ГЕНЕТИКА, 2021, том 57, № 2, с. 223–228

ГЕНЕТИКА ЧЕЛОВЕКА

УДК 575.162+575.164

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА INDEL ЛЕЙКОЦИТАРНОГО АНТИГЕНА ЧЕЛОВЕКА G (*HLA-G*) И СЕЗОНА РОЖДЕНИЯ НА РИСК РАЗВИТИЯ ШИЗОФРЕНИИ И ЕЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

© 2021 г. Г. И. Коровайцева[1, *], М. В. Габаева[1], И. В. Олейчик[1], В. Е. Голимбет[1]

[1]*Научный центр психического здоровья, Москва, 115522 Россия*

**e-mail: korovaitseva@mail.ru*

Поступила в редакцию 23.03.2020 г.
После доработки 24.04.2020 г.
Принята к публикации 25.08.2020 г.

Модулируя иммунологические отношения между матерью и плодом, а также взаимодействуя с различными средовыми факторами, HLA-G играет важную роль в развитии головного мозга эмбриона и потому рассматривается в качестве одного из факторов риска шизофрении. Мы изучали связь INDEL полиморфизма гена *HLA-G* с шизофренией и ее клиническими особенностями с учетом сезона рождения. Выборка больных включала в себя 1171 человека с шизофренией, группу контроля составили 575 психически здоровых человек без наследственной отягощенности психическими заболеваниями. Выявлено взаимодействие изучаемого полиморфизма и сезона рождения. Обнаружено, что у мужчин, носителей генотипа *D/D*, родившихся летом, риск развития шизофрении увеличивается (ОШ = 1.95, 95% ДИ: 1.01–3.78). Проведенный нами анализ показал, что независимо от сезона рождения больных шизофренией полиморфизм INDEL не оказывает влияния на клинические особенности шизофрении: возраст начала заболевания и выраженность симптоматики.

Ключевые слова: INDEL полиморфизм, ген *HLA-G*, сезон рождения, шизофрения.

DOI: 10.31857/S0016675821020065

Шизофрения является сложным и клинически неоднородным заболеванием, патогенез которого изучен лишь частично. Одним из механизмов, который может лежать в основе развития шизофрении, считают сложные взаимодействия иммунных нарушений и головного мозга. Полученные к настоящему времени данные исследований людей и моделей животных свидетельствуют о важной роли воспаления в развитии шизофрении [1–3]. В ряде исследований было обнаружено повышение уровня провоспалительных цитокинов и их рецепторов в плазме крови и спинномозговой жидкости [4–6], а также изменение экспрессии генов этих цитокинов в головном мозге больных шизофренией [7].

Лейкоцитарные антигены человека (локус HLA) – важные регуляторы иммунного ответа. Они оказывают влияние на гомеостаз цитокинов, с аномальным уровнем которых может быть связана патология шизофрении, и потому рассматриваются рядом авторов в качестве генов-кандидатов шизофрении. Антиген G лейкоцитов человека (HLA-G) является единственным антигеном HLA, который экспрессируется на клетках цитотрофобласта плаценты. Модулируя иммунологические отношения между матерью и плодом, HLA-G играет важную роль в эмбриональном развитии, в частности в развитии головного мозга эмбриона. Изменение экспрессии белка HLA-G из-за генетических и средовых вариаций может привести не только к различным осложнениям беременности, но и к иммунопатологиям, которые, как считается, создают риск развития шизофрении [8–11]. Особый интерес вызывает один из вариантов гена *HLA-G* – вставка/удаление 14 пн в экзоне 8 в 3'-нетранслируемой (3'UTR) области, или INDEL полиморфизм. Данный полиморфизм является функциональным и связан с уровнем экспрессии гена и стабильностью мРНК, которые могут быть изменены при шизофрении [8, 12–14]. Также отмечалось, что этот полиморфизм влияет на морфологические характеристики головного мозга [15, 16].

