

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ГЕНА *ZNF804A* И РОДОВЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ШИЗОФРЕНИИ

© 2019 г. Т. В. Лежейко<sup>1,2</sup>, М. В. Габаева<sup>1</sup>, Н. Ю. Колесина<sup>1</sup>, В. Е. Голимбет<sup>1</sup>, \*

<sup>1</sup>Научный центр психического здоровья, Москва, 115522 Россия

<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, кафедра психиатрии и психосоматики, Москва, 119991 Россия

\*e-mail: golimbet@mail.ru

Поступила в редакцию 28.09.2018 г.

После доработки 07.11.2018 г.

Принята к публикации 09.11.2018 г.

Впервые проведено исследование эффектов генотип–средовых взаимодействий на клинические характеристики шизофрении. Были изучены полиморфизм rs1344706 *ZNF804A*, одного из наиболее значимых генов-кандидатов шизофрении, и осложнения при родах – важного средового фактора, связанного с риском этого заболевания, на клинические характеристики, которые определяют тяжесть шизофрении. Исследуемая группа состояла из 369 человек (203 женщины, средний возраст  $29.7 \pm 10.1$  лет, возраст к началу заболевания  $21.6 \pm 7.3$  лет). Осложнения при родах присутствовали у 111 и отсутствовали у 258 пациентов. Клинические характеристики (возраст начала заболевания, тяжесть симптомов, которую оценивали с помощью шкалы PANSS) сравнивали у носителей генотипов *ZNF804A* в группах с родовыми осложнениями и без них. У пациентов с генотипом риска *AA* и родовыми осложнениями отмечена большая выраженность общих психопатологических симптомов по сравнению с носителями генотипа *CC*, у которых отсутствовали родовые осложнения. Таким образом, обнаружен аддитивный эффект генотипа *ZNF804A* и родовых осложнений на тяжесть клинической симптоматики у больных шизофренией.

**Ключевые слова:** ген *ZNF804A*, шизофрения, родовые осложнения, генотип–средовые взаимодействия.

**DOI:** 10.1134/S0016675819060092

Шизофрения относится к заболеваниям, в развитии которых принимают участие как генетические, так и средовые факторы, при этом влиянию генов отводится ведущая роль (80%) [1]. Внешние неблагоприятные воздействия могут влиять на риск возникновения шизофрении как прямым образом, так и в зависимости от генетической предрасположенности. В последнем случае имеют место так называемые генотип–средовые взаимодействия ( $G \times E$  – сокращенное обозначение от англ. “genotype  $\times$  environment interactions”). Существование  $G \times E$  при шизофрении и перспективность их изучения получили убедительное обоснование и уже обнаружено несколько генов, которые модулировали связь между средовыми факторами и развитием болезни [1, 2]. В то же время логичным представляется предположение, что  $G \times E$  влияют не только на риск развития шизофрении, но также могут модулировать ее клинические особенности, течение и исход. Однако исследования такого рода до сих пор не проводились.

Цель настоящей работы – начать исследования в этом направлении с изучения влияния по-

лиморфизма rs1344706 гена *ZNF804A* и осложнений при родах на некоторые клинические характеристики шизофрении.

Ген, кодирующий цинк-пальцевый белок *ZNF804A*, является одним из наиболее значимых генов-кандидатов, связанных с риском шизофрении. Этот факт подтвержден данными широкомасштабного сканирования генома (GWAS) и мета-анализов [3–6]. *ZNF804A* содержит в своей структуре домен типа C2H2, связанный с семейством цинк-пальцевых белков. Функции *ZNF804A* до сих пор полностью не выяснены, предполагается, что он связан с ранним развитием головного мозга и нейропластичностью [7], а также процессами трансляции РНК и клеточной адгезией [8]. Во многих исследованиях сообщается об ассоциации полиморфного локуса rs1344706 (A/C), локализованного в интроне 2 *ZNF804A*, с шизофренией [4, 9, 10]; при этом с риском развития заболевания связывают аллель A. Функциональным исследованиям rs1344706 (A/C) уделяется много внимания (см. обзор [11]), однако полученные результаты пока не позволяют прийти к однозначному за-

