

© Гашкаримов В.Р., 2025; © Бакиров Л.Р., 2025;
 © Бадретдинов У.Г., 2025; © Галлямова, А.Д., 2025;
 © Селина Л.А., 2025; © Асадуллин А.Р., 2025

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
 УДК/UDC 616.895.87:575.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-6-16-27>

Генетические ассоциации выраженности психопатологических симптомов у пациентов с шизофренией с наличием депрессивных проявлений и без них

Гашкаримов В.Р.¹, Бакиров Л.Р.², Бадретдинов У.Г.¹, Галлямова А.Д.¹, Селина Л.А.³, Асадуллин А.Р.²

¹ГБУЗ Республики Башкортостан Республиканская клиническая психиатрическая больница, Уфа, Россия

²ФГБУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

³ФГБУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», Уфа, Россия

Автор для корреспонденции: Гашкаримов Вадим Римович, gashkarimov@yandex.ru

Резюме

Обоснование: депрессивные симптомы часто составляют одно из клинических проявлений шизофрении, изменяя выраженность и восприятие основных клинических признаков заболевания. Степень выраженности психопатологических симптомов оказывает влияние на течение и развитие шизофрении. Генетические исследования выявили частичное перекрытие генетического риска между шизофренией и депрессивными расстройствами. **Цель исследования:** изучить генетические ассоциации выраженности позитивных и негативных симптомов шизофрении у пациентов с депрессивными проявлениями и без них. **Пациенты и методы:** проведено сравнительное кросс-секционное исследование пациентов с диагнозом шизофрении. В исследование были включены 390 пациентов, из которых 124 (31,8%) имели признаки депрессивного расстройства. Участники исследования относились к одной из трех этнических групп: русские, башкиры, татары. Оценка депрессивных проявлений проводилась с помощью Шкалы депрессии Калгари для больных шизофренией (*The Calgary Depression Scale for Schizophrenia*, CDSS). Для оценки выраженности психопатологических симптомов использовалась Шкала оценки позитивных и негативных синдромов (*Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS). Для определения генетических ассоциаций были выбраны следующие гены и полиморфизмы: *MTNR1A rs34532313*, *MTNR1B rs10830963*, *CLOCK rs 1801260*, *HTR2A rs6313*, *PER2 rs934945*, *eNOS rs1549758*, *eNOS rs1799983*. Анализ данных проводился с помощью непараметрических статистических методов: критерия Манна–Уитни, t-теста Стьюдента, χ^2 -критерия Пирсона. **Результаты:** у пациентов с депрессивными проявлениями носительство минорного аллеля полиморфизма *MTNR1A rs34532313* ассоциировалось с меньшей выраженностью симптомов P4, N7; полиморфизма *HTR2A rs6313* — с меньшей выраженностью P4; полиморфизма *PER2 rs934945* — с меньшей выраженностью P7 по Шкале PANSS. В группе пациентов без значимых депрессивных проявлений была обнаружена ассоциация между носительством минорного аллеля *MTNR1A rs34532313* и большей выраженностью симптомов P6. **Выводы:** депрессивные проявления у пациентов с шизофренией могут модифицировать ассоциации между полиморфными вариантами генов и выраженностью отдельных психопатологических симптомов.

Ключевые слова: генетические ассоциации, шизофрения, депрессия, позитивные симптомы, негативные симптомы

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Гашкаримов В.Р., Бакиров Л.Р., Бадретдинов У.Г., Галлямова А.Д., Селина Л.А., Асадуллин А.Р. Генетические ассоциации выраженности психопатологических симптомов у пациентов с шизофренией с наличием депрессивных проявлений и без них. *Психиатрия*. 2025;23(6):16–27. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-6-16-27>

RESEARCH

UDC 616.895.87:575.2

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-6-16-27>

Genetic Associations of the Severity of Psychopathological Symptoms in Patients with Schizophrenia with and without Depressive Symptoms

Vadim R. Gashkarimov¹, Linar R. Bakirov², Ural G. Badretdinov¹, Aliia D. Galliamova¹, Lada A. Selina³, Azat R. Asadullin²

¹Republican Clinical Psychiatric Hospital, Ufa, Russia

²Bashkir State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russia, Ufa, Russia

³Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia

Corresponding author: Vadim R. Gashkarimov, gashkarimov@yandex.ru

Summary

Background: depressive symptoms often accompany schizophrenia, changing the severity and perception of its main clinical manifestations. The severity of psychopathological symptoms affects the course and development of the disease. Genetic studies have revealed a partial overlap of genetic risk between schizophrenia and depressive disorders. **Objective:** to find out whether the genetic associations of the severity of positive and negative symptoms of schizophrenia differ in patients with and without

depressive symptoms. **Patients and Methods:** a comparative cross-sectional study of patients with schizophrenia was conducted. The study participants belonged to one of three ethnic groups: Russians, Bashkirs, and Tatars. The study included 390 patients, of whom 124 (31.8%) had signs of depressive disorder. The assessment of depressive symptoms was carried out using the CDSS scale. The PANSS scale was used to assess the severity of psychopathological symptoms. The following polymorphisms were selected to determine the genetic associations: *MTNR1A rs34532313*, *MTNR1B rs10830963*, *CLOCK rs 1801260*, *HTR2A rs6313*, *PER2 rs934945*, *eNOS rs1549758*, *eNOS rs1799983*. The data was analyzed using nonparametric statistical methods: the Mann–Whitney test, the Student's t-test, and the Pearson χ^2 test. **Results:** in patients with depressive symptoms, the carriage of the minor allele of polymorphism *MTNR1A rs34532313* was associated with a lower severity of symptoms P4, N7; polymorphism *HTR2A rs6313* — with a lower severity of P4; polymorphism *PER2 rs934945* — with a lower severity of P7 of PANSS. In the group of patients without significant depressive manifestations, an association was found between the carriage of the minor *MTNR1A allele rs34532313* and a greater severity of the P6 symptom. **Conclusions:** depressive symptoms in patients with schizophrenia can modify associations between polymorphic gene variants and the severity of individual psychopathological symptoms.

Keywords: genetic associations, schizophrenia, depression, positive symptoms, negative symptoms

Funding: the study was conducted without any sponsorship support.

For citation: Gashkarimov V.R., Bakirov L.R., Badretdinov U.G., Galliamova A.D., Selina L.A., Asadullin A.R. Genetic Associations of the Severity of Psychopathological Symptoms in Patients with Schizophrenia with and without Depressive Symptoms. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2025;23(6):16–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-6-16-27>

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения — одно из наиболее тяжелых психических расстройств, характеризующееся сложной клинической картиной. Помимо позитивных и негативных симптомов у пациентов часто наблюдаются признаки депрессии [1], тревожные состояния [2], нарушения сна [3, 4], когнитивный дефицит [5, 6] и другие проявления.

