

© Голимбет В.Е., 2023

ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ

УДК 616.89-02-056.7

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-40-46>

## Иммуногенетика шизофрении в свете современных геномных исследований

Вера Евгеньевна Голимбет

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Вера Евгеньевна Голимбет, [golimbet@mail.ru](mailto:golimbet@mail.ru)

### Резюме

**Обоснование:** иммунологические и генетические исследования шизофрении формируют два направления биологической психиатрии, в которых за последние годы достигнут значительный прогресс, связанный с пониманием роли в развитии этого заболевания как нейровоспаления, так и генетической уязвимости. Однако данных, позволяющих объяснить соучастие этих двух факторов в этиологии и патогенезе шизофрении, пока недостаточно. **Цель обзора** — проанализировать современные научные исследования о взаимодействии генетической предрасположенности и механизмов нейровоспаления в патогенезе шизофрении. **Материалы и метод:** по ключевым словам «полногеномный анализ ассоциаций», «менделевская рандомизация», «регуляторные участки», «активация материнского иммунитета», «синаптический прунинг», «микроглия» в международных и отечественных базах данных отобраны публикации о патогенетических механизмах шизофрении, генах, связанных с иммунной системой, а также о моделях, предусматривающих взаимодействие иммунологических и генетических факторов, в том числе с учетом неблагоприятных средовых воздействий. **Заключение:** исследования последних лет выявили геномные участки, в которых расположены гены, участвующие в функционировании иммунной системы. Особое внимание уделено участку, включающему в себя гены главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС), а одним из важнейших достижений при его исследовании стало установление роли гена комплемента (компонент С4А) в формировании синапсов и их аномальной элиминации. Интерес представляют и другие гены как внутри, так и вне участка МНС, функции которых в головном мозге и их участие в патогенезе шизофрении еще предстоит выявить. Установление причинно-следственных связей между полногеномными данными для шизофрении и иммунологическими индикаторами воспаления с помощью метода менделевской рандомизации (МР) указывает на то, что повышение уровня провоспалительных цитокинов у больных шизофренией представляет собой неотъемлемый признак болезни, а не является следствием течения патологического процесса. Внешние воздействия играют важную роль во взаимодействии ассоциированных с шизофренией генетических вариантов и активации микроглии, что ведет к синаптическим нарушениям.

**Ключевые слова:** полногеномный анализ ассоциаций, менделевская рандомизация, регуляторные участки, активация материнского иммунитета, синаптический прунинг, микроглия

**Для цитирования:** Голимбет В.Е. Иммуногенетика шизофрении в свете современных геномных исследований. *Психиатрия*. 2023;21(5):40–46. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-40-46>

RESEARCH OVERVIEW

UDC 616.89-02-056.7

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-40-46>

## Immunogenetics of Schizophrenia in the Light of Modern Genome-Wide Association Studies

Vera E. Golimbet

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Vera E. Golimbet, [golimbet@mail.ru](mailto:golimbet@mail.ru)

### Summary

**Background:** Immunological and genetic studies of schizophrenia form two areas of biological psychiatry in which significant progress has been made in recent years related to understanding the role of both neuroinflammation and genetic vulnerability in the development of this disease. However, data to explain the complicity of these two factors in the etiology and pathogenesis of schizophrenia are still insufficient. **The aim of the review** is to assess the degree of interaction between genetic predisposition and neuroinflammation in the pathogenetic mechanisms of schizophrenia based on the currently available information on genes associated with the immune system according to genome-wide association analysis (GWAS), as well as models that involve the interaction of immunological and genetic factors, including taking into account environmental adversities. **Material and method:**

using keywords “genome-wide association study, Mendelian randomization, regulatory regions, maternal immunity activation, synaptic pruning, microglia” both in international and domestic databases the scientific publications selected. **Conclusions:** recent studies have identified genomic regions that contain genes involved in the functioning of the immune system. Particular attention is paid to the MHC region, and one of the most important achievements in its study is the establishment of the role of the complement gene (component C4A) in the formation of synapses and their abnormal elimination. Other genes, both inside and outside the major histocompatibility complex (MHC) region, are of interest, and their functions in the brain and their involvement in the pathogenesis of schizophrenia have yet to be elucidated. The establishment of causal relationships between GWAS data for schizophrenia and immunological indicators of inflammation using the Mendelian randomization (MR method) indicates that the increase in the level of pro-inflammatory cytokines in patients with schizophrenia is an intrinsic symptom of the disease, and is not a consequence of the course of the pathological process. Adverse environmental factors play an important role in the interaction of genetic variants associated with schizophrenia and microglial activation, which leads to synaptic disorders.

