

РОЛЬ МЕЖГЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ГЕНОВ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОЙ И НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ

© 2020 г. А. Э. Гареева^{1,2,*}, Э. К. Хуснутдинова¹

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

²Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, 450008 Россия

*e-mail: annagareeva@yandex.ru

Поступила в редакцию 06.02.2019 г.

После доработки 24.04.2019 г.

Принята к публикации 05.06.2019 г.

Цель данного исследования — анализ ген-генных взаимодействий 70 полиморфных вариантов 15 генов системы нейротрофинов и нейрексина (*BDNF*, *NTRK2*, *NTRK3*, *NGF*, *NXPH1*, *NRXN1*) девяти генов нейротрансмиттерной системы (*DRD2*, *DRD3*, *DRD4*, *COMT*, *GRM3*, *GRIK2*, *GRIA2*, *GRIN2B*, *RGS2*) в детерминации риска развития параноидной шизофрении в этнических группах русских и татар.

Ключевые слова: генетика, шизофрения, гены системы нейротрофинов и нейрексина, гены нейротрансмиттерной системы, межгенные взаимодействия.

DOI: 10.31857/S0016675820010051

Поскольку в основе наследственной предрасположенности к шизофрении, как к многофакторному заболеванию, лежит специфическая комбинация аллелей множества генов, оказывающих влияние на развитие данного заболевания или модифицирующих его клинические проявления, а анализ ассоциации отдельных полиморфных вариантов генов не может дать полного представления о механизмах формирования параноидной шизофрении (ПШ), при прогнозировании риска развития ПШ необходимо учитывать межгенные взаимодействия. Так, при анализе генетической компоненты подверженности шизофрении получено несколько убедительных примеров важности генетических взаимодействий в развитии данного заболевания у китайцев [1, 2], у индусов [3], у англичан [4].

В целом генетические исследования показали сложность генетической архитектуры шизофрении, а также ее полигенную природу. Одна из гипотез состоит в том, что один или несколько путей патогенеза объединяет многие эмпирические данные, полученные при изучении шизофрении. Однако механизмы, благодаря которым эти однонуклеотидные варианты повышают риск шизофрении до сих пор остаются непонятными. Биологическая роль однонуклеотидных полиморфных вариантов ОНП и то, как они взаимодействуют с

другими генами и средовыми факторами пока не ясны [5]. Выявлено, что в этиопатогенезе шизофрении принимает участие множество функционально взаимосвязанных генов, среди которых гены дофаминергической, глутаматергической, серотонинергической нейротрансмиссии, семейства нейротрофинов и нейрексина, сигнальной трансдукции [6–11].

Самым известным подходом моделирования межгенных взаимодействий является биоинформатический метод **MDR** для изучения мультилокусных генотипов. В программе **MDR** мультилокусные генотипы суммируются в группы повышенного и пониженного риска заболевания, что позволяет уменьшить размерность числа рассматриваемых параметров. Путем многократного перекрестного пересчета вводимых первичных данных программа выбирает оптимальную модель межгенных взаимодействий, позволяющую с наиболее высокой точностью и с наименьшей ошибкой предсказывать наличие или отсутствие предрасположенности к определенному заболеванию.

Цель настоящего исследования — анализ межгенных взаимодействий 44 полиморфных вариантов шести генов системы нейротрофинов и нейрексина (*BDNF*, *NTRK2*, *NTRK3*, *NGF*, *NXPH1*, *NRXN1*) и 26 ОНП девяти генов нейро-

трасмиттерной системы (*DRD2*, *DRD3*, *DRD4*, *COMT*, *GRM3*, *GRIK2*, *GRIA2*, *GRIN2B*, *RGS2*) в детерминации риска развития параноидной шизофрении в этнических группах русских и татар.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследуемые выборки были включены представители двух наиболее распространенных популяций Башкортостана: русских и татар, поскольку известно, что распространенность функционально значимых генетических вариаций, структура гаплотипов и неравновесия по сцеплению, а также их ассоциация с тем либо иным заболеванием зависит от этнической истории популяции [12, 13].

Основная группа исследования включала 257 неродственных индивидов (137 мужского пола, 120 женского пола) с диагнозом параноидной шизофрении с непрерывным и эпизодическим типом течения заболевания. Обследованные являлись пациентами Республиканской клинической психиатрической больницы № 1 Министерства здравоохранения Республики Башкортостан. Диагноз был установлен согласно с международной классификацией болезней десятого пересмотра (МКБ-10). Средний возраст больных составил 24.9 ± 8.9 лет. Средний возраст начала заболевания составил 22.4 ± 7.3 лет. На каждого больного путем индивидуального опроса и анализа истории болезни была заполнена специально разработанная анкета, в которую заносились паспортные данные больных, жалобы, клинико-анамнестические данные, все проводимые общеклинические и специальные методы исследования. Состав общей выборки больных параноидной шизофренией по этнической принадлежности следующий: русские – 108, татары – 149.

В качестве контроля исследованы 349 индивидов (174 русских, 175 татар) той же возрастной группы, не состоявшие на учете у психиатра и нарколога и отрицавшие у себя отягощенную наследственность по психическим заболеваниям. Средний возраст здоровых доноров составил 32.4 ± 12.4 года.

Все участники исследования или их законные представители дали информированное согласие на проведение молекулярно-генетических исследований. Данное исследование было одобрено локальным биоэтическим комитетом ИБГ УФИЦ РАН.