Депрессивные симптомы являются частым сопутствующим компонентом шизофрении и могут быть как прямым следствием заболевания, так и реакцией на его социальные и функциональные последствия, включая социальную изоляцию. Согласно данным метаанализа, средний показатель распространенности диагностированного депрессивного расстройства среди стабильных амбулаторных пациентов с шизофренией составляет 32,6%. При этом более высокая частота встречаемости депрессии отмечается среди пожилых пациентов и лиц с низким уровнем образования [7]. В периоды обострения заболевания или в дебюте шизофрении распространенность депрессивных проявлений может достигать 60% [8]. Наличие депрессивных симптомов у пациентов с шизофренией коррелирует с неблагоприятным прогнозом, высокой частотой коморбидности и низким качеством жизни [9]. Кроме того, депрессия играет ключевую роль в развитии суицидальных тенденций у пациентов с шизофренией [10, 11]. Известно, что суицидальный риск среди лиц, страдающих шизофренией, значительно превышает популяционные показатели: около 40–60% пациентов предпринимают попытки самоубийства, а 5–10% совершают суицид [12, 13].

Депрессивные проявления могут изменять выраженность и восприятие основных клинических симптомов шизофрении. В частности, депрессивное состояние способно усиливать негативные симптомы, такие как ангедония и снижение мотивации, поскольку эти феномены частично перекрываются. В то же время депрессивные проявления могут маскировать или модифицировать выраженность позитивных симптомов [14, 15]. Степень тяжести психопатологических симптомов

влияет на траекторию развития и течение заболевания. Выраженные позитивные симптомы связаны с риском последующего рецидива, требующего стационарного лечения [16], а наличие стойких негативных симптомов приводит к более частым и длительным госпитализациям. Эти клинические особенности заболевания также связаны с высоким риском самоубийства [17].

Генетические исследования, направленные на изучение патогенеза шизофрении и аффективных расстройств, остаются чрезвычайно актуальными в силу необходимости углубленного понимания молекулярно-биологических механизмов этих заболеваний, высокой степени их наследуемости, а также значительного потенциала в развитии персонализированной медицины. В исследовании ученых из Томска, включавшем анализ 30 однонуклеотидных полиморфизмов, была установлена ассоциация полиморфных вариантов генов *TCF4* и *LSM1* с повышенным риском развития шизофрении [18]. В другой работе выявлены ассоциации между вариантами генов *DRD2*, *DRD3* и *SLC6A* и преобладанием негативной либо позитивной симптоматики у пациентов с шизофренией, а также с более поздним возрастом манифестации заболевания [19]. Согласно опубликованным результатам исследований в патогенезе депрессивных расстройств участвуют полиморфные варианты таких генов, как *TNF- α* [20], *SLC6A3* [21], *BDNF* [22], *IL1B* [23], генов, регулирующих циркадные ритмы *CLOCK*, *PER1* и *BMAL1* [24] и др. Кроме того, генетические исследования указывают на частичное перекрытие генетических факторов риска между шизофренией и депрессивными расстройствами, что свидетельствует о возможных общих биологических механизмах, лежащих в основе этих видов психической патологии [25, 26].

В мировой научной литературе отдельные исследования демонстрируют генетические ассоциации выраженности психопатологических симптомов у пациентов с шизофренией. В исследовании N. Keshri и соавт. ученые выявили ассоциации генотипа *TT rs1836796 NCAM-1* и выраженности негативных и общих симптомов по шкале PANSS при шизофрении [27]. В другом исследовании M.V. Alfimova и соавт. установили ассоциации

гена *ZNF804A* с выраженностью негативных симптомов у детей с диагнозом шизофрении [28]. В систематическом обзоре указываются ассоциации выраженности положительных симптомов с полиморфными вариантами следующих генов: *DRD2*, *DRD3*, *DAT1*, *COMT*, *DBH*, *CCAR*, *5HTR1A*, *YWHA*, *TPH2*, *GABRB2*, *GABRB3*, *BDNF*, *TCF4*, *ZNF804A*, *DISC1*, *BCL9*, *C9orf5*, *RNF144*, *CTNNA3*, *IL6*, *GSTA1*, *MDR1*; выраженности негативных симптомов с генами: *DRD2*, *COMT*, *ALDH2*, *5HTR1A*, *GRIN1*, *GRIA2*, *GRM3*, *BDNF*, *IL28B*, *MTHFR*, *MTR*, *FOLH1*, *SLC39A13*, *SLC6A4*, *SLC6A12*, *CPLX1*, *AVPR1A* [29].

В настоящем исследовании были выбраны полиморфные варианты генов, связанных с основными патогенетическими механизмами, общими для шизофрении и депрессии. К числу таких механизмов относятся дисфункция циркадных ритмов, серотонинергической передачи, сосудистой регуляции и нейровоспаление. Гены *MTNR1A* и *MTNR1B* кодируют рецепторы мелатонина, участвующие в регуляции сна и циркадных процессов. Их полиморфизмы ассоциированы с нарушениями сна, аффективной дисрегуляцией и повышенной уязвимостью к психотическим расстройствам [30, 31]. Гены *CLOCK* и *PER2* участвуют в формировании циркадных ритмов. Нарушения в этих генах связаны с депрессией, биполярным расстройством и шизофренией [32, 33]. Ген *HTR2A* кодирует серотониновый рецептор 2A типа. Полиморфизмы этого гена ассоциированы с риском развития шизофрении, эффективностью антипсихотиков и регуляцией аффективных состояний [34, 35]. Ген *eNOS* регулирует выработку оксида азота, участвующего в нейрососудистой модуляции, нейровоспалении, а также может влиять на функции таких нейромедиаторов, как глутамат и дофамин [36]. Нарушение активности NO синтазы ассоциировано с ухудшением когнитивных функций, стрессовой уязвимостью и социальными механизмами депрессии [37, 38].

Таким образом, депрессивные симптомы играют значимую роль в патогенезе шизофрении, влияя как на основные психопатологические проявления, так и на общее течение заболевания, что требует комплексного подхода к диагностике и терапии данной коморбидности. Мы предполагаем, что депрессивные симптомы модулируют ассоциации между определенными полиморфизмами генов и тяжестью симптомов шизофрении.

Цель исследования: изучить, различаются ли генетические ассоциации выраженности позитивных и негативных симптомов шизофрении у пациентов с депрессивными проявлениями и без них.

В соответствии с поставленной целью решались следующие задачи:

1. Оценить выраженность негативных, позитивных симптомов шизофрении и депрессивных проявлений у пациентов;
2. Стратифицировать пациентов по наличию выраженности депрессивных проявлений;
3. Установить генетические ассоциации полиморфизмов *MTNR1A rs34532313*, *MTNR1B rs10830963*, *CLOCK*

rs1801260, *HTR2A rs6313*, *PER2 rs934945*, *eNOS rs1549758*, *eNOS rs1799983* и выраженности позитивных и негативных симптомов шизофрении с учетом наличия депрессивных проявлений.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Дизайн — сравнительное кросс-секционное обследование пациентов с шизофренией, находящихся на стационарном лечении.

Критерии включения: в исследование включали пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с диагнозом F20.0 «Параноидная шизофрения» в соответствии критериями МКБ-10. Включение пациентов проводилось на 14–21-й день госпитализации.

Критерии невключения: недееспособность; зависимость от психоактивных веществ за исключением никотина; причины, затрудняющие вербальный контакт; сопутствующие психические патологии; наличие тяжелой соматической патологии.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании после его начала и выявление критериев невключения в процессе клинического интервью.

