Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2023, т. 123, №9, с. 90–95
https://doi.org/10.17116/jnevro202312309190

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2023, vol. 123, no. 9, pp. 90–95
https://doi.org/10.17116/jnevro202312309190

# Эффекты полиморфизма генов окситоцинергического пути и неблагоприятного детского опыта на распознавание эмоций при расстройствах шизофренического спектра

© М.В. АЛФИМОВА[1, 2], В.А. МИХАЙЛОВА[1], М.В. ГАБАЕВА[1], В.В. ПЛАКУНОВА[1], Т.В. ЛЕЖЕЙКО[1], В.Е. ГОЛИМБЕТ[1, 2]

[1]ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия;
[2]ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

**Резюме**

**Цель исследования.** Оценка роли взаимодействия полиморфизма генов окситоцинергического пути и неблагоприятного детского опыта (НДО) в дефиците распознавания эмоций при шизофрении.

**Материал и методы.** Больные с расстройствами шизофренического спектра (*n*=699) прошли когнитивное тестирование, в рамках которого они выполняли задачу на распознавание эмоциональных выражений лиц. Затем у них определили генотипы по общим полиморфизмам в генах окситоцинергического пути, которые ранее были ассоциированы с восприятием лиц: *OXTR* (rs53576, rs7632287), *CD38 (*rs3796863) и *ARNT2 (*rs4778599). Наличие факторов НДО оценивали с помощью анализа историй болезни.

**Результаты.** НДО обнаружен у 49% пациентов. Ковариационный анализ при контроле пола и возраста выявил эффект взаимодействия *OXTR* rs53576 и НДО на распознавание эмоций больными (F=11,51; *p*<0,001; $\eta^2_p$=0,02). Эффект оставался значимым при учете когнитивного функционирования и негативных симптомов. Носители аллеля *A* без НДО хуже распознавали эмоции, чем гомозиготы *GG* без НДО (*p*=0,039) и носители аллеля *A* с НДО (*p*=0,009).

**Заключение.** Полученные результаты согласуются с представлениями о роли аллеля *A* (rs53576) в чувствительности к особенностям детского опыта, влияющего на психосоциальное развитие, и могут быть использованы в дальнейших исследованиях применения окситоцина для улучшения социальных когниций и социальной адаптации больных шизофренией.

***Ключевые слова:*** *шизофрения, распознавание эмоциональных выражений лиц, окситоцин, ген, полиморфизм, неблагоприятный детский опыт, генотип-средовые взаимодействия.*

**Информация об авторах:**
Алфимова М.В. — https://orcid.org/0000-0003-0155-8412
Михайлова В.А. — https://orcid.org/0000-0002-1728-3276
Габаева М.В. — https://orcid.org/0000-0002-0518-8001
Плакунова В.В. — https://orcid.org/0000-0001-8690-5422
Лежейко Т.В. — https://orcid.org/0000-0002-7873-2039
Голимбет В.Е. — https://orcid.org/0000-0002-9960-7114
**Автор, ответственный за переписку:** Алфимова М.В. — e-mail: m.alfimova@gmail.com

**Как цитировать:**
Алфимова М.В., Михайлова В.А., Габаева М.В., Плакунова В.В., Лежейко Т.В., Голимбет В.Е. Эффекты полиморфизма генов окситоцинергического пути и неблагоприятного детского опыта на распознавание эмоций при расстройствах шизофренического спектра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(9):90–95. https://doi.org/10.17116/jnevro202312309190

# Effects of oxytocin pathway gene polymorphisms and adverse childhood experiences on emotion recognition in schizophrenia spectrum disorders

© M.V. ALFIMOVA[1, 2], V.A. MIKHAILOVA[1], M.V. GABAEVA[1], V.V. PLAKUNOVA[1], T.V. LEZHEIKO[1], V.E. GOLIMBET[1, 2]

[1]Mental Health Research Center, Moscow, Russia;
[2]Alexeev Mental-Health Clinical Hospital No. 1, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

**Abstract**

**Objective.** To study a role of the interaction of oxytocin pathway gene polymorphisms and adverse childhood experiences (ACE) in facial emotion recognition (FER) deficits in schizophrenia.

**Material and methods.** Patients with schizophrenia spectrum disorders (*n*=699) completed cognitive testing, which included a FER task. We determined patients' genotypes for common polymorphisms in three of the oxytocin pathway genes which were previously associated with face perception: *OXTR* (rs53576, rs7632287), *CD38* (rs3796863) and *ARNT2* (rs4778599). The presence of ACE in the patient's history was assessed via an analysis of medical records.