ДНК выделяли из периферической крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции [14]. Анализ полиморфных локусов *DRD2* (rs1800497, rs6275), *DRD3* (rs6280), *DRD4* (–616C>G, 120-bp VNTR), *COMT* (rs4680, rs4818), *GRIN2B* (rs34315573, rs1805502, rs7301328, rs1805482, rs1805247, rs1805476), *RGS2* (rs2746073, rs2746072, rs3767488, rs2746071, rs4606), *GRIK2* (rs2235076, rs2227283, rs995640, rs2227281), *GRM3* (rs274622, rs187993,

rs6465084) проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК и ПДРФ-анализа с последующим электрофорезом в 7–8%-ном полиакриламидном геле [6–8, 11].

Генотипирование полиморфных вариантов rs6536221, rs4441804 и rs4302506 гена *GRIA2* проводили с использованием TaqMan® SNP Genotyping Assays C-29062108_10 и TaqMan® Genotyping Master Mix (Applied Biosystems) согласно протоколу фирмы производителя [8].

Генотипирование 44 полиморфных локусов генов системы нейротрофического фактора и последующее распознавание генотипов производилось на платформе SNPlex™ (Applied Biosystems) и с помощью программы GeneMapper 4.0 (Applied Biosystems) согласно протоколу фирмы производителя [9].

При анализе межгенных взаимодействий определяли тип взаимодействия между локусами (синергия, аддитивность или синонимия) с помощью программ MDR (Multifactor–Dimensionality Reduction) [15, 16]. Кроме того вводилась поправка FDR-BH (False Discovery Rate Benjamini-Hochberg) на число множественных сравнений [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ

У больных параноидной шизофренией и в контрольной группе проведена оценка межгенных взаимодействий исследованных полиморфных локусов генов-кандидатов развития данного заболевания в детерминации риска развития данного заболевания. Для выборки моделей мы использовали алгоритм полного поиска (Exhaustive search algorithm), который оценивал все возможные сочетания генотипов в отношении риска развития ПШ, и алгоритм принудительного поиска (Forced search algorithm), при котором полиморфные локусы генов для исследования сочетаний генотипов выбирались вручную. Для каждой модели межгенных взаимодействий сравнивали частоты встречаемости генотипов взаимодействующих генов в выборках больных и здоровых.

Исследование ген-генных взаимодействий у индивидов различной этнической принадлежности показало, что у русских оптимальными моделями, предрасполагающими к развитию параноидной шизофрении, являются двухлокусные модели – *DRD2* × *COMT* и *RGS2* × *GRIN2B* (табл. 1).

В группе лиц с параноидной шизофренией и контроле у русских по этнической принадлежности статистически значимой ($p = 0.0107$) моделью определена комбинация из двух ДНК-локусов: генов *DRD2* (rs1800497) и *COMT* (rs4680), взаимодействие которых лежит в основе предрасположенности к развитию параноидной шизофрении. Тестируемая сбалансированная точность (*Bal. Acc.*) данной модели составила 0.74, чувствительность

Таблица 1. Ключевые межгенные взаимодействия, детерминирующие предрасположенность к развитию параноидной шизофрении у русских и татар

Оптимальная модель межгенного взаимодействия	Сбалансированная точность (<i>Bal. Acc.</i>)	Чувствительность (<i>Se</i>)	Специфичность (<i>Sp</i>)	Воспроизводимость результата (<i>CV Consistency</i>)	<i>p</i>
Русские					
<i>DRD2</i> × <i>COMT</i>	0.74	0.70	0.77	7/10	1.0E-03
<i>RGS2</i> × <i>GRIN2B</i>	0.64	0.59	0.68	10/10	0.012
Татары					
<i>GRM3</i> × <i>DRD2</i>	0.71	0.62	0.81	8/10	1.0E-03
<i>BDNF</i> × <i>NTRK2</i>	0.56	0.60	0.51	10/10	1.57E-03
<i>NXPH1</i> × <i>NTRK3</i>	0.62	0.63	0.61	10/10	1.01E-04
<i>NTRK3</i> × <i>BDNF</i>	0.58	0.47	0.70	10/10	0.002

Примечание. *p* – уровень статистической значимости.

(*Se*) – 0.70, специфичность (*Sp*) – 0.77, воспроизводимость результата (*CV Consistency*) – 7/10 (рис. 1, *a*, табл. 1).

К сочетаниям повышенного риска развития заболевания (выделены темно-серым фоном) были отнесены три различных комбинации генотипов, из которых наиболее значимой оказалась: *rs1800497* A2/A2* и *rs4680*A/A* (*p* = 0.012, *OR* = 3.25, *CI*95% 1.36–7.79). К сочетаниям пониженного риска развития заболевания (выделены светло-серым фоном) были отнесены три различных комбинации генотипов, однако ни одна из них не достигла статистической значимости (рис. 1, *a*).