Условия проведения: исследование проводилось на базе Республиканской клинической психиатрической больницы (г. Уфа, Республика Башкортостан). Участники исследования относились к одной из трех этнических групп: русские, башкиры, татары.

Продолжительность исследования: исследование проводилось в период с 17.01.21 по 20.06.22.

Этические аспекты

От всех участников были получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (Протокол №2 от 27.02.2019). Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2024 гг.

Ethical aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of Bashkir State Medical University (Protocol No. 2 from 27.02.2019). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964, amended 1975–2024.

Методы обследования

Проведено клиническое интервьюирование, анкетирование пациентов с диагнозом параноидной шизофрении, осуществлен анализ медицинской документации.

У всех пациентов производился забор образцов венозной крови в количестве 9–15 мл для молекулярно-генетического исследования. Полученные образцы были заморожены и транспортированы для генотипирования в центр молекулярной медицины ФГБОУ ВО УУНИТ. Экстракция ДНК проводилась набором «Рибо-ПРЕП» (АмплиСенс®). Для определения генетических ассоциаций были выбраны следующие

полиморфные варианты генов: *MTNR1A rs34532313*, *MTNR1B rs10830963*, *CLOCK rs1801260*, *HTR2A rs6313*, *PER2 rs934945*, *eNOS rs1549758*, *eNOS rs1799983*.

Методы регистрации результатов

Депрессивные симптомы оценивали с помощью шкалы *Calgary Depression Scale for Schizophrenia* (CDSS), специально разработанной для дифференциации депрессивных проявлений у пациентов с шизофренией от негативной симптоматики и экстрапирамидных симптомов. CDSS состоит из 9 пунктов, оценка проявлений депрессии производится по четырехбалльной шкале (от 0 до 3), где более высокие баллы указывают на большую выраженность симптомов. Общий балл > 5 использовали как критерий наличия депрессивных проявлений. Шкала обладает высокой валидностью и надежностью в популяции пациентов с шизофренией [39]. Выраженность психопатологических симптомов оценивали по шкале PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*), которая включает 30 пунктов: 7 — позитивных (*Positive, P*), 7 — негативных (*Negative, N*), 16 — общих психопатологических симптомов (*General psychopathology, GP*). Каждый пункт отражает степень тяжести симптомов по семибалльной шкале от 1 (отсутствие) до 7 (крайняя выраженность). PANSS является золотым стандартом оценки тяжести симптоматики при шизофрении и широко используется в клинических и генетических исследованиях [40]. В настоящем исследовании использовали субшкалы PANSS “P” и “N”.

Анализ в подгруппах

Для оценки влияния депрессивных симптомов на генетические ассоциации выраженности психопатологических симптомов были сформированы две группы пациентов: пациенты с депрессивными симптомами в клинической картине шизофрении и пациенты с шизофренией без депрессивных симптомов. При анализе генетических ассоциаций использовалась доминантная модель наследования, при которой сравнение проводилось между носителями минорного аллеля (гетерозиготы и гомозиготы) и носителями доминантного аллеля в гомозиготном состоянии. Данный подход был выбран с учетом ограниченного размера выборки и малой численности некоторых генотипических подгрупп.

Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26. Оценка нормальности распределения количественных переменных определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Анализ данных проводили с помощью статистических методов: критерия Манна–Уитни, χ^2 -критерия Пирсона, данные методы были использованы вследствие отсутствия нормального распределения исследуемых переменных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в исследование было включено 390 пациентов. Доля пациентов мужского пола составила 55,8% ($n = 224$); женщин — 44,2% ($n = 177$). Средний возраст

пациентов $40,8 \pm 9,2$ лет. Средний балл по субшкале позитивных симптомов PANSS $16 \pm 4,5$, по субшкале негативных симптомов — $22,6 \pm 7,1$. По данным шкалы CDSS 124 (31,8%) пациента имели признаки депрессивного расстройства. С помощью критерия Пирсона было установлено, что женщины в нашей выборке статистически значимо чаще обнаруживали депрессивные проявления ($\chi^2 = 8,12$, $p = 0,002$). В табл. 1 представлены характеристики двух групп: пациентов с шизофренией и депрессивными проявлениями (CDSS > 5) и без них (CDSS ≤ 5), анализ проводился с помощью критерия Манна–Уитни.

Возрастной состав подгрупп сравнения статистически значимо не отличался ($p = 0,28$). Ожидается, что по шкале CDSS наблюдались выраженные различия ($p < 0,001$), что подтверждает корректность стратификации. Кроме того, подгруппы демонстрировали статистически значимые различия по ряду симптомов, измеряемых шкалой PANSS, включая показатели как позитивной (P1, P3, P6, P7), так и негативной (N1, N2, N3, N4, N6, N7) симптоматики. Эти различия подтверждают, что депрессивные проявления у пациентов с шизофренией сопровождаются изменением выраженности как позитивных, так и негативных психопатологических симптомов.

Перед началом поиска генетических ассоциаций была произведена оценка частот полиморфизмов в изучаемой когорте с оценкой соответствия распределения генотипов закону Харди–Вайнберга, результаты представлены в табл. 2 и 3.

Исходя из данных табл. 2 и 3, можно сказать, что равновесие Харди–Вайнберга соблюдается в обеих подгруппах. Это подтверждает корректность данных и надежность дальнейшего анализа ассоциаций.

Для оценки ассоциаций между генотипами и выраженностью отдельных симптомов шизофрении в подгруппах пациентов с депрессивными проявлениями ($n = 124$) и без них ($n = 266$) использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. В каждой из подгрупп пациенты были стратифицированы по генотипу согласно доминантной модели (например, *MTNR1A: CC vs CT, TT*), после чего сравнивали выраженность отдельных симптомов PANSS по соответствующим пунктам шкалы (например, P4, N6, и т.д.). Баллы по каждому симптому использованы как непрерывная переменная.

В группе пациентов с депрессивными проявлениями были выявлены статистически значимые ассоциации полиморфизмов *MTNR1A rs34532313*, *HTR2A rs6313*, *PER2 rs934945* с выраженностью психопатологических симптомов шизофрении. Наглядно результаты представлены в табл. 4–6.

Согласно результатам табл. 4, наличие минорного аллеля в генотипах *MTNR1A rs34532313* ассоциировано с более низкими баллами по шкалам P4 (психомоторное возбуждение) и N7 (стереотипное мышление).