ключению о его влиянии на экспрессию мРНК или белка. С помощью метода сдвига электрофоретической подвижности (EMSA) отмечена аллель-специфическая аффинность к белкам неизвестной природы. Обнаружена связь rs1344706 (A/C) с экспрессией ZNF804A в лимфобластоидных клетках, вместе с тем соответствия этого полиморфизма критериям eQTL (локусам, регулирующим уровни экспрессии мРНК или белка) не выявлено. Высказывается предположение, что аллель риска является индексным аллелем в составе определенного гаплотипа ZNF804A, связанного с уровнем экспрессии. Интересно отметить обнаружение ассоциации этого аллеля с пониженным уровнем экспрессии ZNF804A в эмбриональном мозге во 2-м триместре беременности [12], что указывает на временной характер регуляции экспрессии, которая появляется на ранних стадиях развития головного мозга. В ряде исследований показано, что rs1344706 связан не только с шизофренией как диагностической категорией, но и с клиническими особенностями этого заболевания — когнитивным функционированием, выраженностью симптомов, исходом [13–15]. Родовые осложнения рассматривают в качестве важного фактора, влияющего на риск шизофрении. Так, по данным, приведенным в обзоре [16], такие факторы, как кесарево сечение, низкий вес новорожденного, преждевременные роды, увеличивают риск развития шизофрении в 1.5–3.0 раза. Также обнаружена связь между родовыми осложнениями и более ранним возрастом начала болезни [17, 18].

Мы предположили, что в случае существования G × E наибольшую выраженность клинических характеристик, отражающих тяжесть течения шизофрении, можно ожидать у больных с генотипом риска AA в группе с родовыми осложнениями, а наименьшую — у носителей генотипа CC в группе без родовых осложнений.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Схема исследования включала в себя формирование общей выборки больных шизофренией, разделение ее на две группы — с родовыми осложнениями и без них, сравнение этих групп между собой по клиническим характеристикам, проведение генотипирования и поиск ассоциации между полиморфизмом rs1344706 и клиническими характеристиками в каждой из групп. Для формирования исследуемой группы были проанализированы более 600 историй болезни и структурированные интервью этнически русских больных с диагнозом шизофрения, поставленным на основании диагностических критериев Международной классификации болезней 10-го пересмотра (рубрика F20), ДНК которых хранится в коллекции лаборатории клинической генетики НЦПЗ. Критерием включения в группу яв-

лялись: указание в истории болезни на наличие осложнений во время родов или же на их отсутствие; 2) наличие результатов психометрического обследования и информации о начале заболевания. Психометрическое обследование предусматривало количественную оценку выраженности симптомов по шкале позитивных и негативных синдромов PANSS (The Positive and Negative Syndrome Scale). Эта шкала оценивает по 7-бальной системе выраженность 30 симптомов, которые представлены в виде трех подшкал. Позитивная подшкала (7 пунктов) в основном отражает тяжесть симптомов, связанных с психозом (бред, галлюцинации), негативная (7 пунктов) — волевые и психоэмоциональные расстройства, шкала общих психопатологических симптомов (16 пунктов) оценивает аффективные, тревожные, психомоторные проявления и некоторые когнитивные нарушения. Оценку симптомов проводили после улучшения клинического состояния больного примерно за неделю до выписки из отделения.

Генотипирование полиморфизма ZNF804A rs1344706 осуществляли с использованием олигонуклеотидных праймеров:

прямой — 5'-AGTGACCTTGGTGGAAATGG-3' и

обратный — 5'-TTTCCAGGTAGGGGATTGG-3'. Реакционная смесь объемом 15 мкл содержала 2.5 мМ хлорида магния, 0.2 мМ каждого dNTP, 0.5 ед. полимеразы Taq, 100 нг геномной ДНК, 10 пкмоль каждого из праймеров, 10× буфер для Taq-полимеразы. Денатурацию проводили в течение 5 мин при 94°C, далее следовали 35 циклов амплификации (94°C — 1 мин; 56°C — 30 с; 72°C — 1 мин). На заключительной стадии образцы прогревали при 72°C 7 мин. Разделение полученных фрагментов осуществляли в 7%-ном полиакриламидном геле в течение 1 ч при 220 В. Размер фрагмента, полученного в результате амплификации, составлял 220 пары нуклеотидов (пн). После проведения рестрикции наличие фрагмента величиной 114 и 106 пн свидетельствовало о присутствии гомозиготных аллелей AA, наличие фрагментов величиной 114, 87 и 19 пн соответствовало гомозиготным аллелям CC. Наличие четырех фрагментов величиной 114, 106, 87 и 19 пн свидетельствовало о гетерозиготном генотипе AC.

