

© Алфимова М.Е., 2026;
© Коровайцева Г.И., 2026;
© Каледа В.Г., 2026;
© Голимбет В.Е., 2026

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК/UDC 575.162 + 616.89-02-036 + 159.9

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2026-24-2-6-14>

Пол-специфичные ассоциации между аллельными вариантами rs371194629 гена HLA-G, когнитивными нарушениями, аутистическими чертами и социальным функционированием при шизофрении

Мargarita Валентиновна Алфимова, Галина Ивановна Коровайцева, Василий Глебович Каледа, Вера Евгеньевна Голимбет

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Margarita Валентиновна Алфимова, m.alfimova@gmail.com

Резюме

Обоснование: изменение экспрессии гена *HLA-G*, кодирующего лейкоцитарный антиген человека G, рассматривается в качестве фактора нарушения эмбрионального развития, в том числе развития мозга, что, в свою очередь, может увеличивать риск шизофрении. Ранее обнаружена связь полиморфного локуса rs371194629 (14-bp INDEL) гена *HLA-G* с риском шизофрении и социальным функционированием пациентов. В данной работе продолжено изучение ассоциации полиморфизма rs371194629 и ключевых синдромов шизофрении, предположительно отражающих нарушения нейроразвития. **Цель работы:** оценка ассоциации когнитивного функционирования и аутистических черт с генотипом в локусе rs371194629 и роли этих фенотипов как посредников связи rs371194629 с социальным функционированием у больных шизофренией. **Пациенты, группа сравнения и методы:** в выборку включили 555 пациентов с психотическими расстройствами спектра шизофрении и 261 здорового испытуемого, прошедших когнитивное тестирование. Для пациентов, кроме того, вычисляли показатель выраженности аутистических черт PAUSS. С помощью ковариационного анализа и моделирования структурными уравнениями оценивали связь когнитивного функционирования и аутистических черт с генотипом в сайте rs371194629 и потенциальную роль этих синдромов как посредников между генотипом и социальным функционированием пациентов, измеренным с помощью *Personal and Social Performance Scale*. **Результаты:** анализ выявил номинально значимую ассоциацию генотипа Del/Del со снижением когнитивного функционирования у мужчин, страдающих шизофренией ($p = 0,022$). Полиморфизм rs371194629 не был связан с выраженностью аутистических черт больных. Когнитивный дефицит и аутистические черты не были посредниками влияния rs371194629 на социальное функционирование. **Выводы:** результаты указывают на вклад полиморфизма гена *HLA-G* в выраженность когнитивных нарушений при шизофрении и согласуются с данными предыдущих исследований, выявивших зависимость ассоциаций rs371194629 с проявлениями шизофрении от пола и связь генотипа Del/Del с менее благоприятным течением шизофрении в русской популяции.

Ключевые слова: шизофрения, когнитивный дефицит, аутистические черты, полиморфизм, ген, лейкоцитарный антиген человека G, социальное функционирование, медиаторный анализ

Для цитирования: Алфимова М.В., Коровайцева Г.И., Каледа В.Г., Голимбет В.Е. Пол-специфичные взаимосвязи между полиморфизмом rs371194629 гена *HLA-G*, когнитивными нарушениями, аутистическими чертами и социальным функционированием при шизофрении. *Психиатрия*. 2026;24(2):6–14. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2026-24-2-6-14>

RESEARCH

UDC 575.162 + 616.89-02-036 + 159.9

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2026-24-2-6-14>

Sex-specific Relationships between the rs371194629 Polymorphism of the HLA-G Gene, Cognitive Impairments, Autistic Traits, and Social Functioning in Schizophrenia

Margarita V. Alfimova, Galina I. Korovaitseva, Vasily G. Kaleda, Vera E. Golimbet

FSBSI Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

Corresponding author: Margarita V. Alfimova, m.alfimova@gmail.com

Summary

Background: the expression alteration of the *HLA-G* gene encoding the human leukocyte antigen G presumably impairs embryonic development and thus increases schizophrenia risk. Prior studies found the associations of the *HLA-G* rs371194629 (14-bp INDEL) polymorphism with the disease risk and social functioning of patients. This work continued to explore the contribution of the rs371194629 polymorphism to key schizophrenia syndromes, presumably reflecting neurodevelopmental disorders. **The aim** was to assess the association of cognitive deficits and autistic traits with the rs371194629 polymorphism and the role of these

phenotypes as mediators of the relationship between rs371194629 and social functioning in schizophrenia patients. **Patients, Participants and Methods:** the sample included 555 psychotic patients with schizophrenia spectrum disorders and 261 healthy subjects who underwent cognitive testing. In addition, the PAUSS as measure of autism trait severity was calculated for patients. Covariance analysis and structural equation modeling were applied to assess the association of cognition and autistic traits with rs371194629 and the potential role of these syndromes as mediators between genotype and social functioning measured with the Personal and Social Performance Scale. **Results:** the analysis revealed a nominally significant association of the Del/Del genotype with reduced cognitive functioning in schizophrenia male patients ($p = 0,022$). The rs371194629 polymorphism was not associated with the severity of autistic traits. The cognitive deficits and autistic traits were not mediators of the rs371194629 effects on social functioning. **Conclusions:** the results suggest the contribution of the *HLA-G* gene polymorphism to the severity of cognitive impairment in schizophrenia and are consistent with prior data that revealed the sex-dependent association of rs371194629 with schizophrenia and the relationship of the Del/Del genotype with a less favorable disease course in the Russian population.

