

ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗИ ПОЛИМОРФИЗМА ЛЕЙКОЦИТАРНОГО АНТИГЕНА ЧЕЛОВЕКА G (*HLA-G*) И СОЦИАЛЬНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

© 2022 г. Г. И. Коровайцева¹, *, И. В. Олейчик¹, В. Е. Голимбет¹, **

¹Научный центр психического здоровья, Москва, 115522 Россия

*e-mail: korovaitseva@mail.ru

**e-mail: golimbet@mail.ru

Поступила в редакцию 28.06.2021 г.

После доработки 08.09.2021 г.

Принята к публикации 15.09.2021 г.

Нарушения социального функционирования являются наиболее устойчивыми последствиями шизофрении и являются важным фактором, влияющим на прогноз психических расстройств. Учитывая роль *HLA-G* в модулировании иммунологических отношений между матерью и плодом и, как следствие, его роль в развитии головного мозга эмбриона, мы изучали влияние INDEL-полиморфизма гена *HLA-G* на социальное функционирование больных шизофренией. Анализ проводили на выборке, включающей в себя 812 человек с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра. Обнаружено, что у носителей генотипа *D/D* происходит снижение уровня социального функционирования во всех областях, что повышает риск неблагоприятного функционального исхода.

Ключевые слова: полиморфизм INDEL, ген *HLA-G*, шизофрения, социальное функционирование, шкала PSP.

DOI: 10.31857/S0016675822030079

Шизофрения является тяжелым психическим заболеванием, социальная значимость которого во многом определяется ранней инвалидизацией больных. В результате заболевания шизофренией возникают серьезные нарушения различных сфер, определяющих функциональный исход. Нарушения социального функционирования являются наиболее устойчивыми последствиями шизофрении и являются важным фактором, влияющим на прогноз психических расстройств и определяющим особенности комплексной терапии [1–3]. В связи с этим возникает необходимость изучения различных аспектов нарушения социального функционирования. Кроме того, важен поиск факторов, которые могут оказывать влияние на социальное функционирование больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра, в том числе биологических.

Одним из механизмов, который может лежать в основе развития шизофрении, считают сложные взаимодействия иммунных нарушений и головного мозга [4–6]. Антиген G лейкоцитов человека (*HLA-G*) является единственным антигеном *HLA*, который экспрессируется на клетках цитотрофобласта плаценты. Он модулирует иммунологические отношения между матерью и плодом и, как следствие, играет важную роль в эмбриональ-

ном развитии, в частности в развитии головного мозга эмбриона [7]. Изменение экспрессии белка *HLA-G* может привести не только к различным осложнениям беременности, но и к иммунопатологиям, которые, как считается, создают риск развития шизофрении [8, 9]. INDEL-полиморфизм гена *HLA-G* (вставка/удаление 14 пн в экзоне 8 в 3'-нетранслируемой области) имеет важное значение в регуляции экспрессии гена *HLA-G* [10–13]. Исследования выявили его роль в развитии патологий, связанных с экспрессией белка *HLA-G*, в том числе и психических расстройств [8, 14, 15].

В работе, проведенной нами ранее, мы показали влияние генотипа *D/D* локуса INDEL на риск развития шизофрении в зависимости от пола и сезона рождения. Было обнаружено, что у мужчин, носителей генотипа *D/D*, родившихся летом, риск развития шизофрении увеличивается в два раза [16].

Цель данного исследования – изучение особенностей функционирования больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра в зависимости от пола, возраста начала клинических проявлений и возраста манифестации заболевания, а также влияние INDEL-полиморфизма гена *HLA-G* на уровень социального функционирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 812 человек с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра (рубрики F20, F21, F23 и F25 по МКБ-10). Их средний возраст составлял 36.2 ± 11.9 лет, средний возраст к началу заболевания — 21.4 ± 9.2 лет. Из 812 человек 395 — женщины и 417 — мужчины. Более 95% в группе — этнические русские.

