



УДК 575.162+575.164

DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-5

Т.В. Лежейко,
М.В. Габаева,
Е.В. Крикова,
В.Е. Голимбет

Полиморфизм гена *ZNF804A* rs1344706
и клиническая гетерогенность шизофрении

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научный центр психического здоровья» (ФГБНУ НЦПЗ),
Каширское ш., д. 34, г. Москва, 115522, Российская Федерация
Автор для переписки: В.Е. Голимбет (golimbet@mail.ru)

Аннотация

Актуальность: Важным аспектом поиска генов риска шизофрении является подтверждение полученных ассоциаций, выявленных в результате полногеномного анализа (GWAS), в выборках из отдельных популяций, а также установление их специфичности для этого заболевания. **Цель исследования:** Изучить связь между вариантом риска *ZNF804A* rs1344706 и шизофренией с учетом типа ее течения и шизоаффективным расстройством (ШАР), а также некоторыми клиническими особенностями этих заболеваний, прогностически важными для оценки их тяжести. **Материалы и методы:** Выборка больных состояла из 1458 человек, из них 1284 с диагнозом шизофрения и 174 с диагнозом ШАР. Контрольная группа психически здоровых испытуемых включала в себя 1051 человека. Для оценки тяжести заболевания использовали возраст начала болезни и общий балл по широко используемой при изучении шизофрении шкале PANSS. Генотипирование полиморфизма *ZNF804A* rs1344706 проводили с помощью метода полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. **Результаты:** Обнаружено повышение частоты генотипа риска *AA* в группе больных шизофренией по сравнению с контрольной группой ($p=0,03$. ОШ 1,31, ДИ 95% 1,03-1,7). Анализ связи полиморфизма *ZNF804A* rs1344706 с клиническими характеристиками выявил значимый эффект генотипа ($p=0,007$) на суммарный балл PANSS в общей группе больных. Наибольшая выраженность симптомов отмечена в группе носителей генотипа риска *AA*, а наименьшая – у носителей генотипа *CC*. Влияния генотипа на возраст начала заболевания не обнаружено. **Заключение:** Полученные результаты подтверждают известные данные, о том, что полиморфизм *ZNF804A* rs1344706 ассоциирован с заболеванием и его тяжестью, а вариантом риска является генотип *AA*.

Ключевые слова: шизофрения; шизоаффективное расстройство; *ZNF804A*; rs1344706; симптомы; PANSS

Благодарности: Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-07-01119.

Для цитирования: Лежейко ТВ, Габаева МВ, Крикова ЕВ, и др. Полиморфизм гена *ZNF804A* rs1344706 и клиническая гетерогенность шизофрении. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(1):51-62. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-5

Tatyana V. Lezheiko,
Marina V. Gabaeva,
Ekaterina V. Krikova,
Vera E. Golimbet

**ZNF804A rs1344706 gene polymorphism
and clinical heterogeneity of schizophrenia**

Mental Health Research Center,
34 Kashirskoe Rd., Moscow, 115522, Russia
Corresponding author: Vera E. Golimbet (golimbet@mail.ru)

Abstract

Background: Replication of genome-wide association study (GWAS) loci for schizophrenia in different populations as well as the study of their specificity for disease are important issues in searching for genetic factors of schizophrenia. **The aim of the study:** To search for the association of *ZNF804A* rs1344706 polymorphism with schizophrenia and schizoaffective disorder (SAD), as well as with clinical characteristics of these diseases, which are of prognostic value. **Materials and methods:** The study included 1458 patients diagnosed with schizophrenia (n=1284) or SAD (n=174) and a control group of healthy people (n=1051). Age-at-disease onset and the total score on the Positive and Negative Syndrome Scale were used to assess the severity of disease. Genotyping was performed using the restriction fragment length polymorphism technique. **Results:** There is an increase in the frequency of the risk genotype *AA* in the total group of patients compared to the control group (p=0,03, OR 1,31, CI 95% 1,03-1,7). An analysis of association between *ZNF804A* rs1344706 and clinical characteristics reveals a significant effect of genotype (p=0,007) on the severity of the disease measured with the Positive and Negative Syndrome Scale. The highest scores are in the group of genotype *AA* carriers and the lowest in the group of *CC* genotype carriers. No association between genotype and age-at disease onset was identified. **Conclusion:** The results confirm the earlier findings that the risk genotype *AA* of *ZNF804A* rs1344706 polymorphism is associated with schizophrenia and its severity.

Keywords: schizophrenia; schizoaffective disorder; *ZNF804A* gene; rs1344706; symptoms; PANSS

Acknowledgements: The study is supported by the RFBR grant № 19-07-01119.

For citation: Lezheiko TV, Gabaeva MV, Krikova EV, et al. *ZNF804A* rs1344706 gene polymorphism and clinical heterogeneity of schizophrenia. Research Results in Biomedicine. 2020;6(1):51-62. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-5

Введение. Шизофрения представляет собой заболевание, в этиологии которого важную роль играют генетические и средовые факторы. Патогенетические механизмы его до сих пор не выяснены. На современном этапе исследования биологических основ шизофрении большое внимание уделяется поиску генов, связанных с заболеванием, при этом в качестве основного инструмента поиска рассматривается широкомасштабное исследование генома

(GWAS от англ. genome-wide association study), позволяющее с высокой достоверностью выявить варианты риска. Исследование проводят, используя биочипы, с помощью которых можно генотипировать сотни тысяч полиморфных участков, по типу случай-контроль на больших выборках, состоящих из десятков тысяч человек. Такие большие выборки, как правило, составлены из отдельных групп, сформированных на базе различных популяций.