По данным табл. 5, в подгруппе пациентов с депрессивными проявлениями носители минорного аллеля полиморфизма *HTR2A rs6313* статистически значимо

Таблица 1. Возрастные и клинико-психометрические характеристики пациентов с шизофренией в зависимости от наличия депрессивных проявлений**Table 1** Age and clinical characteristics of patients with schizophrenia stratified by presence of depressive symptoms

Показатель/Parameters	Подгруппа пациентов с депрессивными проявлениями/ Subgroup of patients with depression (n = 124)			Подгруппа пациентов без депрессивных проявлений/ Subgroup of patients without depression (n = 266)			U	p
	Mean	IQR	Med.	Mean	IQR	Med.		
Средний возраст/Mean age	41,7	41	14,25	40,4	39	17	15347,5	0,278
CDSS	10,52	9	6	1,88	2	2	0	< 0,001*
P1	3,33	3	2	2,91	2	2	13354,5	0,005*
P2	3,19	3	2	3,04	3	2	15094	0,204
P3	2,56	2	1	2,2	2	0	13722,5	0,007*
P4	1,94	2	2	1,92	1,5	2	15928,5	0,857
P5	1,77	1	1	1,86	1	1	15661,5	0,479
P6	2,85	3	2	2,24	2	2	12126,5	< 0,001*
P7	1,55	1	1	1,36	1	1	14549,5	0,018*
N1	3,75	4	1,25	3,33	3	2	13053	0,004*
N2	3,45	3	1	2,96	3	2	12332	< 0,001*
N3	3,18	3	2	2,75	2	2	12520	< 0,001*
N4	3,95	4	2	2,94	2	2	9904,5	< 0,001*
N5	4,12	4	2	3,91	4	3	14810,5	0,205
N6	3,27	3	2	2,76	2	2	12479,5	< 0,001*
N7	3,32	3	2	2,94	3	2	13514	0,004*

Примечания к табл. 1, 4–7: U — основная статистика теста; p — уровень статистической значимости; Mean — среднее арифметическое; Med. — медиана; IQR — межквартильный размах; * — $p < 0,05$.

Notes for tables 1, 4–7: U — the main statistic of the test; p — the level of statistical significance; Mean — the arithmetic mean; Med. — the median; IQR — the interquartile range; * — $p < 0.05$.

Таблица 2. Оценка соответствия распределения генотипов закону Харди–Вайнберга в подгруппе пациентов без депрессивных проявлений**Table 2** Assessment of compliance of genotype distribution with the Hardy–Weinberg law in a subgroup of patients without depressive symptoms

Полиморфизм/ Polymorphism	Распределение генотипов/ Observed genotypes distribution	n	Частота аллеля 1 (p)/1 (p) allele frequency	Частота аллеля 2 (p)/2 (p) allele frequency	Ожидаемое распределение генотипов/ Expected genotypes distribution	χ^2	p
MTNR1B rs10830963	CC — 114 CG — 123 GG — 29	266	0,6598	0,3402	CC — 115,8 CG — 119,4 GG — 30,8	0,2392	0,6248
MTNR1A rs34532313	CC — 169 CT — 80 TT — 17	266	0,7857	0,2143	CC — 164,2 CT — 89,6 TT — 12,2	3,0374	0,0814
CLOCK rs1801260	CC — 20 TC — 114 TT — 132	266	0,2895	0,7105	CC — 22,3 TC — 109,4 TT — 134,3	0,4658	0,4949
HTR2A rs6313	CC — 101 CT — 130 TT — 35	266	0,6241	0,3759	CC — 103,6 CT — 124,8 TT — 37,6	0,4596	0,4978
PER2 rs934945	GG — 184 GA — 72 AA — 10	266	0,8271	0,1729	GG — 182,0 GA — 76,1 AA — 8	0,7686	0,3806
eNOS rs1549758	CC — 157 CT — 115 TT — 20	266	0,7346	0,2654	CC — 157,6 CT — 113,9 TT — 20,6	0,0292	0,8643
eNOS rs1799983	GG — 152 GT — 115 TT — 22	266	0,7249	0,2751	GG — 151,9 GT — 115,3 TT — 21,9	0,0015	0,9693

Примечания к табл. 2 и 3: χ^2 — значение хи-квадрат статистики, вычисленное для оценки соответствия наблюдаемых и ожидаемых частот в рамках теста согласия Пирсона; p — уровень статистической значимости.

Notes for tables 2 and 3: χ^2 — index, calculated for assessment of expected frequencies compliance on Pearson's chi-squared test; p — significance level.

Таблица 3. Оценка соответствия распределения генотипов закону Харди–Вайнберга в подгруппе пациентов с депрессивными проявлениями
Table 3 Assessment of compliance of genotype distribution with the Hardy–Weinberg law in a subgroup of patients with depressive symptoms

Полиморфизм / Polymorphism	Наблюдаемое распределение генотипов / Observed genotypes distribution	n	Частота аллеля 1 (p)/1 (p) allele frequency	Частота аллеля 2 (p)/2 (p) allele frequency	Ожидаемое распределение генотипов / Expected genotypes distribution.	χ^2	p
MTNR1B rs10830963	CC — 62 CG — 52 GG — 10	124	0,7097	0,2903	CC — 62,5 CG — 51,1 GG — 10,5	0,0387	0,844
MTNR1A rs34532313	CC — 79 CT — 40 TT — 5	124	0,7984	0,2016	CC — 79 CT — 39 TT — 5	0,0005	0,9821
CLOCK rs1801260	CC — 12 TC — 59 TT — 53	124	0,3347	0,6653	CC — 13,9 TC — 55,2 TT — 54,9	0,5805	0,4461
HTR2A rs6313	CC — 51 CT — 54 TT — 19	124	0,629	0,371	CC — 49,1 CT — 57,9 TT — 17,1	0,5548	0,4564
PER2 rs934945	GG — 77 GA — 44 AA — 3	124	0,7984	0,2016	GG — 79 GA — 39,9 AA — 5	1,2957	0,255
eNOS rs1549758	CC — 46 CT — 41 TT — 11	124	0,6786	0,3214	CC — 45,1 CT — 42,7 TT — 10,1	0,1642	0,6853
eNOS rs1799983	GG — 46 GT — 46 TT — 9	124	0,6832	0,3168	GG — 47,1 GT — 43,7 TT — 10,1	0,274	0,6007

Таблица 4. Ассоциации выраженности отдельных симптомов PANSS между группами генотипов MTNR1A rs34532313 у пациентов с депрессивными проявлениями (по критерию Манна–Уитни)
Table 4 Associations of the severity of individual symptoms of PANSS between groups of MTNR1A rs34532313 genotypes in patients with depressive symptoms (according to the Mann–Whitney criterion)

Симптом/Symptom	Генотип CC (n = 79)			Генотипы CT, TT (n = 45)			U	p
	Mean	IQR	Med.	Mean	IQR	Med.		
P1	3,46	2,75	3	3,09	2	3	1518,5	0,179
P2	3,29	1	3	3	2	3	1510,5	0,166
P3	2,48	1	2	2,71	1,75	2	1603,5	0,367
P4	2,11	2	2	1,63	1	1	1320,5	0,017*
P5	1,86	1	1	1,62	1	1	1621	0,42
P6	2,91	2	3	2,76	1,75	3	1635,5	0,462
P7	1,57	1	1	1,51	1	1	1685	0,634
N1	3,71	1	4	3,82	2	4	1695,5	0,671
N2	3,48	1	3	3,4	1,75	3	1682	0,623
N3	3,2	2	3	3,14	1	3	1697	0,831
N4	3,96	2	4	3,93	3	4	1752	0,897
N5	4,1	2	4	4,16	2	4	1737,5	0,836
N6	3,27	2	3	3,29	2	3	1769	0,967
N7	3,51	2,75	4	3	2	3	1374,5	0,036*

