

Изучение роли полиморфных локусов генов *GRM3* и *GAD2* в развитии параноидной шизофрении у русских и татар из Башкортостана*

Киняшева К.О., Гареева А.Э., Хуснутдинова Э.К.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук. 450054, г.Уфа, пр. Октября, 71, 8(347)235-60-88, molgen@anrb.ru

Известно, что дефицит ингибирования, нарушение функционирования глутаматергической системы являются одними из центральных положений патогенеза шизофрении. В настоящей работе представлен анализ ассоциаций полиморфных локусов rs274622, rs187993, rs6465084 гена *GRM3* и rs928197, rs2236418 гена *GAD2* с риском развития шизофрении у русских и татар из РБ. Выявлено, что носительство генотипа *GRM3**G/G ($p = 0,002$; OR = 2,52) и аллеля *GRM3**G ($p = 0,000002$; OR = 2,13) полиморфного варианта rs187993 гена *GRM3*, аллеля *GAD2**T ($p = 0,01$; OR = 1,58) полиморфного локуса rs928197 гена *GAD2* предрасполагает к развитию шизофрении у русских. В то время, как генотип *GRM3**A/A ($p = 0,000000019$; OR = 4,17) и аллель *GRM3**A ($p = 0,0000000084$; OR = 2,90) полиморфного локуса rs6465084 гена *GRM3*; генотип *GAD2**A/A ($p = 0,0001$; OR = 2,68) и аллель *GAD2**A ($p = 0,000004$; OR = 2,11) локуса rs2236418 гена *GAD2*, а также гаплотип *GAD2**AT ($p = 0,0001$; OR = 2,15) являются рисковыми маркерами развития шизофрении у татар.

Ключевые слова: шизофрения, *GRM3*, *GAD2*, глутаматергическая система

Введение

Шизофрения является тяжелым психическим заболеванием многофакторной природы с высоким коэффициентом наследуемости (ок. 80%) и приблизительно одинаковой распространенностью во всем мире (ок. 1% населения) [1]. Для данного расстройства характерен целый спектр нарушений различных форм психической деятельности и разнообразие клинических проявлений, таких, как галлюцинации, бред, постепенное формирование эмоционального и когнитивного дефицита, что в совокупности приводит к дезорганизации и десоциализации личности [7]. По данным Всемирной организации здравоохранения, шизофрения входит в список десяти ведущих причин инвалидности населения [25].

Этиопатогенез этого заболевания до сих пор остается неясным, в связи с этим разработано множество гипотез. В настоящее время одной из лидирующих считается глутаматергическая. Ее возникновение можно отнести к 1980 г., когда J. Kim и соавт.[18] обнаружили сниженные концентрации глутамата в спинномозговой жидкости больных шизофренией [8]. Глутамат является одним из главных возбуждающих нейромедиаторов практически во всех участках сформированной центральной нервной системы, включая интракортикальные, корково-подкорковые связи и подкорковые системы такие, как базальные ганглии, мозжечок, таламус и ствол головного мозга [23]. Выделяют два основных типа рецепторов глутамата: ионотропные (AMPA, каинатные, NMDA), образующие катионные каналы, которые открываются при связывании глутамата, вызывая потен-

циал действия постсинаптической клетки, и метаболитные (mGluR 1-8), возбуждение в которых формируется опосредованно через вторичные мессенджеры [8,23]. Изменение количества, активности рецепторов и переносчиков глутамата, а также изменения активности ферментов, метаболизирующих данный нейромедиатор, свидетельствуют в пользу глутаматной гипотезы, которая, в свою очередь, из-за влияния глутаматных нейронов на ГАМК-ергические интернейроны и пересечение путей метаболизма данных нейротрансмиттеров, непосредственно связана с ГАМКергической гипотезой патогенеза шизофрении. ГАМК — это основной ингибиторный нейротрансмиттер центральной нервной системы, который синтезируется в организме из глутамата при помощи ГАМК-декарбоксилазы (глутаматдекарбоксилазы — GAD), имеющей две изоформы: GAD65 и GAD67 [9, 14]. В рамках данной гипотезы дефицит ингибирования, выявленный у больных шизофренией с помощью методики P50 вызванных слуховых потенциалов, рассматривается как центральный патофизиологический механизм заболевания.