**Keywords:** genome-wide association study, Mendelian randomization, regulatory regions, maternal immunity activation, synaptic pruning, microglia

**For citation:** Golimbet V.E. Immunogenetics of Schizophrenia in the Light of Modern Genome-Wide Association Studies. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(5):40–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-5-40-46>

## ВВЕДЕНИЕ

Иммунологические и генетические исследования шизофрении формируют два направления биологической психиатрии, в которых за последние годы достигнут значительный прогресс, связанный с пониманием роли в развитии этого заболевания как нейровоспаления, так и генетической уязвимости. В области генетики этот прогресс связан с возросшим пониманием структуры генома на всех его уровнях, расширением проведения постгеномных исследований, цель которых заключается в установлении функций выявленных в полногеномном анализе генов. В области нейроиммунологии шизофрении были получены новые данные о роли воспаления в патогенезе шизофрении, в частности сформулировано представление о вкладе иммунной активации микроглии в нарушение регуляции синаптической передачи [1–3]. Однако данных, позволяющих объяснить соучастие этих двух факторов в этиологии и патогенезе шизофрении, пока недостаточно. Нужно отметить, что накопление такого рода данных идет параллельно с развитием подходов к получению информации о генетической архитектуре шизофрении. Суммируя результаты доступных молекулярно-генетических исследований шизофрении, связанных с иммунновоспалительной системой, можно выделить два основных направления, в рамках которых они были получены:

- 1) полногеномные исследования с использованием анализа ассоциаций, позволяющего выявить как общую генетическую изменчивость, связанную с заболеванием, так и отдельные гены;
- 2) эпигеномные исследования, опирающиеся на данные по полногеномной генетической изменчивости.

**Цель обзора** — анализ данных современных исследований о степени соучастия генетической предрасположенности и нейровоспаления в патогенетических механизмах шизофрении на основании имеющихся на сегодняшний день сведений о генах, связанных с иммунной системой по данным полногеномного анализа, а также моделей, предусматривающих взаимодействие иммунологических и генетических факторов,

в том числе с учетом неблагоприятных средовых воздействий.

## ГЕНЫ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ, ОБНАРУЖЕННЫЕ В ПОЛНОГЕНОМНОМ АНАЛИЗЕ АССОЦИАЦИЙ

Одним из наиболее значимых регионов генома, который был обнаружен уже в первых полногеномных исследованиях шизофрении, является участок на коротком плече хромосомы 6 (6p21). Он содержит гены, кодирующие главный комплекс гистосовместимости (МНС — от англ. major histocompatibility complex). Этот участок достаточно протяженный (семь с половиной миллионов пар нуклеотидов, находящихся в той или иной степени в единой группе сцепления) и включает в себя около 400 аннотированных генов, большая часть которых связана с иммунитетом. Значительная протяженность группы сцепления является основным препятствием для идентификации входящих в него генов и дальнейшего изучения их функций. Важным достижением в этом направлении стало обнаружение гена, кодирующего компонент C4 системы комплемента [4]. Интерес к его изучению был вызван тем, что ранее в некоторых исследованиях было отмечено увеличение активности C4 у больных шизофренией [5], а также тем, что продукт гена регулируется предполагаемым ингибитором комплемента CSMD1 (от англ. CUB and Sushi Multiple Domains 1), который также находится в ассоциированном с шизофренией районе генома, сцепленном с полиморфизмом rs10503253 [6]. Полиморфизм гена обусловлен разным числом копий, расположенных в виде тандема, число которых варьирует от 1 до 3. Каждая из них принадлежит к одному из двух функционально различных изоформ — C4A и C4B, при этом внутри изоформы может присутствовать копия мобильного генетического элемента ретровирусов HERV-K, не затрагивающая кодирующую последовательность гена. В зависимости от наличия этой копии выделяют длинные или короткие варианты изоформы. Для проверки гипотезы об ассоциации конкретных функциональных вариантов гена C4 с шизофренией A. Sekar и соавт.

