

ПОЛНОГЕНОМНОЕ АССОЦИАТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ШИЗОФРЕНИИ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

© 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, Уфа, 450008 Россия

*e-mail: annagareeva@yandex.ru

Поступила в редакцию 10.02.2023 г.

После доработки 13.03.2023 г.

Принята к публикации 16.03.2023 г.

Полногеномные ассоциативные исследования оказались мощным подходом к открытию генов подверженности к шизофрении; их выводы имеют важное значение не только для нашего понимания генетической архитектуры данного заболевания, но и для потенциальных применений в области персонализированной медицины. Цель настоящего исследования – изучение генетических факторов риска развития шизофрении при проведении полногеномного анализа ассоциации в Республике Башкортостан.

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

DOI: 10.31857/S0016675823080076, **EDN:** XTJAXD

В мире проведено более 143 полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) с риском развития шизофрении. Результаты ряда исследований GWAS показали наличие существенной генетической дифференциации популяций по полиморфным вариантам генов, ассоциированных с данным заболеванием [1, 2]. Самый масштабный на сегодняшний день полногеномный анализ ассоциаций в рамках международного консорциума по психиатрической генетике PGC, с участием 76755 больных шизофренией и 243649 здоровых индивидов, выявил 120 генов, участвующих в таких фундаментальных процессах как организация синапсов, дифференцировка нейронов и нейрональная трансмиссия. Среди них были обнаружены ген субъединицы рецептора глутамата *GRIN2A*, фактор транскрипции *SP4*, ген конститутивного коактиватора PPAR-гамма-подобного белка 1 *FAM120A*, ген субъединицы когезина SA-1 (*SA1*) *STAG1*, а также ряд других редких разрушительных вариантов генов у больных шизофренией [3].

Недавно проведенное крупнейшее полногеномное секвенирование экзона (WES), включавшее 24248 больных шизофренией и 97322 здоровых индивидов, идентифицировало ультраредкие мутации, приводящие к появлению укороченных форм белка в 32 генах, большинство из которых вовлечены в формирование, структуру и функции синапсов и

ассоциированы с высоким риском развития шизофрении [4]. Это открытие указывает на синаптическую дисфункцию как на возможную причину развития шизофрении. А идентификация ультраредких вариантов генов субъединицы рецептора NMDA *GRIN2A* и *GRIA3* предполагает нарушение регуляции глутаматергической системы и образование синапсов интернейронов [4]. Важно отметить, что в результате последнего GWAS также были идентифицированы гены *STAG1*, *FAM120A*, *GRIN2A*, *SP4*, содержащие редкие варианты [4].

Таким образом, конвергенция частых и редких вариантов генов, ассоциированных с шизофренией, поддерживается тем фактом, что недавние крупнейшие GWAS и WES выявили группу генов, участвующих в сходных биологических процессах, таких как пре- и постсинаптические процессы в возбуждающих и тормозных нейронах.