Из литературных источников известны противоречивые данные об ассоциации генов метаболитного рецептора глутамата (*GRM3*) и гена глутаматдекарбоксилазы (*GAD2*) с шизофренией [10, 14, 16, 26]. В связи с этим целью нашей работы стало изучение влияния трех полиморфных вариантов rs274622, rs187993, rs6465084 гена *GRM3* и двух полиморфных вариантов rs928197, rs2236418 гена *GAD2* на развитие параноидной шизофрении (ПШ) у русских и татар из Республики Башкортостан (РБ).

* Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 14-04-97012р_поволжье_а.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 257 пациентов с диагнозом ПШ F.20.0xx, (по международной классификации болезней МКБ-10), из них 108 русских (49 женщин и 59 мужчин) и 149 татар (71 женщина и 78 мужчин), находящихся на лечении в РПБ №1 г.Уфы МЗ РБ. Средний возраст больных составил $24,94 \pm 8,91$ года. Средний возраст начала заболевания составил $22,46 \pm 7,32$ года. Среднее время длительности заболевания составило $3,69 \pm 3,85$ года. Контрольная группа включала в себя 350 добровольцев — 175 русских (87 женщин и 88 мужчин) и 175 татар (87 женщин и 88 мужчин) той же возрастной группы и этнической принадлежности, не состоявших на учете у психиатра и нарколога и отрицавших отягощенную наследственность по нервно-психическим заболеваниям. Средний возраст здоровых доноров составил $32,47 \pm 12,4$ года.

Исследуемые выборки тестированы по специальному протоколу, включающему такие данные, как пол, возраст, этническая принадлежность, возраст начала заболевания, отягощенность семейного анамнеза по психическим заболеваниям. От каждого больного было получено письменное информированное согласие. Исследование было одобрено локальным биоэтическим комитетом ИБГ УНЦ РАН.

Выделение ДНК проводили из периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции [21]. Генотипирование полиморфных локусов rs274622, rs187993, rs6465084 гена *GRM3* и двух полиморфных вариантов rs928197, rs2236418 гена *GAD2* осуществляли путем ПЦР/ПДРФ-анализа [24]. Праймеры для полиморфного локуса rs274622 гена *GRM3* были следующими:

F: 5'-GAA-ACA-TTG-ACT-GTA-TCC-GAC-AAC-3';
R 5'-TAG-CAA-CCC-TTA-TCA-ATC-TTC-TCC-3' с температурой отжига, равной 63°C. rs187993 — F: 5'-TCA-ATC-AAC-AAC-AAG-TAG-CAG-GAG-TGT-3'; R 5'-CCT-GGA-ACT-TAG-TGC-AGT-ATC-TGA-3' со средней температурой отжига, равной 64°C. Для полиморфного варианта rs6465084 гена *GRM3* праймеры были следующими:

F: 5'-GTT-CTC-TTT-CCA-AAT-TAC-CAT-TAC-A-3';
R 5'-AGG-TAA-TCT-GTG-AAT-TTT-CAA-CTG-C-3' со средней температурой отжига, равной 62°C. В дальнейшем продукты ПЦР указанных локусов подвергались воздействию эндонуклеаз рестрикции: rs274622 — *Ava*I (аллель *GRM3**C — 264 п.н.; аллель *GRM3**T — 43+221 п.н.); rs187993 — *Bst*F5I (аллель *GRM3**G — 254 п.н.; аллель *T — 158+96 п.н.); rs6465084 — *Nde*I (аллель *GRM3**A — 21+159 п.н.; аллель *GRM3**G — 180 п.н.).