Таблица 5. Ассоциации выраженности отдельных симптомов PANSS между группами генотипов HTR2A rs6313 у пациентов с депрессивными проявлениями (по критерию Манна–Уитни)

Table 5 Associations of the severity of individual symptoms of PANSS between groups of HTR2A rs6313 genotypes in patients with depressive symptoms (according to the Mann–Whitney criterion)

Симптом/Symptom	Генотип CC/Genotype CC (n = 51)			Генотипы CT, TT/Genotypes CC and TT (n = 73)			U	p
	Mean	IQR	Med.	Mean	IQR	Med.		
P1	3,55	3	3	3,18	2	3	1696,5	0,404
P2	3,31	1	3	3,1	2	3	1655,5	0,297
P3	2,51	1	2	2,6	1	2	1688,5	0,381
P4	2,24	2	2	1,74	1	2	1429	0,028*
P5	1,94	1	2	1,66	1	1	1587,5	0,165
P6	2,86	2	3	2,85	1	3	1765,5	0,628
P7	1,49	1	1	1,59	1	1	1807	0,784
N1	3,86	2	4	3,67	1	4	1706,5	0,433
N2	3,51	1	3	3,41	2	3	1800	0,757
N3	3,32	1	3	3,08	2	3	1593,5	0,234
N4	4,12	2	4	3,84	2	4	1677,5	0,351
N5	4,08	2	4	4,15	2	4	1736,5	0,527
N6	3,33	2	3	3,23	2	3	1804,5	0,774
N7	3,37	2	3	3,29	2	3	1809	0,792

Таблица 6. Ассоциации выраженности отдельных симптомов PANSS между группами генотипов PER2 rs934945 у пациентов с депрессивными проявлениями (по критерию Манна–Уитни)

Table 6 Associations of the severity of individual symptoms of PANSS between groups of PER2 rs934945 genotypes in patients with depressive symptoms (according to the Mann–Whitney criterion)

Симптом/Symptom	Генотип GG/Genotype GG (n = 77)			Генотипы GA, AA/Genotypes GA and AA (n = 47)			U	p
	Mean	IQR	Med.	Mean	IQR	Med.		
P1	3,36	2	3	3,28	2	3	1706	0,596
P2	3,19	2	3	3,17	2	3	1773	0,853
P3	2,7	2	2	2,34	1	2	1602,5	0,288
P4	2	1	2	1,85	2	2	1702	0,582
P5	1,91	1	1	1,55	1	1	1551	0,184
P6	2,87	2	3	2,83	1,5	3	1718	0,639
P7	1,7	1	1	1,29	1	1	1383	0,028*
N1	3,81	1	4	3,66	2,5	4	1743,5	0,736
N2	3,53	2	3	3,32	2	3	1657,5	0,435
N3	3,22	2	3	3,11	2	3	1667,5	0,539
N4	3,96	2	4	3,94	2	4	1773,5	0,855
N5	4,3	2	4	3,83	2	4	1474,5	0,085
N6	3,42	2	3	3,04	2	3	1499,5	0,111
N7	3,4	3	3	3,19	2	3	1640,5	0,385

имели меньшую выраженность психомоторного возбуждения согласно подшкале P4.

Исходя из показателей табл. 6 можно сказать, что носительство минорного аллеля в полиморфизме *PER2 rs934945* ассоциировано с меньшим количеством баллов по шкале P7 (враждебность) в группе пациентов с депрессивными проявлениями.

В то же время в группе пациентов без значимых депрессивных проявлений результаты анализа оказались другими. Статистически значимые ассоциации были выявлены только для полиморфизма *MTNR1A rs34532313*, результаты представлены в табл. 7.

Согласно показателям табл. 7 носители минорного аллеля полиморфного варианта гена *MTNR1A*

Таблица 7. Ассоциации выраженности отдельных симптомов PANSS между группами генотипов MTNR1A rs34532313 у пациентов без депрессивных проявлений (по критерию Манна–Уитни)
Table 7 Associations of the severity of individual symptoms of PANSS between groups of MTNR1A rs34532313 genotypes in patients without depressive symptoms (according to the Mann–Whitney criterion)

Симптом/Symptom	Генотип GG/Genotype GG (n = 169)			Генотипы GA, AA/Genotypes GA and AA (n = 97)			U	p
	Mean	IQR	Med.	Mean	IQR	Med.		
P1	2,89	2	2	2,94	1	2	8059,5	0,809
P2	3,12	2	3	2,9	2	3	7312,5	0,125
P3	2,2	0	2	2,2	0	2	8006,5	0,73
P4	1,98	2	2	1,82	2	1	7646,5	0,326
P5	1,88	1	1	1,85	1	2	7985,5	0,704
P6	2,1	2	2	2,48	2	2	6863,5	0,022*
P7	1,34	1	1	1,4	1	1	7903,5	0,612
N1	3,29	2	3	3,39	2	3	7535	0,258
N2	3,04	2	3	2,92	2	3	7694	0,377
N3	2,72	1	2	2,82	2	2	7604,5	0,361
N4	2,93	2	2	2,97	2	2	8153	0,939
N5	3,92	2	4	3,88	3	4	7993	0,732
N6	2,72	1	2	2,82	2	2	7674	0,342
N7	2,86	2	3	3,07	1,25	3	7558	0,266

rs34532313 имели меньшую выраженность симптома P6 (подозрительность).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные демонстрируют значимое влияние депрессивных симптомов на проявления и интерпретацию генетических ассоциаций при шизофрении. В группе пациентов с депрессивными проявлениями наличие минорного аллеля полиморфизма *MTNR1A rs34532313* оказалось ассоциировано с меньшей выраженностью симптомов P4 (психомоторное возбуждение) и N7 (стереотипное мышление). Носители минорного аллеля полиморфизма *HTR2A rs6313* также статистически значимо набирали меньшее количество баллов по шкале P4. В полиморфизме *PER2 rs934945* наличие минорного аллеля было ассоциировано с меньшей выраженностью враждебности согласно шкале P7. В группе пациентов без значимых депрессивных проявлений была обнаружена ассоциация между носительством минорного аллеля *MTNR1A rs34532313* и большей выраженностью симптома P6 (подозрительность).

Ассоциации между генотипами и выраженностью отдельных симптомов PANSS были обнаружены преимущественно у пациентов с депрессивными проявлениями, тогда как в группе без депрессивных проявлений была выявлена лишь одна статистически значимая ассоциация. Данный феномен может быть обусловлен как модифицирующим влиянием депрессии, так и различиями в выраженности симптомов между группами, требующими дополнительной проверки.