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

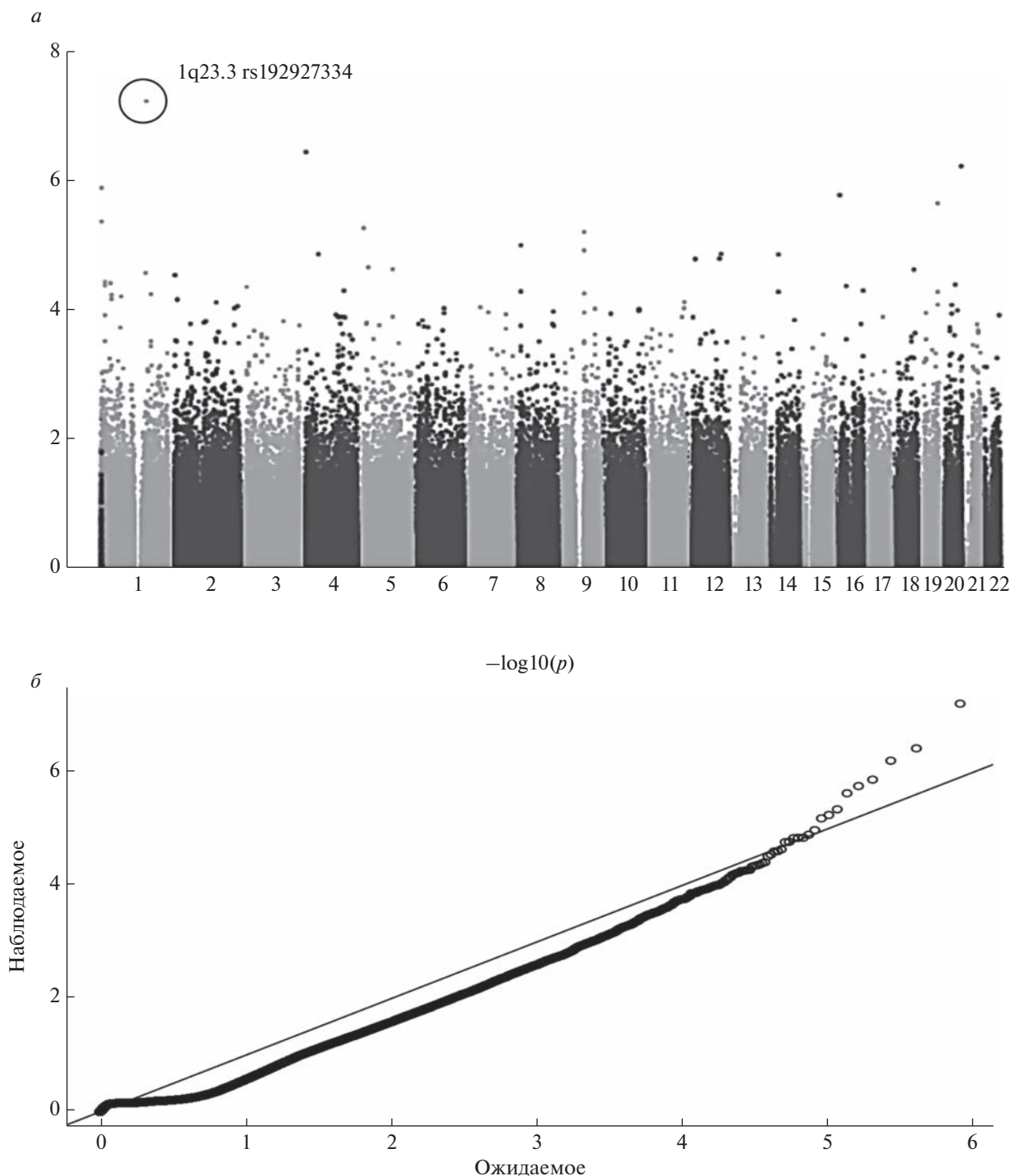


Рис. 1. Графическое изображение результатов полногеномного анализа ассоциации 395832 ОНП с параноидной шизофренией (Manhattan plot). По оси X – хромосомная локализация ОНП, по оси Y – значения отрицательного десятичного логарифма уровня значимости P -value (a); b – квантиль-квантиль график (плот) Q-Q plot. Иллюстрация оценки наличия популяционной стратификации.

согласно международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10), находящихся на лечении в Республиканской клинической психиатрической больнице № 1 Министерства здравоохранения Республики Башкортостан. Сред-

ний 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 состоявших на учете у психиатра и нарколога и отрицавших у себя отягощенную наследственность по психическим заболеваниям. Средний возраст здоровых доноров составил 32.4 ± 12.4 года.

Независимая выборка больных состояла из 190 индивидов (68 русской, 61 татарской и 61 башкирской этнической принадлежности).

Независимая выборка контроля состояла из 238 здоровых индивидов: 95 русских, 83 татар и 60 башкир.

ДНК выделяли из периферической крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции [5].

Полногеномное генотипирование образцов ДНК было проведено на биочипе Illumina Human 610-Quad PsychChip, включавшем 610000 однонуклеотидных полиморфных вариантов (ОМП).

Полногеномный анализ ассоциации однонуклеотидных полиморфных локусов выполнен с помощью пакета программ PLINK 2.0 [6] в Институте Брода при Гарвардском университете в рамках МКПГ [3].

Проверка качества образцов ДНК и прогено-типированных ОМП 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 и доли аллелей с вероятным общим происхождением. Были исключены ОМП, по которым не прошло генотипирование более чем у 5% индивидов, ОМП с частотой редкого аллеля менее 0.01 и ОМП 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 1-рода была применена поправка FDR-BH (False Discovery Rate Benjamini-Hochberg) на число множественных сравнений [7].

Выборка больных и контроля, изучаемая в настоящей работе, является генетически гетерогенной, 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 [8], 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 в силу генетической гетерогенности выборки и одновременно увеличивает вероятность определения достоверных ассоциаций.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты полногеномного анализа ассоциации параноидной шизофрении представлены на рис. 1.

Наиболее высокий уровень ассоциации параноидной шизофрении был обнаружен с полиморфным вариантом rs192927334 ($p = 5.99E-08$; $p_{\text{fdr}} = 2.11E-03$), локализованным в межгенном пространстве хромосомной области 1q23.3. В данном регионе расположен ген *PBX1* на расстоянии 448316 тпн от полиморфного локуса rs192927334 (рис. 1).

