Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2022, т. 122, №10, с. 66–71
https://doi.org/10.17116/jnevro202212210166

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2022, vol. 122, no. 10, pp. 66–71
https://doi.org/10.17116/jnevro202212210166

Молекулярно-генетический и иммунологический аспекты формирования психопатологических симптомов при шизофрении

© В.Е. ГОЛИМБЕТ, Т.П. КЛЮШНИК

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Резюме

Представлены данные, свидетельствующие, что формирование психопатологической симптоматики шизофрении обусловлено сложными и разнообразными генетическими факторами, связанными с различными функциональными и метаболическими путями на разных этапах онтогенеза. Несмотря на то что в настоящее время генетический базис основных патофизиологических проявлений шизофрении — позитивных и негативных симптомов — в значительной степени остается неизвестным, современный уровень исследований позволяет идентифицировать некоторые общие и уникальные для позитивных и негативных расстройств ассоциации. На основании анализа литературы показана специфичность связи генетических вариантов с негативными симптомами шизофрении, а также высказано предположение, что специфически связанными с негативными симптомами шизофрении могут быть гены иммунной системы. Обоснована актуальность изучения связи генов иммунной системы, в частности про- и противовоспалительных цитокинов, с дименсиональными характеристиками негативных симптомов (факторы абулия-апатия и экспрессивный дефицит). Исследования такого типа до сих пор не проводились, несмотря на данные, указывающие на то, что в основе гетерогенности негативных симптомов лежат разные нейробиологические механизмы. Сделан вывод, что иммунологическое и молекулярно-генетическое исследование субдоменов психопатологических симптомов может быть перспективным в рамках перехода к глубокому фенотипированию, которое представляется особенно актуальным для изучения такого крайне гетерогенного с клинической точки зрения заболевания, как шизофрения. Развитие этого направления важно для решения задач точной медицины, ставящей своей целью обеспечение наиболее эффективной для конкретного пациента терапии путем стратификации заболевания на подклассы с учетом их биологической основы.

Ключевые слова: *шизофрения, негативные симптомы, гены, воспаление, глубокое фенотипирование.*

Информация об авторах:
Голимбет В.Е. — https://orcid.org/0000-0002-9960-7114
Клюшник Т.П. — https://orcid.org/0000-0001-5148-3864
Автор, ответственный за переписку: В.Е. Голимбет — e-mail: golimbet@mail.ru

Как цитировать:
Голимбет В.Е., Клюшник Т.П. Молекулярно-генетический и иммунологический аспекты формирования психопатологических симптомов при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(10):66–71. https://doi.org/10.17116/jnevro202212210166

Molecular-genetic and immunological aspects of the formation of psychopathological symptoms in schizophrenia

© V.E. GOLIMBET, T.P. KLYUSHNIK

Mental Health Research Center, Moscow, Russia

Abstract

The authors present the data indicating that the formation of psychopathological symptoms of schizophrenia is due to complex and diverse genetic factors associated with various functional and metabolic pathways at different stages of ontogenesis. Despite the fact that at present the genetic basis of positive and negative symptoms as the main pathophysiological manifestations of schizophrenia remains largely unknown, the current level of research allows the identification of some common and unique associations for positive and negative disorders. Based on the analysis of the literature, the specificity of the association of genetic variants with negative symptoms of schizophrenia is shown. It has been also suggested that genes of the immune system may be specifically associated with negative symptoms of schizophrenia. The relevance of studying the relationship of immune system genes, in particular, pro- and anti-inflammatory cytokines, with dimensional characteristics of negative symptoms (abulia-apathy and expressive deficit) is substantiated. Studies of this type have not yet been conducted, despite accumulating data indicating that the heterogeneity of negative symptoms is based on different neurobiological mechanisms. It is concluded that the immunological and molecular genetic study of the subdomains of psychopathological symptoms can be promising as part of the transition to deep phenotyping, which seems to be especially relevant for the study of such an extremely heterogeneous disease from a clinical point of view

as schizophrenia. The development of this area is important for solving the problems of precision medicine, which aims to provide the most effective therapy for a particular patient by stratifying the disease into subclasses, taking into account their biological basis.

