

ПОЛНОГЕНОМНОЕ АССОЦИАТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ: АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ С ПОЛИМОРФНЫМИ ЛОКУСАМИ, ЛОКАЛИЗОВАННЫМИ В ХРОМОСОМНЫХ ОБЛАСТЯХ 4p15.2 И 20q13.31

© 2023 г. А. Э. Гареева^{1, 2, *}

¹Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук, Уфа, 450054 Россия

²Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, 450008 Россия

*e-mail: annagareeva@yandex.ru

Поступила в редакцию 17.04.2023 г.

После доработки 04.05.2023 г.

Принята к публикации 11.05.2023 г.

На протяжении пятнадцати лет полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) позволили выявить несколько миллионов полиморфных маркеров риска развития шизофрении, значительно продвинув наше понимание генетической архитектуры шизофрении. Целью настоящего исследования явилось изучение генетических факторов риска развития шизофрении при проведении полногеномного анализа ассоциации у русских, татар и башкир из Республики Башкортостан. Исследованная выборка состояла из 816 больных параноидной шизофренией и 989 здоровых индивидов. Полногеномное генотипирование образцов ДНК было проведено на биочипе PsychChip, включавшим 610000 однонуклеотидных полиморфных вариантов (ОНП). В результате проведенного исследования впервые установлена ассоциация ОНП rs73254185 (4p15.2) и rs587778384 гена *GNAS* (20q13.31) с риском развития параноидной шизофрении у индивидов различной этнической принадлежности, русских, татар и башкир, проживающих в Республике Башкортостан, что вероятно может свидетельствовать о вовлеченности, локализованных в данных хромосомных областях генов *P14K2B* и *GNAS* в патогенез шизофрении.

Ключевые слова: генетика, шизофрения, полногеномный анализ ассоциаций, этническая принадлежность, Республика Башкортостан, международный консорциум по психиатрической генетике.

DOI: 10.31857/S0016675823100053, EDN: UEZTIU

Шизофрения представляет собой сложное и часто хроническое психическое расстройство с высокой наследственностью. Диагноз шизофрении по-прежнему ставится клинически на основании психиатрических симптомов; на сегодня нет доступных диагностических тестов или биомаркеров. Схема диагностики и лечения, основанная на патофизиологии, также недоступна. Выяснение патогенеза необходимо для разработки подходов диагностики и лечения.

За последние несколько десятилетий генетические исследования значительно продвинули наше понимание генетической архитектуры шизофрении. Крупномасштабные генетические исследования показали, что как редкие, так и распространенные генетические варианты играют важную роль в развитии этого заболевания [1, 2].

Целый ряд GWAS-исследований были проведены в разных этнических группах: индийцев [3], афро-американцев [4], латино-американцев [5] и

японцев [6]. Тем не менее, большинство крупномасштабных GWAS-исследований шизофрении были проведены в выборках европейского происхождения. Установленные в одной популяции результаты не всегда воспроизводятся в других, что и является одной из основных проблем при проведении GWAS. Причинами данного явления может, во-первых, являться недостаточная статистическая мощность репликативной выборки. Другая причина – разные частоты аллелей и структура неравновесного сцепления в популяциях. В ходе проведенного GWAS-исследования в 2019 г. на выборке восточноазиатского происхождения была установлена ассоциация трех хромосомных регионов, которая также была обнаружена и у европейцев. Однако ассоциация других 14 однонуклеотидных полиморфных вариантов (ОНП) с шизофренией была выявлена только у китайцев [7]. Эти данные указывают на существование как общих, так и эт-

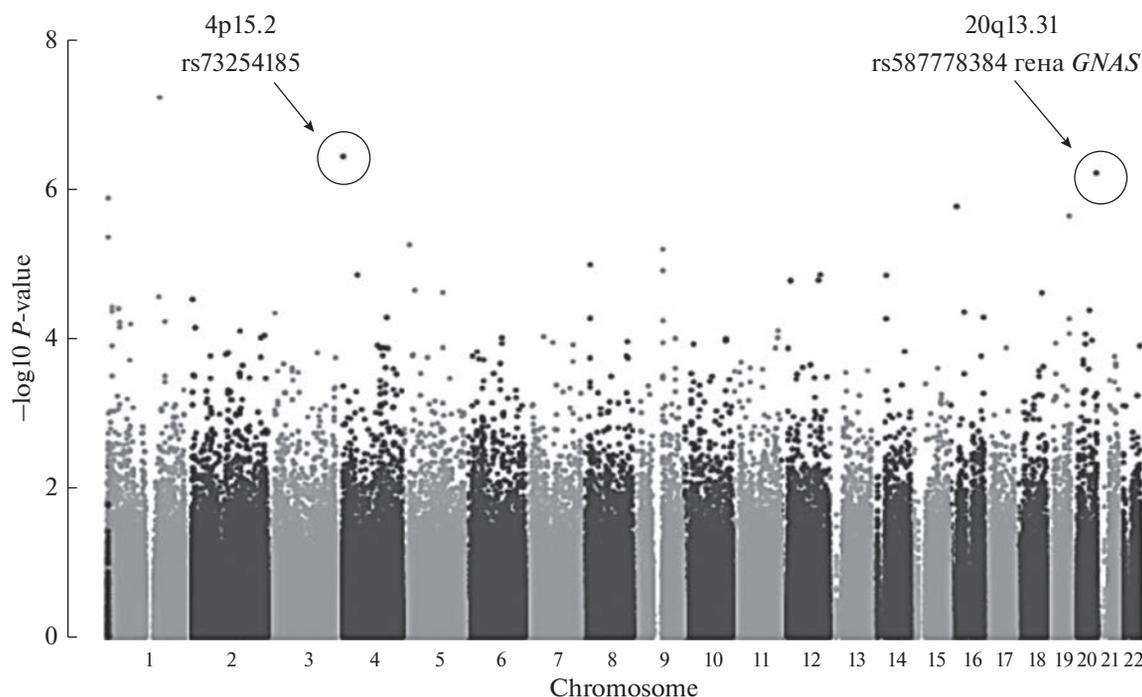


Рис. 1. Графическое изображение результатов полногеномного анализа ассоциации 395832 ОНП с параноидной шизофренией (Manhattan plot). На оси *X* указана хромосомная локализация ОНП; на оси *Y* – значения отрицательного десятичного логарифма уровня значимости *P*-value.

но-специфических маркеров риска развития шизофрении.

Цель настоящего исследования – изучение генетических факторов риска развития шизофрении при проведении полногеномного анализа ассоциации в Республике Башкортостан (рис. 1).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования – 437 мужчин, 379 женщин из них (320 русских, 357 татар, 139 башкир) с диагнозом параноидная шизофрения (ПШ) – F20.xx – согласно международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10). Больные находились на лечении в Республиканской клинической психиатрической больнице № 1 Министерства здравоохранения Республики Башкортостан. Средний возраст больных составил 24.9 ± 8.9 лет. Средний возраст начала заболевания составил 22.4 ± 7.3 лет. Информацию по этнической принадлежности до третьего поколения получали путем опроса. Контрольная группа состояла из 402 русских, 383 татар, 204 башкир той же возрастной группы, не состоявшие на учете у психиатра и нарколога и отрицавшие у себя отягощенную наследственность по психическим заболеваниям. Средний возраст здоровых доноров составил 32.4 ± 12.4 года.

Полногеномное генотипирование образцов ДНК было проведено на биочипе Illumina Human

610-Quad PsychChip, включающим 610000 ОНП, в Институте Брода при Гарвардском университете в рамках Международного консорциума по психиатрической генетике. Полногеномный анализ ассоциации однонуклеотидных полиморфных локусов выполнен с помощью пакета программ PLINK 2.0 [8].

