

УДК 577.21:616.895

ПОЛНОГЕНОМНЫЙ АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ РИСКА РАЗВИТИЯ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ У РУССКИХ: ПОИСК ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ХРОМОСОМНОЙ ОБЛАСТИ 1q43

© 2024 А. Э. Гареева^{1, 2, 3, *}

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

²Кемеровский государственный университет Минобранауки России, Кемерово, 650000 Россия

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, 125993 Россия

*e-mail: annagareeva@yandex.ru

Поступила в редакцию 29.05.2023 г.

После доработки 27.06.2023 г.

Принята к публикации 04.07.2023 г.

Шизофрения является высоконаследуемым заболеванием. Генетический риск связан с большим количеством аллелей, включая распространенные аллели с малым эффектом, которые могут быть обнаружены в ходе полногеномных ассоциативных исследований. Цель настоящего исследования – изучение генетических факторов риска развития шизофрении при проведении полногеномного анализа ассоциации (GWAS) у русских из Республики Башкортостан. Исследованная выборка состояла из 320 больных параноидной шизофренией и 402 здоровых индивидов. Полногеномное генотипирование образцов ДНК было проведено на биочипе PsychChip, включавшим 610000 однонуклеотидных полиморфных вариантов (ОМП).

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

DOI: 10.31857/S0016675824010085

Шизофрения является сложным многофакторным заболеванием. Даже после многих лет научных исследований патогенез этого гетерогенного заболевания остается неясным. Известно, что при этом заболевании, происходит нарушение работы головного мозга, вероятно, вызванное взаимодействиями множества генов, на которые влияют факторы окружающей среды, приводящие к aberrантному развитию нервной системы и/или нейродегенерации [1]. Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) позволяют одновременно генотипировать несколько сотен тысяч полиморфных локусов генов, и находить каждый ген в геноме и подобно анализам сцепления, является методом свободным от гипотез, и таким образом способен идентифицировать гены, раскрывая еще неизвестные патогенетические механизмы, возможно, играющие важную роль в развитии шизофрении.

С целью выявления этноспецифических генетических факторов риска развития параноидной шизофрении нами проведен полногеномный анализ ассоциации у русских из Республики Башкортостан (рис. 1).

Объект исследования – 320 пациентов (173 мужчин, 147 женщин) русской этнической принадлежности с диагнозом параноидная шизофрения (ПШ) F20.0 согласно международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10), находящихся 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 здоровых индивидов той же этнической принадлежности и 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.

Полногеномное генотипирование образцов ДНК было проведено на биочипе Illumina Human 610-Quad PsychChip, включавшее 610000 однонуклеотидных полиморфных вариантов