Keywords: *schizophrenia, negative symptoms, genes, inflammation, deep phenotyping.*

Information about the authors:
Golimbet V.E. — https://orcid.org/0000-0002-9960-7114
Klyushnik T.P. — https://orcid.org/0000-0001-5148-3864
Corresponding author: Golimbet V.E. — e-mail: golimbet@mail.ru

To cite this article:
Golimbet VE, Klyushnik TP. Molecular-genetic and immunological aspects of the formation of psychopathological symptoms in schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(10):66–71. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202212210166

Шизофрения относится к заболеваниям, которые связаны с широким диапазоном изменений во многих биологических системах организма, что позволяет рассматривать ее как мультисистемное расстройство [1]. В пользу этого свидетельствуют данные генетических исследований, которые выявили относящиеся к разным системам гены, связанные с шизофренией, как в анализе ассоциаций с генами-кандидатами, так и на полногеномном уровне [2]. Одной из важнейших задач является понимание взаимодействия генетических факторов и биологических изменений, связанных с конкретной системой, при шизофрении или ее клинических проявлениях.

В настоящее время эта задача представляется особенно актуальной в отношении иммунной системы, важная роль которой в патогенезе шизофрении становится все более очевидной, что отражается в большом количестве оригинальных исследований, обзоров и метаанализов [3, 4]. Этому способствовали важнейшие фундаментальные открытия последнего десятилетия, существенно изменившие взгляд на воспаление, которое стало рассматриваться в качестве ключевого участника развития не только инфекционных, но и большинства хронических неинфекционных заболеваний ЦНС, включая шизофрению [5, 6]. Вовлеченность воспаления в патофизиологию шизофрении подтверждается, в частности, выявлением повышенного уровня воспалительных маркеров в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови пациентов [7, 8], корреляциями между уровнем этих маркеров и остротой и тяжестью заболевания [9], результатами модельных экспериментов на животных, свидетельствующих, что с активацией воспаления как в мозге, так и в системном кровяном русле ассоциированы поведенческие нарушения, отклонения в эмоциональной и когнитивной сферах [10]. Процесс нейровоспаления связан с активацией микроглии — основных иммунокомпетентных клеток мозга. Активированная микроглия синтезирует повышенный уровень провоспалительных цитокинов, вызывающих нейротрансмиттерный дисбаланс, дисфункцию митохондрий и снижение нейропластичности [11]. Помимо провоспалительных цитокинов, активированная микроглия синтезирует большое количество цитотоксических молекул, таких как активные формы кислорода (АФК), азота (АФА) и др. Избыток нейротоксических метаболитов приводит к изменению структуры ДНК, белков и липидов мембран, что снижает эффективность клеточных механизмов, способствует эксайтотоксичности, агломерации белков и нейродегенерации [12].

Вместе с тем процесс нейровоспаления не является специфичным для шизофрении, он рассматривается так же как важнейшее патогенетическое звено других заболеваний, таких как аффективные и аутистические расстройства, болезнь Альцгеймера, лобно-височная деменция, болезнь Паркинсона и др., т.е. процесс нейровоспаления, реализуясь в мозге по универсальным молекулярным механизмам, ассоциирован с различной клинической симптоматикой при различных заболеваниях. Это позволяет предположить, что неспецифический процесс воспаления/нейровоспаления соучаствует с другими, генетически уязвимыми процессами, в формировании специфической для каждого заболевания симптоматики. При шизофрении предположительно воспалительные реакции способствуют усилению генетически уязвимых патофизиологических механизмов, связанных с нейродегенеративными и нейротрансмиттерными нарушениями, что находит отражение в формировании клинически значимой симптоматики заболевания, в частности позитивных и негативных психопатологических расстройств [13]. Можно предположить, что особенности функционирования самой иммунной системы при шизофрении определяется специфическими генетическими механизмами. В связи с вышесказанным, в настоящей работе проведен анализ генетического вклада и ассоциированных с ним процессов в аспекте возможной связи с позитивными и негативными расстройствами, а также с факторами иммунной системы.

