

АРКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Н.В. Зайцева, О.В. Долгих, Н.А. Никоношина, В.Б. Алексеев

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ
ФОРМИРОВАНИЯ «СИНДРОМА
ПОЛЯРНОГО НАПРЯЖЕНИЯ» У ДЕТЕЙ,
ПРОЖИВАЮЩИХ НА ПРИПОЛЯРНОЙ
ТЕРРИТОРИИ ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ
(НА ПРИМЕРЕ *ANKK1/DRD2* (RS18004976)
И *TNF* (RS1800629))**

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.18

УДК

[613.11+612.017.2+612.392.69]:616-06(571.121)

Изучены особенности полиморфизма регуляторных генов иммунной и нервной систем как возможных маркеров предрасположенности к формированию «синдрома полярного напряжения» у детского населения приполярных территорий на примере гена дофаминового рецептора *ANKK1/DRD2* (rs18004976) и гена фактора некроза опухоли *TNF* (rs1800629). По результатам генотипирования у детей, проживающих на приполярной территории Восточной Сибири, установлена достоверная ассоциация Т-аллеля и ТТ-генотипа гена *ANKK1/DRD2* (rs18004976) с гиперпродукцией дофамина, а также G-аллеля и GG-генотипа гена *TNF* (rs1800629), с избыточным содержанием TNFR и CD3⁺CD95⁺-лимфоцитов ($p < 0,05$). Гиперэкспрессия TNFR, CD3⁺CD95⁺ и дофамина у детей достоверно сопряжена с носительством Т-аллеля и ТТ-генотипа гена *ANKK1/DRD2* (rs18004976) и G-аллеля и GG-генотипа гена *TNF* (rs1800629) по отношению к носителям СС-генотипа гена *ANKK1/DRD2* (rs18004976) и АА-генотипа гена *TNF* (rs1800629) независимо от анализируемой выборки ($p < 0,05$), достигая максимальных значений у носителей ТТ-генотипа гена *ANKK1/DRD2* (rs18004976) и GG-генотипа гена *TNF* (rs1800629) в группе наблюдения. Причем различие распределения частот аллелей и генотипов генов-кандидатов между анализируемыми группами было достоверным (ТТ-генотип гена *ANKK1/DRD2* (rs18004976) (OR=2,43; 95% CI=1,43-4,15; $p=0,04$); GG-генотип гена *TNF* (rs1800629) (OR=1,66; 95% CI=1,02-2,70; $p=0,03$)), что верифицирует вклад генетической предрасположенности в развитие «синдрома полярного напряжения» у детей в экстремальных климатогеографических условиях приполярных территорий Восточной Сибири.

Ключевые слова: «синдром полярного напряжения», дети, дофамин, апоптоз, генетический полиморфизм, кандидатные гены.

Features of polymorphism of regulatory genes of immune and nervous systems as possible markers of predisposition to the «polar stress syndrome» formation in children of circumpolar regions on the example of dopamine receptor gene *ANKK1/DRD2* (rs18004976) and the gene for tumor necrosis factor *TNF* (rs1800629) have been studied. Based on genotyping results in children living in the circumpolar territory of Eastern Siberia, a reliable association of T-allele and TT genotype of the gene *ANKK1/DRD2* (rs18004976) with dopamine hyperproduction, as well as G-allele and GG genotype of the gene *TNF* (rs1800629) with excessive TNFR and CD3⁺CD95⁺ cells ($p < 0.05$). Hyperexpression of TNFR, CD3⁺CD95⁺ and dopamine in children is reliably associated with carrying the T-allele and TT-genotype gene *ANKK1/DRD2* (rs18004976) and G-allele and GG-type *TNF* (rs1800629) in relation to carriers of the SS gene type RSTN-1 and RSK-7 (RST gene) regardless of the sampled sample ($p < 0.05$), reaching maximum values in the carriers of the TT genotype of the *ANKK1/DRD2* gene (rs18004976) and GG genotype of the *TNF* gene (rs1800629) in the observation group. The difference between the frequency distribution of the alleles and the genotypes of the candidate genes between the analyzed groups was reliable (TT gene type *ANKK1/DRD2* (rs18004976) (OR=2.43; 95% CI=1.43-4.15; $p=0.04$); GG gene type *TNF* (rs1800629) (RSCI=66.0.95%; RSCI=0.), that verifies the contribution of genetic predisposition to the development of «polar tension syndrome» in children in extreme climatogeographic conditions of the circumpolar territories of Eastern Siberia.