Ген *PBX1* кодирует гомеодомен-содержащий белок, максимально экспрессируется в почках и головном мозге плода [9]. Известно, что белки *PBX1* способны взаимодействовать с *NOX*-белками и рассматриваются как важные *NOX* кофакторы, участвующие в регуляции генов онтогенеза [10–12]. В частности, белки *Prep1* и *PBX1* образуют с фактором *Hoxb1* тройной комплекс, регулирующий экспрессию генов в эмбриогенезе [10–13]. Было показано, что белки *PBX* совместно с *NOX* индуцируют транскрипцию гена *SHN*. Известно, что белок *SHN* существует для развития различных тканей во время эмбриогенеза. Изучение функции *SHN* во время развития нервной трубки и сомитов было сфокусировано на его роли в спецификации дорсо-вентральной полярности этих структур, однако получены доказательства, что *SHN* выполняет дополнительные функции по выживанию и пролиферации клеток. Нарушения передачи сигналов *SHN* после ранней дорсовентральной спецификации краниальной части нервной трубки ведут к усилению клеточной гибели как в нервной трубке, так и нейральном гребне. Это указывает на то, что *SHN* постоянно необходим как трофиче-

Таблица 1. Однонуклеотидные полиморфные варианты, локализованные в области 1q23.3 и ассоциированные с параноидной шизофренией

| Ген | № rs | ОНП | Аллель 1 | Частота аллеля 1 – больные, % | Частота аллеля 1 – контроль, % | Аллель 2 | <i>p</i> | <i>p</i> _{fidr} |
|-------------|-------------|----------------|----------|-------------------------------|--------------------------------|----------|----------|--------------------------|
| – | rs192927334 | g.164146979C>A | A | 0.0061 | 0.0363 | C | 5.99E-08 | 2.11E-03 |
| <i>PBX1</i> | rs61803803 | g.90024C>A | A | 0.0196 | 0.0363 | C | 3.03E-03 | 0.884 |
| – | rs10918018 | g.164505021T>C | C | 0.3556 | 0.3152 | T | 0.011 | 0.914 |
| – | rs10753623 | g.163744981T>C | T | 0.4492 | 0.4099 | C | 0.014 | 0.924 |
| – | rs4085003 | g.164076924C>A | C | 0.286 | 0.2518 | A | 0.019 | 0.930 |
| – | rs7530102 | g.163791020T>A | A | 0.4221 | 0.4597 | T | 0.02 | 0.929 |
| – | rs10753629 | g.163769110T>G | T | 0.4027 | 0.3666 | G | 0.021 | 0.929 |
| <i>PBX1</i> | rs6672521 | g.59759A>G | G | 0.0863 | 0.1083 | A | 0.032 | 0.948 |
| – | rs6656557 | g.164209417G>A | G | 0.4725 | 0.4386 | A | 0.035 | 0.957 |
| – | rs10917897 | g.164031874G>A | G | 0.3756 | 0.4088 | A | 0.035 | 0.955 |
| – | rs1745611 | g.163686336C>T | C | 0.451 | 0.4848 | T | 0.041 | 0.960 |
| <i>PBX1</i> | rs1618566 | g.83750G>A | A | 0.2506 | 0.2805 | G | 0.047 | 0.962 |
| – | rs1416261 | g.164478592C>T | T | 0.4578 | 0.424 | C | 0.047 | 0.962 |

ский и митогенетический фактор во время развития мозга [14]. Нокаут как *Prep1*, так и *PBX1* приводит к гибели мышечных эмбрионов на ранних стадиях развития [15, 16]. Снижение экспрессии *PBX1* в выделенных из жировой ткани мезенхимальных стромальных клетках приводит к значительному усилению способности к дифференцировке [17].

Анализ распределения частот генотипов полиморфного локуса rs192927334 показал, что генотип *rs192927334*С/С* у больных ПШ встречается с более высокой частотой (98.78%), чем у индивидов контрольной группы (92.74%) ($p = 8.3E-09$; OR = 6.32; CI95% 3.24–12.33) (табл. 1, 2). При введении поправки на множественное сравнение для оценки доли ложноположительных результатов, проведенной с помощью метода FDR (False Discovery Rate), уровень значимости p остался статистически достоверным ($p_{fidr} = 4.68E-04$) (табл. 2). Генотип *rs192927334*А/С*, напротив, чаще встречается в группе контроля – в 7.26%, по сравнению с 1.22% у больных. Показатель отношения шансов (ОШ) для генотипа *rs192927334*А/С* составил 0.16 (CI95% 0.08–0.31), $p = 8.3E-09$; $p_{fidr} = 5.85E-04$ (табл. 2). Частота гомозиготного генотипа *rs192927334*А/А* составила 0.00% как у больных, так и у здоровых.

Частота встречаемости аллеля *rs192927334*А* у больных ПШ была значительно ниже (0.61%), чем в контрольной группе индивидов, – 3.63% ($p = 5.99E-08$; $p_{fidr} = 2.11E-03$). Показатель ОШ развития ПШ для аллеля *rs192927334*А* составил

0.16 (CI95% 0.08–0.31), для аллеля *rs192927334*С* – 6.12 (CI95% 3.15–11.9) (табл. 2).

