

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

На правах рукописи



Бочарова Анна Владимировна

**ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ШИЗОФРЕНИИ И
БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА В ПОПУЛЯЦИЯХ СЕВЕРНОЙ ЕВРАЗИИ**

03.02.07 – генетика

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Научный руководитель:

член-корреспондент РАН,

доктор биологических наук, профессор

Степанов Вадим Анатольевич

Томск – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	8
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	21
1.1. Когнитивные функции человека в норме и при патологии	21
1.2. Шизофрения	24
1.2.1. Этиология и патогенез шизофрении	26
1.2.2. Вклад факторов окружающей среды в риск развития шизофрении ..	28
1.2.3. Шизофрения детского и подросткового возраста	29
1.2.4. Патогенетика шизофрении	31
1.3. Болезнь Альцгеймера	38
1.3.1. Этиология и патогенез болезни Альцгеймера	40
1.3.2. Негенетические факторы, влияющие на развитие болезни Альцгеймера	43
1.3.3. Патогенетика болезни Альцгеймера	45
1.4. Современные исследования генетики сложных многофакторных заболеваний, связанных с нарушением когнитивных функций	49
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	70
2.1. Общая характеристика изученных групп	70
2.2. Характеристика SNP маркеров	76
2.3. Методы исследования	77
2.3.1. ПЦР в реальном времени	77
2.3.2. Масс-спектрометрия MALDI-TOF	78
2.3.3. Статистический анализ данных	86
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ	89
3.1. Разработка протокола мультиплексного генотипирования генетических маркеров, ассоциированных с шизофренией, болезнью	

Альцгеймера и их когнитивными эндофенотипами по данным полногеномных исследований	89
3.2. Генетическое разнообразие маркеров риска развития заболеваний связанных с нарушениями когнитивных функций человека в изученных выборках больных шизофренией, болезнью Альцгеймера и контрольных группах	93
3.2.1. Генетическое разнообразие изученных маркеров в группах больных шизофренией и контроле в популяциях русских и казахов	93
3.2.2. Генетическое разнообразие изученных маркеров в группах больных болезнью Альцгеймера и контроле в русской популяции	95
3.3. Ассоциации генетических маркеров с развитием шизофрении и болезни Альцгеймера, полученные с помощью репликативного анализа ..	97
3.4. Анализ межгенных взаимодействий, существенных в развитии заболеваний с нарушениями когнитивных функций человека	127
3.5. Роль изученных генов в молекулярных механизмах заболеваний с нарушением когнитивных функций	134
3.6. Анализ частот аллелей изученных SNP-маркеров, ассоциированных с развитием заболеваний с нарушениями КФ в популяциях Северной Евразии	144
3.6.1. Частоты аллелей и генетическое разнообразие популяций	145
3.6.2. Популяционная структура подверженности заболеваниям, связанным с нарушениями когнитивных функций человека	150
3.6.3. Генетические взаимоотношения между популяциями	157
3.6.4. Генетическая дифференциация популяций	158
3.7. Анализ сигналов естественного отбора в локусах генома, ассоциированных с заболеваниями, приводящими к нарушениям когнитивных функций человека	161
4. Основные результаты, полученные в ходе диссертационного	

исследования	168
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	177
ВЫВОДЫ	183
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	185
ПРИЛОЖЕНИЕ	242

