

УДК 616.895.87:612.6.05:57.034

Для цитирования: Гашкаримов В.Р., Кунафина Е.Р., Селина Л.А., Афзалетдинова Д.Х., Еникеев Р.Р., Романова Р.Р., Максютובה А.Ф., Асадуллин А.Р. Ассоциации полиморфных вариантов генов циркадианной системы с выраженностью психопатологической симптоматики шизофрении. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2026. № 1 (130). С. 29-36. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2026-1\(130\)-29-36](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2026-1(130)-29-36)

Ассоциации полиморфных вариантов генов циркадианной системы с выраженностью психопатологической симптоматики шизофрении

Гашкаримов В.Р.¹, Кунафина Е.Р.², Селина Л.А.³, Афзалетдинова Д.Х.^{1,2}, Еникеев Р.Р.⁴, Романова Р.Р.¹, Максютובה А.Ф.², Асадуллин А.Р.^{2,5}

¹ ГБУЗ РБ «Республиканская клиническая психиатрическая больница»
450069, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Прудная, д. 15, корпус 1

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России
450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3

³ ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий»
450076, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Заки Валиди, 32

⁴ ФКУЗ «МСЧ МВД России по г. Москве»
127994, Россия, Москва, ул. Петровка, 38

⁵ ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России
410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Из данных литературы известно, что выраженность циркадианной дисрегуляции ассоциирована с большей тяжестью психопатологической симптоматики и снижением качества жизни пациентов с шизофренией. Оценка ассоциаций полиморфных вариантов генов циркадианной системы с выраженностью симптомов шизофрении позволит приблизиться к биологически обоснованной стратификации пациентов и к персонализации терапевтических подходов. **Цель.** Выявить ассоциации полиморфных вариантов генов *MTNR1A* (*rs34532313*), *MTNR1B* (*rs10830963*), *CLOCK* (*rs801260*), *PER2* (*rs934945*) с выраженностью психопатологической симптоматики шизофрении. **Методология и методы исследования.** В итоговую выборку было включено 390 пациентов с верифицированным диагнозом в соответствии с критериями МКБ-10: параноидная шизофрения (F20.0). Для количественной оценки выраженности психопатологических симптомов у пациентов с шизофренией применялась шкала PANSS. Генотипирование полиморфизмов осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Сравнение количественных показателей между независимыми выборками проводилось с использованием критерия Краскела–Уоллиса, в дальнейшем в ходе анализа проводилось построение регрессионной модели. **Результаты.** Носительство генотипа *TC* полиморфного варианта гена *CLOCK rs1801260* оказалось ассоциировано с меньшим количеством баллов по пункту P3 Галлюцинаторное поведение шкалы PANSS. **Заключение.** Гетерозиготный аллельный вариант *TC rs1801260 CLOCK* может рассматриваться как защитный фактор в отношении выраженности галлюцинаторного поведения у людей с шизофренией. Учитывая малую величину эффекта, результат следует трактовать как гипотезообразующий, требующий проверки и углубленного изучения в будущих работах.

Ключевые слова: шизофрения, позитивные симптомы, негативные симптомы, ген *CLOCK*.

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения – это полигенное, клинически и биологически неоднородное расстройство, при котором нарушения сна и циркадианная дисрегуляция обнаруживаются с высокой частотой и составляют единое целое с неблагоприятным течением заболевания [1]. По данным ряда исследований, признаки нарушения сна, циркадных ритмов отмечаются у большинства пациентов с шизофренией,

что позволяет рассматривать циркадианную дисфункцию как один из устойчивых фенотипических компонентов шизофренического спектра. При шизофрении описаны нарушения функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, связанное с глюкокортикоидным ритмом, и нарушение гомеостаза мелатонина. Нарушения сна неразрывно взаимосвязаны с увеличением тяжести шизофрении и ухудшением клинических исходов [2, 3].

В мировой литературе накоплены данные о том, что выраженность циркадианной дисрегуляции ассоциирована с большей тяжестью психопатологической симптоматики и снижением качества жизни, в том числе у пациентов в ремиссии; циркадная система обладает ценным потенциалом в качестве новой терапевтической мишени [4, 5].