Молекулярно-генетические исследования свидетельствуют, что среди всего массива ассоциированных с шизофренией генов могут быть выделены их варианты (полиморфизмы), определяющие преимущественно развитие позитивных или негативных расстройств, а также «общие» психопатологические расстройства при шизофрении. Изучение генетических факторов, лежащих в основе клинических проявлений шизофрении, в основном базируется на результатах работ, в которых выявлены генетические варианты риска этого заболевания. Исходя из того, что шизофрения клинически гетерогенна по своей природе, предполагается, что варианты риска вносят вклад и в вариативность ее симптомов. Это предположение подтверждено результатами большого количества исследований [14–16], часть которых была направлена на гены-кандидаты, т.е. гены, связанные с функционированием биохимических систем, имеющих отношение к патогенезу шизофрении. Это прежде всего гены нейротрансмиттерных систем: гены, участвующие в синтезе, нейротрансмиссии и катаболизме дофамина и серотонина, а также гены рецепторов глутамата

и гамма-аминомасляной кислоты. Также интерес представляют гены нейротрофических (нейротрофический фактор головного мозга — BDNF) и транскрипционных (транскрипционный фактор из семейства Е-белков — TCF4) факторов, гены, связанные с нейроразвитием (ген, нарушенный при шизофрении, — *DICS1*, ген цинк-пальцевого белка 804А — *ZNF804A*), гены, которые выполняют регулирующие функции в головном мозге, среди которых можно отметить гены микроРНК, а также ген, кодирующий дисбиндин (DTNBP1), который играет роль «хаба», участвуя в большом количестве функций, связанных с нейроразвитием и нейропластичностью [17]. Однако имеющаяся информация о вариантах перечисленных групп генов указывает на то, что они связаны как с позитивными, так и с негативными симптомами, т.е. формируют общую базу для их развития.

Поиск генов, специфичных для каждой из групп симптомов, пока не позволяет сделать какое-либо однозначное заключение. В целом можно отметить, что количество генов, ассоциированных с позитивными симптомами, меньше, чем с негативными. Согласно данным литературы, исключительно с позитивными симптомами связаны гены казеинкиназы и циклинзависимой киназы, при этом для этих генов ранее показана ассоциация с неврологическими заболеваниями (болезнь Паркинсона) [18], а также ген множественной лекарственной устойчивости 1 (MDR1), который обеспечивает перенос различных соединений через мембрану клетки [19]. О генах, специфически связанных с негативными симптомами, сообщается гораздо чаще. В эту группу можно включить гены, кодирующие переносчики моноаминовых нейротрансмиттеров через мембрану, — *SLC39A13, SLC6A4, SLC6A12* [15], гены окситоциновой системы [20, 21], ген металлопротеиназы 9 [22]. Недавно были опубликованы данные о специфической связи с негативными симптомами полиморфизмов в гене, связанном с синдромом ломкой Х-хромосомы (FXR1), который ранее был выявлен как ген риска шизофрении по данным полногеномного анализа ассоциаций [2], и в регулирующем его гене киназы гликогенсинтазы-3 (GSK3β) [23]. Отдельно следует остановиться на генах иммуновоспалительной системы. Судя по количеству публикаций, эти гены чаще связаны с негативными симптомами, чем с позитивными. О связи с негативными симптомами сообщается для интерлейкинов IL-6 [24], IL-28B [25], а также фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α) [26]. В исследовании C. Fabbri с соавт. [27] идентифицирован ассоциированный с негативными расстройствами полиморфизм (rs75059851) в гене *IGSF9B*, который входит в суперсемейство иммуноглобулинов 9B. Другой путь для дифференциации генетических предпосылок позитивных и негативных симптомов предполагает анализ данных на уровне не только отдельных генов, но и функциональных путей, в которых эти гены могут быть задействованы. Этот подход был реализован при биоинформатическом анализе баз данных полногеномного анализа симптомов шизофрении и базы по функциональной экспрессии генов [28]. Выявлены хромосомные участки, гены и биохимические пути, общие и специфичные для негативных и позитивных симптомов. При анализе результатов полногеномного анализа для негативных симптомов такой участок был обнаружен на хромосоме 22 (22q11), его маркером являлся однонуклеотидный полиморфизм rs1153415, а для позитивных симптомов выявлен полиморфизм, обусловленный инсерцией/делецией на хромосоме 12 (chr12:118441149:D). Исследование на уровне отдельных генов выявило несколько наборов генов, общих и специфичных для симптомов шизофрении. Важным выводом этой части работы является то, что гены, в более сильной степени связанные с негативными симптомами, могут вносить вклад и в развитие позитивных симптомов, в то время как гены, которые в основном связаны с позитивными симптомами, более специфичны для последних. Дальнейшее исследование функциональной роли генов по базе данных Gene Ontology [28] показало, что общими для позитивных и негативных симптомов являются гены, в основном представленные в категории «нейрональные проекции», далее следовали категории, относящиеся к процессам постсинаптического переноса, развитию дендритов, обонятельной луковицы и конечного мозга. При анализе на уровне биохимических процессов обнаружена их специфичность для каждого типа симптомов: для негативных симптомов наиболее сильная связь выявлена с процессом направления аксонов (axon guidance), а также с иммунными процессами (передача сигналов ИФН-α/β и цитокинов иммунной системе и регуляция передачи сигналов ИФН-α). Для позитивных симптомов обнаружена связь с фенотипами, характерными для различных аддикций, что можно объяснить тем, что в развитии позитивных симптомов и аддикций важную роль играет дофаминергическая нейротрансмиссия. На основании этих результатов авторы предположили, что позитивные симптомы, по сравнению с негативными, связаны с нарушением функционирования в более широком диапазоне областей головного мозга. В пользу генетической специфичности симптомов свидетельствует и исследование, в котором был проведен полногеномный анализ большой качественной с точки зрения анализа симптомов выборки больных. Показано, что клиническая гетерогенность шизофрении может быть обусловлена различными наборами генов (генетической архитектурой), а также обнаружены наборы генов, связанные с отдельными симптомами, подтипами шизофрении (позитивная и негативная), с тяжестью и типом течения болезни [29]. Таким образом, современные генетические исследования свидетельствуют о наличии вариантов генов, специфичных для негативных расстройств, при этом на основании приведенных выше данных можно предположить, что специфически связанными с негативными симптомами шизофрении могут быть гены иммунной системы.