Социальную эффективность больных оценивали с помощью шкалы личностного и социального функционирования PSP (Personal and Social Performance scale). Шкала PSP оценивает четыре области функционирования по 6-балльной шкале: 1) социально полезная деятельность (включая работу и учебу); 2) отношения с близкими и прочие социальные отношения; 3) способность к самообслуживанию; 4) беспокоящее и агрессивное поведение. Затем определяют общий балл PSP по 100-балльной шкале. При оценке степени затрудненности в социальном функционировании выбирают соответствующий интервал шкалы, учитывая баллы, выставленные на первом этапе оценки. Более высокие оценки по 100-балльной шкале характеризуют более высокий уровень личностного и социального функционирования. Напротив, чем выше балльная оценка по субшкалам, тем тяжелее нарушения личностного и социального функционирования в этих областях.

В нашем исследовании мы оценивали изменения показателей по четырем специализированным подшкалам, а также значение общего балла PSP.

Геномную ДНК выделяли методом фенол/хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфного локуса INDEL гена *HLA-G* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), выполненной по стандартной процедуре с небольшими модификациями на амплификаторе C1000 Touch (Bio-Rad). Использовали олигонуклеотидные праймеры: прямой 5'-TCA CCC CTC ACT GTG ACT GA-3' и обратный 5'-AGG AAA GGT GAT TGG GGA AG-3'. Полученные ПЦР-фрагменты разделяли в 10%-ном полиакриламидном геле. Размер ПЦР-фрагмента, содержащего вставку 14 пн (аллель *I*), составлял 219 пн, фрагмента без вставки (аллель *D*) — 205 пн.

При анализе данных соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга оценивали с помощью критерия χ^2 . Так как данные не подчинялись нормальному распределению, оценку различий проводили с помощью критерия Краскела–Уоллиса для множественных сравнений. Для парных сравнений использовали *U*-критерий Манна–Уитни. Критический уровень значимости принимали с учетом количества попарных сравнений. Для оценки значимости различий в распределении аллелей и генотипов полиморфного локуса в изучаемых подгруппах

использовали критерий χ^2 Пирсона. Риск наступления того или иного функционального исхода в области личностного и социального функционирования в зависимости от генотипа определяли с помощью показателя отношение шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). При определении χ^2 и ОШ за порог статистической значимости был принят стандартный уровень $p = 0.05$. Для изучения связи общих балльных значений PSP с количественными признаками, использовали линейный регрессионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень социального функционирования в группах мужчин и женщин не отличался. Средние значения общих баллов PSP и баллов по отдельным субшкалам достоверных различий не имели.

В изучаемой выборке генотипы INDEL *HLA-G* распределялись следующим образом: *D/D* — 295 (36%), *D/I* — 406 (50%), *I/I* — 111 (14%). Распределение частот генотипов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($\chi^2 = 2.4, p = 0.14$). Частоты аллелей и генотипов у женщин и мужчин значимо не отличались.

Были выделены группы носителей отдельных генотипов и сопоставлены по выраженности нарушений личностного и социального функционирования. При сравнении групп по среднему значению общих баллов шкалы PSP с помощью критерия Краскела–Уоллиса был выявлен значимый эффект генотипа *HLA-G* на уровень социального функционирования ($H = 10.83, df = 2, p = 0.0044$). Учитывая проведение трех попарных сравнений при помощи *U*-критерия Манна–Уитни критический уровень значимости считали равным 0.017. При попарном сравнении групп выявлены существенные отличия у пациентов с генотипом *D/D* по сравнению с носителями других генотипов (табл. 1). Отмечено значимое уменьшение среднего значения общего балла PSP у носителей *D/D*.

Результаты оценки социального функционирования в отдельных областях у пациентов носителей различных генотипов представлены в табл. 2. Для каждой из субшкал PSP отмечено повышение среднего значения баллов (ухудшение социального функционирования) у носителей генотипа *D/D* по сравнению с носителями генотипов *I/D* и *I/I*. Однако дальнейший анализ с использованием *U*-критерия Манна–Уитни выявил, что это увеличение достоверно только при сравнении групп *D/D* и *I/I*. Значимые различия приведены в табл. 2.

Чтобы оценить эффект генотипа на функциональный исход, по каждой изучаемой субшкале PSP выборка больных была разделена на две группы, в зависимости от выраженности нарушений.

