

УДК 575

DOI: 10.18522/2308-9709-2025-51-10

Исследование сочетанного вклада генетических компонентов дофаминовой, нейровоспалительной и эстрогеновой систем при шизофрении в зависимости от пола

Вольчик В. В.¹, Плотницкая Я. А.¹, Машкина Е. В.¹, Солдаткин В. А.²,
Крючкова М. Н.²

¹Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

²Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация

Шизофрения представляет собой тяжелое хроническое психическое расстройство, затрагивающее примерно 1 % населения. Существует несколько гипотез развития данного заболевания: дофаминергическая, нейровоспалительная и эстрогеновая. Ряд исследований показывает, что течение заболевания у мужчин и женщин отличается. Целью работы было исследовать сочетанный вклад rs1800497 *ANKK1*, rs1800857 *ССК-AR*, rs1800629 *TNF-α*, rs2228480 *ESR1* и rs1256049 *ESR2* в формирование риска развития шизофрении с учетом пола. Материалом для исследования послужили 93 образца ДНК, из которых в контрольную группу вошли 45 человек (22 женщины и 23 мужчины), а в группу с заболеванием 48 человек (24 женщины и 24 мужчины). Генотипирование по исследуемым SNP проводили с помощью ПЦР в реальном времени с использованием TaqMan зондов, аллель-специфической ПЦР, ПЦР с последующей рестрикцией. Многофакторный анализ межгенных взаимодействий был проведён с использованием программы Multifactor

Dimensionality Reduction. Частота гетерозигот -308GA среди больных шизофренией мужского пола в 10 раз выше, чем среди женщин, страдающих шизофренией ($p=0,006$). Среди больных шизофренией мужского пола частота аллеля -308A в 10 раз выше, чем среди женщин, больных шизофренией ($p=0,01$). У мужчин при сочетании генотипов GA, CC, TT однонуклеотидных замен генов rs1800629 *TNF- α* , rs1800497 *ANKK1*, rs1800857 *CCK-AR* наблюдается повышение риска развития шизофрении (OR 6,3 (1,19-33,46)). А при сочетании генотипов CC, TT, GG, GG, GG однонуклеотидных замен rs1800497 *ANKK1*, rs1800857 *CCK-AR*, rs1800629 *TNF- α* , rs2228480 *ESR1* и rs1256049 *ESR2* выявлена тенденция к понижению риска развития данного заболевания (OR 0,09 (0,01-0,89)). Полученные результаты указывают на пол-специфичный сочетанный вклад компонентов воспалительной, эстрогеновой и дофаминовой систем в риск развития шизофрении.

Ключевые слова: шизофрения, полиморфизм генов, дофамин, нейровоспаление, эстрогеновые рецепторы

Dopamine, neuroinflammatory and estrogen systems genetic components combined contribution study in schizophrenia depending on gender

Volchik V. V.¹, Plotnitskaia I. A.¹, Mashkina E. V.¹, Soldatkin V. A.²,
Kryuchkova M. N.²

¹*Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia*

²*Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia*

Abstract

Schizophrenia is a severe chronic mental disorder affecting approximately 1 % of the population. There are several hypotheses for the development of this disease: dopaminergic, neuroinflammatory and estrogen. Several studies show that the course of the disease in men and women differs. The aim of this work was to study the combined contribution of rs1800497 *ANKK1*, rs1800857 *CCK-AR*, rs1800629 *TNF- α* , rs2228480 *ESR1* and rs1256049 *ESR2* to the risk of developing schizophrenia considering gender. The material for the study was 93 DNA samples, of which 45 people (22 women and 23 men) were in the control group, and 48 people (24 women and 24 men) were in the group with the disease. Genotyping for the studied SNPs was performed using real-time PCR with TaqMan probes, allele-specific PCR, and PCR with subsequent restriction. Multifactorial analysis of intergenic interactions was performed using the Multifactor Dimensionality Reduction program. The frequency of -308GA heterozygotes among male schizophrenia patients is 10 times higher than among female schizophrenia patients ($p=0.006$). Among male schizophrenia patients, the frequency of the -308A allele is 10 times higher than among female schizophrenia patients ($p=0.01$). In men, there is an increased risk of developing schizophrenia with a combination of GA, CC, TT genotypes of genes single nucleotide substitutions rs1800629 *TNF- α* , rs1800497 *ANKK1*, rs1800857 *CCK-AR* (OR 6.3 (1.19-33.46)). And a tendency to a decrease in the risk of developing this disease was revealed with a combination of genotypes CC, TT, GG, GG, GG of single nucleotide substitutions rs1800497 *ANKK1*, rs1800857 *CCK-AR*, rs1800629 *TNF- α* , rs2228480 *ESR1* and rs1256049 *ESR2* (OR 0.09 (0.01-0.89)). The obtained results indicate a sex-specific inflammatory, estrogen and dopamine systems components combined contribution to the risk of developing schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, gene polymorphism, dopamine, neuroinflammation, estrogen receptors