Было показано, что помимо генетических факторов риска воздействие ряда факторов окружающей среды может влиять на развитие головного мозга и, как следствие, лежать в основе развития шизофрении. Причем эффект некоторых генов-кандидатов является значительным, только если принять во внимание определенные средовые факторы [17]. Одним из таких средовых факторов является сезон рождения [18–20]. Пы-

таясь объяснить механизм взаимосвязи между риском развития шизофрении и сезоном рождения, авторы выдвигают предположения о роли инфекции, температуры, длительности светового дня и ряда других факторов в период беременности [20–22].

Цель нашего исследования – изучение влияния вариантов INDEL полиморфизма гена *HLA-G* и сезона рождения как средового фактора на риск развития и клинические особенности шизофрении в российской популяции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Общая выборка больных включала в себя 1171 человека с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра (рубрики F20–F25 по МКБ-10; средний возраст 34.8 ± 12.9 года, 484 мужчин и 687 женщин). Группу контроля составили 575 психически здоровых человек без наследственной отягощенности психическими заболеваниями (средний возраст 34.2 ± 12.1 года, 252 мужчины и 323 женщины). Более 95% в каждой группе – этнически русские. Все обследованные давали информированное согласие на сбор биологического материала, сбор анамнеза, тестирование и проведение молекулярно-генетического исследования.

Количественную оценку психопатологической симптоматики у больных (в баллах) проводили с помощью шкалы PANSS (The Positive and Negative Syndrome Scale) по трем субшкалам – позитивной, негативной и общей психопатологической.

Сезон рождения всех участников исследования определяли двумя способами: 1) по календарному принципу; 2) по астрономическому принципу [23]. Астрономический способ деления на сезоны учитывает длину светового дня и времена года отсчитываются от точек солнцестояния и равноденствия. Согласно этому, зимним сезоном рождения считали рождение с 22 декабря по 21 марта; весенним – с 22 марта по 20 июня; летним – с 21 июня по 22 сентября и осенним – с 23 сентября по 21 декабря.

ДНК выделяли из венозной крови стандартным методом фенол/хлороформной экстракции. Генотипирование локуса INDEL гена *HLA-G* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), выполненной по стандартной процедуре с небольшими модификациями на амплификаторе C1000 Touch (Bio-Rad). Использовали олигонуклеотидные праймеры: прямой 5'-TCA CCC CTC ACT GTG ACT GA-3' и обратный 5'-AGG AAA GGT GAT TGG GGA AG-3'. Полученные ПЦР-фрагменты разделяли в 10%-ном полиакриламидном геле. Размер ПЦР-фрагмента, содержащего вставку 14 пн (аллель *I*), составлял 219 пн, фрагмента без вставки (аллель *D*) – 205 пн.

При анализе данных соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга оценивали с помощью критерия χ^2. Для оценки значимости различий в распределении аллелей и генотипов полиморфного локуса в изучаемых подгруппах использовали критерий χ^2 Пирсона. Риск того или иного аллеля или генотипа в развитии шизофрении определяли с помощью показателя отношение шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). За порог статистической значимости при определении ОШ был принят стандартный уровень $p = 0.05$. Многофакторный дисперсионный анализ применяли для оценки взаимодействия генетических вариаций, сезона рождения и пола пациентов на выраженность клинических симптомов заболевания. Апостериорный анализ проводили с использованием поправки Бонферрони на множественность сравнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ выборки больных показал следующее распределение генотипов INDEL *HLA-G*: *D/D* – 423 (36%), *I/D* – 573 (49%), *I/I* – 175 (15%). Распределение генотипов в группе здорового контроля было: *D/D* – 183 (32%), *I/D* – 298 (52%), *I/I* – 94 (16%). Распределение частот генотипов в обеих выборках соответствовало равновесию Харди–Вайнберга (χ^2 в группе больных – 0.71, в группе контроля – 2.2). Достоверных различий частот аллелей и генотипов в выборках больных и контроля не обнаружено. Частоты аллелей и генотипов у мужчин и женщин значимо не различались между собой как в группе больных шизофренией, так и в контрольной группе.