Механистически циркадианная система, центром которой является супрахиазматическое ядро гипоталамуса, интегрирует световые и поведенческие сигналы и через согласованную работу циркадианных генов (*CLOCK*, *BMAL1*, *ARNTL*, *PER*, *CRY* и др.) регулирует суточную динамику нейромедиаторных, метаболических и иммунных процессов в организме. При шизофрении нормальная работа циркадианной системы часто нарушена как на макроуровне (сдвиг и уплощение мелатонинового ритма, нарушение чередования покоя-активности), так и на молекулярном уровне: изменение экспрессии циркадианных генов и снижение ритмичности транскрипционных каскадов в периферических клетках и головном мозге. Причем нарушения циркадного ритма сна и бодрствования наблюдаются, несмотря на стабильность настроения, психического состояния и прием антипсихотических препаратов [6, 7]. Патологическая релевантность этих изменений подкрепляется данными о тесной связи мелатонинергической и дофаминергической систем: динамика нейротрансмиссии дофамина зависит от уровня мелатонина и других циркадианных механизмов, а нарушение сна и циркадных ритмов способно усиливать дофаминергическую гиперактивность и, как следствие, психотическую симптоматику [4]. Современные исследования подчеркивают, что нарушения в циркадианной системе играют трансдиагностическую роль в диагностике психических расстройств, влияя на модуляцию эмоциональной, когнитивной и сенсорной обработки [8, 9].

На этом фоне естественным и логичным представляется вопрос о генетических детерминантах циркадианных нарушений у людей с шизофренией. Гены-кандидаты (*CLOCK*, *ARNTL/BMAL1*, *PER1/2/3*, *CRY1/2*), ядерные рецепторы (*RORA*, *NR1D1/REV-ERBa*), киназы (*CSNK1D/E*), а также компоненты мелатонинергической системы (*MTNR1A/B*) несут полиморфные варианты, функционально связанные с хронотипом, регуляцией сна и уязвимостью к психическим расстройствам. Однако для шизофрении результаты ассоциативных работ остаются неоднородными и зависят от фенотипа, популяции и дизайна исследования [10, 11]. Также известно, что у пациентов с шизофренией нарушена экспрессия циркадных генов, что свидетельствует о нарушениях биологических ритмов при шизофрении на генетическом, метаболическом и клиническом уровнях [12].

Так, по данным обследования представителей китайской национальности была продемонстрирована ассоциация полиморфного варианта *CLOCK rs1801260* (3111Т/С) с шизофренией, было также показано, что этот вариант сопряжен с дневной сонливостью у пациентов с тяжелой психотической симптоматикой [13]. Для мелатониновых рецепторов описана ассоциация полиморфизма промотора *rs2119882 MTNR1A* с риском шизофрении и, что особенно важно в контексте фенотипа, с наличием инсомнии у пациентов, тогда как аналогичная ассоциация для *rs4753426 MTNR1B* не подтверждалась [14].

Клиническая значимость изучения ассоциаций между полиморфными вариантами генов циркадианной системы и выраженностью психопатологической симптоматики обусловлена следующим. Во-первых, выраженность психопатологической симптоматики при шизофрении демонстрирует тесные связи с инсомнией и нарушением ритма сна-бодрствования, что делает циркадианную регуляцию потенциальным модификатором тяжести заболевания, а не только его риска. С шизофренией ассоциирован ген *MTNR1A*, с симптомами бессонницы при шизофрении – ген *MTNR1A* [15]. Во-вторых, воздействие на циркадианную систему (управление светом, стабилизация ритмов, мелатонинергическая терапия) демонстрирует обнадеживающие эффекты в отношении сна и отдельных психопатологических симптомов, включая негативную симптоматику [16, 17]. В этой связи именно оценка ассоциаций полиморфных вариантов циркадианных генов с выраженностью симптомов шизофрении позволяет приблизиться к биологически обоснованной стратификации пациентов и к персонализации терапевтических подходов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить ассоциации полиморфных вариантов генов *MTNR1A* (*rs34532313*), *MTNR1B* (*rs10830963*), *CLOCK* (*rs801260*), *PER2* (*rs934945*) с выраженностью психопатологической симптоматики шизофрении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было осуществлено сравнительное кросс-секционное исследование пациентов с диагностированной параноидной шизофренией (F20.0), находящихся на стационарном лечении, на 14-21-й день госпитализации. От всех участников были получены письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось на базе Республиканской клинической психиатрической больницы (Уфа, Республика Башкортостан). Молекулярно-генетические исследования были проведены на базе центра молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий» (Уфа, Республика Башкортостан).