При анализе данных использовали точный критерий Фишера (F exact test) для сравнения категориальных переменных, однофакторный дисперсионный анализ и тест Стьюдента для сравнения нормально распределенных количественных признаков. В случае, если данные не подчинялись нормальному распределению, оценку различий проводили с помощью критерия Краскела—Уоллиса (Kruskal—Wallis, K-W) с использованием в качестве post hoc теста поправки Данна на множественность сравнений (Dunn's multiple comparison test) или теста Манна—Уитни (Mann—Whitney

**Таблица 1.** Демографические и клинические характеристики групп больных шизофренией с родовыми осложнениями и без них

Демографические и клинические характеристики	Родовые осложнения ( <i>n</i> = 111)	Отсутствие родовых осложнений ( <i>n</i> = 258)
Женщины, число (%)	35 (31.5)	168 (65)*
Возраст на момент обследования, годы	25.3 (7.0) <sup>1</sup>	30.5 (10.3)*
Возраст к началу заболевания, годы	20.2 (4.6)	22.7 (7.6)*
Выраженность позитивных симптомов, баллы	22 (7.6)	21.5 (7.3)
Выраженность негативных симптомов, баллы	20.3 (7.5)	21.2 (6.8)
Выраженность общих психопатологических симптомов, баллы	41.7 (13.3)	37.8 (12.4)

<sup>1</sup> Здесь и далее в скобках приведено стандартное отклонение. \* Различия значимы при  $p < 0.01$ .

(U) test). Учитывая множественность сравнений в каждой из групп, различия считали значимыми при уровне вероятности  $< 0.01$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании анализа историй болезни сформирована группа, включающая в себя 369 человек (203 женщины и 166 мужчин, средний возраст  $29.7 \pm 10.1$  лет, возраст к началу заболевания  $21.6 \pm 7.3$  лет). Осложнения при родах присутствовали у 111 и отсутствовали у 258 пациентов. Для 73 (65.8%) человек была доступна информация о характере осложнений (кесарево сечение – 33, асфиксия – 15, родовая травма – 13, низкий вес ( $< 2000$  г) при рождении – 12). Демографические и клинические характеристики каждой группы приведены в табл. 1. Группа больных с родовыми осложнениями отличалась от группы без таковых по демографическим показателям – меньшим числом женщин (F exact test  $p < 0.0001$ ) и меньшим значением среднего возраста на момент обследования ( $t = 4.8$ ,  $d.f. = 368$ ,  $p < 0.0001$ ). Также были выявлены различия по клиническим характеристикам. У больных с родовыми осложнениями возраст начала болезни был меньше ( $t = 3.2$ ,  $d.f. = 368$ ,  $p = 0.002$ ). Анализ влияния родовых осложнений на балльную оценку симптомов не выявил значимых эффектов. Лишь выраженность общих психопатологических симптомов была выше в случае наличия родового осложнения, чем в его отсутствие ( $U = 3695$ ,  $p = 0.016$ ), но различия не достигали принятого в настоящей работе уровня значимости.

