

## ОКСИТОЦИНОВЫЙ ПУТЬ: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА

**В.С. Буланов, Л.Н. Горобец, А.В. Литвинов, А.А. Ахмедова, Е.В. Пургин**

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии  
им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия*

В последние годы наблюдается тенденция к разработке новых стратегий в диагностике и лечении расстройств шизофренического спектра (РШС) [1]. Окситоцин и окситоцинергическая система – одна из таких стратегий, которая привлекает все больше внимания. Существует веская причина для изучения этой нейропептидной системы при психических расстройствах как с точки зрения эволюции, так и с точки зрения модели нейрокогнитивного дефицита при шизофрении. Традиционно среди всех нейротрансмиттеров, участвующих в развитии дефицитарной симптоматики при РШС, исследователи выделяли дофамин и глутамат, но за последние десятилетия в сферу интересов ученых вошел и окситоцин как гормон, принимающий участие в процессах формирования нейрокогнитивной дисфункции, нарушений социального познания и развития дефицитарного компонента при шизофрении [2, 3]. Исследования окситоцинового пути, изучающие различные полиморфные вариации генов окситоцина и его рецепторов на животных моделях и пациентах с психическими заболеваниями, позволяют выявить уязвимые генетические варианты, что в свою очередь дает возможность более глубокого познания патогенетических механизмов РШС. Первичный поиск литературных данных по данной тематике проводился в базах данных PubMed (Medline), PsycINFO и Cochrane CENTRAL, Elibrary.ru по ключевым словам: «шизофрения», «окситоцин», «гены», «полиморфизм». В результате отобрано и проанализировано 33 отечественных и зарубежных научных источников. Среди отобранных работ были 1 метаанализ, 13 обзоров и 19 клинических исследований.

### Окситоцин и его роль в ЦНС

Окситоцин – нейропептидный гормон, который вырабатывается крупноклеточными нейросекреторными клетками паравентрикулярных и супраоптических ядер гипоталамуса, транспортируется и хранится в тельцах Херринга на концах аксонов, а затем высвобождается нейрогипофизом задней доли в кровоток, оказывая периферическое воздействие на репродуктивную систему женщин во время родов и лактации. Кроме того, аксоны паравентрикулярных ядер имеют специфические проекции, которые коллатерально иннервируют нейроны в миндалевидном и полосатом теле, черной субстанции, гипоталамусе, гиппокампе и прилежащем ядре, где экспрессируются рецепторы окситоцина [4]. Окситоцин действует как нейротрансмиттер и нейромодулятор, взаимодействуя с центральным рецептором окситоцина в различных участках мозга, в том числе, и гиппокампе [5]. Известно, что последний играет значительную роль в формировании социального поведения [2, 6]. Более того, высокая концентрация окситоциновых рецепторов (OXTR) в гиппокампе позволяет выдвинуть гипотезу о ключевой роли окситоцина в процессах межличностного взаимодействия и социальной памяти [2, 7]. Есть убедительные доказательства того, что окситоцин модулирует несколько нейромедиаторных систем в мозге: дофаминергическую, глутаматергическую и серотонинергическую [8–10], которые связаны с развитием РШС [11]. Также имеются сведения, что окситоцин может подавлять чрезмерную активность мезолимбического дофамина, что подтверждается подкожными инъекциями окситоцина, блокирующими гиперактивность в прилежащем ядре, вызванную действием кокаина [12] и метамфета-

мина [13]. Это продемонстрировало потенциальный терапевтический эффект окситоцина, который подавляет пресинаптическую функцию дофамина, тем самым корректируя гиперактивность дофамина в мезолимбическом пути, которая способствует проявлению позитивных симптомов шизофрении, и противодействует гипоглутаматергии [14]. Можно предположить, что взаимоотношение патофизиологических процессов при шизофрении и состояние окситоцинергической системы носит реципрокный характер. S. Uhrig и соавт. в 2016 году на образцах тканей мозга пациентов с шизофренией обнаружили снижение уровня мРНК-рецептора окситоцина в височной доле коры головного мозга и уменьшение количества соответствующих рецепторов в червеобразном отростке мозжечка. В других областях мозга результаты показали аналогичную тенденцию, но не достигли статистической значимости. Авторы сделали выводы, что снижение экспрессии и связывания рецептора окситоцина в областях мозга, отвечающих за социальное познание, может привести к нарушению передачи сигналов окситоцина, способствуя ухудшению этого вида социального функционирования у больных шизофренией [15].