Анализ ассоциаций проводят в общей выборке, при этом в отдельных группах связи между полиморфным участком и заболеванием может быть и не обнаружено. Поэтому важной задачей является подтверждение выявленной на основе GWAS ассоциации в конкретной популяции. Очевидно, что такого рода исследования нужно проводить на достаточно больших выборках для обеспечения большой мощности исследования. Кроме того, важно исследовать связь выявленных с помощью GWAS вариантов с другими психотическими расстройствами, имеющими генетическую общность с шизофренией (шизоаффективное расстройство и биполярное аффективное расстройство (БАР)), а также клиническими особенностями заболевания. В настоящее время такие попытки предпринимаются в популяциях из разных стран [1, 2].

Одним из наиболее изучаемых в этом аспекте является ген цинк пальцевого белка (*ZNF804A* от англ. zinc finger protein 804A), который входит в число наиболее изучаемых генов, ассоциированных с шизофренией по данным GWAS [3]. Этот ген кодирует широко представленный в головном мозге человека транскрипционный фактор, принимающий участие в процессах нейронального развития, дифференциации и пролиферации глиальных клеток [4]. *ZNF804A* расположен на хромосомном участке 2q32.1 и содержит 4 экзона и 3 интрона. По данным GWAS с шизофренией ассоциирован полиморфизм rs1344706, обусловленный заменой аденина на цитозин (A\C) в интроне 2, при этом с риском шизофрении связан аллель *A* [5]. Следует отметить, что пока не существует единого мнения о функциональной значимости аллеля *A* [6]. Данные об его влиянии на экспрессию мРНК или соответствующего белка достаточно фрагментарны. Была обнаружена связь rs1344706 с экспрессией *ZNF804A* в лимфобластоидных клетках, но локусов, регулирующих уровни экспрессии мРНК или белка (eQTL) не выявлено. По мнению [7], аллель *A* представляет собой индексный аллель в составе гаплотипа

ZNF804A, который влияет на уровень экспрессии белка, при этом регуляция экспрессии имеет место на ранних стадиях развития головного мозга и носит временной характер, что подтверждает исследование этих авторов, показавшее снижение уровня экспрессии *ZNF804A* в эмбриональном мозге во 2-ом триместре беременности. В исследовании [8] обнаружено, что локус rs1344706 влияет на экспрессию мРНК одного из транскриптов *ZNF804A* в мозге эмбриона, которая различалась в образцах аутопсийного мозга больных шизофренией и аффективными расстройствами.

К настоящему времени проведено около трех десятков исследований в европейских и азиатских популяциях для подтверждения ассоциации между полиморфизмом rs1344706 и шизофренией, результаты которых обобщены в мета-анализах [9-11]. Однако следует отметить, что только в нескольких из известных работ размеры выборок больных превышали 1000 человек [12, 13], т.е. могли считаться в достаточной степени репрезентативными. В ряде работ изучали связь полиморфизма *ZNF804A* rs1344706 с заболеваниями, которые имеют общую генетическую основу с шизофренией, в частности, аутизмом [14] и БАР [15-17], синдромом дефицита внимания с гиперактивностью [18]. Интерес представляет и изучение влияния этого полиморфизма на тяжесть течения (выраженность симптомов, когнитивный дефицит) и исходы психических заболеваний [19-21]. Однако, следует отметить, что в указанных выше работах не учитывался такой фактор, как значительная клиническая гетерогенность болезни. Как правило, при характеристике больных не отмечены ее форма и тип течения. Кроме того, во многих случаях имеет место объединение шизофрении и шизоаффективного расстройства, хотя они относятся к разным нозологическим рубрикам в международной классификации болезней.

Цель исследования. В настоящей работе мы впервые провели сравнительное исследование полиморфизма *ZNF804A*

rs1344706 в группах с различными типами течения шизофрении, а также в группе ШАР. В качестве нулевой гипотезы мы предположили, что частота генотипа риска *AA* должна быть выше в группах больных шизофренией, независимо от типа течения и нозологической принадлежности (шизофрения или ШАР). Также было оценено влияние полиморфизма *ZNF804A* rs1344706 на некоторые клинические характеристики в выделенных подгруппах, важные для прогностической оценки тяжести болезни. Соответственно мы предположили, что тяжесть заболевания будет выше у носителей генотипа *AA* по сравнению с носителями генотипа *CC*.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие больные шизофренией и ШАР и контрольная группа психически здоровых испытуемых. Выборка больных состояла из 1458 человек (820 женщин и 638 мужчин, средний возраст $34,1 \pm 13,0$ лет, возраст к началу заболевания $25,8 \pm 10,0$ лет), из них 1284 с диагнозом шизофрения (рубрика F20 по МКБ-10) и 174 с диагнозом ШАР (F25, МКБ-10). Больные шизофренией были разделены на подгруппы по типу течения болезни: непрерывный или приступообразный. В подгруппы включали только тех больных, для которых тип течения был четко установлен, соответственно, в них не вошли пациенты с первым психотическим эпизодом F20.09), с неуточненной формой шизофрении (F20.8), а также больные, для которых лечащий врач определял тип течения как «приступообразный, ближе к непрерывному». В результате было отобрано 246 больных с непрерывным типом течения и 766 с приступообразным течением. Группа психически здоровых людей включала в себя 1051 человека (494 женщин и 557 мужчин, средний возраст $30,9 \pm 12,5$ лет) без наследственной отягощенности по психическим заболеваниям. Все участвующие в исследовании были этнически русскими. Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ. Все его участники дали информированное согласие на сдачу биологическо-