Таблица 1. Общий уровень социального функционирования в группах носителей различных генотипов INDEL гена *HLA-G*

Генотип	<i>I/I</i>	<i>I/D</i>	<i>D/D</i>	Критерий Краскела–Уоллиса
Среднее общего балла PSP, стандартное отклонение	57.96 ± 11.8	55.91 ± 14.0	53.24 ± 13.8	$H = 10.83$ $p = 0.0044$
Различия между группами (<i>U</i> -критерий Манна–Уитни)				
<i>I/I</i>		$U = 21221.5$ $p = 0.35$	$U = 13441$ $p = 0.0053$	
<i>I/D</i>			$U = 52706$ $p = 0.0066$	

Таблица 2. Уровень социального функционирования в отдельных областях у носителей различных генотипов INDEL гена *HLA-G*

Субшкалы PSP	Среднее значение баллов PSP у носителей различных генотипов, стандартное отклонение			Сравнение групп <i>D/D</i> и <i>I/I</i> (<i>U</i> -критерий Манна–Уитни)
	<i>I/I</i>	<i>I/D</i>	<i>D/D</i>	
Социально полезная деятельность	3.19 ± 0.96	3.22 ± 0.99	3.4 ± 0.90	$U = 14404$ $p = 0.007$
Отношения с близкими и прочие социальные отношения	2.86 ± 0.95	2.95 ± 0.93	3.12 ± 0.94	$U = 13977.5$ $p = 0.016$
Самообслуживание и уход за собой	2.52 ± 0.99	2.54 ± 1.11	2.85 ± 1.08	$U = 13745.5$ $p = 0.0091$
Беспокоящее и агрессивное поведение	1.67 ± 0.77	1.85 ± 0.96	2.08 ± 1.1	$U = 13875.5$ $p = 0.012$

Группа с относительно благоприятным функциональным исходом включала пациентов с 1–2 баллами (отсутствие нарушений социального функционирования или слабые нарушения). Группа с относительно неблагоприятным функциональным исходом включала больных с заметными, значительными, сильными и очень сильными нарушениями по шкале PSP – то есть с 3–6 баллами. Возможно, с точки зрения логики исследования, следовало выделить в отдельную группу пациентов с 5–6 баллами, но размер этой группы был небольшим, и по некоторым субшкалам PSP частота редкого аллеля *I* в этой группе равнялась нулю. Поэтому, чтобы избежать искажения результатов, мы объединили группы с 3–4 и 5–6 баллами.

В табл. 3 представлены значения частот генотипов *HLA-G* в группах с различным функциональным исходом по отдельным областям PSP. В результате анализа обнаружено достоверное увеличение частоты генотипа *D/D* в группе с относительно неблагоприятным функциональным исходом для всех областей социального функционирования. В качестве количественной меры эффекта при сравнении данных, нами использовался показатель отношения шансов (ОШ). Полученные значения

ОШ указывают на то, что наличие генотипа *D/D* повышает вероятность относительно неблагоприятных функциональных исходов.

Анализ распределения частот аллелей показал достоверное увеличение частоты аллеля *D* в группе пациентов с относительно неблагоприятным функциональным исходом по всем субшкалам PSP (табл. 3).

Чтобы исследовать эффект взаимодействия генотипа *HLA-G* и возраста начала клинических проявлений, а также генотипа и возраста манифестации заболевания на общий уровень социального функционирования, проводили линейный регрессионный анализ в группах носителей различных генотипов. Влияние возраста начала и манифестации заболевания на общую балльную оценку по шкале PSP не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Психосоциальная дисфункция является одной из основных черт шизофрении, часто приводящей к ухудшению качества жизни [1–3]. Ряд авторов указывает на то, что при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра нару-

Таблица 3. Распределение частот аллелей и генотипов INDEL гена *HLA-G* в группах с различным функциональным исходом в отдельных областях социального функционирования