Молекулярно-генетическое исследование показало следующее распределение генотипов по полиморфизму *ZNF804A* rs1344706 в общей группе больных шизофренией: AA – 145 (39.3%), AC – 160 (43.4%), CC – 64 (17.3%). Отклонения от равновесия Харди–Вайнберга не выявлено ( $\chi^2 = 2.9$ ;  $p > 0.05$ ). Частота минорного аллеля (39%) практически совпадала с данными для европейских

популяций (38.4%) по данным проекта 1000 геномов <http://www.internationalgenome.org>. Далее было изучено влияние генотипа на выраженность симптомов в группах с родовыми осложнениями и без них. В группе с родовыми осложнениями не обнаружено ассоциации между полиморфизмом *ZNF804A* rs1344706 и клиническими характеристиками болезни. Напротив, в группе без родовых осложнений выявлен значимый эффект генотипа на выраженность общих психопатологических симптомов (K-W = 9.3,  $d.f. = 2$ ,  $p = 0.009$ ). Различия между баллами по шкалам позитивных (K-W = 6.2,  $d.f. = 2$ ) и негативных (K-W = 8.9,  $d.f. = 2$ ), симптомов наблюдались на уровне тенденции ( $p = 0.045$  и  $p = 0.01$  соответственно). У носителей гомозиготного генотипа риска AA баллы по всем субшкалам PANSS были выше, чем у носителей генотипа CC (табл. 2). Сравнение выраженности симптомов в зависимости от генотипа отдельно у мужчин и женщин не выявило значимых различий.

Для выявления эффекта генотип–средовых взаимодействий на клинические характеристики мы сравнили их у носителей различных генотипов из обеих групп. Значимый эффект был получен только для шкалы общих психопатологических симптомов (K-W = 15.9,  $d.f. = 5$ ,  $p = 0.007$ ). С учетом поправки на множественность сравнений значимые различия обнаружены между носителями генотипа AA из группы с родовыми осложнениями и носителями генотипа CC из группы без родовых осложнений, при этом выраженность симптомов была выше у носителей генотипа AA.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе мы исследовали влияние полиморфизма rs1344706 *ZNF804A*, одного из наиболее значимых генов-кандидатов шизофрении, и осложнений при родах как важного средового фактора, связанного с риском этого заболевания, на клинические характеристики, которые

**Таблица 2.** Клинические характеристики шизофрении в зависимости от генотипа *ZNF804A* rs1344706 и родовых осложнений

Клинические характеристики	Группа с родовыми осложнениями			Группа без родовых осложнений		
	генотипы <i>ZNF804A</i> rs1344706					
	<i>AA</i> ( <i>n</i> = 40)	<i>AC</i> ( <i>n</i> = 52)	<i>CC</i> ( <i>n</i> = 19)	<i>AA</i> ( <i>n</i> = 105)	<i>AC</i> ( <i>n</i> = 108)	<i>CC</i> ( <i>n</i> = 45)
Возраст начала заболевания	20.6 (3.6)	20.2 (5.7)	19.3 (3.2)	22.43 (7.0)	23.41 (8.3)	21.7 (6.9)
Позитивные симптомы	21.7 (6.8)	21.2 (7.8)	21.7 (6.9)	22.8 (7.3)	22.2 (7.9)	19.3 (7.2)
Негативные симптомы	20.8 (6.2)	21.8 (7.2)	20.5 (7.1)	22.0 (7.2)	19.2 (7.2)	18.9 (8.2)
Общие психопатологические симптомы	42.8 (11.5)	41 (14.7)	41.5 (13.1)	40.5 (12.5)	36.7 (12.2)	34.3* (11.2)

\* Различия между указанным генотипом и генотипом *AA* в группе без родовых осложнений значимы ( $p < 0.01$ ).

определяют тяжесть шизофрении. Наши данные согласуются с тем, что генетические и средовые факторы оказывают эффект как независимо друг от друга, так и во взаимодействии. Осложнения при рождении чаще встречались у мужчин, были связаны с более молодым возрастом обследуемых и более молодым возрастом начала болезни, а также с выраженностью общих психопатологических симптомов. Эти результаты совпадают с данными более ранних исследований. Так, в работе [17] сообщалось, что возраст манифестации психоза у пациентов ( $n = 25$ ), у которых имелось хотя бы одно четко установленное родовое осложнение, был на 2.6 года меньше, чем в группе ( $n = 48$ ) без родовых осложнений. Как отмечают авторы, это было связано с преобладанием в первой группе мужчин, у которых психоз манифестирует раньше, чем у женщин. В нашем исследовании мужчин в группе с родовыми осложнениями также было больше, чем женщин, а возраст начала заболевания был на 2.5 года меньше. В международном исследовании [18], выполненном на объединенной выборке из 854 пациентов из разных исследовательских групп, было показано, что родовые осложнения чаще встречались при манифестации болезни ранее 22 лет. Хотя выбор точки отсечения при разграничении раннего и позднего начала болезни является достаточно условным, мы провели аналогичную оценку в нашей выборке, которая совпала с этими результатами. В группе с родовыми осложнениями число людей с более ранним началом болезни составило 69.1%, а в группе без родовых осложнений — 54.3%, различия наблюдались при значении вероятности (F exact test  $p = 0.01$ ), близком к принятому в настоящей работе уровню значимости. Мы обнаружили, хотя и на уровне тенденции, эффект родовых осложнений на выраженность общих