го материала. Для оценки тяжести заболевания были выбраны два показателя – возраст начала болезни и общий (суммарный) балл по широко используемой при изучении шизофрении шкале PANSS (The Positive and Negative Syndrome Scale), с помощью которой можно оценить выраженность 30 симптомов, условно подразделенных на три подгруппы (позитивные, негативные и общие психопатологические). Каждый симптом оценивается в баллах от 1 до 7. В настоящей работе использовали общий балл, включающий в себя сумму баллов по всем подшкалам PANSS. Этот показатель адекватно отражает тяжесть болезни [22]. Легкая степень соответствует 58 баллам, умеренная – 75, выраженная – 95, резко выраженная – 116. Информация о возрасте к началу заболевания была доступна для 1322 человек (768 женщин и 554 мужчин), оценка симптомов с помощью PANSS была выполнена для 1100 человек (723 женщин и 377 мужчин).

ДНК из венозной крови или слюны выделяли фенол-хлороформным методом. Генотипирование полиморфизма *ZNF804A* rs1344706 проводили по методике, описанной ранее [23]. Использовали олигонуклеотидные праймеры следующей структуры: прямой – 5'-AGTGACCTTGGTGGAAATGG-3' и обратный – 5'-TTTCCAGGTAGGGGATTGG-3'. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили в реакционной смеси (объем 15 мкл), содержащей 2,5 мМ хлорида магния, 0,2 мМ каждого dNTP, 0,5 ед. полимеразы Taq, 100 нг геномной ДНК, 10 пкмол каждого из праймеров, 10x буфер для Taq-полимеразы. Сначала проводили денатурацию в течение 5 мин при 94 °С, процесс амплификации включал в себя 35 циклов (94 °С – 1 мин; 56 °С – 30 с; 72 °С – 1 мин). На заключительной стадии образцы прогревали при 72 °С 7 мин. Разделение полученных фрагментов осуществляли в полиакриламидном геле (8%) в течение одного часа при напряжении на электродах 220V. Длина фрагмента, полученного в результате амплификации, составляла

220 пар оснований (п.о.). Рестрикцию проводили с помощью эндонуклеазы *Vse8I* (производитель ООО Сибэнзим, Россия) при 60 °С в течение ночи. После проведения рестрикции на электрофореграмме визуализированы с помощью красителя бромистый этидий фрагменты длиной 114 и 106 п.о., что соответствовало генотипу *AA*; 114, 87, и 19 п.о. – генотип *CC*; 114, 106, 87, и 19 п.о. (гетерозиготный генотип *AC*).

Анализ данных. Различия между частотой генотипов оценивали с помощью точного критерия Фишера. В случае отвержения нулевой гипотезы об отсутствии различий между группами, измеряли силу ассоциации по величине отношение шансов (ОШ) и ее статистическую значимость, исходя из значений 95%-ного доверительного интервала (ДИ 95%). Уровень статистической значимости составлял 0,05. Различия между значениями клинических характеристик оценивали с помощью критерия Стьюдента. Для оценки ассоциации полиморфизма *ZNF804A* rs1344706 с клиническими характеристиками применяли обобщенную линейную модель, поскольку распределение значений всех используемых зависимых переменных соответствовало нормальному (*D'Agostino's K2* тест). В модель в качестве зависимых переменных включали возраст начала болезни или

общий балл по шкале PANSS, в качестве фактора использовали генотип, а возраст и пол вводили в качестве ковариат. Post hoc анализ проводили с учетом поправки Бонферрони.

Результаты и их обсуждение. Распределение генотипов по полиморфизму *ZNF804A* rs1344706 не отклонялось от равновесия Харди-Вайнберга в группах больных ($X^2 = 0,32$; $p > 0,05$) и психически здоровых людей ($X^2 = 0,55$; $p > 0,05$). Частота минорного аллеля (40%) была близка к таковой для европейских популяций (38,4%) по данным проекта 1000 геномов <http://www.internationalgenome.org>. Данные по частоте аллелей и генотипов в контрольной группе, в общей группе больных, в подгруппах с различным типом течения шизофрении, а также в группе ШАР представлены в таблице 1. Обнаружено повышение частоты генотипа риска *AA* в общей группе больных по сравнению с контрольной группой ($p = 0,03$, ОШ 1,31, ДИ 95% 1,03-1,7). При разделении на подгруппы по диагнозу значимое различие сохранялось только в подгруппе больных шизофренией с непрерывным течением ($p = 0,03$, ОШ 1,63, ДИ 95% 1,04-2,6), в подгруппе с приступообразным течением различия были обнаружены на уровне тенденции ($p = 0,07$, ОШ 1,3, ДИ 95% 1,0-1,7).

