

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ШИЗОФРЕНИИ И ЕЕ КОГНИТИВНЫХ ЭНДОФЕНОТИПОВ

© 2017 г. А. В. Бочарова^{1, *}, В. А. Степанов^{1, 2}, А. В. Марусин¹, В. Н. Харьков^{1, 2},
К. В. Вагайцева^{1, 2}, О. Ю. Федоренко³, Н. А. Бохан^{2, 3}, А. В. Семке³, С. А. Иванова³

¹Научно-исследовательский институт медицинской генетики Российской академии наук, Томск 634050

²Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск 634050

³Научно-исследовательский институт психического здоровья Российской академии наук, Томск 634014

*e-mail: anna.bocharova@medgenetics.ru

Поступила в редакцию 01.03.2016 г.

Проведено исследование ассоциаций полиморфных локусов, расположенных в генах (*TCF4*, *VRK2*, *NOTCH4*, *ZNF804A*, *AGBL1*, *RELN*, *ZFP64P1*, *KCNB2*, *CSMD1*, *CPVL*, *NRIP1*) и межгенных участках (*SLC6A1/LINCOO491*, *LOC105376248/LOC105376249*, *SPA17/NRGN*) с предрасположенностью к шизофрении в русской популяции Сибирского региона. По данным полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) эти маркеры показали ассоциации с риском развития шизофрении и нарушениями когнитивных способностей. В результате нашей работы были подтверждены ассоциации полиморфных вариантов rs2247572 гена *KCNB2* и rs2616984 гена *CSMD1*, а также rs12807809 межгенного участка *SPA17/NRGN* с риском развития шизофрении. Выявлено, что генотип *GG* по полиморфному варианту rs2616984 гена *CSMD1* статистически значимо чаще встречается у больных, чем в контроле (OR = 1.73; CI: 1.14–2.62; $p = 0.0337$). Установлено, что частота генотипа *TT* полиморфного маркера rs2247572 гена *KCNB2* была статистически значимо ниже у больных, чем в группе контроля (OR = 0.41; CI: 0.20–0.87; $p = 0.0485$), то же самое было отмечено для частоты генотипа *CT* полиморфного локуса rs12807809 межгенного участка *SPA17/NRGN* (OR = 0.70; CI: 0.53–0.94; $p = 0.0464$).

Ключевые слова: шизофрения, когнитивные признаки, ассоциативный анализ, многофакторные заболевания, русская популяция.

DOI: 10.7868/S0016675817010039

На протяжении последних нескольких десятилетий шизофрения является одним из наиболее изучаемых как отечественной, так и зарубежной наукой заболеваний. По данным Национального центра биотехнологической информации (NCBI), количество опубликованных статей, посвященных этой болезни, неуклонно растет каждый год [1]. Не последнюю роль в этом играет распространенность шизофрении в мире, которая оценивается в пределах 0.8–1% [2]. В 2001 г. Всемирная организация здравоохранения внесла это заболевание в список десяти ведущих причин инвалидности у лиц молодого возраста (от 15 до 44 лет) [3]. В отличие от других расстройств психики, связанных с нарушением когнитивных способностей, это заболевание поражает людей в расцвете их социального роста и репродуктивного возраста.

Гетерогенность шизофрении несомненна как в этиологии, так и в клинических проявлениях. У разных людей болезнь вызывается комбинацией различных причин, и клиническая картина заболевания также различается. Но все же есть отно-

сительно неизменные на всем спектре проявления болезни элементы, которые могут быть отражением общей дисфункции в работе головного мозга. Одним из таких элементов является нарушение когнитивных процессов, связанных с работой префронтальной коры головного мозга. Более того, когнитивные функции затрагиваются не равномерно, в наибольшей степени затрагиваются исполнительные функции, социальная когниция, рабочая и вербальная память, отчасти внимание и речь [3]. Когнитивные нарушения – важный и относительно независимый компонент симптоматики шизофрении.

До сих пор не существует общепризнанной концепции этиопатогенеза шизофрении. Но на данный момент не вызывает сомнения тот факт, что шизофрения является мультифакторным заболеванием с полигенным типом наследования. Это доказано многочисленными разноплановыми исследованиями (близнецовые, клинико-генетические, эпидемиологические). По данным зарубежных исследователей относительная роль

генетической составляющей в этиопатогенезе шизофрении оценивается в 60–70%, а оставшиеся 30–40% приходятся на долю средовых факторов [4].