Количество рождений в различные сезоны (календарные и астрономические) у больных шизофренией и в контрольной группе практически не различалось и составляло от 23 до 28%.

При выделении календарных сезонов рождения анализ распределения частот аллелей и генотипов выявил достоверное увеличение частоты генотипа *D/D* у больных шизофренией, рожденных летом, по сравнению со здоровыми индивидами из контрольной группы, рожденных в том же сезоне ($\chi^2 = 4.16$, $p = 0.04$). Для того чтобы выяснить, связано ли это различие с полом, мы проанализировали распределение частот генотипов в группах мужчин и женщин. Обнаружено достоверное увеличение частоты *D/D* у больных шизофренией мужчин по сравнению с мужчинами из контрольной группы: $\chi^2 = 4.01$, $p = 0.04$; ОШ = 1.95, 95% ДИ (1.01–3.78). Распределение рождений по календарным сезонам в зависимости от пола в контрольной группе и у больных шизофренией показано в табл. 1.

Таблица 1. Количество больных шизофренией и здоровых индивидов в зависимости от пола, рожденных в различные календарные сезоны

Пол	Больные шизофренией (n = 1171)				Контрольная группа (n = 575)			
	зима n = 330 (28%)	весна n = 278 (24%)	лето n = 276 (23%)	осень n = 287 (25%)	зима n = 150 (26%)	весна n = 142 (25%)	лето n = 138 (24%)	осень n = 145 (25%)
Женщины	195 (59%)	178 (64%)	158 (57%)	156 (54%)	81 (54%)	85 (60%)	69 (50%)	88 (61%)
Мужчины	135 (41%)	100 (36%)	118 (43%)	131 (46%)	69 (46%)	57 (40%)	69 (50%)	57 (39%)

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов INDEL *HLA-G* у больных шизофренией и здоровых индивидов, рожденных летом (календарный сезон)

Генотип *HLA-G* (INDEL), аллель	Больные шизофренией (n = 276)		Контрольная группа (n = 138)	
	женщины (n = 158)	мужчины (n = 118)	женщины (n = 69)	мужчины (n = 69)
D/D	60 (0.38)	46 (0.39)*	22 (0.32)	17 (0.25)
I/D	68 (0.43)	60 (0.51)	36 (0.52)	41 (0.59)
I/I	30 (0.19)	12 (0.1)	11 (0.16)	11 (0.16)
D	188 (0.59)	152 (0.64)	80 (0.58)	75 (0.54)
I	128 (0.41)	84 (0.36)	58 (0.42)	63 (0.46)

*Частота генотипа *D/D* у мужчин, больных шизофренией, достоверно отличается от частоты генотипа у мужчин в контрольной группе ($\chi^2 = 4.01$, $p = 0.04$).

Значения частот генотипов и аллелей у больных шизофренией и людей из контрольной группы, рожденных в летний сезон, представлены в табл. 2.

При анализе выборок с использованием астрономического деления на сезоны, учитывающего длину светового дня, мы не выявили эффекта взаимодействия генотипа и сезона на риск развития шизофрении.

Оценивая влияние сезонов рождения, как календарных, так и астрономических, на выраженность позитивной, негативной и общей психопатологической симптоматики, мы не обнаружили значимых эффектов. Не обнаружено эффекта взаимодействия генотипа, пола и сезона рождения на выраженность симптоматики при шизофрении.

Было изучено влияние INDEL полиморфизма и сезона рождения как средового фактора на возраст начала заболевания. Показано, что ни сезон рождения, ни генотип не влияет на возраст проявления симптомов. Однако при введении в анализ фактора пол были обнаружены различия между возрастом начала заболевания у мужчин и женщин, рожденных летом (календарный сезон). У мужчин средний возраст к началу заболевания (18.4 года) был ниже, чем у женщин (21.8 лет) ($F = 8.1$, $d.f. = 1$, $p = 0.005$). Но при этом ни одни из генотипов INDEL с этим снижением не ассоциировал.