**Results.** In our sample, 49% of participants experienced ACE. ANCOVA adjusted for age and gender revealed a significant interaction effect of *OXTR* rs53576 with ACE on FER scores (F=11.51; *p*<0.001; $\eta^2_p$=0.02). The effect remained significant when ac-

counting for cognitive functioning and negative symptoms. Carriers of the *A* allele without ACE recognized emotions worse than *GG* homozygotes without ACE ($p$=0.039) and carriers of the *A* allele with ACE ($p$=0.009).
**Conclusion.** The results are consistent with the notion of the *A* (rs53576) allele's role in sensitivity to childhood experiences that influence the psychosocial development and can be used in further studies of the oxytocin treatment of social cognition and social adaptation of patients with schizophrenia.

***Keywords:*** *schizophrenia, facial affect recognition, oxytocin, gene, polymorphism, adverse childhood experiences, genotype-environment interactions.*

**Information about the authors:**
Alfimova M.V. — https://orcid.org/0000-0003-0155-8412
Mikhailova V.A. — https://orcid.org/0000-0002-1728-3276
Gabaeva M.V. — https://orcid.org/0000-0002-0518-8001
Plakunova V.V. — https://orcid.org/0000-0001-8690-5422
Lezheiko T.V. — https://orcid.org/0000-0002-7873-2039
Golimbet V.E. — https://orcid.org/0000-0002-9960-7114
**Corresponding author:** Alfimova M.V. — e-mail: m.alfimova@gmail.com

**To cite this article:**
Alfimova MV, Mikhailova VA, Gabaeva MV, Plakunova VV, Lezheiko TV, Golimbet VE. Effects of oxytocin pathway gene polymorphisms and adverse childhood experiences on emotion recognition in schizophrenia spectrum disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(9):90–95. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202312309190

Нарушения межличностных взаимодействий представляют важную проблему при расстройствах шизофренического спектра. В качестве одного из их гипотетических механизмов рассматривают дефицит социальных когниций больных, в частности распознавания эмоциональных выражений лиц (РЭЛ) [1]. Показано, что при шизофрении РЭЛ представляет центральный компонент социальных когниций, который непосредственно связан с навыками, необходимыми в повседневной жизни, включая навыки общения, и через них с реальным функционированием и межличностными взаимодействиями, а также с клинической симптоматикой [2]. Это позволяет предположить, что терапевтическое воздействие на РЭЛ может через каскад событий повлиять как на качество жизни пациентов, так и на выраженность симптомов.

Основное место в поисках фармакологического воздействия на РЭЛ занимают исследования, связанные с интраназальным введением окситоцина (ОХТ). Роль ОХТ в социальном поведении человека, включая РЭЛ, хорошо изучена [3, 4]. Известно, в частности, что повышение уровней ОХТ связано с усилением внимания к социальным сигналам на ранних стадиях онтогенеза, а также с более благоприятными показателями межличностных взаимодействий и с модуляцией социального стресса у взрослых [3]. В соответствии с этим показано, что в норме интраназальный ОХТ повышает внимание к социально значимой информации [5] и улучшает РЭЛ [6]. При шизофрении уровни ОХТ снижены [3]. Тем не менее обобщенные данные не подтверждают благоприятного влияния интраназального ОХТ на РЭЛ [7], несмотря на наличие положительного эффекта в некоторых работах [8].

Возможно это объясняется сложностью механизмов дефицита РЭЛ при шизофрении, которые необходимо учитывать при принятии решения о назначении ОХТ. Так, долгое время дефицит РЭЛ рассматривали как проявление генетической предрасположенности к психозу, но результаты исследований зависимости РЭЛ от полигенных показателей риска шизофрении оказались противоречивыми [9, 10]. В то же время обнаружено, что в норме и при шизофрении на РЭЛ влияет неблагоприятный детский опыт (НДО), в частности жестокое обращение с ребенком [11]. При этом в норме связь между воспитанием и обработкой информации о лицах модулируется генетическими особенностями окситоцинергической системы, в частности интронным вариантом rs53576 (A>G) в гене рецептора окситоцина (*OXTR)* [12, 13]. При шизофрении эти генотип-средовые эффекты на РЭЛ могут иметь свою специфику, связанную с патогенезом заболевания и взаимовлиянием социальных когниций на другие проявления шизофрении — нейрокогнитивный дефицит и симптоматику [14]. Однако последствия взаимодействия НДО и полиморфизма генов окситоцинергического пути для РЭЛ больных шизофренией до сих пор не изучены.