[4] использовали несколько различных подходов: установление связи вариантов (аллелей) C4 с изменчивостью, определенной в полногеномном анализе ассоциаций; анализ влияния типа аллеля на экспрессию гена C4, исследование локализации C4 в тканях мозга и культурах нейронов. В результате было установлено, что риск шизофрении тем выше, чем больше в геноме копий гена, «длинных» копий с HERV-K (эндогенного ретровируса человека K) и копий изоформа C4A. Та же закономерность была обнаружена при оценке экспрессии гена *in vitro*. Более того, экспрессия C4 была повышена в аутопсийных образцах головного мозга больных шизофренией по сравнению со здоровыми людьми. Особенно выраженной она оказалась в передней поясной коре, теменной доле и орбитофронтальной коре головного мозга. Также выяснилось, что основным местом локализации C4 оказываются синапсы нейронов, что позволило предположить участие C4 в синаптическом прунинге, который рассматривается в качестве одной из причин развития шизофрении.

Еще один важный ген, расположенный внутри локуса MHC, относится к семейству бутирофилинов, принадлежащих к суперсемейству иммуноглобулинов трансмембранных молекул и родственных белку миелиновых олигодендроцитов. Ген входит в подсемейство BTN3A2 и, как показало недавнее исследование, основанное на комплексном подходе с использованием биоинформатических методов анализа аутопсийного головного мозга экспериментальных моделей, он связан с риском развития шизофрении [7]. Возможный механизм действия основан на том, что BTN3A2 функционирует как постсинаптический лиганд нейрональных мембранных белков нейрексинов для регуляции пресинаптического высвобождения глутамата, тем самым поддерживая баланс возбуждения/торможения в головном мозгу. Нарушение экспрессии BTN3A2 может вызвать дисбаланс синаптической передачи и, соответственно, повысить риск развития шизофрении.

В регион MHC также входит хорошо описанный ранее ген, кодирующий фактор некроза опухолей альфа (TNF- $\alpha$ ). TNF- $\alpha$  относится к провоспалительным цитокинам и участвует в широком спектре биологических процессов, значимых для патогенеза шизофрении. Попадая в головной мозг из разных источников (посредством экспрессии в микроглии, нейронах, олигодендроцитах или за счет проникновения продуцирующих его периферических иммунокомпетентных клеток, способных преодолевать интактный гематоэнцефалический барьер), TNF- $\alpha$  увеличивает продукцию других провоспалительных цитокинов, что может послужить причиной хронического нейровоспаления за счет нарушения баланса про- и противовоспалительных факторов. Промоторная область гена TNF- $\alpha$  содержит несколько однонуклеотидных полиморфизмов, из которых особый интерес представляет полиморфизм G-308A (rs1800629), влияющий на экспрессию мРНК и белка TNF- $\alpha$ . Как показали эксперименты *in vitro*, замена нуклеотида гуанин (G)

на аденин (A) изменяет конформацию ДНК и, таким образом, доступность различных ядерных белков, что, вероятно, приводит к изменению транскрипционной активности. В случае варианта A промотор гена становится более доступным для связывания с факторами транскрипции, что ведет к увеличению экспрессии этого варианта [8]. Поэтому его рассматривают в качестве аллеля риска, связанного с шизофренией или ее клиническими особенностями. Действительно, в ряде исследований обнаружена связь аллеля A TNF- $\alpha$  с шизофренией [9], более ранним возрастом начала заболевания [10], большей выраженностью когнитивного дефицита [11].

Нужно отметить, что иммуногенетическая архитектура шизофрении не ограничивается только регионом MHC. В обзоре J.C. Pouget [12] на эту тему упоминается по крайней мере о 30 генах, из которых интерес представляют ген CD14, являющийся корецептором в клеточном рецепторном комплексе, который распознает бактериальный липополисахарид и таким образом участвует в иммунном ответе; кластерин, образующий функциональные комплексы с иммуноглобулинами и белками системы комплемента; гены дипептидилпептидазы-4, участвующей в иммунной регуляции; транскрипционного фактора EGR1, который активирует транскрипцию генов провоспалительных цитокинов, и белок теплового шока HSPD1. Эти гены активны как в иммунных, так и в нейрональных клетках, что предполагает их двойную роль в иммунновоспалительной системе и функции ЦНС. Еще один вариант, ассоциированный с шизофренией в полногеномных анализах, находится внутри гена В-клеточной лимфомы лимфоидной ткани (BCL11). Являясь транскрипционным фактором, BCL11 регулирует активность генов, участвующих в развитии иммунной системы и передачи сигнала цитокинами. С помощью биоинформатического анализа было установлено, что некоторые из регулируемых BCL11 генов обогащены редкими образованными *de novo* вариантами, ассоциированными с шизофренией, вследствие чего изменение экспрессии BCL11B может привести к увеличению экспрессии этих генов и, соответственно, повышению риска развития шизофрении [13].