Результаты исследования частично согласуются с данными, полученными вследствие анализа ассоциации по отдельным локусам гена *DRD2*, показавших, что генотип *rs1800497*A2/A2* повышает риск развития ПШ у русских (табл. 2). Однолокусный анализ не установил ассоциации ОНП rs4680 гена *COMT* с риском развития ПШ ни в одной из этнических групп, тогда как анализ межгенных взаимодействий выявил комбинацию ОНП rs4680 гена *COMT* и rs1800497 гена *DRD2*, что возможно объясняется играющим важную роль в детерминации биологических признаков, эпистатическим действием генов [18]. Литературных данных, описывающих данную полученную

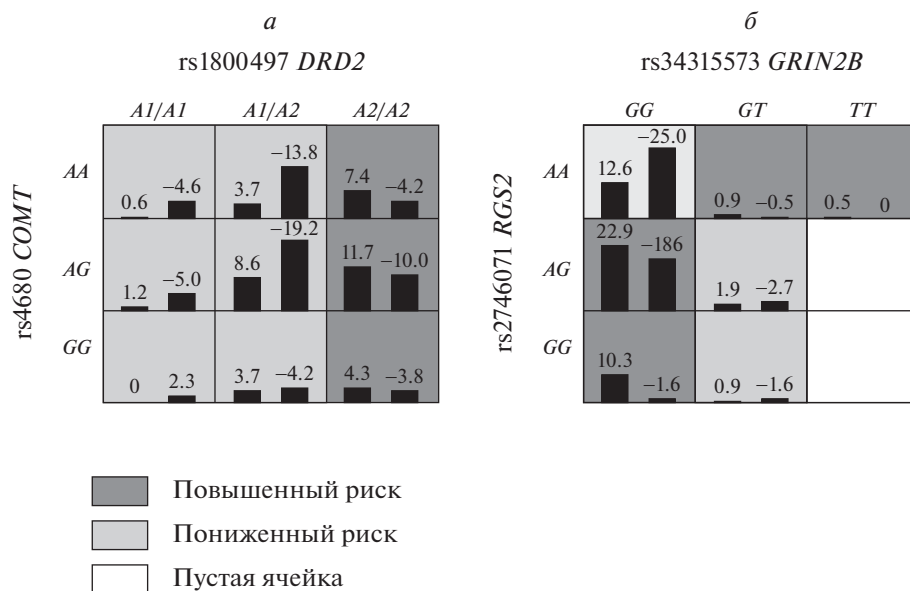


Рис. 1. *a* – сочетания генотипов полиморфных локусов генов *DRD2* (rs1800497) и *COMT* (rs4680), ассоциированных с повышенным и пониженным риском развития ПШ у русских; *b* – сочетания генотипов полиморфных локусов генов *RGS2* (rs2746071) и *GRIN2B* (rs34315573), ассоциированных с повышенным и пониженным риском развития ПШ у русских.

Таблица 2. Сочетания генотипов повышенного и пониженного риска развития параноидной шизофрении

Сочетание генов	Сочетание ОНП и генотипов	<i>p</i>	<i>p_{fdr}</i>	<i>OR</i>	<i>CI</i> 95%
Русские					
<i>DRD2</i> × <i>COMT</i>	<i>rs1800497</i> * <i>A2/A2</i> × <i>rs4680</i> * <i>A/A</i>	0.012	0.016	3.25	1.36–7.79
	<i>rs1800497</i> * <i>A2/A2</i> × <i>rs4680</i> * <i>A/G</i>	0.026	0.026	2.27	1.15–4.46
<i>RGS2</i> × <i>GRIN2B</i>	<i>rs2746071</i> * <i>G/G</i> × <i>rs34315573</i> * <i>G/G</i>	4E-04	0.0016	7.85	2.26–27.18
	<i>rs2746071</i> * <i>A/A</i> × <i>rs34315573</i> * <i>G/G</i>	5E-04	0.001	0.33	0.18–0.61
Татары					
<i>NXPH1</i> × <i>NTRK3</i>	<i>rs10272916</i> * <i>C/C</i> × <i>rs11631508</i> * <i>A/A</i>	0.0063	0.014	3.52	1.39–9.05
	<i>rs10272916</i> * <i>C/C</i> × <i>rs11631508</i> * <i>G/G</i>	0.0278	0.038	0.0005	0.66–0.81
<i>NTRK3</i> × <i>BDNF</i>	<i>rs3825884</i> * <i>C/T</i> × <i>rs7124442</i> * <i>T/T</i>	0.0423	0.042	1.81	1.02–3.21
	<i>rs3825884</i> * <i>C/T</i> × <i>rs7124442</i> * <i>C/T</i>	0.0416	0.048	0.54	0.30–0.98
<i>GRM3</i> × <i>DRD2</i>	<i>rs6465084</i> * <i>A/A</i> × <i>rs6275</i> * <i>C/T</i>	0.001	0.007	3.16	1.62–6.16
	<i>rs6465084</i> * <i>A/A</i> × <i>rs6275</i> * <i>T/T</i>	0.005	0.0175	3.11	1.43–6.76
	<i>rs6465084</i> * <i>G/G</i> × <i>rs6275</i> * <i>T/C</i>	0.023	0.04	0.33	0.13–0.82

Примечание: *p* – уровень статистической значимости; *p_{fdr}* – уровень статистической значимости с поправкой на множественные сравнения FDR; *OR* – отношение шансов.

нами модель ген-генного взаимодействия с риском развития шизофрении не найдено. В некоторых исследованиях показано, что модель ген-генного взаимодействия *COMT* и *DRD2* ассоциирована с творческим потенциалом (*rs174675*, *rs4818* гена *COMT*; *rs1076560*, *rs4648317* гена *DRD2*) [19] и нервной анорексией (*rs4633* гена *COMT* и *rs1800497* *DRD2*) [20] у китайцев. Данное взаимодействие генов, приводящее к повышенному риску развития ПШ, можно объяснить во-первых, повышением дофаминовой активности, ассоциированным с аллелем *rs1800497***A2* в гене *DRD2*, при котором отмечается избыток дофамина, а во-вторых, фермент *COMT*, содержащий метионин (аллель *rs4680***A* в гене *COMT*) в гомозиготном состоянии, обладает четырехкратно меньшей активностью, приводящей к замедлению деградации дофамина в префронтальной коре головного мозга [21].