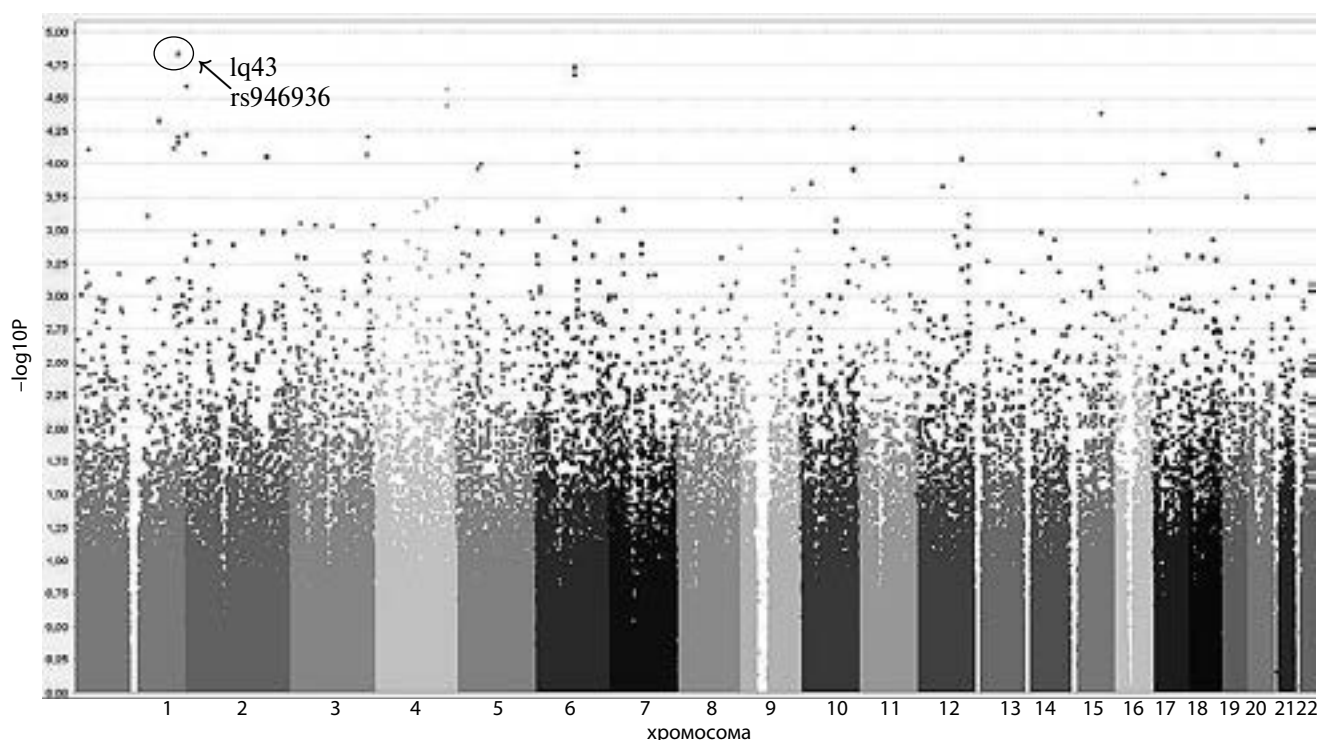


Рис. 1. Графическое изображение результатов полногеномного анализа ассоциации 39532 ОНП с параноидной шизофренией у русских (Manhattan plot). На оси X указана хромосомная локализация ОНП, на оси Y – значения отрицательного десятичного логарифма уровня значимости p -value.

(ОНП). Полногеномный анализ ассоциации одонуклеотидных полиморфных локусов выполнен с помощью пакета программ PLINK 2.0 [2]. Подробное описание полногеномного анализа ассоциаций было опубликовано ранее [3].

Для снижения ошибки первого рода, была применена поправка FDR-BH (False Discovery Rate Benjamini-Hochberg) на число множественных сравнений [4]. Полногеномный анализ ассоциации, выполненный у индивидов русской этнической принадлежности, выявил наиболее выраженные различия между больными ПШ и контрольной группой по полиморфным локусам, локализованным в области 1q43 (рис. 1). Наиболее высокий уровень ассоциации ПШ обнаружен с ОНП rs946936 ($p = 1.42 \times 10^{-5}$) (табл. 1). По данным проекта “1000 геномов”, частота встречаемости аллеля rs946936*A в популяциях мира варьирует от 24.3% в индийской (GIH) до 51.6% в китайской популяции (CDX) (http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=1:236929581-236930581;v=rs946936;vdb=variation;vf=713358).

Ближайшим кодирующим геном, расположенным на расстоянии около 30 т. п. н. от данного полиморфного локуса, является ген *MTR*

(1q43), кодирующий один из ключевых ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина (ГЦ), метаболизирующего реметилование ГЦ в метионин-метионин синтазу (МС). В качестве кофактора в этой реакции принимает участие витамин B12. Высокий уровень активности *MTR* приводит к снижению гомоцистеина плазмы [1]. Ген *MTR* состоит из 33 экзонов, охватывающий около 123 т. п. н. геномной ДНК (<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MTR>). Целый ряд исследований демонстрирует изменение уровня гомоцистеина в плазме больных шизофренией и других психических заболеваний [1, 5, 6].