Известно, что негативные симптомы отличаются гетерогенностью, что убедительно обосновано в работах отечественных и зарубежных исследователей [30—32]. Для изучения этой гетерогенности были предприняты попытки выявления феноменологических характеристик, которые могут различать подгруппы шизофрении. Один из подходов предусматривает классификацию пациентов на дефицитарную и недефицитарную шизофрению [33]. Дефицитарная шизофрения отличается стойкостью негативных симптомов и неблагоприятным исходом болезни. Другой подход использует выделение независимых дименсий негативных симптомов на основе факторного анализа. Наибольшее признание к настоящему времени получила модель, предусматривающая выделение двух факторов: абулии-апатии (АА) и экспрессивного дефицита (ЭД) [34]. Субдомены АА и ЭД клинически различаются между собой. Симптомы в субдомене АА связаны с ухудшением функционирования, большей продолжительностью нелеченого психоза и несоблюдением режима лечения. Симптомы

в субдомене ЭД более стойкие во времени, чаще отмечаются на ранних стадиях заболевания и связаны с большей продолжительностью его продромальной фазы, чем симптомы в субдомене АА [35].

Предполагается, что в основе гетерогенности негативных симптомов лежат разные патофизиологические механизмы. Дефицитарная шизофрения отличается от недефицитарной по выраженности когнитивных нарушений, электрофизиологическим и нейроморфологическим показателям, неврологической симптоматике [33]. Молекулярно-генетическим исследованиям связи генов иммуно-воспалительной системы с дефицитарной шизофренией посвящена только одна публикация, в которой обнаружено повышение частоты определенного аллеля в полиморфном локусе rs3116496 гена *CD28*, кодирующего экспрессирующийся на Т-лимфоцитах мембранный белок. Этот белок участвует в костимуляции, необходимой для активации Т-клеток, а также обеспечивает костимулирующий сигнал, приводящий к выработке провоспалительных цитокинов [36].