ОБСУЖДЕНИЕ

Накапливаются данные, свидетельствующие о том, что большинство факторов риска шизофрении действуют во время пренатального и перинатального периода жизни, и гены, связанные с заболеванием, оказывают влияние на развитие головного мозга не напрямую, а через плаценту [2, 24, 25]. Гены и факторы окружающей среды взаимодействуют и модулируют развитие мозга человека на ранних этапах его развития, вызывая различные нарушения состояния плаценты.

Одним из наиболее часто обсуждаемых средовых факторов, влияние которого может быть связано с развитием шизофрении у потомства, является сезон рождения. При этом в ряде популяций у лиц с шизофренией наблюдается избыток зимне-весенних родов [18–20]. Тем не менее не все исследования подтверждают увеличение риска для тех, кто рожден в этот период [26–28]. В настоящей работе мы также не обнаружили избыточного числа рождений больных шизофренией в зимнем и весеннем сезоне. Распределение рождений по сезонам было равномерным и практически не отличалось от контрольной группы. Полученные нами данные согласуются с результатами одного из исследований российской популяции. В нем не было выявлено существенных сезонных колебаний частоты рождения у больных шизофренией, хотя и были выделены пики рождаемо-

сти при анализе рождений по месяцам [28]. По всей видимости, сезон рождения самостоятельно не влияет на развитие шизофрении. Для возникновения заболевания необходимо наличие целого ряда дополнительных факторов (генетических и средовых), воздействие которых увеличит риск развития шизофрении.

Ряд наблюдений свидетельствует о том, что полиморфизм INDEL гена *HLA-G* является важным параметром, влияющим на регуляцию гена при некоторых патологиях, связанных с экспрессией белка HLA-G [8, 12, 29, 30]. Так, например, в индийской и французской популяциях показана протектирующая роль генотипа *I/I* для биполярного расстройства [30, 31]. Причем последующий анализ показал, что распространенность защитного генотипа ниже среди больных, родившихся в зимний период [31]. В другом исследовании, напротив, было обнаружено, что генотип *I/I* является фактором риска развития шизофрении в индийской популяции. Авторы также показали ассоциацию генотипа *I/I* с позитивной симптоматикой у мужчин [8]. Полученные нами результаты не подтверждают связи генотипа *I/I* с риском заболевания в группе этнических русских. Однако мы обнаружили эффект взаимодействия генетического фактора и сезона рождения на риск развития шизофрении. У больных шизофренией мужчин, рожденных летом, частота генотипа *D/D* была выше, чем у мужчин из контрольной группы, рожденных в тот же период.

Рассматривая зимне-весенний сезон рождения в качестве средового фактора, влияющего на развитие шизофрении, многие авторы выдвигают гипотезу о роли инфекции, температуры, длительности светового дня и ряда других факторов, действующих в этот период [20–22, 32]. Тем не менее нельзя не принять во внимание и то, что событие, повлиявшее на развитие заболевания, могло произойти не в период рождения, а в первом или втором триместре беременности. В нашем исследовании это конец осени–зима и зима–начало весны соответственно. Все обычно рассматриваемые средовые факторы риска (вирусная или бактериальная инфекция, низкая температура, недостаток витамина D, длительность светового дня) могут особенно сильно проявиться в эти сезоны и сыграть важную роль, учитывая важность первого и второго триместров беременности для нормального развития мозга плода. Конечно, ни сезон рождения, ни сезон зачатия не являются единственной причиной развития шизофрении. Скорее всего, факторы, проявляющиеся в эти сезоны, оказывают влияние на нервное развитие плода при наличии определенной генетической уязвимости. В настоящей работе мы показали, что генотип *D/D* является таким генетическим фактором. То, что мы обнаружили ассоциацию *D/D* с шизофренией только у мужчин, может объясняться тем, что экзогенные факторы по-разному влияют на головной мозг плода в зависимости от пола [18].