Вольчик В. В., Плотницкая Я. А., Машкина Е. В., Солдаткин В. А., Крючкова М. Н., Исследование сочетанного вклада генетических компонентов дофаминовой, нейровоспалительной и эстрогеновой систем при шизофрении в зависимости от пола // «Живые и биокосные системы». – 2025. – № 51; URL: <https://jbks.ru/archive/issue-51/article-10>; DOI: 10.18522/2308-9709-2025-51-10

Введение

Шизофрения представляет собой тяжелое психическое расстройство, которое характеризуется нарушениями мышления, чувств и поведения. Согласно разным источникам, данное заболевание затрагивает от 0,45 % до 1 % населения, и в значительной степени ухудшает качество жизни (<https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>; Mosquera et al., 2024). Во многих исследованиях предоставлены доказательства генетической предрасположенности к развитию данного заболевания, а результаты статистических анализов указывают на высокий коэффициент наследуемости, который равен 60-70 % (Григорян и др., 2014; Legge et al., 2021).

Несмотря на большое количество исследований точная причина возникновения шизофрении не до конца ясна (Torrey et al., 2019). Тем не менее, выделяют несколько гипотез развития данного заболевания. Одна из наиболее распространенных — дофаминергическая, рассматривающая изменение концентрации дофамина как один из ключевых факторов в патогенезе шизофрении (Howes et al., 2009; Howes et al., 2022).

Одним из нейротрансмиттеров, функционирующих в нервной системе, является холецистокинин (ССК). Он опосредует высвобождение дофамина и сосуществует с ним в нейронах, задействованных в его синтезе (Rout et al., 2015). ССК активно экспрессируется в различных участках мозга, таких как гиппокамп, миндалевидное тело, прозрачная перегородка и гипоталамус (Liu et al., 2021). Рецептор ССК-AR, кодируемый геном *ССК-AR*, выполняет функцию медиатора дофаминовой активности, способствуя высвобождению дофамина. Мутация rs1800857 приводит к изменениям в механизме сплайсинга и в результате

образуются нефункциональные изоформы белка, что рассматривается в качестве потенциального фактора в патогенезе заболевания (Rout et al., 2015).

Согласно имеющимся данным, вариант rs1800497 гена *ANKK1* модулирует плотность экспрессии рецепторов дофамина DRD2 посредством регуляции фактора транскрипции NF-κB, что может являться молекулярной основой для взаимосвязи компонентов дофаминергической и нейровоспалительной систем в патогенезе шизофрении (Ghosh et al., 2013).

Нейровоспаление подразумевает повышенный уровень воспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли TNF-α, что может приводить к активации нейродегенеративных процессов и развитию заболевания (Goldsmith et al., 2016; Murphy et al., 2021). Провоспалительный цитокин TNF-α, кодируемый геном *TNF-α*, стимулирует синтез интерлейкинов и интерферона-гамма, участвует в липидном обмене, активирует лейкоциты, отвечает за широкий спектр сигнальных событий внутри клеток и при определенных обстоятельствах вызывает гибель клеток путем апоптоза (Zhu et al., 2020; Gonzalez Caldito, 2023). В результате замены rs1800629 в промоторной области (-308G>A) происходит 2-3-х кратное увеличение транскрипционной активности *TNF-α* (Wei X. M. et al., 2016).

Наряду с этим, в качестве нейропротекторного фактора способен выступать эстроген. На данном эффекте основана эстрогеновая гипотеза развития шизофрении, которая была высказана еще в начале XX века после эпидемиологических исследований шизофрении (Касимова и др., 2018; Hwang et al., 2020; Brand et al., 2021). В ряде исследований установлена связь между обострением шизофрении и изменениями уровня эстрогена, вызванными хирургическими вмешательствами на яичниках, а также при беременности, родах и послеродовом периоде. Сниженный уровень эстрогена в крови у женщин оказывает влияние на их психическое

состояние, что способствует обострению шизофрении (Ушкалова и др., 2014). Помимо этого, защитный эффект эстрогенов обусловлен их воздействием на дофаминергическую систему головного мозга. Эстрогены способны регулировать активность дофаминергических нейронов, что также может приводить к снижению избыточной активности дофаминергической системы, наблюдаемой у пациентов с шизофренией (Козлов, 2022). Рецептор ER α , кодируемый геном *ESR1*, и рецептор ER β , кодируемый геном *ESR2*, представляют собой транскрипционные факторы, активируемые связыванием с лигандом. Полиморфизм rs2228480 гена *ESR1*, затрагивающий локус в E/F регионе, приводит к замене аспарагина на серин в позиции 325. Структурные изменения в активационных центрах могут приводить к нарушению функции рецепторов (Слонимская и др., 2014). Полиморфизм rs1256049 гена *ESR2* заключается в точечной замене G на A в 5-м экзоне, затрагивая 328 кодон, что не влияет на последовательность аминокислот в кодируемом белке. Однако такие мутации оказывают влияние на процессы сплайсинга, стабильность РНК, трансляцию и фолдинг белков, включая влияние на специфичность т-РНК в кодоне во время трансляции (Suprek et al., 2010).