Keywords: the «polar tension syndrome», children, dopamine, apoptosis, genetic polymorphism, candidate genes.

Введение. «Синдром полярного напряжения», или «северный стресс» - это комплекс специфических изменений регуляторных и обменных процессов в организме вследствие исто-

щения адаптационных резервов в экстремальных климатогеографических условиях приполярных территорий. Феномен «синдрома полярного напряжения» и его последствия рассматриваются как полисиндром, характеризующийся нарушениями метаболизма, угнетением детоксикационных процессов, развитием окислительного стресса, клеточной и тканевой гипоксии, повышением свертываемости крови, регенераторно-пластической недостаточностью, иммуносупрессией, эндокринными нарушениями, десинхронизацией биологических ритмов, метеопатией, функциональной асимметрией межполушарных взаимодействий и формированием хронического психомоционального напряжения [3, 4].

Дети школьного возраста наиболее

уязвимы к стрессорному действию внешних факторов по причине активной морфофункциональной перестройки внутренних органов и систем в растущем, развивающемся организме, а также вследствие напряженности учебного процесса. Характер сочетаний симптомов «синдрома полярного напряжения» и их выраженность в значительной степени определяются наследственно-адаптивным потенциалом отдельного организма, в том числе обусловленным полиморфизмом генов иммунной и нервной регуляции [1, 2].

Изменения иммунного профиля детей, ассоциированные с полиморфизмом гена фактора некроза опухолей *TNF* (rs1800629), могут быть связаны с активацией процессов апоптоза и

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь: **ЗАЙЦЕВА Нина Владимировна** – д.м.н., проф., акад. РАН, науч. руковод. ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», znv@fcrisk.ru, ORCID: 0000-0003-2356-1145, **ДОЛГИХ Олег Владимирович** – д.м.н., зав. отделом ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», oleg@fcrisk.ru, ORCID: 0000-0003-4860-3145, **НИКОНОШИНА Наталья Алексеевна** – м.н.с., аспирант, nat08.11@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7271-9477, **АЛЕКСЕЕВ Вадим Борисович** – д.м.н., проф., директор, root@fcrisk.ru, ORCID:0000-0001-5850-7232.

ускорением смены клеточных фенотипов в условиях Крайнего Севера, отражающих необходимость компенсации энергетических потерь и поддержания повышенного уровня цитокиновых противовоспалительных профилей, что сопровождается постоянным воспалением, иммунорегуляторным стрессом и депрессией [9]. В свою очередь, полиморфные варианты гена рецептора дофамина *ANKK1/DRD2* (rs18004976) могут быть ассоциированы с дисбалансом продукции лиганда – дофамина и плотности D2-рецепторов и, как следствие, нарушениями рецепции и изменениями эффектов, связанных с дополнительной энергетической компенсацией, что одновременно является фактором постоянного поддержания высокой стрессовой готовности и формирования депрессии («синдрома полярного напряжения») [6].

Следовательно, изучение особенностей полиморфизма генов нейромимунной регуляции рецептора дофамина *ANKK1/DRD2* (rs18004976) и фактора некроза опухоли *TNF* (rs1800629) как возможных маркеров предрасположенности к развитию «синдрома полярного напряжения» у детей школьного возраста (7-13 лет), проживающих на приполярной территории, является особо актуальным в аспекте своевременной диагностики и эффективной профилактики на ранних стадиях его формирования.