#### **Генетические исследования окситоциновой системы и ее связь с РШС**

Полигенная структура шизофрении включает как распространенные, так и редкие ее генетические варианты, которые играют существенную патобиологическую роль при нарушениях нейронной передачи и возбудимости, нейроразвитии и деятельности гормональной системы [16]. Ген окситоцина (OXT) и ген рецептора окситоцина (OXTR) важны для регуляции окситоцинергической системы, которая влияет на патофизиологию шизофрении. Считается, что дисфункция окситоциновой системы может играть плейотропную роль в этиологии психотических расстройств и факторов риска метаболического синдрома [17–19]. Мишенями в генетических исследованиях окситоциновой системы обычно являются полиморфизмы генов, кодирующие окситоцин и его рецептор, а также ген трансмембранного гликопротеина CD38. OXTR, в отличие от большинства нейротрансмиттеров, имеет рецепторы только одного типа. Они распространены по всей нервной системе, а их экспрессия определяется типом клеток и претерпевает изменения на протяжении жизни, то есть зависит от средовых факторов [20]. В последнее время особое внимание исследователей привлекают генетические аспекты регуляции продукции и рецепции окситоцина при различных психопатологических состояниях.

Имеются данные, демонстрирующие корреляцию между различными доменами социального поведения и экспрессией генов OXTR и CD38 (ген трансмембранного гликопротеина), ассоциированных с регуляцией продукции и рецепции окситоцина. Так, наиболее отчетливая взаимосвязь наблюдалась по таким доменам, как «тревога», «эмоциональная сфера», «мотивация» [2, 21]. Другие генетические исследования выявили корреляцию между негативными симптомами у пациентов с шизофренией, оцененными по Шкале позитивных и негативных симптомов (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS), и участками гена OXTR rs53576 и rs237885 [2, 22]. Также имеются данные о взаимосвязи типичной для шизофрении эмоциональной отгороженности и участком гена OXTR rs53576 [2, 23]. Для оценки влияния окситоциновой системы на психопатологическую картину и эффективность антипсихотической терапии клозапином у больных с шизофренией R.P. Souza и соавт. проанализировали клинические данные 140 пациентов (82% европеоидов и 18% афроамериканцев) с диагнозом «шизофрения», согласно критериям DSM-III и DSM-IV, почти все они были резистентными к терапии антипсихотиками первого поколения (АПП). Авторы исследовали 20 типов однонуклеотидных полиморфизмов (Single Nucleotide Polymorphism – SNP) генов OXT и OXTR. Результаты показали, что вариант rs2740204 в гене OXT был достоверно связан с ответом на лечение, а также номинально ассоциировался с негативными симптомами у пациентов выборки. Варианты в OXTR (rs237885, rs237887) были номинально связаны с тяжестью общих симптомов психопатологической картины, а варианты (rs11706648, rs4686301, rs237899) – с редукцией позитивных симптомов. При этом R.P. Souza и соавт. указывают на недостаточность для более точного прогнозирования представленной ими выборки респондеров на терапии клозапином [24]. O. Teltsh и соавт. проводили генетическое исследование у пациентов с шизофренией по различным этническим выборкам с учетом контрольной группы психически здоровых. Найденные влияния генов окситоцина и аргинин-вазопрессина (AVP) на развитие шизофрении показали, что SNPOXT (rs2740204) может быть ключевым вариантом, влияющим на участие OXT в развитии психических заболеваний и, в частности, шизофрении. Также он был номинально связан со стереотипным поведением в выборке пациентов с расстройствами аутистического спектра. Кроме этого, результаты исследования показали, что пол пациента может влиять на развитие заболевания, так как SNP rs4813626, например, в

еврейской выборке «случай-контроль» достоверно чаще встречался у пациентов-мужчин с шизофренией, которые были носителями гаплотипа риска (GGAAGGT) [25]. С. Montag и соавт. в своем исследовании определяли возможное влияние генетических вариаций OXT и OXTR на предрасположенность к шизофрении. В исследование участвовало 406 человек с диагнозом «шизофрения», в соответствии с DSM-IV, и 406 здоровых представителей, вошедших в группу контроля, соответствующих по возрасту и полу, в схеме «случай-контроль». Генетическое исследование состояло в определении двух SNP в гене OXT (rs2740204, rs2740210) и четырех SNP в гене OXTR (rs53576, rs237880, rs237885, rs237902), которые исследовались в более ранних работах. Результаты показали значимые связи OXTR SNP rs53576 (A>G) ( $p=0,008$ ) и rs237885 (T>G) ( $p=0,025$ ) с диагнозом шизофрении, а также значимые связи гена OXTR SNP rs53576 с общей психопатологией, а rs237902 с негативной симптоматикой у пациентов с шизофренией [26].