Распространенность аллеля *rs192927334*А* у здоровых индивидов (3.63%) была сходной с таковой у индивидов европейского происхождения: финнов (3.0%), англичан (1.6%) (табл. 3).

Учитывая этническую гетерогенность исследуемых нами выборок больных и контроля, мы также провели анализ ассоциации полиморфного локуса rs192927334, локализованного в области 1q23.3, с ПШ с учетом этнической принадлежности индивидов для оценки эффективности и достоверности проведения полногеномного анализа ассоциации в объединенной группе больных ПШ и здоровых индивидов с коррекцией на популяционную гетерогенность.

Наиболее выраженная ассоциация ПШ с ОНП rs192927334, локализованным в области 1q23.3, была выявлена у русских. Как и при анализе ассоциации объединенной группы больных и контроля, с самым высоким уровнем значимости был ассоциирован ОНП rs192927334 (табл. 2). Частота аллеля *rs192927334*А* у русских больных ПШ (0.31%) была значительно ниже, чем у здоровых (4.23%) ($p = 2.4E-04$; OR = 0.07; CI95% 0.02–0.29), однако после введения поправки FDR различия оказались статистически недостоверными ($p_{fidr} = 0.999$) (табл. 2).

Анализируя ассоциацию ОНП rs192927334 с ПШ у татар, мы также обнаружили статистически значимые различия между группами больных и контроля (табл. 2). Полиморфный локус rs192927334

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs192927334 в выборках больных параноидной шизофренией и в контрольных группах различной этнической принадлежности

| Генотип/ аллель | Больные | | Контроль | | <i>p</i> | <i>p</i> _{idr} | OR (CI95%) |
|--------------------|-----------------------|---|-----------------------|---|----------|-------------------------|---------------------------|
| | <i>n</i> _i | <i>p</i> _i ± <i>s</i> _p , CI95% | <i>n</i> _i | <i>p</i> _i ± <i>s</i> _p , CI95% | | | |
| В целом | | | | | | | |
| A/A | 0 | — | 0 | — | — | — | — |
| A/C | 10 | 1.22 ± 0.38 0.59–2.24 | 72 | 7.26 ± 0.82 5.72–9.05 | 8.3E-09 | 5.85E-04 | 0.16 (0.08–0.31) |
| C/C | 807 | 98.78 ± 0.38 97.76–99.41 | 920 | 92.74 ± 0.82 90.95–94.28 | 8.3E-09 | 4.68E-04 | 6.32 (3.24–12.33) |
| A | 10 | 0.61 ± 0.19 0.29–1.12 | 72 | 3.63 ± 0.42 2.85–4.55 | 5.99E-8 | 2.11E-03 | 0.16 (0.08–0.31) |
| C | 1624 | 99.39 ± 0.19 98.88–99.71 | 1912 | 96.37 ± 0.42 95.45–97.15 | 5.99E-8 | 2.11E-03 | 6.12 (3.15–11.9) |
| Русские | | | | | | | |
| A/A | 0 | — | 0 | — | — | — | — |
| A/C | 2 | 0.62 ± 0.44 0.08–2.24 | 34 | 8.46 ± 1.39 5.93–11.62 | 3.6E-06 | 0.999 | 0.07 (0.02–0.29) |
| C/C | 318 | 99.38 ± 0.44 97.76–99.92 | 368 | 91.54 ± 1.39 88.38–94.07 | 3.6E-06 | 0.508 | 14.69 (3.5–61.63) |
| A | 2 | 0.31 ± 0.22 0.04–1.12 | 34 | 4.23 ± 0.71 2.95–5.86 | 2.4E-04 | 0.999 | 0.07 (0.02–0.29) |
| C | 638 | 99.69 ± 0.22 98.88–99.96 | 770 | 95.77 ± 0.71 94.14–97.05 | 2.4E-04 | 0.999 | 14.09 (3.37–58.88) |
| Татары | | | | | | | |
| A/A | 0 | — | 0 | — | — | — | — |
| A/C | 4 | 1.12 ± 0.56 0.31–2.84 | 27 | 7.05 ± 1.31 4.7–10.09 | 5.7E-05 | 0.999 | OR = 0.15 (0.05–0.43) |
| C/C | 353 | 98.88 ± 0.56 97.16–99.69 | 356 | 92.95 ± 1.31 89.91–95.3 | 5.7E-05 | 0.947 | OR = 6.69 (2.32–19.32) |
| A | 4 | 0.56 ± 0.28 0.15–1.43 | 27 | 3.52 ± 0.67 2.34–5.09 | 4.4E-04 | 0.999 | OR = 0.15 (0.05–0.43) |
| C | 710 | 99.44 ± 0.28 98.57–99.85 | 739 | 96.48 ± 0.67 94.91–97.66 | 4.4E-04 | 0.999 | OR = 6.49 (2.26–8.64) |
| Башкиры | | | | | | | |
| A/A | 0 | — | 0 | — | — | — | — |
| A/C | 4 | 2.88 ± 1.42 0.79–7.2 | 11 | 5.42 ± 1.59 2.74–9.49 | 0.260 | 0.966 | — |
| C/C | 135 | 97.12 ± 1.42 92.8–99.21 | 192 | 94.58 ± 1.59 90.51–97.26 | 0.260 | 0.966 | — |
| A | 4 | 1.44 ± 0.71 0.39–3.64 | 11 | 2.71 ± 0.81 1.36–4.8 | 0.267 | 0.968 | — |
| C | 274 | 98.56 ± 0.71 96.36–99.61 | 395 | 97.29 ± 0.81 95.2–98.64 | 0.267 | 0.968 | — |

