pantelidis, J. Drábek, M. Zúrková, V. Kolek, K. Lenhart, K.I. Welsh, R.M. Du Bois, M. Petrek  
*Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, 165(2), 148. DOI: 10.1164/ajrccm.165.2.2106004.
16. A. Azouz, M.S. Razzaque, M. El-Hallak, T. Taguchi  
*Med. Electron. Microsc.*, 2004, 37(3), 141. DOI: 10.1007/s00795-004-0255-2.
17. V. E. Golimbet, G.I. Korovaitseva, M.V. Gabaeva, N.V. Velikaia, A.A. Snegireva, S.V. Kasparov, N.I. Kolesina, T.K. Ganisheva, T.M. Saveleva  
*Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov J. Neurol. Psychiat.], 2014, 114(5), 46 (in Russian).
18. P. Kapelski, M. Skibinska, M. Maciukiewicz, J. Pawlak, M. Dmierzak-Weglarz, A. Szczepankiewicz, D. Zaremba, J. Twarowska-Hauser  
*Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 2016, 64(Suppl. 1), 161. DOI: 10.1007/s00005-016-0434-6.
19. M. Xu, L. He  
*Schizophr. Res.*, 2010, 120(1-3), 131. DOI: 10.1016/j.schres.2010.02.1031.
20. H. Brian, B.H. Shirts, J. Wood, R.H. Yolken, V.L. Nimgaonkar  
*Schizophr. Res.*, 2006, 88(1-3), 235. DOI: 10.1016/j.schres.2006.06.037.
21. S. Papiol, V. Molina, M. Desco, A. Rosa, S. Reig, J. Sanz, T. Palomo, L. Fañanás  
*Genes Brain Behav.*, 2008, 7(7), 796. DOI: 10.1111/j.1601-183X.2008.00421.x.
22. M. Fatjó-Vilas, E. Pomarol-Clotet, R. Salvador, G.C. Monté, J.J. Gomar, S. Sarró, J. Ortiz-Gil, C. Aguirre, R. Landín-Romero, A. Guerrero-Pedraza, S. Papiol, J. Blanch, P.J. McKenna, L. Fañanás  
*Biol. Psychiatry*, 2012, 72(9), 758. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.04.035.
23. X.Y. Zhang, D.C. Chen, Y.L. Tan, S.P. Tan, X. Luo, L. Zuo, W. Rao, Q. Yu, C. Kou, M. Allen, C.U. Correll, J. Wu, J.C. Soares  
*J. Psychiatr. Res.*, 2015, 64, 51. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2015.03.015.
24. M.S. Mostaid, S. Dimitrakopoulos, C. Wannan, V. Copley, C.S. Weickert, I.P. Everall, C. Pantelis, C.A. Bousman  
*Schizophr. Res.*, 2019, 204, 201. DOI: 10.1016/j.schres.2018.09.008.
25. B.H. Shirts, J. Wood, R.H. Yolken, R.H., V.L. Nimgaonkar  
*Schizophr. Res.*, 2006, 88(1-3), 235. DOI: 10.1016/j.schres.2006.06.037.
26. P. Kapelski, M. Skibinska, M. Maciukiewicz, M. Wilkosc, D. Frydecka, A. Groszewska, B. Narozna, M. Dmierzak-Weglarz, P. Czer-ski, J. Pawlak, A. Rajewska-Rager, A. Leszczynska-Rodziewicz, A. Slopian, D. Zaremba, J. Twarowska-Hauser  
*Schizophr. Res.*, 2015, 169(1-3), 1. DOI: 10.1016/j.schres.2015.10.008.

## Роль средовых и генетических факторов в формировании индивидуальных различий в уровне депрессивности

С.Б. Малых, А.В. Казанцева, Ю.Д. Давыдова,  
Р.Ф. Еникеева, М.М. Лобаскова, Э.К. Хуснутдинова

Механизмы, лежащие в основе индивидуальной предрасположенности к развитию депрессивных расстройств, являются комплексными, обусловленными взаимным влиянием факторов окружающей среды и генетического компонента. Многочисленные исследования природы депрессивного поведения свидетельствуют в пользу возможной вовлеченности вариантов генов нейромедиаторных и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, медиаторов воспаления и генов, участвующих в регуляции экспрессии на уровне микроРНК. Учитывая необходимость использования междисциплинарного подхода, целью настоящего исследования являлся поиск ключевых молекулярно-генетических и социодемографических маркеров формирования индивидуальных вариаций в уровне депрессивности у 1 067 психически здоровых индивидов в возрасте 18–25 лет с учетом половой и этнической принадлежности. В результате генотипирования 25 полиморфных вариантов 18 генов-кандидатов были выявлены модели ген-средовых взаимодействий (*OXTR* rs237911, rs7632287\* «порядок рождения»; *MRAS* rs9818870\* «длительность пренатального развития»; *HTR2A* rs7322347\* «наличие хронических заболеваний»; *IL1B* rs16944\* «табакокурение»), детерминирующие индивидуальные различия в уровне депрессивности. Полученные данные подтверждают важную модулирующую роль средовых факторов (особенностей детско-родительских отношений, пре- и постнатального развития) в формирование генетической предрасположенности к манифестации уровня депрессивности.

**Ключевые слова:** депрессивность, ген-средовые взаимодействия, детско-родительские отношения, материнское положение, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, микроРНК, анализ ассоциаций.

\* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №17-29-02195).

### Введение

Проблема природы депрессивного поведения человека представляет собой не только фундаментальную, но и важную практическую проблему, поскольку этот комплексный биосоциальный феномен является причиной как снижения качества жизни людей, инвалидности, смертности, так и больших экономических издержек общества. В связи

с резким увеличением числа психических расстройств и коморбидных состояний, характеризующихся крайними значениями психологических свойств, в России особую актуальность приобретают исследования биологических механизмов, опосредующих формирование тех или иных психологических свойств личности, с целью разработки эффективных методов профилактики и патогенетической терапии.

На сегодняшний день изучение природы эмоциональных и поведенческих нарушений имеет междисциплинарный характер. Стремясь понять механизмы, оказывающие влияние на поведенческие реакции и поведение в целом,



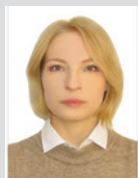
**МАЛЫХ**  
Сергей Борисович  
академик РАО, профессор,  
Психологический институт,  
РАО



**КАЗАНЦЕВА**  
Анастасия Валерьевна  
Институт биохимии  
и генетики УФИЦ РАН



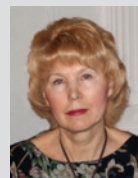
**ДАВЫДОВА**  
Юлия Дмитриевна  
Институт биохимии  
и генетики УФИЦ РАН



**ЕНИКЕЕВА**  
Рената Фануровна  
Институт биохимии  
и генетики УФИЦ РАН



**ЛОБАСКОВА**  
Марина Михайловна  
Психологический институт,  
РАО



**ХУСНУТДИНОВА**  
Эльза Камилевна  
член-корреспондент РАО,  
академик АН РБ, профессор,  
Институт биохимии  
и генетики УФИЦ РАН

исследователи изучают социокультурные условия жизни индивида, его этнические особенности, специфику индивидуальной среды, особенности онтогенетического развития организма, свойства и функции отделов и структур нервной системы, а также биохимические процессы, протекающие в нервной ткани. Механизмы, лежащие в основе индивидуальной предрасположенности к развитию депрессии, являются комплексными, причем генетические факторы играют значительную роль в предрасположенности к развитию психопатологий и в настоящее время являются предметом пристального изучения [1]. Согласно результатам близнецовых исследований, коэффициент наследуемости депрессии составляет 29–46% для различных депрессивных расстройств [2].

Одним из методов поиска генов количественных признаков является выбор генов-кандидатов на основании их функциональной значимости. Этот подход предполагает исследование ассоциации признака с аллелями гена, кодирующего продукт, вовлеченный в метаболические пути, ведущие, согласно исследованиям, к формированию данного признака. Существующие психобиологические модели предполагают, что формирование депрессивного поведения опосредовано функционированием нейромедиаторных систем мозга, что, в свою очередь, определяет изучение генов-кандидатов, вовлеченных в нейромедиаторные метаболические пути. В последние десятилетия интерес ученых при изучении депрессивных и эмоциональных нарушений направлен на исследование роли генов нейромедиаторных систем мозга, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы [1, 3]. Ключевыми компонентами ГГН-системы являются окситоцин и вазопрессин, действие которых опосредовано их связыванием с одноименными рецепторами (OXTR, AVPR1A, AVPR1B). Многочисленные исследования природы социального поведения модельных животных доказывают вовлеченность высоко консервативных нейропептидов (аргинин-вазопрессина (AVP) и окситоцина (OXT)) в формирование депрессивного поведения [4]. В последние годы активно развивается гипотеза о наличии воспалительного процесса в организме как предиктора депрессии, о чем свидетельствуют данные о повышенной экспрессии медиаторов воспаления (С-реактивного белка острой фазы воспаления (ген *CRP*), фактора некроза опухоли альфа (ген *TNF*), интерлейкина-1 $\beta$  (ген *IL1B*)) у пациентов с депрессивным эпизодом. Эти данные объясняются тем, что стресс любого происхождения, действующий на человека, сопровождается ростом концентрации цитокинов в крови и нейровоспалительными реакциями, которые могут способствовать развитию негативной эмоциональности.

Детальные исследования транскрипционной активности генома показали, что значительная доля некодирующих геномных последовательностей транскрибируется, то есть происходит образование РНК с возможными регуляторны-

ми функциями, многие из которых еще не охарактеризованы. Наиболее исследуемым в настоящее время классом РНК являются микроРНК (miRNA), изучение которых уже в течение достаточно долгого времени является одним из важных направлений, связанным с молекулярной эпидемиологией и персонализированной медициной [5]. В литературных источниках имеются данные по изучению полиморфных локусов, находящихся в сайтах связывания различных микроРНК, ассоциированные с негативной эмоциональностью [6]. Кроме того, был показан вклад микроРНК miR-124-3p [7] и miR-135a [8] в патофизиологию депрессии.

Одним из популярных технологий изучения комплексных признаков является проведение полногеномного анализа ассоциаций (Genome-Wide Association Study, GWAS), в котором исследованию подвергаются тысячи однонуклеотидных замен, в том числе в генах, вовлеченных в еще неизвестные патогенетические механизмы, приводящие к манифестации депрессии. В ходе проведенных GWAS исследований была идентифицирована ассоциация локуса rs2715157 в гене *PCLO* с депрессивным расстройством [9]. Известно, что ген *PCLO* кодирует белок, который локализуется в пресинаптических областях и играет важную роль в моноаминергической нейротрансмиссии мозга [9].

Известно, что ряд средовых факторов может выступать в качестве триггера для развития излишней депрессивности посредством механизмов эпигенетической регуляции. Результаты близнецовых исследований свидетельствуют о том, что проявление фенотипа, связанного с расстройством поведения, варьируется в зависимости от: места проживания (в городских или сельских районах); характера детско-родительских взаимоотношений; наличия хронических заболеваний и аддикций; а также эт-



нической и половой принадлежности индивида, что может быть обусловлено различиями в деятельности нервной и эндокринной систем, а также в транскрипционных профилях генов мужчин и женщин [10]. Таким образом, целью настоящего исследования является поиск ключевых молекулярно-генетических и социодемографических маркеров формирования индивидуальных вариаций в уровне депрессивности у психически здоровых индивидов в возрасте 18–25 лет с учетом половой и этнической принадлежности.

### Материалы и методы

В исследовании приняли участие 1 067 психически здоровых индивида (81.11% женщин) – студенты вузов Республики Башкортостан и Удмуртской Республики (средний возраст  $19.53 \pm 1.75$  лет), из них: русских – 357, удмуртов – 234, татар – 341, индивидов смешанной этнической принадлежности – 135. Все индивиды, включенные в исследование, не состояли на учете у психиатра и нарколога и отрицали у себя отягощенную наследственность по психическим заболеваниям. Участники исследования прошли психологическое тестирование и анкетирование, идентифицирующее национальную принадлежность до трех поколений, а также ряд вопросов социального характера, включая: особенности детско-родительских отношений (стиль родительского воспитания, эпизоды плохого обращения в детстве, воспитание в полной/неполной семье); уровень доходов семьи; возраст матери и отца при рождении ребенка; место воспитания (городская/сельская местность); число детей в семье и порядок рождения; наличие у респондентов и их близких родственников хронических заболеваний и табакокурения. Информированное согласие на участие в эксперименте было получено от

каждого индивида. Протокол исследования был утвержден этическим комитетом.

Для оценки уровня депрессивности была использована русскоязычная версия опросника депрессии Бека (Beck Depression Inventory – BDI) – самооценочной шкалы, направленной на оценку степени выраженности депрессии. Шкала депрессии охватывает 21 симптом депрессии: пониженное настроение; пессимизм; чувство недовольства собой, неудовлетворенности, вины; самообвинение; влечение к смерти; раздражительность; неспособность к работе; нарушение сна и т. д. Применительно к каждому вопросу возможны четыре утверждения, отражающие различные степени самооценки. Результаты дисперсионного анализа свидетельствуют об отсутствии значимых различий по суммарному баллу между русскими, татарами и удмуртами ( $P=0.608$ ).

В качестве материала для молекулярно-генетического исследования послужили образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование 25 полиморфных локусов 18 генов-кандидатов, относящихся к множественным молекулярным системам (нейромедиаторным, ГГН, системе медиаторов воспаления и расположенных в потенциальных сайтах связывания микроРНК генов нейромедиаторных систем головного мозга) (табл. 1), проводили методом ПЦР с флуоресцентной детекцией (FLASH/RTAS, ФГУП «ГосНИИгенетика», Москва) на амплификаторе «CFX96» (BioRad, США) с возможностью проведения анализа флуоресценции по конечной точке.

Проверка на подчинение количественных данных нормальному распределению (распределению Гаусса) проводилась с помощью W-теста Шапиро – Уилка ( $P>0.05$ ). Для выявления взаимосвязи между средовыми параметрами и уровнем депрессивности, были использованы непараметрические методы оценки (тест Манна – Уитни). Оценка основного эффекта полиморфных локусов в вариациях уровня депрессивности проводилась с помощью линейного регрессионного анализа с использованием различных статистических моделей (аддитивной, доминантной, рецессивной) в программе PLINK v.1.09. В качестве независимых переменных в G×E анализе выступали генотипы и средовые факторы, а в качестве зависимой переменной – уровень депрессивности. В случае выявления статистически значимой модели G×E взаимодействия нами был проведен множественный регрессионный анализ с включением половой и этнической принадлежности в качестве ковариаты (SPSS 23.0). Для коррекции на множественность сравнений была осуществлена процедура FDR (False Discovery Rate) или использован метод перестановок (10,000 per mutation) при гаплотипическом анализе (PLINK v.1.09).

Таблица 1. Характеристика исследованных полиморфных локусов генов-кандидатов

№	Система	Ген	Локус	$P_{HWE}$	
1	Моноаминергические системы (серотонинергическая, дофаминергическая)	SLC6A4	5-HTTLPR	0.53	
2			rs1042173	0.80	
3		DRD4	rs1800955	0.10	
4		MAOB	rs6651806	0.44	
5	Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система	AVPR1A	rs1042615	0.22	
6			rs3803107	0.46	
7		AVPR1B	rs33911258	0.48	
8			rs28632197	0.19	
9		OXTR	rs53576	0.47	
10			rs237911	0.37	
11			rs7632287	0.21	
12			rs2254298	0.72	
13			rs2228485	0.27	
14			rs13316193	<0.01	
15		Гены медиаторов воспаления	CRP	rs3093077	0.53
16			IL1B	rs16944	0.09
17			TNF	rs1041981	0.14
18		Гены микроРНК	MIR124	rs531564	0.23
19	MIR135		rs10459194	0.94	
20	MIR2113		rs10457441	0.57	
21	Гены-мишени с сайтами связывания микроРНК	MRAS	rs9818870	0.44	
22		HTR1B	rs13212041	0.17	
23		HTR2A	rs7322347	0.07	
24	Гены GWAS**	FYN	rs2148710	0.89	
25		PCLO	rs2715157	1.00	

$P_{HWE}$  – значение  $P$ -value для теста Харди – Вайнберга.

\*\*GWAS – данные, полученные из опубликованных полногеномных анализов ассоциаций (Genome-Wide Association Study).

## Результаты

В ходе выполненного исследования была проведена оценка вовлеченности социодемографических параметров в формирование межличностных различий в уровне депрессивности у психически здоровых индивидов. По итогам статистической обработки результатов были выявлены различия в средних значениях показателя депрессивности в зависимости от половой ( $P=0.019$ ) и этнической принадлежности ( $P=0.001$ ); порядка рождения ( $P=0.017$ ); числа детей в семье ( $P=0.017$ ); случаев жестокого обращения в детстве ( $P=0.004$ ); наличия хронических заболеваний ( $P=0.033$ ); уровня материнской заботы ( $P<0.001$ ) и опеки ( $P=0.002$ ); уровня отцовской заботы ( $P=0.010$ ) (табл. 2). При оценке влияния возраста индивидов, веса младенца (1 500–4 950 г) и возраста матери при рождении (16–44 лет) на показатель депрессивности было выявлено статистически значимое влияние возраста ( $\beta=-0.408$ ,  $P=0.010$ ), в то время как вес ребенка при рождении ( $\beta<0.001$ ,  $P=0.863$ ) и возраст матери при рождении ( $\beta=-0.508$ ,  $P=0.309$ ) не оказывали значимого эффекта на уровень депрессивности.

В ходе выполненного исследования был оценен эффект взаимодействия большого количества генов-кандидатов и

социодемографических параметров с учетом этнической принадлежности, детерминирующих вариации в уровне депрессивности у психически здоровых индивидов. В результате множественного регрессионного анализа были выявлены статистически значимые модели ген-средовых взаимодействий в общей группе, детерминирующие вариации уровня депрессивности.

Согласно первой модели был выявлен эффект порядка рождения на ассоциацию полиморфного варианта rs237911 в гене рецептора окситоцина (OXTR) с уровнем депрессивности ( $\beta=2.168$ ;  $P=0.016$ ). В частности, среди индивидов с минорным аллелем rs237911\*G, родившихся первыми детьми в семье, отмечался статистически значимо более высокий уровень склонности к депрессии, чем у младших детей в семье ( $P=0.013$ ) (рис. 1а).

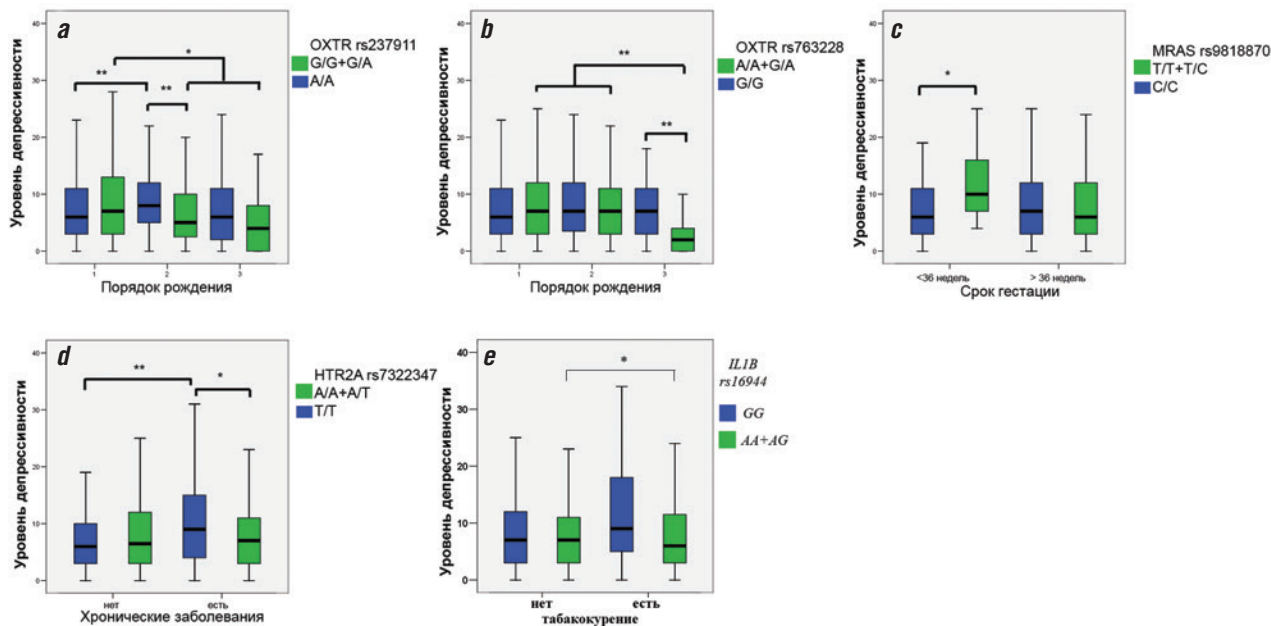
**Таблица 2.** Характеристика изученной выборки с учетом социальных факторов, средний уровень депрессивности в каждой группе и тест Манна – Уитни между группами

Параметр	%*	Средн. знач. ± СО**	Тест Манна – Уитни (p)***
Пол			
Мужчины	18.93	7.23±6.62	<b>0.019</b>
Женщины	81.07	8.63±6,98	
Этническая принадлежность			
Русские	36.11	8.78±7.71	0.814
Татары	22.63	6.61±5.60	<b>0.001</b>
Удмурты	35.00	8.55±6.36	0.134
Метисы	6.26	11.54±8.38	0.014
Место воспитания			
Городская местность	52.81	8.28±7.53	0.589
Сельская местность	47.19	8.03±6.02	
Порядок рождения			
1	58.91	8.32±7.01	0.976
2	31.30	8.69±6.65	0.123
>3	9.79	6.50±6.44	<b>0.017</b>
Число детей в семье			
1	20.87	10.17±8.20	<b>0.017</b>
2	48.47	7.41±6.01	0.116
>3	30.66	7.88±6.69	0.685
Уровень дохода			
ниже среднего	12.52	9.38±8.41	0.379
средний	80.74	7.99±6.59	0.322
выше среднего	6.74	8.09±5.64	0.689
Состав семьи			
полная семья	81.86	8.18±6.78	0.974
неполная семья	18.14	8.37±7.06	
Жестокое обращение в детстве			
да	13.00	10.58±8.00	<b>0.004</b>
нет	87.00	7.70±6.74	
Билингвизм			
да	52.33	7.16±5.61	0.498
нет	47.67	8.25±7.48	
Наличие хронических заболеваний			
да	27.61	9.27±7.68	<b>0.033</b>
нет	72.39	7.64±6.64	
Табакокурение			
да	6.74	9.22±8.37	0.796
ранее	9.31	10.39±8.42	0.064
никогда	83.95	7.93±6.49	0.096
Уровень материнской заботы			
высокий	72.55	7.26±6.10	<b>&lt;0.001</b>
низкий	27.45	11.48±9.01	
Уровень материнской опеки			
высокий	57.95	9.39±7.75	<b>0.002</b>
низкий	42.05	7.06±6.28	
Уровень отцовской заботы			
высокий	53.13	7.41±6.42	<b>0.010</b>
низкий	46.87	9.60±7.87	
Уровень отцовской опеки			
высокий	45.27	8.89±8.23	0.854
низкий	54.73	7.95±6.15	

\*Процент проанализированных индивидов (N=1 067 чел.).

\*\*Среднее значение уровня депрессивности ± стандартное отклонение.

\*\*\*Тест Манна – Уитни (p-value) для выявления различий в средних значениях уровня депрессивности между группами. В случае наличия более двух групп категориальных переменных было проведено создание фиктивных переменных (dummy variables).



**Рис. 1.** Множественный линейный регрессионный анализ, модулирующий эффект ген-средовых взаимодействий: *OXTR* rs237911\* «порядок рождения» (a), *OXTR* rs763228\* «порядок рождения» (b), *MRAS* rs9818870\* «срок гестации» (c), *HTR2A* rs7322347\* «хронические заболевания» (d) и *IL1B* rs16944\* «табакокурение» (e), на индивидуальные различия в уровне депрессивности. На графиках показаны средние значения уровня депрессивности в зависимости от генотипа локусов генов и стандартные отклонения средних значений. Дугой отмечены группы сравнения в тесте Манна-Уитни; \* $P < 0.05$ ; \*\* $P < 0.005$ .

Вторая модель ген-средового взаимодействия включала другой локус rs7632287 в гене *OXTR* и «порядок рождения» ( $\beta = -3.224$ ;  $P = 0.018$ ). Причем наибольшая склонность к депрессивности была выявлена у носителей минорного аллеля rs7632287\*А, являющимися первыми или вторыми детьми в семье по сравнению с индивидами, родившимися в семье третьими, с данным генотипом ( $P < 0.001$ ) (рис. 1b).

Кроме того, было выявлено, что срок гестации (длительность пренатального развития) модулирует ассоциацию локуса rs9818870 в гене гомолога гена мышечного онкогена RAS (*MRAS*) с депрессивностью ( $\beta = -4.628$ ;  $P = 0.014$ ). В ходе сравнения средних в двух группах было установлено, что более низкие средние значения уровня депрессивности были обнаружены среди индивидов, имеющих мажорный генотип rs9818870\*С/С в гене *MRAS* по сравнению с носителями минорного аллеля rs9818870\*Т; однако такие различия наблюдались в случае длительности пренатального развития менее 36 недель ( $P = 0.017$ ) (рис. 1c).

Согласно другой модели ген-средовых взаимодействий, наличие серьезных хронических заболеваний также оказывает значимый эффект на ассоциацию варианта rs7322347 в гене рецептора 2А серотонина (*HTR2A*) с уровнем депрессивности ( $\beta = -2.665$ ;  $P = 0.001$ ). Дальнейший анализ сравнения двух групп с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни позволил заключить, что в случае наличия хронических заболеваний носители минорного аллеля rs7322347\*А в гене *HTR2A* будут демонстрировать меньшую депрессивность по сравнению с носителями мажорного генотипа Т/Т ( $P = 0.011$ ) (рис. 1d).