Keywords: schizophrenia, cognitive deficit, autistic traits, polymorphism, gene, human leukocyte antigen G, social functioning, mediation analysis

For citation: Alfimova M.V., Korovaitseva G.I., Kaleda V.G., Golimbet V.E. Sex-specific Relationships between the rs371194629 Polymorphism of the *HLA-G* Gene, Cognitive Impairments, Autistic Traits, and Social Functioning in Schizophrenia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2026;24(2):6–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2026-24-2-6-14>

ВВЕДЕНИЕ

Вклад иммунной системы в этиопатогенез шизофрении привлекает внимание в связи с перспективами применения иммуномодуляторов и противовоспалительных препаратов для превенции заболевания или улучшения функционирования пациентов после его манифестации [1]. Иммунная гипотеза шизофрении основана на большом количестве эмпирических данных [1–4]. В частности, в полногеномных исследованиях самая сильная ассоциация с риском заболевания обнаружена для полиморфизма локуса главного комплекса гистосовместимости (МНС) [1, 2]. Относительно механизмов данной ассоциации наиболее разработанной является идея об опосредованном избыточностью синаптического прунинга вкладе в этиопатогенез шизофрении генов, кодирующих компонент комплемента C4 [3]. Однако и другие молекулы МНС могут быть вовлечены в развитие и течение заболевания. Так, в рамках модели шизофрении как нарушения нейроразвития представляют интерес белки, влияющие на формирование мозга в пренатальный период, во взаимодействии со средовыми факторами [5]. Одним из них является лейкоцитарный антиген человека G (*HLA-G*) — неклассический антиген HLA I класса. *HLA-G* экспрессируется на клетках трофобласта на границе «мать–плод» и играет важнейшую роль в формировании толерантности эмбриона к материнскому иммунному окружению, оказывая супрессивное действие на иммукомпетентные клетки матери, а также способствует ремоделированию спиральных артерий матки и участвует в регуляции роста плода [6, 7]. Предполагается, что изменение экспрессии *HLA-G* в результате материнской инфекции может нарушить развитие плода и повысить риск шизофрении [5].

Ген *HLA-G*, расположенный на хромосоме 6p22.1 в МНС, характеризуется относительно низким полиморфизмом. Среди его полиморфных участков наиболее изучен rs371194629 (ранее известный как rs66554220 и rs16375). Он представляет собой вставку из 14 п.н. (14-bp INDEL) в 3'-нетранслируемой области гена. Аллель Del, не имеющий такой вставки, является

мутантным и входит в наиболее распространенный гаплотип в локусе гена *HLA-G* [8]. Изучение функциональных последствий аллеля Del осложнено существованием нескольких распространенных гаплотипов, включающих сайт 14-bp INDEL, и семи различных мембраносвязанных и растворимых изоформ *HLA-G* [8, 9]. Однако обобщенные данные позволяют предположить, что наличие инсерции (аллеля Ins) приводит к снижению экспрессии циркулирующего и мембранного *HLA-G*. При этом аллель Ins связан с альтернативным сплайсингом первичного транскрипта *HLA-G*, способствуя продукции более стабильной мРНК, что, однако, не компенсирует снижение экспрессии *HLA-G*, наблюдаемое при носительстве данного аллеля. Показано, что аллель Ins ассоциирован с более высоким риском самопроизвольных аборт, преэклампсии, отторжения трансплантата и аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз и болезнь Крона [9].

Ранее полиморфизм гена *HLA-G* в связи с шизофренией изучали A. Rajasekaran и соавт. [10]. В их выборке из Южной Индии была показана ассоциация аллеля Ins и генотипа Ins/Ins с шизофренией в смешанной по полу группе, а также с наличием слуховых галлюцинаций у пациентов-мужчин. В отличие от этого, у женщин были обнаружены ассоциации расположенного рядом с 14-bp INDEL полиморфного локуса (+3187 A>G) с возрастом начала заболевания и остротой симптомов первого ранга [10]. M. Bordbar и соавт. [11] у европеоидов из Южного Ирана нашли ассоциацию шизофрении с аллелем Del. В популяции русских не было выявлено связи аллельных вариантов 14-bp INDEL с риском шизофрении в целом, однако наблюдалось накопление генотипа Del/Del у пациентов-мужчин, рожденных в летние месяцы [12]. У женщин имел место эффект взаимодействия генотипа Ins/Ins и преждевременных родов в отношении выраженности позитивной симптоматики [13]. В смешанной по полу выборке генотип Del/Del был ассоциирован с понижением уровня социального функционирования, но не с возрастом начала заболевания или выраженностью позитивных, негативных и общих психопатологических симптомов шизофрении [14].

