

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.07.68-71>

Генетические и средовые факторы социальной адаптации при шизофрении: роль OXTR, AGER и неблагоприятного детского опыта

Михайлова В.А., Лежейко Т.В., Плакунова В.В., Голимбет В.Е.

ФГБНУ Научный центр психического здоровья
115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34

Введение. Социальное функционирование является важным аспектом шизофрении, влияющим на качество жизни и прогноз пациентов. Генетические факторы, включая полиморфизмы генов OXTR и AGER, могут участвовать в регуляции социального поведения, взаимодействуя с неблагоприятным детским опытом (НДО).

Цель: оценить вклад полиморфизмов OXTR rs1042778 и AGER rs1800625 в развитие социальной дезадаптации у пациентов с шизофренией, учитывая влияние НДО.

Методы. В исследование включены 507 пациентов с шизофренией. Социальное функционирование оценивали по шкале PSP, клинические симптомы – по PANSS. Генотипирование OXTR rs1042778 проводилось методом HRM, AGER rs1800625 – на основе данных полногеномного генотипирования. Статистический анализ выполняли с использованием ANCOVA, учитывая пол и длительность заболевания.

Результаты. Выявлена ассоциация полиморфизма AGER rs1800625 с более выраженными нарушениями социального функционирования в области тревожащего и агрессивного поведения. Совместный эффект полиморфизмов OXTR rs1042778 и AGER rs1800625 отмечен в отношении уровня социально-полезной деятельности.

Заключение. Полученные результаты подтверждают роль AGER rs1800625 и OXTR rs1042778 в регуляции социального поведения при шизофрении, открывая перспективы для дальнейшего изучения взаимодействия генетических и средовых факторов.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, социальное функционирование, OXTR, AGER, шизофрения, неблагоприятный детский опыт.

Для цитирования: Михайлова В.А., Лежейко Т.В., Плакунова В.В., Голимбет В.Е. Генетические и средовые факторы социальной адаптации при шизофрении: роль OXTR, AGER и неблагоприятного детского опыта. *Медицинская генетика* 2025; 24(7): 68-71.

Автор для корреспонденции: Михайлова Вера Андреевна; e-mail: vera.mikhailova.med@gmail.com

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 10.06.2025

Принята: 30.06.2025

Genetic and Environmental Factors of Social Adaptation in Schizophrenia: The Role of OXTR, AGER, and Adverse Childhood Experiences

Mikhailova V.A., Lezheiko T.V., Plakunova V.V., Golimbet V.E.

Mental Health Research Center
34, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation

Background. Social functioning is an important aspect of schizophrenia, affecting patient's quality of life and prognosis. Genetic factors, including OXTR and AGER gene polymorphisms, potentially participate in the regulation of social behavior by interacting with adverse childhood experiences (ACEs).

Aim: to evaluate the contribution of OXTR rs1042778 and AGER rs1800625 polymorphisms to the development of social disadaptation in patients with schizophrenia, with the effect of ACEs taken into account.

Methods. A sample of 507 patients with schizophrenia were included in the study. Social functioning was assessed using the PSP scale, clinical symptoms were assessed using the PANSS. OXTR rs1042778 was genotyped using HRM method, AGER rs1800625 determined based on genome-wide genotyping data. Statistical analysis was performed using ANCOVA, adjusting for gender and disease duration.

Results. The association of AGER rs1800625 polymorphism with more prominent social deficit in the area of disturbing and aggressive behavior was revealed. A combined effect of OXTR rs1042778 and AGER rs1800625 polymorphisms was observed in relation to the level of prosocial behavior.

Conclusion. The results obtained confirm the role of AGER rs1800625 and OXTR rs1042778 in the regulation of social functioning in schizophrenia, opening prospects for further study of the interaction of genetic and environmental factors.

Key words: genetic polymorphism, social functioning, OXTR, AGER, schizophrenia, adverse childhood experiences.

For citation: Mikhailova V.A., Lezheiko T.V., Plakunova V.V., Golimbet V.E. Genetic and Environmental Factors of Social Adaptation in Schizophrenia: The Role of *OXTR*, *AGER*, and Adverse Childhood Experiences. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(7): 68-71. (In Russ.)