Для исследования полиморфного локуса rs2236418 гена *GAD2* использовались следующие праймеры: F: 5'-GGAGCCAGACCTCAAACAAA-3'; R: 5' TTTGGAGACTGGAGCAGGTC-3'. Праймеры rs928197 гена *GAD2* —

F: 5'-GTGGCAGGCAGCTGATAGTC-3';

R: 5'-CACCTGTGGGACAGACCATA-3'. ПЦР продукты данных локусов были подвергнуты воздействию эндонуклеаз рестрикции: rs2236418 — *Dra*I (аллель *GAD2**A — 395+241 п.н.; аллель *GAD2**G — 636 п.н.); rs928197 — *Alu*I (аллель *GAD2**T — 146+96 п.н.; аллель *GAD2**A — 242 п.н.) [24].

Для идентификации генетических маркеров риска развития шизофрении были применены следующие подходы: анализ ассоциаций генов-кандидатов (метод случай—контроль) в этнических группах русских и татар из Республики Башкортостан (РБ).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ: MS Office Excel 2007 [Microsoft], Statistica v.6.0 [StatSoft], BIOSTAT [AnalystSoft]. При попарном сравнении частот аллелей и генотипов в группах больных и контроля использовался двусторонний тест Фишера. Сила ассоциаций оценивалась в значениях показателя отношения шансов Odds Ratio (OR). Анализ неравновесия по сцеплению (LD) и гаплотипический анализ проведены с помощью программы Haploview 4.2 [11]. Частоты гаплотипов оценивали с помощью EM-алгоритма, LD между парами однонуклеотидных полиморфизмов оценивали с использованием коэффициента D' , предложенного Левонтином, и коэффициента корреляции χ^2 Пирсона, предусмотренных программным обеспечением Haploview 4.2. Статистическая обработка включала множественные проверки гипотез. Проверка на множественность сравнений была проведена процедурой FDR (false discovery rate) [12], которая позволяет снизить ошибку 1-го рода и хорошо согласуется с критерием перестановок.

Результаты и обсуждение

Анализ ассоциации полиморфных локусов rs274622, rs187993, rs6465084 гена GRM3 с риском развития ПШ у русских и татар из РБ

Ген *GRM3*, локализованный в области 7q21.1-q21.2, кодирует метаболитный рецептор глутамата третьей группы, участвующий в ингибировании каскада цАМФ [16]. В данном гене принято выделять восемь экзонов. Известно, что полиморфные варианты гена *GRM3* ассоциированы с префронтальной активностью, когнитивными сдвигами и памятью.

При сравнительном анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs274622, расположенного в промоторном регионе гена *GRM3*, достоверных различий между группой больных и контролем не обнаружено как у русских, так и у татар (табл. 1).

Полученные нами результаты соответствуют данным других авторов, проводивших исследование на азиатских популяциях, которые показали отсутствие ассоциации данного локуса с риском развития шизофрении, но обнаружили связь с героиновой зависимостью [10, 17]. Однако данный полиморфный вариант наряду

с другими может являться фармакогенетическим маркером эффективности терапии оланзапином у больных шизофренией [26].

Также в результате проведенного анализа было выявлено, что частоты генотипа *GRM3*G/G* ($p = 0,002$; OR = 2,52; 95%CI 1,42—4,45; $p_{\text{fdr}} = 0,0017$) и аллеля *GRM3*G* ($p = 0,000002$; OR = 2,13; 95%CI 1,51—3,01; $p_{\text{fdr}} = 0,0005$) полиморфного локуса rs187993, расположенного во фланкирующей интронной области гена *GRM3*, в выборке русских больных были статистически значимо выше частот соответствующего контроля. Напротив, частоты генотипа *GRM3*T/T* и аллеля *GRM3*T* ($p = 0,000002$; OR = 0,47; 95%CI 0,33—0,66; $p_{\text{fdr}} = 0,00025$) полиморфного локуса rs187993 гена *GRM3* ($p = 0,0003$; OR = 0,33; 95%CI 0,18—0,59; $p_{\text{fdr}} = 0,0023$) у больных русских были статистически значимо ниже частот в соответствующем контроле (табл. 1).