Клинические проявления субдоменов негативных симптомов АА и ЭД также могут иметь различную нейробиологическую основу. В пользу этого свидетельствуют пока единичные работы, в которых проведено сравнение субдоменов по нейропсихологическим [37] и нейроморфологическим показателям [38]. Опубликованы предварительные данные об избирательном эффекте некоторых лекарственных препаратов на симптомы этих субдоменов [39]. Также выявлена их дифференцированная связь с некоторыми иммунологическими показателями. D. Goldsmith и соавт. [40] обнаружили, что уровень ФНО-α у больных с дефицитарной шизофренией коррелировал с выраженностью симптомов, входящих в субдомен ЭД, таких как «притупленный аффект» и «алогия». Эти результаты получили подтверждение в недавней работе, в которой оценивали концентрации ИЛ-6, ФНО-α и С-реактивного белка в процессе лонгитюдного лечения больных шизофренией миноциклином и сравнивали их с выраженностью симптомов субдоменов АА и ЭД [41]. Была найдена значимая корреляция между ФНО-α и ЭД к 12-му месяцу наблюдения, а также связь на уровне тенденции между ИЛ-6 и АА. Авторы работы отмечают, что такая дифференциация представляется контринтуитивной, поскольку ИЛ-6 и ФНО-α относятся к провоспалительным цитокинам, и объясняют полученное противоречие тем, что эти цитокины связаны с разными воспалительными реакциями. ИЛ-6 оказывает плейотропное действие, включая воспалительное действие за счет транс-сигнализации через его растворимый рецептор, и в то же время противовоспалительное действие через мембраносвязанные рецепторы и классические сигнальные пути. Поэтому повышенные уровни ИЛ-6, связанные с острыми симптомами (субдомен АА), могут отражать соответствующую противовоспалительную реакцию на провоспалительный статус или дисбаланс между ними. Связь ФНО-α, продуцируемого преимущественно макрофагами, моноцитами и Т-клетками, с ЭД объясняется тем, что симптомы этого субдомена являются более стойкими и могут появиться после хронической слабой активации макрофагов и ее влиянием на развитие нервной системы [42].

Приведенные данные указывают на необходимость дальнейших исследований в этом направлении, при этом актуальным представляется включение в них молекулярно-генетической составляющей. До сих пор связь между генетическими вариантами цитокинов и субдоменами негативных симптомов не изучали. Предположительно полиморфизмы генов провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО-α, а также противовоспалительных интерлейкинов ИЛ-4 и ИЛ-10, расположенные в области промотора, т.е. влияющие на экспрессию этих генов, могут быть дифференцированно связаны с субдоменами АА и ЭД. Предварительные исследования показали, что полиморфизмы генов ИЛ-6, ИЛ-10, С-реактивного белка ассоциированы с субдоменом АА, но не с ЭД [43]. Также можно предположить, что генетические варианты, которые могут усугублять воспалительный ответ, связаны с большей выраженностью симптомов, включенных в субдомен АА. Это аллели с более высокой экспрессией генов, кодирующих провоспалительные цитокины, и аллели с более низкой экспрессией генов, кодирующих противовоспалительные цитокины.

В аспекте изучения особенностей функционирования иммунной системы при шизофрении заслуживают внимание также недавние работы, в которых предприняты попытки связать с иммунной системой совокупность генов риска шизофрении, выявленную с помощью полногеномного анализа ассоциаций. Так, с использованием биоинформатического подхода показано, что эти гены взаимодействуют с эпигенетической активацией регуляторных элементов не только в клетках головного мозга, но и в Т-клетках, в особенности стимулированных цитокинами CD4+ [44]. Авторы предполагают, что обогащение генетическими вариантами риска в этих клетках влияет на иммунный ответ, что приводит к хроническому периферическому воспалению низкой степени выраженности, наблюдаемому при шизофрении. В другой работе выявлена сниженная активность ассоциированных с шизофренией генов в эмбриональном мозге мыши при активации материнского иммунитета инфекционными агентами [45].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что формирование психопатологической симптоматики шизофрении обусловлено сложными и разнообразными генетическими факторами, связанными с различными функциональными и метаболическими путями на разных этапах онтогенеза. Несмотря на то что в настоящее время генетический базис основных патофизиологических проявлений шизофрении — позитивных и негативных симптомов, в значительной степени остается неизвестным, современный уровень исследований все же позволяет идентифицировать некоторые общие и уникальные для позитивных и негативных расстройств ассоциации. Данные генетических исследований также свидетельствуют о наличии различных патофизиологических механизмов, лежащих в основе гетерогенности, в частности негативных симптомов. В целом приведенные данные поддерживают предположение о соучастии воспаления и других генетически уязвимых процессов в формировании позитивных и негативных расстройств шизофрении, при этом генетические механизмы, в том числе «локусы риска» связаны с различными метаболическими путями и процессами, которые отличаются от универсальных механизмов реализации нейровоспаления. На основе результатов анализа также представляется вероятным положение о том, что определенные локусы генов, связанных с иммунным ответом, также могут влиять на особенности формирования психопатологической симптоматики и различных фенотипов шизофрении.