Особый интерес представляет симптом психомоторного возбуждения (P4), уровень которого статистически значимо не различался между группами, однако ассоциации с полиморфизмом *MTNR1A rs34532313* наблюдались исключительно у пациентов с депрессией. Согласно данным научных публикаций, нарушения работы системы мелатонина связаны как с депрессивными расстройствами [41], так и с насильственным и агрессивным поведением [42]. Это может свидетельствовать о том, что депрессивное состояние способно модифицировать эффект генетических факторов не за счет изменения выраженности симптома, а в результате изменения функционирования определенных биологических путей. Данный феномен может отражать стресс-обусловленную экспрессию соответствующего гена, а также его взаимодействие с нейромодуляторными и циркадными механизмами, более активными в условиях депрессии. Гипотетически модулирующее действие депрессии может быть опосредовано эпигенетическими механизмами, связанными с хроническим стрессом, нарушением циркадных ритмов, дисфункцией моноаминовых систем, нейровоспалением и нарушениями нейропластичности [43–45].

Следует отметить, что в существующей научной литературе почти отсутствуют исследования, напрямую анализирующие влияние депрессивных симптомов на генетические ассоциации с выраженностью отдельных психопатологических симптомов при шизофрении. Тем не менее полученные в настоящем исследовании результаты находят косвенное подтверждение в ряде работ, рассматривающих взаимодействие между аффективными нарушениями, генетической уязвимостью и клиническими проявлениями психотических

расстройств. В обзоре К. Domschke и соавт. подчеркивается важность анализа полигенного риска в контексте психотической депрессии как особого фенотипа, формируемого под влиянием как депрессивного, так и психотического компонентов [46]. В другой работе Х. Fang и соавт. выявили более низкие уровни BDNF и SIRT1 в плазме крови пациентов и более выраженные психопатологические симптомы при шизофрении с депрессивными проявлениями по сравнению с шизофренией без депрессивных проявлений, что может быть связано с нарушением генетической регуляции [47].

Несмотря на полученные значимые результаты, данное исследование имеет ряд ограничений. Кросс-секционный дизайн ограничивает возможность установления причинно-следственных связей между генетическими ассоциациями и выраженностью психопатологических симптомов. Подобный дизайн позволяет выявлять только корреляции, но не позволяет сделать выводы о направлении причинности между генетическими факторами и клиническими проявлениями. Для уточнения выявленных ассоциаций целесообразно проведение лонгитюдных исследований. Проведенное исследование не учитывало влияние внешних факторов и сопутствующих соматических заболеваний на выраженность психопатологических симптомов депрессивных проявлений, что могло исказить результаты анализа генетических ассоциаций. Помимо этого, не учитывалось влияние антипсихотической и антидепрессивной терапии на выраженность психопатологических симптомов и депрессивных проявлений. Лекарственная терапия могла оказывать модулирующее влияние на клинические проявления заболевания, что могло повлиять на выявленные ассоциации.

ВЫВОДЫ

Полученные в исследовании результаты подтверждают, что депрессивные проявления у пациентов с шизофренией могут модифицировать ассоциации между полиморфными вариантами генов и выраженностью отдельных психопатологических симптомов. У пациентов с депрессивными проявлениями носительство минорного аллеля полиморфизма *MTNR1A rs34532313* ассоциировано с меньшей выраженностью психомоторного возбуждения (P4) и стереотипного мышления (N7), минорный аллель полиморфизма *HTR2A rs6313* оказался связан с менее выраженным психомоторным возбуждением (P4), а наличие минорного аллеля в полиморфизме *PER2 rs934945* сочеталось с более низкой выраженностью враждебности (P7). В группе пациентов без депрессивных проявлений носительство минорного аллеля полиморфизма *MTNR1A rs34532313* оказалось ассоциировано с большей выраженностью подозрительности (P6). Интересной находкой стало выявление ассоциации *MTNR1A rs34532313* с выраженностью симптома P4 (психомоторное возбуждение), при одинаковом уровне этого симптома в обеих группах, что указывает не столько на фенотипическое

различие, сколько на возможное модифицирующее влияние депрессии на реализацию генетической предрасположенности.

Эти данные подтверждают необходимость стратификации пациентов по аффективным проявлениям при проведении клиничко-генетических исследований, а также открывают перспективы для более точной персонализированной терапии, учитывающей как генетический профиль, так и эмоциональное состояние пациента.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Pelizza L, Leuci E, Quattrone E, Paulillo G, Azzali S, Pupo S, Pellegrini P. Depressed mood in first episode schizophrenia: findings from a 1-year follow-up in an Italian real-world care setting. *Psychiatry*. 2023;86(2):164–166. doi: 10.1080/00332747.2022.2120308
2. Mavrogiorgou P, Haller K, Juckel G. Death anxiety and attitude to death in patients with schizophrenia and depression. *Psychiatry Res*. 2020;290:113148. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113148
3. Cosgrave J, Wulff K, Gehrman P. Sleep, circadian rhythms, and schizophrenia: where we are and where we need to go. *Curr Opin Psychiatry*. 2018;31(3):176–182. doi: 10.1097/YCO.0000000000000419
4. Гашкаримов ВР, Султанова РИ, Исламова ЭД, Гасенко КА, Ефремов ИС, Гизатуллин ТР, Асадуллин АР. Структура инсомнии и ее связь с выраженностью психопатологических симптомов у людей с шизофренией (пилотное исследование). *Психическое здоровье*. 2021;(7):36–42. doi: 10.25557/2074-014X.2021.07.36-42
5. Gashkarimov VR, Sultanova RI, Islamova ED, Gasenko KA, Efremov IS, Gizatullin TR, Asadullin AR. The structure of insomnia and its relation to the severity of psychopathological symptoms in people with schizophrenia (pilot study). *Mental Health*. 2021;(7):36–42. (In Russ.). doi: 10.25557/2074-014X.2021.07.36-42
6. Gebreegziabhere Y, Habatmu K, Mihretu A, Cella M, Alem A. Cognitive impairment in people with schizophrenia: an umbrella review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2022;272(7):1139–1155. doi: 10.1007/s00406-022-01416-6
7. McCutcheon RA, Keefe RS, McGuire PK. Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment. *Mol Psychiatry*. 2023;28(5):1902–1918. doi: 10.1038/s41380-023-01949-9
8. Etchecopar-Etchart D, Korchia T, Loundou A, Llorca PM, Auquier P, Lançon C, Boyer L, Fond G. Comorbid major depressive disorder in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2021;47(2):298–308. doi: 10.1093/schbul/sbaa153
9. Upthegrove R, Birchwood M, Ross K, Brunett K, McCollum R, Jones L. The evolution of depression and