Проверка качества образцов ДНК и прогенотипированных ОНП подразумевала исключение из дальнейшего анализа образцов ДНК с выявленным несоответствием между обозначенным и установленным при генотипировании полом, а также образцов ДНК, в которых более чем у 2% маркеров не прошло генотипирование. Дублированные образцы ДНК и образцы ДНК возможных близких родственников были выявлены и исключены на основе анализа доли идентичных аллелей у различных индивидов, а также доли аллелей с вероятным общим происхождением. Были исключены ОНП, по которым не прошли генотипирование более чем у 5% индивидов, ОНП с частотой редкого аллеля менее 0.01 и ОНП со статистически значимым отклонением ($p = 1.0E-06$) от равновесия Харди–Вайнберга. В результате проведения всех этапов контроля качества и корректировки генетической стратификации 395832 однонуклеотидных полиморфных вариантов были включены в дальнейших анализ. Полногеномный уровень значимости для данного исследования составил $p = 1.26E-07$. Для снижения ошибки первого рода

Таблица 1. Однонуклеотидные полиморфные варианты, локализованные в области 4p15.2 и ассоциированные с параноидной шизофренией

| Ген | № rs | ОНП | Аллель 1 | Частота аллеля 1 | | Аллель 2 | p | p _{fdr} | OR |
|---------------------|------------|---------------|----------|------------------|-------------|----------|----------|------------------|-------|
| | | | | больные, % | контроль, % | | | | |
| <i>LOC105374536</i> | rs73254185 | g.25458395G>A | A | 0.00618 | 0.03309 | G | 3.70E-07 | 0.012 | 0.174 |
| <i>LOC105374536</i> | rs6852016 | g.25440525G>A | A | 0.2974 | 0.3459 | G | 1.76E-03 | 0.856 | 0.794 |
| – | rs12502737 | g.25066802A>C | C | 0.4541 | 0.498 | A | 3.59E-03 | 0.884 | 0.821 |
| <i>LOC105374536</i> | rs10008104 | g.25444762G>A | A | 0.2907 | 0.3348 | G | 4.41E-03 | 0.891 | 0.811 |
| – | rs7654693 | g.25066309T>G | G | 0.2699 | 0.3046 | T | 0.018 | 0.957 | 0.838 |
| – | rs759245 | g.25058232A>G | G | 0.4137 | 0.3802 | A | 0.038 | 0.991 | 1.154 |

была применена поправка FDR-BH (False Discovery Rate Benjamini-Hochberg) на число множественных сравнений [9].

Выборки больных и контроля в данной работе являются генетически гетерогенными, поскольку в нее входят представители различных этнических групп (русских, татар и башкир), которые сформировались на основе различных популяций западно-евразийского и восточно-евразийского происхождения. Нами была применена поправка на этническую гетерогенность групп больных и контроля методом EIGENSTRAT [10], так как смешанное происхождение выборки, отличия по частотам аллелей полиморфных маркеров между этническими группами и различная представленность индивидов из разных этносов в выборках больных и контроля могут привести к случайной ассоциации маркеров с заболеванием. В основе данного метода лежит вычисление главных компонент генетической изменчивости в исследуемых выборках. Установив оси генетической изменчивости выборки, обусловленные популяционной структурой, но не связанные с заболеванием, метод позволяет для каждого маркера оценить его вес в определении той или иной оси и провести тем самым индивидуальную поправку для каждого кандидатного маркера. Это минимизирует появление ложноположительных ассоциаций и одновременно увеличивает вероятность определения достоверных ассоциаций.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ ассоциации параноидной шизофрении с полиморфными локусами, локализованными в области 4p15.2

В настоящем полногеномном анализе был выявлен ряд полиморфных локусов, ассоциированных с ПШ с уровнем значимости порядка $p = 3.70E-07$, которые с большой долей вероятности могут участвовать в формировании наследственной предрасположенности к параноидной шизофрении (рис. 1, табл. 1). Данные локусы локализованы в об-

ласти 4p15.2. Один из них – rs73254185, локализован на коротком плече хромосомы 4 в интронной области гена, кодирующего РНК (*LOC105374536*), функция которого пока не известна.

По данным проекта “1000 геномов” частота встречаемости аллеля *rs73254185*A* в популяциях мира варьирует. Так, аллель *rs73254185*A* реже всего встречается в популяциях европейского происхождения (CEU 1.5%), в африканских популяциях его частота выше (AFR 4.5%), но чаще всего аллель встречается в популяциях китайского происхождения (CHB 7.8%) (http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population).

Ближайшим геном, расположенным на расстоянии около 178 тпн от данного полиморфного локуса rs73254185, является ген *PI4K2B*. *PI4K2B* кодирует фермент фосфатидилинозит-4-киназу, являющуюся членом фосфоинозитид (PI) сигнального пути, состоит из десяти экзонов и имеет протяженность около 45 тпн. Основной функцией фермента фосфатидилинозит-4-киназы является фосфорилирование фосфатидилинозитола и превращение его в фосфатидилинозит-4-фосфат. В данном гене идентифицировано 397 ОНП. Данные исследований последних лет свидетельствуют о вовлеченности фосфоинозитид сигнального пути в патогенез шизофрении, биполярного расстройства и других психических заболеваний. Связывается это с его влиянием на регуляцию актинового цитоскелета и формирование дендритных шипиков и развитие синапсов в нервной ткани [11]. *PI4K2B* ассоциируется с синдромом дефицита внимания, логической памяти, гиперактивностью (СДВГ), а также с аномалиями миграции нейронов [12].

Исследования последних 15 лет ясно показали, что PI4P сам по себе является регуляторным липидом, который функционирует в аппарате Гольджи и в эндосомальных мембранах, где контролирует везикулярный транспорт [13]. Это открытие, меняющее парадигму, поместило PI4P в центр гомеостатического клеточного механизма липидов. Исследования на мышах показали серьезные де-

фекты миелинизации Шванновских клеток у нокауты по *PI4KA* и *PI4KB*, а также спиноцереbellарную дегенерацию нокауты гена *PI4K2A* [14, 15]. Получены доказательства изменения молекул, связанных с *PI* в посмертной префронтальной коре у больных шизофренией [11]. В этом свете общей нитью между ферментами *PI4K* является их критическое участие в создании липидного ландшафта клеток млекопитающих, особенно в развитии нейронов и пластичности [16]. Генетические исследования животных и человека предполагают жизненно важную роль ферментов *PI4K* в развитии и функции различных органов, в том числе нервной системы [11, 16].

Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *rs73254185* показал, что генотип *rs73254185*G/G* у больных ПШ встречается с более высокой частотой (98.76%), чем у индивидов контрольной группы (93.38%) ($p = 1.6E-08$; $OR = 5.66$, $CI95\% 2.86-12.45$). При введении поправки на множественное сравнение для оценки доли ложноположительных результатов, проведенной с помощью метода FDR (False Discovery Rate), уровень значимости p остался статистически значимым — $p_{fdr} = 6.45E-04$. Генотип *rs73254185*A/G*, напротив, чаще встречается в группе контроля — в 6.62% случаев по сравнению с 1.24% больных. Показатель отношения шансов для генотипа *rs73254185*A/G* составил 0.18 ($CI95\% 0.08-0.35$, $p = 1.6E-08$; $p_{fdr} = 7.52E-04$). Частота гомозиготного генотипа *rs73254185*A/A* составила 0.00% как у больных, так и у здоровых (табл. 2).