Цель работы: изучить особенности полиморфизма *ANKK1/DRD2* (rs18004976) и *TNF* (rs1800629) как кандидатных генов предрасположенности к формированию «синдрома полярного напряжения» у детей, проживающих на приполярной территории Восточной Сибири.

Материал и методы. Обследовано 717 детей в возрасте 7-13 лет (средний возраст $10,3 \pm 0,5$ года), национальность – русские. Группу наблюдения составили 136 детей (72 мальчика – 52,9%, 64 девочки – 47,1%) в возрасте $9,8 \pm 0,8$ года, постоянно проживающих на приполярной территории Восточной Сибири (69° с.ш.). Группу сравнения составили дети – 581 чел. (284 мальчика – 48,9%, 297 девочек – 51,1%) в возрасте $10,6 \pm 0,9$ года, проживающие на территории средней широты данного региона (56° с.ш.). Минимальный размер репрезентативной выборки с доверительной вероятностью 95% для группы наблюдения составляет 128 ± 7 чел., для группы сравнения – 275 ± 4 чел. Критерии включения: возраст детей, постоянное проживание на данной территории, принадлежность к

основной медицинской группе (I группа здоровья), отсутствие указаний о приёме иммунокорректирующих лекарственных средств. Критерии исключения: возраст младше 7 лет и старше 13 лет, принадлежность ко II, III, IV или V группе здоровья, хронические соматические заболевания в стадии обострения, приём иммунокорректирующих лекарственных средств в последние 6 месяцев.

Для диагностики нарушений когнитивного мышления как возможных проявлений «северного стресса» у обследованных детей использовали методику словесно-цветовой интерференции, или тест STROOP.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов» и Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ-Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP). Родители или иные законные представители детей подписали добровольное информированное согласие на проведение медицинского обследования.

Определение содержания TNFR и CD3⁺CD95⁺-лимфоцитов проводили методом проточной цитофлюориметрии на приборе FACSCalibur («Becton Dickinson», США) с использованием универсальной программы «CellQuestPro». Уровень продукции дофамина определяли методом ИФА согласно инструкции к коммерческому набору Dopamine ELISA Fast Track (Labor Diagnostika Nord GmbH, Германия) на анализаторе Infinite F50 («Tecan Austria GmbH», Австрия).

Статистическая обработка результатов реализована в пакете прикладных программ Statistica 10 (StatSoft, USA). Для определения характера распределения данных в обследованных выборках использовали критерий Шапиро-Уилка. Для оценки уровня достоверности полученных данных использовали параметрический критерий Стьюдента с учётом нормального распределения переменных в сравниваемых группах. В случае отклонения от нормального распределения, для сравнения данных использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Результаты исследования представлены в виде среднего арифметического значения (X) и его стандартной ошибки (SE) изученных показателей. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

SNP генов рецептора дофамина

ANKK1/DRD2 (rs1800497) и фактора некроза опухоли *TNF* (rs1800629) проанализированы с применением методики ПЦР в режиме реального времени на приборе CFX96 Real Time System C1000 Thermal Cycler (BioRAD, Singapore). Генетический материал был выделен из буккального соскоба с использованием комплекта реагентов для экстракции ДНК «АмплиПрайм ДНК-сорбВ Форма 2 вариант 100» (ООО «НекстБио» Россия) сорбентным методом. Для определения генетического полиморфизма исследуемых генов использовали тест-системы («Синтол», Россия) - набор реагентов для определения SNP: C2137T *ANKK1/DRD2* (rs1800497) и G308A *TNF* (rs1800629). Для определения генотипа человека применяли метод аллельной дискриминации в программе TaqMan. Расчет распределения частот генотипов и аллелей по равновесию Харди-Вайнберга, а также показателя отношения шансов OR и его 95%-ного доверительного интервала (CI) проводился с помощью онлайн-программ «SNPStat» и «Gen-Expert».