Таким образом, генотип *GRM3*G/G* и аллель *GRM3*G* полиморфного локуса rs187993 гена *GRM3* являются маркерами повышенного риска развития ПШ у русских, в то время как генотип *GRM3*T/T* и аллель *GRM3*T* являются протективными маркерами. Однако наши результаты не согласуются с результатами предшествующих исследований в европейских популяциях,

где уровень значимости только приближался к номинальным значениям ($p = 0,06$) [16, 22].

В результате сравнительного анализа распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs6465084 гена *GRM3* было обнаружено, что частоты генотипа *GRM3*A/A* и аллеля *GRM3*A* имеют достоверные различия между группами «больные—контроль» у татар (значения генотипа: $p = 0,000000019$; OR = 4,17; 95%CI 2,52—6,89; $p_{\text{fdr}} = 0,00000018$; значения аллеля: $p = 0,000000008$; OR = 2,90; 95%CI 2,09—4,03; $p_{\text{fdr}} = 0,00000024$). Частоты генотипа *GRM3*G/G* и аллеля *GRM3*G* полиморфного локуса rs6465084 гена *GRM3* в группе больных татар (значения генотипа: $p = 0,000006$; OR = 0,21; 95%CI 0,11—0,43; значения аллеля: $p = 0,0000000084$; OR = 0,34; 95%CI 0,25—0,48; $p_{\text{fdr}} = 0,00000012$) статистически значимо ниже, чем частоты в соответствующем контроле (табл. 1). Следовательно, генотип *GRM3*A/A* и аллель *GRM3*A* полиморфного локуса rs6465084 гена *GRM3* являются маркерами риска развития шизофрении у татар. По результатам исследований других авторов было установлено, что данный полиморфный locus является фармакогенетическим маркером эффективности нейрорептиков по снятию негативной симптоматики [13].

Таблица 1

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов rs274622, rs187993, rs6465084 гена *GRM3* в исследованных группах

Генотипы/ аллели	Русские		p-value (p _{fdr})	Татары		p-value (p _{fdr})
	Контр., N = 175	Больн., N = 108		Контр., N = 175	Больн., N = 149	
rs274622						
*C/C	59 (0,34)	39 (0,36)	0,77 (0,875)	66 (0,38)	57 (0,39)	0,96 (0,96)
*C/T	91 (0,52)	57 (0,53)	0,99 (0,99)	89 (0,51)	70 (0,48)	0,73 (0,973)
*T/T	25 (0,14)	12 (0,11)	0,56 (0,737)	20 (0,11)	19 (0,13)	0,78 (0,950)
*C	209 (0,6)	135 (0,63)	0,57 (0,713)	221 (0,63)	184 (0,63)	0,96 (1,034)
*T	141 (0,4)	81 (0,38)	0,57 (0,679)	129 (0,37)	108 (0,37)	0,96 (0,996)
rs187993						
*G/G	28 (0,16)	35 (0,32)	0,002 (0,0017)	56 (0,32)	33 (0,23)	0,087 (0,203)
*G/T	81 (0,46)	55 (0,51)	0,52 (0,813)	86 (0,49)	80 (0,55)	0,33 (0,236)
*T/T	66 (0,38)	18 (0,17)	0,00028 (0,002)	33 (0,19)	32 (0,22)	0,567 (0,836)
*G	137 (0,39)	125 (0,58)	0,00002 (0,0005)	198 (0,57)	146 (0,50)	0,135 (0,27)
*T	213 (0,61)	91 (0,42)	0,00002 (0,0003)	152 (0,43)	144 (0,50)	0,135 (0,252)
rs6465084						
*A/A	58 (0,33)	44 (0,41)	0,244 (0,5083)	32 (0,18)	70 (0,48)	0,000000019 (0,00000018)
*A/G	91 (0,52)	46 (0,43)	0,157 (0,436)	92 (0,53)	63 (0,43)	0,130 (0,28)
*G/G	26 (0,15)	18 (0,17)	0,811 (0,882)	51 (0,29)	12 (0,08)	0,000006 (0,00003)
*A	207 (0,59)	134 (0,62)	0,552 (0,812)	156 (0,45)	203 (0,70)	0,000000008 (0,00000024)
*G	143 (0,41)	82 (0,38)	0,552 (0,767)	194 (0,55)	87 (0,30)	0,000000008 (0,00000012)