Высокие уровни гомоцистеина могут увеличивать внутриклеточную концентрацию свободных радикалов, которые могут повреждать мембраны нейронов и еще больше ухудшать работу головного мозга. Как член семейства витаминов группы В, фолиевая кислота участвует в метаболизме ГЦ, и он проявляет мощную антиоксидантную активность. Более того, дефицит фолиевой кислоты и избыточный уровень ГЦ могут увеличивать внутриклеточный кальций. Накопленный кальций может способствовать производству свободных радикалов и усугублять повреждение нервных клеток [6]. Антипсихотики

Таблица 1. Однонуклеотидные полиморфные варианты, локализованные в области 1q43 и ассоциированные с параноидной шизофренией у русских

Ген	№ rs	ОНП	Аллель 1	Частота аллеля 1 больные, %	Частота аллеля 1 контроль, %	Аллель 2	<i>p</i>	<i>p</i> _{fidr}	OR
–	rs946936	g.237093381A>C	<i>A</i>	0.3516	0.245	<i>C</i>	1.42E-05	0.251	1.669
<i>MTR</i>	rs2853522	237061056A>C	<i>A</i>	0.3703	0.2706	<i>C</i>	6.11E-05	0.616	1.591
–	rs4351629	g.237077480G>T	<i>G</i>	0.3359	0.2388	<i>T</i>	6.67E-05	0.627	1.602
–	rs10802577	g.237126155C>T	<i>C</i>	0.2641	0.1903	<i>T</i>	0.001134	0.999	1.506
–	rs6428977	g.237083719A>G	<i>A</i>	0.3766	0.296	<i>G</i>	0.001301	0.999	1.442
<i>MTR</i>	rs10925257	g.92580A>G	<i>G</i>	0.2078	0.255	<i>A</i>	0.03421	0.999	0.762
<i>MTR</i>	rs1805087	g.94920A>G	<i>G</i>	0.2078	0.2537	<i>A</i>	0.03918	0.999	0.7673
–	rs1417303	g.237126385G>T	<i>G</i>	0.4078	0.3545	<i>T</i>	0.03929	0.999	1.252

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных вариантов в выборках больных параноидной шизофренией и в контрольных группах у русских

Генотип, аллель	Больные		Контроль		p	p_{fdr}	OR (CI95%)
	n_i	$p_i \pm s_p$ CI (%)	n_i	$p_i \pm s_p$ CI (%)			
rs946936							
A/A	38	11.88 ± 1.81 8.54–15.93	26	6.47 ± 1.23 4.27–9.33	0.011	0.999	OR = 1.95 (1.16–3.29)
A/C	149	46.56 ± 2.79 41–52.19	145	36.07 ± 2.4 31.37–40.98	4.4E–03	0.999	OR = 1.54 (1.14–2.08)
C/C	133	41.56 ± 2.75 36.11–47.18	231	57.46 ± 2.47 52.47–62.35	2.2E–05	0.999	OR = 0.53 (0.39–0.71)
A	225	35.16 ± 1.89 31.45–39	197	24.5 ± 1.52 21.57–27.63	1.42E–05	0.999	OR = 1.67 (1.33–2.1)
C	415	64.84 ± 1.89 61–68.55	607	75.5 ± 1.52 72.37–78.43	1.42E–05	0.999	OR = 0.6 (0.48–0.75)
rs2853522							
A/A	41	12.81 ± 1.87 9.35–16.98	31	7.73 ± 1.33 5.31–10.79	0.024	0.999	OR = 1.75 (1.07–2.86)
A/C	155	48.44 ± 2.79 42.84–54.06	155	38.65 ± 2.43 33.86–43.61	8.4E–03	0.999	OR = 1.49 (1.11–2.01)
C/C	124	38.75 ± 2.72 33.38–44.33	215	53.62 ± 2.49 48.6–58.58	7.1E–05	0.999	OR = 0.55 (0.41–0.74)
A	237	37.03 ± 1.91 33.28–40.9	217	27.06 ± 1.57 24.01–30.27	6.11E–05	0.999	OR = 1.59 (1.27–1.99)
C	403	62.97 ± 1.91 59.1–66.72	585	72.94 ± 1.57 69.73–75.99	6.11E–05	0.999	OR = 0.63 (0.5–0.79)
rs4351629							
G/G	35	10.94 ± 1.74 7.74–14.88	26	6.47 ± 1.23 4.27–9.33	0.032	0.999	OR = 1.78 (1.05–3.02)
G/T	145	45.31 ± 2.78 39.77–50.94	140	34.82 ± 2.38 30.17–39.71	4.2E–03	0.999	OR = 1.55 (1.15–2.09)
T/T	140	43.75 ± 2.77 38.24–49.38	236	58.71 ± 2.46 53.72–63.56	6.4E–05	0.999	OR = 0.55 (0.41–0.74)
G	215	33.59 ± 1.87 29.94–37.4	192	23.88 ± 1.5 20.97–26.98	6.67E–05	0.999	OR = 1.61 (1.28–2.03)
T	425	66.41 ± 1.87 62.6–70.06	612	76.12 ± 1.5 73.02–79.03	6.67E–05	0.999	OR = 0.62 (0.49–0.78)