В данной работе мы продолжили исследование ассоциаций полиморфного локуса 14-bp INDEL с ключевыми синдромами шизофрении в русской популяции. Эти синдромы могут отражать нарушения нейроразвития, а в их этиопатогенезе предполагается существенная роль иммунной системы. К таким синдромам относят когнитивный дефицит [1, 15, 16] и аутистические черты [17]. Поскольку когнитивный дефицит и аутистические черты тесно связаны с прогнозом психосоциального функционирования больных шизофренией [17, 18], они могут служить посредниками между биологическими процессами, протекающими в пренатальный период, в которых иммунная система играет значительную роль, и функционированием человека после развития заболевания. Эти синдромы могут служить важным объектом исследований, направленных на установление путей, ведущих от пренатальных неблагоприятных факторов через активацию иммунной системы к особенностям течения шизофрении. Ранее полиморфный локус 14-bp INDEL в связи с этими синдромами шизофрении не изучали. Вместе с тем в европейских популяциях показана ассоциация генотипа Ins/Ins с развитием расстройств аутистического спектра [19], не подтвержденная в бразильской выборке [20].

Целью работы стала оценка ассоциации полиморфного локуса 14-bp INDEL с когнитивным функционированием и аутистическими чертами у больных с расстройствами шизофренического спектра. Кроме того, мы попытались ответить на вопрос, не являются ли эти фенотипы посредниками между биологическими процессами, с которыми ассоциирован данный полиморфный локус, и последующим уровнем социальной адаптации больного. Опираясь на описанные выше данные, мы предполагали, что генотип Del/Del, связанный с худшим социальным функционированием, может осуществлять свое влияние на адаптацию через формирование когнитивного дефицита и/или аутистических черт, и это влияние может быть пол-специфичным.

УЧАСТНИКИ И МЕТОДЫ

Выборка представляла собой подгруппу испытуемых, которые ранее участвовали в исследовании ассоциации между 14-bp INDEL и риском шизофрении в русской популяции [12]. Для данной работы были выбраны пациенты и психически здоровые испытуемые, прошедшие когнитивное обследование.

Этические аспекты

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2024 гг., и одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (№ 98 от 11.09.2007).

Ethical aspects

All study participants signed an informed consent. This study complies with the Principles of the WMA Helsinki

Declaration of 1964 amended in 1975–2024. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of Mental Health Research Centre (No. 98/11.09.2007).

Все участники прошли когнитивное обследование.

Помимо когнитивного тестирования критериями включения пациентов были: образование не менее общего среднего (9 классов), психотические формы расстройств спектра шизофрении (F20, F23, F25 по МКБ-10), возраст от 16 до 60 лет. Критериями исключения были коморбидные диагнозы интеллектуальной недостаточности, обучение во вспомогательной школе, детский тип шизофрении (манифестация до 13 лет) и сведения о соматических или неврологических состояниях, существенно нарушающих интеллектуальные функции, а также отказ или неспособность выполнить половину и более когнитивных тестов. Всего в группу больных вошло 555 человек.

В контрольную группу психически здоровых включили 261 человека. В их семейном анамнезе не было родственников 1-й и 2-й степени родства, страдающих эндогенными психозами. К участникам контрольной группы применяли те же социально-демографические критерии включения и исключения, что и к пациентам.

Когнитивное обследование состояло из проб на оценку нейрокогнитивных функций и одной задачи на социальные когниции (распознавание эмоций по выражению лица). В данной работе использовали только нейрокогнитивные показатели, полученные с помощью следующих методик: семантическая вербальная беглость, обратное отсчитывание с переключением, упорядочивание цифровых рядов, тест слухоречевой памяти Рея, тест следования по маршруту (часть Б, TMT-B) и цветобуквенный тест Струпа. Они были стандартизированы с помощью среднего и стандартного отклонения группы здоровых того же возрастного диапазона и этнического происхождения ($n = 754$, средний возраст $27,20 \pm 9,12$; 40% мужчин), что и больные, и усреднены для получения интегрального когнитивного индекса (CgI).

Выраженность аутистических черт измеряли с помощью показателя PAUSS (*Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia Autism Severity Score*) [21]. Он был разработан для больных шизофренией и вычисляется с использованием оценок по Шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS). Для получения общего балла PAUSS суммируются пункты, отражающие трудности в социальных отношениях (пункты PANSS n1, n3 и n4), коммуникативные нарушения (n5 и n6) и ограниченные, повторяющиеся и стереотипные паттерны поведения (n7, o5 и o15). PAUSS был рассчитан для 434 пациентов, для которых имелись оценки PANSS. Для 335 пациентов были доступны показатели по Шкале социального и социально ориентированного функционирования (*Personal and Social Performance Scale, PSP*), оценивающей по 100-балльной системе общий уровень функционирования (чем выше, тем лучше) и по 6-балльной системе выраженность (чем выше, тем сильнее нарушения) нарушений в четырех областях:

Таблица 1. Клинико-демографические и генетические характеристики участников исследования
Table 1 Clinical, demographic, and genetic characteristics of participants

Показатель/Variable	Пациенты/Patients	Контроль/Controls
Возраст/age	31,74 ± 9,97	30,56 ± 9,61
% мужчин/males	47	38*
Генотипы/Genotypes 14-bp INDEL		
DelDel	187 (33,7%)	94 (36,0%)
InsDel	292 (52,6%)	132 (50,6%)
InsIns	76 (13,7%)	35 (13,4%)
Минорный аллель/Minor allele (Ins)	40%	39%
Когнитивный индекс/Cognitive Index (CgI)	-1,37 ± 0,86	-0,03 ± 0,62***
Аутистические черты/Autistic traits (PAUSS)	22,36 ± 7,82	–
PSP социально полезная деятельность/socially useful activities	3,30 ± 0,90	–
PSP отношения с близкими/personal and social relationships	3,11 ± 0,86	–
PSP самообслуживание/self-care	2,82 ± 1,01	–
PSP беспокоящее и агрессивное поведение/disturbing or aggressive behaviors	1,65 ± 0,93	–
PSP общий балл/total score	56,58 ± 14,56	–

Примечание: значимые различия * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Note: significant differences * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

социально полезная деятельность, включая учебу и работу (PSPsa); отношения с близкими и прочие социальные отношения (PSPpsr); самообслуживание (PSPsc); беспокоящее и агрессивное поведение (PSPdab).