Известно, что полиморфизм INDEL влияет на уровень экспрессии гена *HLA-G* и с увеличением экспрессии связан генотип *D/D* [29, 33, 34]. Так как HLA-G является иммуносупрессором, повышение уровня экспрессии *HLA-G* приводит к снижению эффективности иммунного ответа и способствует созданию толерогенных условий для чужеродных антигенов, влияя на ответы цитокинов и цитотоксических Т-лимфоцитов. Это может вызвать нарушение иммунного баланса между матерью и плодом и способствовать изменению иммунного профиля в развивающемся головном мозге. То есть HLA-G-опосредованные иммунные нарушения на ранних сроках беременности могут приводить к нарушению развития нервной системы плода и, как следствие, к развитию шизофрении у потомства.

Таким образом, в настоящей работе впервые была изучена связь полиморфизма INDEL гена *HLA-G* с риском развития шизофрении в российской популяции. Мы обнаружили эффект взаимодействия генетического фактора и сезона рождения. У мужчин, носителей генотипа *D/D*, рожденных летом, риск развития шизофрении увеличивается. Показано что независимо от сезона рождения больных шизофренией полиморфизм INDEL не оказывает влияния на клинические особенности шизофрении: возраст начала заболевания и выраженность симптоматики.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках госзадания по научной теме 0508-2019-0035.

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, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Debnath M., Chaudhuri T.K.* The role of HLA-G in cytokine homeostasis during early pregnancy complicated with maternal infections: a novel etiopathological approach to the neurodevelopmental understanding of schizophrenia // Med. Hypotheses. 2006. V. 66. № 2. P. 286–293. https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.06.033
2. *Smith S.E., Li J., Garbett K. et al.* Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6 // J. Neurosci. 2007. V. 27. № 40. P. 10695–10702. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2178-07.2007

3. *Müller N., Schwarz M.J.* Immune system and schizophrenia // Curr. Immunol. Rev. 2010. V. 6. P. 213–220. https://doi.org/10.2174/157339510791823673

4. *Rodriges-Amorim D., Rivera-Baltanas T., Spuch C. et al.* Cytokines dysregulation in schizophrenia: systematic review of psychoneuroimmune relationship // Schizophr. Res. 2018. V. 197. P. 19–33. https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.11.023

5. *Norbert M.* Inflammation in schizophrenia: Pathogenetic aspects and therapeutic considerations // Schizophr. Bul. 2018. V. 44. № 5. P. 973–982. https://doi.org/10.1093/schbul/sby024

6. *Goldsmith D.R., Rapaport M.H., Miller B.J.* A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: Comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression // Mol. Psychiatry. 2016. V. 21. № 12. P. 1696–1709. https://doi.org/10.1038/mp.2016.3

7. *Lanz T.A., Reinhart V., Sheehan M.J. et al.* Postmortem transcriptional profiling reveals widespread increase in inflammation in schizophrenia: A comparison of prefrontal cortex, striatum, and hippocampus among matched tetrads of controls with subjects diagnosed with schizophrenia, bipolar or major depressive disorder // Transl. Psychiatry. 2019. V. 9. P. 151–163. https://doi.org/10.1038/s41398-019-0492-8

8. *Rajasekaran A., Shivakumar V., Kalmady S.V. et al.* The impact of HLA-G 3' UTR variants and sHLA-G on risk and clinical correlates of schizophrenia // Hum. Immunol. 2016. V. 77. № 12. P. 1166–1171. https://doi.org/10.1016/j.humimm.2016.08.013

9. *Quach K., Grover S.A., Kenigsberg S., Librach C.L.* A combination of single nucleotide polymorphisms in the 3'untranslated region of HLA-G is associated with preeclampsia // Hum. Immunol. 2014. V. 75. P. 1163–1170. https://doi.org/10.1016/j.humimm.2014.10.009