Для формирования выборки были разработаны критерии включения, невключения и исключения. Критерии включения: наличие верифицированного диагноза F20.0 «Параноидная шизофрения» в соответствии критериями МКБ-10, возраст от 18 до 60 лет, не менее 14 дней и не более 21 дня с момента 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, выявление критериев невключения в процессе клинического интервью.

В целом выполнено скринирование 408 пациентов, 18 из них не были включены в исследование в соответствии с критериями невключения. Итоговая выборка составила 390 пациентов. Для проведения исследования применялись клинико-психопатологический, молекулярно-генетический и статистический методы исследования. Клинико-психопатологический метод включал в себя проведение развернутого клинического интервью, направленного на сбор анамнестических данных, а также анализ медицинской документации (истории болезни, амбулаторные карты). Для количественной оценки выраженности психопатологических симптомов у пациентов с шизофренией применялась шкала PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) [18]. В рамках представленной работы были исследованы позитивные и негативные симптомы, подшкала Общая психопатология (G) намеренно не включалась в анализ из-за её выраженной гетерогенности и высокой уязвимости к внешним факторам (аффективные симптомы, побочные эффекты терапии, соматовегетативные проявления), что затрудняет анализ циркадно-генетических ассоциаций.

У всех испытуемых были отобраны образцы венозной крови объемом 10 мл с использованием вакуумных пробирок Vacutainer. Полученные образцы крови были заморожены (при температуре -20°C) и транспортированы для генотипирования в Центр молекулярной медицины медицины ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий». Пробоподготовка для выделения ДНК осуществлялась с применением реагента Гемолитик (АмплиСенс®), предназначенного для обработки цельной периферической и пуповинной крови. Экстракция ДНК производилась с использованием набора Рибо-преп (АмплиСенс®). Генотипирование полиморфизмов (*MTNR1A rs34532313*, *MTNR1B rs10830963*, *CLOCK rs1801260*, *PER2 rs934945*) осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RT-PCR) с использованием амплифика-

тора RotorGene 6000 (Qiagen, Германия) и реактивов производства компании Синтол (Москва).

Анализ полученных данных проводился с использованием программных пакетов STATISTICA 10 (StatSoft, США), Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 26. Проверка нормальности распределения количественных данных осуществлялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Сравнение количественных показателей между независимыми выборками проводилось с использованием критерия Краскела–Уоллиса, так же в ходе анализа проводилось построение регрессионной модели. Выбор непараметрических методов обуславливался отклонением распределения некоторых переменных от нормального. Проверка соответствия распределения частот генотипов закону Харди–Вайнберга осуществлялась с помощью теста согласия Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В итоговую исследовательскую выборку было включено 390 пациентов с шизофренией, средний возраст которых составил $40,8 \pm 9,2$ года. Среди включенных в исследование выявлено примерно одинаковое распределение, с небольшим преобладанием пациентов мужского пола ($n=215$; 55,1%) по сравнению с женщинами ($n=175$; 44,9%). В исследуемой выборке по шкале PANSS выявлены следующие средние показатели: средний балл – $73,1 \pm 20,11$, по шкале позитивных симптомов – $16,06 \pm 4,54$ балла, по шкале негативных симптомов – $22,64 \pm 7,18$ балла. Распределения генотипов изучаемых полиморфных вариантов генов в исследуемой выборке соответствовало равновесию Харди–Вайнберга.

В соответствии с полученными данными анализа полиморфных вариантов генов *MTNR1B rs10830963*, *MTNR1A rs34532313*, *PER2 rs934945* нам не удалось выявить статистически значимых ассоциаций с психотической симптоматикой. Результаты сравнения распределения генотипов полиморфизма *CLOCK rs1801260* с выраженностью позитивных и негативных симптомов шизофрении представлены в таблице 1.

На основании данных таблицы 1 следует, что распределение генотипов полиморфного варианта гена *CLOCK rs1801260* ассоциировано с выраженностью симптома по пункту P3 Галлюцинаторное поведение шкалы PANSS, а именно носители генотипа *TC* набирали меньшее количество баллов по сравнению с носителями генотипов *TT*, *CC*.

Для проверки устойчивости выявленной ассоциации между генотипом *TC CLOCK rs1801260* и выраженностью симптома P3 Галлюцинаторное поведение была построена линейная регрессия, где зависимой переменной выступал балл P3, а независимой – генотип, результат представлен в таблицах 2 и 3.