Примечание (для табл. 2, 4). *n*_i – численность групп; *p*_i – частота аллеля (генотипа).

Таблица 3. Распределение частот аллелей полиморфного варианта rs192927334 в различных популяциях по данным проекта “1000 Геномов”

| Популяция | Аббревиатура | Частота аллеля A, % | Частота аллеля C, % |
|-------------------------|--------------|---------------------|---------------------|
| Китайцы | CDX/CHB | 0.0000 | 100.0 |
| Европейцы (север/запад) | CEU | 1.52 | 98.48 |
| Финны | FIN | 3.03 | 96.97 |
| Англичане | GBR | 1.65 | 98.35 |
| Мексиканцы | MXL | 1.56 | 98.44 |
| Африканцы | ACB | 0.0000 | 100.0 |
| Японцы | JPT | 0.0000 | 100.0 |

был ассоциирован с уровнем значимости $p = 4.4E-04$. Показатель ОШ для аллеля rs192927334*A, определенного с частотой 0.56% у больных и 3.52% в контроле, составил 0.15 (CI95% 0.05–0.43), однако после введения поправки FDR различия оказались статистически недостоверными ($p_{\text{fdr}} = 0.999$) (табл. 2).

Аллель rs192927334*A у больных ПШ башкирской этнической принадлежности также встречался реже, чем в контрольной группе (1.44% vs 2.71%), но различия оказались не достоверны ($p = 0.267$; $p_{\text{fdr}} = 0.968$) (табл. 2).

В рамках проекта “1000 Геномов” было проведено генотипирование полиморфного локуса rs192927334 в ряде популяций мира (табл. 3). Частоты аллелей полиморфного локуса rs192927334 в популяциях Волго-Уральского региона схожи с таковыми у финнов (табл. 2, 3).

Таким образом, при анализе ассоциации ОНП rs192927334 (1q23.3) с учетом этнической принадлежности индивидов было показано, что ассоциация, установленная нами с полногеномным уровнем значимости в объединенной группе больных и контроля, наблюдается с разной степенью выраженности и при анализе ассоциации в отдельных этнических группах — русских, татар и башкир, что соответствует данным других исследований, согласно которым данная хромосомная область ассоциирована с шизофренией в популяциях европейского и азиатского происхождения [18–25].

Для подтверждения результатов полногеномного анализа был проведен репликативный анализ ассоциации в независимой выборке (табл. 4).

Распределение частот генотипов ОНП rs192927334 в объединенной независимой выборке больных и контроля различной этнической принадлежности соответствовало распределению Харди–Вайнберга (табл. 4). Частоты аллелей и ге-

нотипов ОНП rs192927334 в данной независимой выборке больных ПШ и контроля оказались сходными с таковыми в первоначально исследованных группах. Аллель rs192927334*C встречался с более высокой частотой у больных ПШ — 99.2% по сравнению с 96.82% в контроле ($p = 0.017$; OR = 4.06 (CI95% 1.17–14.13)) (табл. 4).

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs192927334 в отдельных этнических группах русских, татар и башкир независимой выборки было схожим с таковым в первоначально исследованных группах. Однако ассоциации полиморфного локуса rs192927334 с ПШ в этнических группах русских, татар и башкир выявлено не было (табл. 4).

Таким образом, результаты репликативного исследования подтверждают данные, полученные в ходе полногеномного анализа, об ассоциации ОНП rs192927334, локализованного в хромосомной области 1q23.3, с развитием параноидной шизофрении у русских, татар и башкир.

Литературных данных, посвященных изучению ассоциации ОНП rs192927334 с параноидной шизофренией, психическими заболеваниями и другими многофакторными заболеваниями, не найдено.