Стоит отметить, что была выявлена модель ген-средового взаимодействия между геном системы медиаторов воспале-

ния (интерлейкина 1В, *IL1B*) rs16944 и табакокурением ( $\beta = 3.11$ ;  $P = 0.017$ ). Дальнейший анализ сравнения средних между двумя группами с использованием непараметрического критерия продемонстрировал, что среди индивидов – носителей мажорного генотипа rs16944\*G/G в гене *IL1B* наибольший уровень депрессивности характерен для лиц с никотиновой зависимостью ( $P = 0.037$ ) по сравнению с носителями минорного аллеля rs16944\*А (рис. 1e).

**Обсуждение**

В ходе проведения настоящего исследования, вовлекающего психологические, социальные и молекулярно-генетические ресурсы, впервые были идентифицированы модели ген-средовых взаимодействий, детерминирующие вариации в уровне депрессивности в популяции, включающие полиморфные локусы в генах *OXTR* rs237911, rs7632287, *MRAS* rs9818870, *HTR2A* rs7322347, *IL1B* rs16944, а также ряд таких средовых факторов, как особенности детско-родительских отношений, воспитания, пренатального развития и дей-



ствия психоактивных веществ. Таким образом, выявленные генетические маркеры риска развития депрессивного поведения могут иметь детерминирующую компоненту только в условиях определенных средовых воздействий.

В настоящей работе был выявлен эффект порядка рождения на ассоциацию полиморфных вариантов rs237911 и rs7632287 в гене *OXTR* с уровнем депрессивности у психически здоровых индивидов. Опубликованные в последние годы эмпирические данные также подтверждают важную роль окситоцина и аргинин-вазопрессина в регуляции социального поведения и депрессии. В частности, эксперименты, проведенные с использованием грызунов, указывают на снижение проявления агрессии в ответ на введение окситоцина, а также на взаимосвязь окситоцинергического функционирования и других компонентов ГГН-системы [11]. Большое количество работ в мировой науке, посвященных изучению ген-средового компонента при депрессии, подкреплены данными по участию средовых факторов в качестве промежуточных компонентов эпигенетической регуляции. Исследования зарубежных коллег в этой области также сфокусированы на изучении вовлеченности генов-кандидатов ГГН-системы в формирование депрессии с учетом стрессового воздействия в раннем возрасте. На важную роль родительской заботы (особенно со стороны матери), модулирующую генетический эффект рецепторов аргинин-вазопрессина и окситоцина в развитии стрессовой чувствительности и тревожного поведения у потомства в дальнейшем в онтогенезе, указывают результаты работ с использованием модельных животных. В частности, была обнаружена позитивная корреляция уровня груминга (отражает степень заботы) у грызунов женского пола, воспитывавшихся самками, подвергшимися стрессовым воздействиям в пренатальный период, с уровнем экс-

прессии гена *AVPR1A*, и негативная – с уровнем экспрессии гена *OXTR* [12]. Другие работы, включавшие в исследование модельных животных (макак-резус), также продемонстрировали значительный эффект полиморфных локусов в генах *AVPR1A*, *AVPR1B* и *OXTR* в вариации социального поведения у этих животных [13], что согласуется с полученными нами результатами.

К настоящему времени наиболее изученным из всех полиморфных локусов в гене *OXTR*, несмотря на его расположение в интронной области, является rs53576. Тем не менее, аллель rs53576\*G связывают с увеличением транскрипции гена *OXTR* и, следовательно, с повышенной чувствительностью рецептора к окситоцину [14]. Ранее он был широко изучен при ряде психопатологий (шизофрения, биполярное расстройство, депрессия и суицидальное поведение) и особенностях социального поведения [10, 14]. Однако в настоящей работе не удалось выявить эффект ген-средовых взаимодействий, вовлекающих этот локус в гене *OXTR*. Изученный в настоящей работе полиморфный локус rs237911 (с.-135C>T), расположенный в промоторном регионе гена, возможно, участвует в регуляции экспрессии гена *OXTR*. Другой полиморфный локус rs7632287 в гене *OXTR* является функциональным, поскольку располагается в сайте связывания с транскрипционными факторами COUP-TF (при наличии аллеля rs7632287\*A) и N-MYC, ARNT, USF (при наличии аллеля rs7632287\*G), однако вопрос о характере воздействия на уровень экспрессии гена *OXTR* остается открытым. В нашей работе более высокий уровень депрессивности отмечался у индивидов с генотипами G/G и G/A в локусе rs237911, которые являлись старшими детьми в семье, в то время как уровень депрессивности уменьшался у младших детей в семье. В то же время в отношении полиморфного локуса rs7632287 в гене *OXTR* было показано, что различия в уровне депрессивности были статистически значимы у носителей генотипов A/A и A/G между старшими и младшими детьми (третьи и более дети в семье). Литературные данные свидетельствуют о том, что опыт старшего или младшего ребенка в семье по отношению к другим детям и особенности родительского воспитания меняются после появления в семье следующих детей, что может оказывать сильное влияние на формирование стиля жизни индивида [15]. Одно из вероятных объяснений этого наблюдения может быть основано на «теории истощения ресурсов», которая предполагает, что каждый последующий ребенок требует большего количества родительских ресурсов, чем они могут обеспечить [16]. Соответственно, в случае ограниченных родительских ресурсов (например, если человек является младшим ребенком в семье) различия в эмоциональной обработке будут связаны с чувствительностью к стрессу в зависимости от наличия определенного варианта rs237911 в гене *OXTR*. Наши результаты могут быть объяснены дифференциальным метилированием генов, связанных с депрессией, вызванным различиями в порядке рождения и несколькими другими предикторами, которые, как было показано, объ-

ясняют 75% вариабельно метилированных областей [17]. Согласно биоинформационным ресурсам, rs237911 находится в области интронной циркулярной РНК (цРНК), которая представляет собой класс малых некодирующих РНК, которые прикрепляют к себе микроРНК и функционируют как регуляторы сплайсинга и транскрипции, модификаторы экспрессии родительских генов и взаимодействующих с РНК-связывающими белками [18]. Кроме того, из-за высокой экспрессии цРНК в мозге недавно была сообщена их роль в раннем развитии мозга и других связанных с ним процессах, включая депрессивное поведение [19]. Кроме того, порядок рождения может оказывать косвенное влияние на депрессивное поведение через изменения внутриутробной среды, вызванные предыдущими родами, что играет ключевую роль в формировании метилирования ДНК потомства генов, связанных с путями «развития и функционирования нервной системы» [20].

Одним из преимуществ настоящего исследования является изучение роли генов, участвующих в регуляции экспрессии посредством микроРНК, и таргетных генов микроРНК. Нами впервые установлена вовлеченность гомолога гена мышечного онкогена *RAS* (*MRAS*), являющегося таргетным геном для микроРНК-135, связанной с риском развития депрессии [21]. Известно, что данная микроРНК (*miR-135*) участвует в нейрогенезе и ее эффект опосредован уровнем физической активности [21]. Кроме того, изменение в уровне данной микроРНК коррелирует со стресс-индуцированными фенотипами [22]. Несмотря на малочисленные исследования гена *MRAS* в отношении особенностей поведения, к настоящему времени опубликована одна работа, в которой нокаутные животные по гену *MRAS* демонстрировали излишнюю тревожность (эндофенотип депрессивных расстройств) по сравнению с мышами дикого типа [23]. Таким образом, логичным представляется выявление ассоциации полиморфного варианта, расположенного в таргетном для микроРНК-135 регионе гена *MRAS*, с вариациями в уровне негативной эмоциональной симптоматики. Кроме того, необходимо отметить, что различия в уровне депрессивности в зависимости от генотипа полиморфного варианта rs9818870 в гене *MRAS* были обнаружены только в случае преждевременного рождения (то есть длительности пренатального развития менее 36 недель). Из литературных данных известно, что преждевременное рождение, коррелирующее со снижением длительности периода пренатального развития, является одним из ключевых факторов, влияющих как на эмоциональное состояние матери и других членов семьи, так и на проявление поведенческих проблем у ребенка в дальнейшем [24]. Кроме того, показана корреляция между преждевременным рождением (снижением веса при рождении) и увеличением уровня гормона стресса – кортизола – и повышением тревожности и депрессивности [24]. Исходя из вышеуказанных данных, можно предположить наличие определенного механизма эпигенетической регуляции, запускаемого под действием укорочения периода пренаталь-

ного развития и связанного с регуляцией экспрессии генов под действием микроРНК-135, лежащей в основе манифестации эмоциональных проблем в дальнейшем в онтогенезе.

Наиболее изучаемой на протяжении последних десятилетий в отношении депрессивных и поведенческих расстройств является серотонинергическая система мозга, включающая переносчик и рецепторы серотонина и ферменты его синтеза и деградации. Несмотря на то, что большое количество исследователей свидетельствуют о важной роли полиморфного варианта промоторного региона гена – переносчика серотонина (5-HTTLPR) [1, 10], нами не было обнаружено эффекта ген-средовых взаимодействий в уровне депрессивности, включающих этот локус. Тем не менее, нами был выявлен значимый эффект наличия серьезных хронических заболеваний на ассоциацию варианта rs7322347 в гене рецептора 2A серотонина (*HTR2A*) с уровнем депрессивности. Причем больший уровень депрессивности отмечается у носителей мажорного генотипа T/T локуса rs7322347 при наличии серьезных хронических заболеваний по сравнению с носителями того же генотипа, но без сопутствующей серьезной патологии. Ранее при проведении статистического анализа на меньшей по размеру выборке [25] данная ассоциация не прошла поправку на множественность сравнений, указывая, таким образом, на важность использования больших по объему выборок при проведении такого рода исследований. В литературе мало опубликованных данных в отношении данного локуса, который ранее был ассоциирован с повышенным риском суицидального поведения при наличии физического насилия в детстве. Тем не менее, метаанализы указывают на важную роль гена *HTR2A* в формировании депрессии и фармакотерапии при данном заболевании [26].

В последнее время в мировой науке большой интерес представ-

ляет изучение вовлеченности генов воспалительного ответа (провоспалительных цитокинов) в развитии депрессии и аффективных расстройств. В частности, российскими коллегами была изучена роль вариантов генов медиаторов воспаления (интерлейкина  $1\beta$  (*IL1B*) и фактора некроза опухолей (*TNF- $\alpha$* )) у индивидов с клиническим диагнозом депрессии [27], однако без учета влияния средовых факторов. В нашем исследовании была впервые показана вовлеченность гена *IL1B* в вариацию уровня депрессивности в российской популяции с учетом никотиновой зависимости. В частности, наибольший уровень депрессивности характерен для лиц с никотиновой зависимостью – носителей мажорного генотипа rs16944\*G/G в гене *IL1B* по сравнению с носителями минорного аллеля rs16944\*A. Зарубежных исследований, изучающих роль гена интерлейкина 1B при эмоциональных нарушениях и риске развития депрессии, немного. В частности, была показана дифференциальная активность структур головного моз-

га у лиц с биполярным расстройством в зависимости от варианта гена *IL1B* [28]. Другая работа зарубежных коллег продемонстрировала модулирующий эффект неблагоприятной обстановки в детском возрасте и постоянного стресса на ассоциацию вариантов гена *IL1B* с депрессивными симптомами и тревожностью впоследствии [29], что также подтверждает необходимость учета средовых факторов при проведении такого рода исследований. Необходимо отметить, что значимые различия в уровне депрессивности в нашем исследовании наблюдались только у индивидов-носителей мажорного генотипа локуса rs16944 в гене *IL1B* между лицами с никотиновой зависимостью и без таковой. В литературе также отмечается совместный негативный эффект взаимного действия никотина и повышенного уровня провоспалительных интерлейкинов на ускоренное старение мозга и связанный с этим процессом повышенный риск манифестации депрессии [30].

Таким образом, в ходе настоящего исследования было выявлено несколько моделей ген-средовых взаимодействий, детерминирующих индивидуальные вариации в уровне депрессивности, включающие варианты генов окситоцинергической и серотонинергической систем, а также генов, участвующих в регуляции экспрессии под действием микроРНК, и системы медиаторов воспаления. Полученные нами данные подтверждают важную модулирующую роль средовых факторов (особенностей детско-родительских отношений, пре- и постнатального развития) в формировании генетической предрасположенности к манифестации уровня депрессивности.

## Литература

1. Ю.Д. Давыдова, Р.Ф. Еникеева, А.В. Казанцева, Р.Н. Мустафин, А.Р. Романова, С.Б. Малых, Э.К. Хуснутдинова  
*Вавиловский журнал генетики и селекции*, 2019, 23(4), 465. DOI: 10.18699/VJ19.515.
2. K.S. Kendler, M. Gatz, C.O. Gardner, N.L. Pedersen  
*Am. J. Psychiatry*, 2006, 163(1), 109. DOI: 10.1176/appi.ajp.163.1.109.
3. А.В. Казанцева, Ю.Ю. Кутлумбетова, С.Б. Малых, М.М. Лобаскова, Э.К. Хуснутдинова  
*Генетика*, 2014, 50(3), 341. DOI: 10.7868/S0016675814030047.
4. I.D. Neumann, R. Landgraf  
*Trends Neurosci.*, 2012, 35(11), 649. DOI: 10.1016/j.tins.2012.08.004.
5. Р.Н. Мустафин, А.В. Казанцева, Р.Ф. Еникеева, Ю.Д. Давыдова, А.С. Карунас, С.Б. Малых, Э.К. Хуснутдинова  
*Генетика*, 2019, 55(9), 1. DOI: 10.1134/S0016675819090091.
6. M. Grubor, M. Zivkovic, M. Sagud, M. Nikolac Perkovic, A. Mihaljevic-Peles, N. Pivac, D. Muck-Seler, D. Svob Strac  
*Int. J. Mol. Sci.*, 2020, 21(7), 2345. DOI: 10.3390/ijms21072345.
7. B. Roy, M. Dunbar, R.C. Shelton, Y. Dwivedi  
*Neuropsychopharmacol.*, 2017, 42(4), 864. DOI: 10.1038/npp.2016.175.
8. O. Issler, S. Haramati, E.D. Paul, H. Maeno, I. Navon, R. Zwang, S. Gil, H.S. Mayberg, B.W. Dunlop, A. Menke, R. Awatramani, E.B. Binder, E.S. Deneris, C.A. Lowry, A. Chen  
*Neuron*, 2014, 83(2), 344. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.05.042.
9. H. Mbarek, Y. Milaneschi J.J. Hottenga, L. Ligthart, E.J.C. de Geus, E.A. Ehli, G. Willemsen, G.E. Davies, J.H. Smit, D.I. Boomsma, B.W.J.H. Penninx  
*Hum. Genet.*, 2017, 20(4), 267. DOI: 10.1017/thg.2017.30.
10. Ю.Д. Давыдова, А.В. Казанцева, Р.Ф. Еникеева, Р.Н. Мустафин, М.М. Лобаскова, С.Б. Малых, И.Р. Гильязова, Э.К. Хуснутдинова  
*Генетика*, 2020, 56(9), 1087. DOI: 10.31857/S0016675820090052.
11. R. Gulevich, R. Kozhemyakina, S. Shikhevich, M. Konoshenko, Y. Herbeck  
*Physiol. Behav.*, 2019, 199, 210. DOI: 10.1016/j.physbeh.2018.11.030.
12. M. Schmidt, K. Braun, C. Brandwein, A.C. Rossetti, S. Guara Ciurana, M.A. Riva, M. Deuschle, J. Bock, P. Gass, N. Gröger  
*Behav. Brain Res.*, 2018, 353, 1. DOI: 10.1016/j.bbr.2018.06.027.
13. S. Madlon-Kay, M.J. Montague, L.J.N. Brent, S. Ellis, B. Zhong, N. Snyder-Mackler, J.E. Horvath, J.H.P. Skene, M.L. Platt  
*Am. J. Primatol.*, 2018, 80(10), e22873. DOI: 10.1002/ajp.22873.
14. M.S. Parris, M.F. Grunebaum, H.C. Galfalvy, A. Andronikashvili, A.K. Burke, H. Yin, E. Min, Y.Y. Huang, J.J. Mann  
*J. Affect. Disord.*, 2018, 238, 62. DOI: 10.1016/j.jad.2018.05.022.
15. R.E. Watts  
*Revista de Psicoterapia*, 2015, 26(102), 81.
16. J. Härkönen  
*Eur. Sociol. Rev.*, 2014, 30, 166. DOI: 1093/esr/jct027.
17. A.L. Teh, H. Pan, L. Chen, M.-L. Ong, S. Dogra, J. Wong, J.L. MacIsaac, S.M. Mah, L.M. McEwen, S.-M. Saw, K.M. Godfrey, Y.-S. Chong, K. Kwek, C.-K. Kwoh, S.-E. Soh, M.F.F. Chong, S. Barton, N. Karnani, C.Y. Cheong, J.P. Buschdorf, W. Stöckel, M.S. Kobor, M.J. Meaney, P.D. Gluckman, J.D. Holbrook  
*Genome Res.*, 2014, 24, 1064. DOI: 10.1101/gr.171439.113.
18. S. Qu, Y. Zhong, R. Shang, X. Zhang, W. Song, J. Kjems, H. Li  
*RNA Biol.*, 2017, 14, 992. DOI: 10.1080/15476286.2016.1220473.

19. Y. Zhang, L. Du, Y. Bai, B. Han, C. He, L. Gong, R. Huang, L. Shen, J. Chao, P. Liu, H. Zhang, H. Zhang, L. Gu, J. Li, G. Hu, C. Xie, Z. Zhang, H. Yao  
*Mol. Psychiatry*, 2020, 25(6), 1175. DOI: 10.1038/s41380-018-0285-0.
20. S. Li, E. Kim, E.M. Wong, J.E. Joo, T.L. Nguyen, J. Stone, Y.M. Song, L.B. Flander, R. Saffery, G.G. Giles, M.C. Southey, J. Sung, J.L. Hopper  
*Sci. Rep.*, 2017, 7(1), 8463. DOI: 10.1038/s41598-017-08595-6.
21. C.P. Murphy, N. Singewald  
*Curr. Top Behav. Neurosci.*, 2019, 42, 185. DOI: 10.1007/7854\_2019\_109.
22. S.E. Sillivan, S. Jamieson, L. de Nijs, M. Jones, C. Snijders, T. Klengel, N.F. Joseph, J. Krauskopf, J. Kleinjans, C.H. Vinkers, M.P.M. Boks, E. Geuze, E. Vermetten, S. Berretta, K.J. Ressler, B.P.F. Rutten, G. Rumbaugh, C.A. Miller  
*Mol. Psychiatry*, 2020, 25(5), 965. DOI: 10.1038/s41380-019-0432-2.
23. A. Ehrhardt, B. Wang, M.J. Leung, J.W. Schrader  
*BMC Neurosci.*, 2015, 16, 68. DOI: 10.1186/s12868-015-0209-8.
24. S. Gentile  
*Neuroscience*, 2017, 342, 154. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.09.001.
25. A. Kazantseva, Yu. Davydova, R. Enikeeva, M. Lobaskova, R. Mustafin, S. Malykh, Z. Takhirova, E. Khusnutdinova  
*Heliyon*, 2020, 6(10), e05240. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e05240.
26. Y.S. Wan, X.J. Zhai, H.A. Tan, Y.S. Ai, L.B. Zhao  
*Pharmacogenomics J.*, 2021, 21, 200. DOI: 10.1038/s41397-020-00197-2.
27. Т.В. Лежейко, А.В. Андриященко, Г.И. Коровайцева, Н.В. Кондратьев, М.В. Габаева, Е.В. Крикова, В.Е. Голубет  
*Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2018, 118(3), 89. DOI: 10.17116/jnevro20181183189-93.
28. D.O. Shonibare, R. Patel, A.H. Islam, A.W.S. Metcalfe, L. Fiksenbaum, J.L. Kennedy, N. Freeman, B.J. MacIntosh, B.I. Goldstein  
*J. Psychiatr. Res.*, 2020, 122, 33. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.12.018.
29. R.J. McQuaid, R.L. Gabrys, O.A. McInnis, H. Anisman, K. Matheson  
*Front. Psychiatry*, 2019, 10, 151. DOI: 10.3389/fpsyt.2019.00151.
30. C.R. Schubert, M.E. Fischer, A.A. Pinto, Y. Chen, B.E.K. Klein, R. Klein, M.Y. Tsai, T.S. Tweed, K.J. Cruickshanks  
*J. Am. Geriatr. Soc.*, 2019, 67(8), 1610. DOI: 10.1111/jgs.15886.

English

## The Role of Environmental and Genetic Factors in Individual Variance in Depression Level

**Sergey B. Malykh**

RAE Academician, Professor,  
Psychological Institute, RAE  
9/4 Mokhovaya Str., Moscow, 125009, Russia  
malykhsb@mail.ru

**Yuliya D. Davydova**

Institute of Biochemistry and Genetics, UFRC RAS  
71E Oktyabr Ave., Ufa, 450054, Russia  
Julia.dmitrievna@list.ru

**Marina M. Lobaskova**

Psychological Institute, RAE  
9/4 Mokhovaya Str., Moscow, 125009, Russia  
lobaskovamm@mail.ru

**Anastasiya V. Kazantseva**

Institute of Biochemistry and Genetics, UFRC RAS  
71E Oktyabr Ave., Ufa, 450054, Russia  
kazantsa@mail.ru

**Renata F. Enikeeva**

Institute of Biochemistry and Genetics, UFRC RAS  
71E Oktyabr Ave., Ufa, 450054, Russia  
enikeevarf@gmail.com

**Elza K. Khusnutdinova**

RAE Corresponding Member, AS RB Academician, Professor,  
Institute of Biochemistry and Genetics, UFRC RAS  
71E Oktyabr Ave., Ufa, 450054, Russia  
elzakh@mail.ru

### Abstract

The mechanisms underlying individual liability to developing depressive disorders are complex, which are caused by interaction between environmental and genetic factors. Multiple studies examining the nature of depressive behavior suggest the possible involvement of gene variants of neurotransmitter and hypothalamic-pituitary-adrenal systems, inflammatory genes, and genes involved in the regulation of expression at the microRNA level. Assuming the necessity to use the interdisciplinary approach for the study of complex traits, the present study aimed to search for the key molecular-genetic and sociodemographic markers of individual variance in depression level in 1,067 mentally healthy individuals aged 18–25 years considering gender and ethnicity as covariates. Genotyping of 25 polymorphisms in 18 candidate genes revealed gene-environment interaction models (*OXTR* rs237911, rs7632287\* birth order; *MRAS* rs9818870\* length of prenatal development; *HTR2A* rs7322347\* presence of chronic diseases; *IL1B* rs16944\* smoking), which determining individual differences in depression level. The data obtained confirm a significant modulating role of environmental factors (child-parent relationship, specificity of pre – and postnatal development) in genetic liability to individual depression level.

**Keywords:** depression level, gene-environment interactions, child-parent relationship, family income, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, microRNA, association analysis.

\* The work was financially supported by RFBR (project 17-29-02195).



Images & Tables

Table 1. Characteristics of examined single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the candidate genes

N <sub>e</sub>	System	Gene	SNP	P <sub>HWE</sub> *
1	Monoaminergic systems (serotonergic and dopaminergic)	SLC6A4	5-HTTLPR	0.53
2			rs1042173	0.80
3		DRD4	rs1800955	0.10
4		MAOB	rs6651806	0.44
5	Hypothalamic-pituitary-adrenal system	AVPR1A	rs1042615	0.22
6			rs3803107	0.46
7		AVPR1B	rs33911258	0.48
8			rs28632197	0.19
9		OXTR	rs53576	0.47
10			rs237911	0.37
11			rs7632287	0.21
12			rs2254298	0.72
13			rs2228485	0.27
14			rs13316193	<0.01
15	System of proinflammatory cytokines	CRP	rs3093077	0.53
16		IL1B	rs16944	0.09
17		TNF	rs1041981	0.14
18	MicroRNA genes	MIR124	rs531564	0.23
19		MIR135	rs10459194	0.94
20		MIR2113	rs10457441	0.57
21	MicroRNA target genes	MRAS	rs9818870	0.44
22		HTR1B	rs13212041	0.17
23		HTR2A	rs7322347	0.07
24	GWAS** genes	FYN	rs2148710	0.89
25		PCLO	rs2715157	1.00

\*P<sub>HWE</sub> – P-value for the Hardy – Weinberg equilibrium test.

\*\*GWAS – data obtained from the published Genome-Wide Association Studies.

Table 2. The sample structure according to examined socio-demographic parameters, mean depression score and Mann – Whitney U-test on depression score

Parameter	%*	Mean score ± SD**	Mann – Whitney test (p)***
Sex			
Men	18.93	7.23±6.62	<b>0.019</b>
Women	81.07	8.63±6.98	
Ethnicity			
Russians	36.11	8.78±7.71	0.814
Tatars	22.63	6.61±5.60	<b>0.001</b>
Udmurts	35.00	8.55±6.36	0.134
Others (mixed ethnicity)	6.26	11.54±8.38	0.014
Residence			
Urban	52.81	8.28±7.53	0.589
Rural	47.19	8.03±6.02	
Order of birth			
1	58.91	8.32±7.01	0.976
2	31.30	8.69±6.65	0.123
>3	9.79	6.50±6.44	<b>0.017</b>
Number of children in family			
1	20.87	10.17±8.20	<b>0.017</b>
2	48.47	7.41±6.01	0.116
>3	30.66	7.88±6.69	0.685

Parameter	%*	Mean score ± SD**	Mann - Whitney test (p)***
Family income			
lower than average	12.52	9.38±8.41	0.379
average	80.74	7.99±6.59	0.322
higher than average	6.74	8.09±5.64	0.689
Rearing in full family			
yes	81.86	8.18±6.78	0.974
no	18.14	8.37±7.06	
Maltreatment			
yes	13.00	10.58±8.00	<b>0.004</b>
no	87.00	7.70±6.74	
Bilingual			
yes	52.33	7.16±5.61	0.498
no	47.67	8.25±7.48	
Chronic disease			
yes	27.61	9.27±7.68	<b>0.033</b>
no	72.39	7.64±6.64	
Smoking			
yes	6.74	9.22±8.37	0.796
previously	9.31	10.39±8.42	0.064
no	83.95	7.93±6.49	0.096
Maternal care			
high	72.55	7.26±6.10	<b>&lt;0.001</b>
low	27.45	11.48±9.01	
Maternal protection			
high	57.95	9.39±7.75	<b>0.002</b>
low	42.05	7.06±6.28	
Paternal care			
high	53.13	7.41±6.42	<b>0.010</b>
low	46.87	9.60±7.87	
Paternal protection			
high	45.27	8.89±8.23	0.854
low	54.73	7.95±6.15	

\*Percent of examined individuals (N=1,067 pers.).