Результаты и обсуждение. По результатам проведённого нейропсихологического тестирования (тест STROOP) группа наблюдения статистически значимо различалась с группой сравнения снижением показателей образной и числовой памяти, уровня внимания, признаками эмоциональной нестабильности, частыми головными болями и нарушением сна как возможными проявлениями «синдрома полярного напряжения».

Результаты генотипирования обследованных детей позволили выявить полиморфные варианты генов рецептора дофамина *ANKK1/DRD2* (rs1800497) и фактора некроза опухоли *TNF* (rs1800629), характеризующие признаки возможной генетической предрасположенности к развитию «синдрома полярного напряжения» у детского населения приполярной территории Восточной Сибири, ассоциированной с дезадаптационными нарушениями иммунной и нейрогуморальной регуляции. Распределение частот аллелей и генотипов данных генов соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($p < 0,05$) и описывается мультипликативной (тест χ^2 , $df = 1$) и аддитивной (тест Кохрана-Армитаджа для линейных трендов, $\chi^2 = [0,1,2]$, $df = 1$) моделями наследования (табл. 1).

Полиморфизм гена рецептора дофамина *ANKK1/DRD2* (rs1800497) у детей с признаками «синдрома полярного напряжения», проживающих

Таблица 1

Распределение частот аллелей и генотипов генов *ANKK1/DRD2* (rs1800497) и *TNF* (rs1800629) у детей с проявлениями «синдрома полярного напряжения»

SNP	Генотип / аллель	Группа наблюдения (n=136)	Группа сравнения (n=581)	OR	
				знач.	95% CI
<i>ANKK1/DRD2</i> (rs1800497)	CC	0,611	0,644	0,87	0,59 – 1,27
	CT	0,213	0,275	0,71	0,46 – 1,12
	TT	0,176	0,081	2,43	1,43 – 4,15
	C	0,717	0,781	0,71	0,53 – 0,95
	T	0,283	0,219	1,41	1,05 – 1,90
<i>TNF</i> (rs1800629)	GG	0,831	0,747	1,66	1,02 – 2,70
	GA	0,162	0,225	0,66	0,40 – 1,09
	AA	0,007	0,028	0,26	0,03 – 1,99
	G	0,912	0,860	1,68	1,07 – 2,64
	A	0,088	0,140	0,59	0,38 – 0,93

Примечание. $\chi^2[T(ANKK1/DRD2)]^2 = 5,10$, $p = 0,02$; $\chi^2[TT(ANKK1/DRD2)]^2 = 4,03$, $p = 0,04$; $\chi^2[G(TNF)]^2 = 5,22$, $p = 0,02$; $\chi^2[GG(TNF)]^2 = 4,93$, $p = 0,03$.

Таблица 2

Содержание TNFR, CD3⁺CD95⁺ и дофамина у детей с проявлениями «синдрома полярного напряжения»

Показатель	Референтный интервал	Группа наблюдения (n=136)	Группа сравнения (n=581)	p
TNFR, %	1 – 3	5,703±0,683*	3,842±0,586	0,001
CD3 ⁺ CD95 ⁺ -лимфоциты, %	15 – 25	25,755±0,967	22,900±0,916	0,032
Дофамин, пг/см ³	5,6 – 44	59,358±2,133*	36,945±5,899	0,001

* Различия с референтным уровнем статистически значимы ($p < 0,05$)

на севере Восточной Сибири, характеризуется статистически значимым повышением частоты Т-аллеля и соответствующего гомозиготного ТТ-генотипа относительно группы сравнения ($p < 0,05$), сопряженным с пониженной экспрессией данного гена и, как следствие, снижением плотности D2-рецепторов дофамина. В свою очередь, установленное в группе наблюдения статистически значимое повышение продукции их лиганда – дофамина – по отношению к группе сравнения и референтному уровню ($p < 0,05$) (табл. 2) является ответом на условия острого стресса, а геномно-опосредованное угнетение рецепции усиливает эффекты, сопряженные с персистирующим несвязанным лигандом. Показано, что именно острое воздействие непредсказуемых и неконтролируемых стрессорных факторов, к которым можно отнести резкие и внезапные колебания климатогеографических параметров приполярных территорий, приводит к увеличению внеклеточного содержания дофамина в мезокортикальной системе и стриатуме вследствие импульсной фазической активации дофаминэргических нейронов, тогда как хронический умеренный стресс угнетает продукцию данного нейромедиатора, обуславливая развитие депрессии в дальнейшем [5, 6].