Тем не менее результаты целого ряда исследований демонстрируют вовлеченность полиморфных вариантов генов данной хромосомной области в развитие шизофрении (RGS4 [20], UHMK1 [21], NOSIAP1 [26]), других психических заболеваний, нарушений нейронального развития. Так, была подтверждена вовлеченность ОНП хромосомной области 1q23–25 с развитием шизофрении у 1236 китайцев [23]. Другое полногеномное исследование выявило ассоциацию двух ОНП rs10218843 ($p = 3.04E-07$), rs11265461 ($p = 1.94E-07$) гена, кодирующего семейство белков, передаю-

Таблица 4. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs192927334 в независимой выборке больных параноидной шизофренией и в контрольных группах различной этнической принадлежности

| Генотип/аллель | Больные | | Контроль | | <i>p</i> | OR (CI95%) |
|----------------|---------|-----------------------------|----------|-----------------------------|----------|----------------------|
| | n_i | $p_i \pm s_p, CI95\%$ | n_i | $p_i \pm s_p, CI95\%$ | | |
| В целом | | | | | | |
| A/A | 0 | — | 0 | — | — | — |
| A/C | 3 | 1.6 ± 0.92 0.33–4.62 | 15 | 6.36 ± 1.59 3.6–10.27 | 0.016 | 0.24 (0.07–0.84) |
| C/C | 184 | 98.4 ± 0.92 95.38–99.67 | 221 | 93.64 ± 1.59 89.73–96.4 | 0.016 | 4.16 (1.19–14.59) |
| A | 3 | 0.8 ± 0.46 0.17–2.33 | 15 | 3.18 ± 0.81 1.79–5.19 | 0.017 | 0.25 (0.07–0.87) |
| C | 371 | 99.2 ± 0.46 97.67–99.83 | 457 | 96.82 ± 0.81 94.81–98.21 | 0.017 | 4.06 (1.17–14.13) |
| H-W | | 0.229 (0.632) | | 0.254 (0.614) | | |
| Русские | | | | | | |
| A/A | 0 | — | 0 | — | — | — |
| A/C | 1 | 1.49 ± 1.48 0.04–8.04 | 5 | 5.32 ± 2.31 1.75–11.98 | 0.402 | |
| C/C | 66 | 98.51 ± 1.48 91.96–99.96 | 89 | 94.68 ± 2.31 88.02–98.25 | 0.402 | |
| A | 1 | 0.75 ± 0.75 0.02–4.09 | 5 | 2.66 ± 1.17 0.87–6.1 | 0.407 | |
| C | 133 | 99.25 ± 0.75 95.91–99.98 | 183 | 97.34 ± 1.17 93.9–99.13 | 0.407 | |
| Татары | | | | | | |
| A/A | 0 | — | 0 | — | — | — |
| A/C | 1 | 1.69 ± 1.68 0.04–9.09 | 6 | 7.23 ± 2.84 2.7–15.07 | 0.239 | |
| C/C | 58 | 98.31 ± 1.68 90.91–99.96 | 77 | 92.77 ± 2.84 84.93–97.3 | 0.239 | |
| A | 1 | 0.85 ± 0.85 0.02–4.63 | 6 | 3.61 ± 1.45 1.34–7.7 | 0.245 | |
| C | 117 | 99.15 ± 0.85 95.37–99.98 | 160 | 96.39 ± 1.45 92.3–98.66 | 0.245 | |
| Башкиры | | | | | | |
| A/A | 0 | — | 0 | — | — | — |
| A/C | 1 | 1.64 ± 1.63 0.04–8.8 | 4 | 6.78 ± 3.27 1.88–16.46 | 0.203 | |
| C/C | 60 | 98.36 ± 1.63 91.2–99.96 | 55 | 93.22 ± 3.27 83.54–98.12 | 0.203 | |
| A | 1 | 0.82 ± 0.82 0.02–4.48 | 4 | 3.39 ± 1.67 0.93–8.45 | 0.207 | |
| C | 121 | 99.18 ± 0.82 95.52–99.98 | 114 | 96.61 ± 1.67 91.55–99.07 | 0.207 | |

щих сигнал об активации лимфоцитарной молекулы член 1 (*SLAMF1*), расположенных в хромосомной области 1q23.3 с резистентной к терапии шизофрении у 795 больных и 806 здоровых китайцев [24]. Кроме того, GWAS выявил ассоциацию ОНП rs1289726 ($p = 2.0E-04$), локализованного на расстоянии 297 тпн от гена *PBX1* (1q23.3), с шизофренией у европейцев [22]. Сцепление хромосомной области 1q23 с шизофренией в семьях англичан и исландцев было продемонстрировано в ходе GWAS [18].

Была установлена ассоциация аллеля rs2275558*А гена *PBX1* подверженности к обсессивно-компульсивному расстройству как в общей выборке бразильцев, так и в выборке мужчин [27].