Функциональный исход	Генотипы, аллели	Субшкалы PSP			
		социально полезная деятельность	отношения с близкими и прочие социальные отношения	самообслуживание и уход за собой	беспокоящее и агрессивное поведение
Относительно благоприятный функциональный исход	<i>I/I</i>	30 (0.17)	39 (0.17)	47 (0.13)	95 (0.16)
	<i>I/D</i>	96 (0.55)	115 (0.52)	196 (0.57)	305 (0.50)
	<i>D/D</i>	47 (0.27)	68 (0.31)	100 (0.29)	206 (0.34)
	<i>I</i>	156 (0.45)	193 (0.43)	290 (0.42)	495 (0.41)
	<i>D</i>	190 (0.55)	251 (0.57)	396 (0.58)	717 (0.59)
Относительно неблагоприятный функциональный исход	<i>I/I</i>	81 (0.13)	72 (0.12)	64 (0.14)	16 (0.1)
	<i>I/D</i>	310 (0.49)	291 (0.49)	210 (0.45)	101 (0.49)
	<i>D/D</i>	248 (0.39)*	227 (0.38)*	195 (0.42)*	89 (0.43)*
	<i>I</i>	472 (0.37)	435 (0.37)	338 (0.36)	133 (0.32)
	<i>D</i>	806 (0.63)*	745 (0.63)*	600 (0.64)*	279 (0.68)*
Различия для генотипа <i>D/D</i> , χ^2 , <i>p</i> , ОШ (95% ДИ)	<i>D/D</i>	$\chi^2 = 7.98$ $p = 0.0047$ ОШ = 1.700 (1.174–2.464)	$\chi^2 = 4.29$ $p = 0.038$ ОШ = 1.416 (1.018–1.97)	$\chi^2 = 13.22$ $p = 0.0003$ ОШ = 1.729 (1.286–2.326)	$\chi^2 = 5.64$ $p = 0.017$ ОШ = 1.477 (1.069–2.04)
Различия для аллеля <i>D</i> , χ^2 , <i>p</i>	<i>D</i>	$\chi^2 = 7.63$ $p = 0.0047$	$\chi^2 = 5.93$ $p = 0.015$	$\chi^2 = 6.51$ $p = 0.011$	$\chi^2 = 9.5$ $p = 0.002$

Примечание. Для каждой субшкалы PSP приведено количество человек с определенным генотипом, в скобках указана частота генотипа; для анализа использовали критерий χ^2 Пирсона; * – достоверные различия частот ($p < 0.05$); ОШ – отношение шансов; ДИ – 95% доверительный интервал.

шение личностного и социального функционирования часто происходит уже на ранних стадиях болезни, или даже проявляются в периоде, предшествующем наступлению расстройства [17–19]. Это рассматривают как основание считать социальную дисфункцию социальным маркером психопатологии [20]. Показатели социального функционирования на сегодняшний день все чаще рассматриваются в качестве диагностических критериев наряду с клиническими данными. Учет психологических и социальных аспектов жизни пациента вместе с клиническими особенностями заболевания делает подход к лечению и адаптации больных шизофренией в большей степени персонализированным.

В данной работе мы исследовали как самостоятельный эффект полиморфизма INDEL на уровень социального функционирования больных, так и его взаимодействие с некоторыми факторами, характеризующими клинические особенности течения шизофрении. Научные исследования, направленные на изучение связи генетического полиморфизма с нарушениями социальных функций, ведутся в настоящее время не достаточно активно.

Значительная их часть связана с полиморфными вариантами в генах окситоцина (*OXT*) и рецептора окситоцина (*OXTR*) [21, 22]. Так в обзоре C.F. Bartholomeusz с соавт. [21] рассматривается модель, согласно которой полиморфные варианты *OXTR* и, в меньшей степени, варианты *OXT* могут потенциально влиять на социальное поведение. Однако авторы отмечают, что большинство исследований было проведено на выборках здоровых людей, и для подтверждения модели необходимо расширить исследования в этой области, включая в анализ когорты больных с психозами. В российской популяции проводили исследования, направленные на изучение особенности социальных функций больных шизофренией в зависимости от аллеля полиморфного локуса *MTHFR677C>T* [23].