С середины XX в. генетическая составляющая шизофрении изучалась в рамках ассоциативных исследований кандидатных генов. Благодаря этому подходу были выявлены перспективные гены, роль которых значима в предрасположенности к этому заболеванию. В последние годы новым источником данных о генах подверженности к мультифакторным заболеваниям стали полногеномные ассоциативные исследования (GWAS). Такие исследования при одновременном анализе ассоциаций с болезнью большого числа генетических маркеров позволили выявить сотни тысяч маркеров на предмет предрасположенности к этому заболеванию. Так, с помощью генотипирования вариантов однонуклеотидного полиморфизма (SNP) на микроматрицах ДНК в полногеномных ассоциативных исследованиях шизофрении были выявлены генетические локусы, характеризующиеся малым генетическим эффектом (OR 1.1–1.5), которые в совокупности могут объяснить примерно около четверти от общей изменчивости в генетической предрасположенности к шизофрении [5]. По данным каталога GWAS [6] по шизофрении к настоящему моменту опубликовано 74 полногеномных ассоциативных исследований, включающих выборки по несколько тысяч больных и здоровых индивидов. Большая часть таких работ выполнена на европеоидных популяциях Европы и Северной Америки; структура генетической вариативности этого заболевания в большинстве других географических регионов, включая Россию, неясна. Еще 27 GWAS проведены для когнитивных признаков и функций – потенциальных эндофенотипов шизофрении [6].

Необходимым этапом подтверждения статистически значимых ассоциаций с фенотипом, а также для выявления картины популяционной специфичности данных связей, найденных в полногеномных исследованиях, является репликативное исследование генетических маркеров на независимых выборках разного этнического происхождения.

В России работают несколько научных групп, которые активно исследуют патофизиологию шизофрении, ассоциации болезни с кандидатными генами и этноспецифичность этого заболевания [7–11].

Цель настоящей работы – провести анализ ассоциаций с шизофренией 15 генетических маркеров, связанных по данным предыдущих полногеномных исследований с шизофренией и ее когнитивными эндофенотипами, в русской популяции Сибирского региона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Вошедшие в исследуемую группу больных набирались из контингента пациентов ФГБНУ “НИИ психического здоровья” (г. Томск). Все больные прошли стандартные психоневрологические обследования, нозологическая оценка психических и поведенческих расстройств основывалась на диагностических критериях Международной классификации болезней 10-го пересмотра (F20) сотрудниками ФГБНУ “НИИ психического здоровья” (г. Томск). В исследование было включено 389 человек русской национальности, проживающих в Сибирском регионе: 241 мужчин (61.95%) и 148 женщин (38.05%). Средний возраст пациентов 39.7 (± 13.3) лет, самый молодой пациент – 18 лет, самый пожилой – 70 лет. Средний возраст к началу заболевания 25.3 (± 8.9) лет, средняя длительность заболевания 14.4 (± 11.2) лет.

Контрольная группа состояла из 674 неродственных индивидов русской этнической принадлежности: 377 мужчин (55.93%) и 297 женщин (44.07%), которые не имели в анамнезе психоневрологических заболеваний. Средний возраст в группе контроля составил 34.7 (± 14.0) лет, самый молодой – 18 лет, самый пожилой – 69 лет. Данное генетическое исследование было одобрено биоэтическим комитетом ФГБНУ “НИИ медицинской генетики”. При сборе материала от каждого участника было получено добровольное подписанное информированное согласие.

В работе изучено 15 полиморфных вариантов генов (*TCF4*, *VRK2*, *NOTCH4*, *ZNF804A*, *AGBL1*, *RELN*, *ZFP64P1*, *KCNB2*, *CSMD1*, *CPVL*, *NRIP1*) и межгенных участков (*SLCO6A1/LINCOO491*, *LOC105376248/LOC105376249*, *SPA17/NRGN*), которые удовлетворяли следующим условиям:

- 1) высокодостоверная ассоциация с фенотипом (шизофрения или когнитивные признаки, являющиеся эндофенотипами этого заболевания – рабочая память, эпизодическая память, контроль внимания, речь), полученная в GWAS ($p \leq 5 \times 10^{-6}$) [4, 12–17];
- 2) тип маркера – однонуклеотидный полиморфизм (SNP);
- 3) частота минорного аллеля $>5\%$ хотя бы в одной популяции HarMap;
- 4) подтвержденность гена/маркера в нескольких исследованиях или в мета-анализе.

В табл. 1 приведена характеристика 15 изученных полиморфных локусов.