Таким образом эти процессы могут обуславливать избыток дофамина у больных параноидной шизофренией. Полученные нами данные согласуются с гипотезой активации дофаминергической системы при шизофрении.

В группе лиц с ПШ и контроле у русских по этнической принадлежности статистически значимой (*p* = 0.0107) моделью определена комбинация из двух ДНК-локусов: *RGS2* (*rs2746071*) и *GRIN2B* (*rs34315573*), взаимодействие которых лежит в основе предрасположенности к развитию параноидной шизофрении. Тестируемая сбалансированная точность (*Bal. Acc.*) данной модели составила 0.64, чувствительность (*Se*) – 0.69, специфичность (*Sp*) – 0.58, воспроизводимость результата (*CV Consistency*) – 10/10 (рис. 1,б, табл. 1).

К сочетаниям повышенного риска развития заболевания (рис. 1,б, выделены темно-серым фоном) были отнесены четыре различных комбинации генотипов, из которых наиболее значимой оказалась: *rs2746071***G/G* и *rs34315573***G/G* (*p* = 0.0004, *OR* = 7.85, *CI*95% 2.26–27.18). К сочетаниям пониженного риска развития заболевания были отнесены три различных комбинации генотипов, из которых наиболее значимой оказалась: *rs2746071***A/A* и *rs34315573***G/G* (*p* = 0.0005, *OR* = 0.33, *CI*95% 0.18–0.61) (табл. 2).

Результаты данного исследования частично согласуются с данными, полученными вследствие анализа ассоциации по отдельным локусам гена *RGS2*, и анализа гаплотипов, показавших, что генотип *rs2746071***A/A* понижает риск развития ПШ у русских и татар [7]. Однолокусный анализ не установил ассоциации ОНП *rs34315573* гена *GRIN2B* с риском развития ПШ ни в одной из этнических групп, тогда как анализ межгенных взаимодействий выявил комбинацию однонуклеотидных полиморфных вариантов (ОНП) *rs34315573* гена *GRIN2B* и *rs2746071* гена *RGS2*, что возможно объясняется эпистатическим действием генов. Литературных данных, описывающих данную полученную нами модель ген-генного взаимодействия с риском развития шизофрении, не найдено. Данное взаимодействие генов, приводящее к повышенному риску развития ПШ, можно объяснить тем, что *RGS2* ускоряет дезактивацию G-белка для снижения ответа нейронального рецептора, сопряженного с G-белком GPCR с нейротрансмиттерами [22], в том числе и с глутаматом. Предположительно это взаимодействие может быть ассоциировано с патогенезом шизофрении и других психических заболеваний, что также согласу-

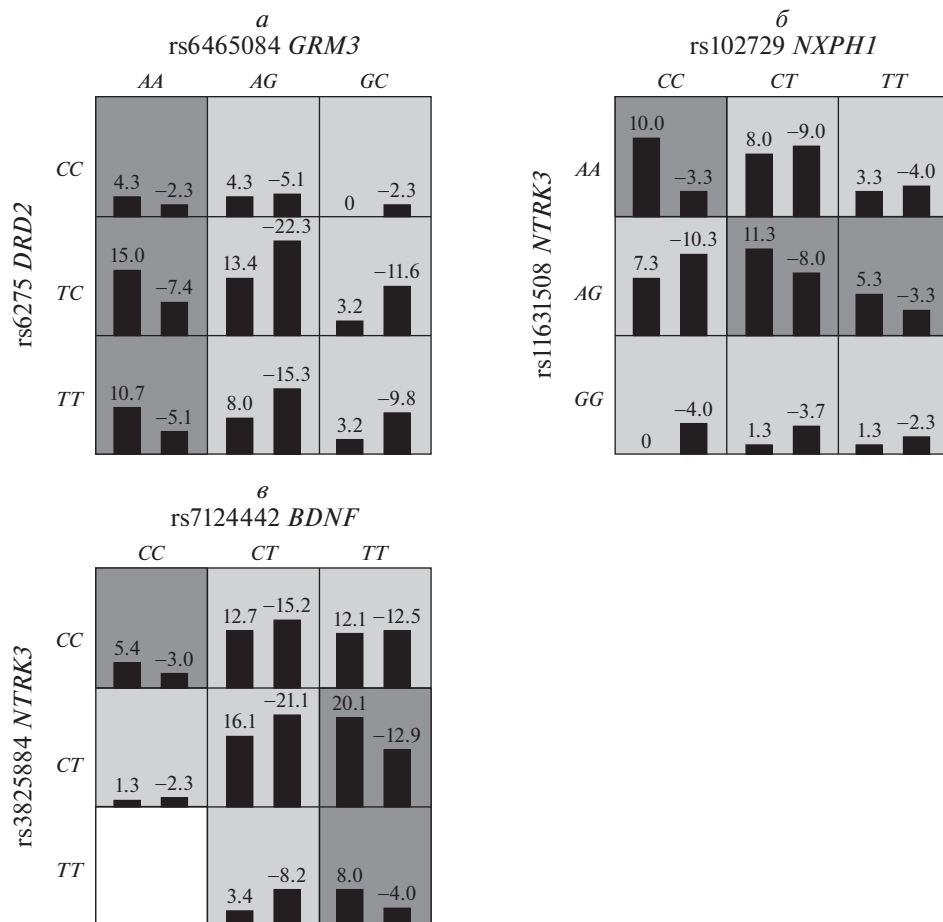


Рис. 2. а – сочетания генотипов полиморфных локусов генов *GRM3* (rs6465084) и *DRD2* (rs6275), ассоциированные с повышенным и пониженным риском развития ПШ у татар; б – сочетания генотипов полиморфных локусов генов *NXP1* (rs10272916) и *NTRK3* (rs11631508), ассоциированные с повышенным и пониженным риском развития ПШ у татар; в – сочетания генотипов полиморфных локусов генов *NTRK3* (rs3825884) и *BDNF* (rs7124442), ассоциированные с повышенным и пониженным риском развития ПШ у татар.