Аллель *rs73254185*G*, определенный с частотой 99.38 у больных и 96.69% в контрольной группе, является маркером повышенного риска развития ПШ ($p = 1.37E-07$; $p_{fdr} = 0.0116$; $OR = 5.5$, $CI95\% 2.79-12.06$). Аллель *rs73254185*A*, соответственно, является маркером пониженного риска ($OR = 0.18$, $CI95\% 0.08-0.36$) (табл. 2). Анализ распределения частот генотипов и аллелей ОНП *rs73254185*, локализованного в области 4p15.2, у больных и индивидов контрольных групп различной этнической принадлежности показал наличие выраженных различий между группами сравнения русских и татар (табл. 2).

Наиболее выраженная ассоциация ПШ с *rs73254185*, локализованным в области 4p15.2, была выявлена у русских. При этом частота аллеля *rs73254185*A* у русских больных ПШ (0.63%) была значительно ниже, чем у здоровых (3.84%) ($p = 5.1E-04$; $OR = 0.16$, $CI95\% 0.06-0.46$). Однако после введения поправки на множественные сравнения FDR данные различия оказались статистически не достоверны ($p_{fdr} = 0.999$) (табл. 2). Анализируя ассоциацию ОНП *rs73254185* с ПШ у татар, мы обнаружили статистически значимые различия между группами больных и контролем с уровнем значимости $p = 1.77E-03$. Показатель от-

ношения шансов для аллеля *rs73254185*A*, определенного с частотой 0.42 у больных и 2.82% в контроле, составил 0.14 ($CI95\% 0.04-0.47$). После введения поправки FDR, различия оказались статистически не достоверны ($p_{fdr} = 0.942$). У больных ПШ башкир аллель *rs73254185*A* также встречался реже, чем в контрольной группе (1.09% vs 3.25%), но различия оказались не достоверны ($p = 0.082$; $p_{fdr} = 0.908$) (табл. 2).

Таким образом, при анализе ассоциации полиморфного варианта области 4p15.2 с учетом этнической принадлежности индивидов было показано, что ассоциация, установленная нами с полногеномным уровнем значимости на объединенной группе больных и контроля, наблюдается также с разной степенью выраженности и в отдельных этнических группах — русских, татар и башкир, что соответствует данным других исследований, согласно которым данная хромосомная область ассоциирована с шизофренией в популяциях европеоидного и азиатского происхождения [17–21].

Литературных данных, посвященных изучению ассоциации полиморфного локуса *rs73254185* с параноидной шизофренией, психическими заболеваниями и другими многофакторными заболеваниями, не найдено. Однако к настоящему времени имеется ряд работ, в которых изучали ассоциацию ОНП, расположенных в области 4p15.2 с шизофренией и другими психическими заболеваниями в различных популяциях. Было установлено сцепление хромосомной области 4p15-p16 с биполярным расстройством и большим депрессивным расстройством с высоким уровнем значимости в шотландских семьях [22], а также с шизофренией и биполярным расстройством у европейцев [20]. Гаплотипический анализ выявил ассоциацию региона размером 20 Мб в хромосомной области 4p15.2 с семейными случаями шизофрении и шизоаффективным расстройством у валлийцев [17, 19], а также в большой группой евреев ашкенази с семейным случаем биполярного расстройства и шизофрении [18]. Установлены ассоциации с высоким уровнем значимости ряда генов в хромосомной области 4p15.2: *KIAA0746*, *ССКАR*, *DKFZp761B107* — с шизофренией и биполярным расстройством у шотландцев [19], *ССКАR* — у китайцев, японцев и испанцев [23], *PI4K2B* — у зависимых от канабиса европейцев и афро-американцев [24].

Помимо этого было установлено, что ОНП *rs10939038*, являющийся потенциально важным генетическим маркером риска развития шизофрении, находится в сильном неравновесии по сцеплению с полиморфными маркерами гена *PI4K2B*; этой группой исследователей было выдвинуто предположение о том, что *PI4K2B* является важным геном-кандидатом шизофрении [19]. Показана ассоциация гаплотипа, состоящего из двух ОНП (*rs10939038/rs17408391*), локализованных в

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs73254185 и rs587778384 гена *GNAS* в выборках больных параноидной шизофренией и в контрольных группах различной этнической принадлежности

| Генотипы/ аллели | rs73254185 | | | | | rs587778384 | | | | |
|------------------------|---------------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|-------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| | A/A | A/G | G/G | A | G | T/T | T/C | C/C | T | C |
| Больные, <i>n</i> | 0 | 10 | 799 | 10 | 1608 | 0 | 5 | 807 | 5 | 1619 |
| В целом | | | | | | | | | | |
| | $p_i \pm sp$ CI (%) | | | | | | | | | |
| | – | 1.24 ± 0.39 0.59–2.26 | 98.76 ± 0.39 97.74–99.41 | 0.62 ± 0.2 0.3–1.13 | 99.38 ± 0.2 98.87–99.7 | – | 0.62 ± 0.28 0.2–1.43 | 99.38 ± 0.28 98.57–99.8 | 0.31 ± 0.14 0.1–0.72 | 99.69 ± 0.14 99.28–99.9 |
| Контроль, <i>n</i> | 0 | 64 | 903 | 64 | 1870 | 0 | 59 | 924 | 59 | 1907 |
| | – | 6.62 ± 0.8 5.13–8.37 | 93.38 ± 0.8 91.63–94.87 | 3.31 ± 0.41 2.56–4.21 | 96.69 ± 0.41 95.79–97.44 | – | 6 ± 0.76 4.6–7.67 | 94 ± 0.76 92.33–95.4 | 3 ± 0.38 2.29–3.85 | 97 ± 0.38 96.15–97.71 |
| <i>p</i> | – | 1.6E-08 | 1.6E-08 | 3.7E-07 | 3.7E-07 | – | 2.0E-09 | 2.0E-09 | 6.13E-07 | 6.13E-07 |
| <i>P_{adj}</i> | – | 7.52E-04 | 6.45E-04 | 0.012 | 0.012 | – | 2.82E-04 | 1.82E-04 | 0.017 | 0.017 |
| OR (CI95%) | – | 0.18 (0.08–0.35) | 5.66 (2.86–12.45) | 0.18 (0.08–0.36) | 5.5 (2.79–12.06) | – | 0.1 (0.04–0.25) | 10.31 (4.12–25.81) | 0.1 (0.04–0.25) | 10.02 (4.01–25.03) |
| Русские | | | | | | | | | | |
| Больные, <i>n</i> | 0 | 4 | 312 | 4 | 628 | 0 | 0 | 318 | 0 | 636 |
| | – | 1.27 ± 0.63 0.35–3.21 | 98.73 ± 0.63 96.79–99.65 | 0.63 ± 0.31 0.17–1.61 | 99.37 ± 0.31 98.39–99.83 | 0 | 0 | 100.0 | 0 | 100.0 |
| Контроль, <i>n</i> | 0 | 30 | 361 | 30 | 752 | 0 | 26 | 371 | 26 | 768 |
| | – | 7.67 ± 1.35 5.24–10.77 | 92.33 ± 1.35 89.23–94.76 | 3.84 ± 0.69 2.6–5.43 | 96.16 ± 0.69 94.57–97.4 | – | 6.55 ± 1.24 4.32–9.45 | 93.45 ± 1.24 90.55–95.68 | 3.27 ± 0.63 2.15–4.76 | 96.73 ± 0.63 95.24–97.85 |
| <i>p</i> | – | 7.5E-05 | 7.5E-05 | 5.1E-04 | 5.1E-04 | – | 8.7E-06 | 8.7E-06 | 8.1E-03 | 8.1E-03 |
| <i>P_{adj}</i> | – | 0.999 | 0.96 | 0.999 | 0.999 | – | 0.819 | 0.614 | 1.354 | 1.354 |
| OR (CI95%) | – | 0.15 (0.05–0.43) | 6.48 (2.26–18.6) | 0.16 (0.06–0.46) | 6.26 (2.19–17.86) | – | 0.02 (0–0.15) | 45.44 (6.14–336.28) | 0.02 (0–0.15) | 43.9 (5.95–323.97) |