\*\*Mean depression level ± standard deviation.

\*\*\*Mann - Whitney U-test (p-value) was performed to detect significant variance in BD-measured depression level among the groups. Dummy variables were formed in the case of a number of categorical variables higher than 2. Statistically significant P-values are marked in bold.

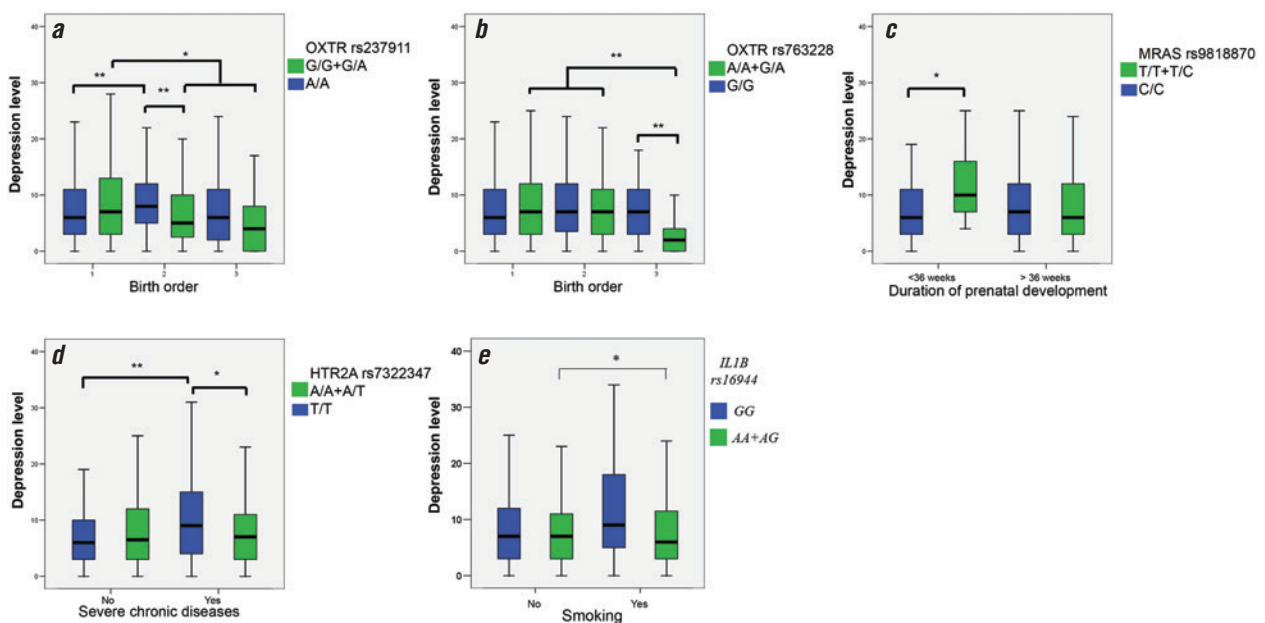


Fig. 1. Multiple linear regression analysis demonstrating a modulating effect of gene-environment interactions: OXTR rs237911\* birth order (a), OXTR rs763228\* birth order (b), MRAS rs9818870\* duration of prenatal development (c), HTR2A rs7322347\* severe chronic diseases (d), and IL1B rs16944\* nicotine smoking (e), on individual differences in depression level. Means of depression level differing by genotypes and standard deviation of means are shown on chart. Brackets represent the groups of comparison in Mann - Whitney U-test; \*P<0.05; \*\*P<0.005.

## References

1. Yu.D. Davydova, R.F. Enikeeva, A.V. Kazantseva, R.N. Mustafin, A.R. Romanova, S.B. Malykh, E.K. Khusnutdinova  
*Vavilov Journal of Genetics and Breeding*, 2019, 23(4), 465.  
DOI: 10.18699/VJ19.515.
2. K.S. Kendler, M. Gatz, C.O. Gardner, N.L. Pedersen  
*Am. J. Psychiatry*, 2006, 163(1), 109.  
DOI: 10.1176/appi.ajp.163.1.109.
3. A.V. Kazantseva, E.K. Khusnutdinova, Y.Y. Kutlumbetova, S.B. Malykh, M.M. Lobaskova  
*Rus. J. Genetics*, 2014, 50(3), 298.  
DOI: 10.1134/S1022795414030041.
4. I.D. Neumann, R. Landgraf  
*Trends Neurosci*, 2012, 35(11), 649.  
DOI: 10.1016/j.tins.2012.08.004.
5. R.N. Mustafin, E.K. Khusnutdinova, A.V. Kazantseva, R.F. Enikeeva, Y.D. Davydova, A.S. Karunas, S.B. Malykh  
*Rus. J. Genetics*, 2019, 55(9), 1051.  
DOI: 10.1134/S1022795419090096.
6. M. Grubor, M. Zivkovic, M. Sagud, M. Nikolac Perkovic, A. Mihaljevic-Peles, N. Pivac, D. Muck-Seler, D. Svob Strac  
*Int. J. Mol. Sci.*, 2020, 21(7), 2345. DOI: 10.3390/ijms21072345.
7. B. Roy, M. Dunbar, R.C. Shelton, Y. Dwivedi  
*Neuropsychopharmacol.*, 2017, 42(4), 864.  
DOI: 10.1038/npp.2016.175.
8. O. Issler, S. Haramati, E.D. Paul, H. Maeno, I. Navon, R. Zwang, S. Gil, H.S. Mayberg, B.W. Dunlop, A. Menke, R. Awatramani, E.B. Binder, E.S. Deneris, C.A. Lowry, A. Chen  
*Neuron*, 2014, 83(2), 344. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.05.042.
9. H. Mbarek, Y., Milanesechi J.J. Hottenga, L. Ligthart, E.J.C. de Geus, E.A. Ehli, G. Willemsen, G.E. Davies, J.H. Smit, D.I. Boomsma, B.W.J.H. Penninx  
*Hum. Genet.*, 2017, 20(4), 267. DOI: 10.1017/thg.2017.30.
10. Yu.D. Davydova, A.V. Kazantseva, R.F. Enikeeva, R.N. Mustafin, R.F. Enikeeva, M.M. Lobaskova, S.B. Malykh, I.R. Gilyazova, E.K. Khusnutdinova  
*Rus. J. Genetics*, 2020, 56(9), 1129.  
DOI: 10.1134/S1022795420090057.
11. R. Gulevich, R. Kozhemyakina, S. Shikhevich, M. Konoshenko, Y. Herbeck  
*Physiol. Behav.*, 2019, 199, 210.  
DOI: 10.1016/j.physbeh.2018.11.030.
12. M. Schmidt, K. Braun, C. Brandwein, A.C. Rossetti, S. Guara Ciurana, M.A. Riva, M. Deuschle, J. Bock, P. Gass, N. Gröger  
*Behav. Brain Res.*, 2018, 353, 1. DOI: 10.1016/j.bbr.2018.06.027.
13. S. Madlon-Kay, M.J. Montague, L.J.N. Brent, S. Ellis, B. Zhong, N. Snyder-Mackler, J.E. Horvath, J.H.P. Skene, M.L. Platt  
*Am. J. Primatol.*, 2018, 80(10), e22873. DOI: 10.1002/ajp.22873.
14. M.S. Parris, M.F. Grunebaum, H.C. Galfalvy, A. Andronikashvili, A.K. Burke, H. Yin, E. Min, Y.Y. Huang, J.J. Mann  
*J. Affect. Disord.*, 2018, 238, 62. DOI: 10.1016/j.jad.2018.05.022.
15. R.E. Watts  
*Revista de Psicoterapia*, 2015, 26(102), 81.
16. J. Härkönen  
*Eur. Sociol. Rev.*, 2014, 30, 166. DOI: 1093/esr/jct027.
17. A.L. Teh, H. Pan, L. Chen, M.-L. Ong, S. Dogra, J. Wong., J.L. MacIsaac, S.M. Mah, L.M. McEwen, S.-M. Saw, K.M. Godfrey, Y.-S. Chong, K. Kwek, C.-K. Kwoh, S.-E. Soh, M.F.F. Chong, S. Barton, N. Karnani, C.Y. Cheong, J.P. Buschdorf, W. Stünkel, M.S. Kobor, M.J. Meaney, P.D. Gluckman, J.D. Holbrook  
*Genome Res.*, 2014, 24, 1064. DOI: 10.1101/gr.171439.113.
18. S. Qu, Y. Zhong, R. Shang, X. Zhang, W. Song, J. Kjems, H. Li  
*RNA Biol.*, 2017, 14, 992. DOI: 10.1080/15476286.2016.1220473.
19. Y. Zhang, L. Du, Y. Bai, B. Han, C. He, L. Gong, R. Huang, L. Shen, J. Chao, P. Liu, H. Zhang, H. Zhang, L. Gu, J. Li, G. Hu, C. Xie, Z. Zhang, H. Yao  
*Mol. Psychiatry*, 2020, 25(6), 1175. DOI: 10.1038/s41380-018-0285-0.
20. S. Li, E. Kim, E.M. Wong, J.E. Joo, T.L. Nguyen, J. Stone, Y.M. Song, L.B. Flander, R. Saffery, G.G. Giles, M.C. Southey, J. Sung, J.L. Hopper  
*Sci. Rep.*, 2017, 7(1), 8463. DOI: 10.1038/s41598-017-08595-6.
21. C.P. Murphy, N. Singewald  
*Curr. Top Behav. Neurosci.*, 2019, 42, 185.  
DOI: 10.1007/7854\_2019\_109.
22. S.E. Sillivan, S. Jamieson, L. de Nijs, M. Jones, C. Snijders, T. Klengel, N.F. Joseph, J. Krauskopf, J. Kleinjans, C.H. Vinkers, M.P.M. Boks, E. Geuze, E. Vermetten, S. Berretta, K.J. Ressler, B.P.F. Rutten, G. Rumbaugh, C.A. Miller  
*Mol. Psychiatry*, 2020, 25(5), 965. DOI: 10.1038/s41380-019-0432-2.
23. A. Ehrhardt, B. Wang, M.J. Leung, J.W. Schrader  
*BMC Neurosci.*, 2015, 16, 68. DOI: 10.1186/s12868-015-0209-8.
24. S. Gentile  
*Neuroscience*, 2017, 342, 154.  
DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.09.001.
25. A. Kazantseva, Yu. Davydova, R. Enikeeva, M. Lobaskova, R. Mustafin, S. Malykh, Z. Takhirova, E. Khusnutdinova  
*Heliyon*, 2020, 6(10), e05240. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e05240.
26. Y.S. Wan, X.J. Zhai, H.A. Tan, Y.S. Ai, L.B. Zhao  
*Pharmacogenomics J.*, 2021, 21, 200.  
DOI: 10.1038/s41397-020-00197-2.
27. T.V. Lezheiko, A.V. Andryushchenko, G.I. Korovaitseva, N.V. Kondratiev, M.V. Gabaeva, E.V. Krikova, V.E. Golimbet  
*Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova [S.S. Korsakov J. Neurol. Psychiat.]*, 2018, 118(3), 89 (in Russian).  
DOI: 10.17116/jnevro20181183189-93.
28. D.O. Shonibare, R. Patel, A.H. Islam, A.W.S. Metcalfe, L. Fiksenbaum, J.L. Kennedy, N. Freeman, B.J. MacIntosh, B.I. Goldstein  
*J. Psychiatr. Res.*, 2020, 122, 33. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.12.018.
29. R.J. McQuaid, R.L. Gabrys, O.A. McInnis, H. Anisman, K. Matheson  
*Front. Psychiatry*, 2019, 10, 151. DOI: 10.3389/fpsyt.2019.00151.
30. C.R. Schubert, M.E. Fischer, A.A. Pinto, Y. Chen, B.E.K. Klein, R. Klein, M.Y. Tsai, T.S. Tweed, K.J. Cruickshanks  
*J. Am. Geriatr. Soc.*, 2019, 67(8), 1610. DOI: 10.1111/jgs.15886.

# Психологические, социальные и средовые ресурсы здоровья учащихся разных ступеней образования в современной России

Л.А. Цветкова, Т.В. Анисимова

В социогуманитарных науках идет процесс составления исчерпывающего перечня доменов изучения здоровья и смежных с ним понятий благополучия и качества жизни человека. Цель статьи – определить характер влияния инвариантных и вариативных психологических и социальных характеристик на психическое и физическое здоровье учащихся подростков и молодежи. В исследовании учтена ситуация с пандемией, с вынужденными карантинными мерами и дистанционным форматом обучения. Сбор данных проводился в 2019, 2020 годах. Исследование позволило показать, что протективные факторы в отношении психологического благополучия учащихся локализованы на разных уровнях: средовом, социально-психологическом и внутриличностном.

**Ключевые слова:** здоровье, психологическое благополучие, жизнестойкость, ресурсы, методический комплекс.

\* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №17-29-02438).

## Введение

В настоящее время интенсивные исследования в социогуманитарных областях знания всё чаще ориентированы на поиск и создание исчерпывающего перечня доменов изучения здоровья и смежных с ним понятий благополучия и качества жизни человека. Как правило, акцент делается на применении междисциплинарных методических подходов к изучению концепта здоровья с позиций общественного здоровья, психологии и социологии здоровья, а также медицины. Такая методологическая база предоставляет возможность для психологов развивать интегративные исследования. Цель нашего трехгодичного проекта в целом – рассмотреть характер влияния инвариантных и вариативных психологических и социальных характеристик на психическое и физическое здоровье учащихся подростков и молодежи.

Многомерность объекта исследования определила два этапа реализации проекта. По итогам первого этапа проекта построена интегральная разноуровневая ресурсная модель здоровья учащейся молодежи, операционализованы основные домены изучения здоровья и благополучия. На рисунке 1 изображено графическое представление модели. Модель подробно была представлена и описана нами ранее [1].

Теоретической рамкой нашего подхода стало рассмотрение здоровья с позиций: холистической трактовки, уровнево-

сти, сочетания объективных и субъективных показателей, негативных и позитивных критериев здоровья [2, 3].

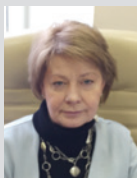
Второй этап проекта методически и организационно реализован как многомерное и масштабное исследование. Оно выполнялось в течение 2019 и 2020 гг. и включало в себя комбинацию:

- разных исследовательских дизайнов (кросс-секционного и лонгитюдного);
- разных источников данных;
- разных уровней анализа.

Важно подчеркнуть, что такая практика проведения исследований пока не стала широко распространенной и в современных исследовательских проектах психологов встречается не часто. В исследовании участвовали подростки и молодежь, а также осуществлялась внешняя оценка, которую выполняли представители образовательных учреждений (классные руководители, социальные педагоги и др.).



**ЦВЕТКОВА**  
Лариса Александровна  
vice-президент РАО,  
профессор, Российский  
государственный  
педагогический университет  
им. А.И. Герцена, РАО



**АНИСИМОВА**  
Татьяна Викторовна  
Российский государственный  
педагогический университет  
им. А.И. Герцена, РАО

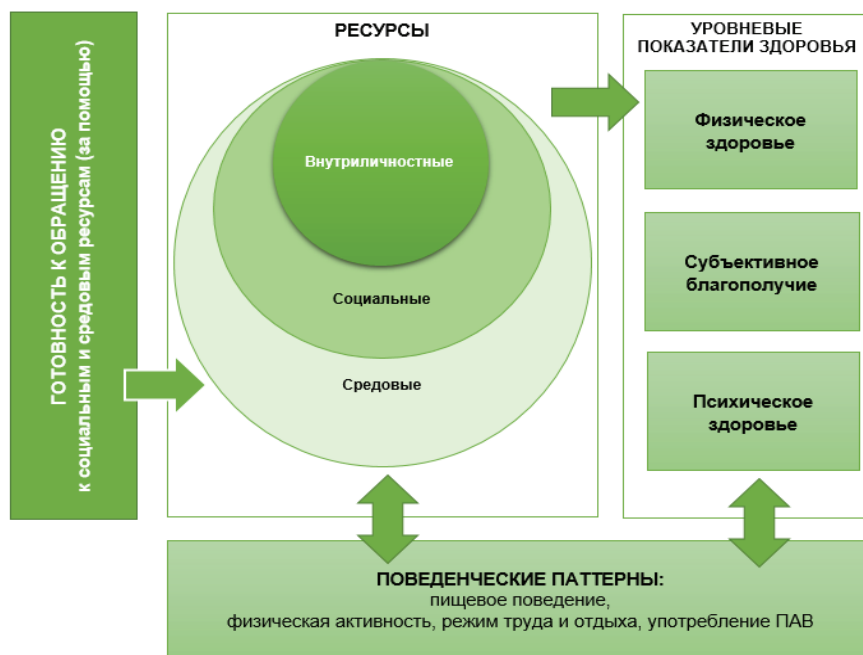


Рис. 1. Разноуровневая ресурсная модель здоровья учащейся молодежи.

## Организация исследования

Первая волна сбора данных была реализована весной 2019, вторая – в мае-июне 2020 г. Сбор данных проводился в трех регионах Российской Федерации: Северо-Западный (г. Санкт-Петербург), Сибирский (г. Новосибирск), Дальневосточный (г. Петропавловск-Камчатский). В выборку включались учащиеся 9–11 классов общеобразовательных школ (соответственно для целей лонгитюда выборку 2020 г. составили только учащиеся 10–11 классов), студенты 1–3 курсов обучения средних специальных учебных заведений (сузов), а также студенты 1–3 курсов обучения вузов.

Вторая волна сбора данных пришлось на период карантина по коронавирусной инфекции и дистанционного обучения во всех регионах весной 2020 г., что дало возможность собрать уникальную информацию об изменениях значимых показателей здоровья в этих условиях.

Характеристики выборки первой волны (сбор данных – май 2019 г.): размер – 1 721 обучающихся, возраст (лет): *Mean* – 18.26, *Median* – 18.00, *SD* – 2.58. Вторую волну (сбор дан-

ных – май-июнь 2020 г.) составили: 1 900 обучающихся, возраст (лет): *Mean* – 20.7, *Median* – 20.00, *SD* – 3.38.

При организации и проведении исследования мы исходили из следующих существенных методических оснований реализации проспективных (или лонгитюдных) исследований молодежи вообще и данного проекта в частности:

1. Временные аспекты исследования. Временные ограничения есть всегда. Временные рамки заполнения анкет учащимися связаны с их возрастными возможностями, а также организационными характеристиками (как правило, время заполнения не должно превышать 45 минут, один урок), что необходимо учитывать, и это было учтено при составлении методического инструментария.

2. Анонимизация. Очевидно, что обеспечение анонимного дизайна исследования при необходимости сопоставления данных по ключевым показателям предполагает ограничения. Таким образом, мы использовали конфиденциальный исследовательский дизайн. Каждому учащемуся был присвоен уникальный идентификационный код. Индивидуальный код позволил соотнести данные первого и второго этапов исследования, чтобы оценить динамику в показателях здоровья и благополучия учащихся, а также выявить наиболее важные факторы, на нее влияющие.

3. Соблюдение этических норм. В последнее время всё более утверждаются нормы проведения исследований с участием людей только после получения одобрения Этического комитета [4]. Проект получил одобрение Этического комитета и таким образом соблюдена этическая процедура реализации исследований, обеспечена потенциальная возможность публикации данных в высокорейтинговых журналах.

4. Сопоставление данных с учетом внешней оценки. В нашем случае собран и анализировался большой массив дан-



ных, объединяющий не только все регионы и типы образовательных учреждений, но и сопоставление внешней оценки на каждого учащегося, а также волны исследования.

Методический комплекс исследования представлен несколькими доменами. Теоретическое обоснование конструирования комплекса описано ранее в рамках первого этапа проекта [1] и представлено на *рисунке 1*.

В домен «ресурсы» вошли:

- безопасность (авторские шкалы);
- школьный климат (концепция и инструмент измерения Д.А. Александрова и др. [5], авторские шкалы);
- финансовые, временные, внешкольная занятость (авторские шкалы);
- самооценка экранного времени (шкалы ESPAD – the European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs);
- родительский мониторинг [6];
- социальная поддержка (многомерная шкала восприятия социальной поддержки – MSPSS, Д. Зимет; адаптации: В.М. Ялтонский, Н.А. Сирота);
- жизнестойкость (бланк скрининговой версии Е.Н. Осина);
- просоциальная направленность (методика оценки просоциальных тенденций G. Carlo, G. Randall и В.А. Randall; адаптация Н.В. Кухтовой);
- цель в жизни (субшкала шкалы психологического благополучия К. Риф; адаптация Н.Н. Лепешинского) [7];

Домен «поведенческие паттерны» содержит:

- употребление ПАВ (Шкалы из ESPAD – the European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs);
- физическая активность [8];
- пищевое поведение, сон, академическое поведение (авторские шкалы, шкалы И.Н. Гурвича [9]).

Домен «готовность обращения к ресурсам» включает:

- социальная нормативность (адаптировано: Icek Ajzen, “Constructing a Theory of Planned Behavior Questionnaire” [10]);
- намерение (адаптировано: “The General Help Seeking Questionnaire” [11]);
- опыт (авторские шкалы).

В лонгитюдной части исследования приняли участие 273 учащихся. На основании сопоставления информации о конкретных участниках в двух временных точках, между которыми прошел год, началась пандемия COVID-19 (то есть произошло существенное стрессовое событие, имеющее различные психологические проявления [12]), нам удалось рассмотреть, как менялись значимые переменные, а именно: показатели здоровья и те разноуровневые переменные, которые являются важными его предикторами.

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты лонгитюдного исследования 2019–2020 гг. ( $n=273$  чел.) получены измерением вариативности-инвариантности переменных на индивидуальном уровне (Wilcoxon Signed Ranks Test). За год показатели физического здоровья и такие показатели психического здоровья, как депрессия и

тревога, значимо не изменились у молодых людей, принимавших участие в исследовании; то есть эти показатели оказались достаточно устойчивыми во времени. Наиболее лабильным оказался показатель психологического благополучия, измеряемый с помощью шкалы The Mental Health Continuum Short Form (MHC-SF; С. Keyes, русскоязычная версия Е.Н. Осина [13]). Если говорить о факториальных переменных, которые являются предикторами здоровья, картина следующая: достаточно устойчивы во времени воспринимаемая социальная поддержка со стороны семьи и отношение молодежи к учебному заведению. Вариативные переменные – воспринимаемая поддержка со стороны друзей и романтического партнера, то есть они значимо менялись в этих двух временных точках.

Важной задачей нашего исследования являлось изучение того, какие факторы существенны для прогнозирования показателей здоровья во временной перспективе. Для оценки данных взаимосвязей применялись одномерный дисперсионный анализ с повторным измерением (MANOVA) или общие линейные модели для повторных измерений (General Linear Model Repeated Measures). Для построения использовался широкий круг переменных, локализованных на разных уровнях функционирования человека в соответствии с теоретической моделью (индивидуально-психологическом, социально-психологическом, социальном уровнях).

Контекст жизнестойкости часто включается в психологические исследования [14]. В нашем проекте проявилось его особое значение: показатель жизнестойкости в первом временном срезе оказался сильно связан с показателями психологического благополучия, а через год эта взаимосвязь несколько ослабевает, но продолжает сохраняться и остается значимой. То есть жизнестойкость – важный показатель, однако его протективная мощность снижается со временем, особенно у людей с наиболее высокими показателями жизнестойкости.

Действие фактора отношения к учебному заведению является устойчивым во времени. Если в первой временной точке учащиеся с высокой вовлеченностью в учебный процесс характеризуются высокими показателями психологического благополучия, то через год влияние этого фактора становится фактически незначимым.

Часть переменных сохраняют значимость (инвариантны) вне зависимости от временной точки, в которой проводился замер, и имеют устойчивую позитивную связь с показателями психологического благополучия, что наделяет их хорошими прогностическими возможностями в отношении переживания психологического благополучия; это следующие показатели: высокая жизнестойкость и наличие цели в жизни.

Результаты исследования (МНС-SF; С. Keyes, русскоязычная версия Е.Н. Осина;  $min=0$ ,  $max=70$  баллов) свидетельствуют, что показатели психологического благополучия студентов вузов (37.4) устойчиво ниже показателей психологического благополучия студентов сузов (43.5) и школьников (40.5). Является ли причиной этому тип образовательного учреждения, или это возрастные изменения, предстоит выяснить в будущих исследованиях, но для формирования профилактических вмешательств в сфере здоровья это уже сейчас важно.

Обнаруженный факт низких показателей студентов вузов побудил провести проверку факторов их психологического благополучия. В волну 2020 г. были добавлены дополнительные индикаторы, связанные с пандемией COVID-19. Анализ результатов выборочной проверки факторов психологического благополучия студентов вузов (линейная регрессия  $y=Bx+U$ ) позволил предложить регрессионную модель и, таким образом, показал те факторы, которые являются хорошими предикторами высокого психологического благополучия. К ним относятся:

– знание о введенных ограничительных мерах на территории пребы-

вания – коэффициент  $B=0.739$  (с 95% вероятности диапазон изменений (ДИ) коэффициента  $B$  составляет 0.227–1.251): те студенты, которые хорошо информированы, чувствуют себя лучше и спокойнее;

– вовлеченность в учебный процесс и позитивное отношение к вузу –  $B=0.332$  (95%, ДИ 0.134–0.530);

– восприятие формата обучения –  $B=-1.614$  (95%, ДИ (-3.067)–(-0.161)): те студенты, которые не считают, что им интереснее учиться только в обычном формате по сравнению с дистанционным, имеют более высокие показатели благополучия.

Среди характеристик социального окружения:

– субъективное улучшение отношений с родителями  $B=1.585$  (95% ДИ 0.608–2.561) и друзьями, не являющимися однокурсниками,  $B=2.318$  (95% ДИ 1.331–3.303);

– студенты, у которых выше воспринимаемая социальная поддержка  $B=0.872$  (95% ДИ 0.579–1.165), чувствуют себя более благополучно.