Таблица 1

Частота аллелей и генотипов *ZNF804A* в группах больных и контроле

Table 1

Allele and genotype frequencies for *ZNF804A* rs1344706 in the groups of patients and controls

Частота, %	Общая группа больных (n=1458)	Шизофрения непрерывная (n=246)	Шизофрения приступообразная (n=766)	ШАР (n=174)	Контрольная группа (n=1051)
	частота аллелей и генотипов				
Аллель <i>A</i>	0,63	0,65	0,63	0,61	0,60
Аллель <i>C</i>	0,37	0,35	0,37	0,39	0,40
Генотип <i>AA</i>	40,46 (590)*	41,86 (103)*	39,44 (302)	40,8 (71)	36,82 (387)
Генотип <i>AC</i>	45,75 (667)	46,75 (115)	47,25 (362)	40,23 (70)	46,81 (492)
Генотип <i>CC</i>	13,79 (201)	11,39 (28)	13,31 (102)	18,97 (33)	16,37 (172)

Примечание: В скобках – число обследованных; * Различия в сравнении с контрольной группой значимы при $p = 0,03$

Note: The values in parentheses represent the number of patients; * Differences are significant in comparison with the control group ($p = 0.03$)

Также отмечены на уровне тенденции ($p=0,07$) различия между непрерывной шизофренией и ШАР. Между ШАР и контролем различий в частоте генотипа *AA* не выявлено. Сравнение подгрупп показало, что в подгруппе больных ШАР частота генотипа *AC* снижена, по сравнению как с больными непрерывной шизофренией ($p=0,03$, ОШ 1,7, ДИ 95% 1,1-2,6), так и с больными приступообразной шизофренией ($p=0,04$, ОШ 1,7, ДИ 95% 1,1-2,6).

Анализ клинических характеристик выделенных подгрупп выявил некоторые значимые различия (табл. 2). Группа больных с непрерывным типом течения шизофрении отличалась более ранним возрастом начала по сравнению с группой с приступообразным течением ($p=0,02$) и большей выраженностью симптомов по суммарному баллу PANSS по сравнению с другими группами ($p<0,001$). Выраженность симптомов в группе с приступообразным течением была больше, чем в группе ШАР ($p<0,001$). При включении в обобщенную линейную модель возраста

начала болезни в качестве зависимой переменной, выявлен значимый эффект пола ($p=0,01$). У мужчин начало болезни наблюдалось в среднем на 6 лет раньше, чем у женщин. Напротив, в подгруппе больных ШАР пол не оказывал влияния на возраст манифестации заболевания. Во всех группах отмечен значимый эффект такой ковариаты как возраст больного ($p=0,0001$). Генотип по полиморфизму *ZNF804A* rs1344706 не был ассоциирован с возрастом манифестации ни в одной из групп (табл. 3). При введении в модель в качестве зависимой переменной общего балла по шкале PANSS не было выявлено эффектов пола и генотипа в группах с разными типами течения шизофрении и ШАР. Однако при объединении всех групп обнаружена ассоциация генотипа с общим баллом PANSS ($p=0,007$). Post hoc анализ показал наибольшую выраженность синдромов в группе носителей генотипа риска *AA*, а наименьшую – у носителей генотипа *CC*, различия были значимы ($p=0,009$) (табл. 4).

Таблица 2

Клинические характеристики шизофрении с непрерывным и приступообразным типом течения и ШАР

Table 2

Clinical characteristics of chronic and attack-like schizophrenia and SAD

Клинические характеристики	Шизофрения непрерывная (n=240)	Шизофрения приступообразная (n=750)	ШАР (n=161)
Возраст начала, годы	22,6 (9,7)*	24,7 (9,2)*	23,7 (7,9)
Общий балл, шкала PANSS	91,6 (22,2)**	82,5 (20,6)**	74,8 (19,6)**

* Различия значимы при $p=0,02$

** Различия значимы при $p=0,001$

* Differences are significant ($p=0.02$)

** Differences are significant ($p=0.001$)

Таблица 3
Возраст начала заболевания у носителей различных генотипов *ZNF804A* rs1344706 в исследуемых группах больных

Table 3
The age of disease onset in carriers of different *ZNF804A* rs1344706 genotypes in the studied groups

Генотип	Общая группа (n=1322)	Шизофрения не- прерывная (n=240)	Шизофрения приступообразная (n=750)	ШАР (n=161)
	Возраст начала, годы			
Генотип <i>AA</i>	23,8 (9,6), n=540	21,1 (8,5) n=100	25,3 (9,4) n=299	23,9 (8,2) n=63
Генотип <i>AC</i>	24,2 (9,6), n=596	23,7 (10,4) n=113	24,3 (9,1) n=349	24,4 (8,6) n=65
Генотип <i>CC</i>	23,2 (8,2), n=186	23,2 (9,7) n=27	24,3 (8,8) n=102	21,8 (5,8) n=33

Примечание: Приведены средние значения, с скобках – стандартное отклонение.