- suicidality in first episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;122(3):211–218. doi: 10.1111/j.1600-0447.2009.01506.x
9. Andrianarisoa M, Boyer L, Godin O, Brunel L, Bulzacka E, Aouizerate B, Berna F, Capdevielle D, Dorey JM, Dubertret J, Dubreucq C, Faget C, Gabayet F, Llorca PM, Mallet J, Misdrahi D, Rey R, Richieri R, Passerieux C, Schandrin A, Zinetti-Bertschy A. Childhood trauma, depression and negative symptoms are independently associated with impaired quality of life in schizophrenia. Results from the national FACE-SZ cohort. *Schizophr Res.* 2017;185:173–181. doi: 10.1016/j.schres.2016.12.021
 10. Dutta R, Murray RM, Allardyce J, Jones PB, Boydell J. Early risk factors for suicide in an epidemiological first episode psychosis cohort. *Schizophr Res.* 2011;126(1–3):11–19. doi: 10.1016/j.schres.2010.11.021
 11. van Rooijen G, Isvoranu AM, Kruijt OH, van Borkulo CD, Meijer CJ, Wigman JT, Ruhé HG, Bartels-Velthuis AA. A state-independent network of depressive, negative and positive symptoms in male patients with schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res.* 2018;193:232–239. doi: 10.1016/j.schres.2017.07.035
 12. Sher L, Kahn RS. Suicide in schizophrenia: an educational overview. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(7):361. doi: 10.3390/medicina55070361
 13. Chapman CL, Mullin K, Ryan CJ, Kuffel A, Nielsen O, Large MM. Meta-analysis of the association between suicidal ideation and later suicide among patients with either a schizophrenia spectrum psychosis or a mood disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2015;131(3):162–173. doi: 10.1111/acps.12359
 14. Krynicki CR, Upthegrove R, Deakin JFW, Barnes TR. The relationship between negative symptoms and depression in schizophrenia: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;137(5):380–390. doi: 10.1111/acps.12873
 15. Султанова РИ, Гашкаримов ВР, Ефремов ИС, Гизатуллин ТР, Асадуллин АР. Связь депрессивных проявлений с выраженностью психопатологических симптомов у людей с шизофренией. *Психическое здоровье.* 2022;17(4):26–32. doi: 10.25557/2074-014X.2022.04.26-32
Sultanova RI, Gashkarimov VR, Efremov IS, Asadullin AR. Association of depressive manifestations with the severity of psychopathological symptoms in people with schizophrenia. *Mental Health.* 2022;17(4):26–32. (In Russ.). doi: 10.25557/2074-014X.2022.04.26-32
 16. Witkowski G, Januszko P, Skalski M, Mach A, Wawrzyniak ZM, Poleszak E, Ciszek B, Radziwoń-Zaleska M. Factors contributing to risk of persistence of positive and negative symptoms in schizophrenia during hospitalization. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(5):4592. doi: 10.3390/ijerph20054592
 17. Fenton WS, McGlashan TH, Victor BJ, Blyler CR. Symptoms, subtype, and suicidality in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Am J Psychiatry.* 1997;154(2):199–204.
 18. Бочарова АВ, Марусин АВ, Иванова СА, Федоренко ОЮ, Семке АВ, Степанов ВА. Генетические варианты генов TCF4, LSM1 и CCDC60 ассоциированы с шизофренией. *Медицинская генетика.* 2020;19(4):17–19. doi: 10.25557/2073-7998.2020.04.17-19
Bocharova AV, Marusin AV, Ivanova SA, Fedorenko OU, Semke AV, Stepanov VA. Genetic variants of the TCF4, LSM1 and CCDC60 genes are associated with schizophrenia. *Medical genetics.* 2020;19(4):17–19. (In Russ.). doi: 10.25557/2073-7998.2020.04.17-19
 19. Бойко АС, Пожидаев ИВ, Падерина ОЗ, Семке АВ. Гены дофаминовых рецепторов и транспортера у больных шизофренией: ассоциации с клиническими характеристиками заболевания. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2019;(4–1):93–94. doi: 10.31363/2313-7053-2019-4-1-93-94
Boiko AS, Pozhidaev IV, Paderina OZ, Semke AV. Genes of dopamine receptors and transporter in patients with schizophrenia: associations with the clinical characteristics of the disorder. *Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology* 2019;(4–1):93–94. (In Russ.). doi: 10.31363/2313-7053-2019-4-1-93-94
 20. Лежейко ТВ, Андрищенко АВ, Коровайцева ГИ, Кондратьев НВ, Габаева МВ, Крикова ЕВ, Голимбет ВЕ. Связь генов провоспалительных цитокинов с депрессией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(3):89–93. doi: 10.17116/jnevro20181183189-93
Lezheiko TV, Andryushchenko AV, Korovaitseva GI, Kondratyev NV, Gabaeva MV, Krikova EV, Golimbet VE. A study on the association of genes for pro-inflammatory cytokines and depression. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(3):89–93. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20181183189-93
 21. Рафикова ЕИ, Шибалев ДВ, Шадрин МИ, Сломинский ПА, Гехт АБ, Рысков АП, Васильев ВА. Влияние полиморфных вариантов генов дофаминергической системы на риск развития расстройств с депрессивной симптоматикой. *Генетика.* 2021;57(8):941–948. doi: 10.31857/S0016675821070110
Rafikova EI, Shibalev DV, Ryskov AP, Vasilyev VA, Shadrina MI, Slominsky PA, Guekht AB. Influence of polymorphic gene variants of the dopaminergic system on the risk of disorders with depressive symptoms. *Russian Journal of Genetics.* 2021;57(8):941–948. (In Russ.). doi: 10.31857/S0016675821070110
 22. Frielingsdorf H, Bath KG, Soliman F, DiFede J, Casey BJ, Lee FS. Variant brain-derived neurotrophic factor Val66Met endophenotypes: implications for posttraumatic stress disorder. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1208(1):150–157. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05722.x
 23. Borkowska P, Kucia K, Rzezniczek S, Paul-Samojedny M, Kowalczyk M, Owczarek A, Suchanek R, Medrala T, Kowalski J. Interleukin-1beta promoter