В заключение следует отметить, что на основе этого взгляда на формирование психопатологических симптомов шизофрении может быть создан новый исследовательский

подход в рамках перехода к так называемому глубокому фенотипированию, которое, по определению P. Robinson [46], представляет точный и всесторонний анализ фенотипических аномалий, при котором наблюдаются и описываются отдельные компоненты фенотипа. Развитие этого направления важно для решения задач точной медицины (precision medicine), ставящей своей целью обеспечение наиболее эффективной для конкретного пациента терапии путем стратификации заболевания на подклассы с учетом их биологической основы. Очевидно, что глубокое фенотипирование актуально для изучения такого крайне гетерогенного с клинической точки зрения заболевания, как шизофрения. Иммунологическое и молекулярно-генетическое исследование субдоменов психопатологических симптомов представляется одним из первых шагов в этом направлении.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pillinger T, D'Ambrosio E, McCutcheon RA, et al. Is psychosis a multisystem disorder? A meta-review of central nervous system, immune, cardiometabolic, and endocrine alterations in first- episode psychosis and perspective on potential models. *Mol Psychiatry*. 2019;24:776-794. https://doi.org/10.1038/s41380-018-0058-9
2. Pardiñas AF, Holmans P, Pocklington AJ, et al. Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection. *Nat Genet*. 2018 Mar;50(3):381-389. https://doi.org/10.1038/s41588-018-0059-2
3. van Kesteren CFMG, Gremmels H, de Witte LD, et al. Immune involvement in the pathogenesis of schizophrenia: A meta-analysis on postmortem brain studies. *Transl Psychiatry*. 2017;7:e1075. https://doi.org/10.1038/tp.2017.4
4. Marques TR, Ashok AH, Pillinger T, et al. Neuroinflammation in schizophrenia: Meta-analysis of in vivo microglial imaging studies. *Psychol Med*. 2019;49:2186-2196. https://doi.org/10.1017/s0033291718003057
5. Mongan D, Ramesar M, Föcking M, Cannon M, et al. Role of inflammation in the pathogenesis of schizophrenia: A review of the evidence, proposed mechanisms and implications for treatment. *Early Interv Psychiatry*. 2020;14(4):385-397. https://doi.org/10.1111/eip.12859
6. Müller N. Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations. *Schizophr Bull*. 2018;44(5):973-982. https://doi.org/10.1093/schbul/sby024
7. Gallego JA, Blanco EA, Husain-Krautter S, et al. Cytokines in cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia spectrum disorders: New data and an updated meta-analysis. *Schizophr Res*. 2018;202:64-71. https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.07.019
8. Wang AK, Brian J Miller BJ. Meta-analysis of cerebrospinal fluid cytokine and tryptophan catabolite alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *Schizophr Bull*. 2018;13;44(1):75-83. https://doi.org/10.1093/schbul/sbx035
9. Клюшник Т.П., Зозуля С.А., Андросова Л.В. и др. Иммунологический мониторинг эндогенных приступообразных психозов. *Журн. Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114:2:37-41. Kliushnik TP, Zozulya SA, Androsova LV, et al. Immunological monitoring of endogenous attack-like psychoses. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(2):37-42. (In Russ.).
10. Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, et al. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(3):258-270. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00122-9
11. Haroon E, Miller AH, Sanacora G. Inflammation, glutamate, and glia: a trio of trouble in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1):193-215. https://doi.org/10.1038/npp.2016.199
12. Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases. *Molecules*. 2019;24(8):1583. https://doi.org/10.3390/molecules24081583