GWAS в европейских и афро-американских популяциях подтвердил ассоциацию ОНП rs4657247 гена *RGS5*, лежащего в области 1q23.3, с развитием биполярного расстройства [28]. GWAS-исследование J. Namkung с соавт. [29] подтвердило ранее полученные результаты работы K. Chowdari, показавшие сцепление хромосомной области 1q23.3 с риском развития шизофрении у индусов и индивидов европейского происхождения [19], выявив ассоциацию полиморфного маркера tsc1457991-tsc1254625 гена *PBX1* с алкоголизмом у 668 больных алкоголизмом и 285 здоровых индивидов, корейцев по этнической принадлежности [29]. Деления хромосомной области 1q23.3 (1.871 Mb) приводит к синдрому врожденной аномалии почек и мочевыводящих путей SACUT, для которого характерны проявляющиеся в более позднем возрасте аутизм, шизофрения, эпилепсия, нарушения интеллекта [30–32].

Таким образом, в результате настоящего исследования нами была обнаружена ассоциация однонуклеотидного полиморфного варианта rs192927334, находящегося на расстоянии 448316 тпн от гена *PBX1* в хромосомной области 1q23.3, сцепленной с риском развития шизофрении и других психических заболеваний по данным целого ряда исследований с развитием параноидной шизофрении в трех этнических группах — русских, татар и башкир, проживающих в Республике Башкортостан. Это может свидетельствовать о вероятной вовлеченности гена *PBX1* в патогенезе развития шизофрении. Особенно учитывая, что данный ген кодирует транскрипционный фактор, способствующий межбелковому взаимодействию и играющему решающую роль в целом ряде процессов развития, включая формирование структур головного мозга.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национально-го комитета по исследовательской этике и Хель-

синкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

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

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 участие в проекте, а также 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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>
2. 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. 10. № 10. P. 2455–2467. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0517-y>
3. 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>
4. 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>
5. Mathew C.C. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA // *Methods in Molecular Biology* / Ed. Walker J.M. N.Y.: Haman Press, 1984. V. 2. P. 31–34.
6. 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>
7. Benjamini Y., Drai D., Elmer G. et al. 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)
8. 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>
9. Le Tanno P., Breton J., Bidart M. et al. *PBX1* haploinsufficiency leads to syndromic congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in humans // *J.*