Результаты полногеномных исследований оказались полезны для оценки причинно-следственной связи между иммунологическими индикаторами и шизофренией. Это стало возможным благодаря применению подхода, который получил название менделевская рандомизация (MR). Этот подход использует генетическую изменчивость для установления влияния модифицирующего фактора, или биомаркера, на фенотип, в качестве которого рассматривают и определенное заболевание. Для проведения MR необходимы данные полногеномного анализа как для модифицирующего фактора, так и для рассматриваемого заболевания. Предполагается, что если биомаркер причинно связан с заболеванием, то генетические варианты, регулирующие уровни/активность этого биомаркера, также

должны быть связаны с этим заболеванием. Такой подход актуален для иммунологических исследований шизофрении, поскольку позволяет ответить на вопрос о том, является ли повышение уровня определенных иммунологических показателей следствием течения патологического процесса или же представляет собой неотъемлемый признак болезни.

На сегодняшний день метод МР для решения задач иммунопсихиатрии применен лишь в нескольких работах [14–16]. В наиболее представительной из них были использовано 20 иммунологических показателей, в том числе провоспалительные цитокины (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-12, IL-16, IL-17, IL-18), противовоспалительные цитокины (IL-1RA, IL-10, IL-13), хемокины (IL-8, MCP-1), маркер воспаления С-реактивный белок (СРБ) и др., для которых имеются данные полногеномного анализа ассоциаций. Нужно отметить, что связанные с перечисленными показателями генетические варианты, которые согласно методологии анализа ассоциаций выбираются на основании преодоления определенного порога статистической значимости, необязательно могут находиться внутри соответствующего гена. По результатам упомянутых выше исследований были выделены три иммунологических показателя, влияющих на риск развития шизофрении. Это IL-6, TNF- $\alpha$  и СРБ. Для IL-6 оказалось, что риск шизофрении увеличивается по мере повышения генетически предсказанного уровня этого интерлейкина на каждое стандартное отклонение, при этом связанные с уровнем IL-6 генетические варианты располагались вблизи или внутри гена IL6R [15]. Авторы предполагают, что фактором риска шизофрении может быть трансигнализация IL-6 за счет образования комплекса IL-6-sIL-6R, который индуцирует экспрессию IL6R. Риск шизофрении также увеличивался при повышении генетически предсказанного уровня TNF- $\alpha$  [16]. Полиморфизмы, выявленные в полногеномном анализе для уровня TNF- $\alpha$ , находились в других геномных регионах, что указывает на их опосредованное влияние на экспрессию этого цитокина. Заслуживают внимания данные об уменьшении риска шизофрении при повышении генетически предсказанного уровня СРБ. Это противоречащее клиническим наблюдениям [17, 18] обнаружение отмечено многими авторами [14, 15, 19, 20]. В качестве возможного объяснения рассматривается повышенная восприимчивость к инфекциям в раннем возрасте, происходящая вследствие блокады передачи сигналов IL-6 — индуктора белков острой фазы, включая СРБ [14]. Подтверждением этого предположения стали результаты наблюдательного исследования новорожденных детей, у которых в более позднем возрасте разовьется шизофрения. По сравнению с контрольной группой у них обнаружено нарушение способности повышать уровень белков острой фазы, таких как СРБ, в ответ на материнские инфекции [21]. Важно отметить, что двунаправленная МР не выявила обратного эффекта, т.е. влияния генетического риска шизофрении на уровень IL-6, TNF- $\alpha$  и СРБ [14, 15, 19].

## ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ АКТИВАЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ШИЗОФРЕНИИ

В этом аспекте интерес представляют работы, в которых сделана попытка установить связь между иммунной системой и общей генетической изменчивостью, ассоциированной с шизофренией по данным полногеномного анализа. В одном из таких исследований проверялась гипотеза о том, что генетические варианты риска действуют посредством влияния на регуляторные элементы в специфических подтипах иммунных клеток, таким образом модулируя ответ этих клеток на инфекции и другие средовые воздействия [22]. Известно, что большинство генетических вариантов, связанных с риском шизофрении, находится в некодирующих областях генома, вероятно, проявляя свои эффекты путем изменения активности регуляторных элементов, таких как промоторы или энхансеры [23]. Некоторые регуляторные элементы контролируют экспрессию генов во многих тканях, но другие специфичны для конкретных тканей или определенных состояний клеток. Например, описаны энхансеры, которые активны в стимулированных, но не в покоящихся иммунных клетках [24]. Расположение и статус активности предполагаемых энхансеров и промоторов в данной ткани можно идентифицировать с помощью характерных эпигенетических модификаций, таких как модификации гистонов.