могут значительно повышать уровни фолиевой кислоты и витамина B12, вызывая этим снижения уровня ГЦ в сыворотке, что в конечном итоге приводит к редукции симптомов шизофрении [7]. Интегрированное действие фолатного цикла и цикла метионина, необходимое для метаболизма ГЦ, также поддерживает метилирование и синтез нуклеотидов, что жизненно важно для поддержки эмбрионального роста, пролиферации и развития. Гипергомоцистеинемия связывается с негативным влиянием на эмбриональное развитие, включая дефект нервной трубки [8].

У больных параноидной шизофренией частота генотипа *rs946936*A/A* была значительно выше, чем в контрольной группе индивидов (11.88 и 6.47%, соответственно) ($p = 0.011$, OR = 1.95, CI95% 1.16–3.29). Гетерозиготный генотип *rs946936*A/C* также выявлялся у больных с более высокой частотой (46.56%), чем в контрольной группе (36.07%) ($p = 4.4E-03$, OR = 1.54, CI95% 1.14–2.08). Генотип *rs946936*C/C* у больных встречался редко, в 41.56% случаев, а в контроле определялся чаще – в 57.46% случаев ($p = 2.2E-05$, OR = 0.53, CI95% 0.39–0.71). Однако после введения поправки на множественное сравнение для оценки доли ложноположительных результатов проведенной с помощью метода FDR-BH, различия по данным генотипам оказались статистически не значимы (*rs946936*A/A* $p_{\text{fdr}} = 0.999$, *rs946936*A/C* $p_{\text{fdr}} = 0.999$, *rs946936*C/C* $p_{\text{fdr}} = 0.999$) (табл. 2). Анализ распределения частот аллелей данного полиморфного локуса показал, что частота аллеля *rs946936*A* у больных ПШ была выше (35.16%), чем в контроле (24.5%) ($p = 1.42E-05$, $p_{\text{fdr}} = 0.999$, OR = 1.67, CI95% 1.33–2.1). Показатель отношения шансов для аллеля *rs946936*C* составил 0.6 (CI95% 0.48–0.75) (табл. 2).