ДНК для генотипирования выделяли методом фенол-хлороформной экстракции из лейкоцитов периферической венозной крови стандартным методом. Генотипирование проводили методом ПЦР в режиме реального времени с помощью TaqMan проб фирмы Applied Biosystems (США) по протоколу производителя на амплификаторе с

Таблица 1. Характеристика изученных генетических маркеров

№	Межгенный участок, ген (локализация)	SNP ID	Аллели	Локализация SNP	Ассоциации по GWAS (источник)
1	<i>SLCO6A1/LINC00491</i> (5q21.1)	rs1502844	C/T*	Межгенный участок	Шизофрения [4]
2	<i>TCF4</i> (18q21.2)	rs9960767	A*/C	Интрон	Шизофрения [4]
3	<i>VRK2</i> (2p16.1)	rs2312147	C*/T	Интрон	Шизофрения [4]
4	<i>NOTCH4</i> (6p21.32)	rs3131296	C*/T	Интрон	Шизофрения [4]
5	<i>LOC105376248/LOC105376249</i> (9q33.1)	rs1572299	C/T*	Межгенный участок	Шизофрения [4]
6	<i>TCF4</i> (18q21.2)	rs17594526	C*/T	Интрон	Шизофрения [12]
7	<i>ZNF804A</i> (2q32.1)	rs1344706	C/A*	Интрон	Шизофрения [16]
8	<i>AGBL1</i> (15q25.3)	rs16977195	A*/G	Интрон	Шизофрения [17]
9	<i>RELN</i> (7q22.1)	rs7341475	A/G*	Интрон	Шизофрения [13]
10	<i>ZFP64P1</i> (14q22.1)	rs8020441	G*/T	Псевдоген	Когнитивные способности [14]
11	<i>KCNB2</i> (8q13.3)	rs2247572	C*/T	Интрон	Когнитивные способности [14]
12	<i>CSMD1</i> (8p23.2)	rs2616984	A*/G	Интрон	Когнитивные способности [14]
13	<i>CPVL</i> (7p14.3)	rs2252521	C/T*	Интрон	Когнитивные способности [15]
14	<i>SPAI7/NRGN</i> (11q24.2)	rs12807809	C*/T	Межгенный участок	Шизофрения [4]
15	<i>NRIP1</i> (21q11.2)	rs2229741	C*/T	Интрон	Когнитивные способности [15]

* Обозначен предковый аллель.

детекцией ПЦР в режиме реального времени фирмы Bio-Rad (США).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 7.0. Распределение генотипов исследованных полиморфных вариантов проверяли на соответствие ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга с помощью точного теста Фишера [18]. При проведении попарного сравнения частот аллелей и генотипов между анализируемыми группами использовался критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность. Для оценки ассоциаций полиморфных вариантов генов с патологическим фенотипом рассчитывали показатель “отношение шансов” – OR. Отличия считали статистически значимыми для $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение частот аллелей и генотипов изученных полиморфных вариантов, а также значение критерия χ^2 с поправкой Йетса и уровень значимости для этого теста, полученные при сравнении частот аллелей и генотипов группы больных шизофренией и контрольной группы,

представлены в табл. 2. Частота производного (“мутантного”) аллеля варьировала от 1.5 до 93.56% в зависимости от полиморфного варианта.

Распределение частот аллелей и генотипов по большинству изученных полиморфных маркеров в исследуемых группах соответствует равновесию Харди–Вайнберга. Исключение составляют локусы rs2616984 гена *CSMD1*, rs12807809 межгенного региона *SPAI7/NRGN* у больных и rs2312147 гена *VRK2*, rs16977195 гена *AGBL1*, rs2247572 гена *KCNB2* в группе контроля.

Нами были выявлены статистически значимые различия в частотах генотипов в группах больных шизофренией и контроле по полиморфному локусу rs2616984 гена *CSMD1* (табл. 2): генотип *GG* статистически значимо чаще встречается у больных, чем в контроле (OR = 1.73; CI: 1.14–2.62; $p = 0.0337$).

Другие два полиморфных локуса показали ассоциации аллельных вариантов с шизофренией, связанные с пониженным риском развития данной патологии – это rs2247572 гена *KCNB2* и rs12807809 межгенного участка *SPAI7/NRGN*. Частота генотипа *TT* полиморфного маркера

Таблица 2. Распределение частот генотипов и производных (“мутантных”) аллелей изученных полиморфных локусов в исследованных группах