Note: Values are expressed as means (SD).

Таблица 4
Выраженность симптомов, оцениваемых с помощью шкалы PANSS (общий балл), у носителей различных генотипов *ZNF804A* rs1344706

Table 4
Severity of symptoms assessed with PANSS (total score) in carriers of different *ZNF804A* rs1344706 genotypes

Генотип	Общая группа (n=1100)	Шизофрения не- прерывная (n=205)	Шизофрения приступообразная (n=618)	ШАР (n=147)
	Общий балл, шкала PANSS			
Генотип <i>AA</i>	85,2 (22,1) * n=449	96,8 (22,1) n=83	83,7 (20,7) n=251	74,8 (18,9) n=58
Генотип <i>AC</i>	82,3 (20,6) n=490	86,5 (20,7) n=97	81,9 (20,3) n=281	77,5 (19,9) n=60
Генотип <i>CC</i>	79,4 (22,1) n=161	94,1 (24,1) n=25	80,4 (21,1) n=86	69,3 (20,1) n=29

Примечание: Приведены средние значения, с скобках – стандартное отклонение; * Различия между генотипами *AA* и *CC* значимы (p=0,009).

Note: Values are expressed as means (SD); * Difference between *AA* and *CC* genotypes is significant (p=0.009)

Таким образом, выдвинутое нами предположение о том, что ассоциация полиморфизма *ZNF804A* rs1344706 с шизофренией не зависит от клинической гетерогенности этого заболевания, подтвердилось лишь отчасти. Можно с определенной долей уверенности говорить, что генотип *AA* связан с риском шизофрении в группах с разными типами ее течения. Относитель-

но ассоциации *ZNF804A* rs1344706 с ШАР сделать однозначное заключение на данном этапе исследований не представляется возможным. С одной стороны частота генотипа *AA* в группе ШАР не отличалась от контрольной группы, т.е. ассоциация отсутствовала. С другой стороны, при объединении групп с шизофренией и ШАР, как это имело место в некоторых публика-

циях [20, 24, 25], отмечено значимое повышение частоты генотипа *AA* по сравнению с контролем. К сожалению, поиск ассоциации этого полиморфизма с ШАР ранее не проводился, поэтому невозможно сравнить полученные нами результаты с известными данными. В то же время следует отметить, что в психиатрической литературе до сих пор нет единого мнения о том, является ли ШАР нозологически самостоятельным заболеванием, или входит в спектр шизофрении – БАР [26, 27]. Поскольку ранее сообщалось об ассоциации между *ZNF804A* rs1344706 и БАР, возможно априори считать, что этот полиморфизм связан и с ШАР.

Обнаруженная в настоящей работе ассоциация между генотипом риска *AA* и выраженностью симптомов шизофрении находится в соответствии с литературными данными. Так, в работе [28] в группе носителей генотипа *AA* тяжесть позитивных симптомов, которые оценивались по шкале позитивных симптомов (SAPS), была значимо выше, чем у больных шизофренией с генотипом *CC*. Сходные результаты были получены и при использовании шкалы PANSS, однако различия между генотипами наблюдались на уровне тенденции [29]. Размер выборок больных в указанных публикациях не превышал 300 человек. В исследовании, которое было близким по составу групп к нашей работе, связь между rs1344706 и симптомами психотического расстройства определяли в группах больных шизофренией (n=568), ШАР (n=127) и БАР (n=125), при этом использовали факторный анализ, в результате которого выявлены такие факторы как мания, депрессия, позитивные, негативные, дезорганизационные симптомы [20]. У носителей генотипа *AA* отмечена большая выраженность симптомов мании в общей группе, однако авторы не указывают, сохранялась ли эта связь в изучаемых группах.

Заключение. Таким образом, наши результаты подтверждают данные GWAS шизофрении, о том, что полиморфизм *ZNF804A* rs1344706 ассоциирован с забо-

леванием и его тяжестью, а вариантом риска является генотип *AA*. Полученные данные об отсутствии ассоциации между rs1344706 и ШАР, можно рассматривать как предварительные, тем не менее, они указывают на необходимость дальнейших исследований в этом направлении на больших группах больных, включающих в себя не только ШАР, но и близкий к нему по синдромальной структуре БАР с психотическими симптомами.