В исследовании М.Е. Lynall и соавт. [22] был проведен биоинформатический анализ общей генетической изменчивости для шизофрении в сопоставлении с эпигенетически активными геномными участками в различных типах клеток и тканей, включая иммунные клетки, ткани головного мозга и других органов. Оказалось, что генетические варианты присутствовали не только в клетках головного мозга, но и в периферических лимфоидных клетках. При этом эпигенетически активированные сайты в Т-клетках, в особенности стимулированные цитокинами CD4<sup>+</sup>, были в наибольшей степени обогащены генетическими вариантами, ассоциированными с шизофренией. Полученные данные позволили авторам предложить патогенетическую модель, согласно которой эти варианты взаимодействуют с эпигенетической активацией конкретных и специфических регуляторных элементов как в ЦНС, так и в адаптивной иммунной системе. В свою очередь, эпигенетическая модификация в участках Т-клеток, обогащенных генетическими вариантами риска, может быть вызвана инфекциями. Известно, что пренатальные или детские инфекции могут приводить к долгосрочным изменениям в фенотипах адаптивных иммунных клеток, включая Т-клеточную память об антигенах и выработку В-клетками антител, которые имеют решающее значение для формирования иммунитета во взрослом возрасте [25]. Таким образом, возможно, что эпигенетически активированные сайты, обогащенные



по генетическому риску в Т-клетках, подвержены воздействию инфекции или воспаления и что варианты риска модулируют индуцированную инфекцией активацию регуляторных элементов, что определяет появление атипичных Т-клеточных фенотипов после инфицирования у людей с генетическим риском шизофрении. Фенотипы атипичных Т-клеток, вероятно, могут оказывать влияние на головной мозг по крайней мере двумя путями: через активацию Т-клеток, управляемую стимулом, и через пути нейроразвития. Предполагается, что атипичные Т-клетки воздействуют на функцию нейронов посредством побочных эффектов растворимых медиаторов воспаления, через контактно-зависимые механизмы или через воздействие этих медиаторов на другие иммунные или неиммунные клетки, которые, в свою очередь, влияют на нейроны. В процессе развития Т-клетки играют важную физиологическую роль в контроле микроглиального фагоцитоза синаптических окончаний и нейритов как часть нормального процесса синаптического прунинга [26]. Поэтому возможно, что атипичные Т-клетки в мозговых оболочках или головном мозге могут приводить посредством атипичного сокращения синапсов к нарушению функциональной связности (connectivity), наблюдаемому при шизофрении.

Еще одним аргументом в пользу эпигеномного механизма реализации генетической предрасположенности в процессах иммунной активации являются данные, полученные в модельных исследованиях на животных. В эмбриональном мозге мыши при активации материнского иммунитета инфекционными агентами отмечена сниженная активность ассоциированных с шизофренией генов, причем это генотип-средовое взаимодействие было специфичным для определенных типов клеток, в частности корковых возбуждающих нейронов и тормозных интернейронов [27]. В другом исследовании изучали, как активация материнского иммунитета влияет на метилирование генов, связанных с шизофренией, в мозге эмбриона [28]. В результате было показано, что среди дифференциально метилированных генов преобладали гены, изменение экспрессии которых ранее отмечали в головном мозге больных шизофренией. Эти гены играют ключевую роль в биологических процессах, имеющих отношение к патогенезу шизофрении, таких как развитие нервной системы, формирование синаптических связей, митохондриальная функция. Изменения в метилировании таких генов во время развития нервной системы предполагают, что активация материнского иммунитета может ускорить совокупность аномальных изменений экспрессии генов, помимо тех, которые связаны непосредственно с заболеванием в полногеномном анализе ассоциаций.