№	Полиморфный вариант (межгенный участок, ген), (N_6/N_K)	Генотип, аллель	Частота в группе больных (N_6)	Частота в контрольной группе (N_K)	Значение χ^2 (уровень значимости)
1	rs1502844 (<i>SLCO6A1/LINC00491</i>), (388/674)	CC	0.1572 (61)	0.1513 (102)	1.99 (0.1583)
		CT	0.4923 (191)	0.4421 (298)	
		TT	0.3505 (136)	0.4065 (274)	
		C	0.4034	0.3724	3.4 (0.1826)
2	rs9960767, (<i>TCF4</i>), (389/673)	AA	0.9460 (368)	0.9212 (620)	2.33 (0.3119)
		AC	0.0540 (21)	0.0788 (53)	
		CC	0.0000 (0)	0.0000 (0)	
		C	0.0270	0.0394	2.25 (0.1336)
3	rs2312147 (<i>VRK2</i>), (387/671)	CC	0.3463 (134)	0.3756 (252)	4.11 (0.1280)
		CT	0.4884 (189)	0.4262 (286)	
		TT	0.1654 (64)	0.1982 (133)	
		C	0.5904	0.5887	0.01 (0.9203)
4	rs3131296 (<i>NOTCH4</i>), (389/674)	CC	0.8226 (320)	0.7923 (534)	2.31 (0.3150)
		CT	0.1697 (66)	0.1914 (129)	
		TT	0.0077 (3)	0.0163 (11)	
		C	0.9075	0.8880	1.99 (0.1583)
5	rs1572299 (<i>LOC105376248/</i> <i>LOC105376249</i>), (389/674)	CC	0.1825 (71)	0.1899 (128)	0.81 (0.6669)
		CT	0.4730 (184)	0.4926 (332)	
		TT	0.3445 (134)	0.3175 (214)	
		C	0.4190	0.4362	0.59 (0.4424)
6	rs17594526 (<i>TCF4</i>), (389/668)	CC	0.9820 (382)	0.9701 (648)	1.41 (0.4941)
		CT	0.0180 (7)	0.0299 (20)	
		TT	0.0000 (0)	0.0000 (0)	
		T	0.0090	0.0150	1.39 (0.2384)
7	rs1344706 (<i>ZNF804A</i>), (388/673)	AA	0.4227 (164)	0.4279 (288)	0.45 (0.7985)
		AC	0.4304 (167)	0.4398 (296)	
		CC	0.1469 (57)	0.1322 (89)	
		A	0.6379	0.6478	0.21 (0.6467)
8	rs16977195 (<i>AGBL1</i>), (388/674)	AA	0.8789 (341)	0.8769 (591)	0.19 (0.9093)
		AG	0.1134 (44)	0.1128 (76)	
		GG	0.0077 (3)	0.0104 (7)	
		A	0.9356	0.9332	0.04 (0.8414)
9	rs7341475 (<i>RELN</i>), (389/673)	AA	0.0463 (18)	0.0253 (17)	3.91 (0.1415)
		AG	0.2828 (110)	0.2689 (181)	
		GG	0.6710 (261)	0.7058 (475)	
		G	0.8123	0.8403	2.73 (0.0984)

Таблица 2. Окончание

№	Полиморфный вариант (межгенный участок, ген), (N_6/N_k)	Генотип, аллель	Частота в группе больных (N_6)	Частота в контрольной группе (N_k)	Значение χ^2 (уровень значимости)
10	rs8020441 (<i>ZFP64P1</i>), (388/674)	<i>GG</i>	0.0387 (15)	0.0415 (28)	0.64 (0.7261)
		<i>GT</i>	0.2990 (116)	0.3205 (216)	
		<i>TT</i>	0.6624 (257)	0.6380 (430)	
		<i>T</i>	0.8119	0.7982	0.58 (0.4463)
11	rs2247572 (<i>KCNB2</i>), (389/673)	<i>CC</i>	0.7172 (279)	0.6746 (454)	6.05 (0.0485)
		<i>CT</i>	0.2596 (101)	0.2704 (182)	
		<i>TT</i>	0.0231 (9)	0.0550 (37)	
		<i>C</i>	0.8470	0.8098	3.95 (0.0468)
12	rs2616984 (<i>CSMD1</i>), (387/673)	<i>AA</i>	0.5013 (194)	0.5245 (353)	6.78 (0.0337)
		<i>AG</i>	0.3747 (145)	0.3997 (269)	
		<i>GG</i>	0.1240 (48)	0.0758 (51)	
		<i>G</i>	0.3114	0.2756	3.06 (0.0802)
13	rs2252521 (<i>CPVL</i>), (389/674)	<i>CC</i>	0.5193 (202)	0.5861 (395)	4.5 (0.1053)
		<i>CT</i>	0.4165 (162)	0.3561 (240)	
		<i>TT</i>	0.0643 (25)	0.0579 (39)	
		<i>T</i>	0.2725	0.2359	3.53 (0.0602)
14	rs12807809 (<i>SPAI7/NRGN</i>), (389/674)	<i>CC</i>	0.0411 (16)	0.0312 (21)	6.14 (0.0464)
		<i>CT</i>	0.2339 (91)	0.3027 (204)	
		<i>TT</i>	0.7249 (282)	0.6662 (449)	
		<i>T</i>	0.8419	0.8175	2.05 (0.1522)
15	rs2229741 (<i>NR1P1</i>), (389/674)	<i>CC</i>	0.2725 (106)	0.2760 (186)	0.9 (0.6376)
		<i>CT</i>	0.4679 (182)	0.4896 (330)	
		<i>TT</i>	0.2596 (101)	0.2344 (158)	
		<i>T</i>	0.4936	0.4792	0.41 (0.5219)