10. *Baricordi O.R., Stignani M., Melchiorri L., Rizzo R.* HLA-G and inflammatory diseases // Inflamm. Allergy Drug. Targets. 2008. V. 7. P. 67–74. https://doi.org/10.2174/187152808785107615

11. *Moreau P., Flajollet S., Carosella E.* Non-classical transcriptional regulation of HLA-G: an update // J. Cell Mol. Med. 2009. V. 13. № 9B. P. 2973–2989. https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00800.x

12. *Afkhami F., Yazdani N., Khaniani M.S., Derakhshan S.M.* Role of 14-Bp HLA-G, INDEL polymorphism in recurrent miscarriage // Global J. Health Sci. 2016. V. 8. № 12. P. 45–52. https://doi.org/10.5539/gjhs.v8n12p45

13. *Rousseau P., Le Discorde M., Mouillot G. et al.* The 14 bp deletion-insertion polymorphism in the 3' UT region of the HLA-G gene influences HLA-G mRNA stability // Hum. Immunol. 2003. V. 64. № 11. P. 1005–1010. https://doi.org/10.1016/j.humimm.2003.08.347

14. *Hviid T.V., Rizzo R., Melchiorri L. et al.* Polymorphism in the 5' upstream regulatory and 3' untranslated regions of the HLA-gene in relation to soluble HLA-G and IL-10 expression // Hum. Immunol. 2006. V. 67. № 1–2. P. 53–62. https://doi.org/10.1016/j.humimm.2005.12.003

15. *Bergdolt L., Dunaevsky A.* Brain changes in a maternal immune activation model of neurodevelopmental brain disorders // Progress in Neurobiology. 2019. V. 175. P. 1–19. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2018.12.002

16. *Rajasekaran A., Shivakumar V., Venugopal D. et al.* Association of HLA-G 14bp INS/DEL polymorphism with brain morphology in schizophrenia // Mol. Cytogenet. 2014. V. 7. Suppl. 1. P. 43. https://doi.org/10.1186/1755-8166-7-S1-P43

17. *Misiak B., Stramecki F., Gawęda Ł. et al.* Interactions between variation in candidate genes and environmental factors in the etiology of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review // Mol. Neurobiol. 2018. V. 55. № 6. P. 5075–5100. https://doi.org/10.1007/s12035-017-0708-y

18. *Вильянов В.Б., Егоров С.В.* Сезонные факторы в рождении больных шизофренией // Успехи соврем. естествознания. 2002. Т. 2. С. 31–36.

19. *Davies G., Welham J., Chant D. et al.* A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia // Schizophr. Bul. 2003. V. 29. № 3. P. 587–593. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007030

20. *MendonçaI F.A.S., MachadoI D.R., de Limai J.A.F. et al.* Correlation between schizophrenia and seasonality of birth in a tropical region // Rev. Bras. Epidemiol. 2009. V. 12. № 4. P. 541–548. https://doi.org/10.1590/S1415-790X2009000400004

21. *Tochigi M., Okazaki Y., Kato N., Sasaki T.* What causes seasonality of birth in schizophrenia? // Neurosci. Res. 2004. V. 48. P. 1–11. https://doi.org/10.1016/j.neures.2003.09.002

22. *McGrath J.J., Eyles D.W., Pedersen C.B. et al.* Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: A population-based case-control study // Arch. Gen. Psychiatry. 2010. V. 67. P. 889–894. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.110

23. *Кондрашов А.П.* Новейшая книга фактов. Том 1. Астрономия и астрофизика. География и другие науки о Земле. Биология и медицина. М.: РИПОЛ Классик, 2008. 510 с.