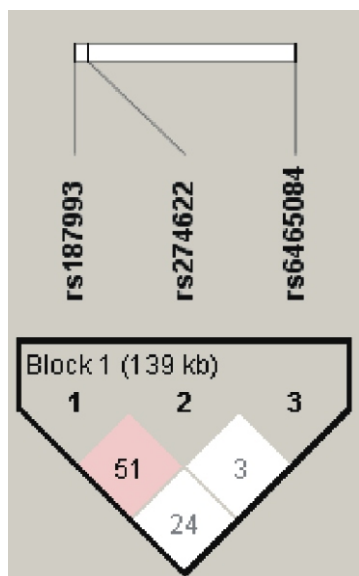


Рис. 1. Неравновесие по сцеплению (D') между полиморфными локусами rs274622, rs187993, rs6465084 гена *GRM3* в группе лиц русской этнической принадлежности.

На основе полиморфных локусов rs274622, rs187993, rs6465084 гена *GRM3* были сконструированы гаплотипические блоки исследуемых выборок русских и татар. Анализ неравновесия по сцеплению показал наличие умеренного сцепления ($D' > 51$) между двумя локусами (rs274622 и rs187993) у русских (рис. 1). При сравнительном анализе распределения частот гаплотипов статистически значимые различия между группами больных и контроля не выявлены во всех исследованных выборках.

Анализ ассоциации полиморфных локусов
rs928197, rs2236418 гена *GAD2*
с риском развития ПШ
у русских и татар из РБ

Ген *GAD2*, расположенный в области 10p11.23 и считающийся в себе 17 экзонов, кодирует одну из нескольких изоформ декарбоксилазы глутаминовой кислоты. Этот фермент ответственен за синтез ГАМК из L-глутаминовой кислоты. В результате альтернативного сплайсинга появляется множество транскриптных вариантов, приводящих к образованию различных изоформ кодируемого белка.

В результате проведенного сравнительного анализа распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs928197 гена *GAD2* было обнаружено, что частоты генотипа *GAD2*Т/Т* ($p = 0,03$; $OR = 1,79$; $95\%CI 1,09-2,95$; $p_{fdr} = 0,1$) и аллеля *GAD2*Т* ($p = 0,01$; $OR = 1,58$; $95\%CI 1,11-2,25$; $p_{fdr} = 0,01$) в группе русских больных статистически значимо выше, чем в контрольной группе, но с учетом поправки на множественность сравнений данные различия по генотипу *GAD2*Т/Т* не являются статистически значимыми. Частота аллеля *GAD2*А* ($p = 0,01$; $OR = 0,63$; $95\%CI 0,44-0,90$; $p_{fdr} = 0,058$) полиморфного локуса rs928197 гена *GAD2* была статистически значимо ниже в группе русских больных по сравнению с соответствующим контролем, однако при внесении поправки на множественность сравнений данная ассоциация не подтвердилась (табл. 2). Аллель *GAD2*Т* является маркером повышенного риска развития параноидной шизофрении у русских. У татар по данному локусу статистически значимые различия не выявлены.

Таблица 2

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов
rs928197, rs2236418 гена *GAD2* в исследованных группах

Генотипы/ аллели	Русские		p-value (p _{fdr})	Татары		p-value (p _{fdr})
	Контр., N = 175	Больн., N = 108		Контр., N = 175	Больн., N = 149	
rs928197						
*A/A	28 (0,16)	9 (0,08)	0,093 (0,29)	33 (0,19)	22 (0,15)	0,471 (0,733)
*A/T	93 (0,53)	51 (0,47)	0,398 (0,663)	74 (0,42)	70 (0,48)	0,337 (0,555)
*T/T	54 (0,31)	48 (0,44)	0,028 (0,1)	68 (0,39)	53 (0,37)	0,758 (0,965)
*T	201 (0,57)	147 (0,68)	0,014 (0,01)	210 (0,60)	176 (0,61)	0,923 (1,034)
*A	149 (0,43)	69 (0,32)	0,014 (0,058)	140 (0,40)	114 (0,39)	0,923 (1,077)
rs2236418						
*A/A	49 (0,28)	24 (0,22)	0,348 (0,621)	34 (0,19)	57 (0,39)	0,000145 (0,0005)
*G/A	88 (0,50)	54 (0,50)	0,940 (0,979)	82 (0,47)	64 (0,44)	0,709 (0,993)
*G/G	38 (0,22)	30 (0,28)	0,309 (0,594)	59 (0,34)	24 (0,17)	0,000783
*G	164 (0,47)	114 (0,53)	0,198 (0,495)	200 (0,57)	112 (0,39)	0,000004 (0,000028)
*A	186 (0,53)	102 (0,47)	0,198 (0,45)	150 (0,43)	178 (0,61)	0,000004 (0,00002)