Т а б л и ц а 1. Выраженность психопатологических симптомов у пациентов с шизофренией – носителей различных генотипов *CLOCK rs1801260*

Симптом	Генотип			N	p-value
	ТТ	ТС	СС		
	Среднее ранговое (Mean Rank)				
P1 Бред	192,4	196,9	205,8	0,4764582	0,788
P2 Дезорганизация мышления	197,4	194,7	188,9	0,1847172	0,912
P3 Галлюцинаторное поведение	203,4	181,3	226,5	7,049680	0,03*
P4 Психомоторное возбуждение	198,4	204	176,4	2,544706	0,28
P5 Идеи величия	190,6	200,5	196,5	0,842144	0,656
P6 Подозрительность	188	201,7	205,4	1,702778	0,427
P7 Враждебность	189,7	204,1	182,6	2,786426	0,248
P Общий балл	193,2	196,8	201,4	0,1869328	0,911
N1 Приглушенный аффект	194,7	197,9	187,2	0,2744140	0,872
N2 Эмоциональная отгороженность	193	196,4	205,1	0,3648695	0,833
N3 Трудности в общении	190,8	197,3	200,7	0,4570316	0,796
N4 Пассивно-апатическая социальная отгороженность	193,5	196,8	200	0,1404982	0,932
N5 Нарушение абстрактного мышления	196,9	199,2	166,8	2,374630	0,305
N6 Нарушение спонтанности и плавности речи	192,4	198,2	198,8	0,3034420	0,859
N7 Стереотипное мышление	186,1	208	182,3	4,181507	0,123
N общий балл	192,6	199,7	189,6	0,4441987	0,8

П р и м е ч а н и е. Статистическая значимость различий: * – $p < 0,05$.

Т а б л и ц а 2. Результаты построения линейной регрессии для оценки ассоциации генотипа *TC CLOCK rs1801260* с выраженностью симптома P3 Галлюцинаторное поведение по шкале PANSS

Показатель	Коэффициент β	Стандартная ошибка	t	p	95% доверительный интервал
Константа	2,41	0,08	30,9	$p < 0,001$	2,26 – 2,57
Генотип <i>TC</i> (1= <i>TC</i> ; 0= <i>TT/CC</i>)	-0,22	0,11	-2,02	$p 0,044^*$	-0,43 – -0,01

П р и м е ч а н и е. Статистическая значимость различий: * – $p < 0,05$.

Т а б л и ц а 3. Дисперсионный анализ (ANOVA) для модели линейной регрессии

Источник вариации	Сумма квадратов	Степени свободы	Средний квадрат	F	p
Регрессия	5,397	1	5,397	4,08	$p = 0,044^*$
Остаток	512,811	388	1,322		
Всего	518,208	389			

П р и м е ч а н и е. Статистическая значимость различий: * – $p < 0,05$.

Интерпретация линейной регрессии продемонстрировала статистически значимую ассоциацию между гетерозиготным генотипом *TC CLOCK rs1801260* у пациентов с шизофренией и меньшей выраженностью симптома P3 Галлюцинаторное поведение по шкале PANSS ($\beta = -0,22$; $p = 0,044$). В контексте анализа взаимодействий эффект оказался незначительным, модель объясняет около 1% вариации симптома ($R^2 = 0,01$). Вместе с тем был рассчитан ранговый бисериальный коэффициент корреляции, который составил $r = 0,114$, что соответствует малому, но реальному эффекту. Коэффициент отражает вероятность $\approx 0,56-0,57$, это подразумевает, что случайный носитель генотипа *TC* имеет менее выраженный симптом P3 Галлюцинаторное поведение, чем случайный носитель генотипов *TT*, *CC*.

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемой выборке стационарных пациентов с параноидной шизофренией не обнаружено ассоциаций между полиморфизмами *MTNR1A rs34532313*, *MTNR1B rs10830963* и *PER2 rs934945* и выраженностью позитивной/негативной симптоматики по шкале PANSS. Единственная воспроизводимая ассоциация выявлена для *CLOCK rs1801260*: носительство гетерозиготного генотипа *TC* оказалось ассоциировано с меньшей выраженностью симптома P3 Галлюцинаторное поведение по сравнению с носителями других генотипов. Ранговый бисериальный коэффициент составил $r = 0,13$, что указывает на малый эффект. Равновесие Харди–Вайнберга соблюдалось для всех локусов, что поддерживает корректность генотипирования и репрезентативность выборки.