Таблица 2. Окончание

| | | rs73254185 | | | | rs587778384 | | | | |
|--------------------------|-----|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|-------------|--------------------------|-----------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Генотипы/ аллели | A/A | A/G | G/G | A | G | T/T | T/C | C/C | T | C |
| Татары | | | | | | | | | | |
| Больные, <i>n</i> | 0 | 3 | 352 | 3 | 707 | 0 | 1 | 354 | 1 | 709 |
| | – | 0.85 ± 0.49 0.17–2.45 | 99.15 ± 0.49 97.55–99.83 | 0.42 ± 0.24 0.09–1.23 | 99.58 ± 0.24 98.77–99.91 | – | 0.28 ± 0.28 0.01–1.56 | 99.72 ± 0.28 98.44–99.99 | 0.14 ± 0.14 0–0.78 | 99.86 ± 0.14 99.22–100 |
| Контроль, <i>n</i> | 0 | 21 | 351 | 21 | 723 | 0 | 22 | 357 | 22 | 736 |
| | – | 5.65 ± 1.2 3.53–8.5 | 94.35 ± 1.2 91.5–96.47 | 2.82 ± 0.61 1.76–4.28 | 97.18 ± 0.61 95.72–98.24 | – | 5.8 ± 1.2 3.67–8.66 | 94.2 ± 1.2 91.34–96.33 | 2.9 ± 0.61 1.83–4.36 | 97.1 ± 0.61 95.64–98.17 |
| <i>p</i> | – | 2.9E-04 | 2.9E-04 | 1.7E-03 | 1.7E-03 | – | 4.5E-05 | 4.5E-05 | 2.64E-03 | 2.64E-03 |
| <i>p</i> _{fidr} | – | 0.999 | 0.999 | 0.942 | 0.942 | – | 0.999 | 0.977 | 0.945 | 0.945 |
| OR (CI95%) | – | 0.14 (0.04–0.47) | 7.02 (2.08–23.75) | 0.15 (0.04–0.51) | 6.85 (2.03–23.07) | – | 0.05 (0.01–0.37) | 21.82 (2.93–162.76) | 0.05 (0.01–0.37) | 21.19 (2.85–157.63) |
| Башкиры | | | | | | | | | | |
| Больные, <i>n</i> | 0 | 3 | 134 | 3 | 271 | 0 | 4 | 134 | 4 | 272 |
| | – | 2.19 ± 1.25 0.45–6.27 | 97.81 ± 1.25 93.73–99.55 | 1.09 ± 0.63 0.23–3.17 | 98.91 ± 0.63 96.83–99.77 | – | 2.9 ± 1.43 0.8–7.26 | 97.1 ± 1.43 92.74–99.2 | 1.45 ± 0.72 0.4–3.67 | 98.55 ± 0.72 96.33–99.6 |
| Контроль, <i>n</i> | 0 | 13 | 187 | 13 | 387 | 0 | 11 | 192 | 11 | 395 |
| | – | 6.5 ± 1.74 3.51–10.86 | 93.5 ± 1.74 89.14–96.49 | 3.25 ± 0.89 1.74–5.49 | 96.75 ± 0.89 94.51–98.26 | – | 5.42 ± 1.59 2.74–9.49 | 94.58 ± 1.59 90.51–97.26 | 2.71 ± 0.81 1.36–4.8 | 97.29 ± 0.81 95.2–98.64 |
| <i>p</i> | – | 0.068 | 0.068 | 0.082 | 0.082 | – | 0.398 | 0.398 | 0.273 | 0.273 |
| <i>p</i> _{fidr} | – | 0.903 | 0.903 | 0.908 | 0.908 | – | 0.981 | 0.981 | 0.968 | 0.968 |
| OR (CI95%) | – | – | – | – | – | – | – | – | – | – |

Примечание. *n* – численность группы, *p*_{fidr} – частота аллеля (генотипа), *sp* – ошибка *p*, CI95% – доверительный интервал, *p* – уровень значимости, χ^2 (*P*) – равновесие Харди–Вайнберга в изученных группах.

Таблица 3. ОНП, локализованные в области 20q13.31 и ассоциированные с параноидной шизофренией

| Ген | № rs | ОНП | Аллель 1 | Частота аллеля T, больные, % | Частота аллеля A, контроль, % | Аллель 2 | <i>p</i> | <i>p_{fidr}</i> | OR |
|-------------|-------------|---------------|----------|------------------------------|-------------------------------|----------|----------|-------------------------|-------|
| <i>GNAS</i> | rs587778384 | g.20064C>T | T | 0.0031 | 0.03001 | C | 6.13E-07 | 0.017 | 0.097 |
| — | rs6015320 | g.57205047G>A | A | 0.386 | 0.43 | G | 0.0072 | 0.900 | 0.830 |

хромосомной области гена *PI4K2B* (4p15.2), с шизофренией у шотландцев; что еще раз демонстрирует возможную вовлеченность гена *PI4K2B* в этиопатогенез шизофрении [25], а также подтверждает данные ранее проведенных исследований [17]. Полногеномное исследование выявило ассоциацию ОНП rs17390445 (в области 4p15) с эффективностью атипичного нейролептика zipрасидона у европейцев [21].

Кроме того, была установлена ассоциация хромосомной области 4p15.2 с развитием моторной алалии у детей с расстройствами аутистического спектра [26]. Показана связь микроделеции в области 4p15.2 с развитием синдрома Аксенфельда—Ригера, характеризующегося задержкой развития [27]. Выявлено, что *de novo* дупликация 4p15.2 может приводить к глобальной задержке развития и когнитивным нарушениям [28].

Анализ ассоциации параноидной шизофрении с полиморфными локусами, локализованными в области 20q13.31

При полногеномном исследовании объединенной группы больных и контроля также установлена выраженная ассоциация ПШ с однонуклеотидными полиморфными локусами, локализованным в области 20q13.31 (рис. 1, табл. 3). Наиболее высокий уровень ассоциации с болезнью среди локусов данной области показал ОНП rs587778384 ($p = 6.13E-07$), локализованный на длинном плече хромосомы 20 в области q13.31 в интронной области гена *GNAS*. Ген *GNAS* состоит из 13 экзонов, охватывает около 71 тпн геномной ДНК. В настоящее время в гене *GNAS* идентифицировано 646 ОНП. Известно, что ген *GNAS* импринтирует паттерн экспрессии множественных транскриптов, включая альфа-субъединицу стимулирующего гуанин нуклеотид-связывающий белок ($G\alpha_s$), сверхбольшую $G\alpha_s$ ($XL\alpha_s$), нейроэндокринный секреторный белок NESP55 [29]. Помимо этого еще два дополнительных А/В, или (1А или 1'), и *GNAS*-антисмысловой транскрипт (*GNAS-AS1*), являющиеся некодирующими, хотя существуют предположения о том, что транскрипт А/В может транслироваться [30].