Изменение отношений с другими представителями социального окружения (другими родственниками, однокурсниками, романтическим партнером, преподавателями) значимо не влияют на субъективное благополучие студентов.

Наконец, большое значение имеют внутриличностные характеристики. Хорошим предиктором является жизнестойкость –  $B=0.999$  (95%, ДИ 0.915–1.084).

В итоговую модель не вошли следующие переменные (они не значимы) – пол; условия проживания (живу один или нет); восприятие риска эпидемиологической ситуации в связи с коронавирусной инфекцией; знакомство с негативными исходами пандемии (смертями от коронавируса, инфицированием знакомых); а также трудность обучения в дистанционном формате.

Эта модель не позволяет нам сопоставить вклад каждого фактора, разные переменные вошли с разным уровнем значимости, вместе с тем она имеет высокую предсказательную ценность. Рисунок 2 демонстрирует прогностические качества модели.

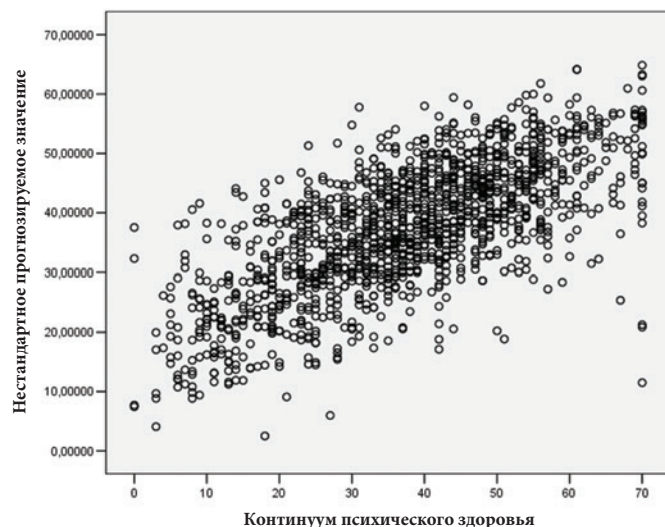


Рис. 2. Предсказательная способность модели.

## Заключение

Представленные в статье результаты отражают часть масштабного многомерного исследования. На основе разработанного нами методического комплекса был построен исследовательский маршрут, по итогам которого можно сформулировать следующее:

– ситуация с пандемией позволила собрать уникальные данные, связанные с вынужденными карантинными мерами и дистанционным форматом обучения;

– в исследовании выявлены как инвариантные, так и вариативные показатели в отношении к здоровью учащейся молодежи;

– протективные факторы в отношении психологического благополучия оказались локализованы на разных уровнях: средовом, социально-психологическом и внутриличностном.

## Литература

1. Л.А. Цветкова, Н.А. Антонова, Р.Г. Дубровский  
*Вестник РФФИ*, 2019, №4(104), 69.  
DOI: 10.22204/2410-4639-2019-104-04-69-75.
2. Е.Ю. Коржова, Е.К. Веселова, Т.В. Анисимова, Г.В. Залевский  
*Известия РГПУ им. А.И. Герцена*, 2017, №184, 31.
3. Е.В. Ивлев, А.В. Микляева, О.А. Кожемякина, О.В. Рудыхина  
*Известия РГПУ им. А.И. Герцена*, 2017, №186, 19.
4. Е.К. Веселова, Е.Ю. Коржова  
*Психология в России: современное состояние*, 2020, 13(1), 22.
5. Д.А. Александров, В.А. Иванюшина, Д.К. Ходоренко, К.А. Тенишева  
*Школьный климат: концепция и инструмент измерения*, РФ, Москва, Издательский дом НИУ ВШЭ, 2018, 103 с.
6. H. Stattin, M. Kerr  
*Child Dev.*, 2000, 71(4), 1072. DOI: 10.1111/1467-8624.00210.
7. Н.Н. Лепешинский  
*Психологический журнал (Минск)*, 2007, №3, 24.
8. K. Milton, S. Clemes, F. Bull  
*Br. J. Sports Med.*, 2013, 47(1), 44. DOI: 10.1136/bjsports-2011-090899.
9. И.Н. Гурвич  
*Социальная психология здоровья*, РФ, С.-Петербург., Изд. СПбУ, 1999, 1023 с.
10. I. Ajzen  
*Organ. Behav. Hum. Dec.*, 1991, 50(2), 179.  
DOI: 10.1016/0749-5978(91)90020-T.
11. C.J. Wilson, F.P. Deane, J. Ciarrochi, D. Rickwood  
*Can. J. Counselling / Revue Canadienne de Counseling*, 2005, 39(1), 15. (<https://cjc-rcc.ucalgary.ca/article/view/58748/44237>).
12. И.А. Самуйлова, К.К. Бакулева  
В «MEDIAОбразование: медиа как тотальная повседневность»: Мат. V Международ. науч. конф. (Челябинск, 24–25 ноября, 2020), Часть 1, под ред. А.А. Морозовой, РФ, Челябинск, Изд. ЧелГУ, 2020, с. 115–119.
13. Н.А. Антонова, К.Ю. Ерицын, Л.А. Цветкова  
*Известия РГПУ им. А.И. Герцена*, 2018, №187, 69.
14. С.А. Безгодова, А.В. Микляева, В.В. Терещенко  
*Вестник КемГУ*, 2018, №3(75), 77.  
DOI: 10.21603/2078-8975-2018-3-77-84.

## English

# Psychological, Social and Environmental Health Resources of Students at Different Levels of Education in Modern Russia

Larisa A. Tsvetkova

Professor, Vice-President of Russian Academy of Education  
A.I. Herzen State Pedagogical University of Russia, RAE  
48 Moika River Emb., Saint-Petersburg, 191186, Russia  
larac@mail.ru

Tatiana V. Anisimova

A.I. Herzen State Pedagogical University of Russia, RAE  
48 Moika River Emb., Saint-Petersburg, 191186, Russia  
t.v.anisim@mail.ru

## Abstract

In the socio-humanitarian sciences, the process of compiling an exhaustive list of domains for the study of health and related concepts of well-being and quality of human life is underway. The purpose of the article is to determine the nature of the influence of invariant and variable psychological and social characteristics on the mental and physical health of students, adolescents and youth. The study took into account the situation with the pandemic, with forced quarantine measures and distance learning. Data collection was carried out in 2019, 2020. The study allowed us to show that protective factors in relation to the psychological well-being of students are localized at different levels: environmental, socio-psychological and intrapersonal.

**Keywords:** health, psychological well-being, vitality, resources, methodological complex.

\* The work was financially supported by RFBR (project 17-29-02438).

## Images &amp; Tables

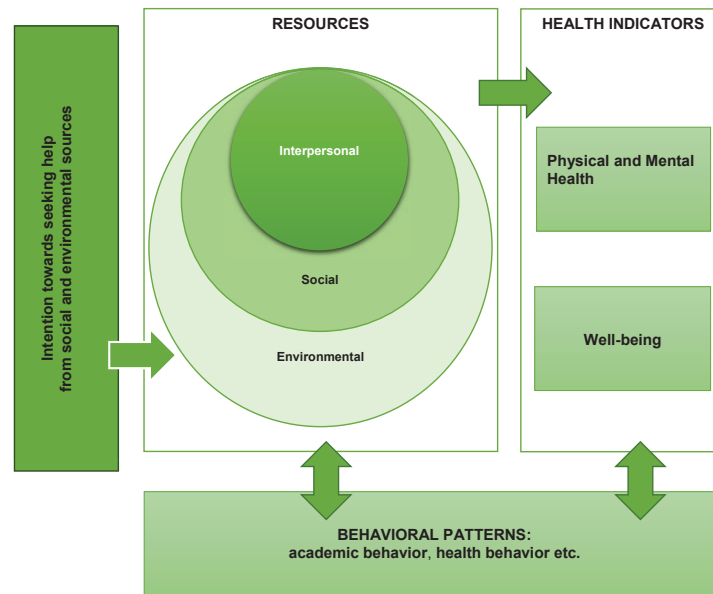


Fig. 1. Multilevel resource model of health of student youth.

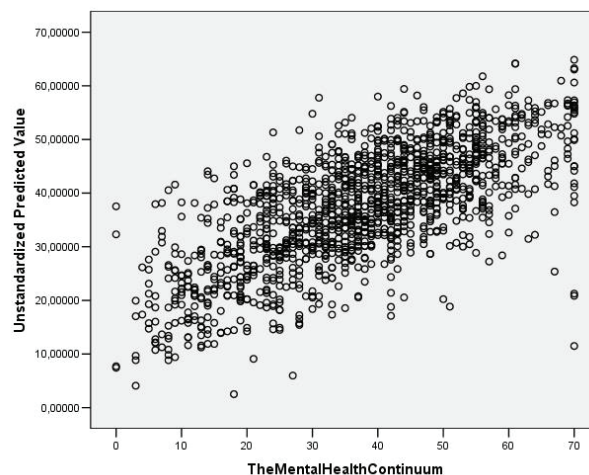


Fig. 2. The predictive power of the model.

## References

1. L.A. Tsvetkova, N.A. Antonova, R.G. Dubrovsky  
*RFBR Journal*, 2019, №4(104), 69 (in Russian).  
DOI: 10.22204/2410-4639-2019-104-04-69-75
2. E.Yu. Korzhova, E.K. Veselova, T.V. Anisimova, G.V. Zalevsky  
*Izvestia: Herzen Univ. J. Human. Sci. [Izvestia RGPU im. A.I. Gertsena]*, 2017, №184, 31 (in Russian).
3. E.V. Ivlev, A.V. Miklyaeva, O.A. Kozhemyakina, O.V. Rudykhina  
*Izvestia: Herzen Univ. J. Human. Sci. [Izvestia RGPU im. A.I. Gertsena]*, 2017, №186, 19 (in Russian).
4. E.K. Veselova, E.Yu. Korzhova  
*Psychology in Russia: State of the Art*, 2020, 13(1), 22 (in Russian).
5. D.A. Aleksandrov, V.A. Ivanyushina, D.K. Khodorenko, K.A. Tenisheva  
*Shkolny klimat: kontseptsiya i instrument izmerenia [School Climate: Concept and Measurement Tool]*, RF, Moscow, Publ. House NIU VShE, 2018, 115 pp. (in Russian).
6. H. Stattin, M. Kerr  
*Child Dev.*, 2000, 71(4), 1072. DOI: 10.1111/1467-8624.00210.
7. N.N. Lepeshinsky  
*Psikhologichesky Zhurnal (Minsk)[Psychological Journal (Minsk)]*, 2007, №3, 24.
8. K. Milton, S. Clemes, F. Bull  
*Br. J. Sports Med.*, 2013, 47(1), 44. DOI: 10.1136/bjsports-2011-090899.
9. I.N. Gurvich  
*Sotsialnaya psikhologiya zdorovya [Social Psychology of Health]*, RF, Snt.-Petersburg, SPbU Publ. House, 1999, 1023 pp. (in Russian).
10. I. Ajzen  
*Organ. Behav. Hum. Dec.*, 1991, 50(2), 179.  
DOI: 10.1016/0749-5978(91)90020-T.
11. C.J. Wilson, F.P. Deane, J. Ciarrochi, D. Rickwood  
*Can. J. Counselling / Revue Canadienne de Counseling*, 2005, 39(1), 15. (<https://cjc-rcc.ualgary.ca/article/view/58748/44237>).
12. I.A. Samuylova, K.K. Bakuleva  
*In Proc. V Int. Sci. Conf. "MEDIAEducation: Media as a Total Daily Life" (RF, Chelyabinsk, 24–25 November, 2020), Part 1*, Ed. A.A. Morozova, RF, Chelyabinsk, CSU Publ., 2020, pp. 115–119 (in Russian).
13. N.A. Antonova, K.Yu. Eritsyana, L.A. Tsvetkova  
*Izvestia: Herzen Univ. J. Human. Sci. [Izvestia RGPU im. A.I. Gertsena]*, 2018, №187, 69 (in Russian).
14. S.A. Bezgodova, A.V. Miklyayeva, V.V. Tereshchenko  
*Bulletin of Kemerovo State University [Vestnik Kemerovskogo gosudarstvennogo universiteta]*, 2018, №3(75), 77 (in Russian).  
DOI: 10.21603/2078-8975-2018-3-77-84.



## Социокультурная детерминация эмоционального состояния как показателя психического здоровья у жителей разных регионов России

Р.С. Шилко, Л.А. Шайгерова, О.В. Алмазова,  
А.Г. Долгих, О.В. Ваханцева, М.Д. Рабесон

Проведено исследование эмоционального состояния у жителей шести субъектов Российской Федерации с различным этнокультурным составом населения и разными социально-экономическими показателями (г. Москва, г. Санкт-Петербург, Удмуртская Республика, Республика Саха (Якутия), Свердловская область, Кемеровская область). Обнаружены общие тенденции и различия в оценках позитивного и негативного эмоционального состояния. Выявлено, что во всех регионах оценки позитивного эмоционального состояния выше, чем негативного, что характерно как для мужчин, так и для женщин. Мужчины и женщины демонстрируют одинаковый уровень позитивного эмоционального состояния, но при этом оценки негативных эмоций у женщин выше по сравнению с мужчинами. Наиболее выражено позитивное эмоциональное состояние у жителей Свердловской области: его оценки значимо выше по сравнению с оценками респондентов из других субъектов федерации. У жителей Кемеровской области наименее выражено позитивное эмоциональное состояние. Оценки негативных эмоций наиболее выражены у жителей г. Москвы: они значимо выше, чем у жителей г. Санкт-Петербурга, Республики Саха (Якутия), Свердловской области, Кемеровской области. Выявлены и обсуждаются гендерные особенности и возрастная динамика в оценках позитивных и негативных эмоций у жителей разных субъектов федерации.

**Ключевые слова:** психическое здоровье, социокультурная детерминация, эмоциональные состояния.

\* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №17-29-02506).

В соответствии с позицией Всемирной организации здравоохранения, психическое здоровье рассматривается как неотъемлемая часть и важнейший компонент здоровья и определяется как «состояние благополучия, в котором человек реализует свои способности, может противостоять обычным жизненным стрессам, продуктивно работать и вносить вклад в свое сообщество. В этом позитивном смысле психическое здоровье является основой благополучия человека и эффективного функционирования сообщества» [1]. При этом на психическое здоровья оказывают существенное влияние многочисленные фак-

торы: биологические, социальные и психологические. Среди психологических факторов психического здоровья выделяют эмоции: переживание положительных эмоций обычно связывают с психологическим благополучием [2], тогда как интенсивные отрицательные эмоциональные переживания связываются с нарушениями психического здоровья [3]. Таким образом, переживание



**ШИЛКО**  
Роман Сергеевич  
Московский  
государственный  
университет  
им. М.В. Ломоносова



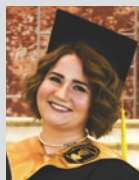
**ШАЙГЕРОВА**  
Людмила Анатольевна  
Московский  
государственный  
университет  
им. М.В. Ломоносова



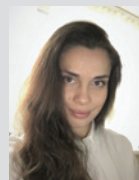
**АЛМАЗОВА**  
Ольга Викторовна  
Московский  
государственный  
университет  
им. М.В. Ломоносова



**ДОЛГИХ**  
Александра Георгиевна  
Московский  
государственный  
университет  
им. М.В. Ломоносова



**ВАХАНЦЕВА**  
Ольга Вадимовна  
Московский  
государственный  
университет  
им. М.В. Ломоносова



**РАБЕСОН**  
Мария Давидовна  
Московский  
государственный  
университет  
им. М.В. Ломоносова



интенсивных положительных и отрицательных эмоций составляет ключевой аспект психического здоровья [4]. С другой стороны, в последнее время активно изучаются особенности субъективного отношения к нарушениям психического здоровья в разных культурных контекстах [5]. Субъективное оценивание психического здоровья и психологического благополучия в рамках социокультурного контекста стало предметом междисциплинарного изучения и областью сотрудничества психологов, психиатров, биологов, философов и представителей других наук. В то же время учеными во всем мире активно обсуждается сохраняющееся доминирование западноевропейского и североамериканского этноцентризма в понимании психического здоровья и психологического благополучия. Это понимание основывается на присущих соответствующим обществам представлениях о норме. И эти нормативные представления становятся основополагающими при разработке методов исследования психического здоровья и его диагностики, коррекции и оказания психологической помощи. Широко применяемые далеко за пределами западноевропейского и североамериканского обществ, эти методы приводят к нарушениям этических принципов и прав представителей других («не западных») культур, когда отклонения от указанных нормативов изначально расцениваются как патологические. Сложившиеся позиции в отношении влияния культуры и этничности на субъективное восприятие психического здоровья могут быть представлены как два направления: первое из них рассматривает психическое здоровье в связи с этнокультурным контекстом, а второе подчеркивает его универсальность [6]. Несмотря на всплеск интереса к данной проблематике и рост количества исследований в разных странах [7], в России такие исследования являются

единичными (например, [8]), что крайне мало для понимания специфики культурной обусловленности представлений о психическом здоровье и психологическом благополучии у жителей России в условиях широкого этнокультурного разнообразия [9, 10].

С целью изучения социокультурной обусловленности восприятия психического здоровья у жителей разных регионов России было проведено исследование субъективных оценок эмоционального состояния среди представителей шести субъектов Российской Федерации: г. Москва, г. Санкт-Петербург, Удмуртская Республика (Удмуртия), Республика Саха (Якутия), Свердловская область (г. Екатеринбург), Кемеровская область. Выбор этих регионов был обусловлен тем, что они расположены в разных Федеральных округах страны – Центральном, Северо-Западном, Приволжском, Дальневосточном, Уральском и Сибирском, – а также различаются по этнокультурному составу населения и социально-экономическим показателям [11].

Мы предположили, что показатели психического здоровья у жителей разных регионов будут различаться. В качестве показателей психического здоровья мы использовали субъективные оценки респондентами своего эмоционального состояния – интегральные значения позитивного аффекта (положительных эмоций) и негативного аффекта (отрицательных эмоций).

## Методика

### Респонденты

В исследовании приняли участие 622 человека в возрасте от 14 до 76 лет ( $Me=26.9$ ;  $SD=13.7$ ). Распределение респондентов по разным субъектам федерации с указанием диапазона по возрасту следующее:

– Москва – 112 человек (18.0% выборки) – от 14 до 53 лет ( $Me=22.9$ ;  $SD=9.9$ );

– Санкт-Петербург – 44 человека (7.1% выборки) – от 18 до 76 лет ( $Me=45.6$ ;  $SD=17.6$ );

– Удмуртская Республика – 82 человека (13.2% выборки) – от 15 до 39 лет ( $Me=19.0$ ;  $SD=3.2$ );

– Республика Саха (Якутия) – 179 человек (28.8% выборки) – от 14 до 70 лет ( $Me=30.2$ ;  $SD=16.2$ );

– Свердловская область (г. Екатеринбург) – 119 человек (19.1% выборки) – от 15 до 66 лет ( $Me=24.9$ ;  $SD=12.3$ );

– Кемеровская область – 86 человек (13.8% выборки) – от 18 до 28 лет ( $Me=20.0$ ;  $SD=1.8$ ).

Таким образом, моложе всего были респонденты в выборках из Удмуртской Республики и Кемеровской области, а старше всего (и с наибольшим разбросом данных по возрасту) – из г. Санкт-Петербурга. В г. Москве, Республике Саха (Якутия) и Свердловской области преобладают респонденты женского пола. В остальных регионах выборки уравниваются по полу. Распределение участников исследования по полу и регионам России представлено в *таблице 1*.

### Методики

Для измерения эмоционального состояния использовалась методика, разработанная на основе позитивного и негативного аффекта (*Positive and Negative Affect Schedule – PANAS*) [12]. Разработчики этой методики Д. Уотсон, Л. Кларк и А. Теллеген, обобщая характеристику позитивного и негативного аффектов, указывают, что позитивный аффект характеризует возможности человека чувствовать воодушевление и активность и быть бдительным; высокий уровень позитивного аффекта переживается как состояние приятной вовлеченности, когда человек полон сил и сконцентрирован, а низкий уровень – как чувство грусти и состояние вялости. Негативный аффект характеризует субъективное переживание страдания и неприятной вовлеченности, включая такие эмоции, как гнев, презрение, отвращение, вину, страх; при этом низкий уровень негативного аффекта означает состояние спокойствия и безмятежности. В исследовании использовалась методика, разработанная на основе PANAS, – шкала позитивного аффекта и негативного аффекта (ШПАНА) [13], включающая 20 прилагательных: 10 из них оценивают позитивные эмоции, а 10 – негативные. Респондентом оценивалось переживание каждой эмоции на протяжении последней недели по пятибалльной шкале в диапазоне от 1 (почти или совсем нет) до 5 (очень сильно).

### Процедура

Участникам исследования предлагался бланк с перечнем прилагательных, характеризующих различные чувства, состояния и эмоции: 10 – позитивные эмоции и чувства, и 10 – негативные. Респонденты должны были в отношении каждого слова оценить, в какой степени они на протяжении

последней недели испытывали соответствующую эмоцию или чувство по пятибалльной шкале: 1 – почти или совсем нет; 2 – немного; 3 – умеренно; 4 – значительно; 5 – очень сильно.

### Результаты и их обсуждение

В таблице 2 представлены средние значения и стандартные отклонения оценок позитивного и негативного аффекта для всей выборки, отдельно для мужчин и отдельно для женщин.

Как видно из представленных данных, среднее значение для позитивного аффекта больше, чем среднее значение для негативного, как в целом по всей выборке респондентов (31.07 по сравнению с 21.38), так и отдельно для мужчин (31.12 по сравнению с 19.15) и для женщин (31.03 по сравнению с 22.58). При помощи *t*-критерия для связанных выборок было установлено, что выраженность позитивного аффекта по сравнению с негативным аффектом значима как для всей выборки ( $t=19.056$ ;  $p<0.001$ ), так и отдельно для мужчин ( $t=14.745$ ;  $p<0.001$ ) и для женщин ( $t=12.936$ ;  $p<0.001$ ), причем уровень статистической значимости высокий.

**Таблица 1.** Распределение респондентов из разных субъектов Российской Федерации по полу

Субъект федерации	Пол		Итого
	Мужской	Женский	
Москва	17 (15.2%)	95 (84.8%)	112 (100.0%)
Санкт-Петербург	21 (47.7%)	23 (52.3%)	44 (100.0%)
Удмуртская Республика	44 (53.7%)	38 (46.3%)	82 (100.0%)
Республика Саха (Якутия)	49 (27.8%)	127 (72.2%)	176 (100.0%)
Свердловская обл. (г. Екатеринбург)	34 (29.8%)	80 (70.2%)	114 (100.0%)
Кемеровская обл. (г. Кемерово)	45 (52.9%)	40 (47.1%)	85 (100.0%)
Итого	210 (38.5%)	403 (61.5%)	613 (100.0%)

**Примечание:** часть респондентов (9 человек) не указали пол, поэтому суммарное количество человек в таблице не равно 622.

**Таблица 2.** Средние значения (*M*) и стандартные отклонения (*SD*) оценок позитивного и негативного аффектов для всей выборки, отдельно для мужчин и для женщин

Группа	Аффект			
	Позитивный		Негативный	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Мужчины	31.12	7.47	19.15	7.40
Женщины	31.03	7.32	22.58	8.94
Все	31.07	7.39	21.38	8.56

**Таблица 3.** Средние значения (*M*) и стандартные отклонения (*SD*) оценок позитивного и негативного аффектов у респондентов из разных субъектов Российской Федерации, значимость различий между ними (*t*, *p*)

Субъект федерации	Аффект					
	Позитивный		Негативный		Различия	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
г. Москва	29.84	7.09	25.19	9.67	3.991	<0.001
г. Санкт-Петербург	29.66	7.88	19.02	6.40	6.730	<0.001
Удмуртская Республика	29.77	7.84	22.63	10.43	4.506	<0.001
Республика Саха (Якутия)	31.81	6.73	20.84	7.43	11.386	<0.001
Свердловская область	35.14	7.12	19.20	7.94	13.756	<0.001
Кемеровская область	28.17	6.18	20.57	7.21	8.199	<0.001
Все	31.07	7.39	21.38	8.56	–	

При помощи *t*-критерия для независимых выборок было установлено, что нет значимых различий между мужчинами и женщинами в оценках позитивного аффекта (31.12 против 31.03;  $t=-0.140$ ;  $p=0.889$ ), но есть – в оценках негативного аффекта (19.15 против 22.58;  $t=4.665$ ;  $p<0.001$ ). У женщин выраженность негативного аффекта значимо выше, чем у мужчин.

В таблице 3 представлены средние значения и стандартные отклонения оценок позитивного и негативного аффекта участников исследования из разных субъектов федерации, а также значимость различий между ними (*t*-критерий для связанных выборок).

Как видно из представленных в таблице 3 данных, для каждого из рассматриваемых регионов оценки позитивного аффекта значимо выше оценок негативного аффекта. То есть на уровне каждого субъекта федерации имеет место повторение общей тенденции в преобладании оценок позитивного аффекта по сравнению с негативным аффектом.

При помощи однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) было выявлено, что есть значимые различия между участниками исследования из разных регионов в оценках как позитивного ( $F=11.716$ ;  $p<0.001$ ), так и негативного ( $F=7.422$ ;  $p<0.001$ ) аффекта. На рисунке 1а,б представлены диаграммы размаха оценок позитивного и негативного аффекта респондентов из разных субъектов федерации.

С помощью теста Тьюки (метода множественных сравнений) была получена информация о том, между какими именно регионами есть значимые различия в оценках позитивного и негативного аффекта:

- уровень позитивного аффекта у респондентов из Свердловской области (г. Екатеринбург) выше, чем у респондентов из всех остальных регионов ( $MD$  – от 3.325 (Республика Саха) до 6.961 (Кемеровская область);  $p<0.003$ );

- уровень позитивного аффекта у респондентов из Республики Саха (Якутия) выше, чем у респондентов из Кемеровской области ( $MD=3.636$ ;  $p=0.003$ );

- уровень негативного аффекта у респондентов из г. Москвы значимо выше, чем уровень негативного аффекта у участников исследования из г. Санкт-Петербурга ( $MD=6.172$ ;  $p=0.001$ ), Республики Саха (Якутия) ( $MD=4.351$ ;  $p=0.001$ ), Свердловской области ( $MD=5.991$ ;  $p<0.001$ ), Кемеровской области ( $MD=4.625$ ;  $p=0.002$ ).