Целью исследования было оценить роль взаимодействия полиморфизма генов окситоцинергического пути и НДО в дефиците РЭЛ у больных шизофренического спектра, в том числе при учете клинических показателей.

## Материал и методы

Для исследования на основе анализа литературных данных помимо rs53576 нами были выбраны еще три полиморфных варианта в генах, связанных с обменом ОХТ и обработкой информации о лицах на поведенческом и нейрональном уровнях [15—17]: rs7632287 в гене *OXTR*, rs3796863 в гене дифференцировочной молекулы CD38 (*CD38*) и rs4778599 в гене ядерного транслокатора 2 рецептора арильных углеводородов (*ARNT2*) **(табл. 1)**.

*Выборка*. Выборку составили 699 больных с расстройствами шизофренического спектра в возрасте 16 лет и старше из двух психиатрических стационаров Москвы — НЦПЗ и ПКБ №1 им. Н.А. Алексеева (средний возраст 32,02±10,54 года, женщин 58%; имели или получали высшее образование 63%). Преимущественно (83%) это были лица, страдающие шизофренией (F20, согласно МКБ-10). Также включали больных с другими расстройствами шизофренического спектра: с диагнозами вялотекущей шизофрении, шизоаффективного, острого шизофреноподобного психотического расстройства и острого полиморфного психотического расстройства с симптомами шизофрении (F2, согласно МКБ-10). После стабилизации состояния каждый пациент подписал информированное согласие на участие в исследовании, сдал кровь для выделения ДНК, ответил

***Таблица 1.*** **Полиморфные сайты в генах окситоцинергического сигнального пути**
***Table 2.*** **Polymorphisms in oxytocin pathway genes**

| Сайт | Ген | Позиция | Функция в мозге* | Роль белка в обмене OXT |
|---|---|---|---|---|
| rs53576 | *OXTR* 3p25.3 | Интрон | eQTL — *OXTR, THUMPD3, BRPF1* | Рецептор окситоцина |
| rs7632287 | *OXTR* 3p25.3 | Ниже 3'-конца | | Рецептор окситоцина |
| rs3796863 | *CD38* 4p15.32 | Интрон | eQTL — *CD38, FAM200B* | Регуляция секреции OXT |
| rs4778599 | *ARNT2* 15q25.1 | Интрон | eQTL — *ARNT2, CTXND1, ABXD17C, TLNRD1, STARD5, CEMIP* | Транскрипционный фактор, участвующий в развитии OXT-нейронов в гипоталамусе |

*Примечание.* * — функциональное значение сайтов для экспрессии гена (eQTL), метилирования (mQTL), экспрессии белка (pQTL) и др. в мозге проверяли по курируемой базе локусов количественных черт QTLbase (http://www.mulinlab.org/qtlbase/index.html, дата обращения 24.02.23).
*Note.* * — data of the functional significance of the polymorphisms for gene expression (eQTL), methylation (mQTL), protein expression (pQTL), etc. in the brain were extracted from the curated QTLbase (http://www.mulinlab.org/qtlbase/index.html, accessed February 24, 2023).

на вопросы социально-демографической анкеты и прошел когнитивное тестирование, которое включало задание на распознавание эмоциональных выражений лиц. Для подгруппы из 521 пациента были получены оценки выраженности симптомов по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS). Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом НЦПЗ.

*Оценка НДО.* Опираясь на сформированный в последние десятилетия перечень НДО [18], основанный на проекте CDC-Kaiser ACE Study (https://www.cdc.gov/violenceprevention/aces/fastfact.html, дата обращения 17.05.2023), к факторам НДО относили жестокое обращение с ребенком, насилие в семье на глазах у ребенка, проблемное употребление родителем алкоголя или наркотиков, наличие у родителя тяжелого психического расстройства, суицида или судимости, воспитание ребенка в детском доме или приемной семье. Эти события должны были иметь место до 17-летнего возраста пациента. Кандидата включали в исследование при наличии данных о присутствии любого неблагоприятного фактора или об отсутствии всех перечисленных признаков НДО. Информация была получена из историй болезни. Более подробно оценка НДО описана нами ранее [19].

*Экспериментально-психологическое обследование.* Когнитивное тестирование занимало около 30 мин и включало стандартные пробы для оценки вербальной беглости, слухоречевой памяти, внимания, исполнительно-регуляторных функций, а также задачу на распознавание мимической экспрессии эмоций. В последней пациенту предлагали девять фотографий актеров, изображавших радость, удивление, печаль, гнев, отвращение, страх, интерес, презрение и стыд. Пациента просили сказать, какая эмоция изображена на фотографии. За каждый верный ответ пациент получал 1 балл [20].