Ряд исследований показывает, что течение заболевания у мужчин и женщин отличается (Giordano et al., 2021). Целью работы было исследовать сочетанный вклад rs1800497 *ANKK1*, rs1800857 *CCK-AR*, rs1800629 *TNF- α* , rs2228480 *ESR1* и rs1256049 *ESR2* в формирование риска развития шизофрении в общей выборке и с учетом пола.

Материал и методы исследования

Материалом для исследования послужили образцы ДНК, выделенные из клеток крови термокоагуляционным методом с использованием реагента «ДНК-

экспресс – кровь» (Литех, Россия). Всего было исследовано 93 образца, из которых в контрольную группу вошли 45 человек (22 женщины и 23 мужчины), а в группу с заболеванием 48 человек (24 женщины и 24 мужчины).

Формирование исследуемых групп было проведено на базе кафедры психиатрии и наркологии Ростовского государственного медицинского университета г. Ростова-на-Дону. Все процедуры были выполнены с соблюдением Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects).

В данную работу были включены однонуклеотидные замены, связанные с дофаминовым (rs1800497 *ANKK1*, rs1800857 *ССК-AR*), нейровоспалительным (rs1800629 *TNF- α*) и эстрогеновым (rs2228480 *ESR1*, rs1256049 *ESR2*) компонентами, которые, согласно ряду исследований, могут быть вовлечены в патогенез шизофрении (Goldsmith et al. 2016; Brand et al., 2021; Howes et al., 2022).

Анализ однонуклеотидной замены rs1800629 гена *TNF- α* проводили методом аллель-специфичной амплификации с использованием реагентов SNP-экспресс (Литех, Россия). Аллели rs1800857 гена *ССК-AR*, rs1256049 гена *ESR2* определяли методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, используя рестриктазы *Pst-1* и *Rsa I* соответственно (SibEnzyme, Россия). Продукты амплификации разделяли с помощью горизонтального электрофореза в 2,5 % агарозном геле. Однонуклеотидные замены rs1800497 гена *ANKK1*, rs2228480 гена *ESR1* анализировали методом ПЦР в реальном времени с использованием коммерческих тест-систем (Синтол, Россия).

Анализ распределения частот генотипов и аллелей в исследуемых группах проводили с учетом пола. Оценка соответствия частот генотипов равновесию по закону Харди-Вайнберга была осуществлена путем сравнения наблюдаемых частот генотипов с ожидаемыми частотами генотипов. Сравнение частот аллелей и генотипов генов по исследуемым SNP в контрольной группе и группе людей с шизофренией с учетом пола проводили с помощью критерия χ^2 . Риск развития шизофрении оценивали по отношению шансов (OR). OR указан с 95 %-ым доверительным интервалом (CI). Для проведения многофакторного анализа и оценки межгенных взаимодействий использовали программу Multifactor Dimensionality Reduction 3.0.2 (MDR).

Результаты исследования

Результаты исследования частот генотипов и аллелей по исследуемым вариантам генов *ANKK1*, *CCK-AR*, *TNF- α* , *ESR1* и *ESR2* представлены в таблицах 1 и 2 соответственно. Равновесие Харди-Вайнберга соблюдается для всех 5 генов во всех группах, кроме выборки мужчин в контрольной группе для гена *ESR1*.

Таблица 1 — Частота генотипов (абс.(%)) по исследуемым вариантам генов *ANKK1*, *CCK-AR*, *TNF- α* , *ESR1*, *ESR2*

Генотип	Люди, болеющие шизофренией, абс.(%)			Контрольная группа, абс.(%)		
	Всего (n = 48)	Женщины (n=24)	Мужчины (n=24)	Всего (n = 45)	Женщины (n=22)	Мужчины (n=23)
<i>rs2228480 (594G>A) гена ESR1</i>						
<i>GG</i>	37 (77,1)	20 (83,3)	17 (70,8)	37 (82,2)	17 (77,3)	20 (87,0)
<i>GA</i>	9 (18,7)	4 (16,7)	5 (20,8)	7 (15,6)	5 (22,7)	2 (8,7)
<i>AA</i>	2 (4,2)	0 (0)	2 (8,4)	1 (2,2)	0 (0)	1 (4,3)