При помощи непараметрического критерия Манна – Уитни для пар независимых выборок было проверено наличие различий в оценках позитивного и негативного аффекта у мужчин и женщин из разных субъектов Российской Федерации. Результаты представлены в таблице 4.

В Удмуртской Республике и Свердловской области у женщин значимо выше выражен негативный аффект, чем у мужчин.

С помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) обнаружены значимые различия в оценках позитивного ( $F=2.839$ ;  $p=0.011$ ) и негативного ( $F=2.889$ ;  $p=0.010$ ) аффектов у мужчин из разных субъектов федерации. Применение теста Тьюки позволило установить, в оценках между респондентами из каких именно регионов есть значимые различия:

- уровень позитивного аффекта у мужчин из Свердловской области значимо выше, чем у мужчин из Кемеровской области ( $MD=6.010$ ;  $p=0.008$ );

- уровень негативного аффекта у мужчин из Свердловской области значимо ниже, чем у мужчин из Москвы ( $MD=-7.022$ ;  $p=0.027$ ), Республики Саха (Якутия) ( $MD=-5.280$ ;  $p=0.026$ ), Кемеровской области ( $MD=-5.814$ ;  $p=0.009$ ).

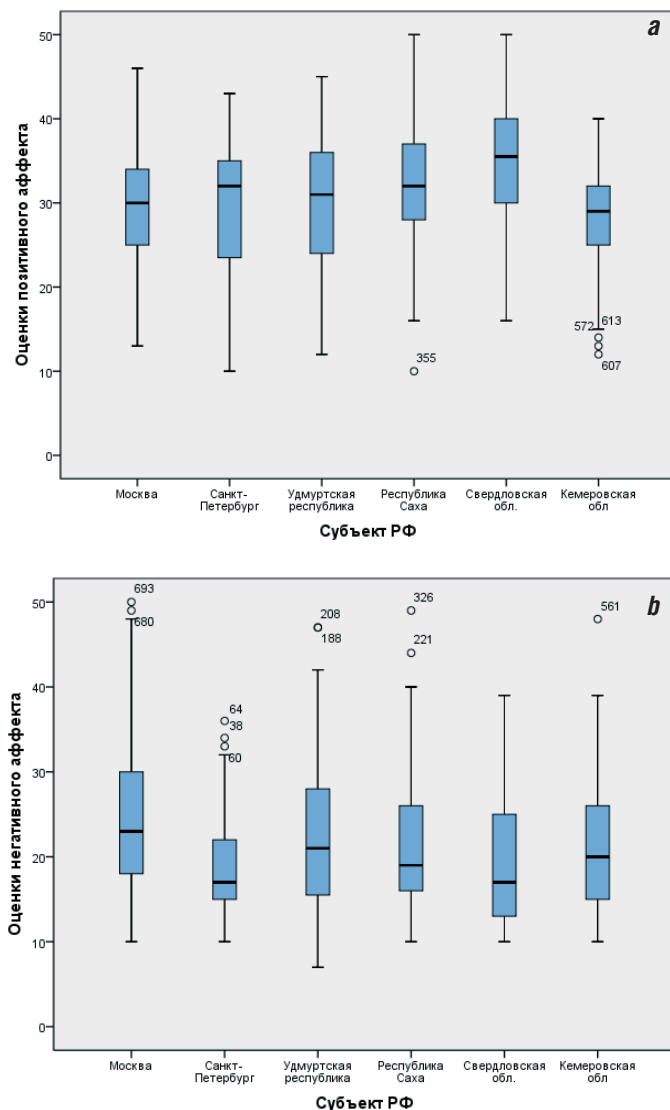


Рис. 1. Диаграммы размаха оценок позитивного (а) и негативного (b) аффектов у респондентов из разных регионов Российской Федерации.

Таблица 4. Средние значения (M) и стандартные отклонения (SD) оценок позитивного и негативного аффектов у мужчин и женщин из разных субъектов РФ, значимость различий между ними (U, p)

Субъект РФ	Пол	Аффект					
		Позитивный		U, p	Негативный		U, p
		M	SD		M	SD	
г. Москва	м	29.06	8.28	661.500	21.88	7.81	568.500
	ж	29.98	6.90		0.518	25.77	
г. Санкт-Петербург	м	30.00	7.79	232.500	19.14	6.70	235.000
	ж	29.35	8.13		0.832	18.91	
Удмуртская Республика	м	30.63	7.91	668.000	18.90	7.92	435.500
	ж	28.84	7.77		0.275	26.66	
Республика Саха (Якутия)	м	32.73	7.02	2221.000	20.13	7.20	2266.500
	ж	31.38	6.62		0.451	21.10	
Свердловская область	м	34.59	7.21	1239.000	14.85	5.03	742.000
	ж	35.09	7.12		0.514	21.04	
Кемеровская область	м	28.58	6.18	800.000	20.67	7.81	888.500
	ж	27.53	6.16		0.377	20.45	
Все	м	31.12	7.47	-	19.15	7.40	-
	ж	31.03	7.32		22.58	8.94	

Обозначения: м – мужчины; ж – женщины.

С помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) обнаружено наличие значимых различий в оценках позитивного ( $F=7.638$ ;  $p<0.001$ ) и негативного ( $F=6.937$ ;  $p<0.001$ ) аффекта у женщин из разных регионов. Применение теста Тьюки позволило установить, в оценках между респондентами из каких именно регионов есть значимые различия:

– уровень позитивного аффекта у женщин из Свердловской области значимо выше, чем у женщин из остальных субъектов РФ ( $MD$  – от 3.705 до 7.564;  $p<0.026$ );

– уровень негативного аффекта у женщин из г. Москвы и Удмуртской Республики значимо выше, чем у женщин из остальных субъектов федерации ( $MD$  – от 4.669 до 9.893;  $p<0.024$ ).

При помощи коэффициента корреляции Пирсона было выявлено, что возраст респондентов по всей выборке обратно связан с уровнем негативного аффекта слабой, но статистически значимой связью ( $r=-0.110$ ;  $p=0.005$ ). Связи с оценками позитивного аффекта не выявлено. Отдельно для мужчин выявлена обратная связь между возрастом и оценкой позитивного аффекта ( $r=-0.134$ ;  $p=0.041$ ), а отдельно для женщин – между возрастом и оценкой негативного аффекта ( $r=-0.212$ ;  $p<0.001$ ).

## Выводы

Изучение психического здоровья у жителей шести субъектов Российской Федерации с разным этнокультурным

составом населения и социально-экономическими показателями выявило как общие тенденции, так и различия в эмоциональных состояниях. Установлено, что у респондентов из всех регионов уровень позитивных эмоций значимо выше уровня негативных, что соответствует их соотношению по всей выборке, а также характерно как для мужчин, так и для женщин. Мужчины и женщины не различаются в оценках позитивных эмоций, но различаются в оценках негативных: у женщин они выражены значимо выше.

Обнаружены значимые различия между жителями разных регионов в оценках как позитивных, так и негативных эмоций. Наиболее выражены позитивные эмоции у жителей Свердловской области (г. Екатеринбург): их уровень значимо выше, чем во всех других субъектах Российской Федерации. Следующим после Свердловской области по выраженности позитивных эмоций у населения является Республика Саха (Якутия), но она отличается статистически значимо только от Кемеровской области – региона с наименьшей оценкой позитивных эмоций у жителей. Оценки негативных эмоций у жителей из г. Москвы самые высокие и значимо выше, чем у жителей из г. Санкт-Петербурга, Республики Саха (Якутия), Свердловской области, Кемеровской области.

Выявлены гендерные особенности в оценках позитивных и негативных эмоций у жителей разных регионов России. Мужчины из Свердловской области продемонстрировали значимо более высокий уровень позитивных эмоций, чем мужчины из Кемеровской области; в то же время уровень негативных эмоций у мужчин из Свердловской области значимо ниже, чем у мужчин из г. Москвы, Республики Саха (Якутия), Кемеровской области. Наибольший уровень позитивных эмоций у женщин тоже из Свердловской области, и он значимо выше, чем у женщин из остальных регионов. Наибольшие оценки негативных эмоций среди женщин также у жительниц г. Москвы, а ещё из Удмуртской Республики – они значимо выше, чем среди женщин из остальных регионов.

Оказалось, что с увеличением возраста у респондентов по всей выборке снижается уровень негативных эмоций; для позитивных эмоций связи не выявлено. У мужчин с увеличением возраста происходит снижение позитивных эмоций, а у женщин – негативных.

## Литература

1. Психическое здоровье, ВОЗ, 30.03.2018 г. (<https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response>).
2. B.L. Fredrickson, T. Joiner *Psychol. Sci.*, 2002, 13, 172. DOI: 10.1111/1467-9280.00431.
3. D. Watson, L.A. Clark, G. Carey *J. Abnorm. Psychol.*, 1988, 97, 346. DOI: 10.1037/0021-843X.97.3.346.
4. M. Houben, W.V.D. Noortgate, P. Kuppens *Psychol. Bull.*, 2015, 141, 901. DOI: 10.1037/a0038822.
5. N. Gopalkreshnan, H. Babacan *Austral. Psychiatry*, 2015, 23(6), 6. DOI: 10.1177/1039856215609769.
6. Л.А. Шайгерова, Р.С. Шилко, А.Г. Долгих В Поляковские чтения-2018 (к 90-летию Ю.Ф. Полякова): Сборник материалов научно-практической конференции с международным участием 15–16 марта 2018 г., под ред. Н.В. Зверевой, И.Ф. Рощиной, С.Н. Ениколопова, РФ, Москва, Изд. Сам Полиграфист, 2018, с. 364–365. ([https://psyjournals.ru/files/92294/polyakovthesis2018\\_all\\_w\\_cover.pdf](https://psyjournals.ru/files/92294/polyakovthesis2018_all_w_cover.pdf)).
7. A. Levesque, H.Z. Li *J. Cross-Cult. Psychol.*, 2014, 45, 628. DOI: 10.1177/0022022113519855.
8. G.G. Knyazev, V.B. Kuznetsova, A.N. Savostyanov, E.A. Dorosheva *Pers. Individ. Differ.*, 2017, 108, 26. DOI: 10.1016/j.paid.2016.11.066.



9. Л.А. Шайгерова, Р.С. Шилко, Ю.П. Зинченко, А.Г. Долгих, О.В. Ваханцева

Вестник Московского университета, Серия 14. Психология, 2018, №2, 3. DOI: 10.11621/vsp.2018.02.03.

10. L. Shaigerova, R. Shilko, A. Dolgikh, O. Vakhantseva, O. Almazova  
В Book of Abstracts: XVI European Congress of Psychology (ECP 2019), RF, Moscow, 2-5 July, 2019, Moscow University Press, 2019, p. 1845. ([https://ecp2019.ru/doc/Book\\_of\\_Abstracts\\_ecp\\_2019.pdf](https://ecp2019.ru/doc/Book_of_Abstracts_ecp_2019.pdf)).

11. Регионы России. Социально-экономические показатели. 2020: Стат. сб., РФ, Москва, Росстат, 2020, 1242 с. ([https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/LkooETqG/Region\\_Pokaz\\_2020.pdf](https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/LkooETqG/Region_Pokaz_2020.pdf)).

12. D. Watson, L.A. Clark, A. Tellegen  
*J. Pers. Soc. Psychol.*, 1988, 54(6), 1063.  
DOI: 10.1037//0022-3514.54.6.1063.

13. Е.Н. Осин  
*Психология. Журнал Высшей школы экономики*, 2012, 9(4), 91.

English

## Sociocultural Determination of Emotional State as an Indicator of Mental Health in Residents of Different Regions of Russia

*Roman S. Shilko*

Lomonosov Moscow State University  
11-9 Mokhovaya Str., Moscow, 125009, Russia  
shilko\_rs@psy.msu.ru

*Olga V. Almazova*

Lomonosov Moscow State University  
11-9 Mokhovaya Str., Moscow, 125009, Russia  
almaz.arg@gmail.com

*Olga V. Vakhantseva*

Lomonosov Moscow State University  
11-9 Mokhovaya Str., Moscow, 125009, Russia  
vakhanceva@mail.ru

*Ludmila A. Shaigerova*

Lomonosov Moscow State University  
11-9 Mokhovaya Str., Moscow, 125009, Russia  
ludmila\_chaiguerova@hotmail.com

*Alexandra G. Dolgikh*

Lomonosov Moscow State University  
11-9 Mokhovaya Str., Moscow, 125009, Russia  
ag.dolgikh@mail.ru

*Maria D. Rabeson*

Lomonosov Moscow State University  
11-9 Mokhovaya Str., Moscow, 125009, Russia  
maria.rabeson@gmail.com

### Abstract

The study of the emotional state of residents of six subjects of the Russian Federation with different ethno-cultural composition of the population and different socio-economic indicators (Moscow, St. Petersburg, Udmurt Republic, Republic of Sakha (Yakutia), Sverdlovsk region, Kemerovo region) is presented. General tendencies and differences in assessments of positive and negative emotional states were found. It was revealed that in all federal subjects of Russia the people's assessments of the positive emotional state are higher than the negative, this is typical for both men and women. Men and women demonstrate the same level of positive emotional state, but at the same time the scores of negative emotions in women are higher than in men. The highest positive emotional state is among residents of the Sverdlovsk region: its scores are significantly higher compared to those of respondents from other subjects of the federation. The residents of the Kemerovo Region have the lowest positive emotional state. Top scores of negative emotions are among residents of Moscow: they are significantly higher than among residents of Saint Petersburg, the Republic of Sakha (Yakutia), the Sverdlovsk Region, and the Kemerovo Region. Gender characteristics and age dynamics in scores of positive and negative emotions among residents of different subjects of the Russian Federation are identified and discussed.

**Keywords:** mental health, socio-cultural determination, affects.

\* The work was financially supported by RFBR (project 17-29-02506).

Images & Tables

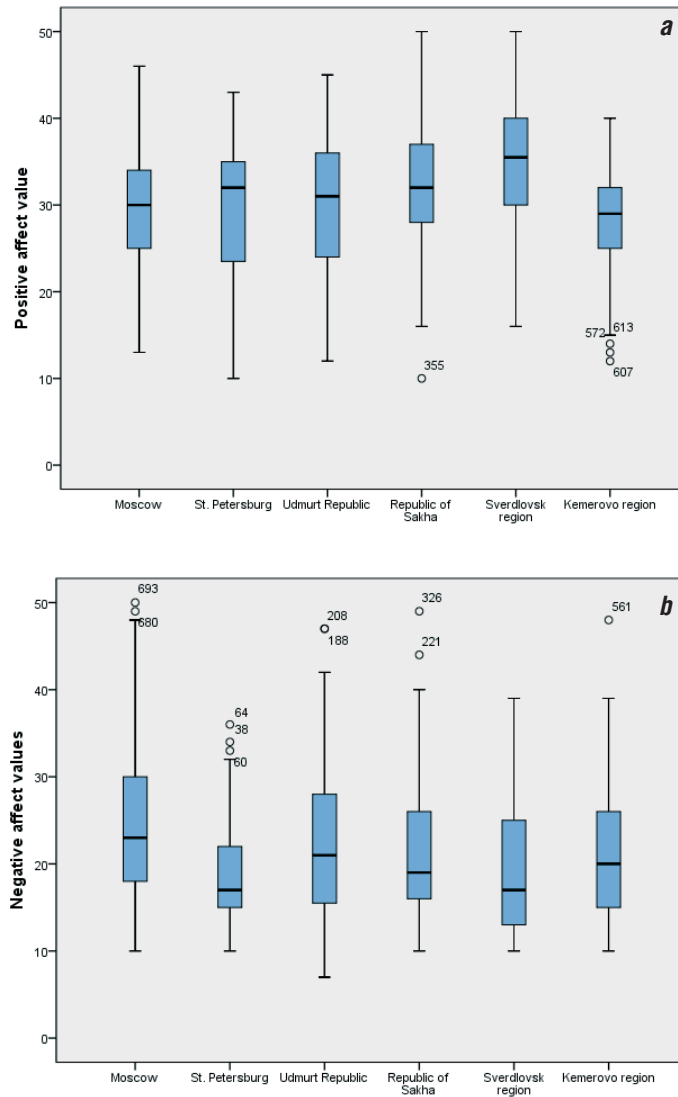


Fig. 1. Range of scores of positive (a) and negative (b) affects among residents of different regions of the Russian Federation.

Table 1. Gender distribution of respondents from different regions of Russian Federation

Subjects of the federation	Gender		Total
	Male	Female	
Moscow	17 (15.2%)	95 (84.8%)	112 (100.0%)
Saint Petersburg	21 (47.7%)	23 (52.3%)	44 (100.0%)
Udmurt Republic	44 (53.7%)	38 (46.3%)	82 (100.0%)
Republic of Sakha (Yakutia)	49 (27.8%)	127 (72.2%)	176 (100.0%)
Sverdlovsk region (Ekaterinburg city)	34 (29.8%)	80 (70.2%)	114 (100.0%)
Kemerovo region (Kemerovo city)	45 (52.9%)	40 (47.1%)	85 (100.0%)
Total	210 (38.5%)	403 (61.5%)	613 (100.0%)

Note: some of the respondents (9 people) did not indicate their gender, therefore the total number of people in the table is not equal to 622.

**Table 2.** Means (*M*) and standard deviations (*SD*) of scores of positive and negative affects for the entire sample and separately for men and for women

Group of respondents	Affect			
	Positive		Negative	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Men	31.12	7.47	19.15	7.40
Women	31.03	7.32	22.58	8.94
Total	31.07	7.39	21.38	8.56

**Table 3.** Means (*M*) and standard deviations (*SD*) of scores of positive and negative affects among residents of different regions of Russian Federation and the significance of differences between them (*t*, *p*)

Subjects of the federation	Affect					
	Positive		Negative		Differences	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
Moscow	29.84	7.09	25.19	9.67	3.991	<0.001
Saint Petersburg	29.66	7.88	19.02	6.40	6.730	<0.001
Udmurt Republic	29.77	7.84	22.63	10.43	4.506	<0.001
Republic of Sakha (Yakutia)	31.81	6.73	20.84	7.43	11.386	<0.001
Sverdlovsk region (Ekaterinburg city)	35.14	7.12	19.20	7.94	13.756	<0.001
Kemerovo region (Kemerovo city)	28.17	6.18	20.57	7.21	8.199	<0.001
Total	31.07	7.39	21.38	8.56	–	–

**Table 4.** Means (*M*) and standard deviations (*SD*) of scores of positive and negative affects in men and women from different regions of Russian Federation, and the significance of differences between them (*U*, *p*)

Subjects of the federation	Gender	Affect					
		Positive		<i>U</i> , <i>p</i>	Negative		<i>U</i> , <i>p</i>
		<i>M</i>	<i>SD</i>		<i>M</i>	<i>SD</i>	
Moscow	M	29.06	8.28	661.500	21.88	7.81	568.500
	F	29.98	6.90		0.518	25.77	
Saint Petersburg	M	30.00	7.79	232.500	19.14	6.70	235.000
	F	29.35	8.13		0.832	18.91	
Udmurt Republic	M	30.63	7.91	668.000	18.90	7.92	435.500
	F	28.84	7.77		0.275	26.66	
Republic of Sakha (Yakutia)	M	32.73	7.02	2221.000	20.13	7.20	2266.500
	F	31.38	6.62		0.451	21.10	
Sverdlovsk region (Ekaterinburg city)	M	34.59	7.21	1239.000	14.85	5.03	742.000
	F	35.09	7.12		0.514	21.04	
Kemerovo region (Kemerovo city)	M	28.58	6.18	800.000	20.67	7.81	888.500
	F	27.53	6.16		0.377	20.45	
Total	M	31.12	7.47	–	19.15	7.40	–
	F	31.03	7.32		22.58	8.94	

## References

1. *Mental health: strengthening our response*, WHO, 30 March 2018. (<https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/mental-health-strengthening-our-response>).
2. **B.L. Fredrickson, T. Joiner**  
*Psychol. Sci.*, 2002, **13**, 172. DOI: 10.1111/1467-9280.00431.
3. **D. Watson, L.A. Clark, G. Carey**  
*J. Abnorm. Psychol.*, 1988, **97**, 346.  
DOI: 10.1037/0021-843X.97.3.346.
4. **M. Houben, W.V.D. Noortgate, P. Kuppens**  
*Psychol. Bull.*, 2015, **141**, 901. DOI: 10.1037/a0038822.
5. **N. Gopalkreshnan, H. Babacan**  
*Austral. Psychiatry*, 2015, **23**(6), 6.  
DOI: 10.1177/1039856215609769.
6. **L.A. Shaigerova, R.S. Shilko, A.G. Dolgikh**  
In *Proc. Polyakov Readings-2018 (To the 90<sup>th</sup> Anniversary of Yu F. Polyakov), March 15–16, 2018 [Polyakovskie chteniya-2018 (k 90-letiyu YU.F. Polyakova): sbornik materialov nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem 15-16 marta 2018 g.]*, Eds N.V. Zvereva, I.F. Roshchina. S.N. Enikolopov, RF, Moscow, Sam Poligraphist Publ., 2018, pp. 364–365 (in Russian).
7. **A. Levesque, H.Z. Li**  
*J. Cross-Cult. Psychol.*, 2014, **45**, 628.  
DOI: 10.1177/0022022113519855.
8. **G.G. Knyazev, V.B. Kuznetsova, A.N. Savostyanov, E.A. Dorosheva**  
*Pers. Individ. Differ.*, 2017, **108**, 26. DOI: 10.1016/j.paid.2016.11.066.
9. **L.A. Shaigerova, R.S. Shilko, Y.P. Zinchenko, A.G. Dolgikh, O.V. Vakhantseva**  
*Moscow University Psychology Bulletin [Vestnik Moskovskogo universiteta, Ser. 14. Psihologiya]*, 2018, №2, 3 (in Russian).  
DOI: 10.11621/vsp.2018.02.03.
10. **L. Shaigerova, R. Shilko, A. Dolgikh, O. Vakhantseva, O. Almazova**  
In *Book of Abstracts: XVI European Congress of Psychology (ECP 2019), RF, Moscow, 2–5 July, 2019*, Moscow University Press, 2019, p. 1845. ([https://ecp2019.ru/doc/Book\\_of\\_Abstacts\\_ecp\\_2019.pdf](https://ecp2019.ru/doc/Book_of_Abstacts_ecp_2019.pdf)).
11. *Regiony Rossii. Socialno-ekonomicheskie pokazateli. 2020: Stat. Sb. [Regions of Russia. Socio-Economic Indicators. 2020: Statist. Digest]*, RF, Moscow, Rosstat, 2020, 1242 pp. (in Russian).
12. **D. Watson, L.A. Clark, A. Tellegen**  
*J. Pers. Soc. Psychol.*, 1988, **54**(6), 1063.  
DOI: 10.1037//0022-3514.54.6.1063.
13. **E.N. Osin**  
*Psychology. Journal of the Higher School of Economics*, 2012, **9**(4), 91 (in Russian).

## Иммунологический статус и особенности базовых архитектур головного мозга в норме и у больных шизофренией

*В.Л. Ушаков, И.К. Малашенкова, С.А. Крынский, Д.П. Огурцов, Н.А. Хайлов, Е.И. Чекулаева, С.И. Карташов, В.А. Орлов, Н.В. Захарова, Г.Ш. Мамедова, М.А. Кайдан, Л.В. Бравве, М.В. Курмышев, Г.П. Костюк*

Данная работа является частью общего комплексного исследования нейроиммунологического статуса больных шизофренией, цель которого заключается в кросс-методическом анализе взаимосвязи показателей иммунологического статуса с данными поведения больного на основе нейро-психиатрических тестов, с данными анатомических особенностей строения его головного мозга (МРТ-морфометрия), с особенностями топографии структурного (MP-трактография) и функционального коннектома головного мозга в норме и при шизофрении. В исследовании анализируются данные на основе функциональной МРТ состояния покоя (базового уровня состояния сознания), включения и выключения уровней сознания в переходах «сон»-«бодрствование», а также особенностей базовых когнитивно-эффективных архитектур головного мозга при восприятии личностно-значимых стимулов, специфичных для анамнеза испытуемых. В текущей статье



### УШАКОВ

**Вадим Леонидович**

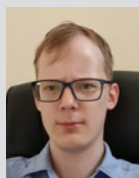
Институт перспективных исследований мозга МГУ им. М.В. Ломоносова  
Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева  
Департамента здравоохранения города Москвы  
Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ



### МАЛАШЕНКОВА

**Ирина Константиновна**

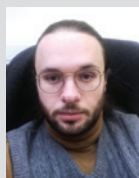
Национальный исследовательский центр  
«Курчатовский Институт»



### КРЫНСКИЙ

**Сергей Андреевич**

Национальный исследовательский центр  
«Курчатовский Институт»



### ОГУРЦОВ

**Даниил Павлович**

Национальный исследовательский центр  
«Курчатовский Институт»



### ХАЙЛОВ

**Никита Анатольевич**

Национальный исследовательский центр  
«Курчатовский Институт»



### ЧЕКУЛАЕВА

**Екатерина Игоревна**

Национальный исследовательский центр  
«Курчатовский Институт»



### КАРТАШОВ

**Сергей Иванович**

Национальный исследовательский центр  
«Курчатовский Институт»



### ОРЛОВ

**Вячеслав Андреевич**

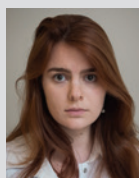
Национальный исследовательский центр  
«Курчатовский Институт»



### ЗАХАРОВА

**Наталья Вячеславовна**

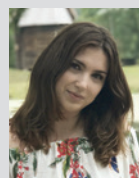
Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы



### МАМЕДОВА

**Галина Шакировна**

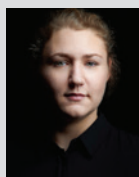
Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы



### КАЙДАН

**Мария Андреевна**

Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы



### БРАВВЕ

**Лидия Викторовна**

Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы



### КУРМЫШЕВ

**Марат Витальевич**

Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы



### КОСТЮК

**Георгий Петрович**

главный врач Психиатрической клинической больницы №1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы



приведены результаты иммунологического статуса больных шизофренией и некоторые его связи с характеристиками поведения и строения головного мозга.