У пациентов с шизофренией часто отмечается существенный дефицит социальных когнитивных способностей, которые тесно связаны с социальным функционированием. Чтобы понять влияние генетических вариаций на социальные когнитивные нарушения и клиническую симптоматику при шизофрении, М.С. Davis и соавт. провели генотипирование 74 амбулаторных пациентов. Результаты показали, что только один из семи исследуемых случаев SNP (rs2268493), аллель 'Т' был достоверно связан с более низкими показателями по общему индексу социального познания, а также по специфическим тестам ментализации и социального восприятия. Ни один из семи случаев SNP не был связан с клиническими симптомами шизофрении [27]. В попытке конкретизировать, какие типы однонуклеотидных полиморфизмов OXTR можно отнести к факторам риска развития расстройств аутистического спектра (РАС) D. LoPao и соавт. в 2015 году провели крупное метааналитическое исследование. Анализ проводился по 16 SNP OXTR и включал 3 941 пациента с РАС из 11 независимых выборок. В результате работы были обнаружены значимые корреляции между РАС и SNP rs7632287, rs237887, rs2268491 и rs2254298. OXTR также был достоверно связан с РАС в генном тесте. Вместе с тем, авторы указывают на значительную неоднородность выборок исследований по этническому признаку, что в конечном итоге также влияет на достоверность результатов [28]. Взаимосвязь нарушений в системе окситоцина с этиологией расстройств аутистического спектра (РАС) и шизофрении, показали

Y. Nakata и соавт. В рамках проведенного исследования измерялась концентрация окситоцина в сыворотке крови и секвенировался ген OXTR в двух группах пациентов с шизофренией: резистентная к лечению шизофрения – РШ ( $n=30$ ), шизофрения в стадии ремиссии – РмШ ( $n=28$ ) и в группе пациентов с РАС ( $n=28$ ). Результаты показали, что концентрация окситоцина в крови положительно коррелировала со скоростью обработки информации в общих когнитивных тестах, тестах по определению «Теории разума» (ТР) и в социальных когнитивных тестах в группе РШ. Однако в группах РмШ и РАС никакой связи между концентрацией окситоцина и общими/когнитивными областями выявлено не было. Генетическое исследование продемонстрировало, что у носителей аллеля G rs53576, интронного SNP в гене OXTR в группе пациентов с шизофренией показатели тестов ТР были хуже, чем у носителей аллеля, отличного от G. Эти результаты свидетельствуют о том, что дисфункция окситоциновой системы может оказывать значительное воздействие на симптомы шизофрении, резистентные к терапии, посредством влияния на социально когнитивные процессы [29].

#### **Связь генетических полиморфизмов окситоциновой системы и фенотипических факторов**

В последние годы актуальность приобретает интегративный подход исследования взаимодействий между генами OXTR и ранними воздействиями окружающей среды и развитием мозга при шизофрении. Среди этой группы пациентов с шизофренией и полиморфизмами OXTR можно было наблюдать особый фенотип, характеризующийся присутствием значительных травматических переживаний в анамнезе и, в частности, эпизодами сексуального насилия. В этом фенотипе наблюдаются более серьезные нарушения интегративных функций, таких как скорость обработки информации и организация восприятия, что в свою очередь повышает вероятность негативного влияния раннего стресса на комплексное развитие когнитивных функций в случаях с редкими миссенс-мутациями OXTR [27]. Изучение влияния фенотипических факторов на генетические особенности окситоциновой системы на примере пациентов с шизофренией отражены и в отечественной публикации В.А. Михайловой и соавт. о результатах исследования 383 пациента с диагнозом F20 (140 жен. и 243 муж., средний возраст  $32,6 \pm 11,4$  года), из них у 107 имелись перинатальные осложнения в анамнезе, а у 276 они отсутствовали. Для генотипирования были выбраны полиморфизмы rs53576,

rs4686302, rs1042778 в гене рецептора окситоцина (OXTR) и полиморфизм rs3796863 в гене трансмембранного гликопротеина (CD38) Для оценки социального функционирования заполнялась шкала PSP (Шкала личностного и социального функционирования – Personal and Social Performance Scale). Результаты показали, что в группе с перинатальными осложнениями обнаружена ассоциация между полиморфизмом OXTR rs53576 и уровнем межличностных отношений ( $p=0,005$ ). Значимые различия обнаружены между носителями генотипа GG (rs53576) и носителями варианта A (генотипы AG и AA) ( $p=0,003$ ). В группе без перинатальных осложнений генотип не оказывал значимого эффекта на этот показатель. Для других полиморфных участков связи с уровнем межличностных отношений ни в одной из групп найдено не было [20]. Продолжая тематику исследования, но уже в другом контексте, а именно, в оценке роли взаимодействия полиморфизма генов окситоцинергического пути и неблагоприятного детского опыта (НДО) в дефиците распознавания эмоций при шизофрении, авторы исследования пришли к мнению о значимой роли аллеля A (rs53576) в чувствительности к особенностям детского опыта, влияющего на психо-социальное развитие у пациентов с шизофренией. Также авторами было высказано предположение о возможности применения окситоцина для улучшения социальных когний и социальной адаптации больных шизофренией [31]. Годом позже теми же авторами было проведено другое исследование, которое выявило влияние невзгод детства на развитие негативной симптоматики у больных шизофренией с учетом генетического полиморфизма окситоцинергической системы. Результаты исследования показали, что полиморфизм OXTR rs7632287(G/A) и невзгоды детства оказывают взаимное влияние на тяжесть негативных симптомов шизофрении [32]. Большинство вышеупомянутых работ можно отнести к локальным исследованиям генов-кандидатов в окситоциновом пути, который насчитывает более 150 генов. При этом анализ включал определенные