PXB χ^2 (p)	1,9 (0,2)	0,2 (0,7)	2,4 (0,1)	0,8 (0,4)	0,4 (0,5)	4,7 (0,03)
χ^2 (p)*	0,5 (0,8)	0,3 (0,6)	3,2 (0,2)			
rs1256049 (1082G>A) гена <i>ESR2</i>						
<i>GG</i>	37 (77,1)	20 (83,3)	17 (70,8)	36 (80)	20 (90,9)	16 (69,6)
<i>GA</i>	10 (20,8)	4 (16,7)	6 (25)	8 (17,8)	2 (9,1)	6 (26,1)
<i>AA</i>	1 (2,1)	0 (0)	1 (4,2)	1 (2,2)	0 (0)	1 (4,3)
PXB χ^2 (p)	0,1 (0,7)	0,2 (0,7)	0,2 (0,6)	0,5 (0,5)	0,05 (0,8)	0,2 (0,7)
χ^2 (p)*	0,1 (0,9)	0,6 (0,5)	0,009 (1,0)			
rs1800857 (984T>C) гена <i>ССК-AR</i>						
<i>TT</i>	34 (70,8)	16 (66,7)	18 (75)	38 (84,5)	18 (81,8)	20 (87,0)
<i>CT</i>	11 (23)	6 (25)	5 (20,8)	6 (13,3)	3 (13,6)	3 (13,0)
<i>CC</i>	3 (6,2)	2 (8,3)	1 (4,2)	1 (2,2)	1 (4,6)	0 (0)
PXB χ^2 (p)	2,19 (0,1)	1,41 (0,2)	0,64 (0,4)	1,4 (0,2)	2,3 (0,1)	0,1 (0,7)
χ^2 (p)*	2,6 (0,3)	1,4 (0,5)	1,6 (0,5)			
rs1800497 (2137C>T) гена <i>ANKK1</i>						
<i>CC</i>	35 (72,9)	17 (70,8)	18 (75)	32 (71,1)	17 (77,3)	15 (65,2)
<i>CT</i>	12 (25)	6 (25)	6 (25)	13 (28,9)	5 (22,7)	8 (34,8)
<i>TT</i>	1 (2,1)	1 (4,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
PXB χ^2 (p)	0,001 (0,9)	0,24 (0,6)	0,5 (0,5)	1,3 (0,3)	0,4 (0,5)	1,02 (0,3)
χ^2 (p)*	1,08 (0,6)	1,01 (0,6)	0,5 (0,5)			
rs1800629 (-308G>A) гена <i>TNF-α</i>						
<i>GG</i>	37 (77,1)	23 (95,8)	14 (58,3)	33 (73,3)	16 (72,7)	17 (73,9)
<i>GA</i>	11 (22,9)	1 (4,2)	10 (41,7)	11 (24,5)	5 (22,7)	6 (26,1)
<i>AA</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,2)	1 (4,6)	0 (0)
PXB χ^2 (p)	0,8 (0,4)	0,01 (0,9)	1,7 (0,2)	0,005 (0,9)	0,5 (0,5)	0,5 (0,5)
χ^2 (p)*	1,1 (0,6)	4,8 (0,09)	1,3 (0,3)			

* Сравнение контрольной группы и группы людей, болеющих шизофренией.

По однонуклеотидным заменам rs2228480 гена *ESR1*, rs1256049 гена *ESR2*, rs1800857 гена *ССК-AR*, rs1800497 гена *ANKK1* и rs1800629 гена *TNF- α* в выборках

преобладают гомозиготы *GG*, *GG*, *TT*, *CC* и *GG* соответственно. Распределение частот генотипов без учета пола в контрольной группе и среди больных шизофренией одинаковое.

При сравнении частот генотипов отдельно для мужчин и женщин в группе людей с шизофренией по замене $-308G>A$ гена *TNF-α* были выявлены статистически значимые различия. Частота гетерозигот $-308GA$ среди больных шизофренией мужского пола в 10 раз выше, чем среди женщин, страдающих шизофренией ($p=0,006$). В контрольной группе частота гетерозигот по замене $-308G>A$ гена *TNF-α* одинакова среди мужчин и женщин (табл. 1).

Распределение частот аллелей по исследуемым однонуклеотидным заменам среди больных шизофренией и лиц контрольной группы одинаковое (табл. 2). Для аллелей генов *ANKK1*, *CCK-AR*, *ESR1*, *ESR2* не выявлено различий и при сравнении с учетом пола. При сравнении частот аллелей *TNF-α* установлено, что среди женщин в контроле частота аллеля $-308A$ составила 0,16, а среди женщин, болеющих шизофренией, данное значение в 8 раз меньше ($p = 0,09$).