**Ключевые слова:** шизофрения, нейроиммунологический статус, МРТ, морфометрия, структурные и функционально-эффективные коннекты, уровни сознания.

---

*\* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проекты №№17-29-02518 и 20-04-60546).*

## Введение

Современное развитие методов неинвазивной нейровизуализации позволяет проводить уникальные исследования крупномасштабных нейросетей головного мозга, принимающих участие в нейрокогнитивных процессах и обеспечивающих высшие психические функции, что дает возможность получать новые данные о функционировании мозга в условиях нормы и патологии, находить нейровизуализационные паттерны психопатологических состояний, создавая основы для дальнейшего применения результатов исследований нейронаук в области практической медицины. Одними из наиболее актуальных в аспекте социально-экономического значения являются задачи поиска патогенетических путей расстройств шизофренического спектра, основанные на фундаментальных исследованиях, с целью разработки методов их профилактики, ранней диагностики, прогноза и эффективной терапии. На текущий момент не существует единой общепринятой теории патогенеза шизофрении, многие звенья патогенеза шизофрении остаются неясным, при этом социально-экономическое бремя от заболевания огромно и, например, в 2009 году оно составило 196.67 млрд. рублей [1]. Непрерывающиеся дискуссии о классификации феноменологических критериев диагностики обусловлены отсутствием экспертных систем комплексной оценки объективных показателей нейроиммунологического статуса, нейрофизиологических коррелятов, показателей психиатрического и неврологического тестирования, результатов биохимического анализа.

В настоящее время накоплены убедительные данные, которые были получены в клинических исследованиях и подтверждены результатами изучения транскриптомов клеток иммунной системы и постмортального мозга, о наличии у больных шизофренией не только нейровоспаления, но и системного воспаления и активации иммунной системы на периферии (например, обзор [2]). Однако причины их возникновения, место в патогенетической цепи, роль в сложных взаимосвязях между мозгом с измененной активностью, нейровоспалением и факторами регуляции эндокринной и иммунной систем остаются неясными. Открытыми остаются вопросы о корреляции нейроиммунных изменений и разных клинических форм шизофрении, характера течения заболевания и особенностей ответа на лечение (резистентность к терапии, когнитивные расстройства, когнитивное снижение, хронификация и т. д.).

Таким образом, в настоящее время показано участие в патогенезе шизофрении нейровоспаления, системного воспалительного ответа и иммунных расстройств. В то же время многие результаты исследований клеточных и молекулярных механизмов были получены на постмортальном мозге, культурах нейронов, микроглии и модельных животных. Проблема трансляции этих данных в клинику и получения достоверных результатов исследования больных заключается как в большой неоднородности факторов риска шизофрении, так и в многообразии различных форм заболевания и характера их течения. В литературе последних лет отсутствуют работы междисциплинарного характера, в которых бы проводились комплексные исследования иммунитета и нейроиммунных взаимодействий в ассоциации с другими системными факторами патогенеза болезни. Кроме того, стала очевидной необходимость углубленного изучения нейроиммунных расстройств и системного воспаления с детальной и разносторонней характеристикой различных форм и вариантов фенотипов шизофрении. Также, несомненно, настало время конвергенции медико-биологических исследований с нейронаучными методами (нейрофизиологические исследования, прижизненная нейровизуализация – функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) и другие).

Целью данной работы являлось изучение нейросетевых архитектур головного мозга и биомаркеров, отражающих вовлечение иммунной системы в патогенез болезни, а также нейроиммунные взаимодействия при шизофрении для использования в разработке новых высокотехнологичных подходов к диагностике, прогнозированию и терапии этого заболевания. В рамках данного междисциплинарного про-

екта впервые был применен комплексный подход, основанный на оценке у больных шизофренией большого спектра биомаркеров, отражающих нейроиммунные взаимодействия, данных развернутого клинического исследования и результатов анализа МРТ данных по особенностям строения и функционирования головного мозга. Впервые было проведено изучение связи системного воспаления и иммунной дисфункции с маркерами повреждения мозга и паттернами когнитивно-аффективных нарушений. Прежде всего, речь идет о процессах в головном мозге, принимающих участие в реализации параноидного синдрома при шизофрении, когда можно предположить, что болезненный схизис (расщепление) реализуется за счет «появления» у человека одновременно двух «личностей» – собственного «я» и доминирующей над сознанием галлюцинаторно-параноидной симптоматики, когда «голос (голоса)», носят императивный характер, а также явления психического автоматизма как бы управляют поведением больного. Подобных комплексных исследований шизофрении в мировой литературе в настоящее время нет, что обеспечивает высокую степень новизны предлагаемого подхода, некоторые результаты применения которого представлены в данной статье.

### Материалы и методы

Клиническую выборку составили пациенты возрастом от 18 до 42 лет (средний возраст –  $29 \pm 2$  года): 39 больных шизофренией из числа госпитализированных с диагнозом шизофрения F20.0 (галлюцинаторно-параноидная) в стационарные отделения ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения г. Москвы» (ПКБ №1) в период с 2017 по 2019 гг. и 17 больных шизофренией с выраженным синдромом кататонии. Критерии исключения: органические заболевания головного мозга, тяжелые соматические заболевания, зависимость от психоактивных веществ. Включение в исследование осуществлялось на стадии редукции острой психотической симптоматики и в стадии медикаментозной ремиссии на фоне стандартной антипсихотической терапии. В контрольную группу включено 43 здоровых добровольца без когнитивных и аффективных расстройств, сопоставимых с пациентами с шизофренией по полу и возрасту. Все участники подписали листок информированного добровольного согласия. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом НИЦ «Курчатовский институт» (№5 от 05.04.2017 г.).

Было выполнено общеклиническое и нейропсихологическое обследование пациентов с шизофренией и здоровых добровольцев, необходимое для определения их соответствия критериям включения и критериям исключения в исследование. Средний возраст начала продромальных явлений (инициального этапа) у больных составил  $18 \pm 6$  лет (от 11 до 35 лет). Манифестация заболевания пришлась в среднем на возраст около 24 лет ( $24 \pm 6$  лет). Во всех случаях

картину острого периода составлял параноидный бред с переходом на парафренный уровень. Средний возраст начала непрерывного течения составил  $24 \pm 6$  лет. Гендерное распределение пациентов было относительно равномерным. Продолжительность поддерживающей антипсихотической терапии у больных шизофренией составляла от 6 месяцев до 2 лет. Оценка клинической динамики у больных показала, что 13 пациентов имели непрерывное течение заболевания (средняя продолжительность болезни  $9 \pm 6$  лет); в 25 случаях течение было приступообразным с утяжелением симптоматики (средняя продолжительность заболевания  $5 \pm 5$  лет); в 6 случаях – приступообразным без утяжеления симптоматики (средняя продолжительность заболевания  $4 \pm 4$  лет); в 16 случаях характер течения было невозможно достоверно установить в связи с периодом наблюдения менее года (средняя продолжительность заболевания  $0.6 \pm 0.6$  лет). Средний возраст контрольной группы составил  $28 \pm 4$  лет (от 22 до 34 лет). 18 человек из числа контрольной группы не вошли в окончательный анализ иммунологических данных, так как предварительный анализ иммунологических показателей и клинических данных выявил, что они находились в фазе реконвалесценции от инфекционных болезней либо имели обострение аллергических, воспалительных или аутоиммунных заболеваний.

Средний возраст больных шизофренией с выраженной кататонией составил  $27 \pm 7$  года (от 21 до 49 лет), возраст начала продромальных явлений (инициального этапа)  $18 \pm 7$  лет (от 5 до 35 лет). Манифестация заболевания с развертыванием параноидного синдрома пришлась в среднем на возраст около 23 лет ( $23 \pm 6$  лет). Средний возраст начала непрерывного течения составил  $19 \pm 3$  года. У больных с умеренной кататонией средний возраст составил  $27 \pm 8$  лет (от 18 до 47 лет), возраст начала продромальных явлений (инициального

этапа)  $17 \pm 4$  лет (от 10 до 24 лет). Манифестация заболевания с развертыванием параноидного синдрома пришлась в среднем на возраст около 22 лет ( $22 \pm 5$  лет). Средний возраст начала непрерывного течения составил 25 лет. Больные, у которых симптомы кататонии были слабо выражены либо отсутствовали, имели средний возраст  $32 \pm 10$  года (от 18 до 62 лет), возраст начала продромальных явлений (инициального этапа)  $19 \pm 8$  лет (от 4 до 31 лет). Манифестация заболевания с развертыванием параноидного синдрома пришлась в среднем на возраст около 27 лет ( $27 \pm 12$  лет). Средний возраст начала непрерывного течения составил  $18 \pm 8$  лет.

В наших исследованиях мы использовали информацию о больных на основе базы данных, собранной в ПКБ №1. Массив данных включает более 1 000 переменных для каждого пациента. На данный момент база данных содержит сведения о 408 пациентах (клинических наблюдений), пополнение происходит еженедельно на 2–4 новых клинических наблюдения. Материал отобран среди пациентов, обращавшихся за психиатрической помощью и проходивших лечение в стационаре. База данных содержит клинические (психопатологические), социодемографические, психометрические данные по пациентам с патологией шизофренического спектра. Популяция исследования состоит из мужчин и женщин европеоидной расы, получавших психиатрическое лечение с диагнозом параноидной шизофрении (F20), неврозоподобной или психопатоподобной шизофрении (F21), любого хронического бредового расстройства (F22), любого острого и преходящего психотического расстройства (F23), шизоаффективного расстройства (F25) по критериям Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10). Анализ полученных мировых данных показывает, что чувствительными параметрами являются структурные и функциональные изменения.

В исследовании применяли междисциплинарный подход, включающий психологическое тестирование (клинический метод), нейрофизиологическое и иммунологическое тестирования и кросс-методические расчеты. На заключительном этапе был разработан алгоритм использования полученных результатов для терапии заболевания на основе транскраниальной магнитной стимуляции и проведены начальные пробные сеансы терапии на базе ГБУЗ «ПКБ №1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ».

### *Клинический метод*

Методология исследования подразумевала отбор пациентов со сходными психопатологическими проявлениями и классическим развитием синдрома Кандинского – Клерамбо с отчетливой стадийностью психоза, когда стадии затухания острой симптоматики и формирования ремиссии в обратной хронологии повторяют начальные проявления заболевания. Таким образом, у всех обследованных заболевание дебютировало персекуторным интерпретативным бредом (с различными фабулами), последующим присоединением явлений психического автоматизма, слуховых псевдогаллюцинаций (вплоть до императивных) и парафренизацией бреда на высоте психоза. Включение в исследование подразумевало редукцию психотической симптоматики при наличии отчетливых воспоминаний о психозе и сформированной критике на фоне лечения. Сведения о социодемографических, клинико-динамических и данные психометрических тестирований сведены в единую базу данных, объединяющую около 1 000 переменных для каждого пациента. Клиническая картина шизофрении была оценена с использованием соответствующих шкал распределения больных по тяжести состояния бреда (PANSS), по негативным симптомам (шкала NSA), нарушению моторных функций, когнитивных нарушений по шкале FAB, интенсивности галлюцинаций (шкалы DSM), шкалы дифференциации по стереотипии мышления, дифференциации по дезорганизации мышления.

### *Методы нейрофизиологических исследований*

Нейрофизиологический подход включал пять направлений исследования головного мозга больных шизофренией и здоровых добровольцев:

- морфометрия головного мозга;
- исследование проводящих путей головного мозга (трактография);
- определение нейрофизиологических характеристик архитектуры работы нейросетей в состоянии покоя (базового уровня состояния сознания);
- восстановление нейросетевой архитектуры включения и выключения уровней сознания в переходах «сон – бодрствование»;
- изучение особенностей базовых когнитивно-эффективных архитектур головного мозга при восприятии личностно-значимых стимулов, специфичных для анамнеза испытуемых.

Исследования были проведены на 3 Тл МРТ (Magnetom Verio) ресурсного центра НИЦ «Курчатовский институт». В работе применялся сверхбыстрый протокол функциональной МРТ (фМРТ), предоставленный Center for Magnetic Resonance Research (Department of Radiology, University of Minnesota) с использованием 32-канальной головной МР-катушки. Для выполнения задач проекта были разработаны новые экспериментальные приборы и новые методы анализа данных. Так, объективная оценка значимости личностно-значимых стимулов была проведена с использованием разработанного в проекте МР-совместимого полиграфа. Применение МР-совместимой полиграфии для регистрации вегетативных показателей при восприятии значимых стимулов не имеет аналогов в России. В проекте был разработан оригинальный способ отбора эмоционально значимых стимулов для испытуемых, основанный на проведении психологического тестирования и метода многомерного шкалирования психологического пространства ответов испытуемых. Для визуализации нейросетей, задействованных в активации процессов сознания при переходе «сон – бодрствование», был разработан психомоторный тест, монотонное выполнение которого вызывает в течение 60 минут чередующиеся эпизоды с исчезновением сознания при засыпании («микросон») и его восстановлением при пробуждении (бодрствование). Разработанный МРТ-совместимый электроэнцефалограф позволил на основе анализа данных электроэнцефалографии с большой точностью оценивать моменты перехода сон/бодрствования, уровни бодрствования и глубины сна, а поведенческие методы – по показателям правильности выполнения психомоторного теста определять уровни сознания. Полученные результаты по исследованию механизмов работы базового уровня сознания при режимах «сон – бодрствование» и расчета эффективных коннектов – абсолютно новые по данному направлению в России. Предлагаемый комплексный междисциплинарный подход к исследованию больных шизофренией ранее в России не применялся.

В текущей статье в кросс-методическом анализе были использованы данные о структуре головного мозга на основе морфометрии анатомических данных МРТ и корреляционного анализа коэффициента обобщенной фракционной анизотропии (GFA).

Структурное МРТ исследование проводилось с использованием T1-взвешенной последовательности ( $TR=1\ 900$  мсек,  $TE=2.21$  мсек, 176 срезов, размер воксела  $1\times 1\times 1$  мм<sup>3</sup>). С помощью программы Freesurfer определялись морфологические показатели анатомических зон головного мозга (толщина и объем серого вещества, объем белого вещества, индекс гирификации, объем серого вещества по субкортикальным структурам и др.) для контрольной группы и группы больных. Для анализа данных был использован *t*-test Стьюдента и расчет коэффициента корреляции Пирсона.

В исследовании проводящих путей головного мозга получены два набора данных диффузионной МРТ с 64 направ-

лениями диффузионно-кодирующих градиентов с противоположными направлениями фазового кодирования (*b*-фактор – 1 500 с/мм<sup>2</sup>, количество срезов – 64, время повторения  $TR$  – 13 700 мс, время эхо  $TE$  – 101 мс, толщина срезов 2 мм, угол отклонения 90° и поле обзора  $FOV=240\times 240$  мм<sup>2</sup>). После сканирования диффузионные данные из формата DICOM конвертированы в формат NIfTI. Далее с помощью модуля Torus в программе FSL (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSL>) проведена коррекция артефактов искажений диффузионных данных: проведена оценка искажений двух наборов данных, построена карта неоднородности магнитного поля внутри томографа, после чего данные скорректированы и выровнены в соответствии с полученными картами. В программе DSI Studio (<http://dsi-studio.labsolver.org>) скорректированные диффузионные данные были нормализованы в пространство MNI с использованием Q-space диффеоморфной реконструкции (QSDR) и получена функция распределения спина. Также выполнена дополнительная коррекция артефактов, вызванных движением головы испытуемого и вихревыми токами, возникающими при смене величины и полярности градиентных полей внутри томографа. Все скорректированные диффузионные данные включены в коннектометрическую базу для проведения корреляционного анализа производного параметра данных диффузионной МРТ (коэффициент обобщенной фракционной анизотропии (GFA)) и степени выраженности симптоматики согласно указанным выше психиатрическим шкалам. Для анализа использована непараметрическая корреляция по Спирмену. Для расчета корреляционной трактографии был выбран порог *T*-критерия равный 2.5 (пороговое значение уровня значимости *p* равнялось 0.05) с дополнительной поправкой на множественные сравнения FDR. В результате статисти-



ческого анализа были локализованы регионы (воксели), положительно или отрицательно коррелирующие с выбранными параметрами психиатрических шкал, после чего определена их принадлежность конкретным трактографическим путям согласно атласу HCP-842 (<http://brain.labsolver.org/diffusion-mri-templates/hcp-842-hcp-1021>). Для удаления ложных связей проведена четырехитерационная корректировка с учетом топологических особенностей мозга. Согласно методу коннектометрии программы DSI Studio для оценки FDR проведено 4 000 случайных перестановок в групповых независимых величинах (баллы по конкретной психиатрической шкале) для получения нулевого распределения длины трактов.

### *Иммунологические исследования*

Иммунологические исследования включали определение основных параметров естественного и адаптивного иммунитета, системного уровня ключевых цитокинов, других маркеров воспаления (С-реактивный белок (СРБ), кортизол, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК)). Также у больных шизофренией и здоровых добровольцев были изучены уровни нейротрофических факторов (нейротрофический фактор мозгового происхождения (BDNF), фактор роста нервов (NGF), нейротрофин-4 (NT-4) инсулиноподобный фактор-1 (IGF-1), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и его антагонист – растворимый рецептор (sVEGFR1), гомоцистеин, лептин, sVCAM1, антитела IgG к NR2-субъединице NMDA-рецептора и другие) в сыворотке крови. Данные нейробиологические факторы выбраны на основании предшествующих результатов исследований научного коллектива (опубликованные и неопубликованные данные), а также анализа мировой литературы.

Для комплексного анализа состояния факторов естественного и адаптивного иммунитета оце-

нивали субпопуляции лимфоцитов: CD3+CD4+ (Т-хелперы), CD3+CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты), CD3+CD4+CD8+ двойные позитивные лимфоциты, CD3-CD16+CD56+ NK-клетки, CD3-CD19+ В-клетки, экспрессия лимфоцитами активационного маркера HLA-DR.

В работе использовался метод проточной цитофлуориметрии. Для окрашивания клеток использовали моноклональные антитела для ТБНК-иммунофенотипирования производства Becton Dickinson, США, к антигенам дифференцировки CD3, CD16+CD56, CD45, CD4, CD19, CD21, CD8, меченые, соответственно, FITC (изотиоцианатфлуоресцеин), PE (фикоэритрин), PerCP-Cy<sup>5</sup>PerCP (комплекс пиридининхлорофилл протеина с цианином-5,5), PE-Cy<sup>7</sup> (комплекс PE с цианином-7), APC (аллофикоцианин), PE (фикоэритрин) и APC-Cy<sup>7</sup> (комплекс APC с цианином-7); кроме этого, для оценки стадии активации выбранных субпопуляций лимфоцитов применили фенотипирование маркера позитивной активации лимфоцитов HLA-DR, меченого PE-CF594 (комплекс фикоэритрин-СФ594) (Becton Dickinson, США). Приборы для выполнения экспериментов (проточный цитофлюориметр FACSCantoII и гематологический анализатор ABX PentraC+) предоставлены ресурсным центром молекулярной и клеточной биологии Курчатковского Комплекса НБИКС-природоподобных технологий НИЦ «Курчатowskiй Институт».

Для исследования системного уровня ключевых провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также других маркеров воспаления, нейротрофических факторов, регуляторных белков в данной работе был использован метод иммуноферментного анализа (ИФА): наборы реактивов для иммуноферментного анализа производства ООО «Цитокин», Россия, г. Санкт-Петербург (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-6, IL-10, IL-1RA); АО «Вектор Бест», Россия, г. Новосибирск (IL-1 $\beta$ , IL-8); «R&D Systems», США, Миннесота (мозговой нейротрофический фактор (BDNF), растворимый рецептор 1 васкулоэндотелиального фактора роста (sVEGF R1)); «AxisShield», Великобритания (гомоцистеин); «BenderMedSystems», Австрия (IL-12/IL-23 (p40), IL-12 (p70)); ООО «Диатайм», Россия (антитела к NR2 субъединице NMDA рецептора глутамата); ООО «ХЕМА», Россия (циркулирующие иммунные комплексы, кортизол, антитела к тиреопероксидазе); «RayBiotech», США, Джорджия (нейротрофин-4, beta-NGF, RAGE); «Mediagnost», Германия (IGF-1); «Invitrogen», Thermo Fisher Scientific, США (sVCAM-1); «BioVendor», Чехия, Брно (pNF-H); DBC Diagnostics Biochem Canada Inc., Онтарио, Канада (лептин).

Для проведения мультиплексного анализа по определению сывороточных маркеров, таких, как цитокины, хемокины и факторы роста, использовались наборы реагентов производства «MERCCK» (США). Принцип метода основан на технологии Luminex<sup>®</sup> xMAP<sup>®</sup> с иммуноанализом на поверхности флуоресцентных магнитных частиц (MagPlex<sup>®</sup>-C). Результаты учитывались при помощи проточного двухлазерного иммуноанализатора BioPlex 200 («BioRad», США).



## Результаты

### Показатели иммунной системы при шизофрении

Анализ полученных данных показал, что, несмотря на наличие клинического улучшения под воздействием стационарного лечения, у больных шизофренией в среднем были повышены уровни маркеров системного воспаления, а также имелись некоторые признаки активации гуморального иммунитета. Так, уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) был достоверно увеличен при шизофрении ( $p < 0.0005$ ). Также у пациентов был повышен уровень маркеров системного воспаления: С-реактивного белка (СРБ) ( $p < 0.0001$ ), провоспалительного цитокина IL-8 ( $p < 0.0005$ ) и других провоспалительных цитокинов естественного иммунитета. Уровень маркеров системного воспаления в целом был повышен более чем у 60% больных шизофренией.

Анализ литературы по вопросу о признаках активации врожденного иммунитета при шизофрении показывает, что, по данным [3], у больных отмечается повышение сывороточного уровня маркеров активации клеток естественного звена иммунитета – нейтрофилов (лейкоцитарной эластазы,  $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора), коррелирующее с активностью заболевания. Тараскина и соавт. [4] изучали уровень цитокинов IL-6, IL-1b и TGF-b у больных шизофренией при первом психотическом эпизоде и обнаружили повышение содержания указанных белков. Согласно данным метаанализа [5], уровень провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF $\alpha$  при острой шизофрении повышен, что согласуется с полученными нами данными.

Исследование клеточного иммунитета показало, что при шизофрении был достоверно повышено содержание регуляторных Т-клеток ( $p < 0.05$ ). По другим показателям клеточного иммунитета в среднем по всей группе больных ШЗ различий по сравнению со здоровыми добровольцами не выявлено, что может быть связано с неоднородностью больных по продолжительности заболевания, наследственной предрасположенности, характеру течения шизофрении и тяжести симптоматики заболевания.

Отметим, что в доступной зарубежной литературе работ, посвященных комплексному исследованию ключевых субпопуляций естественного и адаптивного иммунитета больных шизофренией, не найдено. По данным метаанализа 16 исследований, оценивавших состояние клеточного иммунитета при шизофрении, у больных чаще находили увеличенный уровень Т-хелперов CD4+, NK-клеток CD16+CD56+, наивных В-клеток, Т-клеток памяти CXCR5+, однако в данных работах использовались различные принципы подбора пациентов, что затрудняет интерпретацию результатов [6].

Исследование уровня нейротрофических факторов и факторов роста (NT-4, NGF $\beta$ , BDNF, IGF-1, VEGF и его антагонист sVEGFR1), которые обладают иммуномодулирующими свойствами и могут продуцироваться активированными клетками иммунной системы, в сыворотке крови у больных шизофренией показало, что уровень инсулиноподобного

фактора-1 (IGF-1) более чем в половине случаев (33 из 56 человек) существенно снижен (более чем в 2 раза) по сравнению с контрольной группой. При этом в подгруппе больных с выраженным снижением содержания IGF-1 (ниже 120 нг/мл) в 2 раза чаще выявлялось повышенное содержание иммуноглобулина М, также существенно выше (более чем в 10 раз) в среднем по подгруппе был уровень СРБ ( $p < 0.002$ ), чаще выявлялся повышенный уровень IL-6 ( $p < 0.05$ ) по сравнению с больными подгруппы с нормальным или увеличенным содержанием IGF-1. Таким образом, у больных параноидной шизофренией с низким уровнем IGF-1 было заметно выше системное воспаление.

Кроме того, у больных шизофренией со снижением уровня IGF-1 в сыворотке крови были достоверно выше маркеры аутоиммунных реакций, включая антитела к миелопероксилазе клеток щитовидной железы ( $p < 0.003$ ) и аутоантитела к NR2 субъединице NMDA рецептора глутамата ( $p < 0.003$ ). По данным морфометрии у больных шизофренией отмечалась корреляция ( $r = 0.47$ ) уровня IGF-1 со средней толщиной в области левой веретенообразной извилины.

Периферический циркулирующий IGF-1 может преодолевать гематоэнцефалический барьер через активный транспортный механизм [7]. Также показано, что периферический IGF-1 играет роль в нейрогенезе гиппокампа взрослых. Одним из эффектов активации рецептора IGF1R через передачу сигналов PI3kinase-Akt является ингибирующее фосфорилирование проапоптотической гликогенсинтазы 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ), которая регулирует синтез гликогена (ингибирует гликогенсинтазу), обмен глюкозы, ингибируя белки IRS, необходимые для трансдукции сигнала инсулина, и кинезины (обеспечивают перемещение транспортера глюкозы GLUT4 на мембрану клетки). Надо подчеркнуть, что ингибирование GSK-3 $\beta$  в глутаматергических синапсах стимулирует долговременную потенциа-

цию (LTP), в то время как ее высокая активность наблюдается при долговременной депрессии (LTD). Показано, что GSK-3 $\beta$  подавляет активность белков, необходимых для реорганизации цитоскелета аксонов, препятствуя росту и ветвлению нервных отростков. Однако нейротрофины, включая IGF-1, блокируют GSK-3 $\beta$  и способствуют поляризации нейронов, росту и ветвлению аксонов [8]. Надо отметить, что GSK-3 $\beta$  участвует в проведении сигнала от Toll-like рецепторов на моноцитах, что приводит к усилению продукции IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , IL-6, IL-12 и подавлению синтеза IL-10. Таким образом, GSK-3 $\beta$  оказывает провоспалительный эффект, и, подавляя GSK-3 $\beta$ , IGF-1 оказывает противовоспалительное действие.