Одновременно в группе наблюдения установлены повышенная частота G-аллеля и GG-генотипа гена *TNF* (rs1800629), а также признаки гиперэкспрессии маркера клеточной гибели лимфоцитов – CD3⁺CD95⁺ по отношению к группе сравнения, а также рецептора фактора некроза опухоли TNFR по отношению к группе сравнения и референтному интервалу ($p < 0,05$). Физиологический смысл избыточности апоптоза лимфоцитов в экстремальных климатогеографических условиях северных территорий связан с ускорением жизненного цикла клеток и смены клеточных фенотипов, отражающих необходимость компенсации энергетических потерь и поддержания стабильности цитокиновых профилей, что сопровождается иммунорегуляторным стрессом в виде иммуносупрессии [9, 10].

Результаты сравнительного анализа уровня продукции TNFR, CD3⁺CD95⁺ и дофамина у детей с различными полиморфными вариантами генов *ANKK1/DRD2* (rs1800497) и *TNF* (rs1800629) демонстрируют схожие тенденции изменения данных индикаторных показателей для выявленных полиморфных маркеров как в общей выборке

($n = 717$), так и изолированно в группе наблюдения ($n = 136$) и группе сравнения ($n = 581$) (рис. 1, 2). У детей-носителей ТТ-генотипа гена *ANKK1/DRD2* (rs1800497) и GG-генотипа гена *TNF* (rs1800629) в общей выборке и сравниваемых группах установлено статистически значимое повышение содержания дофамина, TNFR и CD3⁺CD95⁺-лимфоцитов по отношению к носителям CC-генотипа гена *ANKK1/DRD2* (rs1800497) и AA-генотипа гена *TNF* (rs1800629) в тех же группах ($p < 0,05$), что демонстрирует признаки возможной генетической предрасположенности к изменениям нейроиммунного

профиля, характеризующих развитие северного стресса, в том числе и у населения 56° с.ш., но в меньшей степени. Установлено, что уровень продукции TNFR, CD3⁺CD95⁺ и дофамина у детей с ТТ-генотипом гена *ANKK1/DRD2* (rs1800497) и GG-генотипом гена *TNF* (rs1800629) в группе наблюдения статистически значимо превышает аналогичные значения, показанные у детей с теми же генотипами в группе сравнения и общей выборке ($p < 0,05$). Выявленные максимальные значения содержания TNFR, CD3⁺CD95⁺ и дофамина у носителей ТТ-генотипа гена *ANKK1/DRD2* (rs1800497) и GG-

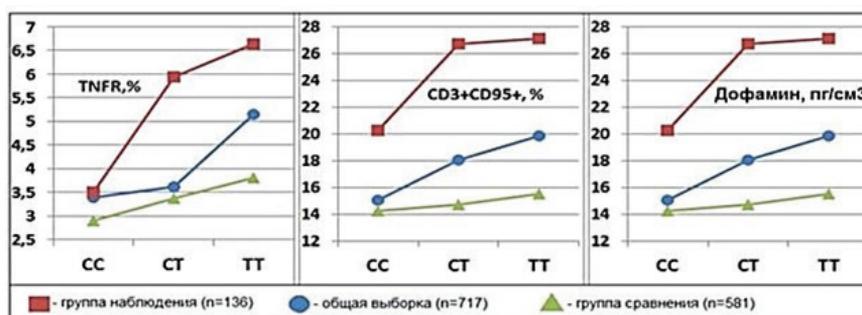


Рис. 1. Изменение продукции TNFR, CD3⁺CD95⁺ и дофамина у детей с различными генотипами гена *ANKK1/DRD2* (rs1800497)