психопатологических симптомов, которые в целом не являются присущими только шизофрении. Этот результат может быть интерпретирован в контексте существующих представлений о том, что родовые осложнения являются неспецифическим нежелательным фактором, влияющим на время начала психического заболевания, но никак не связанным с диагнозом. В пользу этого свидетельствуют данные, полученные при исследовании выборок, включающих в себя больных с разными заболеваниями: шизофренией, биполярным аффективным расстройством, депрессией, поведенческими расстройствами [19, 20].

Мы также обнаружили, что полиморфизм *ZNF804A* rs1344706 ассоциирован с тяжестью общих психопатологических симптомов в группе больных без родовых осложнений. У носителей генотипа риска *AA* по сравнению с генотипом *CC* отмечена наибольшая выраженность симптомов. Этот результат получен впервые. Ранее сообщалось о том, что больные шизофренией с генотипом *AA* отличаются от носителей генотипа *CC* большей тяжестью позитивных симптомов. В частности, в работе [13] в группе из 330 больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра выявлена ассоциация между *ZNF804A* rs1344706 и балльной оценкой по шкале позитивных симптомов (SAPS). Другая группа исследователей [21], используя, как и в нашей работе, шкалу PANSS, обнаружила на уровне тенденции ( $p = 0.06$ ) большую выраженность позитивных симптомов у носителей генотипа *AA* в группе, состоящей из 250 больных шизофренией. В большой смешанной группе больных шизофренией и аффективными расстройствами ( $n = 500$ ) у носителей генотипа *AA* отмечена большая выраженность симптомов мании [14], которые не являются специфическими для шизофрении. От-

сутствие ассоциации между полиморфизмом *ZNF804A* rs1344706 и клиническими характеристиками в группе больных с родовыми осложнениями может быть связано с гетерогенностью двух групп, которые различались прежде всего по соотношению мужчин и женщин. Ранее описано влияние пола на ассоциацию между *ZNF804A* и некоторыми психическими заболеваниями, в том числе и шизофренией [22, 23], а также предрасположенностью к психозу [24]. Это влияние скорее всего обусловлено тем, что у мужчин и женщин психопатологические проявления имеют свои особенности.

Что касается обнаружения  $G \times E$ , то выдвигая нами гипотеза подтвердилась лишь для одной изучаемой характеристики, отражающей тяжесть шизофрении. Выраженность общих психопатологических симптомов была выше у носителей генотипа риска *AA* в группе с родовыми осложнениями по сравнению с носителями генотипа *CC* в группе без родовых осложнений. Значимость различий только для этого типа симптомов можно объяснить в основном тем, что эффекты родовых осложнений и полиморфизма *ZNF804A* нельзя рассматривать как строго специфичные для шизофрении. Данные литературы показывают, что эти эффекты, взятые по отдельности, отмечены и для аффективных расстройств, а также шизотипических проявлений [19, 20, 25, 26].