При сравнительном анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs2236418 гена *GAD2* выявлены статистически значимые различия между группами «больные—контроль» в распределении частот генотипа *GAD2*A/A* ($p = 0,0001$; $OR = 2,68$; 95%CI 1,62—4,43; $p_{fdr} = 0,0004$) и аллеля *GAD2*A* ($p = 0,000004$; $OR = 2,11$; 95%CI 1,54—2,91; $p_{fdr} = 0,000028$) у татар. Частоты генотипа *GAD2*G/G* ($p = 0,0008$; $OR = 0,38$; 95%CI 0,22—0,66 $p_{fdr} = 0,00245$) и аллеля *GAD2*G* ($p = 0,000004$; $OR = 0,47$; 95%CI 0,34—0,65; $p_{fdr} = 0,00002$) статистически значимо ниже в группе больных татар по сравнению с контролем.

Таким образом, генотип *GAD2*A/A* и аллель *GAD2*A* являются маркерами риска развития ПШ у татар в то время, как генотип *GAD2*G/G* и аллель *GAD2*G* — протективными.

Был сконструирован один гаплотипический блок на основе двух полиморфных локусов rs928197, rs2236418 гена *GAD2*, находящихся в неравновесии по сцеплению ($D' > 63$) у татар (рис. 2). При сравнительном анализе распределения частот гаплотипов статистически значимые различия между группами больных и контроля у татар были выявлены для гаплотипа *GAD2*AT* ($p = 0,0001$; $OR = 2,15$; 95%CI 1,47—3,17; $p_{fdr} = 0,0004$), а также для гаплотипов *GAD2*GA* ($OR = 0,51$; $P = 0,005$; 95%CI 0,32—0,80; $p_{fdr} = 0,014$) и *GAD2*GT* ($OR = 0,55$; $p = 0,02$; 95%CI 0,34—0,89). Однако при внесении поправки на множественность сравнений для гаплотипа *GAD2*GT* данные статистические различия не подтвердились ($p_{fdr} = 0,14$). Таким образом, гаплотип *GAD2*AT* является маркером повышенного риска развития шизофрении у татар, в то время как гаплотип *GAD2*GA* — протективным. Из ранее опубликованных работ различных авторов известны ассоциации вышеуказанных полиморфных вариантов гена глутаматдекарбоксилазы с развитием диабета второго типа, алкоголизма [19, 20]. Последние исследования показали снижение уровня экспрессии гена *GAD2* в первичной слуховой коре и мозжечке больных шизофренией [15].

В целом, результаты данной работы подтверждают значимость однонуклеотидных полиморфных вариантов генов глутаматергической и ГАМКергической систем в этиопатогенезе ПШ. Ранее проведенные нами исследования показали, что ряд генов нейротрансмиссерных систем вовлечен в этиопатогенез ПШ и формирование индивидуальной чувствительности к галоперидолу у русских и татар из РБ [2—6]. Для подтверждения выявленных в данной работе закономерностей планируется проведение исследований на большем числе индивидов в изучаемых выборках.

Итак, результаты настоящего исследования в очередной раз подчеркивают генетическое разнообразие, специфичность различных этнических групп, а также вносят свой вклад в понимание молекулярно-генетических основ шизофрении для создания стратегии ранней диагностики и своевременной медицинской помощи.