Генотипирование было проведено ранее с использованием метода ПЦР, как подробно описано Коровайцевой Г.И. и соавт. [12].

Согласно критерию Шапиро–Уилка из изученных фенотипов (CgI, PAUSS, PSP) только CgI имел нормальное распределение. Однако, учитывая значительные размеры выборок, данные визуального анализа распределений и робастность ковариационного анализа (ANCOVA) к отклонению от нормальности распределения, для всех показателей использовали ANCOVA с полом, генотипом (гомозиготы Del/Del / носители аллеля Ins) и взаимодействием этих факторов в качестве независимых переменных и возрастом как ковариатой. Для CgI дополнительно включали фактор группы (больные/здоровые). При вычислении корреляций и сравнении групп для PAUSS и PSP применяли непараметрические тесты. Для оценки причинно-следственных отношений между изучаемыми признаками использовали построение модели путей методом моделирования структурными уравнениями (SEM). В связи с большим количеством пропущенных данных PSP для оценки параметров модели применяли метод максимального правдоподобия с полной информацией (*Full Information Maximum Likelihood*, FIML). Анализ проводили с помощью программы JASP [22].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-демографические характеристики участников представлены в табл. 1. У пациентов наблюдались существенное снижение когнитивных функций, умеренная выраженность аутистических черт (PAUSS < 30 баллов [21]) и заметные нарушения

(~3 балла) социального функционирования в трех из четырех областей. В группе больных CgI и PAUSS коррелировали с возрастом (CgI: $r = -0,22$; $p < 0,001$; PAUSS: $r = 0,15$; $p = 0,001$); женщины были старше мужчин (соответственно $33,26 \pm 10,07$ и $30,00 \pm 9,58$ года; $t = 3,89$; $p < 0,001$) и более когнитивно сохранны (CgI равен $-1,30 \pm 0,89$ и $-1,45 \pm 0,82$, соответственно; $t = 2,13$; $p = 0,034$), не отличаясь от мужчин по выраженности аутистических черт и социальному функционированию.

Частоты генотипов и минорного аллеля представлены в табл. 1. В контрольной группе они соответствовали равновесию Харди–Вайнберга (ХВР: $\chi^2 = 1,14$; $p > 0,05$). В группе пациентов наблюдалось отклонение от ХВР ($\chi^2 = 5,13$; $p < 0,05$). Дальнейший анализ показал, что отклонение в виде повышения числа гетерозигот имеет место у женщин ($\chi^2 = 7,37$; $p < 0,01$), но не у мужчин ($\chi^2 = 0,17$; $p > 0,05$). При этом группы больных и здоровых, а также пациентов-женщин и пациентов-мужчин значимо не различались между собой по частотам генотипов.

ANCOVA выявил тенденцию к ассоциации генотипа с CgI ($F = 3,09$; $p = 0,079$; $\eta^2_p = 0,004$), с более низкими оценками у гомозигот Del/Del; эффектов взаимодействия генотипа с другими факторами не обнаружено. Post-hoc анализ простых эффектов показал значимую связь генотипа с CgI у пациентов-мужчин ($F = 5,30$; $p = 0,022$): гомозиготы Del/Del демонстрировали снижение CgI относительно носителей аллеля Ins (рис. 1).

При этом оценка частных (с учетом возраста) корреляций Спирмена между фенотипами выявила связь CgI с PAUSS и PAUSS с PSPsc в общей группе, а также аналогичные тенденции в подгруппе мужчин (табл. 2).

Модель путей для проверки гипотезы о роли когнитивных и аутистических нарушений в опосредствовании

Таблица 2. Частные корреляции Спирмена между фенотипами
Table 2 Spearman's partial correlations between phenotypes

Признак/Variable	PSPt	PSPsc	PAUSS	CgI
PSP общий балл/total score (PSPt)		-0,61*** n = 335	-0,12# n = 230	-0,02 n = 335
PSP самообслуживание/self-care (PSPsc) ^a	-0,61*** n = 168		0,17* n = 230	-0,08 n = 335
Аутистические черты/Autistic traits (PAUSS)	-0,18# n = 91	0,19# n = 91		-0,18*** n = 434
Когнитивный индекс/Cognitive Index (CgI)	0,05 n = 168	-0,14# n = 91	-0,17* n = 168	