В настоящей работе мы выявили определенные закономерности изменения социального функционирования больных шизофренией в зависимости от генотипа INDEL гена *HLA-G*. У носителей генотипа *D/D*, связанного с увеличением экспрессии гена [10–13], наблюдали ухудшение функционирования во всех областях: социально полезная деятельность, отношения с близкими и

прочие социальные отношения, способность к самообслуживанию, беспокоящее и агрессивное поведение. Анализ распределения генотипов изучаемого полиморфизма в группах с различным функциональным исходом также показал значимость генотипа *D/D*. В группе с относительно неблагоприятным функциональным исходом частота *D/D* была достоверно выше по всем субшкалам PSP. Значения показателя ОШ указывают на то, что у носителей генотипа *D/D* вероятность развития неблагоприятного исхода увеличивается. Нельзя не отметить, что это увеличение незначительно, что свидетельствует об отсутствии независимого и самостоятельного эффекта изучаемого признака на ухудшение социального функционирования. Однако это вполне естественно, так как на уровень социального функционирования у больных шизофренией влияет множество факторов, как клинических, так и биологических. И вполне возможно, что каждый из них в отдельности обладает небольшим эффектом и вносит свой больший или меньший вклад в риск развития относительно неблагоприятного исхода в области личностного и социального функционирования. Поиск таких детерминант и их дальнейшее изучение является, на наш взгляд, актуальным.

В качестве факторов, которые могли взаимодействовать с изучаемым полиморфизмом и приводить к нарушениям социальных функций, мы изучали возраст начала проявления клинических симптомов и возраст проявления выраженной симптоматики. Нами показано, что на тяжесть нарушений в сфере социального функционирования у больных шизофренией, носителей различных генотипов INDEL, ни возраст начала клинических проявлений, ни возраст манифестации заболевания не влияют.

В последнее время появились данные, свидетельствующие о том, что некоторые гены, связанные с риском развития шизофрении, оказывают влияние на развитие головного мозга эмбриона через плаценту в пренатальный период [24]. Кроме того, показано, что материнская иммунная активация во время беременности может являться фактором риска развития расстройств нервной системы эмбриона и предрасполагать к дальнейшему развитию психопатологии [4, 5, 25]. Являясь иммуносупрессором, HLA-G регулирует эффективность иммунного ответа матери, а увеличение экспрессии гена *HLA-G* приводит к снижению иммунного ответа. Нарушение иммунного баланса между плодом и матерью может способствовать развитию нарушений нервной системы плода и в дальнейшем — психопатологий у потомства. Учитывая роль HLA-G в модулировании иммунологических отношений между матерью и плодом и, как следствие, его роль в развитии головного мозга эмбриона, можно предположить, что

изменение экспрессии гена *HLA-G* способно приводить не только к развитию шизофрении [8, 16, 26], но и влиять на социальное функционирование больных. S. Tolomeo с соавт. в обзоре [22] подчеркивают, что путь от генетического полиморфизма до особенностей социального поведения очень труден для понимания. И сложность эта определяется тем, что связь между полиморфными вариантами гена и социальным поведением, скорее всего, опосредована изменениями различных структур головного мозга. Полученные нами результаты согласуются с этими предположениями, принимая во внимание данные о том, что полиморфизм локуса INDEL гена *HLA-G* оказывает воздействие на некоторые морфологические характеристики головного мозга у больных шизофренией [26].

Таким образом, в настоящей работе впервые была изучена связь полиморфизма INDEL гена *HLA-G* с тяжестью нарушений в области социального функционирования больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра. Мы обнаружили, что у носителей генотипа *D/D*, связанного с увеличением экспрессии гена, происходит снижение уровня социального функционирования больных во всех областях и повышается риск неблагоприятного функционального исхода.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. И ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Brissos S., Molodynski A., Dias V.V., Figueira M.L.* The importance of measuring psychosocial functioning in schizophrenia // *Ann. Gen. Psychiatry.* 2011. V. 10. P. 18–24.
2. *Burns T., Patrick D.* Social functioning as an outcome measure in schizophrenia studies // *Acta Psychiatr. Scand.* 2007. V. 116. № 6. P. 403–418. <https://doi.org/10.1111/j.1600-447.2007.01108.x>
3. *Прибытков А.А.* Нарушение социального функционирования больных шизофренией // *Соц. и клинич. психиатрия.* 2012. Т. 22. № 4. С. 27–29.
4. *Estes M.L., McAllister A.K.* Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders // *Science.* 2016. V. 353. P. 772–777. <https://doi.org/10.1126/science.aag3194>