- Med. Genet. 2017. V. 54. № 7. P. 502–510.
<https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-104435>
10. Mann R.S., Affolter M. Hox proteins meet more partners // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 1998. V. 8. № 4. P. 423–429.
[https://doi.org/10.1016/s0959-437x\(98\)80113](https://doi.org/10.1016/s0959-437x(98)80113)
 11. Moens C.B., Selleri L. Hox cofactors in vertebrate development // *Dev. Biol.* 2006. V. 291. № 2. P. 193–206.
<https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2005.10.032>
 12. Luo M., Gu X., Zhou T., Chen C. Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic analyses of a paternal inherited deletion of 1q23.3 encompassing *PBX1* gene // *Mol. Cytogenet.* 2022. V. 15. № 1. P. 53.
<https://doi.org/10.1186/s13039-022-00632-y>
 13. Ferretti E., Cambronero F., Tümpel S. et al. Hoxb1 enhancer and control of rhombomere 4 expression: Complex interplay between PREP1–PBX1–HOXB1 binding sites // *Mol. Cell. Biol.* 2005. V. 25. № 19. P. 8541–8552.
<https://doi.org/10.1128/MCB.25.19.8541-8552.2005>
 14. Takács-Vellai K., Vellai T., Chen E.B. et al. Transcriptional control of Notch signaling by a HOX and a PBX/EXD protein during vulval development in *C. elegans* // *Dev. Biol.* 2007. V. 302. № 2. P. 661–669.
<https://doi.org/10.1242/dev.050567>
 15. Selleri L., Depew M.J., Jacobs Y. et al. Requirement for Pbx1 in skeletal patterning and programming chondrocyte proliferation and differentiation // *Development.* 2001. V. 128. № 18. P. 3543–3557.
<https://doi.org/10.1242/dev.128.18.3543>
 16. Fernandez-Diaz L.C., Laurent A., Girasoli S. et al. The absence of Prep1 causes p53-dependent apoptosis of mouse pluripotent epiblast cells // *Development.* 2010. V. 137. № 20. P. 3393–3403.
<https://doi.org/10.1242/dev.050567>
 17. Monteiro M.C., Sanyal M., Cleary M.L. et al. PBX1: A novel stage-specific regulator of adipocyte development // *Stem. Cells.* 2011. V. 29. № 11. P. 1837–1848.
<https://doi.org/10.1002/stem.737>
 18. Gurling H.M., Kalsi G., Brynjolfsson J. et al. Genome-wide genetic linkage analysis confirms the presence of susceptibility loci for schizophrenia, on chromosomes 1q32.2, 5q33.2, and 8p21–22 and provides support for linkage to schizophrenia, on chromosomes 11q23.3–24 and 20q12.1–11.23 // *Am. J. Hum. Genet.* 2001. V. 68. № 3. P. 661–673.
<https://doi.org/10.1002/stem.737>
 19. Chowdari K.V., Mirmics K., Semwal P. et al. Association and linkage analyses of *RGS4* polymorphisms in schizophrenia // *Hum. Mol. Genet.* 2002. V. 11. № 12. P. 1373–1380.
<https://doi.org/10.1093/hmg/11.12.1373>
 20. Chowdari K.V., Bamne M., Wood J. et al. Linkage disequilibrium patterns and functional analysis of *RGS4* polymorphisms in relation to schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2008. V. 34. № 1. P. 118–126.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbm042>
 21. Puri V., McQuillin A., Datta S. et al. Confirmation of the genetic association between the U2AF homology motif (UHM) kinase 1 (*UHMK1*) gene and schizophrenia on chromosome 1q23.3 // *Eur. J. Hum. Genet.* 2008. V. 16. № 10. P. 1275–1282.
<https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.76>
 22. Need A.C., Ge D., Weale M.E. et al. A genome wide investigation of SNPs and CNVs in schizophrenia // *PLoS Genet.* 2009. V. 5. № 2. P. e1000373.
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000373>
 23. Holliday E.G., McLean D.E., Nyholt D.R., Mowry B.J. Susceptibility locus on chromosome 1q23–25 for a schizophrenia subtype resembling deficit schizophrenia identified by latent class analysis // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2009. V. 66. № 10. P. 1058–1067.
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.136>
 24. Liou Y.J., Wang H.H., Lee M.T. et al. Genome-wide association study of treatment refractory schizophrenia in Han Chinese // *PLoS One.* 2012. V. 7. № 3. P. e33598.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033598>
 25. Shrieberman Y., Yitzhaky A., Kosloff M., Hertzberg L. Gene expression meta-analysis in patients with schizophrenia reveals up-regulation of *RGS2* and *RGS16* in Brodmann Area 10 // *Eur. J. Neurosci.* 2023. V. 57. № 2. P. 360–372.
<https://doi.org/10.1111/ejn.15876>
 26. Cheah S.Y., Lawford B.R., Young R.M. et al. Association of *NOS1AP* variants and depression phenotypes in schizophrenia // *J. Affect. Disord.* 2015. V. 188. P. 263–269.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.08.069>
 27. Melo-Felippe F.B., Fontenelle L.F., Kohlrusch F.B. Gene variations in *PBX1*, *LMX1A* and *SLITRK1* are associated with obsessive-compulsive disorder and its clinical features // *J. Clin. Neurosci.* 2019. V. 61. P. 180–185.
<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.10.042>
 28. Smith E.N., Bloss C.S., Badner J.A. et al. Genome-wide association study of bipolar disorder in European American and African American individuals // *Mol. Psychiatry.* 2009. V. 14. № 8. P. 755–763.
<https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.76>
 29. Namkung J., Kim Y., Park T. Whole-genome association studies of alcoholism with loci linked to schizophrenia susceptibility // *BMC Genet.* 2005. V. 6. Suppl. 1. P. S9.
 30. Sun M., Lou J., Li Q. et al. Prenatal findings and molecular cytogenetic analyses of a *de novo* interstitial deletion of 1q23.3 encompassing *PBX1* gene // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2019. V. 58. № 2. P. 292–295.
<https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.01.022>
 31. Luo M., Gu X., Zhou T., Chen C. Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic analyses of a paternal inherited deletion of 1q23.3 encompassing *PBX1* gene // *Mol. Cytogenet.* 2022. V. 15. № 1. P. 53.
<https://doi.org/10.1186/s13039-022-00632-y>
 32. Hoshina T., Seto T., Shimono T. et al. Narrowing down the region responsible for 1q23.3q24.1 microdeletion by identifying the smallest deletion // *Hum. Genome Var.* 2019. V. 6. P. 47.
<https://doi.org/10.1038/s41439-019-0079-1>

Genome-Wide Association Study of the Risk of Schizophrenia in the Republic of Bashkortostan

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

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

^b*Bashkir State Medical University, Ufa, 450008 Russia*

**e-mail: annagareeva@yandex.ru*

Genome-wide association studies (GWAS) have proven to be a powerful approach to discovering genes for susceptibility to schizophrenia; their findings are important not only for our understanding of the genetic architecture of a given disease, but also for potential applications in the field of personalized medicine. The aim of this study was to study the genetic risk factors for the development of schizophrenia during a genome-wide association analysis in the Republic of Bashkortostan.

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