Выраженная ассоциация с развитием параноидной шизофрении также была установлена с однонуклеотидными полиморфными локусами *rs2853522* и *rs4351629*, расположенными в хромосомной области 1q43 (табл. 1). У больных параноидной шизофренией частота гомозиготного генотипа *rs2853522*A/A* (12.81%) была значительно выше таковой в контрольной группе (7.73%) ($p = 0.024$, OR = 1.75, CI95% 1.04–2.97). Частота гетерозиготного генотипа *rs2853522*A/C* (48.44%) у больных ПШ была также выше, чем у здоровых индивидов (38.65%) ($p = 8.4E-03$, OR = 1.49, CI95% 1.11–2.01). Генотип *rs2853522*C/C* чаще встречался в контрольной группе индивидов – в 53.62%, чем у больных ПШ (38.75%) ($p = 7.1E-05$; OR = 0.55 CI95% 0.40–0.75). При

введении поправки FDR-BH, уровни значимости оказались статистически не значимыми: *rs2853522*A/A* $p_{\text{fdr}} = 0.999$, *rs2853522*A/C* $p_{\text{fdr}} = 0.999$, *rs2853522*C/C* $p_{\text{fdr}} = 0.999$ (табл. 2).

Частота аллеля *rs2853522*A* у больных ПШ (37.03%) превышала его частоту в контрольной группе, где составила 27.06% ($p = 6.11E-05$, $p_{\text{fdr}} = 0.999$, OR = 1.59, CI95% 1.27–1.99). Частота аллеля *rs2853522*C* в группе здоровых индивидов была значительно выше (72.94%), чем у больных ПШ (62.97%) ($p_{\text{fdr}} = 6.11E-05$, OR = 0.63, CI95% 0.5–0.79) (табл. 2).

Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *rs4351629* показал, что генотипы *rs4351629*G/G* и *rs4351629*G/T* у больных ПШ встречаются чаще (10.94 и 45.31%), чем у здоровых индивидов (6.47 и 34.83%): для генотипа *rs4351629*G/G* – $p = 0.032$, OR = 1.78, CI95% 1.05–3.02; генотипа *rs4351629*G/T* – $p = 4.2E-03$, OR = 1.15, CI95% 1.13–2.12. Генотип *rs4351629*T/T* у больных определялся с частотой 43.75%, а в контрольной группе – с частотой 58.71% ($p = 6.4E-05$, OR = 0.55, CI95% 0.40–0.74). При введении поправки FDR-BH уровень значимости стал статистически не значимыми (*rs4351629*G/G* $p_{\text{fdr}} = 0.999$, *rs4351629*G/T* $p_{\text{fdr}} = 0.999$, *rs4351629*T/T* $p_{\text{fdr}} = 0.999$).

Аллели *rs4351629*G* и *rs4351629*T* у больных встречаются в 33.59 и 66.41% случаев соответственно по сравнению с 23.88 и 76.12% у здоровых индивидов. Показатель отношения шансов для аллеля *rs4351629*G* составил 1.61 (CI95% 1.28–2.03), $p = 6.67E-05$; для аллеля *rs4351629*T* – 0.62 (CI95% 0.49–0.78). Поправка на множественное сравнение показала отсутствие статистически значимых различий (*rs4351629*G* $p_{\text{fdr}} = 0.999$, *rs4351629*T* $p_{\text{fdr}} = 0.999$) (табл. 2).

В некоторых исследованиях сообщалось, что полиморфный вариант *rs1805087* (A2756G) гена *MTR* приводил к увеличению концентрации ГЦ у носителей аллеля *MTR*A*. Так, была установлена ассоциация функционального полиморфного локуса *rs1805087* (A2756G) гена *MTR* с шизофренией [9, 10], депрессивными расстройствами у индусов [11], а также с синдромом Дауна в восточно-индийской популяции [12]. В ходе настоящего исследования ассоциации данным ОНП с шизофренией у русских не обнаружено (табл. 2).