5. *Mongan D., Ramesar M., Föcking M. et al.* Role of inflammation in the pathogenesis of schizophrenia: A review of the evidence, proposed mechanisms and implications for treatment // *Early Interv. Psychiatry*. 2020. V. 14. № 4. P. 385–397.
<https://doi.org/10.1111/eip.12859>
6. *Smith S.E., Li J., Garbett K. et al.* Maternal immune activation alters fetal brain development through Interleukin-6 // *J. Neurosci*. 2007. V. 27. № 40. P. 10695–10702.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2178-07.2007>
7. *Debnath M., Chaudhuri T.K.* The role of HLA-G in cytokine homeostasis during early pregnancy complicated with maternal infections: A novel etiopathological approach to the neurodevelopmental understanding of schizophrenia // *Med. Hypotheses*. 2006. V. 66. № 2. P. 286–293.
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.06.033>
8. *Rajasekaran A., Shivakumar V., Kalmady S.V. et al.* The impact of *HLA-G* 3' UTR variants and sHLA-G on risk and clinical correlates of schizophrenia // *Hum. Immunol*. 2016. V. 77. № 12. P. 1166–1171.
<https://doi.org/10.1016/j.humimm.2016.08.013>
9. *Baricordi O.R., Stignani M., Melchiorri L., Rizzo R.* HLA-G and inflammatory diseases. *Inflamm // Allergy Drug Targets*. 2008. V. 7. P. 67–74.
<https://doi.org/10.2174/187152808785107615>
10. *Rizzo R., Audrito V., Vacca P. et al.* HLA-G is a component of the chronic lymphocytic leukemia escape repertoire to generate immune suppression: Impact of the HLA-G 14 base pair (rs66554220) polymorphism // *Haematologica*. 2014. V. 99. № 5. P. 888–896.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2013.095281>
11. *Chen X.Y., Yan W.H., Lin A. et al.* The 14 bp deletion polymorphisms in *HLA-G* gene play an important role in the expression of soluble HLA-G in plasma // *Tissue Antigens*. 2008. V. 72. P. 335–341.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2008.01107.x>
12. *Rousseau P., Le Discorde M., Mouillot G. et al.* The 14 bp deletion-insertion polymorphism in the 3' UT region of the *HLA-G* gene influences HLA-G mRNA stability // *Hum. Immunol*. 2003. V. 64. № 11. P. 1005–1010.
<https://doi.org/10.1016/j.humimm.2003.08.347>
13. *Afkhami F., Yazdani N., Khaniani M.S., Derakhshan S.M.* Role of 14-bp *HLA-G*, INDEL Polymorphism in Recurrent Miscarriage // *Global Journal of Health Science*. 2016. V. 8. № 12. P. 45–52.
<https://doi.org/10.5539/gjhs.v8n12p45>
14. *Sundaresh A., Wu C.L., Chinnadurai R.K. et al.* The *HLA-G* genetic contribution to bipolar disorder: A trans-ethnic replication // *Immunol. Invest*. 2018. V. 47. № 6. P. 593–604.
<https://doi.org/10.1080/08820139.2018.1469649>
15. *Debnath M., Busson M., Jamain S. et al.* The HLA-G low expressor genotype confers protection against Bipolar Disorder // *Hum. Immunol*. 2013. V. 74. № 5. P. 593–597.
<https://doi.org/10.1016/j.humimm.2012.11.032>
16. *Коровайцева Г.И., Габаева М.В., Олейчик И.В., Голымбет В.Е.* Влияние полиморфизма INDEL лейкоцитарного антигена человека G (*HLA-G*) и сезона рождения на риск развития шизофрении и ее клинические особенности // *Генетика*. 2021. Т. 57. № 2. С. 223–228.
<https://doi.org/10.31857/S0016675821020065>
17. *Гурович И.Я., Пансуев О.О.* Дифференциация подходов к изучению нарушений социального функционирования у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра и инструментарий для его оценки // *Соц. и клинич. психиатрия*. 2015. Т. 25. № 2. С. 9–18.