Таблица 2 — Частота аллелей по исследуемым вариантам генов *ANKK1*, *CCK-AR*, *TNF-α*, *ESR1*, *ESR2*

Аллели	Люди, болеющие шизофренией			Контрольная группа		
	Всего (n = 48)	Женщины (n=24)	Мужчины (n=24)	Всего (n = 45)	Женщины (n=22)	Мужчины (n=23)
rs2228480 ($594G>A$) гена <i>ESR1</i>						
<i>G</i>	0,86	0,92	0,81	0,90	0,89	0,91
<i>A</i>	0,14	0,08	0,19	0,10	0,11	0,09
χ^2 (p)	0,3 (0,6)	0,02 (0,9)	1,2 (0,3)			
rs1256049 ($1082G>A$) гена <i>ESR2</i>						
<i>G</i>	0,88	0,92	0,83	0,89	0,96	0,83

A	0,12	0,08	0,17	0,11	0,04	0,17
χ^2 (p)	0,004 (1,0)	0,1 (0,8)	0,009 (0,9)			
rs1800857 (984T>C) гена CCK-AR						
T	0,82	0,79	0,85	0,91	0,89	0,94
C	0,18	0,21	0,15	0,09	0,11	0,06
χ^2 (p)	2,4 (0,1)	0,9 (0,3)	0,9 (0,4)			
rs1800497 (2137C>T) гена ANKK1						
C	0,85	0,83	0,88	0,86	0,87	0,83
T	0,15	0,17	0,12	0,14	0,13	0,17
χ^2 (p)	0,001 (1,0)	0,2 (0,7)	0,1 (0,7)			
rs1800629 (-308G>A) гена TNF- α						
G	0,89	0,98	0,79	0,86	0,84	0,87
A	0,11	0,02	0,21	0,14	0,16	0,13
χ^2 (p)	0,2 (0,7)	3,9 (0,05)	0,5 (0,5)			

При сравнении частот аллелей среди мужчин и женщин в группе людей с шизофренией по $-308G>A$ гена *TNF- α* были выявлены статистически значимые различия. Среди больных шизофренией мужского пола частота аллеля $-308A$ в 10 раз выше, чем среди женщин, больных шизофренией ($p=0,01$).

Взаимодействие всех исследуемых локусов статистически значимо для развития шизофрении как в общей выборке ($\chi^2 = 20,97$; $p < 0,0001$; OR: 10,29 (3,46–30,61); 10/10), так и в группах женщин ($\chi^2 = 10,47$; $p = 0,0012$; OR: 8,14 (2,15–30,86); 10/10) и мужчин ($\chi^2 = 21,12$; $p < 0,0001$; OR: 31,5 (5,64–175,86); 10/10). Среди исследуемых однонуклеотидных замен у женщин наибольший вклад в развитие заболевания вносит замена $-308G>A$ *TNF- α* — значение энтропии составляет 8,58 % (индивидуальная информационная ценность локуса в 4,4 раза больше, чем у мужчин) (рис.1, рис. 2). У мужчин наибольшим показателем энтропии обладает

rs1800857 *CCK-AR* — значение составляет 4,6 % (в 2,1 раз больше, чем у женщин) (рис. 1, рис. 2).

У мужчин при сочетании генотипов *GA*, *CC*, *TT* однонуклеотидных замен генов rs1800629 *TNF- α* , rs1800497 *ANKK1*, rs1800857 *CCK-AR* наблюдается повышение риска развития шизофрении ($\chi^2 = 3,95$; $p = 0,0469$; OR: 6,3 (1,19-33,46)). А при сочетании генотипов *CC*, *TT*, *GG*, *GG*, *GG* однонуклеотидных замен rs1800497 *ANKK1*, rs1800857 *CCK-AR*, rs1800629 *TNF- α* , rs2228480 *ESR1* и rs1256049 *ESR2* выявлена тенденция к понижению риска развития данного заболевания ($\chi^2 = 4,03$; $p = 0,0447$; OR: 0,09 (0,01-0,89)). С учетом поправки Бонферрони различия статистически не значимы. Для получения достоверных результатов необходимо увеличить размеры выборки.

Для группы женщин не выявлены генотипы, изменяющие риск развития шизофрении. Для лиц женского пола больных шизофренией был выявлен эффект синергизма между исследуемыми локусами генов *CCK-AR* и *ANKK1* (совместная информационная ценность 8,46 %) и локусами генов *CCK-AR* и *ESR2* (совместная информационная ценность 4,82 %). Между локусами генов *TNF- α* и *CCK-AR*, *TNF- α* и *ANKK1*, *TNF- α* и *ESR1* наблюдался эффект антагонизма (рис. 1).