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Replicated association between the European GWAS locus rs10503253 at CSMD1 and schizophrenia in Asian population / W. Liu [et al.] // *Neuroscience Letters*. 2017. N 647. P. 122-128. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.03.039
2. Genetic association and meta-analysis of a schizophrenia GWAS variant rs10489202 in East Asian populations / Y. Yang [et al.] // *Transl Psychiatry*. 2018. Vol. 8(1). P. 144. DOI: 10.1038/s41398-018-0211-x
3. The schizophrenia risk gene *ZNF804A*: clinical associations, biological mechanisms and neuronal functions / H. Chang [et al.] // *Molecular Psychiatry*. 2017. Vol. 22(7). P. 944-953. DOI: <https://doi.org/10.1038/mp.2017.19>
4. Psychosis Risk Candidate *ZNF804A* Localizes to Synapses and Regulates Neurite Formation and Dendritic Spine Structure / P.J.M. Deans [et al.] // *Biology Psychiatry*. 2017. Vol. 82(1). P. 49-61. DOI: 10.1016/j.biopsych.2016.08.038
5. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up / M.C. O'Donovan [et al.] // *Nature Genetics*. 2008. Vol. 40(9). P. 1053-5. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.201>
6. Hess J.L., Glatt S.J. How might *ZNF804A* variants influence risk for schizophrenia and bipolar disorder? A literature review, synthesis, and bioinformatic analysis // *Neuropsychiatric Genetics*. 2014. N 165. P. 28-40. DOI: 10.1002/ajmg.b.32207
7. Hill M.J., Bray N.J. Evidence that schizophrenia risk variation in the *ZNF804A* gene exerts its effects during fetal brain development // *American Journal of Psychiatry*. 2012. N 169. P. 1301-8. DOI: 10.1176/appi.ajp.2012.11121845

8. Expression of ZNF804A in human brain and alterations in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a novel transcript fetally regulated by the psychosis risk variant rs1344706 / R. Tao [et al.] // *JAMA Psychiatry*. 2014. Vol. 71(10). P. 1112-20. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1079
9. Association between rs1344706 of ZNF804A and schizophrenia: a meta-analysis / M. Zhu [et al.] // *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2014. Vol. 12(6). P. 292-6. DOI: 10.1016/j.gpb.2014.10.005
10. Association between variants of zinc finger genes and psychiatric disorders: systematic review and meta-analysis / Y. Sun [et al.] // *Schizophrenia Research*. 2015. Vol. 162(1-3). P. 124-37. DOI: 10.1016/j.schres.2015.01.036
11. Analyzing a single nucleotide polymorphism in schizophrenia: a meta-analysis approach / O. Falola [et al.] // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2017. N 13. P.2243-2250. DOI: 10.2147/NDT.S111900
12. Replication of GWAS identified miR-137 and its target gene polymorphisms in Schizophrenia of South Indian population and meta-analysis with Psychiatric Genomics Consortium / R. Sudesh [et al.] // *Schizophrenia Research*. 2018. N 199. P. 189-194. DOI: 10.1016/j.schres.2018.03.028
13. Genetic analysis of common variants in the ZNF804A gene with schizophrenia and major depressive disorder / Q. Wang [et al.] // *Psychiatric genetics*. 2018. Vol. 28(1). P. 1-7. DOI: 10.1097/YPG.0000000000000185
14. Family-based association study of ZNF804A polymorphisms and autism in a Han Chinese population / Z. Wang [et al.] // *BMC Psychiatry*. 2019. Vol. 19(1). P. 159. DOI: 10.1186/s12888-019-2144-1
15. ZNF804A Genetic Variation Confers Risk to Bipolar Disorder / C. Zhang [et al.] // *Molecular Neurobiology*. 2016. Vol. 53(5). P. 2936-2943. DOI: 10.1007/s12035-015-9193-3
16. Genetic association of rs1344706 in ZNF804A with bipolar disorder and schizophrenia susceptibility in Chinese populations [Электронный ресурс] / S. Rao [et al.] // *Scientific Reports*. 2017. N 7. Art.e41140. URL: <https://doi.org/10.1038/srep41140> (дата обращения: 20.06.2019)
17. The schizophrenia susceptibility gene ZNF804A confers risk of major mood disorders / J. Ou [et al.] // *Biological Psychiatry*. 2017. Vol. 18(7). P. 557-562. DOI: 10.1080/15622975.2016.1252466
18. Investigation of the ZNF804A gene polymorphism with genetic risk for bipolar disorder in attention deficit hyperactivity disorder / X. Xu [et al.] // *BMC Res Notes*. 2013. N 6. P. 29. DOI: 10.1186/1756-0500-6-29
19. Influence of ZNF804a on brain structure volumes and symptom severity in individuals with schizophrenia / T.H. Wassink [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. 2012. N 69. P. 885-92. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.2116
20. Clinical symptomatology and the psychosis risk gene ZNF804A / E. Cummings [et al.] // *Schizophrenia Research*. 2010. N 122. P. 273-5. DOI: 10.1016/j.schres.2010.05.022
21. Associations between the schizophrenia susceptibility gene ZNF804A and clinical outcomes in psychosis / A. Wickramasinghe [et al.] // *Translational Psychiatry*. 2015. N 15. P. 698. DOI: 10.1038/tp.2015.198
22. What does the PANSS mean? / S. Leucht [et al.] // *Schizophrenia Research*. 2005. Vol. 79(2-3). P. 231-8. DOI: 10.1016/j.schres.2005.04.008
23. A polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism method for screening ZNF804A gene polymorphism (rs1344706) in patients with schizophrenia: a significant association / A. Sazci [et al.] // *Genet Test Molecular Biomarkers*. 2012. Vol. 16(3). P. 157-61. DOI: 10.1089/gtmb.2011.0142
24. Fine mapping of ZNF804A and genome-wide significant evidence for its involvement in schizophrenia and bipolar disorder / H.J. Williams [et al.] // *Molecular Psychiatry*. 2011. Vol. 16(4). P. 429-41. DOI: 10.1038/mp.2010.36
25. Replication of association between schizophrenia and ZNF804A in the Irish Case-Control Study of Schizophrenia sample / B. Riley [et al.] // *Molecular Psychiatry*. 2010. N. 15. P. 29-37. DOI: <https://doi.org/10.1038/mp.2009.109>
26. Characteristics of patients diagnosed with schizoaffective disorder compared with schizophrenia and bipolar disorder / T. Pagel [et al.] // *Bipolar Disorders*. 2013. Vol. 15(3). P. 229-39. DOI: 10.1111/bdi.12057
27. A comparison of schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder: Results from the Second Australian national psychosis survey / S.G. Mancuso [et al.] // *Affect Disorders*. 2015. N. 172. P. 30-7. DOI: 10.1016/j.jad.2014.09.035