13. Клюшник Т.П., Смулевич А.Б., Зозуля С.А., Воронова Е.И. Нейробиология шизофрении и клинико-психопатологические корреляты (к построению клинико-биологической модели). *Психиатрия*. 2021;19(1):6-15. Klyushnik TP, Smulevich AB, Zozulya SA, Voronova EI. Neurobiology of schizophrenia (to the construction of clinical and biological model). *Psykhiatria*. 2021;19(1):6-15. (In Russ.). https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15
14. Zhang JP, Lencz T, Malhotra AK. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2010;167(7):763-772. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09040598
15. Xavier RM, Vorderstrasse A. Genetic Basis of Positive and Negative Symptom Domains in Schizophrenia. *Biol Res Nurs*. 2017;19(5):559-575. https://doi.org/10.1177/1099800417715907
16. Wu Q, Wang X, Wang Y, et al. Developments in Biological Mechanisms and Treatments for Negative Symptoms and Cognitive Dysfunction of Schizophrenia. *Neurosci Bull*. 2021;37(11):1609-1624. https://doi.org/10.1007/s12264-021-00740-6
17. Waddington JL, Zhen X, O'Tuathaigh CMP. Developmental Genes and Regulatory Proteins, Domains of Cognitive Impairment in Schizophrenia Spectrum Psychosis and Implications for Antipsychotic Drug Discovery: The Example of Dysbindin-1 Isoforms and Beyond. *Front Pharmacol*. 2020;10:1638. https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01638
18. Wen X, Xu X, Luo X, et al. Nucks1 gene polymorphism rs823114 is associated with the positive symptoms and neurocognitive function of patients with schizophrenia in parts of southern China. *Psychiatr Genet*. 2021;31(4):119-125. https://doi.org/10.1097/ypg.0000000000000285
19. Tovilla-Zárate CA, Vargas I, Hernández S, et al. Association study between the MDR1 gene and clinical characteristics in schizophrenia. *Braz J Psychiatry*. 2014;36(3):227-232. https://doi.org/10.1590/1516-4446-2013-1270
20. Golimbet V, Alfimova M, Abramova L, et al. Arginine vasopressin 1a receptor RS3 promoter microsatellites in schizophrenia: a study of the effect of the «risk» allele on clinical symptoms and facial affect recognition. *Psychiatry Res*. 2015;225(3):739-740. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.11.043
21. Bang MJ, Kang JI, Kim SJ, et al. Reduced DNA methylation of the oxytocin receptor gene is associated with anhedonia-asociality in women with recent- onset schizophrenia and ultra-high risk for psychosis. *Schizophr Bull*. 2019;45:1279-1290. https://doi.org/10.1093/schbul/sbz016
22. Gao J, Yi HW, Tang XW, et al. DNA methylation and gene expression of matrix metalloproteinase 9 gene in deficit and non-deficit schizophrenia. *Front Genet*. 2020;11:823. https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00646
23. Rampino A, Torretta S, Gelao B, et al. Evidence of an interaction between FXR1 and GSK3β polymorphisms on levels of Negative Symptoms of Schizophrenia and their response to antipsychotics. *Eur Psychiatry*. 2021;64(1):e39. https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.26
24. Frydecka D, Misiak B, Pawlak-Adamska E, et al. Interleukin-6: the missing element of the neurocognitive deterioration in schizophrenia? The focus on genetic underpinnings, cognitive impairment and clinical manifestation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;265(6):449-459. https://doi.org/10.1007/s00406-014-0533-5
25. Chen C, Tan B, Zhou Y, et al. IL-28B genetic variant is associated with the risk of schizophrenia in the Chinese Han population. *DNA Cell Biol*. 2012;31(6):988-992. https://doi.org/10.1089/dna.2011.1471
26. Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Oliveira C, et al. Inflammatory markers in antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis and deficit vs. nondeficit features. Psychiatry Res. 2012;198:212-215. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.08.014