Также было показано, что IGF-1 может индуцировать в кишечнике мышей (модель колита) моноциты, синтезирующие IL-10 и проявляющие иммуносупрессивную функцию, подавляя воспаление при экспериментальном колите [9].

Таким образом, дефицит продукции IGF-1 у больных шизофренией может способствовать у них нейровоспалению и апоптозу нейронов, а также хронизации системного воспаления.

В настоящее время идет накопление доказательств, что инсулиноподобные факторы роста вовлечены в шизофрению. Измененные уровни IGF-1 в сыворотке крови были обнаружены у пациентов с шизофренией и связаны с психопатологическими симптомами. Так, пациенты с шизофренией хуже, чем добровольцы контрольной группы, справлялись с большинством когнитивных задач, исключая зрительную память. Концентрация IGF-1 в сыворотке крови у больных шизофренией была значительно ниже, чем в контрольной группе. Корреляционный анализ показал, что уровень сывороточного IGF-1 положительно коррелирует с показателями исполнительной функции и внимания у пациентов. Кроме того, IGF-1 был независимым

фактором дефицита исполнительной функции и внимания у пациентов с шизофренией. В совокупности уровни IGF-1 в сыворотке крови достоверно коррелировали с когнитивными показателями у пациентов с шизофренией, а по данным морфометрии отмечалась корреляция ( $r=0.47$ ) уровня IGF-1 со средней толщиной серого вещества в области левой веретенообразной извилины, принимающей участие в распознавании, ассоциации модальностей рецепции внешних сигналов и категоризации стимулов; это указывает на то, что снижение уровня IGF-1 может способствовать патофизиологии когнитивных нарушений, связанных с шизофренией. Регуляция передачи сигналов IGF-1 может быть потенциальной стратегией лечения когнитивных нарушений при шизофрении [10].

Уровень остальных изученных нейротрофических факторов (NT-4, NGF $\beta$ , BDNF), фактора роста эндотелия сосудов VEGF и его антагониста sVEGFR1 при шизофрении в среднем по группе не отличался от показателей здоровых добровольцев, по-видимому, вследствие выраженной высокой вариабельности данных показателей.

Представленные в работах различных авторов результаты оценки периферического уровня основных нейротрофических факторов (NGF, NT-4, BDNF) при шизофрении указывают на противоречивость данных мировой литературы по данному вопросу. Так, по данным метаанализа, включавшего статьи, опубликованные в течение 15 лет, в одной работе было обнаружено повышение уровня NGF при шизофрении, по данным четырех авторов он достоверно не изменялся и согласно результатам еще трех работ был снижен [11]. Наиболее выраженное снижение NGF обнаруживали у больных шизофренией, не получавших терапию, что может объяснять различие между нашими данными и результатами некоторых из представленных в указанном метаанализе работ.

В целом необходимо отметить, что в литературе последних лет отсутствуют работы, в которых проводилась бы комплексная оценка иммунных показателей наряду с взаимосвязанными параметрами системного воспаления, уровня нейротрофинов, фактора роста сосудов и его растворимого рецептора – с углубленным анализом клинической картины заболевания у больных шизофренией, что обеспечивает значительную новизну полученных результатов.

#### *Иммунологические показатели в зависимости от формы течения шизофрении*

Показатели иммунного ответа в группе больных шизофренией характеризовались выраженной гетерогенностью и, как показали наши исследования, зависели от формы заболевания. Анализ полученных данных позволил установить, что для пациентов с длительным течением шизофрении, имеющих признаки устойчивого психического дефекта (непрерывное и приступообразно-прогредиентное течение), были характерны как признаки активации гуморального иммунного ответа, так и умеренное увеличение уровня мар-

керов системного воспаления. В частности, было выявлено повышение общего уровня ЦИК, уровня CD45+CD3-CD19+ В-клеток (эффекторных клеток гуморального иммунитета), уровня провоспалительного и участвующего в Th2-ответе цитокина IL-6. Оценка маркеров системного воспаления выявила повышение уровня СРБ и провоспалительного цитокина IL-8 по сравнению с контрольной группой.

Анализ параметров иммунитета у больных с первым эпизодом шизофрении подтвердил, что у них был значимо повышен уровень ряда маркеров воспалительного ответа: СРБ, IL-6, IL-8, IFN $\gamma$  ( $p < 0.05$ ). Значимых изменений клеточного иммунитета у этих больных не было.

У больных с эпизодическим течением шизофрении без прогрессирующего дефекта иммунологические изменения были схожими по профилю и выраженности: достоверное повышение СРБ, IL-8, тенденция к увеличению IFN $\gamma$  и IL-6. Таким образом, на расширенной выборке больных подтвердилось, что пациенты с небольшим сроком течения шизофрении, а также больные, имеющие более длительное тече-

ние, но без сформированного дефекта, отличались отсутствием значимой активации гуморального звена иммунитета на фоне признаков системного воспаления у большинства больных. В то же время у пациентов с длительным течением шизофрении, имеющих признаки устойчивого психического дефекта (непрерывное и приступообразно-прогредиентное течение), были как признаки активации гуморального иммунного ответа (повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов, у части – иммуноглобулина G и IL-4), так и умеренное увеличение уровня маркеров системного воспаления (С-реактивный белок, IL-6, IL-8) (см. рисунки 1–3).

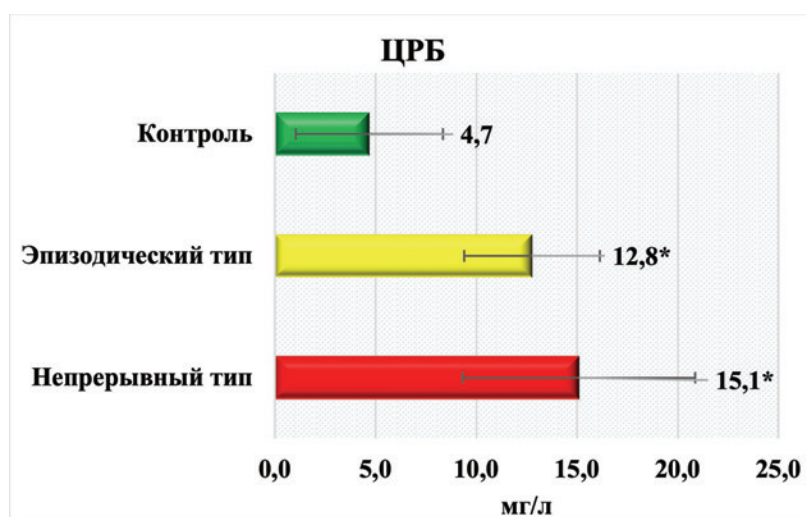


Рис. 1. Уровень С-реактивного белка у больных с непрерывным течением шизофрении, эпизодическим течением шизофрении и в контрольной группе; \*различия с контрольной группой  $p < 0.05$ .

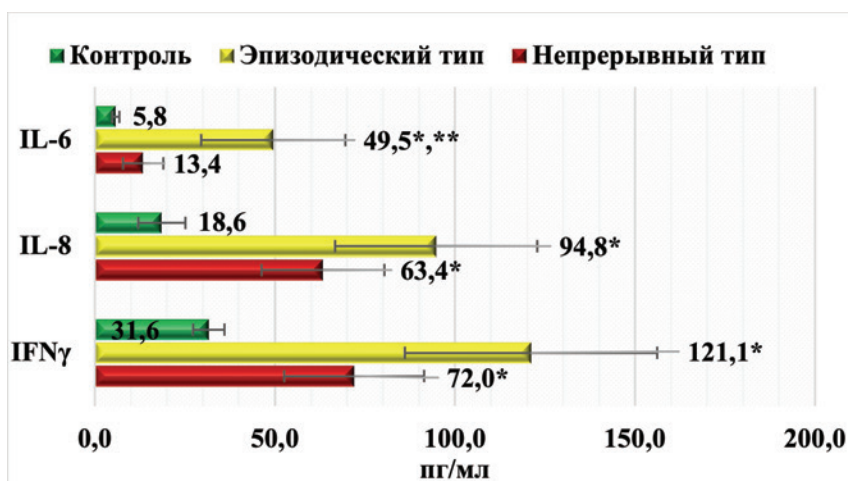


Рис. 2. Уровень цитокинов IL-6, IL-8, IFN $\gamma$  у больных с непрерывным течением шизофрении, эпизодическим течением шизофрении и в контрольной группе; \*различия с контрольной группой,  $p < 0.05$ ; \*\*различия между больными с непрерывным и эпизодическим течением,  $p < 0.05$ .



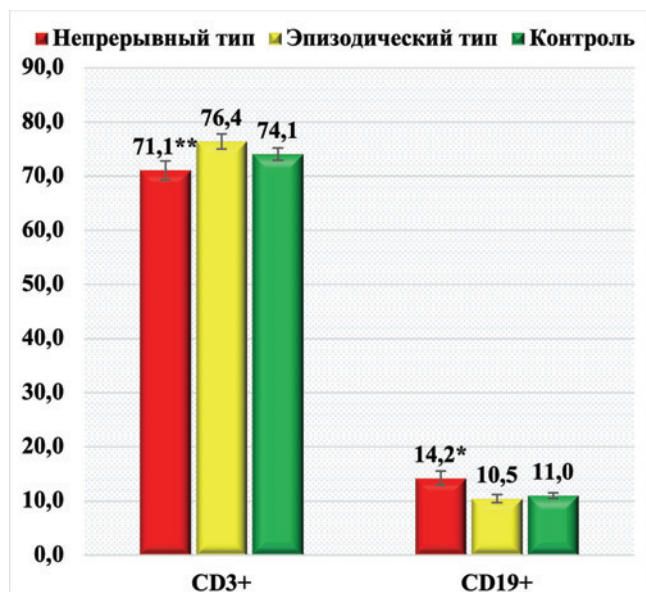


Рис. 3. Содержание CD45+CD3+ Т-клеток и CD45+CD3-CD19+ В-клеток у больных с непрерывным течением шизофрении, эпизодическим течением шизофрении и в контрольной группе; \*различия с контрольной группой  $p < 0.05$ ; \*\*различия между больными с непрерывным и эпизодическим течением,  $p < 0.05$ .

По данным литературы, характер изменений иммунитета при различных формах течения шизофрении недостаточно изучен. Согласно данным метаанализа [5], уровень цитокинов IL-6, TNF $\alpha$  и рецепторного антагониста IL-1RA при острой шизофрении повышен, что согласуется с полученными нами данными. При хронической шизофрении этот же метаанализ показал повышение уровня IL-1 $\beta$  и IL-6. Острая шизофрения определялась как госпитализация в связи с психотическим эпизодом, хроническая – как обследование пациентов, находящихся на амбулаторном лечении. Оценка уровня цитокинов в зависимости от формы и клинической динамики шизофрении, а также в комплексе с другими параметрами системного воспаления, уровнем нейротрофических факторов и данными МРТ ранее не проводилась.

Согласно данным Noto et al. [12], исследовавших уровни основных цитокинов у пациентов с первым эпизодом психоза, у больных отмечалось повышение уровня цитокинов, ассоциированных с Th-1, Th-2, Th-17 и Treg звеньями адаптивного иммунного ответа, а также цитокинов системного воспалительного ответа (GM-CSF, IL-6, IL-12). Ограничением

данного исследования являлось то, что в него не вошли пациенты с повторными психотическими эпизодами.

В доступной зарубежной литературе работ, посвященных комплексному исследованию ключевых субпопуляций естественного и адаптивного иммунитета больных шизофренией с разным характером течения, не найдено. По данным метаанализа 16 исследований, оценивавших состояние клеточного иммунитета при шизофрении, у больных чаще находили увеличенный уровень Т-хелперов CD4+, NK-клеток CD16+CD56+, наивных В-клеток, Т-клеток памяти CXCR5+, однако в данных работах использовались различные принципы подбора пациентов, что затрудняет интерпретацию результатов [6]. Также в этих работах не были исследованы другие параметры иммунитета, системного воспаления и нейротрофины. Данные по оценке уровня CD5+ В1-клеток при шизофрении противоречивы, хотя изменения профиля иммуноглобулинов и признаки нарушений кишечной микрофлоры при этом заболевании указывают на возможное наличие изменений числа и функциональной активности В1-клеток у пациентов [13].

#### **Иммунологические показатели и степень выраженности симптомов кататонии у больных шизофренией**

Известно, что у ряда больных шизофренией выявляются признаки кататонии, психомоторного расстройства, включающего целый ряд симптомов, таких, как мутизм (отсутствие речи), негативизм (выполнение действий вопреки командам), двигательные стереотипии, восковая гибкость, эхопраксия (повторение движений других), эхолалия (повторение чужих слов), отсутствие реакции на окружение и др. Психомоторные признаки могут варьироваться от ступора до возбуждения и их выраженность также различается у отдельных больных. Надо отметить, что кататония связана

с риском ряда осложнений, включая пролежни, инфекции и венозную тромбоэмболию.

Патогенез кататонии до настоящего времени не установлен и в последние годы активно изучаются нейрофизиологические и молекулярные аспекты этого расстройства. Отдельные работы посвящены изучению роли иммунной системы в развитии синдрома кататонии. В некоторых исследованиях выявлены признаки системного воспаления при кататонии, однако данные других работ противоречивы. Также неизвестно, насколько системное воспаление способствует развитию кататонии или, напротив, синдром кататонии вносит свой вклад в воспаление за счет повреждения мышц. В то же время изучение ассоциации кататонии с нарушениями адаптивного иммунитета, по данным многих авторов, выявляет ассоциацию с лабораторными и клиническими признаками аутоиммунного NMDAR-энцефалита [14]. Эти данные свидетельствуют, что патологический адаптивный иммунный ответ к определенным антигенам мозга может, по крайней мере, у части пациентов служить причиной кататонии, что требует учета при диагностике и при назначении терапии. В связи с этим актуально изучение состояния иммунитета, а также его ассоциации с клиническими проявлениями и нейрофизиологическими нарушениями у больных синдромом кататонии.

Одной из задач нашей работы являлось изучение особенностей нейроиммунных показателей, их ассоциаций с нейрофизиологическими данными в зависимости от выраженности синдрома кататонии. Оценка у больных симптомов кататонии показала, что у 16 больных проявления кататонии были выраженными, у 17 умеренными, у 19 были слабыми или отсутствовали. У больных с выраженными проявлениями кататонии был обнаружен наиболее высокий уровень антител к NR2 субъединице NMDA-рецепторов. Различия между группой больных с выраженной кататонией и группой со слабыми проявлениями кататонии были достоверны ( $p < 0.05$ ). Кроме того, у больных с выраженной кататонией был достоверно ( $p < 0.05$ ) снижен уровень адипокина лептина по сравнению с контролем, умеренной и легкой кататонией. Выявленные нами различия по активации адаптивного иммунного ответа к NR2 субъединице NMDA-рецепторов глутамата в зависимости от тяжести кататонии свидетельствуют о возможной роли аутоиммунного повреждения в патогенезе кататонии у обследованных больных и указывают на важность дальнейших исследований в данной области. Представляет интерес исследование нейроиммунных профилей у больных с кататонией в динамике, в том числе на фоне лечения, а также многофакторный анализ данных иммунологических и нейрофизиологических исследований с учетом конкретных симптомокомплексов кататонии при разных формах заболевания.

#### ***Связь иммунологических показателей с результатами структурной визуализации при шизофрении***

Наличие заболевания шизофрении коррелировано как с изменением структуры и функциональной работы головного мозга, так и через нейроиммунные системы регуляции орга-

низма с изменениями в иммунной системе организма. В данной части работы представлены результаты взаимосвязи изменения поведения больного, определяемого на основе показателей психиатрических шкал, с изменениями структуры головного мозга как субъекта проявления поведения и с изменениями сети иммунологических параметров. Такое сравнение крайне важно для создания объективной характеристики заболевания шизофрении, поскольку психиатрические показатели зачастую имеют субъективизм оценки психиатра.

В нашем исследовании анализ показателей морфометрии головного мозга показал, что при шизофрении наблюдаются структурные изменения головного мозга, затрагивающие в основном желудочки мозга и ряд зон левого полушария, включая лобную кору и зоны лимбической системы. Ниже приводятся примеры сравнения иммунологических и нейрофизиологических показателей с одним из наиболее интересных психиатрических показателей – шкалой негативных симптомов (NSA-4). Сравнение показателей структурной нейровизуализации у пациентов с различной выраженностью негативных симптомов (шкала NSA-4) позволило обнаружить, что снижение ( $p < 0.01$ ) показателя средней толщины в ряде областей (преимущественно в лобных долях) было характерно для больных независимо от выраженности негативных симптомов. Однако в ряде областей средняя толщина достоверно снижалась только у больных с высокой выраженностью негативных симптомов (NSA-4 > 15): в целом по правому полушарию, в лобных, височных, затылочных отделах и др. Средняя толщина в области правой медиальной орбитофронтальной коры достоверно ( $p < 0.01$ ) снижалась только у больных с низкой выраженностью негативных симптомов (NSA-4 < 15). Эти впервые полученные результаты в совокупности указывают на достоверные изменения толщины коры ряда областей мозга как в правом, так и в левом



большом полушарии, характерные только для больных с выраженными негативными симптомами. У больных с выраженной кататонией отмечался ряд дополнительных морфометрических изменений по сравнению с контрольной группой: была впервые выявлена достоверная связь двусторонних морфологических изменений мозжечка, изменений левой лобной коры и правой энторинальной извилины с выраженностью симптомов кататонии у больных ( $p=0.001$ ).

Результаты корреляционной трактографии выявили проводящие пути головного мозга, которые по параметру обобщенной фракционной анизотропии (GFA) имеют корреляции с данными психиатрических шкал и могут быть ключевыми звеньями патогенеза заболевания. Одним из ярко выраженных кандидатов являются тракты цингулярного кортекса, свода головного мозга, парагиппокампальных районов, мозолистого тела и мозжечка. На рисунках 4a,b приведены примеры корреляции проводящих путей головного мозга со степенью выраженности негативных расстройств по шкале негативной симптоматики NSA ( $p=0.05$  FDR).

В кросс-методическом сравнении взаимосвязи выраженности негатив-

ных симптомов по шкале NSA-4 с уровнем цитокинов ИЛ-8 и ИЛ-6, нейротрофинов NT-4 и bNGF у больных шизофренией было показано, что уровень исследуемых молекулярных параметров был существенно выше у больных с малой выраженностью негативной симптоматики и первым психотическим эпизодом (рис. 5).

В рамках данного проекта нами была впервые выявлена связь сывороточного уровня ряда иммунологических показателей с результатами структурной и функциональной визуализации у пациентов в зависимости от клинических симптомов. Так, была показана ассоциация между избыточной продукцией цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-17А и структурными изменениями головного мозга при шизофрении. Например, морфометрические изменения в lingual gyrus (лингвальная извилина или медиальная затылочно-височная извилина) правого и левого полушария и calcarine sulcus (шпорная борозда) левого полушария (средняя толщина коры) отрицательно коррелируют с уровнем цитокина ИЛ-6. Данные зоны имеют прямое отношение к формированию галлюцинаций, поскольку области лингвальной извилины принимают участие в визуальных воспоминаниях и построении логики воспринимаемых событий, а в шпорной борозде располагается первичная зрительная рецепция (поле V1). Цитокин ИЛ-6 – в норме необходим для трофики мозговой ткани, повышенный уровень ИЛ-6 способствует повреждению нейронов и развитию нейродегенерации. С учетом того, что повышенный уровень ИЛ-6 являлся у обследованных нами больных маркером выраженной активации воспалительного ответа, активации Th2- и Th1-звена адаптивного иммунитета, эти данные можно рассматривать как указывающие на неблагоприятное воздействие избыточной иммунной активации на структурные изменения мозга при шизофрении.

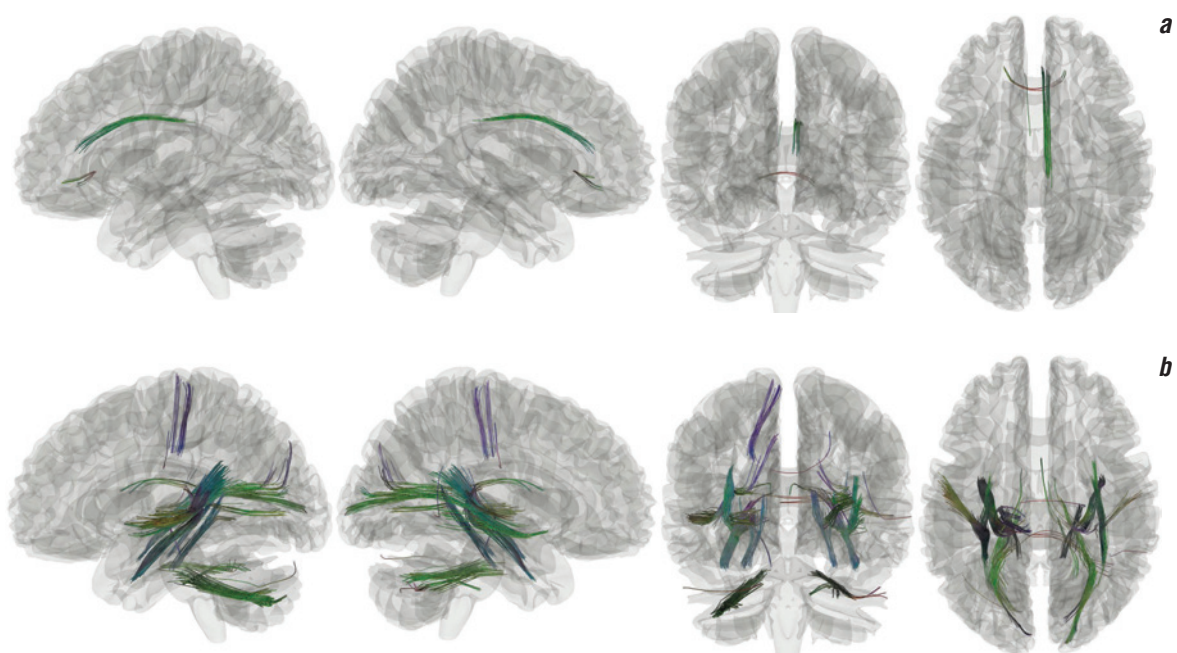


Рис. 4. a – Проводящие пути головного мозга, имеющие положительную корреляцию с негативной симптоматикой NSA ( $p=0.05$  FDR); b – проводящие пути головного мозга, имеющие отрицательную корреляцию с негативной симптоматикой NSA ( $p=0.05$  FDR).

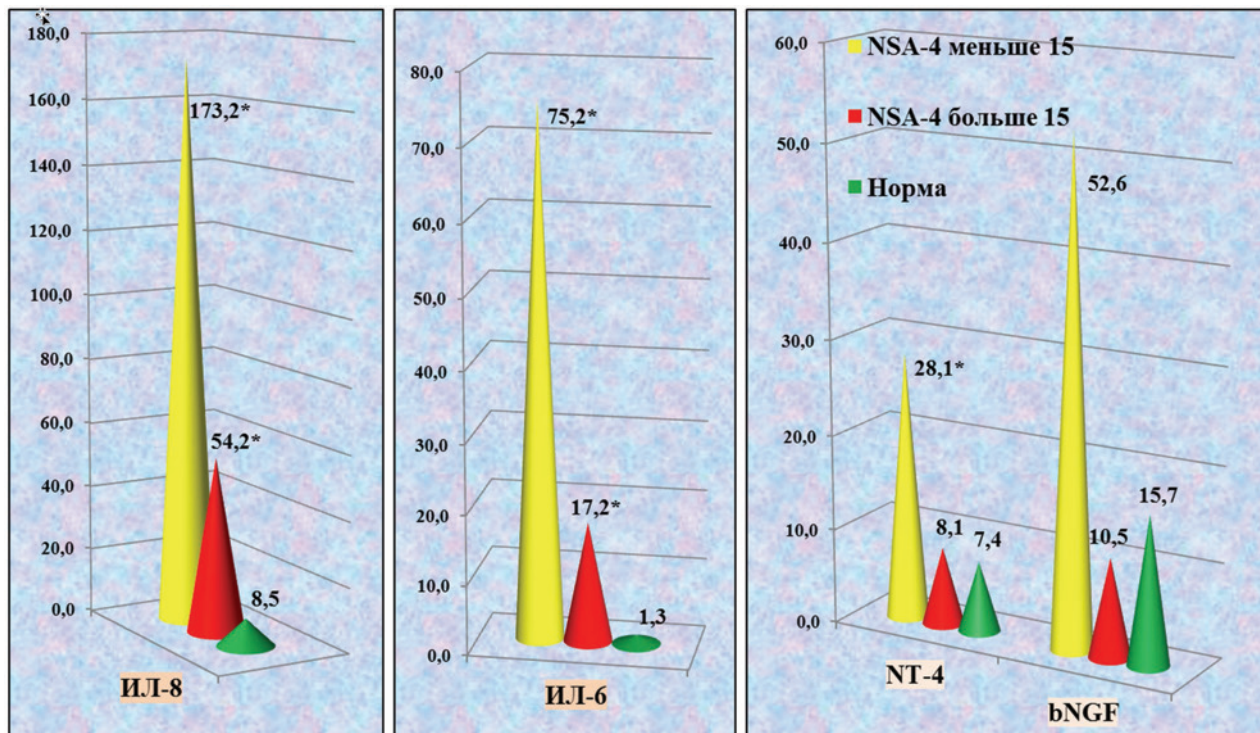


Рис. 5. Уровни цитокинов ИЛ-8 и ИЛ-6, нейротрофинов NT-4 и bNGF [пг/мл] у больных шизофренией в зависимости от выраженности негативных симптомов по шкале NSA-4: менее 15 баллов (n=16), более 15 баллов (n=33) и у здоровых добровольцев (n=40). Уровень интерлейкина-8, интерлейкина-6, нейротрофических факторов NT-4 и bNGF был существенно выше у больных с малой выраженностью негативной симптоматики и первым психотическим эпизодом; \*достоверные различия с нормой (p<0.05).