Среди множества различных механизмов, вовлеченных в этиологию шизофрении, результаты

нескольких исследований подтверждают предположение о том, что дисрегуляция сигнальной трансдукции нейротрансмиттеров и повышенная уязвимость к апоптозу [31, 32] могут играть роль в патологической биологии данного заболевания. В этом случае гетеротримерные гуанин нуклеотид-связывающие белки, известные как G-белки, могут обеспечить интригующую связь между гипотезой сигнальной трансдукции и гипотезой апоптоза развития шизофрении [33]. Изменения во внутриклеточном сигнальном пути G-белка обнаружены у больных шизофренией, а также известно об использовании G-белков в качестве биохимических маркеров диагностики шизофрении и мониторинге ответа на антипсихотическую терапию [34].

Относительно апоптотической гипотезы шизофрении было доказано, что механизмы сигнальной трансдукции G-белков играют критическую роль в регуляции запрограммированной клеточной смерти, а эксперименты *in vitro* показали, что активация G-белков может приводить к нейрональному апоптозу в культурах клеточных линий [35]. Согласно данным многочисленных исследований *post-mortem*, в различных отделах головного мозга больных шизофренией обнаружен дисбаланс регуляторных белков апоптоза [31]. Описанные данные указывают на возможную взаимосвязь G-белков и шизофрении, а также, что гены, кодирующие G-белки, могут быть вовлечены в развитие шизофрении. Ген *GNAS*, кодирующий экспрессирующийся повсеместно $G\alpha_s$, вызывает огромный интерес при рассмотрении его в качестве гена-кандидата шизофрении по целому ряду причин. Во-первых, субъединица $G\alpha_s$ играет ключевую роль в связывании рецепторов дофамина D1/D5 с аденилатциклазой [36]. В связи с этим трансгенные мыши, экспрессирующие активную форму $G\alpha_s$, представляют идеальную модель определенных эндофенотипов шизофрении [37]. Согласно гипотезе апоптоза при шизофрении было выявлено, что повышенная экспрессия $G\alpha_s$ активирует каскад сигнальной трансдукции аденилатциклазы, приводящий к аккумуляции вторичного внутриклеточного мессенджера цАМФ, являющегося главным игроком в проапоптотических процессах [32].

Существует целый ряд исследований, выявивший повышенную экспрессию белка *Gαs* у больных с биполярным расстройством по сравнению с контролем, но который был ниже у больных с униполярной депрессией [38]. В основе данного механизма лежит изменение уровня нейронального апоптоза в головном мозге, дисрегуляции активности дофаминового рецептора D1 (*DRD1*) [36, 37], влияние на гипоталамо-гипофизарную ось [39] и дисрегуляция цАМФ сигнального пути [40].

Ген *GNAS* кодирует нейроэндокринный белок NESP55, экспрессирующийся с материнского аллеля [41]. NESP55 высоко экспрессируется в ряде структур головного мозга, включая гипоталамус, в серотонинергических нейронах в дорсальном ядре шва, а также в голубом пятне [41]. Известно, что белок NESP55 является специфическим антагонистом рецептора серотонина 5HT1B [42]. Мыши-нокауты по NESP55 (со сниженной экспрессией с материнского аллеля) демонстрировали нормальные параметры роста, гиперактивность и аномально высокое избегание попадания в новые условия [41].

Таким образом, в ходе описанных экспериментов на моделях мышей, было представлено два эндотипа, свойственных расстройствам аутистического спектра: отращивание к новизне, являющееся основной особенностью данных расстройств и гиперактивность, которая особенно распространена при аутизме, особенно в раннем детстве [43]. Однако различия в когниции и поведении человека и мышей серьезно ограничивают силу таких заключений. Известно, что ген *GNAS* также взаимодействует с геном *FMRI*, являющимся каузальным для расстройства аутистического спектра синдромом ломкой хромосомы [44].

Некоторые мутации и эпигенетические нарушения в гене *GNAS* приводят к нарушению метаболизма в щитовидной железе [45, 46], включая гипотиреозидизм, обусловленный изменением экспрессии *GNAS*-транскрипта в щитовидной железе [46]. Гипотиреозидизм, и гиперпаратиреозидизм, псевдогипопаратиреозидизм и псевдопсевдогипопаратиреозидизм каузально сцеплены с некоторыми формами психозов, включая синдром Капгра (бред отрицания двойника), бред ошибочного узнавания, которые как правило характерны для параноидной шизофрении [47]. Однако, несмотря на то, что психоз является относительно общим признаком гипотиреоза, он нехарактерен для двух других основных заболеваний, связанных с дисрегуляцией функции гена *GNAS* (синдром МакКьюн–Олбрайта и наследственная остеодистрофия Олбрайта). Таким образом, характер функциональных связей между уровнем экспрессии транскриптов гена *GNAS*, заболеваниями щитовидной железы и психозами требуют дальнейшего изучения [48].

Китайскими учеными было показано, что измененный импринтинг *GNAS* из-за дефицита фолиевой кислоты способствует задержке внутриутробного развития плода и может приводить к развитию дефекта нервной трубки [49]. Гиперметилирование промотора *GNAS* в базолатеральном миндалевидном теле регулирует реконсолидацию памяти опиоидной системы вознаграждения у крыс [50]. Группа корейских исследователей установила ассоциацию малых геномных делеций в гене *GNAS* с риском развития болезни Паркинсона [51]. Частота аллеля *rs587778384*T* в различных популяциях составила 0.1% (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?searchType=ad-hoc_search&type=rs&rs=rs587778384).

Проведенный в настоящей работе анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *rs587778384* гена *GNAS* показал, что генотип *rs587778384*C/C* встречался у больных ПШ с более высокой частотой (99.38%), чем в контрольной группе (94.0%) ($p = 2.0E-09$; OR = 10.31, CI95% 4.12–25.81). При введении поправки FDR (False Discovery Rate) уровень значимости p остался статистически значимым ($p_{\text{fdr}} = 1.82E-04$) (табл. 2). Гетерозиготный генотип *rs587778384*T/C*, напротив, чаще встречается в группе контроля – в 6.00% случаев, по сравнению с 0.62% у больных. Показатель отношения шансов для генотипа *rs587778384*T/C* составил 0.1 (CI95% 0.04–0.25), $p = 2.0E-09$; $p_{\text{fdr}} = 2.82E-04$ (рис. 1, табл. 2). Частота гомозиготного генотипа *rs587778384*T/T* составила 0.00% и у больных, и у здоровых.

Аллель *rs587778384*C*, обнаруженный с частотой 99.69 у больных и 97.0% у здоровых индивидов, является, соответственно, маркером повышенного риска развития данного заболевания ($p = 6.13E-07$; $p_{\text{fdr}} = 0.017$; OR = 10.02, CI95% 4.01–25.03), а аллель *rs587778384*C* – маркером пониженного риска развития ПШ ($p = 6.13E-07$; $p_{\text{fdr}} = 0.017$; OR = 0.1, CI95% 0.04–0.25).