ется с гипотезой гипофункции глутаматергической системы у больных ПШ [3].

При анализе межгенных взаимодействий у индивидов татарской этнической принадлежности, было выявлено четыре двухлокусных модели, детерминирующих развитие ПШ – *BDNF* × *NTRK2*, *NXP1* × *NTRK3*, *BDNF* × *NTRK3*, *GRM3* × *DRD2* (табл. 1). В группе лиц с ПШ и контроле у татар (по этнической принадлежности) статистически значимой ($p = 0.0010$) моделью определена комбинация из двух ДНК-локусов: *GRM3* (rs6465084) и *DRD2* (rs6275), взаимодействие которых лежит в основе предрасположенности к развитию параноидной шизофрении. Тестируемая сбалансированная точность (*Bal. Acc.*) данной модели составила 0.71, чувствительность (*Se*) – 0.62, специфичность (*Sp*) – 0.81, воспроизводимость результата (*CV Consistency*) – 8/10 (рис. 2, а; табл. 1).

К сочетаниям повышенного риска развития заболевания были отнесены три различных комби-

нации генотипов, из которых наиболее значимой оказалась: *rs6465084**A/A × *rs6275**T/T ($p = 0.001$, $OR = 3.16$, $CI_{95\%} 1.62–6.16$); *rs6465084**A/A и *rs6275**C/T ($p = 0.005$, $OR = 3.11$, $CI_{95\%} 1.43–6.76$). К сочетаниям пониженного риска развития заболевания были отнесены шесть различных комбинаций генотипов, из которых наиболее значимой оказалась: *rs6465084**G/G × *rs6275**T/C ($p = 0.023$, $OR = 0.33$, $CI_{95\%} 0.13–0.82$) (табл. 2).

Результаты исследования частично согласуются с данными, полученными вследствие анализа ассоциации по отдельным локусам гена *GRM3*, показавших, что генотип *rs6465084**A/A повышает, а *rs6465084**G/G – понижает риск развития ПШ у татар [11].

Однако в ходе однолокусного анализа ассоциации ОНП rs6275 гена *DRD2* с риском развития ПШ не было установлено ни в одной из этнических групп, тогда как анализ межгенных взаимодействий выявил взаимодействие rs6275 гена

DRD2 и rs6465084 гена *GRM3*. Это возможно объясняется эпистатическим действием генов, играющим важную роль в детерминации биологических признаков [18]. Литературных данных, описывающих данную полученную нами модель ген-генного взаимодействия, не найдено. Однако данное взаимодействие можно объяснить существованием взаимодействия дофаминергической и глутаматергической систем и его роли в патогенезе шизофрении, при котором нарушение в работе этих двух нейротрансмиттерных систем усиливают друг друга [21].

В группе лиц с параноидной шизофренией и контроле татар по этнической принадлежности статистически значимой ($p = 0.00157$) моделью определена комбинация из двух ДНК-локусов: *BDNF* (rs1491850) и *NTRK2* (rs1899640), взаимодействие которых лежит в основе предрасположенности к развитию параноидной шизофрении. Тестируемая сбалансированная точность (*Bal. Acc.*) данной модели составила 0.56, чувствительность (*Se*) – 0.60, специфичность (*Sp*) – 0.51, воспроизводимость результата (*CV Consistency*) – 10/10 (табл. 1). Однако поскольку специфичность данной модели составила 51%, она была исключена из дальнейшего анализа.

При исследовании ген-генных взаимодействий изученных полиморфных локусов с помощью программы MDR, определена двухлокусная модель взаимодействия ДНК-локусов *NXPPI* (rs10272916) и *NTRK3* (rs11631508), приводящая к развитию ПШ в группе татарской этнической принадлежности (рис. 2,б, табл. 1). Тестируемая сбалансированная точность (*Bal. Acc.*) данной модели составила 0.62, чувствительность (*Se*) – 0.63, специфичность (*Sp*) – 0.61, повторяемость результата (*CV Consistency*) – 10/10, $p = 0.00101$ (рис. 2,б, табл. 1).

К сочетаниям повышенного риска развития заболевания были отнесены четыре различных комбинации генотипов, из которых наиболее значимой оказалась: *rs10272916*С/С* и *rs11631508*А/А* ($p = 0.0063$, $OR = 3.52$, $CI95\% 1.39–9.05$). К сочетаниям пониженного риска развития заболевания были отнесены четыре различных комбинации генотипов, из которых наиболее значимой оказалась: *rs10272916*С/С* и *rs11631508*G/G* ($p = 0.0278$, $OR = 0.0005$, $CI95\% 0.66–0.81$) (табл. 2).