Примечание. N_6 – количество индивидов в группе больных, N_k – количество индивидов в группе контроля. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия между группой больных и контрольной ($p < 0.05$).

rs2247572 гена *KCNB2* была статистически значимо ниже у больных, чем в группе контроля ($OR = 0.41$; $CI: 0.20-0.87$; $p = 0.0485$). Частота генотипа *CT* полиморфного локуса rs12807809 межгенного участка *SPAI7/NRGN* также была статистически значимо ниже у больных, чем в группе контроля ($OR = 0.70$; $CI: 0.53-0.94$; $p = 0.0464$).

Сравнение частот аллелей и расчет отношения шансов развития болезни приведены в табл. 3. Для одного из 15 SNP выявлена статистически значимая ассоциация на уровне частот аллелей. Минорный аллель rs2247572 гена *KCNB2* ($OR = 0.79$; $CI: 0.62-1.00$; $p = 0.0468$) достоверно реже встречался среди больных шизофренией по сравнению с контрольной группой (табл. 3). Для трех

локусов различия в распределении частот аллелей носили близкий к статистически достоверному характер: rs7341475 гена *RELN* ($p = 0.0984$), rs2616984 гена *CSMD1* ($p = 0.0802$), rs2252521 гена *CPVL* ($p = 0.0602$).

ОБСУЖДЕНИЕ

За последние несколько лет в разных мировых источниках появились публикации о роли гена *CSMD1* в восприимчивости к различным неврологическим и психиатрическим заболеваниям – болезни Альцгеймера, биполярному расстройству, в том числе и шизофрении [19–22]. Например, Koiliari с коллегами [23] установили, что

Таблица 3. Анализ ассоциаций генетических маркеров с шизофренией в русской популяции Сибирского региона

№	SNP ID	Межгенный участок, ген	MA	OR	CI	p-value
1	rs1502844	<i>SLCO6A1/LINC00491</i>	C	1.14	0.95–1.37	0.1583
2	rs9960767	<i>TCF4</i>	C	0.68	0.41–1.13	0.1336
3	rs2312147	<i>VRK2</i>	T	0.99	0.83–1.19	0.9203
4	rs3131296	<i>NOTCH4</i>	T	0.81	0.60–1.09	0.1583
5	rs1572299	<i>LOC105376248/LOC105376249</i>	C	0.93	0.78–1.11	0.4424
6	rs17594526	<i>TCF4</i>	T	0.60	0.25–1.42	0.2384
7	rs1344706	<i>ZNF804A</i>	C	1.04	0.87–1.26	0.6467
8	rs16977195	<i>AGBL1</i>	G	0.96	0.67–1.38	0.8414
9	rs7341475	<i>RELN</i>	A	1.22	0.96–1.53	0.0984
10	rs8020441	<i>ZFP64P1</i>	G	0.92	0.73–1.15	0.4463
11	rs2247572	<i>KCNB2</i>	T	0.79	0.62–1.00	0.0468
12	rs2616984	<i>CSMD1</i>	G	1.19	0.98–1.44	0.0802
13	rs2252521	<i>CPVL</i>	T	1.21	0.99–1.48	0.0602
14	rs12807809	<i>SPA17/NRGN</i>	C	0.84	0.66–1.07	0.1522
15	rs2229741	<i>NRIP1</i>	T	1.06	0.89–1.26	0.5219

Примечание. MA – минорный (редкий) аллель, OR – отношение шансов для минорного (редкого) аллеля, p-value – уровень значимости OR. Жирным шрифтом выделен уровень значимости <0.05.

один из полиморфных вариантов этого гена (rs10503253), который по GWAS ассоциирован с шизофренией, очень сильно влияет на общую познавательную способность и исполнительные функции у здоровых белых греков. Авторы предполагают, что один из аллелей имеет существенное неблагоприятное воздействие на когнитивные функции, что может быть частью механизма, который увеличивает риск возникновения шизофрении [23].