28. The schizophrenia risk gene ZNF804A influences the antipsychotic response of positive schizophrenia symptoms / R. Mössner [et al.] // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2012. Vol. 262(3). P. 193-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00406-011-0235-1>

29. Psychosis susceptibility gene ZNF804A and cognitive performance in schizophrenia / J.T. Walters [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. 2010. N. 67. P. 692-700. DOI: [10.1001/archgenpsychiatry.2010.81](https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.81)

References

1. Liu W, Liu F, Xu X, et al. Replicated association between the European GWAS locus rs10503253 at CSMD1 and schizophrenia in Asian population. *Neuroscience Letters*. 2017;647:122-128. DOI: [10.1016/j.neulet.2017.03.039](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.03.039)

2. Yang Y, Wang L, Li L, et al. Genetic association and meta-analysis of a schizophrenia GWAS variant rs10489202 in East Asian populations. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1):144. DOI: [10.1038/s41398-018-0211-x](https://doi.org/10.1038/s41398-018-0211-x)

3. Chang H, Xiao X, Li M, et al. The schizophrenia risk gene ZNF804A: clinical associations, biological mechanisms and neuronal functions. *Mol Psychiatry*. 2017;22(7):944-953. DOI: <https://doi.org/10.1038/mp.2017.19>

4. Deans PJM, Raval P, Sellers KJ, et al. Psychosis Risk Candidate ZNF804A Localizes to Synapses and Regulates Neurite Formation and Dendritic Spine Structure. *Biol Psychiatry*. 2017;82(1):49-61. DOI: [10.1016/j.biopsych.2016.08.038](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.08.038)

5. O'Donovan MC, Craddock N, Norton N, et al. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nature Genetics*. 2008; 40(9):1053-1055. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.201>

6. Hess JL, Glatt SJ. How might ZNF804A variants influence risk for schizophrenia and bipolar disorder? A literature review, synthesis, and bioinformatic analysis. *Neuropsychiatric Genetics*. 2014;165:28-40. DOI: [10.1002/ajmg.b.32207](https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32207)

7. Hill MJ, Bray NJ. Evidence that schizophrenia risk variation in the ZNF804A gene exerts its effects during fetal brain development. *American Journal of Psychiatry*. 2012;169:1301-1308. DOI: [10.1176/appi.ajp.2012.11121845](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11121845)

8. Tao R, Cousijn H, Jaffe AE, et al. Expression of ZNF804A in human brain and altera-

tions in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a novel transcript fetally regulated by the psychosis risk variant rs1344706. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(10):1112-1120. DOI: [10.1001/jamapsychiatry.2014.1079](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1079)

9. Zhu M, Liu T, Zhang J, et al. Association between rs1344706 of ZNF804A and schizophrenia: a meta-analysis. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2014; 12(6):292-296. DOI: [10.1016/j.gpb.2014.10.005](https://doi.org/10.1016/j.gpb.2014.10.005)

10. Sun Y, Hu D, Liang J, et al. Association between variants of zinc finger genes and psychiatric disorders: systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2015;162(1-3):124-137. DOI: [10.1016/j.schres.2015.01.036](https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.036)

11. Falola O, Osamor VC, Adebisi M, et al. Analyzing a single nucleotide polymorphism in schizophrenia: a meta-analysis approach. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:2243-2250. DOI: [10.2147/NDT.S111900](https://doi.org/10.2147/NDT.S111900)

12. 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. *Schizophr Res*. 2018;199:189-194. DOI: [10.1016/j.schres.2018.03.028](https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.03.028)

13. Wang Q, Ji W, He K, et al. Genetic analysis of common variants in the ZNF804A gene with schizophrenia and major depressive disorder. *Psychiatr Genet*. 2018;28(1):1-7. DOI: [10.1097/YPG.0000000000000185](https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000185)

14. Wang Z, Zhang T, Liu J, et al. Family-based association study of ZNF804A polymorphisms and autism in a Han Chinese population. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):159. DOI: [10.1186/s12888-019-2144-1](https://doi.org/10.1186/s12888-019-2144-1)

15. Zhang C, Wang Z, Hong W, et al. ZNF804A Genetic Variation Confers Risk to Bipolar Disorder. *Mol. Neurobiol*. 2016;53(5):2936-2943. DOI: [10.1007/s12035-015-9193-3](https://doi.org/10.1007/s12035-015-9193-3)