В результате целого ряда исследований была установлена ассоциация ОНП генов, локали-

зованных в хромосомной области 1q43 с шизофренией, другими психическими и нейродегенеративными заболеваниями [14–17]. В исследовании, проведенном у норвежцев и исландцев, ни один из ОНП не достиг полногеномного уровня значимости, однако был выявлен ряд полиморфных локусов с достаточно высоким уровнем значимости, в том числе показана ассоциация ОНП rs6679053 гена фосфолипазы D5 – *PLD5* (1q43) – с развитием шизофрении [13]. Исследование GWAS M. Hamshere с соавт. с использованием выборки CLOZUK [14], состоящей из больных шизофренией, принимающих клозапин, была установлена ассоциация трех полиморфных локусов с развитием шизофрении, один из которых – rs6703335 гена серологически определяемого антигена рака толстой кишки 8 – *SDCCAG8* 1q43. Известно, что кодируемый данным геном белок может быть вовлечен в организацию centrosомы во время интерфазы и митоза. Мутации в этом гене связаны с нефро-ретиальным синдромом $p = 4.22E-08$ [14]. Последующее GWAS также выявило ассоциацию хромосомной области 1q43 (rs6703335 *SDCCAG8*) с развитием шизофрении в европейских популяциях [15]. Полногеномный анализ ассоциации с риском развития шизофрении у 2111 больных и 2535 индивидов, шведов по этнической принадлежности, выявил ассоциацию гена регулирующего сигнальную активность G-белка *RGS7* 1q43 (rs984402, $p = 3.43E-07$, OR = 0.79) с полногеномным уровнем значимости [16]. Кроме того, по данным ряда полногеномных исследований хромосомная область 1q43 сцеплена с рассеянным склерозом – нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся нарушением процессов миелинизации в ЦНС [17].

Таким образом, проведенный в настоящем исследовании полногеномный анализ показал отсутствие ассоциации параноидной шизофрении у русских с ОНП rs946936, расположенного в области 1q43, в непосредственной близости к гену *MTR*. В то время как многие литературные данные показали ассоциацию хромосомной области 1q43 с развитием шизофрении в различных популяциях, результаты настоящей работы можно объяснить как недостаточной численностью выборки для подобного рода исследований, так и межпопуляционными различиями в формировании наследственной предрасположенности к параноидной шизофрении.

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.

Автор выражает огромную благодарность сотрудникам Департамента психиатрической медицины и клинических нейронаук Кардиффского университета г. Кардифф (Великобритания) М. О'Donovan, V. Escott-Price, М. Owen, G. Leonenko за советы по генерации и анализу данных, а также за участие в проекте. Особая благодарность директору ИБГ УФИЦ РАН проф. Э.К. Хуснутдиновой за научное консультирование.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mehta N., Jena I., Ray S. et al. Plasma homocysteine, serum vitamin B12 and folic acid status in newly detected schizophrenic patients of Eastern India // *Biomedicine*. 2023. V. 43. № 2. P. 587–589. <https://doi.org/10.51248/v43i02.2370>
2. 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>
3. Гареева А.Э. Полногеномное ассоциативное исследование риска развития шизофрении в Республике Башкортостан // *Генетика*. 2023. Т. 59. № 8. С. 954–963. <https://doi.org/10.31857/S0016675823080076>
4. 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)
5. Yu J., Xue R., Wang Q. et al. The effects of plasma homocysteine level on the risk of three major psychiatric disorders: A mendelian randomization study // *Front. Psychiatry*. 2022. V. 13. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.841429>
6. Jia R., Yuan X., Zhang X. et al. Oxidative stress impairs cognitive function by affecting hippocampal fimbria volume in drug-naïve, first-episode schizophrenia // *Front. Neurosci.* 2023 V. 17. P. 1153439. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1153439>
7. Hasnat F., Dewan Z. F., Misbahuddin M. et al. Folic acid, vitamin B12 and homocysteine levels following olanzapine administration in schizophrenia patients // *Bangabandhu Sheikh Mu-*