Анализ ассоциации полиморфного варианта *rs587778384* гена *GNAS*, локализованного в области 20q13.31 в различных этнических группах показал существование наиболее выраженных различий в распределении частот аллелей ОНП *rs587778384* между сравниваемыми группами больных и контроля у татар (табл. 2). Аллель *rs587778384*C* у больных ПШ татар по этнической принадлежности встречался значительно чаще (99.86%), чем в группе контроля (97.1%) ($p = 2.64E-03$; OR = 21.19, CI95% 2.85–157.63). Частота аллеля *rs587778384*T* у больных (0.14%) была выше, чем у здоровых татар (2.9%) ($p = 2.64E-03$; OR = 0.05, CI95% 0.01–0.37). Однако после введения поправки FDR различия оказались статистически не достоверны ($p_{\text{fdr}} = 0.945$) (табл. 2). Распространенность аллеля *rs587778384*C* у русских больных ПШ была выше (100.0%), чем у здоровых русских (96.73%) ($p =$

= 8.1E-03; $p_{\text{idr}} = 1.354$; OR = 43.9, CI95% 5.95–323.97). Частота аллеля *rs587778384*T* у больных составила (0.00%), а у здоровых (3.27%) ($p = 8.1E-03$; $p_{\text{idr}} = 1.354$; OR = 0.02, CI95% 0–0.15). Аллель *rs587778384*C* у больных ПШ башкир встречался чаще (98.55%), чем в группе контроля (97.29%), однако различия оказались статистически незначимыми ($p = 0.273$; $p_{\text{idr}} = 0.968$) (табл. 2).

Литературных данных, посвященных изучению ассоциации ОНП *rs587778384* с параноидной шизофренией, психическими заболеваниями и другими многофакторными заболеваниями, не найдено. Однако к настоящему времени имеется ряд работ, в которых изучали ассоциацию полиморфных локусов, расположенных в области 20q13.31, с шизофренией и других психических заболеваниях в различных популяциях.

Известно, что полиморфный локус *C393T* гена *GNAS*, представляющий синонимичную замену, может влиять на экспрессию *Gαs*. У индивидов с генотипом *C393T*T/T* отмечена повышенная экспрессия *Gαs*, а также большая уязвимость к апоптозу в различных типах клеток [52]. В связи с этим Р. Minoretti с соавт. предположили, что генотип *C393T*T/T* гена *GNAS* может придавать повышенную предрасположенность к развитию шизофрении. В результате проведенного исследования данными авторами была выявлена ассоциация генотипа *C393T*T/T* (*rs7121*) с негативной симптоматикой у больных шизофренией итальянцев [33]. В GWAS-исследовании L. Athanasiu с соавт. было показано, что полиморфный локус *rs6100223*, находящийся на расстоянии 58 тпн от гена *GNAS*, был ассоциирован с шизофренией с достаточно высоким уровнем значимости ($p = 5.95E-04$) у норвежцев [53].

В ходе полногеномного ассоциативного исследования с участием 2454 больных шизофренией европейского происхождения с позитивной и негативной и общепсихопатологической симптоматикой, ни один ОНП не достиг полногеномного уровня значимости $1.67E-08$. Однако выявлен ряд генов и хромосомных областей (среди которых был полиморфный локус, расположенный в хромосомной области 20q13.31), ассоциированных с шизофренией с высоким уровнем значимости, как с позитивной симптоматикой (*rs11699237*, $p = 9.96E-06$), так и с негативной (*rs11699237*, $p = 3.13E-06$) [54].

Известно, что мозговые осцилляции являются характерными чертами активных нейронных сетей, с определенной частотой ритмы коррелируют с чувственным восприятием и когнитивной деятельностью, в том числе в сознании, памяти и обработки стимула. В результате проведенного полногеномного исследования у 771 больного европейского и 293 афроамериканского происхождения была показана ассоциация полиморфных локусов

rs13831 ($p = 6.04E-05$) и *rs6026576* ($p = 7.79E-06$) гена *GNAS* с данным эндотипом у больных алкоголизмом [55].

Р. Minoretti с соавт. была выявлена ассоциация генотипа *C393T*T/T* гена *GNAS* с повышенной экспрессией белка *Gαs* и риском развития шизофрении с негативной симптоматикой. Данные результаты, как и полученные в ходе опытов на мышах [33], позволяют предположить, что высокий уровень экспрессии импринтированного гена с материнского аллеля ассоциирован с шизофренией [48]. Было установлено, что дифференциальное метилирование в генах импринтинга, включая ген *GNAS*, указывает на то, что в основе синдрома делеции 22q11.2DS при шизофрении лежат нарушения нейронального развития [56]. По данным ряда полногеномных исследований известно о сцеплении хромосомной области 20q13 с биполярным расстройством у индивидов средне-восточного (Израиль) и европейского происхождения [57, 58].

Таким образом, в настоящем исследовании впервые установлена ассоциация однонуклеотидных полиморфных вариантов: *rs73254185* (локализованного в области 4p15.2) и *rs587778384* гена *GNAS* (20q13.31) – с развитием параноидной шизофрении у индивидов различной этнической принадлежности, русских, татар и башкир, проживающих в Республике Башкортостан, что вероятно может свидетельствовать о вовлеченности локализованных в данных хромосомных областях генов *PI4K2B* и *GNAS* в патогенез шизофрении. Однако для подтверждения полученных результатов необходимо провести репликативные исследования.

Автор выражает огромную благодарность сотрудникам департамента Психиатрической медицины и клинических нейронаук Кардиффского Университета (г. Кардифф, Великобритания) М. O'Donovan, V. Escott-Price, M. Owen, G. Leonenko за советы по генерации и анализу данных и участию в проекте.

Также благодарна директору ИБГ УФИЦ РАН проф. Э.К. Хуснутдиновой за научное консультирование, экс-главному врачу РКПБ № 1 Р.Г. Валинурову за помощь в организации забора материала в 2008–2012 гг.