16. Rao S, Yao Y, Ryan J, et al. Genetic association of rs1344706 in ZNF804A with bipolar disorder and schizophrenia susceptibility in Chinese populations. *Scientific Reports*. [Internet]. 2017 Jan 25 [cited 2019 June 20];7. Available from: <https://doi.org/10.1038/srep41140>

17. Ou J, Li M, Xiao X, et al. The schizophrenia susceptibility gene ZNF804A confers risk of major mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2017;18(7):557-562. DOI: [10.1080/15622975.2016.1252466](https://doi.org/10.1080/15622975.2016.1252466)

18. Xu X, Breen G, Luo L, et al. Investigation of the ZNF804A gene polymorphism with genetic risk for bipolar disorder in attention deficit hyperactivity disorder. *BMC Res Notes*. 2013;6:29. DOI: 10.1186/1756-0500-6-29

19. Wassink TH, Epping EA, Rudd D, et al. Influence of ZNF804a on brain structure volumes and symptom severity in individuals with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 2012;69:885-892. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.2116

20. Cummings E, Donohoe G, McDonald C, et al. Clinical symptomatology and the psychosis risk gene ZNF804A. *Schizophrenia Research*. 2010;122:273-5. DOI: 10.1016/j.schres.2010.05.022

21. Wickramasinghe A, Tulloch AD, Hayes RD, et al. Associations between the schizophrenia susceptibility gene ZNF804A and clinical outcomes in psychosis. *Translational Psychiatry*. 2015;15:698. DOI: 10.1038/tp.2015.198

22. Leucht S, Kane J.M, Kissling W, et al. What does the PANSS mean? *Schizophr Res*. 2005;79(2-3):231-238. DOI: 10.1016/j.schres.2005.04.008

23. Sazci A, Ozel M.D, Ergul E, et al. A polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism method for screening ZNF804A gene polymorphism (rs1344706) in patients with schizophrenia: a significant association. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012;16(3):157-161. DOI: 10.1089/gtmb.2011.0142

24. 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;16(4):429-441. DOI: 10.1038/mp.2010.36

25. Riley B, Thiselton D, Maher BS, et al. Replication of association between schizophrenia and ZNF804A in the Irish Case-Control Study of Schizophrenia sample. *Mol Psychiatry*. 2010;15:29-37. DOI: https://doi.org/10.1038/mp.2009.109

26. Pagel T, Baldessarini RJ, Franklin J, et al. Characteristics of patients diagnosed with schizoaffective disorder compared with schizophrenia and bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2013;15(3):229-239. DOI: 10.1111/bdi.12057

27. Mancuso SG, Morgan VA, Mitchell PB, et al. A comparison of schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder:

Results from the Second Australian national psychosis survey. *J Affect Disord*. 2015;172:30-7. DOI: 10.1016/j.jad.2014.09.035

28. Mössner R, Schuhmacher A, Wagner M, et al. The schizophrenia risk gene ZNF804A influences the antipsychotic response of positive schizophrenia symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2012;262(3):193-197. DOI: https://doi.org/10.1007/s00406-011-0235-1

29. Walters JT, Corvin A, Owen MJ, et al. Psychosis susceptibility gene ZNF804A and cognitive performance in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 2010;67:692-700. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.81

Информация об авторах

Татьяна Викторовна Лежейко, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической генетики, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: lezheiko@list.ru, ORCID: 0000-0002-7873-2039, ResearcherID: J-6388-2017.

Марина Владимировна Габаева, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клинической генетики, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: gabaeva@yandex.ru, ORCID 0000-0002-4480-7661, Researcher ID: J-6442-2017.

Екатерина Владимировна Крикова, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической генетики, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: katya.krikova83@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6241-9112, Researcher ID: S-6215-2018.

Вера Евгеньевна Голимбет, доктор биологических наук, профессор, зав. лабораторией клинической генетики, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», E-mail: golimbet@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9960-7114, Researcher ID: E-2328-2016.

Information about the authors

Tatyana V. Lezheiko, PhD, Senior Researcher, Clinical Genetics Laboratory, Mental Health Research Center, E-mail: lezheiko@list.ru, ORCID: 0000-0002-7873-2039, ResearcherID: J-6388-2017.

Marina V. Gabaeva, PhD, Researcher, Clinical Genetics Laboratory, Mental Health Research Center, E-mail: gabaeva@yandex.ru, ORCID 0000-0002-4480-7661, Researcher ID: J-6442-2017.

Ekaterina V. Krikova, PhD, Senior Researcher, Clinical Genetics Laboratory, Mental Health Research Center, E-mail: katya.krikova83@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6241-9112, Researcher ID: S-6215-2018.

Vera E. Golimbet, PhD, DrSci, professor, Head of Clinical Genetics Laboratory, Mental Health Research Center, E-mail: golimbet@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9960-7114, Researcher ID: E-2328-2016.

Статья поступила в редакцию 25 июня 2019 г.
Receipt date 2019 June 25.

Статья принята к публикации 10 октября 2019 г.
Accepted for publication 2019 October 10.