корреляции однонуклеотидных полиморфизмов с наличием той или иной психопатологии и в ряде работ с учетом фенотипических факторов. Другой многомерный подход, изучающий совокупный полигенный сигнал по набору генов, представляющих соответствующие биологические пути, был представлен А. Winterton и соавт. в 2021 году. Они рассчитали генетический вклад однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) окситоцинового пути в полигенный риск развития шизофрении и биполярного расстройства, а также диабета 2-го типа и применили этот полигенный подход в очень большой выборке (Биобанк Великобритании) с 488 377 генотипированными участниками. Полученные ими результаты позволяют предположить, что общий эффект дисфункции окситоциновой системы может частично объяснять одновременное возникновение социальной и кардио-метаболической дисфункции при тяжелых психических заболеваниях [33].

### Заключение

Результаты исследований продемонстрировали важную роль окситоцинергической системы в патогенезе шизофрении и РШС. Определенные однонуклеотидные полиморфизмы генов окситоцина и его рецептора могут служить биологическими маркерами, указывающими на заболевание. Например, SNPOXT rs2740204 был связан с диагнозом шизофрении, наличием негативной симптоматики и ответом на антипсихотическую терапию, а SNPOXTR rs237885 rs237887 ассоциировались с общей психопатологической картиной шизофрении. SNPOXTR rs53576 во многих исследованиях был связан с негативной симптоматикой, эмоциональной отгороженностью, когнитивным снижением, дефицитом распознавания эмоций и снижением межличностных отношений у пациентов с шизофренией и РАС. Расширенное понимание роли окситоциновой системы в патогенезе РШС позволит выработать новую терапевтическую тактику, которая в большей степени будет соответствовать целям и задачам таргетной терапии.

*Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.*

*Исследование выполнено в рамках темы государственного задания «Разработка комплексной батареи тестов для диагностики нарушений социально-когнитивных функций и тренинга социальных навыков у пациентов с расстройствами шизофренического спектра на основе специально созданного программного обеспечения с использованием технологии виртуальной реальности» (регистрационный номер: 121041300178-6).*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Михайлова В.А., Алфимова М.В., Плакунова В.В., Лежейко Т.В., Голимбет В.Е. Негативные симптомы шизофрении: вклад полиморфизмов генов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4 и ИЛ-10 и неблагоприятного детского опыта // *Российский психиатрический журнал*. 2024. № 4. С. 48–54.
2. Пургин Е.В., Горобец Л.Н. Влияние окситоцина на социальное поведение и выраженность негативной симптоматики у пациентов с шизофренией // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2023. Т. 33, № 3. С. 69–80.
3. Пургин Е.В., Горобец Л.Н. Влияние интраназального окситоцина на социальные когниции и выраженность негативной симптоматики у пациентов с расстройствами шизофренического спектра // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2024. Т. 33, № 1. С. 95–102.
4. Rosenfeld A.J., Lieberman J.A., Jarskog L.F. Oxytocin, dopamine, and the amygdala: a neurofunctional model of social cognitive deficits in Schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2010. Vol. 11, No 1. P. 599. DOI: 10.1093/schbul/sbq015
5. Knobloch H., Grinevich V. Evolution of Oxytocin Pathways in the Brain of Vertebrates // *Front. Behav. Neurosci.* 2014. Vol. 8. P. 31. DOI: 10.3389/fnbeh.2014.00031
6. Okuyama T. Social memory engram in the hippocampus // *Neurosci Res.* 2018. Vol. 129. P. 17–23. DOI: 10.1016/j.neures.2017.05.007
7. Cilz N.I., Cymerblit-Sabba A., Young W.S. Oxytocin and vasopressin in the rodent hippocampus // *Genes. Brain. Behav.* 2019. Vol. 18, No. 1. P. e12535. DOI: 10.1111/gbb.12535
8. Caldwell H.K., Stephens S.L., Young W.S. 3rd Oxytocin as a natural antipsychotic: a study using oxytocin knockout mice // *Mol. Psychiatry.* 2009. Vol. 14, No 2. P. 190–196. DOI: 10.1038/sj.mp.4002150. 4002150
9. Hrabovszky E., Liposits Z. Novel aspects of glutamatergic signalling in the neuroendocrine system // *J. Neuroendocrinol.* 2008. Vol. 20, No 6. P. 743–751. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2008.01719.x
10. Emiliano A., Cruz T., Pannoni V. et al. The interface of oxytocin-labeled cells and serotonin transporter-containing fibers in the primate hypothalamus: a substrate for ssris therapeutic effects // *Neuropsychopharmacol.* Vol. 32. P. 977–988. DOI: 10.1038/sj.npp.1301206
11. Shilling P.D., Feifel D. Potential of oxytocin in the treatment of schizophrenia // *CNS Drugs.* 2016. Vol. 30. P. 193–208. DOI: 10.1007/s40263-016-0315-x
12. Sarnyai Z., Vecsernyés M., Laczi F., Biró É., Szabó G., Kovács G. Effects of cocaine on the contents of neurohypophyseal hormones in the plasma and in different brain structures in rats // *Neuropeptides.* 1992. Vol. 23. P. 27–31. DOI: 10.1016/0143-4179(92)90006-1
13. Qi J., Yang J.-Y., Song M., Li Y., Wang F., Wu C.-F. Inhibition by oxytocin of methamphetamine-induced hyperactivity related to dopamine turnover in the mesolimbic region in mice // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2007. Vol. 376. P. 441–448. DOI: 10.1007/s00210-007-0245-8
14. Feifel D., Reza T. Oxytocin modulates psychotomimetic-induced deficits in sensorimotor gating // *Psychopharmacology.* 1999. Vol. 141. P. 93–98. DOI: 10.1007/s002130050811
15. Uhrig S., Hirth N., Broccoli L., von Wilmsdorff M., Bauer M., Sommer C., Zink M., Steiner J., Frodl T., Malchow B., Falkai P., Spanagel R., Hansson A.C., Schmitt A. Reduced oxytocin receptor gene expression and binding sites in different brain regions in schizophrenia: a post-mortem study // *Schizophr. Res.* 2016. Vol. 177, No 1–3. P. 59–66. DOI: 10.1016/j.schres.2016.04.019
16. Smeland O.B., Frei O., Dale A.M., Andreassen O.A. The polygenic architecture of Schizophrenia – Rethinking pathogenesis and nosology // *Nat. Rev. Neurol.* 2020. Vol. 16. P. 366–379. DOI: 10.1038/s41582-020-0364-0