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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Trubetskoy V., Pardiñas A.F., Qi T. et al.* Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia // *Nature*. 2022. V. 604. № 7906. P. 502–508.
<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04434-5>
2. *Singh T., Poterba T., Curtis D. et al.* Rare coding variants in ten genes confer substantial risk for schizophrenia // *Nature*. 2022. V. 604. P. 509–516.
<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04556-w>
3. *Periyasamy S., John S., Padmavati R. et al.* Association of schizophrenia risk with disordered niacin metabolism in an Indian genome-wide association study // *JAMA Psychiatry*. 2019. V. 76. № 10. P. 1026–1034.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.1335>
4. *Fiorica P.N., Wheeler H.E.* Transcriptome association studies of neuropsychiatric traits in African Americans implicate PRMT7 in schizophrenia // *Peer J*. 2019. V. 26. № 7.
<https://doi.org/10.7717/peerj.7778>
5. *Bigdeli T.B., Genovese G., Georgakopoulos P. et al.* Contributions of common genetic variants to risk of schizophrenia among individuals of African and Latino ancestry // *Mol. Psychiatry*. 2020. V. 25. № 10. P. 2455–2467.
<https://doi.org/10.1038/s41380-019-0517-y>
6. *Ikeda M., Takahashi A., Kamatani Y. et al.* Genome-wide association study detected novel susceptibility genes for schizophrenia and shared trans-populations/diseases genetic effect // *Schizophr. Bull.* 2019. V. 45. № 4. P. 824–834.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sby140>
7. *Lam M., Chen C.Y., Li Z. et al.* Comparative genetic architectures of schizophrenia in East Asian and European populations // *Nat. Genet.* 2019. V. 51. № 12. P. 1670–1678.
<https://doi.org/10.1038/s41588-019-0512-x>
8. *Purcell S., Neale B., Todd-Brown K. et al.* PLINK: A toolset for whole-genome association and population-based linkage analysis // *Am. J. Hum. Genet.* 2007. V. 81. № 3. P. 559–575.
<https://doi.org/10.1086/519795>
9. *Benjamini Y., Drai D., Elmer G., Kafkafi N., Golani I.* Controlling the false discovery rate in behavior genetics research // *Behav. Brain Res.* 2001. V. 125. № 1–2. P. 279–284.
[https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(01\)00297-2](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(01)00297-2)
10. *Price A.L., Patterson N.J., Plenge R.M. et al.* Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies // *Nat. Genet.* 2006. V. 38. № 8. P. 904–909.
<https://doi.org/10.1038/ng1847>
11. *Kunii Y., Matsumoto J., Izumi R. et al.* Evidence for altered phosphoinositide signaling-associated molecules in the postmortem prefrontal cortex of patients with schizophrenia // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 15.
<https://doi.org/10.3390/ijms22158280>
12. *Yates A.D., Achuthan P., Akanni W. et al.* Ensembl 2020 // *Nucl. Ac. Res.* 2020. V. 48. № D1. P. D682–D688.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkz966>
13. *Minogue S.* The many roles of type II phosphatidylinositol 4-kinases in membrane trafficking: New tricks for old dogs // *Bioessays*. 2018. V. 40. № 2. P. 10.
<https://doi.org/10.1002/bies.201700145>
14. *Baba T., Alvarez-Prats A., Kim Y.J. et al.* Myelination of peripheral nerves is controlled by PI4KB through regulation of Schwann cell Golgi function // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2020. V. 117. № 45. P. 28102–28113.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2007432117>
15. *Alvarez-Prats A., Bjelobaba I., Aldworth Z. et al.* Schwann cell – specific deletion of phosphatidylinositol 4-kinase alpha causes aberrant myelination // *Cell Rep.* 2018. V. 23. № 10. P. 2881–2890.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.019>
16. *Dafsari H.S., Pemberton J.G., Ferrer E.A. et al.* PI4K2A deficiency causes innate error in intracellular trafficking with developmental and epileptic-dyskinetic encephalopathy // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2022. V. 9. № 9. P. 1345–1358.
<https://doi.org/10.1002/acn3.51634>
17. *Asherson P., Mant R., Williams N. et al.* A study of chromosome 4p markers and dopamine D5 receptor gene in schizophrenia and bipolar disorder // *Mol. Psychiatry*. 1998. V. 3. № 4. P. 310–320.
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000399>
18. *Detera-Wadleigh S.D., Badner J.A., Berrettini W.H. et al.* A high-density genome scan detects evidence for a bipolar-disorder susceptibility locus on 13q32 and other potential loci on 1q32 and 18p11.2 // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1999. V. 96. № 10. P. 5604–5609.
<https://doi.org/10.1073/pnas.96.10.5604>
19. *Christoforou A., Le Hellard S., Thomson P.A. et al.* Association analysis of the chromosome 4p15–p16 candidate region for bipolar disorder and schizophrenia // *Mol. Psychiatry*. 2007. V. 12. № 11. P. 1011–1025.
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002003>
20. *Le Hellard S., Theisen F.M., Haberhausen M. et al.* Association between the insulin-induced gene 2 (*INSIG2*) and weight gain in a German sample of antipsychotic-treated schizophrenic patients: perturbation of SREBP-controlled lipogenesis in drug-related metabolic adverse effects? // *Mol. Psychiatry*. 2009. V. 14. № 3. P. 308–317.
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002133>
21. *McClay J.L., Adkins D.E., Aberg K. et al.* Genome-wide pharmacogenomic study of neurocognition as an indicator of antipsychotic treatment response in schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. 2011. V. 36. № 3. P. 616–626.
<https://doi.org/10.1038/npp.2010.193>
22. *Blackwood D.H., He L., Morris S.W. et al.* A locus for bipolar affective disorder on chromosome 4p // *Nat. Genet.* 1996. V. 12. № 4. P. 427–430.
<https://doi.org/10.1038/ng0496-427>
23. *Chen F.P., Wu L., Shen Y. et al.* // *Acta Acad. Med. Sinicae*. 2014. V. 36. № 5. P. 466–469.
<https://doi.org/10.3881/j.issn.1000-503X.2014.05.002>
24. *Sherva R., Wang Q., Kranzler H. et al.* Genome-wide association study of cannabis dependence severity, novel risk variants, and shared genetic risks // *JAMA Psychiatry*. 2016. V. 73. № 5. P. 472–480.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0036>
25. *Houlihan L.M., Christoforou A., Arbuckle M.I. et al.* A case-control association study and family-based ex-