Примечания: ^a — из областей PSP представлено только самообслуживание, так как для него обнаружена тенденция к ассоциации с полиморфным маркером 14-бр INDEL. Все показатели областей PSP значимо коррелировали с общим баллом PSP. В нижней части таблицы (под диагональю) полу жирным представлены данные для пациентов-мужчин, в верхней — нормальным шрифтом — для всех пациентов. Значимость корреляций: # — $p < 0,10$; $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Notes: ^a — of the PSP domains, only PSP self-care is represented, as it tends to be related to the 14-bp INDEL polymorphism. All measures of PSP areas significantly correlated with PSP total score. At the bottom of the table, data for male patients are presented in bold, at the top — in normal font — for all patients. Significant correlations: # — $p < 0,10$; $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

связей между генотипом и социальным функционированием при шизофрении была построена с учетом выявленных ассоциаций и корреляций. Ввиду этого моделирование проводили только для группы пациентов-мужчин и оценивали роль CgI как посредника между генотипом и нарушением самообслуживания (PSPsc), в том числе через формирование аутистических черт (PAUSS) (рис. 3). Основные показатели соответствия модели эмпирическим данным в основном были приемлемыми или близкими к приемлемым: $\chi^2 = 6,35$; $p = 0,096$; *root mean square error of approximation* RMSEA = 0,066, $p = 0,282$; *standardized root mean square residual* SRMR = 0,044; *comparative fit index* CFI = 0,827; *goodness-of-fit index* GFI = 0,998. Оба непрямого эффекта генотипа на самообслуживание (через CgI и через CgI и PAUSS) оказались незначимыми ($p = 0,559$ и $p = 0,217$).

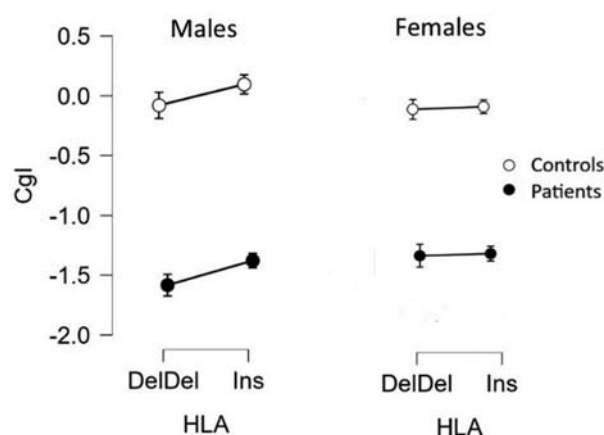


Рис. 1. Средние значения когнитивного индекса (CgI) в зависимости от генотипа *HLA-G* и пола в группах больных шизофренией и здоровых

Примечание: вертикальными линиями показана стандартная ошибка.

Fig. 1. Means of the cognitive index (CgI) depending on *HLA-G* genotype and sex in schizophrenia patients and controls

Note: vertical lines designate standard error.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование выявило номинально значимую ассоциацию генотипа Del/Del гена *HLA-G* со снижением когнитивного функционирования у мужчин, страдающих шизофренией. Полиморфизм 14-бр INDEL не был связан с выраженностью аутистических черт больных. Когнитивный дефицит и аутистические черты не были посредниками связи между 14-бр INDEL и социальным функционированием.

Пол-специфичные эффекты были ожидаемы, поскольку они были обнаружены ранее как на уровне генетических ассоциаций *HLA-G* с риском развития и клиническими особенностями шизофрении [10, 12, 13], так и на уровне корреляций концентрации *HLA-G* с проявлениями заболевания [23]. Возможно, пол-специфичные эффекты объясняются исходной

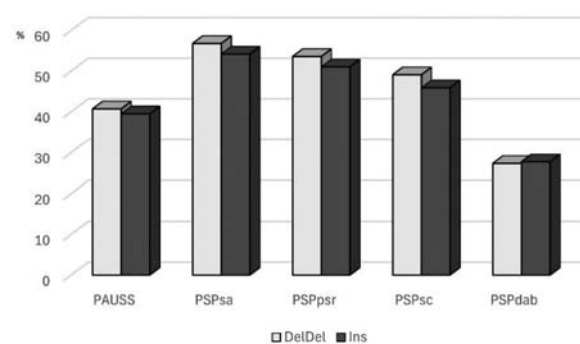


Рис. 2. Выраженность аутистических черт (PAUSS) и нарушений социального функционирования (PSP) в зависимости от генотипа *HLA-G* в группе больных шизофренией

Примечание: выраженность нарушений представлена в виде % от максимально возможного балла.

Fig. 2 Severity of autistic traits (PAUSS) and impairments of social functioning (PSP) depending on *HLA-G* genotype in schizophrenia patients

Note: PAUSS and PSP scores are presented as percents of the maximum possible scores.

разницей в экспрессии HLA-G в пренатальный период: показано, что экспрессия HLA-G повышена в образцах трофобласта от доношенной беременности с плодом мужского пола по сравнению с женским [24]. Следует также отметить, что HLA-G экспрессируется в некоторых тканях взрослого человека [6, 7], и данные указывают на влияние половых гормонов на концентрацию растворимой формы HLA-G [24].