- jib Med. Univ. J. 2018. V. 11. № 1. P. 11–16. <https://doi.org/10.3329/bsmmuj.v11i1.34950>
8. *D'Souza S.W., Glazier J.D.* Homocysteine metabolism in pregnancy and developmental impacts // *Front. Cell Dev. Biol.* 2022. V. 10. P. 802285. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.802285>
 9. *Kempisty B., Sikora J., Lianeri M. et al.* MTHFD 1958G>A and MTR 2756A>G polymorphisms are associated with bipolar disorder and schizophrenia // *Psychiatr. Genet.* 2007. V. 17. P. 3. P. 177–181. <https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e328029826f>
 10. *Roffman J.L., Brohawn D.G., Nitenson A.Z. et al.* Genetic variation throughout the folate metabolic pathway influences negative symptom severity in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2013. V. 39. № 2. P. 330–338. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr150>
 11. *Dahal S., Longkumer I., Bhattacharjee D., Devi N.K.* Association of CBS 844ins68, MTR A2756G and MTRR A66G gene polymorphisms with depression: A population-based study from North India // *Gene Reports.* 2023. V. 30. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2022.101714>
 12. *Chatterjee M., Saha T., Maitra S. et al.* Folate system gene variant rs1801394 66A>G may have a causal role in down syndrome in the Eastern Indian population // *Int. J. Mol. Cell. Med.* 2020. V. 9. № 3. P. 215–224. <https://doi.org/10.22088/IJMCM.BUMS.9.3.215>
 13. *Djurovic S., Gustafsson O., Mattingsdal M. et al.* A genome-wide association study of bipolar disorder in Norwegian individuals, followed by replication in Icelandic sample // *J. Affect. Disord.* 2010. V. 126. № 1–2. P. 312–316. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.04.007>
 14. *Hamshere M.L., Walters J.T., Smith R. et al.* Genome-wide significant associations in schizophrenia to ITIH3/4, CACNA1C and SDCCAG8, and extensive replication of associations reported by the Schizophrenia PGC // *Mol. Psychiatry.* 2013. V. 6. P. 708–712. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.67>
 15. *Ripke S., O'Dushlaine C., Chambert K. et al.* Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia // *Nat. Genet.* 2013. V. 45. № 10. P. 1150–1159. <https://doi.org/10.1038/ng.2742>
 16. *Bergen S.E., Petryshen T.L.* Genome-wide association studies of schizophrenia: Does bigger lead to better results // *Curr. Opin. Psychiatry.* 2012. V. 25. № 2. P. 76–82. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835035dd>
 17. *McCauley J.L., Zuvich R.L., Bradford Y. et al.* Follow-up examination of linkage and association to chromosome 1q43 in multiple sclerosis // *Genes Immun.* 2009. V. 10. № 7. P. 624–630. <https://doi.org/10.1038/gene.2009.53>

Genome-Wide Analysis of the Risk Association for the Development of Paranoid Schizophrenia in Russians: Search for Genetic Markers in the 1q43 Chromosomal Region

© 2024 A. E. Gareeva^{1, 2, 3 *}

¹*Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences. Ufa, 450054*

²*Kemerovo State University of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation. Kemerovo, 650000*

³*Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Moscow, 125993*

*e-mail: annagareeva@yandex.ru

Schizophrenia is a highly hereditary disorder. Genetic risk is associated with a large number of alleles, including common alleles with little effect that can be found in genome-wide association studies. The aim of this study was to study genetic risk factors for the development of schizophrenia in a genome-wide association analysis (GWAS) in Russians from the Republic of Bashkortostan. The studied sample consisted of 320 patients with paranoid schizophrenia and 402 healthy individuals. GWAS genotyping of DNA samples was carried out on the PsychChip biochip, which included 610,000 single nucleotide polymorphic variants (SNPs).

Keywords: genetics, schizophrenia, genome-wide association analysis, ethnicity, ethnospecific markers, Republic of Bashkortostan, international consortium on psychiatric genetics (PGC).