17. Quintana D.S., Dieset I., Elvsåshagen T., Westlye L.T., Andreassen O.A. Oxytocin system dysfunction as a common mechanism underlying metabolic syndrome and psychiatric symptoms in schizophrenia and bipolar disorders // *Front. Neuroendocrinol.* 2017. Vol. 45. P. 1–10. DOI: 10.1016/j.yfrme.2016.12.004
18. Winterton A., Westlye L.T., Steen N.E., Andreassen O.A., Quintana D.S. Improving the precision of intranasal oxytocin research // *Nat. Hum. Behav.* 2021. Vol. 5, No 1. P. 9–18. DOI: 10.1038/s41562-020-00996-4
19. Leng G., Sabatier N. Oxytocin—the sweet hormone? // *Trends Endocrinol. Metab.* 2017. Vol. 28. P. 365–376. DOI: 10.1016/j.tem.2017.02.007
20. 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. Т. 121, № 10. С. 95–100. DOI: 10.17116/jnevro202112110195
21. Quintana D.S., Rokicki J., van der Meer D. et al. Oxytocin pathway gene networks in the human brain // *Nat. Commun.* 2019. Vol. 10, No 1. P. 668. DOI: 10.1038/s41467-019-08503-8
22. Kéri S., Kiss I., Kelemen O. Sharing secrets: oxytocin and trust in schizophrenia // *Soc. Neurosci.* 2009. Vol. 4, No 4. P. 287–293. DOI: 10.1080/17470910802319710
23. Brown E.C., Tas C., Kuzu D., Esen-Danaci A., Roelofs K., Brüne M. Social approach and avoidance behaviour for negative emotions is modulated by endogenous oxytocin and paranoia in schizophrenia // *Psychiatry Res.* 2014. Vol. 219, No 3. P. 436–442. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.06.038
24. Souza R.P., de Luca V., Meltzer H.Y., Lieberman J.A., Kennedy J.L. Schizophrenia severity and clozapine treatment outcome association with oxytocinergic genes // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2010. Vol. 13, No 6. P. 793–798. DOI: 10.1017/S1461145710000167
25. Teltsh O., Kanyas-Sarner A., AmihaiRigbi K., Greenbaum L., Lerer B., Kohn Y. Oxytocin and vasopressin genes are significantly associated with schizophrenia in a large Arab-Israeli pedigree // *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2012. Vol. 15, Issue 3. P. 309–319. DOI: 10.1017/S1461145711001374
26. Montag C., Brockmann E.M., Bayerl M., Rujescu D., Müller D.J., Gallinat J. Oxytocin and oxytocin receptor gene polymorphisms and risk for schizophrenia: a case-control study // *World J. Biol. Psychiatry.* 2013. Vol. 14, No 7. P. 500–508. DOI: 10.3109/15622975.2012.677547
27. Davis M.C., Horan W.P., Nurni E.L., Rizzo S., Li W., Sugar C.A., Green M.F. Associations between oxytocin receptor genotypes and social cognitive performance in individuals with schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2014. Vol. 159, No 2–3. P. 353–357. DOI: 10.1016/j.schres.2014.09.006
28. LoParo D., Waldman I.D. The oxytocin receptor gene (OXTR) is associated with autism spectrum disorder: a meta-analysis // *Mol. Psychiatry.* 2015. Vol. 20, No 5. P. 640–646. DOI: 10.1038/mp.2014.77
29. Nakata Y., Kanahara N., Kimura A., Niitsu T., Komatsu H., Oda Y., Nakamura M., Ishikawa M., Hasegawa T., Kamata Y., Yamachi A., Inazumi K., Kimura H., Shiko Y., Kawasaki Y., Iyo M. Oxytocin system dysfunction in patients with treatment-resistant schizophrenia: alterations of blood oxytocin levels and effect of a genetic variant of OXTR // *J. Psychiatr. Res.* 2021. Vol. 138. P. 219–227. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.03.053
30. Veras A.B., Getz M., Froemke R.C., Nardi A.E., Alves G.S., Walsh-Messinger J., Chao M.V., Kranz T.M., Malaspina D. Rare missense coding variants in oxytocin receptor (OXTR) in schizophrenia cases are associated with early trauma exposure, cognition and emotional processing // *J. Psychiatr. Res.* 2018. Vol. 97. P. 58–64. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.11.011
31. 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. Т. 123, № 9. С. 90–95. DOI: 10.17116/jnevro202312309190
32. Лежейко Т.В., Михайлова В.А., Габаева М.В., Голимбет В.Е. Исследование связи между полиморфизмом гена окситоцинового рецептора, невзгодами детства и негативными симптомами шизофрении // *Генетика*. 2024. Т. 60, № 3. С. 104–109. DOI: 10.31857/S0016675824030114
33. Winterton A., Bettella F., de Lange A.G., Haram M., Steen N.E., Westlye L.T., Andreassen O.A., Quintana D.S. Oxytocin-pathway polygenic scores for severe mental disorders and metabolic phenotypes in the UK // *Biobank. Transl. Psychiatry.* 2021. Vol. 11, No 1. P. 599. DOI: 10.1038/s41398-021-01725-9