В группе лиц с ПШ и контроле татарской этнической принадлежности обнаружена также статистически значимая двухлокусная модель взаимодействия генов *NTRK3* (rs3825884) и *BDNF* (rs7124442) (рис. 2,в, табл. 1). Сбалансированная точность (*Bal. Acc.*) данной модели составила 0.58, чувствительность (*Se*) – 0.47, специфичность (*Sp*) – 0.70, воспроизводимость результата (*CV Consistency*) – 10/10, $p = 0.001673$ (рис. 2,в, табл. 1). Были определены три сочетания геноти-

пов повышенного риска, из которых наиболее значимым оказалось *rs3825884*С/Т* и *rs7124442*Т/Т* ($p = 0.04$, $OR = 1.81$, $CI95\% 1.02–3.21$) и пять сочетания генотипов пониженного риска, из которых наиболее значимым оказался: *rs3825884*С/Т* и *rs7124442*С/Т* ($p = 0.0447$, $OR = 0.5$, $CI95\% 0.25–0.98$) (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате данного исследования обнаружено взаимодействие ОНП-генов *NTRK3* (rs11631508) и *NXPPI* (rs10272916), повышающих и понижающих риск ПШ у татар, что частично согласуется с данными, однолокусного анализа ассоциации, показавшего ассоциацию ОНП rs1946698, rs7170062, rs11631508 гена *NTRK3* и rs7801099 гена *NXPPI* у русских с риском развития ПШ [9]. Литературных данных, описывающих данную полученную нами модель ген-генного взаимодействия, не найдено. Однако известно, что ген *NTRK3* вовлечен в развитие олигодендроцитов и миелинизацию нервных волокон головного мозга [23]. Существуют единичные данные, свидетельствующие о роли нейроксифилинов в механизме чувственной обработки информации и координации движений [24] и о вовлеченности гена *NXPPI* в развитие заболеваний аутистического спектра у европейцев [25]. На основании данных о повышении уровня экспрессии этих генов в гиппокампе можно предположить об их вовлеченности в патогенез шизофрении.

В результате данного исследования обнаружено взаимодействие ОНП-генов *NTRK3* (rs3825884) и *BDNF* (rs7124442), повышающих и понижающих риск ПШ у татар, что частично согласуется с данными однолокусного анализа ассоциации, показавшего ассоциацию ОНП rs1946698, rs7170062, rs11631508 гена *NTRK3* у русских. Однако ассоциации отдельных ОНП и гаплотипов гена *BDNF* с риском развития ПШ у русских и татар нами не выявлено [9]. Литературных данных, описывающих данную полученную нами модель ген-генного взаимодействия, не найдено. Однако интерпретировать данные результаты можно основываясь на важной роли нейротрофических факторов в развитии головного мозга и синаптической пластичности.

Результаты проведенного анализа моделирования межгенных взаимодействий частично согласуются с результатами исследования Z. Lin с соавт., также показавших взаимодействие генов *BDNF* и *NTRK2*, повышающих риск развития параноидной шизофрении у китайцев. Однако в исследовании Z. Lin с соавт. была установлена модель с участием одних ОНП: *NTRK2* (rs1387923, rs2769605) $\times$ *BDNF* (rs6265) [26], а в данном исследовании – с другими ОНП. Полученные ранее результаты также продемонстрировали взаимодей-

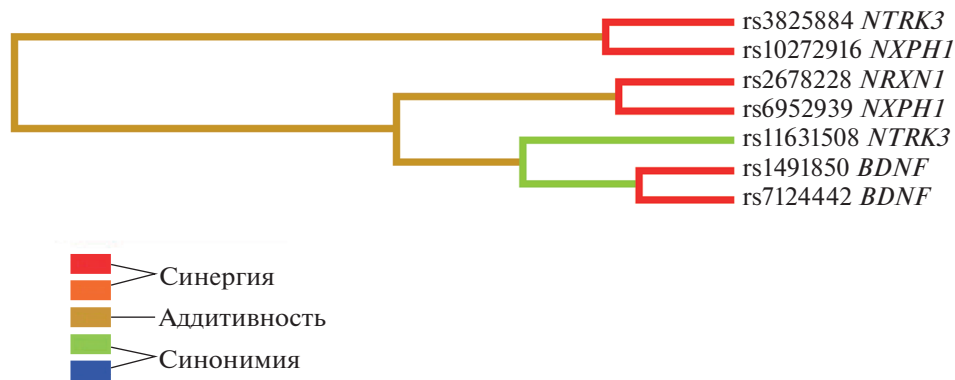


Рис. 3. Межгенные взаимодействия полиморфных локусов генов нейротрофинов, вовлеченных в формирование предрасположенности к ПШ у татар.

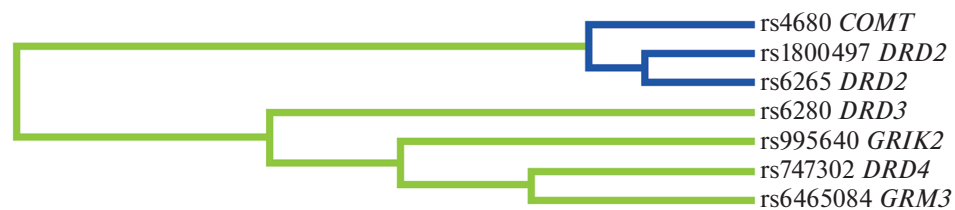


Рис. 4. Межгенные взаимодействия полиморфных локусов генов нейротрансмиттерных систем, вовлеченных в формирование предрасположенности к ПШ у татар.