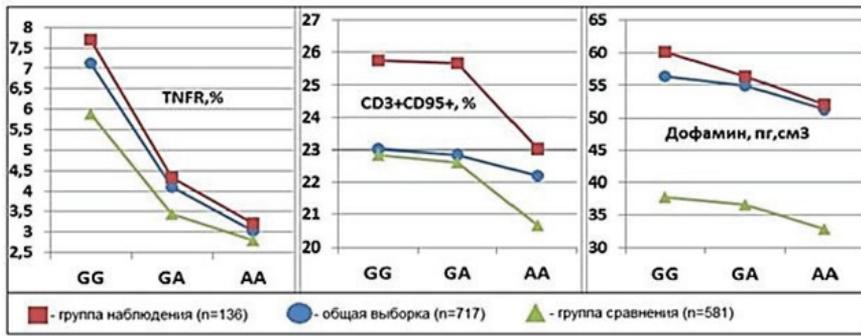


Рис. 2. Изменение продукции TNFR, CD3+CD95+ и дофамина у детей с различными генотипами гена *TNF* (rs1800629)

генотипа гена *TNF* (rs1800629) в группе наблюдения подтверждают, что экстремальность условий проживания реализует генетически обусловленный нейроиммунный механизм формирования «синдрома полярного напряжения» у детей.

Иммунная и нервная системы функционируют в постоянном взаимодействии, обеспечивая гомеостаз организма в изменяющихся условиях окружающей среды. Так, дофамин при специфическом связывании с рецепторами выступает корегулятором иммунной системы, обеспечивая взаимосвязь не только между нейронами, но и между иммунными клетками. Лимфоциты периферической крови человека экспрессируют рецепторы и транспортные белки дофамина, а также синтезируют эндогенный дофамин – адреналин и норадреналин. При связывании дофамина со специфическими D2- и D3-рецепторами наблюдаются активация интегрин-зависимого хемотаксиса, селективной адгезии к межклеточному матриксу и усиление миграции цитотоксических CD8⁺-лимфоцитов, а также признаки гиперпродукции провоспалительных цитокинов – TNFα и IFNγ [8, 11]. Считается, что дофамин-индуцированная цитотоксичность не связана с активацией рецепторов и проявляется через спонтанное окисление, приводящее к вызванной окислительным стрессом запрограммированной гибели лимфоцитов, признаки которой наблюдаются у обследованных детей с «синдромом полярного напряжения» [7].

Заключение. Генетический профиль детей с «синдромом полярного напряжения», проживающих на приполярной территории Восточной Сибири,

характеризуется повышением частот Т-аллеля и ТТ-генотипа гена *ANKK1/DRD2* (rs18004976), а также G-аллеля и GG-генотипа гена *TNF* (rs1800629), сопряженных с повышением уровня содержания TNFR, CD3⁺CD95⁺-лимфоцитов и дофамина относительно референтного уровня и группы сравнения ($p < 0,05$), что указывает на признаки избыточной клеточной гибели и хронического воспаления как проявлений иммунного механизма формирования острых стрессовых реакций, ассоциированных с дофамин-обусловленной гиперсимпатикотонией. Вариативность экспрессии TNFR, CD3⁺CD95⁺ и дофамина в общей выборке, в группе наблюдения и группе сравнения характеризуется статистически значимым повышением уровня их продукции у носителей ТТ-генотипа гена *ANKK1/DRD2* (rs18004976) и GG-генотипа гена *TNF* (rs1800629) по отношению к носителям CC-генотипа гена *ANKK1/DRD2* (rs1800497) и AA-генотипа гена *TNF* (rs1800629) во всех проанализированных выборках ($p < 0,05$), демонстрируя вклад генетического полиморфизма в формирование «синдрома полярного напряжения». Выявленные максимальные значения содержания TNFR, CD3⁺CD95⁺ и дофамина у носителей ТТ-генотипа гена *ANKK1/DRD2* (rs18004976) и GG-генотипа гена *TNF* (rs1800629) в группе наблюдения подтверждают сочетанный вклад генетической предрасположенности и условий проживания в приполярной зоне в формирование у детей «синдрома полярного напряжения».