Интересно отметить, что роль нейровоспаления подчеркнута в современной версии синаптической теории происхождения шизофрении [29]. В основе этой теории лежит феномен аномального синаптического прунинга у больных, однако до последнего времени не было предложено объясняющего его механизма,

в частности уточнения участия генетических и средовых факторов риска. O.D. Howes и E.C. Onwordi [29] постулируют, что в основе процесса лежит генетическая предрасположенность, в частности вариант гена комплемента C4, ассоциированный с увеличением опосредованной микроглией элиминацией синапсов. Далее на авансцену выходят перинатальные факторы (материнские инфекции и родовые осложнения), которые выполняют роль прайминга микроглии, повышая ее чувствительность к последующим негативным воздействиям. Эти воздействия, к которым можно отнести психосоциальные стрессоры, действующие в возрастные периоды, характерные для развития шизофрении, активируют микроглию и ведут к синаптическому прунингу. Таким образом, предложенная модель предполагает, что к дисфункции синапсов и опосредованному микроглией синаптическому прунингу приводит совокупное влияние как генетических, так и средовых факторов, причем для реализации этого патологического процесса необходимо несколько воздействий (англ. multihit model).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования последних лет в области полногеномного анализа и иммунологии шизофрении указывают на соучастие генетической уязвимости и нейровоспаления в этиологии и патогенезе этого заболевания. Выявлены геномные участки, в которых расположены гены, участвующие в функционировании иммунной системы. Особое внимание уделено участку, включающему в себя гены МНС, а одним из важнейших достижений при его исследовании является установление роли гена комплемента (компонент C4A) в формировании синапсов и их аномальной элиминации. Интерес представляют и другие гены как внутри, так и вне участка МНС, функции которых в головном мозге и их участие в патогенезе шизофрении еще предстоит выявить. Установление причинно-следственных связей между полногеномными данными для шизофрении и иммунологическими индикаторами воспаления с помощью метода МР указывает на то, что повышение уровня провоспалительных цитокинов у больных шизофренией представляет собой неотъемлемый признак болезни, а не является следствием течения патологического процесса. Внешние воздействия играют важную роль во взаимодействии ассоциированных с шизофренией генетических вариантов и активации микроглии, что ведет к синаптическим нарушениям.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Ключник ТП, Смулевич АБ, Зозуля СА, Воронова ЕИ. Нейробиология шизофрении и клинико-психопатологические корреляты (к построению клинико-биологической модели). *Психиатрия*. 2021;19(1):6–15. doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15)