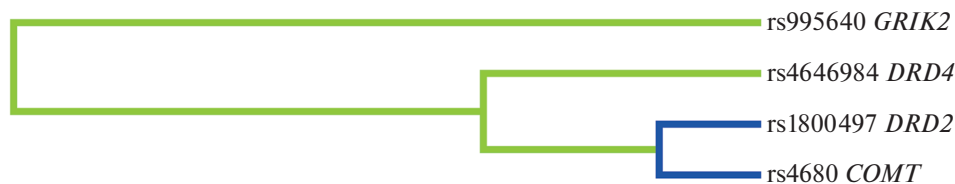


Рис. 5. Межгенные взаимодействия полиморфных локусов генов нейротрансмиттерных систем, вовлеченных в формирование предрасположенности к ПШ у русских.

ствие генов *BDNF* и *NTRK2* у европейцев [27], африканцев [28] и китайцев [29, 30]. В настоящем исследовании ассоциации с риском развития ПШ ни по отдельным полиморфным локусам rs1491850 гена *BDNF* rs1899640 гена *NTRK2*, ни в анализе гаплотипов установлено не было ни в этнической группе русских, ни у татар. Это возможно связано и с размером выборки, а данная модель *BDNF* × *NTRK2* была исключена из дальнейшего анализа, поскольку, специфичность данной модели составила 51%. Необходимо отметить, что шизофрения представляет собой сложное заболевание, поэтому отдельные генетические варианты могут оказывать только незначительные, трудно детектируемые эффекты на его патогенез. Возможно в развитии шизофрении *BDNF* и его рецептор *NTRK2* могут действовать синергично, но пока мы не знаем, как именно. Кроме того из-

вестно, что рецептор *NTRK2* обладает высокой аффинностью к *BDNF* и *BDNF/NTRK2* сигнальный путь играет ключевую роль в патогенезе шизофрении [31].

На основе полученных данных о моделях межгенных взаимодействий, а также результатов предыдущего исследования, с помощью метода MDR был проведен кластерный анализ, показывающий характер взаимодействия между полиморфными локусами генов нейротрофинов, нейрексинов и нейротрансмиттерных систем у русских и татар (рис. 1, 2).

Полиморфные локусы гена *NTRK3* и гена *NXPB1*, а также ОНП гена *NRXN1* и *NXPB1* действуют синергично, взаимодействия ОНП других генов проявляют синонимичный эффект (рис. 3, 4, 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный анализ межгенных взаимодействий дал возможность установить ДНК-локусы изученных генов, взаимодействующие при формировании предрасположенности к параноидной шизофрении у русских и татар. В обеих этнических группах наблюдаются существенные отличия в структуре и характере взаимосвязей между полиморфными локусами, детерминирующими развитие данного заболевания. Полученные результаты анализа межгенных взаимодействий демонстрируют значимую роль полиморфных вариантов генов *DRD2*, *COMT*, *RGS2*, *GRIN2B*, *GRM3*, *BDNF*, *NTRK3*, *NXPPI*, входящих в состав большинства статистических значимых моделей.

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.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lin Z., Su Y., Zhang C. *et al.* The interaction of *BDNF* and *NTRK2* gene increases the susceptibility of paranoid schizophrenia // PLoS One. 2013. V. 8. № 9. P. e74264. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074264>
2. Guan L., Wang Q., Wang L. *et al.* Common variants on 17q25 and gene–gene interactions conferring risk of schizophrenia in Han Chinese population and regulating gene expressions in human brain // Mol. Psychiatry. 2016. V. 21. № 9. P. 1244–1250. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.204>
3. Kaur H., Jajodia A., Grover S. *et al.* Synergistic association of *PI4KA* and *GRM3* genetic polymorphisms with poor antipsychotic response in south Indian schizophrenia patients with low severity of illness // Neuropsychiatr. Genet. 2014. V. 165. № 8. P. 635–646. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32268>
4. Benzel I., Bansal A., Browning B.L. *et al.* Interactions among genes in the ErbB–Neuregulin signalling network are associated with increased susceptibility to schizophrenia // Behav. Brain Funct. 2007. V. 3. № 1. P. 31. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-3-31>
5. Giusti-Rodríguez P., Sullivan P.F. The genomics of schizophrenia: update and implications // J. Clin. Invest. 2013. V. 123. № 11. P. 4557–4563. <https://doi.org/10.1172/JCI66031>
6. Гареева А.Э., Закиров Д.Ф., Хуснутдинова Э.К. Анализ ассоциации полиморфных вариантов гена *GRIN2B* с параноидной шизофренией и эффективностью терапии типичными нейролептиками у русских и татар из Республики Башкортостан // Генетика. 2013. Т. 49. № 9. С. 1106–1113. <https://doi.org/10.7868/S001667581308002X>
7. Гареева А.Э., Закиров Д.Ф., Хуснутдинова Э.К. Полиморфизм гена *RGS2*: генетические маркеры риска развития шизофрении и фармакогенетические маркеры эффективности типичных нейролептиков // Мол. биол. 2013. Т. 47. № 6. С. 934–941. <https://doi.org/10.7868/S0026898413060049>
8. Гареева А.Э., Хуснутдинова Э.К. Полиморфизм генов рецепторов глутамата и риск развития параноидной шизофрении у русских и татар (Республики Башкортостан) // Мол. биол. 2014. Т. 48. № 5. С. 771–781. <https://doi.org/10.7868/S0026898414050036>
9. 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. <https://doi.org/10.7868/S0016675815060065>
10. Гареева А.Э., Киняшева К.О., Галактионова Д.Ю. и др. Полиморфизм генов нейромедиаторных систем мозга: поиск фармакогенетических маркеров эффективности галоперидола у русских и татар // Мол. биол. 2015. Т. 48. № 6. С. 771–781. <https://doi.org/10.7868/S0026898415050079>
11. Киняшева К.О., Гареева А.Э., Хуснутдинова Э.К. Изучение роли полиморфных локусов генов *GRM3* и *GAD2* в развитии параноидной шизофрении у русских и татар из Башкортостана // Мед. ген. 2016. Т. 15. № 12. С. 23–28.
12. Бочков Н.П. Клиническая генетика. М.: ГЭОТАР-МЕД., 2002. 448 с.
13. Трифонова Е.А., Еремина Е.Р., Урнов Ф.Д., Степанов В.А. Генетическое разнообразие и структура неравновесия по сцеплению гена *MTHFR* в популяциях северной Евразии // Acta Naturae. 2012. Т. 4. № 1. С. 55–71.
14. 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.
15. Ritchie M.D., Hahn L.W., Roodi N. *et al.* Multifactor-dimensionality reduction reveals high-order interactions among estrogen-metabolism genes in sporadic breast cancer // Am. J. Hum. Genet. 2001. V. 69. № 1. P. 138–147. <https://doi.org/10.1086/321276>
16. Benjamini Y., Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing // J. Royal Stat. Soc. Series B (Methodological). 1995. V. 57. P. 289–300.
17. Lou X.Y., Chen G.B., Yan L. *et al.* A generalized combinatorial approach for detecting gene-by-gene and gene-by-environment interactions with application to nicotine dependence // Am. J. Hum. Genet. 2007. V. 80. № 6. P. 1125–1137. <https://doi.org/10.1086/518312>
18. Ebstein R.P. The molecular genetic architecture of human personality: beyond self-report questionnaires // Mol. Psychiatry. 2006. V. 11. № 5. P. 427–445. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001814>