18. *Lee S.J., Kim K.R., Lee S.Y., An S.K.* Impaired social and role function in ultra-high risk for psychosis and first-episode schizophrenia: Its relations with negative symptoms // *Psychiatry Investig*. 2017. V. 14. № 5. P. 539–545.
<https://doi.org/10.4306/pi.2017.14.5.539>
19. *Hafner H., Mauser K.* Early detection of schizophrenia: Current evidence and future perspectives // *World Psychiatry*. 2006. V. 5. № 3. P. 130–138.
20. *Солохина Т.А., Митихин В.Г., Ястребова В.В., Тюменкова Г.В.* Проблемы оценки эффективности психосоциальной реабилитации и лечения: область вмешательств, инструменты и критерии оценки // *Журн. неврол. и псих. им. С.С. Корсакова*. 2019. Т. 119. № 12. С. 154–161.
<https://doi.org/10.17116/jnevro2019119121154>
21. *Bartholomeusz C.F., Ganella E.P., Labuschagne I. et al.* Effects of oxytocin and genetic variants on brain and behaviour: implications for treatment in schizophrenia // *Schizophrenia Res*. 2015. V. 168. № 3. P. 614–627.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.06.007>
22. *Tolomeo S., Chiao B., Lei Z. et al.* A novel role of CD38 and oxytocin as tandem molecular moderators of human social behavior // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2020. V. 115. P. 251–272.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.04.013>
23. *Жилыева Т.В., Сергеева А.В., Благодирова А.С., Касимова Л.Н.* Психопатологическая характеристика и особенности социального функционирования больных шизофренией с носительством Т-аллеля в полиморфном локусе гена обмена фолатов МТНFR677С>Т // *Журн. неврол. и псих. им. С.С. Корсакова*. 2016. Т. 116. № 11. С. 5–11.
<https://doi.org/10.17116/jnevro20161161115-11>
24. *Ursini G., Punzi G., Chen Q. et al.* Convergence of placenta biology and genetic risk for schizophrenia // *Nat. Med*. 2018. V. 24. № 6. P. 792–801.
<https://doi.org/10.1038/s41591-018-0021-y>
25. *Bergdolt L., Dunaevsky A.* Brain changes in a maternal immune activation model of neurodevelopmental brain disorders // *Prog. Neurobiol*. 2019. V. 175. P. 1–19.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2018.12.002>
26. *Rajasekaran A., Shivakumar V., Venugopal D. et al.* Association of *HLA-G* 14 bp INS/DEL polymorphism with brain morphology in schizophrenia // *Mol. Cytogenetics*. 2014. V. 7. Suppl. 1. P. 43.
<https://doi.org/10.1186/1755-8166-7-S1-P43>

Investigation of the Relationship between Polymorphism of Human Leukocyte Antigen G (*HLA-G*) and Social Functioning of Patients with Schizophrenia

G. I. Korovaitseva^{a, *}, I. V. Oleichik^a, and V. E. Golimbet^{a, **}

^a *Mental Health Research Centre, Moscow, 115522 Russia*

^{*}*e-mail: korovaitseva@mail.ru*

^{**}*e-mail: golimbet@mail.ru*

Disorders of social functioning are the most persistent consequences of schizophrenia and are an important factor influencing the prognosis of mental disorders. Considering the role of *HLA-G* in modulating the immunological relationship between the mother and the fetus and, as a consequence, its role in the development of the embryonic brain. We studied the influence of the INDEL polymorphism of the *HLA-G* gene on the social functioning of patients with schizophrenia. The study included 812 people with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders. It was found that in carriers of the *D/D* genotype there is a decrease in the level of social functioning in all areas, which increases the risk of an unfavorable functional outcome.

Keywords: INDEL polymorphism, *HLA-G* gene, schizophrenia, social functioning, PSP scale.