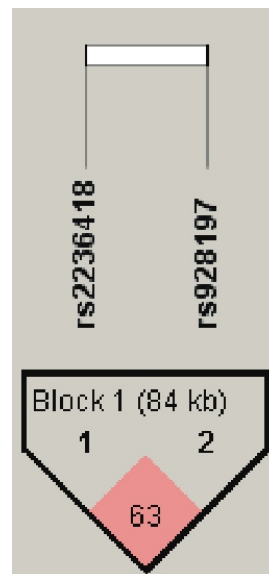


Рис. 2. Неравновесие по сцеплению (D') между полиморфными локусами rs928197, rs2236418 гена *GAD2* в группе лиц татарской этнической принадлежности.

Список литературы

1. Буковская О.В. Социальные когнитии и окситоцин при шизофрении: систематический обзор // Сборник трудов XII Всероссийской школы молодых психиатров. — 2015. — С. 24—26.
2. Галактионова Д.Ю., Гареева А.Э., Хуснутдинова Э.К. и др. Ассоциация полиморфных маркеров генов *SLC18A1*, *TPH1* и *RELN* с риском развития параноидной формы шизофрении // Молекулярная биология. — 2014. — Т. 48, №4. — С. 629—639.
3. Гареева А.Э., Закиров Д.Ф., Хуснутдинова Э.К. Полиморфизм гена *RGS2*: генетические маркеры риска развития шизофрении и фармакогенетические маркеры эффективности типичных нейролептиков // Молекуляр. биология. — 2013. — Т. 47, №6. — С. 934—941.
4. 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.
5. 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 // Молекулярная биология. — 2015. — Т. 49, №6. — С. 959—967.
6. Гареева А.Э., Хуснутдинова Э.К. Полиморфизм генов рецепторов глутамата и риск развития параноидной шизофрении у русских и татар (Республики Башкортостан) // Молекулярная биология. — 2014. — Т. 48, №5. — С. 771—781.
7. Голимбет В.Е. Молекулярно-генетические исследования познавательных нарушений при шизофрении // Молекулярная биология. — 2008. — Т. 42, №5. — С. 830—839.
8. Ключник Т.П., Брусов О.С., Бурбаева Г.Ш. и др. Современный взгляд на основные патогенетические гипотезы шизофрении // Психиатрия. — 2010. — Т. 43, № 1. — С. 7—14.
9. Нестерович А.Н., Голубович В.В., Гелда А.П. Дефицит ингибиторных систем головного мозга в рамках современных

представлений о патогенезе шизофрении // Военная медицина. — 2013. — №2. — С. 123—131.

10. Albalushi T., Horiuchi Y., Ishiguro H. et al. Replication study and meta-analysis of the genetic association of GRM3 gene polymorphisms with schizophrenia in a large Japanese case-control population // Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. — 2008. — Vol. 147(3). — P. 392—396.

11. Barrett J., Fry B., Maller J. et al. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps // Bioinformatics. — 2005. — Vol. 21(2). — P. 263—265.

12. Benjamini Y., Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing // Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological). — 1995. — Vol. 57. — P. 289—300.

13. Bishop J.R., Reilly J.L., Harris M.S. et al. Pharmacogenetic associations of the type-3 metabotropic glutamate receptor (GRM3) gene with working memory and clinical symptom response to antipsychotics in first-episode schizophrenia // Psychopharmacology (Berl). — 2015. — Vol. 232 (1). — P. 145—154.

14. Boyu Z., Yanbo Y., Yanbin J. et al. An association study between polymorphisms in five genes in glutamate and GABA pathway and paranoid schizophrenia // European psychiatry. — 2005. — Vol. 20. — P. 45—49.

15. Davis K.N., Tao R., Li C. et al. GAD2 Alternative Transcripts in the Human Prefrontal Cortex, and in Schizophrenia and Affective Disorders // PLoS One. — 2016. — Vol. 11(2). — P. 1—15.

16. Egan M.F., Straub R.E., Goldberg T.E. et al. Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2004. — Vol. 101(34). — P. 12604—12609.