- (–31T/C and –511C/T) polymorphisms in major recurrent depression. *J Mol Neurosci.* 2011;44(1):12–16. doi: 10.1007/s12031-011-9507-5
24. Gouin JP, Connors J, Kiecolt-Glaser JK, Malarkey WB, Atkinson C, Beversdorfl D, Quan N. Altered expression of circadian rhythm genes among individuals with a history of depression. *J Affect Disord.* 2010;126(1–2):161–166. doi: 10.1016/j.jad.2010.04.002
 25. Shnayder NA, Novitsky MA, Neznanov NG, Limankin OV, Asadullin AR, Petrov AV, Dmitrenko DV, Narodova EA, Popenko NV, Nasyrova RF. Genetic predisposition to schizophrenia and depressive disorder comorbidity. *Genes.* 2022;13(3):457. doi: 10.3390/genes13030457
 26. Song Y, Li L, Jiang Y, Peng B, Jiang H, Chao Z, Chang X. Multitrait genetic analysis identifies novel pleiotropic loci for depression and schizophrenia in East Asians. *Schizophr Bull.* 2024;50(2):sbae145. doi: 10.1093/schbul/sbae145
 27. Keshri N, Nandeeshha H, Rajappa M, Menon V. Neural cell adhesion molecule-1 gene polymorphism increases the risk of cognitive dysfunction in schizophrenia spectrum disorder. *Indian J Clin Biochem.* December 2024;1–7. doi: 10.1007/s12291-024-01290-0
 28. Alfimova MV, Nikitina SG, Lezheiko TV, Simashkova NV, Golimbet VE. Impact on the risk and severity of childhood onset schizophrenia of schizophrenia risk genetic variants at the DRD2 and ZNF804A loci. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2023;54(1):241–247. doi: 10.1007/s10578-021-01245-z
 29. Xavier RM, Vorderstrasse A. Genetic basis of positive and negative symptom domains in schizophrenia. *Biol Res Nurs.* 2017;19(5):559–575. doi: 10.1177/1099800417715907
 30. Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum Psychopharmacol.* 2008;23(7):571–85. doi: 10.1002/hup.964
 31. Saravani R, Esmaeilzaei E, Noorzehi N, Galavi HR. Melatonin receptor 1B gene polymorphisms, haplotypes and susceptibility to schizophrenia. *Rev Rom Med Lab.* 2017;25(2):125–33. doi: 10.1515/rrlm-2017-0009
 32. McCarthy MJ, Welsh DK. Cellular circadian clocks in mood disorders. *J Biol Rhythms.* 2012;27(5):339–52. doi: 10.1177/0748730412456367
 33. Kishi T, Kitajima T, Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Tsunoka T, Inada T, Ozaki N, Iwata N. Association study of clock gene (CLOCK) and schizophrenia and mood disorders in the Japanese population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;259:293–7 doi: 10.1007/s00406-009-0869-4
 34. Abdolmaleky HM, Yaqubi S, Papageorgis P, Lambert AW, Ozturk S, Sivaraman V, Thiagalingam S. Epigenetic dysregulation of HTR2A in the brain of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res.* 2011;129(2–3):183–90. doi: 10.1016/j.schres.2011.04.007
 35. Maffioletti E, Valsecchi P, Minelli A, Magri C, Bonvicini C, Barlati S, Sacchetti E, Vita A, Gennarelli M. Association study between HTR2A rs6313 polymorphism and early response to risperidone and olanzapine in schizophrenia patients. *Drug Dev Res.* 2020;81(6):754–61. doi: 10.1002/ddr.21686
 36. Oh SJ, Fan X. Current understanding on the role of nitric oxide and therapeutic potential of NO supplementation in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2020;222:23–30. doi: 10.1016/j.schres.2020.05.050
 37. Bruenig D, Morris CP, Mehta D, Harvey W, Lawford B, Young RM, Voisey J. Nitric oxide pathway genes (NOS1AP and NOS1) are involved in PTSD severity, depression, anxiety, stress and resilience. *Gene.* 2017;625:42–8. doi: 10.1016/j.gene.2017.04.048
 38. Katusic ZS, d'Uscio LV, He T. Emerging roles of endothelial nitric oxide in preservation of cognitive health. *Stroke.* 2023;54(3):686–96. doi: 10.1161/strokeaha.122.041444
 39. Addington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res.* 1990;3(4):247–251. doi: 10.1016/0920-9964(90)90005-R
 40. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261–276. doi: 10.1093/schbul/13.2.261
 41. Kholghi G, Eskandari M, Saadlou MSSQ, Zarrindast MR, Vaseghi S. Night shift hormone: How does melatonin affect depression? *Physiol Behav.* 2022;252:113835. doi: 10.1016/j.physbeh.2022.113835
 42. Paribello P, Manchia M, Bosia M, Pinna F, Carpiniello B, Comai S. Melatonin and aggressive behavior: A systematic review of the literature on preclinical and clinical evidence. *J Pineal Res.* 2022;72(4):e12794. doi: 10.1111/jpi.12794
 43. Park C, Rosenblat JD, Brietzke E, Pan Z, Lee Y, Cao B, Zuckerman H, Kalantarova A, McIntyre RS. Stress, epigenetics and depression: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;102:139–52. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.04.010
 44. Chen Q, Li D, Jin W, Shi Y, Li Z, Ma P, Sun J, Chen S, Li P, Lin P. Research progress on the correlation between epigenetics and schizophrenia. *Front Neurosci.* 2021;15:688727. doi: 10.3389/fnins.2021.688727
 45. Bagot RC, Labonté B, Peña CJ, Nestler EJ. Epigenetic signaling in psychiatric disorders: stress and depression. *Dialogues Clin Neurosci.* 2014;16(3):281–95. doi: 10.31887/DCNS.2014.16.3/rbagot
 46. Domschke K. Clinical and molecular genetics of psychotic depression. *Schizophr Bull.* 2013;39(4):766–775. doi: 10.1093/schbul/sbt040
 47. Fang X, Chen Y, Wang Y, Ren J, Zhang C. Depressive symptoms in schizophrenia patients: A possible relationship between SIRT1 and BDNF. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019;95:109673. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.109673

Сведения об авторах

Вадим Римович Гашкаримов, заведующий отделением, ГБУЗ РБ Республиканская клиническая психиатрическая больница, Уфа, Россия

gashkarimov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9944-141X>

Линар Рифкатович Бакиров, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

Blr.ufa@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7519-436X>

Урал Гумерович Бадретдинов, заведующий отделением, ГБУЗ РБ Республиканская клиническая психиатрическая больница, Уфа, Россия

Soul_clinic_ufa@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2227-3996>

Алия Дамировна Галлямова, врач-психиатр, ГБУЗ РБ Республиканская клиническая психиатрическая больница, Уфа, Россия

gallyamova_doc@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0000-0155-7132>

Лада Алексеевна Селина, ассистент кафедры, кафедра психологического сопровождения и клинической психологии, ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», Уфа, Россия

Lada.selina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1859-8541>

Азат Раилевич Асадуллин, доктор медицинских наук, профессор, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

droar@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7148-4485>

Information about the authors

Vadim R. Gashkarimov, Head of unit, Republican Clinical Psychiatric Hospital, Ufa, Russia

gashkarimov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9944-141X>

Linar R. Bakirov, Cand. Sci. (Med.), assistant professor, Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Blr.ufa@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7519-436X>

Ural G. Badretdinov, Head of unit, Republican Clinical Psychiatric Hospital, Ufa, Russia

Soul_clinic_ufa@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2227-3996>

Aliia D. Galliamova, Psychiatrist, Republican Clinical Psychiatric Hospital, Ufa, Russia

gallyamova_doc@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0000-0155-7132>

Lada A. Selina, Assistant Professor, Department of Psychological Support and Clinical Psychology, Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia

Lada.selina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1859-8541>

Azat R. Asadullin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

droar@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7148-4485>

Вклад авторов

Гашкаримов В.Р. — проведение исследования, концептуализация, написание — первоначальный проект;

Бакиров Л.Р. — методология, контроль данных;

Бадретдинов У.Г. — ресурсы, формальный анализ;

Галлямова А.Д. — проведение исследования, контроль данных;

Селина Л.А. — написание — обзор и редактирование, представление данных;

Асадуллин А.Р. — надзор, администрирование проекта.

Author contribution

Vadim R. Gashkarimov — Investigation, Conceptualization, Writing — original draft;

Linar R. Bakirov — Methodology, Data curation;

Ural G. Badretdinov — Resource, Formal analysis;

Aliia D. Galliamova — Investigation, Data curation;

Lada A. Selina — Writing — review and editing, Visualization;

Azat R. Asadullin — Supervision, Project administration.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.

Дата поступления 16.04.2025 Received 16.04.2025	Дата рецензирования 01.08.2025 Revised 01.08.2025	Дата принятия к публикации 16.09.2025 Accepted for publication 16.09.2025
--	--	--