Ген *CLOCK* играет ключевую роль в работе циркадианной системы, он регулирует суточные колебания активности множества процессов. Полиморфизм *rs1801260* ранее связывали с типом суточной активности (хронотипом), качеством сна и изменениями в уровне экспрессии гена [19, 20]. При шизофрении его влияние может проявляться через изменение циркадной регуляции дофаминовой и серотониновой систем, а также через нарушение сенсорной фильтрации в таламокортикальных путях, что имеет прямое отношение к выраженности галлюциаторной симптоматики [3]. В нашем исследовании именно гетерозиготы *TC* показали меньшую выраженность галлюциаторных симптомов, чем обе гомозиготные группы. Это может говорить о том, что наиболее сбалансированная активность *CLOCK*, вероятно, достигается именно при гетерозиготном варианте аллелей. Отсутствие линейной зависимости может указывать на наличие эффекта сверхдоминирования, когда именно гетерозиготное состояние дает наибольшую функциональную устойчивость.

Несмотря на статистически значимые находки, результаты следует трактовать с учетом ряда ограничений. Кросс-секционный дизайн не позволяет делать выводы о причинности: мы фиксировали ассоциации между генетическими вариантами и выраженностью симптомов, но не направление влияния; для проверки причинно-следственных связей нужны проспективные лонгитюдные исследования. Малый размер эффекта найденных ассоциаций также требует увеличения мощности выборки в дальнейших исследованиях. Внешние модификаторы и соматические заболевания не были детально учтены; поведенческие и средовые факторы (сон, световая нагрузка, курение и др.) и сопутствующие заболевания могли влиять на клинический фенотип и тем самым искажать силу генетических ассоциаций. Фармакологическое воздействие также не контролировалось должным образом: различия в антипсихотической терапии способны менять выраженность симптомов и, следовательно, вводить систематическое смещение при сопоставлении генотипов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном исследовании была обнаружена статистически значимая ассоциация между гетерозиготным вариантом генотипа *TC rs1801260 CLOCK* и меньшей выраженностью галлюциаторного поведения по шкале PANSS; остальные полиморфизмы (*MTNR1A rs34532313*, *MTNR1B rs10830963*, *PER2 rs934945*) не показали значимых ассоциаций с выраженностью негативных и позитивных симптомов шизофрении. Учитывая малую величину эффекта, результат следует трактовать как гипотезообразующий, требующий проверки и углубленного изучения в будущих работах.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Научная работа инициативная, не имела спонсорской поддержки.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование выполнено в соответствии с «Этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации». Одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 2 от 27.02.2019).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гасенко К.А., Асадуллин А.Р., Ахметова Э.А., Насырова Р.Ф., Ефремов И.С. Роль нарушений сна и модуляторного воздействия мелатонина в формировании алкогольной зависимости у пациентов, страдающих шизофренией. Социальная и клиническая психиатрия. 2020. Т. 30, № 3. С. 79-85. Gasenko KA, Asadullin AR, Akhmetova EA, Nasyrova RF, Efremov IS. The role of sleep disorders and the modulatory effect of melatonin in the formation of alcohol dependence in patients with schizophrenia. Social and Clinical Psychiatry. 2020;30(3):79-85 (in Russian).
2. Kirlioglu SS, Balcioglu YH. Chronobiology revisited in psychiatric disorders: from a translational perspective. Psychiatry Investig. 2020;17(8):725-733. <https://doi.org/10.30773/pi.2020.0129>. PMID: 32750762; PMCID: PMC7449842.
3. Robertson I, Cheung A, Fan X. Insomnia in patients with schizophrenia: current understanding and treatment options. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2019;92:235-242. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.01.016>. PMID: 30707986.
4. Ashton A, Jagannath A. Disrupted sleep and circadian rhythms in schizophrenia and their interaction with dopamine signaling. Front Neurosci. 2020;14:636. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00636>. PMID: 32655359; PMCID: PMC7324687.
5. Гашкаримов В.Р., Султанова Р.И., Исламова Э.Д., Гасенко К.А., Ефремов И.С., Гизатуллин Т.Р., Асадуллин А.Р. Структура инсомнии и её связь с выраженностью психопатологических симптомов у людей с шизофренией (пилотное исследование). Психическое здоровье. 2021. № 7. С. 36-42. Gashkarimov VR, Sultanova RI, Islamova ED, Gasenko KA, Efremov IS, Gizatullin TR, Asadullin AR. The structure of insomnia and its relationship with the severity of psychopathological symptoms in people with schizophrenia (a pilot study). Mental Health. 2021;7:36-42. <https://doi.org/10.25557/2074-014X.2021.07.36-42> (in Russian).