- pression analysis of the bipolar disorder candidate gene PI4K2B // *J. Psychiatr. Res.* 2009. V. 43. № 16. P. 1272–1277.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.05.004>
26. *Flax J.F., Hare A., Azaro M.A. et al.* Combined linkage and linkage disequilibrium analysis of a motor speech phenotype within families ascertained for autism risk loci // *J. Neurodev. Disord.* 2010. V. 2. № 4. P. 210–223.
<https://doi.org/10.1007/s11689-010-9063-2>
 27. *Maldžienė Ž., Preikšaitienė E., Ignotienė S. et al.* A *de novo* pericentric inversion in chromosome 4 associated with disruption of PITX2 and a microdeletion in 4p15.2 in a patient with axenfeld-riege syndrome and developmental delay // *Cytogenet. Genome Res.* 2017. V. 151. № 1. P. 5–9.
<https://doi.org/10.1159/000456695>
 28. *Liang L., Xie Y., Shen Y. et al.* A rare *de novo* interstitial duplication at 4p15.2 in a boy with severe congenital heart defects, limb anomalies, hypogonadism, and global developmental delay // *Cytogenet. Genome Res.* 2016. V. 150. № 2. P. 112–117.
<https://doi.org/10.1159/000454698>
 29. *Turan S., Bastepe M.* GNAS spectrum of disorders // *Curr. Osteoporos Rep.* 2015. V. 13. № 3. P. 146–158.
<https://doi.org/10.1007/s11914-015-0268-x>
 30. *Puzhko S., Goodyer C.G., Kerachian M.A. et al.* Parathyroid hormone signaling via Gαs is selectively inhibited by an NH(2)-terminally truncated Gαs: Implications for pseudohypoparathyroidism // *J. Bone Miner. Res.* 2011. V. 26. № 10. P. 2473–2485.
<https://doi.org/10.1002/jbmr.461>
 31. *Jarskog L.F., Gilmore J.H., Selinger E.S., Lieberman J.A.* Cortical bcl-2 protein expression and apoptotic regulation in schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* 2000. V. 48. № 7. P. 641–650.
[https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)00988-4](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)00988-4)
 32. *Jarskog L.F., Glantz L.A., Gilmore J.H., Lieberman J.A.* Apoptotic mechanisms in the pathophysiology of schizophrenia // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2005. V. 29. № 5. P. 846–858.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.03.010>
 33. *Minoretti P., Politi P., Coen E. et al.* The T393C polymorphism of the GNAS1 gene is associated with deficit schizophrenia in an Italian population sample // *Neurosci. Lett.* 2006. V. 397. № 1–2. P. 159–163.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.12.028>
 34. *Song X., Li X., Gao J. et al.* APOA-I: A possible novel biomarker for metabolic side effects in first episode schizophrenia // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 4.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093902>
 35. *Zheng J., Thylin M.R., Ghorpade A. et al.* Intracellular CXCR4 signaling, neuronal apoptosis and neuropathogenic mechanisms of HIV-1-associated dementia // *J. Neuroimmunol.* 1999. V. 98. № 2. P. 185–200.
[https://doi.org/10.1016/s0165-5728\(99\)00049-1](https://doi.org/10.1016/s0165-5728(99)00049-1)
 36. *Jin L.Q., Wang H.Y., Friedman E.* Stimulated D1 dopamine receptors couple to multiple G alpha proteins in different brain regions // *J. Neurochem.* 2001. V. 78. № 5. P. 981–990.
<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00470.x>
 37. *Gould T.J., Bizily S.P., Tokarczyk J. et al.* Sensorimotor gating deficits in transgenic mice expressing a constitutively active form of Gs alpha // *Neuropsychopharmacology.* 2004. V. 29. № 3. P. 494–501.
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300309>
 38. *Avissar S., Schreiber G.* The involvement of G proteins and regulators of receptor G protein coupling in the pathophysiology, diagnosis and treatment of mood disorders // *Clin. Chim. Acta.* 2006. V. 366. № 1. P. 37–47.
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2005.11.003>
 39. *Strawn J.R., Ekhator N.N., D'Souza B.B., Geraciotti T.D., Jr.* Pituitary-thyroid state correlates with central dopaminergic and serotonergic activity in healthy humans // *Neuropsychobiology.* 2004. V. 49. № 2. P. 84–87.
<https://doi.org/10.1159/000076415>
 40. *Hattori E., Liu C., Zhu H., Gershon E.S.* Genetic tests of biologic systems in affective disorders // *Mol. Psychiatry.* Genetic tests of biologic systems in affective disorders // *Mol. Psychiatry.* 2005. V. 10. № 8. P. 719–740.
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001695>
 41. *Plagge A., Gordon E., Dean W. et al.* The imprinted signaling protein XLαs is required for postnatal adaptation to feeding // *Nat. Genet.* 2004. V. 36. № 8. P. 818–826.
<https://doi.org/10.1038/ng1397>
 42. *Grimaldi B., Bonnin A., Fillion M.P. et al.* 5-Hydroxytryptamine-moduline: A novel endogenous peptide involved in the control of anxiety // *Neuroscience.* 1999. V. 93. № 4. P. 1223–1225.
[https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(99\)00322-x](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(99)00322-x)
 43. *Gomot M., Bernard F.A., Davis M.H. et al.* Change detection in children with autism: An auditory event-related fMRI study // *Neuroimage.* 2006. V. 29. № 2. P. 475–484.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.07.027>
 44. *Bittel D.C., Kibiryeva N., Butler M.G.* Whole genome microarray analysis of gene expression in subjects with fragile X syndrome // *Genet. Med.* 2007. V. 9. № 7. P. 464–472.
<https://doi.org/10.1097/gim.0b013e3180ca9a9a>
 45. *Bastepe M., Jüppner H.* GNAS locus and pseudohypoparathyroidism // *Horm. Res.* 2005. V. 63. № 2. P. 65–74.
<https://doi.org/10.1159/000083895>
 46. *Germain-Lee E.L., Schwindinger W., Crane J.L. et al.* A mouse model of Albright hereditary osteodystrophy generated by targeted disruption of exon 1 of the Gnas gene // *Endocrinology.* 2005. V. 146. № 11. P. 4697–4709.
<https://doi.org/10.1210/en.2005-0681>
 47. *Heinrich T.W., Graham G.* Hypothyroidism presenting as psychosis: Myxedema madness revisited // *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry.* 2003. V. 5. № 6. P. 260–266.
<https://doi.org/10.4088/pcc.v05n0603>
 48. *Crespi B.* Genomic imprinting in the development and evolution of psychotic spectrum conditions // *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2008. V. 83. № 4. P. 441–493.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.2008.00050.x>
 49. *Wang L., Chang S., Wang Z. et al.* Altered GNAS imprinting due to folic acid deficiency contributes to poor embryo development and may lead to neural tube defects // *Oncotarget.* 2017. V. 8. № 67. P. 10797–110810.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.22731>

50. Liu P., Liang J., Jiang F. et al. Gnas promoter hypermethylation in the basolateral amygdala regulates reconsolidation of morphine reward memory in rats // *Genes (Basel)*. 2022. V. 13. № 3. <https://doi.org/10.3390/genes13030553>
51. Oh J.H., Jo S., Park K.W. et al. Whole-genome sequencing reveals an association between small genomic deletions and an increased risk of developing Parkinson's disease // *Exp. Mol. Med.* 2023. V. 55. № 3. P. 555–564. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-00952-y>
52. Frey U.H., Alakus H., Wohlschlaeger J. et al. GNAS1 T393C polymorphism and survival in patients with sporadic colorectal cancer // *Clin. Cancer Res.* 2005. V. 11. № 14. P. 5071–5077. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-0472>
53. Athanasiu L., Mattingsdal M., Kähler A.K. et al. Gene variants associated with schizophrenia in a Norwegian genome-wide study are replicated in a large European cohort // *J. Psychiatr. Res.* 2010. V. 44. № 12. P. 748–753. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.02.002>
54. Fanous A.H., Zhou B., Aggen S.H. et al. Genome-wide association study of clinical dimensions of schizophrenia: Polygenic effect on disorganized symptoms // *Am. J. Psychiatry.* 2012. V. 169. № 12. P. 1309–1317. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12020218>
55. Zlojutro M., Manz N., Rangaswamy M. et al. Genome-wide association study of theta band event-related oscillations identifies serotonin receptor gene HTR7 influencing risk of alcohol dependence // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2011. V. 156. № 1. P. 44–58. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31136>
56. Carmel M., Michaelovsky E., Weinberger R. et al. Differential methylation of imprinting genes and MHC locus in 22q11.2 deletion syndrome-related schizophrenia spectrum disorders // *World J. Biol. Psychiatry.* 2021. P. 22. № 1. P. 46–57. <https://doi.org/10.1080/15622975.2020.1747113>
57. Park N., Juo S.H., Cheng R. et al. Linkage analysis of psychosis in bipolar pedigrees suggests novel putative loci for bipolar disorder and shared susceptibility with schizophrenia // *Mol. Psychiatry.* 2004. V. 9. № 12. P. 1091–1099. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001541>
58. McQueen M.B., Devlin B., Faraone S.V. et al. Combined analysis from eleven linkage studies of bipolar disorder provides strong evidence of susceptibility loci on chromosomes 6q and 8q // *Am. J. Hum. Genet.* 2005. V. 77. № 4. P. 582–595. <https://doi.org/10.1086/491603>

Genome-Wide Association Study: Analysis of Association of Polymorphic Loci in 4p15.2 and 20q13.31 Regions with Paranoid Schizophrenia

A. E. Gareeva^{a, b, *}

^aInstitute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia

^bBashkir State Medical University, Ufa, 450008 Russia

*e-mail: annagareeva@yandex.ru

Over fifteen years, genome-wide association studies (GWAS) have identified several million polymorphic risk markers for schizophrenia, significantly advancing our understanding of the genetic architecture of schizophrenia. The aim of this study was to study genetic risk factors for the development of schizophrenia in a genome-wide association analysis in Russians, Tatars, and Bashkirs from the Republic of Bashkortostan. The studied sample consisted of 816 patients with paranoid schizophrenia and 989 healthy individuals. GWAS genotyping of DNA samples was carried out on the PsychChip, which included 610000 single nucleotide polymorphic variants (SNPs). As a result of the study, for the first time, an association of SNPs rs73254185 (4p15.2) and rs587778384 of the *GNAS* gene (20q13.31) with the risk of paranoid schizophrenia in individuals of different ethnicity, Russians, Tatars and Bashkirs living in the Republic of Bashkortostan, was established, which probably may indicate involvement of *PI4K2B* and *GNAS* genes localized in these chromosomal regions in the pathogenesis of schizophrenia.

Keywords: genetics, schizophrenia, genome-wide association analysis, ethnicity, Republic of Bashkortostan, Psychiatric genome consortium.