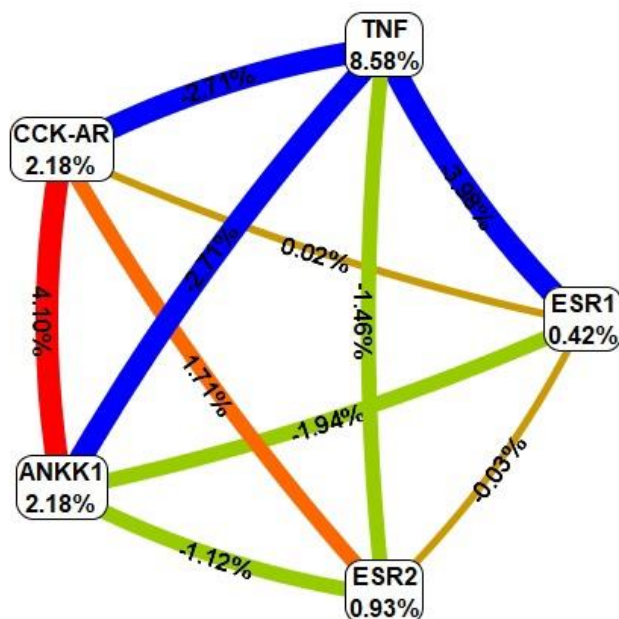


Рисунок 1 — Характер межгенных взаимодействий при формировании риска развития шизофрении у женщин (красный – выраженный синергизм, оранжевый – умеренный синергизм, синий – выраженный антагонизм, зеленый – умеренный антагонизм, коричневый – аддитивное взаимодействие)

У лиц мужского пола между локусами генов *ANKK1* и *TNF- α* , *ESR1* и *ESR2* был выявлен эффект синергизма (совместная информационная ценность 5,88 % и 5,12 % соответственно), а между локусами генов *CCK-AR* и *ANKK1*, *CCK-AR* и *ESR2* наблюдался эффект антагонизма (рис. 2).

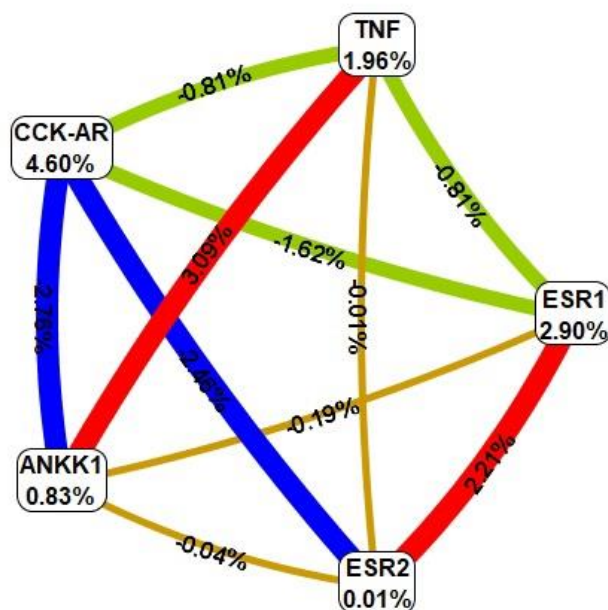


Рисунок 2 — Характер межгенных взаимодействий при формировании риска развития шизофрении у мужчин (красный – выраженный синергизм, оранжевый – умеренный синергизм, синий – выраженный антагонизм, зеленый – умеренный антагонизм, коричневый – аддитивное взаимодействие)

Обсуждение

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что существуют гендерные различия в заболеваемости шизофренией, возрасте начала заболевания, факторах риска, симптоматике и течении заболевания (Leung et. al., 2000; Sommer et al., 2020). Разная клиническая картина может быть обусловлена в том числе и неравным уровнем эстрогенов у представителей мужского и женского полов. Эстрогены обладают нейропротекторным действием за счет регуляции синаптической функции, синаптической пластичности и нейрогенеза, что способствует выживанию клеток, защищая нейроны от цитотоксических повреждений и других форм стресса

(Cersosimo et. al., 2015). У мужчин возможное нарушение функционирования эстрогеновых рецепторов, обусловленное генотипом, может сочетаться с меньшим количеством эстрогенов, увеличивая вероятность развития шизофрении за счет нарушения целостности нейронов и нейропластичности. Дефицит эстрогена связан с усилением психотических симптомов (Brand et. al., 2021).