6. Wulff K, Dijk DJ, Middleton B, Foster RG, Joyce EM. Sleep and circadian rhythm disruption in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2012;200(4):308-316. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.096321>. PMID: 22194182; PMCID: PMC3317037.
7. Gentry NW, Ashbrook LH, Fu YH, Ptacek LJ. Human circadian variations. *J Clin Invest*. 2021;131(16):e148282. <https://doi.org/10.1172/JCI148282>. PMID: 34396981; PMCID: PMC8363277.
8. Асадуллин А.Р., Ахметова Э.А., Ефремов И.С., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф., Тулбаева Н.Р., Гасенко К.А. Роль нарушений сна и дисрегуляции мелатонинергической системы в формировании расстройств употребления алкоголя. *Наркология*. 2020. Т. 19, № 3. С. 66-75. Asadullin AR, Akhmetova EA, Efremov IS, Schneider NA, Nasyrova RF, Tulbaeva NR, Gasenko KA. The role of sleep disorders and dysregulation of melatonin in formation of alcohol use disorders. *Narcology*. 2020;19(3):66-75. <https://doi.org/10.25557/1682-8313.2020.03.66-75> (in Russian).
9. Meyer N, Lok R, Schmidt C, Kyle SD, McClung CA, Cajochen C, Scheer FAJL, Jones MW, Chellappa SL. The sleep-circadian interface: A window into mental disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2024 Feb 27;121(9):e2214756121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2214756121>. Epub 2024 Feb 23. PMID: 38394243; PMCID: PMC10907245.
10. Janoski JR, Aiello I, Lundberg CW, Finkielstein CV. Circadian clock gene polymorphisms implicated in human pathologies. *Trends Genet*. 2024;40(10):834-852. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2024.05.006>. PMID: 38871615.
11. Boiko DI, Chopra H, Bilal M, Kydon PV, Herasymenko LO, Rud VO, Bodnar LA, Vasylyeva GY, Isakov RI, Zhyvotovska LV, Mehta A, Skrypnikov AM. Schizophrenia and disruption of circadian rhythms: An overview of genetic, metabolic and clinical signs. *Schizophr Res*. 2024 Feb;264:58-70. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.12.002>. Epub 2023 Dec 14. PMID: 38101179.
12. Johansson AS, Owe-Larsson B, Hetta J, Lundkvist GB. Altered circadian clock gene expression in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2016;174(1-3):17-23. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.04.029>. PMID: 27132483.
13. Zhang J, Liao G, Liu C, Sun L, Liu Y, Wang Y, Jiang Z, Wang Z. The association of CLOCK gene T3111C polymorphism and hPER3 gene 54-nucleotide repeat polymorphism with Chinese Han people schizophrenics. *Mol Biol Rep*. 2011 Jan;38(1):349-54. <https://doi.org/10.1007/s11033-010-0114-2>. Epub 2010 Apr 3. PMID: 20364331.
14. Park HJ, Park JK, Kim SK, Cho AR, Kim JW, Yim SV, Chung JH. Association of polymorphism in the promoter of the melatonin receptor 1A gene with schizophrenia and with insomnia symptoms in schizophrenia patients. *J Mol Neurosci*. 2011 Oct;45(2):304-8. <https://doi.org/10.1007/s12031-011-9522-6>. Epub 2011 Apr 28. PMID: 21526376.
15. Miller BJ, McCall WV, Xia L, Zhang Y, Li W, Yao X, Liu H. Insomnia, suicidal ideation, and psychopathology in Chinese patients with chronic schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Dec 20;111:110202. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110202>. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33285266.
16. Tsai YC, Jou JH, Hsu CC, Shih MC, The L, Sharma D. Circadian lighting effect for inpatients with schizophrenia: A prospective cohort study. *Brain Behav*. 2024;14(8):e70003. <https://doi.org/10.1002/brb3.70003>. PMID: 39183509; PMCID: PMC11345492.
17. Duan C, Jenkins ZM, Castle D. Therapeutic use of melatonin in schizophrenia: A systematic review. *World J Psychiatry*. 2021;11(8):463-476. <https://doi.org/10.5498/wjp.v11.i8.463>. PMID: 34513608; PMCID: PMC8394692.
18. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>. PMID: 3616518.
19. Ozburn AR, Purohit K, Parekh PK, Kaplan GN, Falcon E, Mukherjee S, Cates HM, McClung CA. Functional Implications of the CLOCK 3111T/C Single-Nucleotide Polymorphism. *Front Psychiatry*. 2016 Apr 21;7:67. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00067>. PMID: 27148095; PMCID: PMC4838618.
20. Lo MT, Bandin C, Yang HW, Scheer FAJL, Hu K, Garaulet M. CLOCK 3111T/C genetic variant influences the daily rhythm of autonomic nervous function: relevance to body weight control. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(2):190-197. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.168>. PMID: 28736443; PMCID: PMC5799039.