Corresponding author: Vera A. Mikhailova; **e-mail:** vera.mikhailova.med@gmail.com

Funding. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 10.06.2025

Accepted: 30.06.2025

Введение

Социальное функционирование (СФ) является критически важным аспектом шизофрении, существенно влияющим на качество жизни и прогноз пациентов с этим заболеванием. Признаки социальной дезадаптации (СД) могут быть заметны еще в преморбидном периоде, а также у ближайших родственников пациентов, что указывает на возможный генетический компонент [1]. В формировании социальных связей, доверия и эмоциональной регуляции важную роль играет окситоцин (ОТ). Варианты гена *OXTR*, такие как rs1042778, влияют на способность к формированию межличностных связей и распознавание эмоций у пациентов с шизофренией [2,3]. Недавние исследования указывают на роль рецептора конечных продуктов гликирования, кодируемого геном *AGER*, в регуляции социального поведения, что может быть обусловлено его функцией в транспорте ОТ через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) [4]. В мышиных моделях с нокаутом *AGER* выявлены гиперактивность у самцов и нарушения материнского поведения у самок особенно после стресса [5]. Неблагоприятный детский опыт (НДО) оказывает значительное влияние на развитие и течение шизофрении. Взаимодействие генетической предрасположенности, такой как полиморфизмы *OXTR* и *AGER*, с факторами окружающей среды, включая НДО, может пролить свет на механизмы, лежащие в основе социальной адаптации и клинических проявлений шизофрении.

Цель: оценить вклад полиморфизмов *OXTR* rs1042778 и *AGER* rs1800625 в развитие СД у пациентов с шизофренией с учётом вклада НДО. Мы выдвинули гипотезу, что полиморфизм *AGER* rs1800625, совместно с *OXTR* rs1042778 и наличием НДО в анамнезе способствует формированию более тяжелого клинического фенотипа шизофрении, отрицательно влияя на показатели СФ.

Методы

Выборка составила 507 пациентов (95,5% с диагнозом F20.x, 65,9% женщин, средний возраст $36,2 \pm 12,6$ лет, возраст начала заболевания — $24,1 \pm 9,7$ лет, средняя длительность болезни — $12,2 \pm 10,4$ лет). Критерии включения: диагноз по МКБ-10 F20.x, F25.x, возраст 16 лет и старше на момент поступления, европеоидное этническое происхождение, наличие данных по шкалам PANSS или PSP. Критерии исключения: отсутствие добровольного информированного согласия на участие в исследовании, принадлежность к азиатским популяциям. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ.

Для клинической характеристики использовалась шкала позитивных и негативных синдромов PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). Оценка уровня социального функционирования проводилась с помощью шкалы PSP (Personal and Social Performance). Данная шкала является широко используемым инструментом для оценки СФ при шизофрении, и включает субшкалы социально-полезной деятельности (СПД), межличностных отношений (МО), самообслуживания (СО), агрессивного поведения (АП). Наличие НДО определяли на основе анализа медицинской документации [6].

Генотипирование *OXTR* rs1042778 проводилось с использованием ПЦР метода плавления с высоким разрешением (HRM). Генотипы *AGER* rs1800625 были получены на основе данных ранее выполненного полногеномного генотипирования на микрочипах Illumina Global Screening V3 с использованием программы PLINK. Статистический анализ выполнялся с использованием программы JASP (Version 0.19.0). Для проверки частоты аллелей на соответствие ожидаемым по популяции и распределению Харди-Вайнберга использовался критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2). Для оценки вклада

генотипов и НДО в тяжесть клинической симптоматики и степень СД применялся ковариационный анализ (ANCOVA). В качестве зависимой переменной использовались баллы субшкал PSP, а в качестве независимых факторов — генотипы и НДО, с учетом пола и длительности заболевания как ковариат. Для коррекции на множественные проверки использовался критерий Беньямини—Хохберга (BH) ($FDR < 0,05$). Дополнительный анализ post-hoc проводился с использованием критерия Тьюки (Tukey).

Результаты и обсуждение

Ковариационный анализ выявил значимый совместный вклад полиморфизмов *AGER* и *OXTR* в баллы субшкалы PSP СПД ($F=5,286$, $p=0,024$) и МО на уровне тенденции ($F=3,846$, $p=0,053$). Апостериорный анализ показал, что носители аллеля G *AGER* rs1800625 и аллеля T *OXTR* rs1042778 имеют более высокие баллы по этим субшкалам. Результаты согласуются с литературными данными о том, что матери с генотипом TT по *OXTR* rs1042778 часто демонстрируют низкую вовлеченность в жизнь ребенка и склонность к агрессивному воспитанию и эта зависимость усиливается при наличии детской травмы [7].

В нашем исследовании модулирующий эффект генотипа *AGER* на вклад в НДО был обнаружен для субшкалы PSP МО ($F=5,060$, $p=0,027$). Также было обнаружено влияние полиморфизма *OXTR* rs1042778 на баллы субшкалы PSP СО ($F=4,534$, $p=0,036$). Однако данные эффекты не сохранили значимости после поправки на множественные сравнения (p_{BH} 0,144–0,162).

Эффект полиморфизма *AGER* rs1800625 остался значимым для PSP АП ($F=10,424$, $p=0,002$, $p_{BH}=0,024$). Полиморфизм rs1800625 находится в промоторной области гена, и минорный аллель G может снижать его экспрессию, что может способствовать накоплению AGEs и усилению карбонильного стресса, приводя к более выраженным эффектам нейровоспаления и окислительного стресса у пациентов с шизофренией [8].