- Klyushnik TP, Smulevich AB, Zozulya SA, Voronova EI. Neurobiology of schizophrenia (to the construction of clinical and biological model). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(1):6–15. (In Russ.). doi: [10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15](https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-1-6-15)
2. Dietz AG, Goldman SA, Nedergaard M. Glial cells in schizophrenia: a unified hypothesis. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(3):272–281. doi: [10.1016/S2215-0366\(19\)30302-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30302-5)
3. Li J, Wang Y, Yuan X, Kang Y, Song X. New insight in the cross-talk between microglia and schizophrenia: From the perspective of neurodevelopment. *Front Psychiatry*. 2023;14:1126632. doi: [10.3389/fpsy.2023.1126632](https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1126632) eCollection 202
4. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, Tooley K, Presumey J, Baum M, Van Doren V, Genovese G, Rose SA, Handsaker RE; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Daly MJ, Carroll MC, Stevens B, McCarroll SA. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*. 2016;530(7589):177–183. doi: [10.1038/nature16549](https://doi.org/10.1038/nature16549)
5. Mayilyan KR, Dodds AW, Boyajyan AS, Soghoyan AF, Sim RB. Complement C4B protein in schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(3):225–230. doi: [10.1080/15622970701227803](https://doi.org/10.1080/15622970701227803)
6. Escudero-Esparza A, Bartoschek M, Gialeli C, Okroj M, Owen S, Jirström K, Orimo A, Jiang WG, Pietras K, Blom AM. Complement inhibitor CSMD1 acts as tumor suppressor in human breast cancer. *Oncotarget*. 2016;7(47):76920–76933. doi: [10.18632/oncotarget.12729](https://doi.org/10.18632/oncotarget.12729)
7. Wu Y, Bi R, Zeng C, Ma C, Sun C, Li J, Xiao X, Li M, Zhang DF, Zheng P, Sheng N, Luo XJ, Yao YG. Identification of the primate-specific gene BTN3A2 as an additional schizophrenia risk gene in the MHC loci. *EBioMedicine*. 2019;44:530–541. doi: [10.1016/j.ebiom.2019.05.006](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.05.006)
8. Baseggio L, Bartholin L, Chantome A, Charlot C, Rimokh R, Salles G. Allele-specific binding to the –308 single nucleotide polymorphism site in the tumour necrosis factor- $\alpha$  promoter. *Eur J Immunogenet*. 2004;31(1):15–19. doi: [10.1111/j.1365-2370.2004.00440.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2370.2004.00440.x)
9. Suchanek-Raif, Paul-Samojedny M, Owczarek A, Kowalczyk M, Suchanek R, Palacz M, Kucia K, Fila-Daniłow A, Borkowska P, Kowalski J. Association of interleukin 2 (IL-2), interleukin 6 (IL-6), and TNF- $\alpha$  gene polymorphisms with paranoid schizophrenia in a Polish population. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2013;25(1):72–82. doi: [10.1176/appi.neuropsych.12020021](https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.12020021)
10. Kampman O, Anttila S, Illi A, Mattila KM, Rontu R, Leinonen E, Lehtimäki T. Interaction of tumor necrosis  $\alpha$ -G308A and epidermal growth factor gene polymorphisms in early-onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;255(4):279–283. doi: [10.1007/s00406-004-0560-8](https://doi.org/10.1007/s00406-004-0560-8)
11. Kang N, Shin W, Jung S, Bang M, Lee SH. The Effect of TNF- $\alpha$  rs1800629 Polymorphism on White Matter Structures and Memory Function in Patients with Schizophrenia: A Pilot Study. *Psychiatry Investig*. 2022;19(12):1027–1036. doi: [10.30773/pi.2021.0326](https://doi.org/10.30773/pi.2021.0326)
12. Pouget JG. The Emerging Immunogenetic Architecture of Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2018;44(5):993–1004. doi: [10.1093/schbul/sby038](https://doi.org/10.1093/schbul/sby038)
13. Fahey L, Donohoe G, Broin PÓ, Morris DW. Genes regulated by BCL11B during T-cell development are enriched for de novo mutations found in schizophrenia patients. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2020;183(6):370–379. doi: [10.1002/ajmg.b.32811](https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32811)
14. Hartwig FP, Borges MC, Horta BL, Bowden J, Davey Smith G. Inflammatory Biomarkers and Risk of Schizophrenia: A 2-Sample Mendelian Randomization Study. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(12):1226–1233. doi: [10.1001/jamapsychiatry.2017.3191](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3191)
15. Perry BI, Upthegrove R, Kappelmann N, Jones PB, Burgess S, Khandaker GM. Associations of immunological proteins/traits with schizophrenia, major depression and bipolar disorder: A bi-directional two-sample mendelian randomization study. *Brain Behav Immun*. 2021;97:176–185. doi: [10.1016/j.bbi.2021.07.009](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.07.009)
16. Ma N, Wang R. Mendelian randomization study on the effect of tumor necrosis factor on schizophrenia. *Psychiatr Genet*. 2022;32(6):238–245. doi: [10.1097/YPG.0000000000000329](https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000329)
17. Miller BJ, Culpepper N, Rapaport MH. C-reactive protein levels in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2014;7(4):223–230. doi: [10.3371/CSRP.MICU.020813](https://doi.org/10.3371/CSRP.MICU.020813)
18. Orsolini L, Sarchione F, Vellante F, Fornaro M, Matarazzo I, Martinotti G, Valchera A, Di Nicola M, Carano A, Di Giannantonio M, Perna G, Olivieri L, De Berardis D. Protein-C Reactive as Biomarker Predictor of Schizophrenia Phases of Illness? A Systematic Review. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(5):583–606. doi: [10.2174/1570159X16666180119144538](https://doi.org/10.2174/1570159X16666180119144538)
19. Lin BD, Alkema A, Peters T, Zinkstok J, Libuda L, Hebebrand J, Antel J, Hinney A, Cahn W, Adan R, Luyckx JJ. Assessing causal links between metabolic traits, inflammation and schizophrenia: a univariable and multivariable, bidirectional Mendelian-randomization study. *Int J Epidemiol*. 2019;48(5):1505–1514. doi: [10.1093/ije/dyz176](https://doi.org/10.1093/ije/dyz176)
20. Said S, Pazoki R, Karhunen V, Vösa U, Ligthart S, Bodinier B, Koskeridis F, Welsh P, Alizadeh BZ, Chasman DI, Sattar N, Chadeau-Hyam M, Evangelou E, Jarvelin MR, Elliott P, Tzoulaki I, Dehghan A. Genetic analysis of over half a million people characterises C-reactive protein loci. *Nat Commun*. 2022;13(1):2198. doi: [10.1038/s41467-022-29650-5](https://doi.org/10.1038/s41467-022-29650-5)
21. Gardner RM, Dalman C, Wicks S, Lee BK, Karlsson H. Neonatal levels of acute phase proteins and later risk of non-affective psychosis. *Transl Psychiatry*. 2013;3(2):e228. doi: [10.1038/tp.2013.5](https://doi.org/10.1038/tp.2013.5)