Исходя из результатов нашего исследования, нельзя сказать, что эстрогеновый компонент вносит решающий эффект в развитие шизофрении. Как отдельные SNP в генах эстрогеновых рецепторов (rs2228480 *ESR1* и rs1256049 *ESR2*), так и модели межгенных взаимодействий не указывают на большой вклад данных генетических локусов в риск развития заболевания. Мы предполагаем, что более значимый вклад могут вносить другие звенья патогенеза, например, воспалительный компонент. Активация провоспалительных процессов в тканях нервной системы может приводить к возникновению цитотоксических повреждений нейронов и клеток глии.

В исследуемой выборке выявлено, что у мужчин, больных шизофренией, частота аллеля -308A гена *TNF- α* в 10 раз выше по сравнению с группой женщин, больных шизофренией ($p=0,01$). Данная закономерность может указывать на то, что воспалительный компонент более выражен у мужчин. При замене G на A увеличивается транскрипция *TNF- α* , что обуславливает более высокий «фоновый» уровень провоспалительного цитокина и провоспалительных реакций в целом. Сочетание этого фактора с низким уровнем эстрогенов, характерным для мужского пола, может увеличивать риск развития шизофрении у мужчин.

Помимо этого rs1800629 гена *TNF- α* входит у мужчин в трёхлокусный генотип повышенного риска. В нашем исследовании было обнаружено, что сочетание трех генотипов GA, CC, TT однонуклеотидных замен генов rs1800629 *TNF- α* , rs1800497 *ANKK1*, rs1800857 *CCK-AR* у мужчин приводит к повышению риска данного

заболевания. В данном трёхлокусном генотипе один из локусов отвечает за развитие воспаления (rs1800629 *TNF- α*), второй локус вовлечён в обмен дофамина (rs1800857 *CCK-AR*), а третий может быть связующим между воспалительным и дофаминовым компонентами (rs1800497 *ANKK1*). При таком генотипе концентрация дофаминовых рецепторов (определяется, в том числе и генотипом *CC* rs1800497 гена *ANKK1*) и уровень высвобождения дофамина (опосредованное рецептором холецистокинина) будут достаточно высоки. Формируется дофаминовый компонент, который потенциально может быть вовлечен в патогенез шизофрении. При этом повышенная экспрессия *TNF- α* , обусловленная генотипом *GA* rs1800629, способна индуцировать высокий уровень провоспалительных процессов как триггера развития шизофрении.

В нашем исследовании при сочетании генотипов *CC*, *TT*, *GG*, *GG*, *GG* однонуклеотидных замен rs1800497 *ANKK1*, rs1800857 *CCK-AR*, rs1800629 *TNF- α* , rs2228480 *ESR1* и rs1256049 *ESR2* у мужчин выявлена тенденция к понижению риска развития данного заболевания ($\chi^2 = 4,03$; $p = 0,0447$; OR 0,09 (0,01-0,89)). Тот же уровень дофамина и его рецепторов (обусловленный генотипами *CC* и *TT* генов *ANKK1* и *CCK-AR*) формируется на фоне не высокого уровня транскрипции гена *TNF- α* (обусловлен генотипом *-308GG*) и неизменной активности рецепторов к эстрогенам (генотипы *594GG ESR1* и *1082GG ESR2*). Мы предполагаем, что сочетание данных генотипов может являться защитным фактором и снижать риск развития шизофрении не только из-за нормальных концентрации дофамина и уровня экспрессии фактора некроза опухоли альфа, но и в том числе благодаря тому, что в полной мере реализуются функциональные эффекты эстрогенов. Также модель межгенных взаимодействий показала, что в группе мужчин между локусами генов *ESR1* и *ESR2* наблюдается эффект синергизма (суммарный эффект увеличивается), в то время как в группе женщин обнаружено аддитивное взаимодействие (суммарный эффект равен сумме эффектов двух локусов).

Заключение

Таким образом, мы предполагаем, что дофаминовый, воспалительный и эстрогеновый компоненты оказывают сочетанный вклад в развитие шизофрении, но с разным характером взаимодействия исследуемых локусов у мужчин и у женщин, что может быть обусловлено разным вкладом дофаминового, воспалительного и эстрогенового механизмов в развитие шизофрении у представителей мужского и женского пола.

Список литературы

1. Григорян Н. А., Рогачева Е. А. Этиопатогенетическая роль полиморфизмов генов при шизофрении // Медицинский вестник Юга России. – 2014. – №. 3. – С. 22-28.
2. Касимова Р. М., Гуляева И. Л. Роль эстрогена в патофизиологии и лечении шизофрении // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – №. 4-2. – С. 264-266.
3. Козлов П. В. Роль менопаузальной гормональной терапии в профилактике и коррекции когнитивных расстройств // вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии Учредители: ООО "Издательство" Династия". – 2022. – Т. 21. – №. 5. – С. 80-86.
4. Слонимская Е. М. и др. Роль морфологических и генетических особенностей строения рецепторов эстрогенов альфа в развитии резистентности к

эндокринотерапии тамоксифеном у пациенток с люминальным раком молочной железы //Сибирский онкологический журнал. – 2014. – №. 3. – С. 39-44.