В заключение следует отметить, что полученные результаты являются принципиально новыми и подтверждают перспективность изучения влияния  $G \times E$  на клинические проявления шизофрении, а, возможно, и других психотических расстройств.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 17-29-02088.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zwicker A., Denovan-Wright E.M., Uher R. Gene-environment interplay in the etiology of psychosis // *Psycholog. Med.* 2018. V. 15. P. 1–12. doi 10.1017/S003329171700383X
2. Borglum A.D., Demontis D., Grove J. et al. Genome-wide study of association and interaction with maternal cytomegalovirus infection suggests new schizophrenia loci // *Mol. Psychiatry*. 2013. V. 19. P. 325–333. doi 10.1038/mp.2013.2
3. O'Donovan M.C., Craddock N., Norton N. et al. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up // *Nature Genet.* 2008. V. 40. P. 1053–1055. doi 10.1038/ng.201
4. Williams H.J., Norton N., Dwyer S. et al. Fine mapping of *ZNF804A* and genome-wide significant evidence for its involvement in schizophrenia and bipolar disorder // *Mol. Psychiatry*. 2011. V. 16. P. 429–441. doi 10.1038/mp.2010.36
5. Zhu M., Liu T., Zhang J. et al. Association between rs1344706 of *ZNF804A* and schizophrenia: a meta-analysis // *Genom. Proteom. Bioinform.* 2014. V. 12. P. 292–296. doi 10.1016/j.gpb.2014.10.005
6. Sudesh R., Thalamuthu A., John S. et al. Replication of GWAS identified miR-137 and its target gene polymorphisms in Schizophrenia of South Indian population and meta-analysis with Psychiatric Genomics Consortium // *Schizophrenia Research*. 2018. V. 199. P. 189–194. doi 10.1016/j.schres.2018.03.028
7. Deans P.J.M., Raval P., Sellers K.J. et al. Psychosis risk candidate *ZNF804A* localizes to synapses and regulates neurite formation and dendritic spine structure // *Biol. Psychiatry*. 2017. V. 82. P. 49–61. doi 10.1016/j.biopsych.2016.08.038
8. Zhou Y., Dong F., Lanz T.A. et al. Interactome analysis reveals *ZNF804A*, a schizophrenia risk gene, as a novel component of protein translational machinery critical for embryonic neurodevelopment // *Mol. Psychiatry*. 2018. V. 23. P. 952–962. doi 10.1038/mp.2017.166
9. Riley B., Thiselton D., Maher B.S. et al. Replication of association between schizophrenia and *ZNF804A* in the Irish Case-Control Study of schizophrenia sample // *Mol. Psychiatry*. 2010. V. 15. P. 29–37. doi 10.1038/mp.2009.109
10. Steinberg S., Mors O., Borglum A.D. et al. Expanding the range of *ZNF804A* variants conferring risk of psychosis // *Mol. Psychiatry*. 2011. V. 16. P. 59–66. doi 10.1038/nature08186
11. Hess J.L., Glatt S.J. How might *ZNF804A* variants influence risk for schizophrenia and bipolar disorder? A literature review, synthesis, and bioinformatic analysis // *Amer. J. Med. Genet. Part B: Neuropsychiatric Genet.* 2014. V. 165B. P. 28–40. doi 10.1002/ajmg.b.32207
12. Hill M.J., Bray N.J. Evidence that schizophrenia risk variation in the *ZNF804A* gene exerts its effects during fetal brain development // *Amer. J. Psychiatry*. 2012. V. 169. P. 1301–1308. doi 10.1176/appi.ajp.2012.11121845
13. Wassink T.H., Epping E.A., Rudd D. et al. Influence of *ZNF804a* on brain structure volumes and symptom severity in individuals with schizophrenia // *Arch. General Psychiatry*. 2012. V. 69. P. 885–892. doi 10.1001/archgenpsychiatry.2011.2116
14. Cummings E., Donohoe G., McDonald C. et al. Clinical symptomatology and the psychosis risk gene *ZNF804A* // *Schizophrenia Research*. 2010. V. 122. P. 273–275. doi 10.1016/j.schres.2010.05.022
15. Wickramasinghe A., Tulloch A.D., Hayes R.D. et al. Associations between the schizophrenia susceptibility gene *ZNF804A* and clinical outcomes in psychosis // *Translat. Psychiatry*. 2015. V. 15. P. 698. doi 10.1038/tp.2015.198
16. Boog G. Obstetrical complications and subsequent schizophrenia in adolescent and young adult offsprings: is there a relationship // *Europ. J. Obstetrics & Gynecol. Reprod. Biol.* 2004. V. 15. P. 130–136. doi 10.1016/j.ejogrb.2003.09.041
17. Kirov G., Jones P.B., Harvey I. et al. Do obstetric complications cause the earlier age at onset in male than fe-