Ген *CSMD1* экспрессируется во всех тканях, но наиболее высокий уровень продукта обнаружен в тканях головного мозга. Продуктом гена *CSMD1* является мембранный регуляторный белок, содержащий множественные домены SUB и Sushi и вовлеченный в контроль каскада комплемента [24, 25]. Система комплемента – комплекс сложных белков, постоянно присутствующих в крови. Это каскадная система протеолитических ферментов, предназначенная для гуморальной защиты организма от действия чужеродных агентов, она участвует в реализации иммунного ответа организма и является важным компонентом как врожденного, так и приобретенного иммунитета. В отечественной литературе опубликованы работы об исследованиях врожденного иммунитета при шизофрении, которые дают основания для предположения об активации этого типа иммунитета у индивидов больных шизофренией [26]. В другой статье описывается, что белок *CSMD1* может ингибировать отложение C3 компонента комплемента *in vitro*, что приводит к нарушению функции и регуляции классического пути каскада комплемента [27]. Кроме того, известно, что

такие белки, участвующие в регуляции контроля комплемента, могут также влиять на синаптические функции [28]. Нами была подтверждена ассоциация rs2616984 гена *CSMD1* с болезнью Альцгеймера в российской популяции [29]. Минорный аллель G достоверно чаще встречался среди больных болезнью Альцгеймера по сравнению с контрольной группой (OR = 1.50; CI: 1.07–2.09; p = 0.018).

Интересно отметить, что ген *CSMD1* расположен в области генома, которая характеризуется высоким темпом накопления изменений в ходе расхождения эволюционных линий человека и других приматов [30], что, возможно, отражает адаптивное значение этой области генома.

Следующие два полиморфных локуса, показавших ассоциации аллельных вариантов с шизофренией, связаны с пониженным риском развития данной патологии – это rs2247572 гена *KCNB2* и rs12807809 межгенного участка *SPA17/NRGN*.

Механизмы возможного вовлечения полиморфного маркера rs2247572 гена *KCNB2* в подверженность к болезни не ясны. Ген *KCNB2* кодирует белок, который является участником потенциал-зависимого калиевого канала и необходим для проницаемости калиевых ионов через возбудимую клеточную мембрану. Такими мембранами обладают возбудимые ткани – железистая, нервная и мышечная. Каналы открываются или закрываются в ответ на разницу напряжения на мембране, позволяя ионам калия пройти в соответствии с их электрохимическим градиентом.

По данным GWAS этот локус показал достоверную ассоциацию с одним из параметров рабо-

чей памяти (хранение вербальной информации), который является эндофенотипом шизофрении [15], а также с детской астмой в мексиканской популяции [31]. Интересным оказалось то, что в другой нашей работе ассоциация этого маркера с шизофренией была реплицирована на популяции казахов, у которых болезнь имела ранее начало [11]. Минорный аллель *T* rs2247572 гена *KCNB2* достоверно реже встречался среди больных ранней шизофренией казахов по сравнению с контрольной группой (OR = 0.65; CI: 0.43–0.98; $p = 0.030$). Вероятно, этот ген связан с развитием шизофрении и является общим маркером в отношении риска возникновения этого заболевания как для европеоидов, так и для монголоидов. Других литературных данных по данному полиморфному варианту пока нет.

Другой полиморфный маркер, показавший статистически значимую ассоциацию гетерозиготного генотипа с этим заболеванием, связан с пониженным риском развития данной патологии — это rs12807809 межгенного участка *SPAI7/NRGN* (OR = 0.70; CI: 0.53–0.94; $p = 0.0464$). По данным GWAS аллель *T* показал значимую ассоциацию с шизофренией [4]. А в работе Rose с коллегами [32] не выявлена взаимосвязь этого полиморфного варианта с особенностями структуры мозга и поведением у ирландцев больных шизофренией.

По литературным данным этот маркер очень часто относят к гену нейрогранину (*NRGN*), который располагается ближе, чем ген *SPAI7* (аутоантитенный белок спермы 17). Ген нейрогранин (*NRGN*) содержит четыре экзона и три интрона. Экзоны 1 и 2 кодируют белок нейрогранин, а экзоны 3 и 4 содержат нетранслируемые последовательности. Белок нейрогранин является кальмодулин-связывающим и участвует в сигнальном каскаде протеинкиназы C. Он встречается только в мозге, в повышенной концентрации содержится в дендритных шипиках. Нейрогранин — основной постсинаптический кальмодулин (CaM)-связывающий белок и связывается с кальмодулином в отсутствие кальция, а фосфорилирование белка снижает его способность к образованию связи с кальмодулином. Предположительно нейрогранин является прямой мишенью для гормонов щитовидной железы в человеческом мозге, и контроль экспрессии этого гена может лежать в основе многих последствий гипотиреоза, влияющих на состояние психики человека в процессе развития, а также во взрослом состоянии.