17. Jia W., Zhang R., Wu B. et al. Metabotropic Glutamate receptor 3 is associated with heroin dependence but not depression or

schizophrenia in a Chinese Population // PLoS One. — 2014. — Vol. 9 (1). — P. 1—9.

18. Kim J. S., Kornhuber H. H., Schmid-Burgk W. et al. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia // Neurosci. Lett. — 1980. — Vol. 20. — P. 379—382.

19. Lappalainen J., Krupitsky E., Kranzler H.R. et al. Mutation screen of the GAD2 gene and association study of alcoholism in three populations // Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. — 2007. — Vol. 144B (2). — P. 183—192.

20. Li Q., Qiao Z.R., Liu D.B. et al. Relationship between serum GAD-Ab and the genetic polymorphisms of GAD2 and type 2 diabetes mellitus // Genet. Mol. Res. — 2015. — Vol. 14 (2). — P. 3002—3009.

21. Mathew C.G. The isolation of high molecular weight eucariotic DNA // Methods in Molecular Biology. — 1985. — Vol. 2. — P. 31—34.

22. Norton N., Williams H., Dwyer S. et al. No evidence for association between polymorphisms in GRM3 and schizophrenia // BMC Psychiatry. — 2005. — Vol. 5 (23). — P. 1—9.

23. Pittenger C., Bloch M.H., Williams K. Glutamate abnormalities in obsessive compulsive disorder: neurobiology, pathophysiology, and treatment // Pharmacol. Ther. — 2011. — Vol. 132 (3). — P. 314—332.

24. Swarbrick M.M., Waldenmaier B., Pennacchio L.A. Lack of support for the association between GAD2 polymorphisms and severe human obesity // PLoS Biol. — 2005. — Vol. 3 (9). — P. 1662—1671.

25. Tandon R., Keshavan M.S., Nasrallah H.A. Schizophrenia, «Just the Facts»: what we know in 2008 part 1: overview // Schizophr. Res. — 2008. — Vol. 100 (1—3). — P. 4—19.

26. Yang X., Wang G., Wang Y. et al. Association of metabotropic glutamate receptor 3 gene polymorphisms with schizophrenia risk: evidence from a meta-analysis // Dove Press journal: Neuropsychiatric disease and treatment. — 2015. — Vol. 11. — P. 823—833.

The involvement of *GRM3* and *GAD2* polymorphic loci in the paranoid schizophrenia predisposition of Russians and Tatars from Bashkortostan

Kinyasheva K.O., Gareeva A.E., Khusnutdinova E.K.

Institute of Biochemistry and Genetics of Ufa Science Center RAS, 450054, Ufa, prospekt Oktyabrya, 71, 8(347)235-60-88, molgen@anrb.ru

It is known that the deficiency of inhibition, disruption of the glutamatergic system functioning play one of the central roles of the schizophrenia pathogenesis. The analysis of associations of polymorphic loci rs274622, rs187993, rs6465084 *GRM3* gene and rs928197, rs2236418 *GAD2* gene with the schizophrenia predisposition of Russians and Tatars from Bashkortostan was presented in the current study. It was revealed that the *GRM3**G/G genotype ($p = 0,002$; OR = 2,52) and the *GRM3**G allele ($p = 0,000002$; OR = 2,13) of rs187993 polymorphic variant *GRM3* gene and the *GAD2**T allele ($p = 0,01$; OR = 1,58) polymorphic locus rs928197 *GAD2* gene predispose to the schizophrenia in Russians. While the *GRM3**A/A genotype ($p = 0,000000019$; OR = 4,17) and the *GRM3**A ($p = 0,0000000084$; OR = 2,90) polymorphic locus rs6465084 *GRM3* gene; the genotype *GAD2* * A/A ($p = 0,0001$; OR = 2,68) and allele *GAD2**A ($p = 0,000004$; OR = 2,11) locus rs2236418 *GAD2* gene and haplotype *GAD2**AT ($p = 0,0001$; OR = 2,15) are risk markers of schizophrenia in Tatars.

Keywords: schizophrenia, GRM3, GAD2, glutamatergic system