- male schizophrenics // *Schizophrenia Research*. 1996. V. 20. P. 117–124. PMID:8794499
18. Verdoux H., Geddes J.R., Takei N. et al. Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an international collaborative meta-analysis of individual patient data // *Amer. Psychiat. Assoc.* 1997. V. 154. P. 1220–1227. doi 10.1176/ajp.154.9.1220
  19. Lukkari S., Hakko H., Herva A. et al. Exposure to obstetric complications in relation to subsequent psychiatric disorders of adolescent inpatients: specific focus on gender differences // *Psychopathology*. 2012. V. 45. P. 317–326. doi 10.1159/000336073
  20. Buoli M., Bertino V., Caldiroli A. et al. Are obstetrical complications really involved in the etiology and course of schizophrenia and mood disorders // *Psychiatry Research*. 2016. V. 30. P. 297–301. doi 10.1016/j.psychres.2016.05.014
  21. Walters J.T., Corvin A., Owen M.J. et al. Psychosis susceptibility gene ZNF804A and cognitive performance in schizophrenia // *Arch. General Psychiatry*. 2010. V. 67. P. 692–700. doi 10.1001/archgenpsychiatry.2010.81
  22. Zhang F., Chen Q., Ye T. et al. Evidence of sex-modulated association of ZNF804A with schizophrenia // *Biol. Psychiatry*. 2011. V. 69. P. 914–7. doi 10.1016/j.biopsych.2011.01.003
  23. Rao S., Yao Y., Ryan J. et al. Genetic association of rs1344706 in ZNF804A with bipolar disorder and schizophrenia susceptibility in Chinese populations // *Sci. Reports*. 2017. V. 7. P. 41140. doi 10.1038/srep41140
  24. de Castro-Catala M., Mora-Solano A., Kwapil T.R. et al. The genome-wide associated candidate gene ZNF804A and psychosis-proneness: Evidence of sex-modulated association // *PLoS One*. 2017. V. 12. P. e0185072. doi 10.1371/journal.pone.0185072
  25. Soler J., Arias B., Moya J. et al. The interaction between the ZNF804A gene and cannabis use on the risk of psychosis in a non-clinical sample // *Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2018. V. 89. P. 174. doi 10.1016/j.pnpbp.2018.08.009
  26. Yasuda Y., Hashimoto R., Ohi K. et al. Impact on schizotypal personality trait of a genome-wide supported psychosis variant of the ZNF804A gene // *Neurosci. Lett*. 2011. V. 495. P. 216–220. doi 10.1016/j.neulet.2011.03.069

## An Effect of ZNF804A and Obstetrical Complications on Clinical Characteristics of Schizophrenia

T. V. Lezheiko<sup>a, b</sup>, M. V. Gabaeva<sup>a</sup>, N. Y. Kolesina<sup>a</sup>, and V. E. Golimbet<sup>a, \*</sup>

<sup>a</sup>Mental Health Research Center, Moscow, 115522 Russia

<sup>b</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991 Russia

\*e-mail: golimbet@mail.ru

To explore for the first time an effect of gene X environment ( $G \times E$ ) interactions on clinical characteristics of schizophrenia, we studied the ZNF804A polymorphism rs1344706, a genome-wide supported risk variant of psychosis, and obstetrical complications (OC), a risk-modifying factor for psychiatric disorders, in 369 patients with schizophrenia (203 women, mean age  $29.7 \pm 10$ , age at disease onset  $21.6 \pm 7.3$ ). Of them, 111 patients had a history of at least one definite OC. Clinical characteristics, including age at disease onset and symptom severity assessed with the PANSS, were compared by ZNF804A genotype in the groups with- and without OC. Patients with the risk genotype AA and OC had higher scores on the subscale of general psychopathological symptoms compared to the carriers of the CC genotype without OC ( $p = 0.007$ ). The results demonstrated the additive effect of ZNF804A rs1344706 and OC on symptom severity in schizophrenia.

**Keywords:** gene ZNF804A, schizophrenia, obstetrical complications, gene-environment interactions.