*Генотипирование.* ДНК выделяли из периферической крови стандартным фенол-хлороформным методом. Подбор праймеров проводили с помощью сервисов Primer3Plus и Blast; генотипирование осуществляли с использованием ПЦР методом плавления с высоким разрешением на приборе Quant-Studio 7 Flex Real-Time PCR System, как описано ранее [21]. Генотипы в сайте rs53576 были получены для всех испытуемых, в сайте rs7632287 — для 689 человек, rs3796863 — 692 человек, rs4778599 — 679 человек. Для всех четырех полиморфных сайтов распределение генотипов соответствовало равновесию Харди—Вайнберга. Частоты минорных аллелей (во всех случаях это был аллель *A*) составили: для rs53576 — 0,41; rs7632287 — 0,26; rs3796863 — 0,32; rs4778599 — 0,38.

*Анализ данных.* Для статистической обработки результатов использовали программу JASP 0.16.4 [22]. Клинико-демографические характеристики групп с НДО и без НДО сравнивали с помощью *t*-критерия Стьюдента и критерия $\chi^2$. Эффекты генотип-средовых взаимодействий оценивали с помощью ковариационного анализа (ANCOVA), в котором контролировали пол и возраст испытуемых. Для этого гомозигот по минорному аллелю объединяли в одну группу с гетерозиготами; НДО кодировали как 0 (отсутствие) или 1 (наличие хотя бы одного фактора НДО). Поскольку оценивали четыре полиморфных сайта, к эффектам взаимодействия в моделях применяли поправку Бонферрони: эффекты считали значимыми при уровне $p<0,05/4=0,0125$. Для post-hoc попарных сравнений использовали 1000 бутстреп-выборок и критерий Тьюки. В соответствии с рекомендациями для больших выборок ($n>500$) [23] решение о применении параметрических методов принимали на основании значений асимметрии и эксцесса распределения показателя РЭЛ (асимметрия = –0,15, стандартная ошибка (со) = 0,09; эксцесс = –0,48, со = 0,19) и наименьшего размера группы в ковариационном анализе (все $n>50$).

## Результаты

Пациенты в среднем правильно называли 4—5 эмоций из 9, что ниже показателя нормы (5—6) [20]. Оценка влияния на РЭЛ таких переменных, как пол, возраст, образование, выраженность позитивных, негативных и общих психопатологических симптомов и общее когнитивное функционирование, в качестве индикатора которого использовали показатель семантической вербальной беглости, показала, что помимо пола (ANCOVA, F=9,25; $p=0,002$; размер эффекта $\eta^2_p=0,02$) и возраста (F=8,80; $p=0,003$; $\eta^2_p=0,02$) значимыми предикторами ухудшения РЭЛ были выраженность негативных симптомов (F=8,14; $p=0,005$; $\eta^2_p=0,02$) и снижение показателя вербальной беглости (F=12,78; $p<0,001$; $\eta^2_p=0,03$).

НДО имели 49% выборки. У пациентов с НДО отмечались более ранний возраст начала заболевания ($t=2,18$; $p=0,030$), менее высокий уровень образования ($\chi^2=4,21$; $p=0,040$) и меньшая выраженность позитивных симптомов ($t=2,43$; $p=0,016$), чем у больных без НДО **(табл. 2)**. У них также наблюдалась слабая тенденция к более высоким оценкам РЭЛ ($t=1,61$; $p=0,108$). По остальным клинико-демографическим показателям и распределению генотипов в изученных сайтах группы были сходны.

***Таблица 2.*** **Клинико-демографические характеристики пациентов с НДО и без него**

***Table 2.*** **Clinical and demographic characteristics of patients with and without adverse childhood experiences (ACE)**

| Характеристика | Пациенты без НДО | Пациенты с НДО |
|---|---|---|
| Пациенты | 357 | 342 |
| Пол женский, % | 58 | 59 |
| Возраст, годы | 32,49±10,56 | 31,52±10,51 |
| % лиц с третичным образованием | 66 | 59* |
| Возраст начала заболевания, годы | 25,35±8,77 | 23,94±8,23* |
| % участников с диагнозами F20 | 82 | 83 |
| Шкала PANSS, баллы ($n$=521) | | |
| позитивные синдромы | 28,04±8,54 | 26,16±9,14* |
| негативные синдромы | 20,02±7,73 | 20,78±7,24 |
| общие психопатологические синдромы | 31,64±11,02 | 32,68±11,69 |
| Вербальная беглость, с | 32,31±10,05 | 32,18±8,93 |
| Распознавание эмоций, баллы | 4,66±1,46 | 4,83±1,42 |

*Примечание.* Для количественных признаков даны средние значения и стандартные отклонения. * — различия значимы ($p$<0,05).
*Note.* Means and SD are given for quantitative variables. * — significant differences ($p$<0.05).