Обобщая данные, полученные в результате проведенного нами исследования, следует отметить, что впервые на российской популяции Сибирского региона были реплицированы ассоциации трех полиморфных маркеров генов и межгенных регионов с риском развития шизофрении. Ранее эти локусы были выявлены в работах, свя-

занных с полногеномным анализом ассоциаций с шизофренией и ее когнитивными эндофенотипами. Один из ассоциированных локусов, rs2616984 гена *CSMD1*, возможно является общим звеном развития заболеваний с нарушениями когнитивных способностей: болезнь Альцгеймера, шизофрения, биполярное расстройство. Другой маркер rs2247572 гена *KCNB2*, который был реплицирован нами на разных этнических популяциях — русские и казахи, — вероятно общий маркер в отношении риска возникновения шизофрении, как для европеоидов, так и для монголоидов. Также выявлены несколько маркеров, у которых различия в распределении частот аллелей носили близкий к статистически достоверному характер (rs7341475 гена *RELN*, rs2616984 гена *CSMD1*, rs2252521 гена *CPVL*).

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 16-15-00020).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
2. Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 6. С. 4–11.
3. Всемирная организация здравоохранения. Психическое здоровье: новое понимание, новая надежда. Доклад о состоянии здравоохранения в мире, 2001 г.
4. Stefansson H., Ophof R.A., Steinberg S. et al. Common variants conferring risk of schizophrenia // Nature. 2009. V. 460. № 7256. P. 744–747.
5. McCarthy S.M., McCombie W.R., Corvin A. Unlocking the treasure trove: from genes to schizophrenia biology // Schizophrenia Bulletin. 2014. V. 40. № 3. P. 492–496.
6. <http://www.ebi.ac.uk/gwas>.
7. Голимбет В.Е., Коровайцева Г.И., Брусков О.С. и др. Функциональное состояние серотонинергической системы и полиморфизм 5-HTTLPR гена переносчика серотонина у больных шизофренией // Мол. биология. 2010. Т. 44. № 2. С. 251–256.
8. Гареева А.Э., Тракс Т., Кокс С., Хуснутдинова Э.К. Роль генов нейротрофинов и нейрексинов в развитии параноидной шизофрении у русских и татар // Генетика. 2015. Т. 51. № 7. С. 799–811.
9. Алфимова М.В., Абрамова Л.И., Аксенова Е.В. и др. Связь полиморфизма гена нейрогулина (*NRG1*) с когнитивными функциями у больных шизофренией и здоровых // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. № 6. С. 53–57.
10. Федоренко О.Ю., Рудиков Е.В., Гаврилова В.А. и др. Ассоциация (N251S)-PIP5K2A с расстройствами шизофренического спектра: исследование русской популяции Сибири // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113. № 5. С. 58–61.
11. Степанов В.А., Бочарова А.В., Садуакасова К.З. и др. Репликативное исследование подверженности