Помимо половых различий мы, на основании предшествовавших исследований, ожидали обнаружить ассоциации генотипа Del/Del с худшими фенотипическими показателями больных. Эта гипотеза подтвердилась только для когнитивного дефицита. Связь между изученным генетическим маркером и когнитивным дефицитом оказалась специфичной, хотя в соответствии с данными исследования [22] показатели когнитивного дефицита, аутистических черт и психосоциального функционирования, по крайней мере, в области самообслуживания, коррелировали между собой. При этом отрицательное влияние «высокоактивных» Del-аллелей на когниции трудно объяснить механистически ввиду наличия у HLA-G нескольких функций в обеспечении взаимодействия между матерью и плодом [6], а также разнонаправленности корреляций между генотипами в сайте 14-bp INDEL и свойствами HLA-G, в основе которых, по-видимому, лежит связь генетического маркера как с регуляцией экспрессии гена, так и с альтернативным сплайсингом [9]. Кроме того, интерпретацию затрудняет отсутствие оценки потенциального вклада средовых рисков в выявленную ассоциацию [12, 13] и отсутствие надежных сведений о последствиях 14-bp INDEL и сцепленных с ним полиморфных локусов для структуры мозга [25, 26].

Результаты исследования следует рассматривать в свете его ограничений. К ним относится, во-первых, размер выборки. Он был недостаточным для включения

в анализ средовых факторов, особенно при разделении участников по полу. Кроме того, небольшой размер подвыборки с данными PSP привел к исчезновению показанной ранее значимости различий между лицами с разными генотипами [14]. Следует упомянуть и о различиях по половому составу между выборками пациентов и контрольной группы, хотя влияние данного фактора на полученные результаты представляется маловероятным, поскольку он контролировался статистически, а группа пациентов была сбалансирована по полу. Еще одним возможным ограничением является отклонение частот генотипов от ХБР в группе пациентов-женщин. Интересно отметить, что накопление гетерозигот Ins/Del среди женщин, больных шизофренией, обнаружено ранее А. Rajasekaran и соавт. [26]. Причем эти авторы нашли у гетерозиготных пациентов снижение объема правого гиппокампа и правой парагиппокампальной извилины. Учитывая это, особенности пациентов-женщин с генотипом Ins/Del заслуживают самостоятельного исследования. Следует также обратить внимание на ограничения показателя выраженности аутистических черт PAUSS ввиду его тесного пересечения с негативными симптомами и нарушением мышления. Наконец, на данную работу распространяются ограничения всех анализов ассоциаций с помощью генов-кандидатов, включающих один или небольшое число полиморфных маркеров, так как каждый общий полиморфизм объясняет лишь небольшой процент дисперсии фенотипических характеристик.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом результаты свидетельствуют о том, что генотип в сайте rs371194629 гена *HLA-G* связан с когнитивным функционированием у мужчин, больных шизофренией. Однако когнитивный дефицит, по-видимому, не является медиатором связи между полиморфным локусом rs371194629 и социальным функционированием пациентов. Результаты согласуются с данными предыдущих исследований, указывающих на зависимость ассоциаций rs371194629 с проявлениями шизофрении от пола, что должно быть учтено в будущих исследованиях.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Carril Pardo C, Oyarce Merino K, Vera-Montecinos A. Neuroinflammatory Loop in Schizophrenia, Is There a Relationship with Symptoms or Cognition Decline? *Int J Mol Sci.* 2025;26(1):310. doi: 10.3390/ijms26010310
2. Debnath M, Cannon DM, Venkatasubramanian G. Variation in the major histocompatibility complex [MHC] gene family in schizophrenia: associations and functional implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013;42:49–62.doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.07.009
3. Малашенкова ИК, Крынский СА, Огурцов ДП, Мамошина МВ, Захарова НВ, Ушаков ВЛ, Величковский БМ,

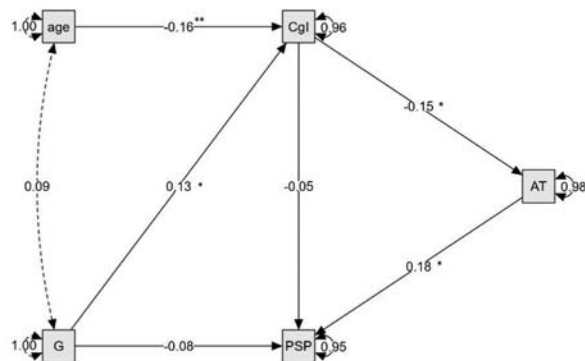


Рис. 3. Модель путей

Примечания: представлены стандартизированные коэффициенты путей. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$. Сокращения: G — генотип в сайте 14-bp INDEL *HLA-G*; CgI — когнитивный индекс; AT — аутистические черты (PAUSS); PSP — выраженность нарушений самообслуживания по шкале PSP.

Fig. 3 Path model

Notes: the standardized pathway coefficients are presented. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$. Abbreviations: G — genotype at the 14-bp INDEL *HLA-G* site; CgI, cognitive index; AT — autistic traits (PAUSS); PSP — PSP self-care impairment.