27. Fabbri C, Serretti A. Role of 108 schizophrenia-associated loci in modulating psychopathological dimensions in schizophrenia and bipolar disorder. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics*. 2017;174(7):757-764. https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32577
28. Edwards AC, Bigdeli TB, Docherty AR, et al. Meta-analysis of Positive and Negative Symptoms Reveals Schizophrenia Modifier Genes. *Schizophr Bull*. 2016;42(2):279-287. https://doi.org/10.1093/schbul/sbv119
29. Arnedo J, Svrakic DM, Del Val C, et al. Uncovering the hidden risk architecture of the schizophrenias: confirmation in three independent genome-wide association studies. *Am J Psychiatry*. 2015;172(2):139-153. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14040435
30. Смулевич А.Б., Лобанова В.М., Воронова Е.И. История и современное состояние проблемы негативных расстройств (исследования нозологического периода). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(2):122-130. Smulevich AB, Lobanova VM, Voronova EI. History and current state of the problem of negative disorders (research of nosological period). *Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S. Korsakova*. 2021;121(2):122-130. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2021121021122
31. Ahmed AO, Strauss GP, Buchanan RW, et al. Are Negative Symptoms Dimensional or Categorical? Detection and Validation of Deficit Schizophrenia With Taxometric and Latent Variable Mixture Models. *Schizophr Bull*. 2015;41(4):879-891. https://doi.org/10.1093/schbul/sbu163
32. Kirkpatrick B, Mucci A, Galderisi S. Primary, Enduring Negative Symptoms: An Update on Research. *Schizophr Bull*. 2017;43(4):730-736. https://doi.org/10.1093/schbul/sbx064
33. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE, et al. A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:165-171. https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.2.165
34. Liemburg E, Castelein S, Stewart R, et al. Two subdomains of negative symptoms in psychotic disorders: established and confirmed in two large cohorts, *J Psychiatr Res*. 2013;47:718-725. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.01.024
35. Stanculete MF, Capatina O. The Many Faces of Negative Symptoms in Schizophrenia. In: Fukao K, editor. *Psychosis — Phenomenology, Psychopathology and Pathophysiology* [Internet]. London: IntechOpen; 2021 Aug 09. Available from: https://www.intechopen.com/chapters/76982 https://doi.org/10.5772/intechopen.98412
36. Mak M, Misiak B, Frydecka D, et al. Polymorphisms in immune-inflammatory response genes and the risk of deficit schizophrenia. *Schizophr Res*. 2018;193:359-363. https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.050
37. Strauss GP, Horan WP, Kirkpatrick B et al. Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition-apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. *J Psychiatr Res*. 2013;47(6):783-790. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.01.015
38. Be`gue I, Kaiser S, Kirschner M. Pathophysiology of negative symptom dimensions of schizophrenia — Current developments and implications for treatment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;116:74-88. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.06.004
39. Barnes TR, Leeson VC, Paton C, et al. Antidepressant Controlled Trial For Negative Symptoms In Schizophrenia (ACTIONS): a double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial. *Health Technol Assess*. 2016;20(29):1-46. https://doi.org/10.3310/hta20290
40. Goldsmith DR, Haroon E, Miller AH, et al. TNF-α and IL-6 are associated with the deficit syndrome and negative symptoms in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 2018;199:281-284. https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.048
41. Krynicki CR, Dazzan P, Pariante CM, et al. Deconstructing depression and negative symptoms of schizophrenia; differential and longitudinal immune correlates, and response to minocycline treatment. *Brain Behav Immun*. 2021;91:498-504. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.10.026
42. Roomruangwong C, Noto C, Kanchanatawan B, et al. The Role of Aberrations in the Immune-Inflammatory Response System (IRS) and the Compensatory Immune-Regulatory Reflex System (CIRS) in Different Phenotypes of Schizophrenia: the IRS-CIRS Theory of Schizophrenia. *Mol Neurobiol*. 2020;57(2):778-797. https://doi.org/10.1007/s12035-019-01737-z
43. Golimbet VE, Romanov DV, Lezheiko TV, et al. A search for genetic variations associated with negative symptoms of schizophrenia. *European Psychiatry*. 2020;63(S1):S407. https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2020.6
44. Lynall M, Soskic B, Schwartzentruber HJJ, et al. Genetic variants associated with cross-disorder and disorder-specific risk for psychiatric disorders are enriched at epigenetically active sites in peripheral lymphoid cells. *medRxiv* preprint. 2021 August 8. https://doi.org/10.1101/2021.08.04.21261606
45. Handunnetthi L, Saatci D, Hamley JC, et al. Maternal immune activation downregulates schizophrenia genes in the foetal mouse brain. *Brain Commun*. 2021;3(4):fcab275. https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab275
46. Robinson PN. Deep phenotyping for precision medicine *Hum Mutat*. 2012;33(5):777-780. https://doi.org/10.1002/humu.22080

Поступила 17.05.2022
Received 17.05.2022
Принята к печати 17.06.2022
Accepted 17.06.2022