- шизофрении с ранним началом у казахов // Генетика. 2015. Т. 51. № 2. С. 227–235.
12. Purcell S.M., Wray N.R., Stone J.L. et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder // Nature. 2009. V. 460. № 7256. P. 748–752.
 13. Shifman S., Johannesson M., Bronstein M. et al. Genome-wide association identifies a common variant in the reelin gene that increases the risk of schizophrenia only in women // PLoS Genet. 2008. V. 4. № 2. P. e28.
 14. Cirulli E.T., Kasperaviciute D., Attix D.K. et al. Common genetic variation and performance on standardized cognitive tests // Eur. J. Hum. Genet. 2010. V. 18. № 7. P. 815–820.
 15. Need A.C., Attix D.K., McEvoy J.M. et al. A genome-wide study of common SNPs and CNVs in cognitive performance in the CANTAB // Hum. Mol. Genet. 2009. V. 18. № 23. P. 4650–4661.
 16. O'Donovan M.C., Craddock N., Norton N. et al. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up // Nat. Genet. 2008. V. 40. № 9. P. 1053–1055.
 17. Sullivan P.F., Lin D., Tzeng J.Y. et al. Genomewide association for schizophrenia in the CATIE study: results of stage 1 // Mol. Psychiatry. 2008. V. 13. № 6. P. 570–584.
 18. Вейр Б. Анализ генетических данных. М.: Мир, 1995. 400 с.
 19. Luyckx J.J., Bakker S.C., Lentjes E. et al. Genome-wide association study of monoamine metabolite levels in human cerebrospinal fluid // Mol. Psychiatry. 2014. V. 19. № 2. P. 228–34.
 20. Sherva R., Tripodis Y., Bennett D.A. et al. Genome-wide association study of the rate of cognitive decline in Alzheimer's disease // AlzheimersDement. 2014. V. 10. P. 45–52.
 21. Xu W., Cohen-Woods S., Chen Q. et al. Genome-wide association study of bipolar disorder in Canadian and UK populations corroborates disease loci including SYNE1 and CSMD1 // BMC Med. Genetic. 2014. V. 15. № 2. doi 10.1186/1471-2350-15-2
 22. Rose E.J., Morris D.W., Hargreaves A. et al. Neural effects of the CSMD1 genome-wide associated schizophrenia risk variant rs10503253 // Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. 2013. V. 162. № 6. P. 530–537.
 23. Koiliari E., Roussos P., Pasparakis E. et al. The CSMD1 genome-wide associated schizophrenia risk variant rs10503253 affects general cognitive ability and executive function in healthy males // Schizophr. Res. 2014. V. 154. № 1–3. P. 42–47. doi 10.1016/j.schres.2014.02.017
 24. Steen V.M., Nepal C., Erslund K.M. et al. Neuropsychological deficits in mice depleted of the schizophrenia susceptibility gene CSMD1 // PLoS One. 2013. V. 8. № 11. P. e79501. doi 10.1371/journal.pone.0079501
 25. Håvik B., Le Hellard S., Rietschel M. et al. The complement control-related genes CSMD1 and CSMD2 associate to schizophrenia // Biol. Psychiatry. 2011. V. 70. № 1. P. 35–42. doi 10.1016/j.biopsych.2011.01.030
 26. ЩербакOVA И.В. Активация врожденного иммунитета при шизофрении // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. Т. 10. С. 79–82.
 27. Kraus D.M., Elliott G.S., Chute H. et al. CSMD1 is a novel multiple domain complement-regulatory protein highly expressed in the central nervous system and epithelial tissues // J. Immunol. 2006. V. 176. P. 4419–4430.
 28. Gendrel M., Rapti G., Richmond J.E. et al. A secreted complement control-related protein ensures acetylcholine receptor clustering // Nature. 2009. V. 461. P. 992–996. doi 10.1038/nature08430
 29. Степанов В.А., Бочарова А.В., Марусин А.В. и др. Репликативный анализ ассоциаций генетических маркеров когнитивных признаков с болезнью Альцгеймера в российской популяции // Мол. биология. 2014. Т. 50. № 10. С. 1254–1258. doi 10.7868/S0026898414060160
 30. Borghans J.A., Beltman J.B., De Boer R.J. Mhc polymorphism under host-pathogen coevolution // Immunogenetics. 2004. V. 55. P. 732–739.
 31. Hancock D.B., Romieu I., Shi M. et al. Genome-Wide association study implicates chromosome 9q21.31 as a susceptibility locus for asthma in mexican children // PLoS Genet. 2009. V. 5. № 8. e1000623. doi 10.1371/journal.pgen.1000623
 32. Rose E.J., Morris D.W., Fahey C. et al. The effect of the neurogranin schizophrenia risk variant rs12807809 on brain structure and function // Twin Res. Human Genetics. 2012. V. 15. № 3. P. 296–303. doi 10.1017/thg.2012.7

Association Study of Genetic Markers of Schizophrenia and Its Cognitive Endophenotypes

A. V. Bocharova^{a*}, V. A. Stepanov^{a,b}, A. V. Marusin^a, V. N. Kharkov^{a,b}, K. V. Vagaitseva^{a,b},
O. Yu. Fedorenko^c, N. A. Bokhan^{b,c}, A. V. Semke^c, and S. A. Ivanova^c

^aResearch Institute of Medical Genetics, Russian Academy of Sciences, Tomsk, 634050 Russia

*e-mail: anna.bocharova@medgenetics.ru

^bNational Research Tomsk State University, Tomsk, 634050 Russia

^cMental Health Research Institute, Russian Academy of Sciences, Tomsk, 634014 Russia

A replicative analysis of associations of 15 SNPs located in the regions of 11 genes (*TCF4*, *VRK2*, *NOTCH4*, *ZNF804A*, *AGBL1*, *RELN*, *ZFP64P1*, *KCNB2*, *CSMD1*, *CPVL*, *NR1P1*) and three intergenic regions (*SLCO6A1/LINCOO491*, *LOC105376248/LOC105376249*, *SPA17/NRGN*) with schizophrenia was con-

ducted in the Russian population of the Siberian region. These SNPs were previously identified in genome-wide association studies (GWAS) of schizophrenia and cognitive abnormalities. The present study confirmed associations of *KCNB2* rs2247572, *CSMD1* rs2616984, and intergenic rs12807809 located in *SPAI7/NRGN* with schizophrenia. It was established that the frequency of the *CSMD1* rs2616984 *GG* genotype was higher in patients compared to the control group (OR = 1.73; CI: 1.14–2.62; $p = 0.0337$). The frequencies of the *KCNB2* rs2247572 *TT* genotype (OR = 0.41; CI: 0.20–0.87; $p = 0.0485$) and intergenic rs12807809 *CT* genotype located in *SPAI7/NRGN* (OR = 0.70; CI: 0.53–0.94; $p = 0.0464$) were significantly decreased in patients compared to the control group.

Keywords: schizophrenia, cognitive endophenotypes, association study, multifactorial diseases, Russian population.