22. Lynall ME, Soskic B, Hayhurst J, Schwartzentruber J, Levey DF, Pathak GA, Polimanti R, Gelernter J, Stein MB, Trynka G, Clatworthy MR, Bullmore E. Genetic variants associated with psychiatric disorders are enriched at epigenetically active sites in lymphoid cells. *Nat Commun.* 2022;13(1):6102. doi: [10.1038/s41467-022-33885-7](https://doi.org/10.1038/s41467-022-33885-7)
23. Gusev A, Lee SH, Trynka G, Finucane H, Vilhjálmsson BJ, Xu H, Zang C, Ripke S, Bulik-Sullivan B, Stahl E; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; SWE-SCZ Consortium; Kähler AK, Hultman CM, Purcell SM, McCarroll SA, Daly M, Pasaniuc B, Sullivan PF, Neale BM, Wray NR, Raychaudhuri S, Price AL; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; SWE-SCZ Consortium. Partitioning heritability of regulatory and cell-type-specific variants across 11 common diseases. *Am J Hum Genet.* 2014;95(5):535–552. doi: [10.1016/j.ajhg.2014.10.004](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.10.004)
24. Alasoo K, Rodrigues J, Mukhopadhyay S, Knights AJ, Mann AL, Kundu K; HIPSCI Consortium; Hale C, Dougan G, Gaffney DJ. Shared genetic effects on chromatin and gene expression indicate a role for enhancer priming in immune response. *Nat Genet.* 2018;50(3):424–431. doi: [10.1038/s41588-018-0046-7](https://doi.org/10.1038/s41588-018-0046-7)
25. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci.* 2015;282(1821):20143085. doi: [10.1098/rspb.2014.3085](https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3085)
26. Pasciuto E, Burton OT, Roca CP, Lagou V, Rajan WD, Theys T, Mancuso R, Tito RY, Kouser L, Callaerts-Vegh Z, de la Fuente AG, Prezzemolo T, Mascali LG, Brajic A, Whyte CE, Yshii L, Martinez-Muriana A, Naughton M, Young A, Moudra A, Lemaitre P, Poovathingal S, Raes J, De Strooper B, Fitzgerald DC, Dooley J, Liston A. Microglia Require CD4 T Cells to Complete the Fetal-to-Adult Transition. *Cell.* 2020;182(3):625–640. e24. doi: [10.1016/j.cell.2020.06.026](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.026)
27. Handunnetthi L, Saatci D, Hamley JC, Knight JC. Maternal immune activation downregulates schizophrenia genes in the foetal mouse brain. *Brain Commun.* 2021;3(4):fcab275. doi: [10.1093/braincomms/fcab275](https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab275) eCollection 2021
28. Johnson T, Saatci D, Handunnetthi L. Maternal immune activation induces methylation changes in schizophrenia genes. *PLoS One.* 2022;17(11):e0278155. doi: [10.1371/journal.pone.0278155](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278155) eCollection 2022
29. Howes OD, Onwordi EC. The synaptic hypothesis of schizophrenia version III: a master mechanism. *Mol Psychiatry.* 2023 Apr 11. doi: [10.1038/s41380-023-02043-w](https://doi.org/10.1038/s41380-023-02043-w)

**Сведения об авторе**

Вера Евгеньевна Голимбет, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией, лаборатория клинической генетики, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9960-7114>  
golimbet@mail.ru

**Information about the author**

Vera E. Golimbet, Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Head of Laboratory, Laboratory of Clinical Genetics, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9960-7114>  
golimbet@mail.ru

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
The author declares no conflict of interest.

Дата поступления 27.04.2023  
Received 27.04.2023

Дата рецензии 01.06.2023  
Revised 01.06.2023

Дата принятия 05.09.2023  
Accepted for publication 05.09.2023