Литература

1. Гигиенические аспекты воздействия факторов среды обитания на формирование

здоровья учащихся / Р.Д. Девришов, В.В. Колонин, В.Н. Филяев, И.А. Кудряшева // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2019; 27(4):530-535.

Hygienic aspects of influence of environmental factors on formation of schoolchildren's health. Devrishov PD, Kolomin VV, Filyaev VN, Kudryasheva IA. I.P.Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2019; 27(4):530-535. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2019274530-535

2. Никоношина Н.А., Долгих О.В. Особенности иммунной и эндокринной регуляции детского населения севера Сибири, ассоциированные с полиморфизмом гена *MTNR1A* (rs34532313) // Здоровье населения и среда обитания. 2020; 5: 25-28.

Nikonoshina NA, Dolgikh OV. Characteristics of immune and endocrine regulation associated with *MTNR1A* gene polymorphism (rs34532313) in the child population in the north of Siberia. Public Health and Life Environment. 2020; 5:25-28. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-326-5-25-28

3. Солонин Ю.Г., Бойко Е.Р. Медико-физиологические проблемы в Арктике // Известия Коми НЦ УрО РАН. 2017; 4(32):33 – 40

Solonin YuG, Boyko ER. Medical and physiological problems of the Arctic. Proceedings of the Komi Science Center of the Ural Division of the Russian Academy of Sciences. 2017; 4(32):33 – 40

4. Хаснулин В.И., Хаснулин П.В. Современные представления о механизмах формирования северного стресса у человека в высоких широтах // Экология человека. 2012; 19(1):3 – 11.

Hasnulin VI, Hasnulin PV. Modern concepts of the mechanisms forming northern stress in humans in high latitudes. Human ecology. 2012; 19(1):3-11. DOI: 10.17816/humeco17512

5. Baik J-H Stress and the dopaminergic reward system. Exp Mol Med. 2020; 52(12):1879-1890. DOI: 10.1038/s12276-020-00532-4

6. Dopaminergic Signaling in the Nucleus Accumbens Modulates Stress-Coping Strategies during Inescapable Stress. W Cui, T Aida, H Ito, K Kobayashi, Y Wada, S Kato, T Nakano, M Zhu, K Isa, K Kobayashi, T Isa, K Tanaka, H Aizawa. J Neurosci. 2020; 40(38):7241-7254. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0444-20.2020.

7. Matt SM, Gaskill PJ. Where is dopamine and how do immune cells see it? Dopamine-mediated immune cell function in health and disease. J. Neuroimmune Pharmacol. 2020; 15:114-164.

8. The role of dopamine receptors in lymphocytes and their changes in schizophrenia. MA Penedo, T Rivera-Baltanás, D Pérez-Rodríguez, J Allen, A Borrajo, D Alonso-Crespo, C Fernández-Pereira, M Nieto-Araujo, S Ramos-García, C Barreiro-Villar, HJ Caruncho, JM Olivares, RC Agís-Balboa. Brain, Behavior, & Immunity – Health. 2021; 12:100199 DOI: 10.1016/j.bbih.2021.100199

9. TNFR signalling and its clinical implications. W-Y Tseng, Y-S Huang, H-H Lin, S-F Luo, F McCann, K McNamee, F Clanchy, R Williams. Cytokine. 2018; 101:19-25. DOI: 10.1016/j.cyt.2016.08.02

10. Risso V, Lafont E, Le Gallo M. Therapeutic approaches targeting CD95L/CD95 signaling in cancer and autoimmune diseases. Cell Death Dis. 2022; 13:248

11. Vidal PM, Pacheco R. The Cross-Talk Between the Dopaminergic and the Immune System Involved in Schizophrenia. Front Pharmacol. 2020; 11:394. DOI: 10.3389/fphar.2020.00394