Выводы

В нашем исследовании впервые установлена связь полиморфизма *AGER* rs1800625 со снижением СФ, в частности с выраженностью тревожащего и агрессивного поведения. Полученные данные также подтверждают роль полиморфизма *OXTR* rs1042778 и вклад НДО в регуляцию социального поведения и открывают перспективы для дальнейших исследований вклада окситоцинергической и воспалительной систем в формирование социального дефицита при шизофрении.

Литература

1. Escandell M.J., Prat G, Garcia-Franco M., et al. Clinical symptoms and social functioning in schizophrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment* (Engl Ed). 2022;15(4):251–258. doi: 10.1016/j.rpsmen.2020.05.003.
2. Mikhailova V.A., Lezheiko T.V., Kolesina N.Y., Golimbet V.E. Studies of the Relationship between Oxytocinergic System Genes, Perinatal Complications, and the Formation of Interpersonal Relationships in Schizophrenia Patients. *Neurosci Behav Physiol*. 2022;52(5):614–618.
3. Mikhailova V., Alfimova M., Lezheiko T., et al. The impact of the oxytocin receptor gene (*OXTR*) on facial affect recognition in psychosis. *Eur Psychiatry*. 2022;65(S1):S197–S197.
4. Munesue S.I., Liang M., Harashima A., et al. Transport of oxytocin to the brain after peripheral administration by membrane-bound or soluble forms of receptors for advanced glycation end-products. *J Neuroendocrinol*. 2021;33(3):e12963. doi:10.1111/jne.12963
5. Higashida H., Gerasimenko M., Yamamoto Y. Receptor for advanced glycation end-products and child neglect in mice: A possible link to postpartum depression. *Compr Psychoneuroendocrinol*. 2022;11:100146. doi:10.1016/j.cpnec.2022.100146
6. Алфимова М.В., Коровайцева Г.И., Габаева М.В., Плакунова В.В., Лежейко Т.В., Голимбет В.Е. Генетический полиморфизм цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-4 и TNF- α как фактор, модифицирующий влияние неблагоприятного детского опыта на симптоматику шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(9):110–117.
7. Julian M.M., King A.P., Bocknek E.L., et al. Associations between oxytocin receptor gene (*OXTR*) polymorphisms, childhood trauma, and parenting behavior. *Dev Psychol*. 2019;55(10):2135–2146. doi: 10.1037/dev0000783.
8. Onitsuka T., Hirano Y., Nemoto K., et al. Trends in big data analyses by multicenter collaborative translational research in psychiatry. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2022;76(1):1–14. doi:10.1111/pcn.13311

References

1. Escandell M.J., Prat G, Garcia-Franco M., et al. Clinical symptoms and social functioning in schizophrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. 2022;15(4):251-258. doi: 10.1016/j.rpsmen.2020.05.003.
2. Mikhailova V.A., Lezheiko T.V., Kolesina N.Y., Golimbet V.E. Studies of the Relationship between Oxytocinergic System Genes, Perinatal Complications, and the Formation of Interpersonal Relationships in Schizophrenia Patients. *Neurosci Behav Physiol*. 2022;52(5):614-618.
3. Mikhailova V., Alfimova M., Lezheiko T., et al. The impact of the oxytocin receptor gene (OXTR) on facial affect recognition in psychosis. *Eur Psychiatry*. 2022;65(S1):S197-S197.
4. Munesue S.I., Liang M., Harashima A., et al. Transport of oxytocin to the brain after peripheral administration by membrane-bound or soluble forms of receptors for advanced glycation end-products. *J Neuroendocrinol*. 2021;33(3):e12963. doi:10.1111/jne.12963
5. Higashida H., Gerasimenko M., Yamamoto Y. Receptor for advanced glycation end-products and child neglect in mice: A possible link to postpartum depression. *Compr Psychoneuroendocrinol*. 2022;11:100146. doi:10.1016/j.cpnec.2022.100146
6. Alfimova M.V., Korovaitseva G.I., Gabaeva M.V., et al. Geneticheskii polimorfizm tsitokinov IL-1 β , IL-4 i TNF- α kak faktor, modifitsiruyushchii vliyaniye neblagopriyatnogo detskogo opyta na simptomatiku shizofrenii [Genetic polymorphism of cytokines IL-1 β , IL-4 and TNF- α as a factor modifying the impact of childhood adversity on schizophrenia symptoms]. *Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2022;122(9):110-117. (In Russ.)
7. Julian M.M., King A.P., Bocknek E.L., et al. Associations between oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphisms, childhood trauma, and parenting behavior. *Dev Psychol*. 2019;55(10):2135-2146. doi: 10.1037/dev0000783.
8. Onitsuka T., Hirano Y., Nemoto K., et al. Trends in big data analyses by multicenter collaborative translational research in psychiatry. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2022;76(1):1-14. doi:10.1111/pcn.13311