Поступила в редакцию 05.01.2026
Утверждена к печати 02.03.2026

Гашкаримов Вадим Римович, врач-психиатр, заведующий отделением ГБУЗ РБ «Республиканская клиническая психиатрическая больница». ORCID iD 0000-0001-9944-141X. Author ID Scopus 57385547700. AuthorID РИНЦ 1091595. SPIN-код РИНЦ 3828-4634.

Кунафина Елена Рафаэлевна, д.м.н., профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID iD 0000-0002-5444-3793. AuthorID РИНЦ 361078. SPIN-код РИНЦ 9964-6158. erkunafina@mail.ru

Романова Рузиля Рашитовна, врач-психиатр, заведующая отделением ГБУЗ РБ «Республиканская клиническая психиатрическая больница». ORCID iD 0009-0001-0415-1987. zuzik240293@gmail.com

Максютова Альфия Фагимовна, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID iD 0009-0002-1938-0114. AuthorID РИНЦ 660301. SPIN-код РИНЦ 4259-5729. AlfiyaFMaksutova@yandex.ru

Еникеев Руслан Рашитович, начальник отделения врач-психиатр психиатрического отделения ФКУЗ «МСЧ МВД России по г. Москве». ORCID iD 0009-0001-8468-2162. ruslanrashitovich16@gmail.com

Афзалетдинова Динара Хасановна, к.м.н., ассистент кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующая амбулаторным судебно-психиатрическим экспертным отделением ГБУЗ РБ «Республиканская клиническая психиатрическая больница». ORCID iD 0000-0003-1042-3528. AuthorID РИНЦ 1221216. SPIN-код РИНЦ 4090-3272. dinara-05@list.ru

Селина Лада Алексеевна, старший преподаватель кафедры психологического сопровождения и клинической психологии ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий». ORCID iD 0000-0003-1859-8541. Author ID Scopus 59958696800. AuthorID РИНЦ 1250710. SPIN-код РИНЦ 2292-6883. Lada.selina@mail.ru

Асадуллин Азат Раилевич, д.м.н., профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; профессор кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. ORCID iD 0000-0001-7148-4485. Author ID Scopus 57189647609. AuthorID РИНЦ 835960. SPIN-код РИНЦ 3740-7843. droar@yandex.ru

✉ Гашкаримов Вадим Римович, gashkarimov@yandex.ru

UDC 616.895.87:612.6.05:57.034

For citation: Gashkarimov V.R., Kunafina E.R., Selina L.A., Afzaletdinova D.Kh., Enikeev R.R., Romanova R.R., Maksyutova A.F., Asadullin A.R. Associations of polymorphic variants of circadian system genes with the severity of psychopathological symptoms of schizophrenia. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2026; 1 (130): 29-36. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2026-1\(130\)-29-36](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2026-1(130)-29-36)

Associations of polymorphic variants of circadian system genes with the severity of psychopathological symptoms of schizophrenia

Gashkarimov V.R.¹, Kunafina E.R.², Selina L.A.³, Afzaletdinova D.Kh.^{1,2}, Enikeev R.R.⁴, Romanova R.R.¹, Maksyutova A.F.², Asadullin A.R.^{2,5}

¹ *State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Bashkortostan “Republican Clinical Psychiatric Hospital” Prudnaya Street 15, housing 1, 450069, Ufa, Bashkortostan, Russian Federation*

² *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation Lenin Street 3, 450008, Ufa, Bashkortostan, Russian Federation*

³ *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ufa University of Science and Technology” Zaki Validi Street 32, 450076, Ufa, Bashkortostan, Russian Federation*

⁴ *Federal State Healthcare Institution “Medical Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia for the City of Moscow” Petrovka Street 38, 127994, Moscow, Russian Federation*

⁵ *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation Bol'shaya Kazach'ya Street 112, 410012, Saratov, Russian Federation*