Основной анализ выявил значимый эффект взаимодействия *OXTR* rs53576 и НДО на РЭЛ (F=11,51; $p$<0,001; $\eta^2_p$=0,02). При этом главные эффекты генотипа и НДО не были достоверными. Post-hoc-анализ показал, что носители аллеля *A* без НДО отличаются от носителей аллеля *A* с НДО ($p$=0,009; размер эффекта Cohen's $d$=0,30) и гомозигот *GG* без НДО ($p$=0,039; Cohen's $d$=0,29). Носители аллеля *A* без НДО имели самую низкую оценку РЭЛ, а с НДО — самую высокую оценку из четырех групп **(табл. 3)**, т.е. наличие НДО вело к значимому улучшению РЭЛ у носителей аллеля *A*. Выявленные тенденции были сходны у мужчин и женщин. Эффект НДО среди носителей аллеля *A* составил: женщины — F=5,59; $p$=0,018; мужчины — F=4,43; $p$=0,036. Учитывая обнаруженную связь РЭЛ с негативной симптоматикой и вербальной беглостью, нами добавлены в модель для rs53576 эти показатели. Эффект взаимодействия между генотипом и НДО остался значимым (F=7,01; $p$=0,008; $\eta^2_p$=0,01), несмотря на уменьшение размера выборки (из-за наличия оценок PANSS только для части пациентов). Дополнительно нами проведен ANCOVA для трех генотипов, т.е. не объединяя гетерозигот *AG* и гомозигот *AA*. Эффект взаимодействия генотипа и НДО остался значимым (F=6,61; $p$=0,001; $\eta^2_p$=0,02); наибольшие различия, согласно критерию Тьюки, наблюдались между гомозиготами *AA* с НДО и без НДО ($p$=0,063).

Для остальных полиморфизмов не обнаружено ни главных эффектов генов, ни эффектов их взаимодействия с НДО.

## Обсуждение

По результатам исследования не было обнаружено влияния отдельных полиморфизмов на РЭЛ, выявлена только слабая тенденция к повышению РЭЛ при НДО ($p$~0,1). Вместе с тем эффект взаимодействия генотипа в сайте *OXTR* rs53576 и НДО был значимым и свидетельствовал о более высокой чувствительности носителей аллеля *A* к НДО. Носители аллеля *A*, выросшие в благоприятных условиях, распознавали эмоции хуже, чем пациенты без НДО с генотипом GG и пациенты с аллелем *A*, в анамнезе которых имелись данные об НДО.

Полученные результаты согласуются с представлениями о роли аллеля *A* (rs53576) в чувствительности к особенностям детского опыта, которые влияют на психосоциальное развитие. Так, ранее было обнаружено, что аллель *A* модулирует эффект НДО / стилей воспитания на объем гиппокампа (показатель влияния стресса), воспринимаемый уровень социальной поддержки и формирование психопатических черт у детей и подростков [24, 25], а также на черты тревожного ряда, недоверчивость и психопатологию у взрослых [26—28]. Вместе с тем имеются данные относительно аллеля *G* как обеспечивающего больший отклик и на благоприятные, и на неблагоприятные средовые воздействия [12], что, возможно, объясняется спецификой воздействий и изучаемого фенотипа.

Согласно полученным данным, аллель *A*, связанный с более высокой экспрессией *OXTR* в мозге [29], в отсутствие НДО ассоциирован с дефицитом РЭЛ (по сравнению с гомозиготами GG) и с меньшей выраженностью этого дефицита при наличии РЭЛ. Механизмы этого эффекта нуждаются в дальнейшем изучении. Исследования на животных и человеке показали, что ранние стрессовые события и особенности воспитания вызывают кратковременную активацию окситоцинергической системы, в частности выражающуюся в повышении экспрессии *OXTR*, а в долгосрочной перспективе ведут к угнетению ее активности,

***Таблица 3.*** **Показатель распознавания эмоциональных выражений лиц в зависимости от генотипа в группах с НДО и без него**