## REFERENCES

- Mikhaylova VA, Alfimova MV, Plakunova VV, et al. [Negative symptoms of schizophrenia: contribution of IL-1 $\beta$ , IL-4, and IL-10 gene polymorphisms and adverse childhood experiences]. *Rossiiskii psikiatricheskii zhurnal [Russian Journal of Psychiatry]*. 2024;4:48–54. (In Russ.)
- Purgin EV, Gorobec LN. Vliyanie oksitocina nasocial'noe povedenie i vyrazhennost' negativnoj simptomatiki u pacientov s shizofreniej. *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija [Social and clinical psychiatry]*. 2023;33(3):69–80. (In Russ.)
- Purgin EV, Gorobec LN. Vliyanie intranazalnogo oksitocina na social'nye kognicii i vyrazhennost' negativnoj simptomatiki u pacientov s rasstrojstvami shizofrenicheskogo spektra. *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija [Social and clinical psychiatry]*. 2024;33(1):95–102. (In Russ.)
- Rosenfeld AJ, Lieberman JA, Jarskog LF. Oxytocin, dopamine, and the amygdala: a neurofunctional model of social cognitive deficits in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2010;37:1077–87. DOI: 10.1093/schbul/sbq015
- Knobloch H, Grinevich V. Evolution of Oxytocin Pathways in the Brain of Vertebrates. *Front Behav Neurosci*. 2014;8:31. DOI: 10.3389/fnbeh.2014.00031
- Okuyama T. Social memory engram in the hippocampus. *Neurosci Res*. 2018;129:17–23. DOI: 10.1016/j.neures.2017.05.007
- Cilz NI, Cymerblit-Sabba A, Young WS. Oxytocin and vasopressin in the rodent hippocampus. *Genes Brain Behav*. 2019;18(1):e12535. DOI: 10.1111/gbb.12535
- Caldwell HK, Stephens SL, Young WS. 3rd Oxytocin as a natural antipsychotic: a study using oxytocin knockout mice. *Mol Psychiatry*. 2009;14(2):190–6. DOI: 10.1038/sj.mp.4002150.4002150
- Hrabovszky E, Liposits Z. Novel aspects of glutamatergic signalling in the neuroendocrine system. *J Neuroendocrinol*. 2008;20(6):743–51. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2008.01719.x
- Emiliano A, Cruz T, Pannoni V, et al. The Interface of Oxytocin-Labeled Cells and Serotonin Transporter-Containing Fibers in the Primate Hypothalamus: A Substrate for SSRIs Therapeutic Effects? *Neuropsychopharmacol*. 2007;32:977–88. DOI: 10.1038/sj.npp.1301206
- Shilling PD, Feifel D. Potential of oxytocin in the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs*. 2016;30:193–208. DOI: 10.1007/s40263-016-0315-x
- Sarnyai Z, Vecsernyés M, Laczi F, Biró É, Szabó G, Kovács G. Effects of cocaine on the contents of neurohypophyseal hormones in the plasma and in different brain structures in rats. *Neuropeptides*. 1992;23:27–31. DOI: 10.1016/0143-4179(92)90006-I
- Qi J, Yang J-Y, Song M, Li Y, Wang F, Wu C-F. Inhibition by oxytocin of methamphetamine-induced hyperactivity related to dopamine turnover in the mesolimbic region in mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2007;376:441–8. DOI: 10.1007/s00210-007-0245-8
- Feifel D, Reza T. Oxytocin modulates psychotomimetic-induced deficits in sensorimotor gating. *Psychopharmacology*. 1999;141:93–8. DOI: 10.1007/s002130050811
- Uhrig S, Hirth N, Broccoli L, von Wilmsdorff M, Bauer M, Sommer C, Zink M, Steiner J, Frodl T, Malchow B, Falkai P, Spanagel R, Hansson AC, Schmitt A. Reduced oxytocin receptor gene expression and binding sites in different brain regions in schizophrenia: a post-mortem study. *Schizophr Res*. 2016;177(1–3):59–66. DOI: 10.1016/j.schres.2016.04.019
- Smeland OB, Frei O, Dale AM, Andreassen OA. The polygenic architecture of Schizophrenia – Rethinking pathogenesis and nosology. *Nat Rev Neurol*. 2020;16:366–79. DOI: 10.1038/s41582-020-0364-0
- Quintana DS, Dieset I, Elvsåshagen T, Westlye LT, Andreassen OA. Oxytocin system dysfunction as a common mechanism underlying metabolic syndrome and psychiatric symptoms in schizophrenia and bipolar disorders. *Front Neuroendocrinol*. 2017;45:1–10. DOI: 10.1016/j.yfrne.2016.12.004
- Winterton A, Westlye LT, Steen NE, Andreassen OA, Quintana DS. Improving the precision of intranasal oxytocin research. *Nat Hum Behav*. 2020;1:10. DOI: 10.1038/s41562-020-00996-4
- Leng G, Sabatier N. Oxytocin – the sweet hormone? *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28:365–76. DOI: 10.1016/j.tem.2017.02.007
- Mihajlova VA, Lezhejko TV, Kolesina NJu, Golimbet VE. Issledovanie svjazi mezhdru genami oksitocinergicheskoy sistemy, perinatal'nymi oslozhnenijami i formirovaniem mezhlichnostnyh otoshenij u bol'nyh shizofreniej. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im SS Korsakova*. 2021;121(10):95–100. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro202112110195
- Quintana DS, Rokicki J, van der Meer D, et al. Oxytocin pathway gene networks in the human brain. *Nat Commun*. 2019;10(1):668. DOI: 10.1038/s41467-019-08503-8
- Kéri S, Kiss I, Kelemen O. Sharing secrets: oxytocin and trust in schizophrenia. *Soc Neurosci*. 2009;4(4):287–93. DOI: 10.1080/17470910802319710
- Brown EC, Tas C, Kuzu D, Esen-Danaci A, Roelofs K, Brüne M. Social approach and avoidance behaviour for negative emotions is modulated by endogenous oxytocin and paranoia in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2014;219(3):436–42. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.06.038
- Souza RP, de Luca V, Meltzer HY, Lieberman JA, Kennedy JL. Schizophrenia severity and clozapine treatment outcome association with oxytocinergic genes. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(6):793–8. DOI: 10.1017/S1461145710000167
- Teltsh O, Kanyas-Sarner A, AmihaiRigbi K, Greenbaum L, Lerer B, Kohn Y. Oxytocin and vasopressin genes are significantly associated with schizophrenia in a large Arab-Israeli pedigree. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2012;15(3):309–19. DOI: 10.1017/S1461145711001374
- Montag C, Brockmann EM, Bayerl M, Rujescu D, Müller DJ, Gallinat J. Oxytocin and oxytocin receptor gene polymorphisms and risk for schizophrenia: a case-control study. *World J Biol Psychiatry*. 2013;14(7):500–8. DOI: 10.3109/15622975.2012.677547
- Davis MC, Horan WP, Nurmi EL, Rizzo S, Li W, Sugar CA, Green MF. Associations between oxytocin receptor genotypes and social cognitive performance in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2014;159(2–3):353–7. DOI: 10.1016/j.schres.2014.09.006
- LoParo D, Waldman ID. The oxytocin receptor gene (OXTR) is associated with autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2015;20(5):640–6. DOI: 10.1038/mp.2014.77
- Nakata Y, Kanahara N, Kimura A, Niitsu T, Komatsu H, Oda Y, Nakamura M, Ishikawa M, Hasegawa T, Kamata Y, Yamauchi A, Inazumi K, Kimura H, Shiko Y, Kawasaki Y, Iyo M. Oxytocin system dysfunction in patients with treatment-resistant schizophrenia: alterations of blood oxytocin levels and effect of a genetic variant of OXTR. *J Psychiatr Res*. 2021;138:219–27. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.03.053
- Veras AB, Getz M, Froemke RC, Nardi AE, Alves GS, Walsh-Messinger J, Chao MV, Kranz TM, Malaspina D. Rare missense coding variants in oxytocin receptor (OXTR) in schizophrenia cases are associated with early trauma exposure, cognition and emotional processing. *J Psychiatr Res*. 2018;97:58–64. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.11.011
- Alfimova MV, Mihajlova VA, Gabaeva MV, Plakunova VV, Lezhejko TV, Golimbet VE. Jefeekty polimorfizma genov oksitocinergicheskogo puti i neblagoprijatnogo detskogo opyta na raspoznavaniej emocij pri rasstrojstvah shizofrenicheskogo spektra. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im SS Korsakova*. 2023;123(9):90–5. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro202312309190
- Lezhejko TV, Mihajlova VA, Gabaeva MV, Golimbet VE. Issledovanie svjazi mezhdru polimorfizmom gena oksitocinovogo receptora, nevzgodami detstva i negativnymi simptomami shizofrenii. *Genetika*. 2024;60(3):104–9. (In Russ.) DOI: 10.31857/S0016675824030114
- Winterton A, Bettella F, de Lange AG, Haram M, Steen NE, Westlye LT, Andreassen OA, Quintana DS. Oxytocin-pathway polygenic scores for severe mental disorders and metabolic phenotypes in the UK Biobank. *Transl Psychiatry*. 2021;25,11(1):599. DOI: 10.1038/s41398-021-01725-9