ABSTRACT

Rationale. It is known from the literature that the severity of circadian dysregulation is associated with greater severity of psychopathological symptoms and a decrease in the quality of life of patients with schizophrenia. Evaluation of associations of polymorphic variants of the circadian system genes with the severity of schizophrenia symptoms will allow us to approach biologically based stratification of patients and personalize therapeutic approaches. **Objective.** To identify associations of polymorphic variants of the *MTNRIA* (*rs34532313*), *MTNR1B* (*rs10830963*), *CLOCK* (*rs801260*), *PER2* (*rs934945*) genes with the severity of psychopathological symptoms of schizophrenia. **Methodology and Research Methods.** The final sample included 390 patients with a verified diagnosis according to the ICD-10 criteria: paranoid schizophrenia (F20.0). The PANSS scale was used to quantitatively assess the severity of psychopathological symptoms in patients with schizophrenia. Genotyping of polymorphisms was carried out using the polymerase chain reaction method in real time. Comparison of quantitative indicators between independent samples was carried out using the Kruskal-Wallis test, subsequently, a regression model was constructed during the analysis. **Results.** Carriage of the TC genotype of the polymorphic variant of the *CLOCK* gene *rs1801260* was associated with a lower score on item P3 Hallucinatory behavior of the PANSS scale. **Conclusion.** The heterozygous allelic variant TC *rs1801260* *CLOCK* can be considered a protective factor in relation to the severity of hallucinatory behavior in people with schizophrenia. Given the small effect size, the result should be interpreted as hypothesis-forming, requiring verification and in-depth study in future studies.

Keywords: schizophrenia, positive symptoms, negative symptoms, *CLOCK* gene.

Received January 05, 2026

Accepted March 02, 2026

Gashkarimov Vadim R., psychiatrist, Head of the Department of the State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Bashkortostan “Republican Clinical Psychiatric Hospital”, Ufa, Bashkortostan, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-9944-141X. Author ID Scopus 57385547700. AuthorID RSCI 1091595. SPIN-code RSCI 3828-4634.

Kunafina Elena R., D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Psychiatry, Addictology and Psychotherapy of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Bashkortostan, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-5444-3793. AuthorID RSCI 361078. SPIN-code RSCI 9964-6158. erkunafina@mail.ru

Romanova Ruzilya R., psychiatrist, Head of the Unit of the State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Bashkortostan “Republican Clinical Psychiatric Hospital”, Ufa, Bashkortostan, Russian Federation. ORCID iD 0009-0001-0415-1987. zuzik240293@gmail.com

Maksyutova Alfiya F., associate professor of the Department of Pharmacology with a course in Clinical Pharmacology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Bashkortostan, Russian Federation. ORCID iD 0009-0002-1938-0114. AuthorID RSCI 660301. SPIN-code RSCI 4259-5729. AlfiyaFMaksutova@yandex.ru

Enikeev Ruslan R., Head of the Unit, psychiatrist of the Psychiatric Unit of the Federal State Healthcare Institution “Medical Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia for the City of Moscow”, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0009-0001-8468-2162. ruslanrashitovich16@gmail.com

Afzaletdinova Dinara Kh., Cand. Sc. (Medicine), assistant of the Department of Psychiatry, Addictology and Psychotherapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Bashkortostan, Russian Federation, Head of the Outpatient Forensic Psychiatric Expert Unit of the State Budgetary Healthcare Institution of the Republic of Bashkortostan “Republican Clinical Psychiatric Hospital”, Ufa, Bashkortostan, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1042-3528. AuthorID RSCI 1221216. SPIN-code RSCI 4090-3272. dinara-05@list.ru

Selina Lada A., senior lecturer at the Department of Psychological Support and Clinical Psychology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ufa University of Science and Technology”, Ufa, Bashkortostan, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1859-8541. Author ID Scopus 59958696800. AuthorID RSCI 1250710. SPIN-code RSCI 2292-6883. Lada.selina@mail.ru

Asadullin Azat R., D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Psychiatry, Addictology and Psychotherapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Bashkir State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Bashkortostan, Russian Federation; Professor of the Department of Psychiatry, Addictology, Psychotherapy and Clinical Psychology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-7148-4485. Author ID Scopus 57189647609. AuthorID RSCI 835960. SPIN-code RSCI 3740-7843. droar@yandex.ru

✉ Gashkarimov Vadim R., gashkarimov@yandex.ru