- Дидковский НА. Роль иммунной системы в патогенезе шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(12):72–80. doi: 10.17116/jnevro201811812172
- Malashenkova IK, Krynskiy SA, Ogurtsov DP, Mamoshina MV, Zakharova NV, Ushakov VL, Velichkovsky BM, Didkovsky NA. A role of the immune system in the pathogenesis of schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(12):72–80. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201811812172
4. Ermakov E, Mednova I, Boiko A, Ivanova S. Neuroinflammation in Schizophrenia: An Overview of Evidence and Implications for Pathophysiology. *J Integr Neurosci*. 2025;24(7):27636. doi: 10.31083/JIN27636
 5. Debnath M, Venkatasubramanian G, Berk M. Fetal programming of schizophrenia: select mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;49:90–104. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.12.003
 6. Xu X, Zhou Y, Wei H. Roles of HLA-G in the Maternal-Fetal Immune Microenvironment. *Front Immunol*. 2020;11:592010. doi: 10.3389/fimmu.2020.592010
 7. Баклейчева МО, Беспалова ОН, Иващенко ТЭ. Роль гена *HLA-G* и его экспрессии в генезе привычного невынашивания беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2022;71(1):101–108. doi: 10.17816/JOWD76384
 - Bakleycheva MO, Bepalova ON, Ivashchenko TE. The role of the *HLA-G* gene and its expression in the genesis of recurrent miscarriage. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2022;71(1):101–108. (In Russ.). doi: 10.17816/JOWD76384
 8. Castelli EC, de Almeida BS, Muniz YCN, Silva NSB, Passos MRS, Souza AS, Page AE, Dyble M, Smith D, Aguilera G, Bertranpetit J, Migliano AB, Duarte YAO, Scliar MO, Wang J, Passos-Bueno MR, Naslavsky MS, Zatz M, Mendes-Junior CT, Donadi EA. HLA-G genetic diversity and evolutive aspects in worldwide populations. *Sci Rep*. 2021;11(1):23070. doi: 10.1038/s41598-021-02106-4
 9. Arumugam T, Adimulam T, Gokul A, Ramsuran V. Variation within the non-coding genome influences genetic and epigenetic regulation of the human leukocyte antigen genes. *Front Immunol*. 2024;15:1422834. doi: 10.3389/fimmu.2024.1422834
 10. Rajasekaran A, Shivakumar V, Kalmady SV, Narayanaswamy JC, Subbana M, Venugopal D, Amaresha AC, Venkatasubramanian G, Berk M, Debnath M. The impact of *HLA-G* 3' UTR variants and *sHLA-G* on risk and clinical correlates of schizophrenia. *Hum Immunol*. 2016;77(12):1166–1171. doi: 10.1016/j.humimm.2016.08.013
 11. Bordbar M, Saadat M. Association between 15 insertion/deletion genetic polymorphisms and risk of schizophrenia using pooled samples. *EXCLI J*. 2023;22:310–314. doi: 10.17179/excli2022-5734
 12. Коровайцева ГИ, Габаева МВ, Олейчик ИВ, Голимбет ВЕ. Влияние полиморфизма *indel* лейкоцитарного антигена человека G (*HLA-G*) и сезона рождения на риск развития шизофрении и ее клинические особенности. *Генетика*. 2021;57(2):223–228. doi: 10.31857/S0016675821020065
 - Korovaitseva GI, Gabaeva MV, Oleichik IV, Golimbet VE. The Effect of *INDEL* Polymorphism of the Human Leukocyte Antigen G (*HLA-G*) and the Season of Birth on the Risk of Schizophrenia and Its Clinical Features. *Russ J Genet*. 2021;57(2):221–226. (In Russ.). doi: 10.1134/S102279542102006X
 13. Коровайцева ГИ, Габаева МВ, Юнилайнен ОА, Голимбет ВЕ. Эффект взаимодействия лейкоцитарного антигена G человека (*HLA-G*) и преждевременных родов на клинические особенности шизофрении. *Медицинская генетика*. 2020;19(4):15–16. doi: 10.25557/2073-7998.2020.04.15-16
 - Korovaitseva GI, Gabaeva MV, Yunilainen OA, Golimbet VE. The effect of the interaction of human leukocyte antigen G (*HLA-G*) and preterm birth on clinical features of schizophrenia. *Medical genetics*. 2020;19(4):15–16. (In Russ.). doi: 10.25557/2073-7998.2020.04.15-16
 14. Коровайцева ГИ, Олейчик ИВ, Голимбет ВЕ. Исследование связи полиморфизма лейкоцитарного антигена человека G (*HLA-G*) и социального функционирования больных шизофренией. *Генетика*. 2022;58(3):355–361. doi: 10.31857/S0016675822030079
 - Korovaitseva GI, Oleichik IV, Golimbet VE. Investigation of the Relationship between Polymorphism of Human Leukocyte Antigen G (*HLA-G*) and Social Functioning of Patients with Schizophrenia. *Russ J Genet*. 2022;58(3):353–358. (In Russ.). doi: 10.1134/S1022795422030073
 15. Bora E. Neurodevelopmental origin of cognitive impairment in schizophrenia. *Psychol Med*. 2015;45(1):1–9. doi: 10.1017/S0033291714001263
 16. Morozova A, Zorkina Y, Abramova O, Pavlova O, Pavlov K, Soloveva K, Volkova M, Alekseeva P, Andryshchenko A, Kostyuk G, Gurina O, Chekhonin V. Neurobiological Highlights of Cognitive Impairment in Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1217. doi: 10.3390/ijms23031217
 17. Suprunowicz M, Zwierz M, Konarzewska B, Waszkiewicz N. Autistic Traits in Schizophrenia: Immune Mechanisms and Inflammatory Biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2025;26(14):6619. doi: 10.3390/ijms26146619
 18. Wada A, Yamada R, Yamada Y, Sumiyoshi C, Hashimoto R, Matsumoto J, Kikuchi A, Kubota R, Matsui M, Nakachi K, Fujimaki C, Adachi L, Stickley A, Yoshimura N, Sumiyoshi T. Autistic trait severity in early schizophrenia: Role in subjective quality of life and social functioning. *Schizophr Res*. 2025;275:131–136. doi: 10.1016/j.schres.2024.12.003
 19. Tamouza R, Krishnamoorthy R, Leboyer M. Understanding the genetic contribution of the human leukocyte antigen system to common major psychiatric disorders in a world pandemic context. *Brain*