***Table 3.*** **Facial emotion recognition in patients with and without adverse childhood experiences (ACE) by genotype**

| Сайт | Пациенты без НДО | | Пациенты с НДО | |
|---|---|---|---|---|
| | гомозиготы по общему аллелю | носители аллеля *A* | гомозиготы по общему аллелю | носители аллеля *A* |
| rs53576 (*GG* vs *A*) | 4,88±1,44 | 4,47±1,46 | 4,56±1,46 | 4,91±1,38* |
| rs7632287 (*GG* vs *A*) | 4,78±1,42 | 4,46±1,48 | 4,80±1,45 | 4,74±1,35 |
| rs3796863 (*CC* vs *A*) | 4,65±1,41 | 4,62±1,45 | 4,77±1,44 | 4,81±1,39 |
| rs4778599 (*GG* vs *A*) | 4,42±1,53 | 4,79±1,35 | 4,82±1,43 | 4,76±1,41 |

*Примечание.* * — эффект взаимодействия rs53576 и НДО значим ($p$<0,001).
*Note.* * — the interaction effect of rs53576 and ACE is significant ($p$<0.001).

возможно, вследствие метилирования *OXTR* [30]. Можно предположить, что выявленное нами направление эффекта аллеля *A* объясняется чрезмерно высокой экспрессией *OXTR* под действием стресса и ее последствиями для строения ЦНС в детстве. В то же время во взрослом возрасте высокая экспрессия *OXTR*, обусловленная носительством аллеля *A*, может оказывать смягчающее действие на последствия детской травмы. Наши результаты и эта гипотеза перекликаются с данными о том, что в норме ранний стресс улучшает распознавание эмоций, связанных с реакцией избегания, и интраназальный ОХТ действует в сторону улучшения их распознавания только у лиц без раннего стресса [31].

Основным ограничением данного генетического исследования является отсутствие контрольной группы здоровых, в которой можно было бы собрать такую же информацию о семейной истории, как у больных, т.е. которая базировалась бы не только на данных самоотчета, что не позволяет сделать выводы о специфичности выявленных закономерностей для дефицита РЭЛ при шизофрении. Следует также отметить традиционные для ретроспективных исследований НДО трудности полной и точной оценки наличия травмирующих факторов, связанные в том числе с продолжающейся дискуссией относительно списка факторов НДО [18]. Эти трудности также обусловлены ограниченным отражением релевантной информации в медицинской документации, включая истории болезни. В то же время нужно подчеркнуть, что в исследование включались только те пациенты, у которых в историях болезни имелись сведения о родительской семье. Также провели уточнение данных с помощью ответов пациентов на вопросы анкеты о наличии в семье психических расстройств и алкоголизма, об образовании родителей и материальном положении семьи. Анкета предъявлялась после проведения когнитивного тестирования. Наконец, к ограничениям исследования можно отнести использование только одной экспериментальной задачи для оценки РЭЛ. В ней испытуемый должен был сам назвать эмоцию, а не выбрать название из списка; при этом на испытуемого не накладывалось временных ограничений, эмоции были ярко выражены и количество образов для опознания было небольшим. Это имеет свои преимущества и недостатки. Преимуществами являются отсутствие нагрузки на существенно нарушенные при шизофрении концентрацию внимания, рабочую память и скорость обработки информации, высокая толерантность испытуемых к исследованию и отсутствие риска завышенной оценки РЭЛ, который возникает при выборе названия из списка. Однако методика адресована только одному аспекту РЭЛ — оцениванию образа, в то время как для РЭЛ важен также этап восприятия быстро меняющихся сложных зрительных образов (выражений лиц). Кроме того, для распознавания каждой эмоции предъявлялся только один стимул, что ограничивает надежность измерения. В будущих исследованиях необходимо использование стандартизованных батарей, адресованных различным аспектам РЭЛ, с учетом соотношения психометрических свойств входящих в них задач, в первую очередь уровня трудности.