5. Ушкалова А. В., Ушкалова Е. А. Ведение больных шизофренией во время беременности и в послеродовом периоде //Современная терапия психических расстройств. – 2014. – №. 3. – С. 23-28.

6. Brand B. A., de Boer J. N., Sommer I. E. C. Estrogens in schizophrenia: progress, current challenges and opportunities //Current opinion in psychiatry. – 2021. – V. 34. – №. 3. – P. 228-237.

7. Cersosimo M. G., Benarroch E. E. Estrogen actions in the nervous system: Complexity and clinical implications //Neurology. – 2015. – V. 85, №. 3. – P. 263-273.

8. Ghosh J., Pradhan S., Mittal B. Identification of a novel ANKK1 and other dopaminergic (DRD2 and DBH) gene variants in migraine susceptibility //Neuromolecular medicine. – 2013. – V. 15. – P. 61-73.

9. Giordano G. M. et al. Gender differences in clinical and psychosocial features among persons with schizophrenia: a mini review //Frontiers in psychiatry. – 2021. – V. 12. – P. 789179.

10. Goldsmith D. R., Rapaport M. H., Miller B. J. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression //Molecular psychiatry. – 2016. – V. 21. – №. 12. – P. 1696-1709.

11. Gonzalez Caldito N. Role of tumor necrosis factor-alpha in the central nervous system: A focus on autoimmune disorders //Frontiers in Immunology. – 2023. – V. 14. – P. 1213448.

12. Howes O. D., Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway //Schizophrenia bulletin. – 2009. – V. 35. – №. 3. – P. 549-562.

13. Howes O. D., Shatalina E. Integrating the neurodevelopmental and dopamine hypotheses of schizophrenia and the role of cortical excitation-inhibition balance //Biological psychiatry. – 2022. – V. 92. – №. 6. – P. 501-513.

14. Hwang W. J. et al. The role of estrogen receptors and their signaling across psychiatric disorders //International journal of molecular sciences. – 2020. – V. 22. – №. 1. – P. 373.

15. Legge S. E. et al. Genetic architecture of schizophrenia: a review of major advancements // Psychological medicine. – 2021. – V. 51, №. 13. – P. 2168-2177.

16. Leung MD D. A., Chue MRC Psych D. P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature //Acta Psychiatrica Scandinavica. – 2000. – V. 101. – №. 401. – P. 3-38.

17. Liu Q. et al. Ligand recognition and G-protein coupling selectivity of cholecystokinin A receptor //Nature chemical biology. – 2021. – V. 17. – №. 12. – P. 1238-1244.

18. Mosquera F. E. C. et al. Neuroinflammation and Schizophrenia: New Therapeutic Strategies through Psychobiotics, Nanotechnology, and Artificial Intelligence (AI) //Journal of Personalized Medicine. – 2024. – V. 14. – №. 4. – P. 391.

19. Murphy C. E., Walker A. K., Weickert C. S. Neuroinflammation in schizophrenia: the role of nuclear factor kappa B //Translational psychiatry. – 2021. – V. 11. – №. 1. – P. 528.

20. Rout J. K. et al. Association of single-nucleotide polymorphism of cholecystokinin receptor A gene with schizophrenia in an Eastern Indian population //Indian Journal of Psychiatry. – 2015. – V. 57. – №. 3. – P. 267-271.

21. Sommer I. E. et al. The clinical course of schizophrenia in women and men—a nation-wide cohort study //NPJ schizophrenia. – 2020. – V. 6. – №. 1. – P. 12.

22. Supek F. et al. Translational selection is ubiquitous in prokaryotes //PLoS genetics. – 2010. – V. 6. – №. 6. – P. e1001004.

23. Torrey E. F., Yolken R. H. Schizophrenia as a pseudogenetic disease: A call for more gene-environmental studies // Psychiatry research. – 2019. – V. 278. – P. 146-150.

24. Wei X. M. et al. Tumor necrosis factor- α G-308A (rs1800629) polymorphism and aggressive periodontitis susceptibility: a meta-analysis of 16 case-control studies //Scientific reports. – 2016. – V. 6, №. 1. – P. 19099.

25. Zhu S. et al. Interaction between TNF- α and oxidative stress status in first-episode drug-naïve schizophrenia //Psychoneuroendocrinology. – 2020. – V. 114. – P. 104595.

Статья поступила в редакцию 3 марта 2025 г.

Поступила после доработки 11 марта 2025 г.

Принята к печати 21 марта 2025 г.

Received 3, March, 2025

Revised 11, March, 2025

Accepted 21, March, 2025