19. Zhang S., Zhang M., Zhang J. Association of *COMT* and *COMT-DRD2* interaction with creative potential // *Front. Hum. Neurosci.* 2014. V. 8. P. 216. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00216>
20. Peng S., Yu S., Wang Q. *et al.* Dopamine receptor D2 and catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms associated with anorexia nervosa in Chinese Han population // *Neurosci. Lett.* 2016. V. 616. P. 147–151. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.01.036>
21. Laruelle M. Schizophrenia: from dopaminergic to glutamatergic interventions // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2014. V. 14. P. 97–102. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2014.01.001>
22. Kimple A.J., Bosch D.E., Giguère P.M., Siderovski D.P. Regulators of G-protein signaling and their $G\alpha$ substrates: promises and challenges in their use as drug discovery targets // *Pharmacol. Rev.* 2011. V. 63. № 3. P. 728–749. <https://doi.org/10.1124/pr.110.003038>
23. Otnaess M.K., Djurovic S., Rimol L.M. *et al.* Evidence for a possible association of neurotrophin receptor (*NTRK-3*) gene polymorphisms with hippocampal function and schizophrenia // *Neurobiol. Dis.* 2009. V. 34. № 3. P. 518–524. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.03.011>
24. Luo X., Huang L., Han L. *et al.* Systematic prioritization and integrative analysis of copy number variations in schizophrenia reveal key schizophrenia susceptibility genes // *Schizophr. Bull.* 2014. V. 14. № 3. P. 472–484. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu045>
25. Salyakina D., Cukier H.N., Lee J.M. *et al.* Copy number variants in extended autism spectrum disorder families reveal candidates potentially involved in autism risk // *PLoS One.* 2011. V. 6. № 10. e26049. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026049>
26. Lin Z., Su Y., Zhang C. *et al.* The interaction of *BDNF* and *NTRK2* gene increases the susceptibility of paranoid schizophrenia // *PLoS One.* 2013. V. 17. № 8. e74264. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074264>
27. Bremer T., Diamond C., McKinney R. *et al.* The pharmacogenetics of lithium response depends upon clinical co-morbidity // *Mol. Diagn. Ther.* 2007. V. 11. № 3. P. 161–170. <https://doi.org/10.1007/BF03256238>
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/mp.2009.43>
29. Wang Z., Li Z., Gao K. *et al.* Association of *BDNF* gene polymorphism with bipolar disorders in Han Chinese population // *Genes Brain Behav.* 2012. V. 11. № 5. P. 524–528. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2012.00797.x>
30. Li Z., Zhang Y., Wang Z. *et al.* The role of *BDNF*, *NTRK2* gene and their interaction in development of treatment-resistant depression: data from multicenter, prospective, longitudinal clinic practice // *J. Psychiatr. Res.* 2013. V. 47. № 1. P. 8–14. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.10.003>
31. Weickert C.S., Hyde T.M., Lipska B.K. *et al.* Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia // *Mol. Psychiatry.* 2003. V. 8. № 6. P. 592–610. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001308>

The Role of Intergenic Interactions of Neurotrophic and Neurotransmitter System Genes in the Development of Susceptibility to Paranoid Schizophrenia

A. E. Gareeva^{a, b, *} and E. K. Khusnutdinova^a

^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*

The purpose of this study was to analyze the gene-gene interactions of 70 polymorphic variants of 6 genes of the neurotrophin and neurexin system (*BDNF*, *NTRK3*, *NGF*, *NXPH1*, *NRXN1*) 9 genes of the neurotransmitter system (*DRD2*, *DRD3*, *DRD4*, *COMT*, *GRM3*, *GRIK*, *GRIA2*, *GRIN2B*, *GSG2*) in determining the risk of developing paranoid schizophrenia in ethnic groups of Russians and Tatars.

Keywords: genetics, schizophrenia, genes of the system of neurotrophins and neurexins, genes of the neurotransmitter system, intergenic interactions.