## Заключение

Обнаруженный эффект взаимодействия между геном рецептора окситоцина и НДО на распознавание эмоциональных выражений лиц подтверждает, что при шизофрении связь РЭЛ с обменом окситоцина не является простой, на нее действует много факторов. Для решения вопроса о целесообразности применения интраназального окситоцина для улучшения социальной адаптации больных шизофренией и о том, какие индивидуальные особенности пациента нужно учитывать при назначении окситоцина, необходимо проведение комплексных двойных слепых исследований, в которых бы контролировались генетические особенности пациентов и их детский опыт.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gao Z, Zhao W, Liu S, et al. Facial Emotion Recognition in Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2021;12:633717. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.633717
2. Galderisi S, Rucci P, Kirkpatrick B, et al. Italian Network for Research on Psychoses. Interplay Among Psychopathologic Variables, Personal Resources, Context-Related Factors, and Real-life Functioning in Individuals With Schizophrenia: A Network Analysis. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(4):396-404. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4607
3. Kohlhoff J, Cibralic S, Hawes DJ, Eapen V. Oxytocin receptor gene (*OXTR*) polymorphisms and social, emotional and behavioral functioning in children and adolescents: A systematic narrative review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;135:104573. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104573
4. Lopatina OL, Komleva YK, Gorina YV, Higashida H, Salmina AB. Neurobiological Aspects of Face Recognition: The Role of Oxytocin. *Front Behav Neurosci*. 2018;12:195. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00195
5. Hovey D, Martens L, Laeng B, Leknes S, Westberg L. The effect of intranasal oxytocin on visual processing and salience of human faces. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):318. https://doi.org/10.1038/s41398-020-00991-3
6. Leppanen J, Ng KW, Tchanturia K, Treasure J. Meta-analysis of the effects of intranasal oxytocin on interpretation and expression of emotions. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;78:125-144. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.04.010
7. Bürkner PC, Williams DR, Simmons TC, Woolley JD. Intranasal Oxytocin May Improve High-Level Social Cognition in Schizophrenia, But Not Social Cognition or Neurocognition in General: A Multilevel Bayesian Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2017;43(6):1291-1303. https://doi.org/10.1093/schbul/sbx053
8. Andari E, Massa NM, Fargotstein MD, et al. Effects of Oxytocin on Emotion Recognition in Schizophrenia: A Randomized Double-Blind Pilot Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2021;41(2):103-113. https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001367
9. Fusar-Poli L, Pries LK, van Os J, et al. Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) investigators; Aguglia E, Arango C, O'Donovan M, Rutten BPF, Guloksuz S. Examining facial emotion recognition as an intermediate phenotype for psychosis: Findings from the EUGEI study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2022;113:110440. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110440