- Behav Immun.* 2021;91:731–739. doi: 10.1016/j.bbi.2020.09.033
20. Ziliotto M, Kulmann-Leal B, Kaminski VL, Nunes GT, Riesgo RDS, Roman T, Schuch JB, Chies JAB. HLA-G*14 bp indel variant in autism spectrum disorder in a population from southern Brazil. *J Neuroimmunol.* 2023;383:578194. doi: 10.1016/j.jneuroim.2023.578194
 21. Nibbio G, Barlati S, Calzavara-Pinton I, Necchini N, Invernizzi E, Dell'Ovo D, Lisoni J, Deste G, Vita A. Assessment and correlates of autistic symptoms in Schizophrenia Spectrum Disorders measured with the PANSS Autism Severity Score: A systematic review. *Front Psychiatry.* 2022;13:934005. doi: 10.3389/fpsyt.2022.934005
 22. JASP Team (2025). JASP (Version 0.95.3) [Computer software]. <https://jasp-stats.org/>
 23. Rajasekaran A, Shivakumar V, Kalmady SV, Narayanaswamy JC, Venugopal D, Amaresha AC, Venkatasubramanian G, Debnath M. Soluble human leukocyte antigen (sHLA)-G levels may predict early onset of schizophrenia in male patients. *Tissue Antigens.* 2015;86(1):36–7. doi: 10.1111/tan.12589
 24. Papuchova H, Kshirsagar S, Xu L, Bougleux Gomes HA, Li Q, Iyer V, Norwitz ER, Strominger JL, Tilburgs T. Three types of HLA-G + extravillous trophoblasts that have distinct immune regulatory properties. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(27):15772–15777. doi: 10.1073/pnas.2000484117
 25. Zhang L, Yang C, Zhang W, Lui S, Bishop JR. Human leukocyte antigen (HLA) class I and II genetic relationships with brain imaging measures: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2025;128:336–351. doi: 10.1016/j.bbi.2025.04.011
 26. Rajasekaran A, Shivakumar V, Venugopal D, Kalmady SV, Amaresha AC, Agarwal M, Narayanaswamy JC, Venkatasubramanian G, Debnath M. Association of HLA-G 14bp INS/DEL Polymorphism with brain morphology in Schizophrenia. *Mol Cytogenet.* 2014;7(1):43. doi: 10.1186/1755-8166-7-S1-P43

Сведения об авторах

Маргарита Валентиновна Алфимова, доктор психологических наук, главный научный сотрудник, лаборатория клинической генетики, Институт биологической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

m.alfimova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0155-8412>

Галина Ивановна Коровайцева, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория клинической генетики, Институт биологической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

korovaitseva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7653-4242>

Василий Глебович Каледа, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом юношеской психиатрии, заместитель директора Центра по научно-организационной деятельности, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

kaleda-vg@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>

Вера Евгеньевна Голимбет, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией клинической генетики, Институт биологической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

golimbet@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9960-7114>

Information about authors

Margarita V. Alfimova, Dr. Sci. (Psychol.), Chief Researcher, Laboratory of Clinical Genetics, Institute of Biological Psychiatry, Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

m.alfimova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0155-8412>

Galina I. Korovaitseva, Cand. Sci. (Biol), Leading Researcher, Laboratory of Clinical Genetics, Institute of Biological Psychiatry, Mental Health Research Center, Moscow, Russia

korovaitseva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7653-4242>

Vasily G. Kaleda, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Youth Psychiatry, Deputy Director for Scientific and Organizational Activities, Mental Health Research Center, Moscow, Russia

kaleda-vg@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>

Vera E. Golimbet, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of the Laboratory of Clinical Genetics, Institute of Biological Psychiatry, Mental Health Research Center, Moscow, Russia

golimbet@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9960-7114>

Вклад авторов

Алфимова М.В. — методология, формальный анализ, проведение исследования, создание черновика рукописи и его редактирование;

Коровайцева Г.И. — проведение исследования, редактирование рукописи;

Каледа В.Г. — концептуализация, ресурсы, проведение исследования, редактирование рукописи;

Голимбет В.Е. — концептуализация, ресурсы, администрирование проекта, редактирование рукописи.

Authors contribution

Margarita V. Alfimova — methodology, formal analysis, investigation, writing — original draft;

Galina I. Korovaitseva — investigation, writing — review and editing;

Vasiliy G. Kaleda — conceptualization, resource, investigation, writing — review and editing;

Vera E. Golimbet — conceptualization, resource, project administration, writing — review and editing.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.

Дата поступления 27.11.2025
Received 27.11.2025

Дата рецензирования 24.01.2026
Revised 24.01.2026

Дата принятия к публикации 27.01.2026
Accepted for publication 27.01.2026