24. *Canetta S.E., Brown A.S.* Prenatal infection, maternal immune activation, and risk for schizophrenia // Transl. Neurosci. 2013. V. 3. № 4. P. 320–327. https://doi.org/10.2478/s13380-012-0045-6

25. *Estes M.L., McAllister A.K.* Maternal immune activation: implications for neuropsychiatric disorders // Science. 2016. V. 353. P. 772–777. https://doi.org/10.1126/science.aag3194

26. *Tatsumi M., Sasaki T., Iwanami A. et al.* Season of birth in Japanese patients with schizophrenia // Schizophr. Res. 2002. V. 54. № 3. P. 213–218. https://doi.org/10.1016/s0920-9964(01)00204-3

27. *Demler T.L.* Challenging the hypothesized link to season of birth in patients with schizophrenia // Innov. Clin. Neurosci. 2011. V. 8. № 9. P. 14–19.

28. *Болотина О.В., Ливанова Ю.Г., Колиснеченко Е.В.* Сезонность рождения больных шизофренией // Журн. “Бюл. мед. интернет-конф.”. 2014. Т. 4. № 11. С. 1298–1299.

29. *Rizzo R., Audrito V., Vacca P. et al.* HLA-G is a component of the chronic lymphocytic leukemia escape repertoire to generate immune suppression: Impact of the *HLA-G* 14 base pair (rs66554220) polymorphism // Haematologica. 2014. V. 99. № 5. P. 888–896. https://doi.org/10.3324/haematol.2013.095281
30. *Sundaresh A., Wu C.L., Chinnadurai R.K. et al.* The HLA-G genetic contribution to bipolar disorder: a trans-ethnic replication // Immunol. Invest. 2018. V. 47. № 6. P. 593–604. https://doi.org/10.1080/08820139.2018.1469649
31. *Debnath M., Busson M., Jamain S. et al.* The HLA-G low expressor genotype confers protection against bipolar disorder // Hum. Immunol. 2013. V. 74. № 5. P. 593–597. https://doi.org/10.1016/j.humimm.2012.11.032
32. *Sørensen H.J., Mortensen E.L., Reinisch J.M., Mednick S.A.* Association between prenatal exposure to bacterial infection and risk of schizophrenia // Schizophr. Bul. 2009. V. 35. № 3. P. 631–637. https://doi.org/10.1093/schbul/sbn121
33. *Chen X.Y., Yan W.H., Lin A. et al.* The 14 bp deletion polymorphisms in HLA-G gene play an important role in the expression of soluble HLA-G in plasma // Tissue Antigens. 2008. V. 72. P. 335–341. https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2008.01107.x
34. *Rizzo R., Hviid T.V., Govoni M. et al.* HLA-G genotype and HLA-G expression in systemic lupus erythematosus: HLA-G as a putative susceptibility gene in systemic lupus erythematosus // Tissue Antigens. 2008. V. 71. P. 520–529. https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2008.01037.x

The Effect of INDEL Polymorphism of the Human Leukocyte Antigen G (*HLA-G*) and the Season of Birth on the Risk of Schizophrenia and Its Clinical Features

G. I. Korovaitseva[a, *], M. V. Gabaeva[a], I. V. Oleichik[a], and V. E. Golimbet[a]

[a] *Mental Health Research Center, Moscow, 115522 Russia*

**e-mail: korovaitseva@mail.ru*

By modulating the immunological relationship between the mother and the fetus, as well as interacting with various environmental factors, HLA-G plays an important role in the development of the brain of the embryo and is therefore considered as one of the risk factors for schizophrenia. We studied the relationship of INDEL *HLA-G* gene polymorphism with schizophrenia and its clinical features, taking into account the season of birth. The sample of patients included 1171 people with schizophrenia, the control group consisted of 575 mentally healthy people without a family history of mental disorders. The interaction of INDEL polymorphism and the season of birth was revealed. It has been found that in men with the D/D genotype born in the summer, the risk of schizophrenia increases (OR = 1.95, 95% CI: 1.01–3.78). Our analysis showed that the INDEL polymorphism does not interact with the season of birth as an environmental factor and does not affect the clinical features of schizophrenia: the age of onset of the disease and the severity of symptoms.

Keywords: INDEL polymorphism, *HLA-G* gene, season of birth, schizophrenia.