10. Tripoli G, Quattrone D, Ferraro L, et al. Facial Emotion Recognition in Psychosis and Associations With Polygenic Risk for Schizophrenia: Findings From the Multi-Center EU-GEI Case-Control Study. *Schizophr Bull*. 2022;48(5):1104-1114. https://doi.org/10.1093/schbul/sbac022
11. Catalan A, Díaz A, Angosto V, et al. Can childhood trauma influence facial emotion recognition independently from a diagnosis of severe mental disorder? *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. 2020;13(3):140-149. https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2018.10.003
12. Cataldo I, Azhari A, Lepri B, Esposito G. Oxytocin receptors (OXTR) and early parental care: An interaction that modulates psychiatric disorders. *Res Dev Disabil*. 2018;82:27-38. https://doi.org/10.1016/j.ridd.2017.10.007
13. Neoh MJY, Setoh P, Bizzego A, et al. Gene-Environment Interactions in Face Categorization: Oxytocin Receptor Genotype x Childcare Experience Shortens Reaction Time. *Front Psychol*. 2022;13:873676. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.873676
14. Ventura J, Wood RC, Hellemann GS. Symptom domains and neurocognitive functioning can help differentiate social cognitive processes in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2013;39(1):102-111. https://doi.org/10.1093/schbul/sbr067
15. Westberg L, Henningsson S, Zettergren A, et al. Variation in the Oxytocin Receptor Gene Is Associated with Face Recognition and its Neural Correlates. *Front Behav Neurosci*. 2016;10:178. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00178
16. Sauer C, Montag C, Wörner C, Kirsch P, Reuter M. Effects of a common variant in the *CD38* gene on social processing in an oxytocin challenge study: possible links to autism. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(6):1474-1482. https://doi.org/10.1038/npp.2011.333
17. Hovey D, Henningsson S, Cortes DS, et al. Emotion recognition associated with polymorphism in oxytocinergic pathway gene *ARNT2. Soc Cogn Affect Neurosci*. 2018;13(2):173-181. https://doi.org/10.1093/scan/nsx141
18. Afifi TO, Salmon S, Garcés I, et al. Confirmatory factor analysis of adverse childhood experiences (ACEs) among a community-based sample of parents and adolescents. *BMC Pediatrics*. 2020;20(1):178. https://doi.org/10.1186/s12887-020-02063-3
19. Алфимова М.В., Коровайцева Г.И., Габаева М.В. и др. Генетический полиморфизм цитокинов ИЛ-1β, 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.
Alfimova MV, Korovaitseva GI, Gabaeva MV, et al. Genetic polymorphism of cytokines IL-1β, IL-4 and TNF-α as a factor modifying the impact of childhood adversity on schizophrenia symptoms. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(9):110-117. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2022122091110
20. Alfimova MV, Abramova LI, Barhatova AI, et al. Facial affect recognition deficit as a marker of genetic vulnerability to schizophrenia. *Span J Psychol*. 2009;12(1):46-55. https://doi.org/10.1017/s1138741600001463
21. Михайлова В.А., Лежейко Т.В., Колесина Н.Ю., Голимбет В.Е. Исследование связи между генами окситоцинергической системы, перинатальными осложнениями и формированием межличностных отношений у больных шизофренией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10):95-100.
Mikhailova VA, Lezheiko TV, Kolesina NYu, Golimbet VE. Associations between the oxytocinergic system genes, perinatal complications and interpersonal relationships in patients with schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(10):95-100 (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202112110195
22. JASP team. JASP (Version 0.16.4) [Computer software]. 2022. Accessed December 01, 2022. https://jasp-stats.org
23. Kim HY. Statistical notes for clinical researchers: assessing normal distribution (2) using skewness and kurtosis. *Restor Dent Endod*. 2013;38(1):52-54. https://doi.org/10.5395/rde.2013.38.1.52
24. Malhi GS, Das P, Outhred T, et al. Interactions of *OXTR* rs53576 and emotional trauma on hippocampal volumes and perceived social support in adolescent girls. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;115:104635. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104635
25. Ezpeleta L, Penelo E, de la Osa N, et al. Association of *OXTR* rs53576 with the Developmental Trajectories of Callous-Unemotional Traits and Stressful Life Events in 3- to 9-Year-Old Community Children. *J Abnorm Child Psychol*. 2019;47(10):1651-1662. https://doi.org/10.1007/s10802-019-00548-z
26. Noto K, Suzuki A, Shirata T, et al. Oxytocin receptor polymorphism influences characterization of harm avoidance by moderating susceptibility to affectionless control parenting. *Brain Behav*. 2021;11(11):e2393. https://doi.org/10.1002/brb3.2393
27. Zheng S, Masuda T, Matsunaga M, et al. Oxytocin Receptor Gene (*OXTR*) and Childhood Adversity Influence Trust. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;121:104840. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104840
28. Byrd AL, Tung I, Manuck SD, et al. An interaction between early threat exposure and the oxytocin receptor in females: Disorder-specific versus general risk for psychopathology and social-emotional mediators. *Dev Psychopathol*. 2021;33(4):1248-1263. https://doi.org/10.1017/S0954579420000462
29. GTEx Consortium; Laboratory, Data Analysis &Coordinating Center (LDACC)-Analysis Working Group; Statistical Methods groups-Analysis Working Group; Enhancing GTEx (eGTEx) groups; NIH Common Fund; NIH/NCI; NIH/NHGRI; NIH/NIMH; NIH/NIDA; Biospecimen Collection Source Site-NDRI; Biospecimen Collection Source Site-RPCI; Biospecimen Core Resource-VARI; Brain Bank Repository-University of Miami Brain Endowment Bank; Leidos Biomedical-Project Management; ELSI Study; Genome Browser Data Integration &Visualization-EBI; Genome Browser Data Integration & Visualization-UCSC Genomics Institute, University of California Santa Cruz; Lead analysts; Laboratory, Data Analysis & Coordinating Center (LDACC); NIH program management; Biospecimen collection; Pathology; eQTL manuscript working group, Battle A, Brown CD, Engelhardt BE, Montgomery SB. Genetic effects on gene expression across human tissues. *Nature*. 2017;550(7675):204-213. https://doi.org/10.1038/nature24277
30. Onaka T, Takayanagi Y. The oxytocin system and early-life experience-dependent plastic changes. *J Neuroendocrinol*. 2021;33(11):e13049. https://doi.org/10.1111/jne.13049
31. Feeser M, Fan Y, Weigand A, et al. The beneficial effect of oxytocin on avoidance-related facial emotion recognition depends on early life stress experience. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(24):4735-4744. https://doi.org/10.1007/s00213-014-3631-1


Поступила 09.03.2023
Received 09.03.2023
Принята к печати 20.06.2023
Accepted 20.06.2023