## ОКСИТОЦИНОВЫЙ ПУТЬ: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА

В.С. Буланов, Л.Н. Горобец, А.В. Литвинов, А.А. Ахмедова, Е.В. Пургин

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия*

Исследование генетических особенностей окситоциновой системы у пациентов с расстройствами шизофренического спектра вызывает особый интерес на современном этапе развития научных исследований. Целью обзора являлось рассмотрение генетической проблемы участия окситоциновой системы в патогенезе расстройств шизофренического спектра; представление различных типичных вариаций нуклеотидных полиморфизмов окситоцина и его рецептора, коррелирующих с той или иной симптоматикой шизофрении; обозначение значимости фенотипической среды в отношении реализации генетической информации. Первичный поиск литературных данных проводился в базах данных PubMed (Medline), PsycINFO и Cochrane CENTRAL, Elibrary.ru по ключевым

словам: «шизофрения», «окситоцин», «гены», «полиморфизм». В результате отобрано и проанализировано 33 отечественных и зарубежных научных источников. Среди отобранных работ были 1 метаанализ, 13 обзоров и 19 клинических исследований. На основании полученных данных можно сделать выводы о наличии взаимосвязи однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) OXTR rs2740204, OXTR rs237885, OXTR rs237887, OXTR rs53576 с расстройствами шизофренического спектра. С целью углубленного изучения данной тематики и разрешения ряда противоречий необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования.

**Ключевые слова:** шизофрения, окситоцин, гены, полиморфизм.

## OXYTOCIN PATHWAY: GENETIC FEATURES IN SCHIZOPHRENIA SPECTRUM DISORDERS

VS Bulanov, LN Gorobets, AV Litvinov, AA Akhmedova, EV Purgin

*Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia*

The study of genetic features of the oxytocin system in patients with schizophrenia spectrum disorders is of particular interest at the current stage of scientific research development. The objective of this review was to consider the genetic problem of the oxytocin system involvement in the pathogenesis of schizophrenia spectrum disorders; to present various typical variations of nucleotide polymorphisms of oxytocin and its receptor that correlate with certain symptoms of schizophrenia; to designate the significance of the phenotypic environment in relation to the implementation of genetic information. The primary search of literature data was conducted in the PubMed (Medline), PsycINFO and Cochrane CENTRAL, Elibrary.ru

databases using the keywords "schizophrenia", "oxytocin", "genes", "polymorphism". As a result, 33 domestic and foreign scientific sources were selected and analyzed. Among the selected works were 1 meta-analysis, 13 reviews and 19 clinical studies. Based on the data obtained, it is possible to draw conclusions about the presence of a relationship between single nucleotide polymorphisms (SNP) OXTRs2740204, OXTRrs237885, OXTRrs237887, OXTRrs53576 with schizophrenia spectrum disorders. Further large-scale studies are needed to study this topic in depth and resolve a number of contradictions.

**Keywords:** schizophrenia, oxytocin, genes, polymorphism.

**Буланов Вадим Сергеевич** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения психоэндокринологии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; SPIN-код: 8129-3496; e-mail: bvadim612@gmail.com (автор для корреспонденции)

**Горобец Людмила Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения психоэндокринологии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; SPIN-код: 3089-5677; e-mail: gorobetsln@mail.ru

**Литвинов Александр Викторович** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения психоэндокринологии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; SPIN-код: 2835-0577; e-mail: vccontact@gmail.com

**Ахмедова Айна Арифовна** – младший научный сотрудник отделения психоэндокринологии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; SPIN-код: 6111-8105; e-mail: akhmedova.ayna@yandex.ru

**Пургин Евгений Витальевич** – аспирант Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; SPIN-код: 4471-6861 e-mail: purginevgeny@gmail.com