Также показано, что IL-17A играет важную роль в развитии острых и хронических воспалительных реакций, в том числе при воспалительных заболеваниях. В работе было показано, что больные с уровнем IL-17A более 5 пг/мл имели достоверно более высокое значение объема левого бокового желудочка (p=0.003), левого нижнебокового желудочка (p=0.001), третьего желудочка (p=0.004), сосудистого сплетения правого бокового желудочка (p=0.005). Показатель средней толщины в области лобных извилин левого и правого полушария был достоверно снижен, что может говорить о нарушении исполнительных функций и функций внимания. В свою очередь, у больных с уровнем IL-17A менее 5 пг/мл были выше контрольных значений показатели кривизны в некоторых областях мозга: средняя кривизна в левой латеральной затылочной извилине (p=0.002), ростральной части правой средней лобной извилины (p=0.0003); гауссова кривизна в области перешейка правой поясной извилины (p=0.002), ростральной части правой средней лобной извилины (p=0.004).

Таким образом, наши исследования показывают наличие взаимосвязей между поведением больного, структурными изменениями головного мозга и уровнем активации иммунологических сетей. В мировой литературе до сих пор отсутствовали исследования, в которых проводилась бы многофакторная оценка уровня медиаторов иммунитета в сочетании с параметрами клеточного иммунного ответа и системного воспаления, а также нейротрофическими факторами. Практически не проводилось изучение уровня цитокинов в зависимости от клинической динамики шизофре-

нии: в большинстве работ пациенты рассматриваются в рамках общей выборки или осуществляется только деление на острую и хроническую шизофрению. Крайне мало работ посвящены изучению иммунологических расстройств при шизофрении в зависимости от характера течения и преобладающих симптомов, а также исследованию связи между иммунологическими показателями и нейрофизиологическими изменениями у больных.

Выполнение данного проекта позволило получить новые значимые данные об особенностях цитокинового профиля и характере основных изменений иммунного ответа в зависимости от вариантов клинической динамики шизофрении, установить новые закономерности изменения уровня основных нейротрофических факторов в сыворотке крови при различных иммунных профилях больных шизофренией. Была впервые изучена связь сывороточного уровня иммунных и нейробиологических факторов с результатами структурной и функциональной визуализации у



пациентов в зависимости от клинических симптомов и у здоровых добровольцев, что позволило получить новые значимые данные, на основании которых проведен отбор кандидатных показателей для изучения биологических маркеров ответа на терапию у пациентов с шизофренией.

## Заключение

Выполнение данного проекта позволило по результатам изучения связи сывороточного уровня иммунных и нейробиологических факторов с показателями структурной визуализации установить нейроиммунные биомаркеры, комплексная оценка которых отражает когнитивно-аффективные особенности пациентов. В работе были получены уникальные результаты за счет комплексного применения иммунологического, психиатрического и нейрофизиологического подходов.

Приведенные данные являются частью междисциплинарного проекта, в рамках которого были найдены взаимосвязи между структурными (морфологические измерения регионов головного мозга и данные трактографии) и нейрофункциональными изменениями с поведенческой дифференциацией больных по шкале тяжести состояния бреда (PANSS), негативным симптомам (шкала NSA),

нарушению моторных функций, шкале FAB когнитивных нарушений и интенсивности галлюцинаций (шкалы DSM), а также по шкалам дифференциации стереотипии и дезорганизации мышления. Получены новые значимые данные об особенностях цитокинового профиля и характере основных изменений иммунитета в зависимости от вариантов клинической динамики шизофрении, установлены новые закономерности изменения уровня основных нейротрофических факторов в сыворотке крови при различных иммунных профилях больных шизофренией. Впервые выявлены иммунологические и нейрофизиологические маркеры, ассоциированные с наличием у больных выраженных проявлений кататонии. Установлены особенности изменений иммунологических показателей у больных с длительным течением шизофрении и наличием устойчивого психического дефекта (непрерывное и приступообразно-прогредиентное течение) в отличие от больных, не имеющих сформированного психического дефекта. Была выявлена связь сывороточного уровня ряда показателей иммунитета с результатами структурной и функциональной визуализации у больных в зависимости от клинических симптомов.

Результаты будут использованы для разработки новых мишеней терапии, алгоритмов обследования и мониторинга при шизофрении. В частности, исследования позволили обнаружить, что значения ряда иммунологических показателей ассоциированы с важными клиническими и нейрофизиологическими характеристиками заболевания у пациентов с шизофренией. Учитывая, что определение этих биомаркеров предполагает меньшие временные, экономические и организационные затраты, чем оценка нейрофизиологических показателей, перспективна разработка на их основе панели для скринингового применения у больных шизофренией, которая может использоваться в рамках комплексной оценки клинико-биологического варианта заболевания, определения прогноза и оптимальной терапии.

## Литература

1. Е.Б. Любов, В.С. Ястребов, Л.С. Шевченко, С.А. Чапурин, Ю.Ю. Чурилин, И.А. Билим, А.К. Гажа, В.В. Доронин, А.М. Косов, Ю.Л. Петухов, П.Н. Фадеев *Социальная и клиническая психиатрия*, 2012, 22(3), 36.
2. И.К. Малащенко, С.А. Крынский, Д.П. Огурцов, М.В. Мамошина, Н.В. Захарова, В.Л. Ушаков, Б.М. Величковский, Н.А. Дидковский *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2018, 118(12), 72.
3. С.А. Зозуля, И.В. Олейчик, Л.В. Андросова, И.Н. Отман, З.В. Сарманова, С.А. Столяров, А.С. Бизяева, О.А. Юнилайнен, Т.П. Ключник *Психическое здоровье*, 2017, 15(1), 11.
4. А.Е. Тараскина, А.М. Заботина, Р.Ф. Насырова, Д.Н. Сосин, К.А. Сосина, Е.Е. Еришов, М.Н. Грунина, Е.М. Крупицкий *Биомедицинская химия*, 2018, 64(2), 201.
5. D.R. Goldsmith, M.H. Raparport, B.J. Miller *Mol. Psychiatry*, 2016, 21(12), 1696. DOI: 10.1038/mp.2016.3.
6. M. Debnath *J. Neuroimmune Pharmacol.*, 2015, 10(4), 610. DOI: 10.1007/s11481-015-9626-9.
7. A.M. Fernandez, I. Torres-Aleman *Nat. Rev. Neurosci.*, 2012, 13(4), 225. DOI: 10.1038/nrn3209.
8. H.C. Liu, S.J. Leu, D.M. Chuang *J. Exp. Clin. Med.*, 2012, 4(3), 135. DOI: 10.1016/j.jecm.2012.04.001.
9. R.T. Ge, L.H. Mo, R. Wu, J.Q. Liu, H.P. Zhang, Zhigang Liu, Zhanju Liu, P.C. Yang *Sci. Rep.*, 2015, 5, 7735. DOI: 10.1038/srep07735.
10. X.L. Chao, S.Z. Jiang, J.W. Xiong, J.Q. Zhan, K. Yan, Y.J. Yang, L.P. Jiang *Psychiatry Res.*, 2020, 285, 112731. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.112731.
11. S. Rao, M. Martínez-Cengotitabengoa, Y. Yao, Z. Guo, Q. Xu, S. Li, X. Zhou, F. Zhang *J. Psychiatr. Res.*, 2017, 86, 39. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.11.012.
12. M.N. Noto, M. Maes, S.O.V. Nunes, V.K. Ota, A.C. Rossaneis, W.A.Jr. Verri, Q. Cordeiro, S.I. Belangero, A. Gadelha, R.A. Bressan, C. Noto *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2019, 29(3), 416. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.12.008.
13. G. Morris, B.K. Puri, L. Olive, A.F. Carvalho, M. Berk, M. Maes *Pharmacol Res.*, 2019, 148, 104408. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104408.
14. J.P. Rogers, T.A. Pollak, G. Blackman, A.S. David *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(7), 620. DOI: 10.1016/S2215-0366(19)30190-7.

English

## Immunological Status and Basic Structures of the Human Brain in Norm and in Patients with Schizophrenia

**Vadim L. Ushakov**

Institute for Advanced Brain Studies, Lomonosov MSU  
27-1 Lomosoovsky Ave., G-532 – G-556, Москва, 119192, Russia  
tiuq@yandex.ru

**Sergey A. Krynskiy**

National Research Center “Kurchatov Institute”  
1 Akademik Kurchatov Sqr., Moscow, 123182, Russia  
srgkr002@gmail.com

**Nikita A. Khailov**

National Research Center “Kurchatov Institute”  
1 Akademik Kurchatov Sqr., Moscow, 123182, Russia  
nik\_khailov@bk.ru

**Sergey I. Kartashov**

National Research Center “Kurchatov Institute”  
1 Akademik Kurchatov Sqr., Moscow, 123182, Russia  
sikartashov@gmail.com

**Natalia V. Zakharova**

N.A. Alexeev Psychiatric Clinical Hospital No. 1, Moscow City  
Health Department  
2 Zagorodnoe Hwy., Moscow, 117152, Russia  
nataliza80@gmail.com

**Maria A. Kaydan**

N.A. Alexeev Psychiatric Clinical Hospital No. 1, Moscow City  
Health Department  
2 Zagorodnoe Hwy., Moscow, 117152, Russia  
kaydan.maria@yandex.ru

**Marat V. Kurmyshev**

N.A. Alexeev Psychiatric Clinical Hospital No. 1, Moscow City  
Health Department  
2 Zagorodnoe Hwy., Moscow, 117152, Russia  
5086773@mail.ru

**Irina K. Malashenkova**

National Research Center “Kurchatov Institute”  
1 Akademik Kurchatov Sqr., Moscow, 123182, Russia  
malashenkova.irina@bk.ru

**Daniil P. Ogurtsov**

National Research Center “Kurchatov Institute”  
1 Akademik Kurchatov Sqr., Moscow, 123182, Russia  
Ogurtsov\_DP@nrcki.ru

**Ekaterina I. Chekulaeva**

National Research Center “Kurchatov Institute”  
1 Akademik Kurchatov Sqr., Moscow, 123182, Russia  
Chekulaeva\_EI@nrcki.ru

**Vyacheslav A. Orlov**

National Research Center “Kurchatov Institute”  
1 Akademik Kurchatov Sqr., Moscow, 123182, Russia  
Orlov\_VA@nrcki.ru

**Galina Sh. Mamedova**

N.A. Alexeev Psychiatric Clinical Hospital No. 1, Moscow City  
Health Department  
2 Zagorodnoe Hwy., Moscow, 117152, Russia  
Gsh.mamedova@yandex.ru

**Lidia V. Bravve**

N.A. Alexeev Psychiatric Clinical Hospital No. 1, Moscow City  
Health Department  
2 Zagorodnoe Hwy., Moscow, 117152, Russia  
bravve95@yandex.ru

**Georgy P. Kostyuk**

Professor,  
Director of N.A. Alexeev Psychiatric Clinical Hospital No. 1,  
Moscow City Health Department  
2 Zagorodnoe Hwy., Moscow, 117152, Russia  
kgr@yandex.ru

### Abstract

This work is part of a general complex study of the neuroimmunological status of patients with schizophrenia, the purpose of which is to cross-methodically analyze the relationship of indicators of the immunological status of patients with schizophrenia with the data of the patient's behavior based on neuropsychiatric assessment tests, with the data on the anatomical features of the structure of his brain (MRI morphometry), with the features of the topography of the structural connectome (MR-tractography), with the features of a functional brain connectome in normal conditions and with schizophrenia (data based on functional MRI of the state of rest (the base level of the state of consciousness), switching on and off levels of consciousness in the transitions “sleep” – “wakefulness”, the features of the basic cognitively effective architectures of the brain in the perception of personally significant stimuli specific to the anamnesis of the subjects). This article presents the results of the immunological status of patients with schizophrenia and, in part, its relationship with the characteristics of the behavior and structure of the brain.

**Keywords:** schizophrenia, neuroimmunological status, MRI, morphometry, structurally and functionally effective connectomes, levels of consciousness.

\* The work was financially supported by RFBR (projects 17-29-02518 and 20-04-60546).

Images & Tables

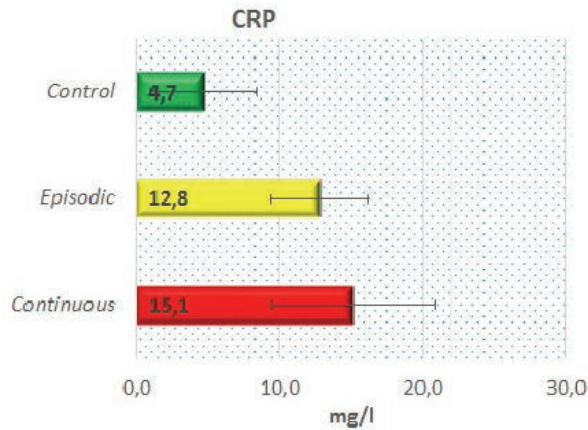


Fig. 1. The level of C-reactive protein in patients with continuous schizophrenia, episodic schizophrenia and in the control group; \*differences with the control group  $p < 0.05$ .

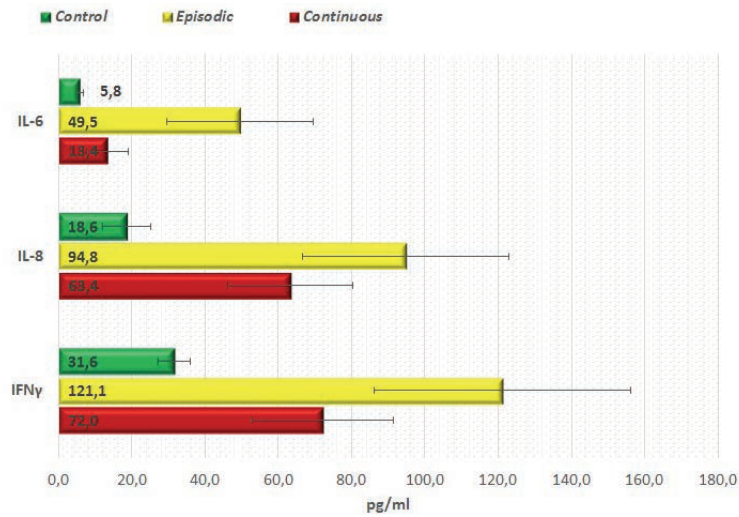


Fig. 2. The level of cytokines IL-6, IL-8, IFN $\gamma$  in patients with continuous schizophrenia, episodic schizophrenia and in the control group; \*differences with the control group  $p < 0.05$ ; \*\*differences between patients with continuous and episodic course,  $p < 0.05$ .

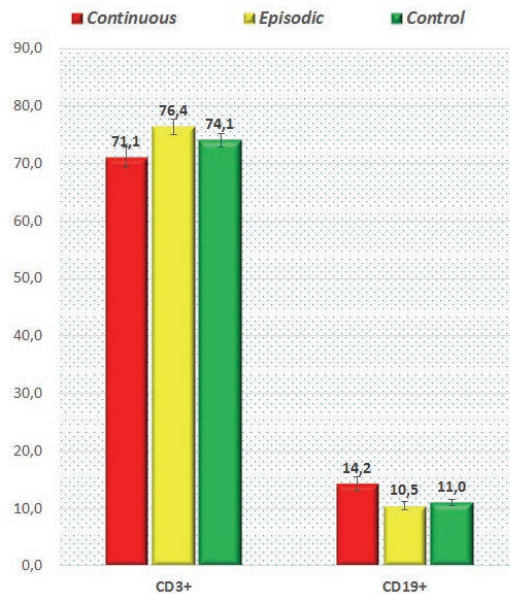


Fig. 3. Content of CD45+CD3+ T cells and CD45+CD3-CD19+ B cells in patients with continuous schizophrenia, episodic schizophrenia and in the control group; \*differences with the control group,  $p < 0.05$ ; \*\*differences between patients with continuous and episodic course,  $p < 0.05$ .



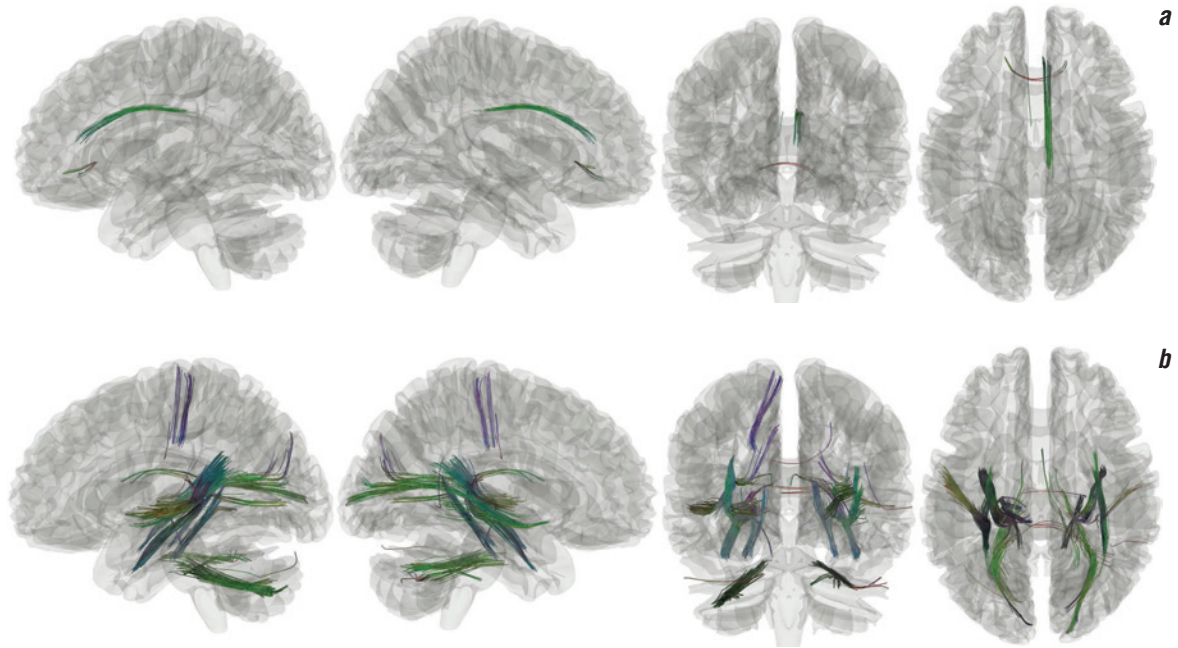


Fig. 4. a – Pathways of the brain having a positive correlation with negative symptoms of NSA ( $p=0.05$  FDR); b – pathways of the brain having a negative correlation with negative symptoms of NSA ( $p=0.05$  FDR).

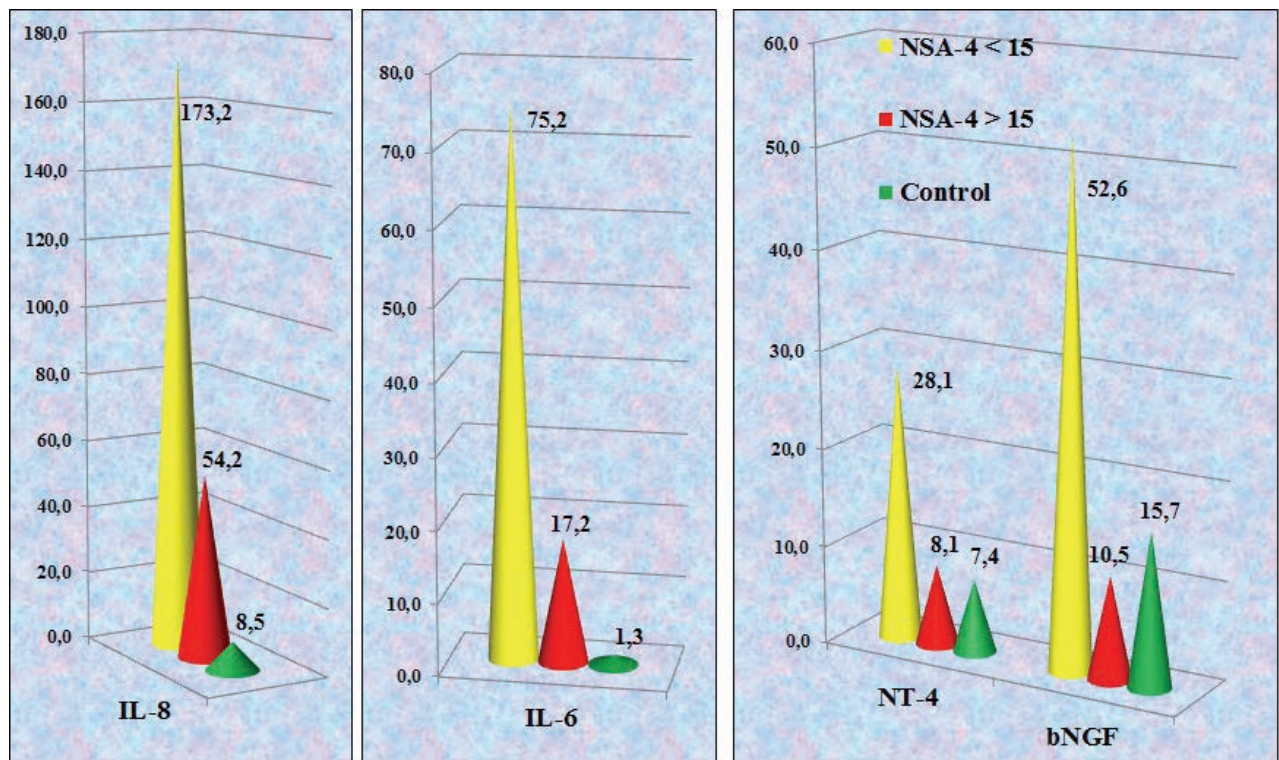


Fig. 5. Levels of cytokines IL-8 and IL-6, neurotrophins NT-4 and bNGF [pg/ml] in schizophrenic patients depending on the severity of negative symptoms on the NSA-4 scale: <15 points ( $n=16$ ), >15 points ( $n=33$ ) and in healthy volunteers ( $n=40$ ). The level of interleukin-8, interleukin-6, neurotrophic factors NT-4 and bNGF was significantly higher in patients with low severity of negative symptoms and the first psychotic episode; \*significant differences from the norm ( $p<0.05$ ).

## References

1. E.B. Lyubov, V.S. Yastrebov, L.S. Shevchenko, S.A. Chapurin, Yu.Yu. Churilin, I.A. Bylim, A.K. Gazha, V.V. Doronin, A.M. Kosov, Yu.L. Petukhov, P.N. Fadeev  
*Social and Clinical Psychiatry [Sotsialnaya i klinicheskaya psikiatriya]*, 2012, **22**(3), 36 (in Russian).
2. I.K. Malashenkova, S.A. Krynsky, D.P. Ogurtsov, M.V. Mamoshina, N.V. Zakharova, V.L. Ushakov, B.M. Velichkovsky, N.A. Didkovsky  
*Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova [S.S. Korsakov J. Neurol. Psychiat.]*, 2018, **118** (12), 72 (in Russian).
3. S.A. Zozulya, I.V. Oleichik, L.V. Androsova, I.N. Otman, Z.V. Sarmanova, S.A. Stolyarov, A.S. Bizyaeva, O.A. Yunilainen, T.P. Klyushnik  
*Psikhicheskoye zdorovie [Mental Health]*, 2017, **15**(1), 11 (in Russian).
4. A.E. Taraskina, A.M. Zabolina, R.F. Nasyrova, D.N. Sosin, K.A. Sosina, E.E. Ershov, M.N. Grunina, E.M. Krupitsky  
*Biomeditsinskaya khimiya [Biomedical Chemistry]*, 2018, **64** (2), 201 (in Russian).
5. D.R. Goldsmith, M.H. Rapaport, B.J. Miller  
*Mol. Psychiatry*, 2016, **21**(12), 1696. DOI: 10.1038/mp.2016.3.
6. M. Debnath  
*J. Neuroimmune Pharmacol.*, 2015, **10**(4), 610.  
DOI: 10.1007/s11481-015-9626-9.
7. A.M. Fernandez, I. Torres-Aleman  
*Nat. Rev. Neurosci.*, 2012, **13**(4), 225. DOI: 10.1038/nrn3209.
8. H.C. Liu, S.J. Leu, D.M. Chuang  
*J. Exp. Clin. Med.*, 2012, **4**(3), 135. DOI: 10.1016/j.jecm.2012.04.001.
9. R.T. Ge, L.H. Mo, R. Wu, J.Q. Liu, H.P. Zhang, Zhigang Liu, Zhanju Liu, P.C. Yang  
*Sci. Rep.*, 2015, **5**, 7735. DOI: 10.1038/srep07735.
10. X.L. Chao, S.Z. Jiang, J.W. Xiong, J.Q. Zhan, K. Yan, Y.J. Yang, L.P. Jiang  
*Psychiatry Res.*, 2020, **285**, 112731.  
DOI: 10.1016/j.psychres.2019.112731.
11. S. Rao, M. Martínez-Cengotitabengoa, Y. Yao, Z. Guo, Q. Xu, S. Li, X. Zhou, F. Zhang  
*J. Psychiatr. Res.*, 2017, **86**, 39. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.11.012.
12. M.N. Noto, M. Maes, S.O.V. Nunes, V.K. Ota, A.C. Rossaneis, W.A.Jr. Verri, Q. Cordeiro, S.I. Belangero, A. Gadelha, R.A. Bressan, C. Noto  
*Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2019, **29**(3), 416.  
DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.12.008.
13. G. Morris, B.K. Puri, L. Olive, A.F. Carvalho, M. Berk, M. Maes  
*Pharmacol Res.*, 2019, **148**, 104408. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104408.
14. J.P. Rogers, T.A. Pollak, G. Blackman, A.S. David  
*Lancet Psychiatry*, 2019, **6**(7), 620.  
DOI: 10.1016/S2215-0366(19)30190-7.

Для заметок



Для заметок

**«ВЕСТНИК РОССИЙСКОГО ФОНДА  
ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ»  
№ 4 (112) октябрь–декабрь 2021 года**

Подписано в печать 14.12.2021.  
Формат 60х90/8. Гарнитура Minion Pro.  
Заказ № 2792.4. Тираж 300.

Отпечатано в типографии ООО «Принт».  
426035, г. Ижевск, ул. Тимирязева, 5.