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ – аденозинтрифосфат

БА – болезнь Альцгеймера

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГК – главная компонента

Да – дальтон

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИМТ – индекс массы тела

ИПСК – индуцированные плюрипотентные стволовые клетки

КН – когнитивные нарушения

КФ – когнитивные функции

КЭ – когнитивные эндотипы

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

мРНК – матричная РНК

ММ – мембраны, ассоциированные с митохондриями

МФЗ – многофакторное заболевание

нкРНК – некодирующие РНК

ННПР – некогнитивные невропсихические расстройства

ПА – предковый аллель

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

УКН – умеренные когнитивные нарушения

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ШЗ – шизофрения

ЭПР – эндоплазматический ретикулум

ЭФ – эндотипы

Аβ – бета-амилоидный пептид

АМОВА – метод анализа молекулярной дисперсии

АРОЕ – apolipoprotein E – ген белка аполипопротеина E

APP – amyloid precursor protein – ген белка предшественника амилоида

CNV – Copy Number Variation – вариация числа копий участков ДНК

dNTPs – deoxyribonucleotide triphosphates – дезоксинуклеотидтрифосфаты

eQTL – expression quantitative trait loci – геномный локус количественного изменения профиля экспрессии гена

F_{ST} – индекс фиксации Райта

GMDR – Generalized Multifactor - Dimensionality Reduction – обобщенный метод снижения многомерной размерности

GWAS – genome-wide association study – полногеномное исследование ассоциаций

lncRNA – long non-coding RNA – длинные некодирующие РНК

MAF – minor allele frequency – частота минорного аллеля

MALDI – Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization – метод матрично-активированной лазерной десорбции / ионизации

MAPT – microtubule-associated protein tau – ассоциированный с микротрубочками белок Тау

MDR – Multifactor - Dimensionality Reduction – метод снижения многомерной размерности

miRNA – microRNA – микроРНК

MoCA – Montreal Cognitive Assessment – монреальская шкала оценки когнитивных функций

NFT – neurofibrillary tangle – нейрофибрилярный клубок

NGS – next-generation sequencing – секвенирование следующего поколения

NIA – National Institute on Aging – Национальный институт старения

OR – odds ratio – отношение шансов

PCR – polymerase chain reaction – полимеразная цепная реакция

PHF – paired helical filaments – парные спиральные филаменты

PSN1 – Presenilin 1 – ген белка пресенилина 1

PSN2 – Presenilin 2 – ген белка пресенилина 2

Real-Time PCR – ПЦР в режиме реального времени

sncRNA – small non-coding RNA – небольшие некодирующие РНК

SNP – single nucleotide polymorphism – однонуклеотидный полиморфный вариант

TaqMan-зонд – флуоресцентно меченый зонд

TOMM40 – ген транслоказы внешней мембраны митохондрий

WES – whole exome sequencing – полноэкзомное секвенирование

WGS – whole genome sequencing – полногеномное секвенирование

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Поиск наследственной компоненты широко распространенных заболеваний по-прежнему остается актуальным направлением исследований современной медицинской генетики [Степанов В.А. и др., 2017; Трифонова Е.А. и др., 2020; Назаренко М.С., Пузырев В.П., 2017; Пчелина С.Н., 2019; Polonikov A.V. et al., 2019; Иванова С.А. и др., 2009, Гареева А.Э., Хуснутдинова Э.К., 2020; Кучер А.Н., 2020]. Интерес к этому направлению определяется, прежде всего, тем, что многофакторные заболевания (МФЗ) являются социально значимыми патологиями и представляют серьезную проблему для мирового здравоохранения.

В настоящее время генетические исследования комплексных фенотипов, характерных для МФЗ, направлены на группы заболеваний, сходных по этиологии и патогенезу [Назаренко М.С., 2017; Фрейдин М.Б., 2013]. Современные исследования говорят о том, что в таких группах МФЗ наряду с общими факторами риска, присутствуют и специфические маркеры генетической компоненты. Яркими примерами МФЗ, объединенных по близости этиологии и патогенеза, являются аллергические и сердечно-сосудистые заболевания [Фрейдин М.Б., 2013; Назаренко М.С., 2017]. Особый интерес вызывают МФЗ с фенотипами, связанными с нарушениями когнитивных функций (КФ), такие как шизофрения, болезнь Альцгеймера, биполярное расстройство, болезнь Паркинсона, аутизм, большое депрессивное расстройство и другие [Alfimova M.V. et al., 2020; Гареева А.Э., Хуснутдинова Э.К., 2018; Golimbet V.E. et al., 2018; Иллариошкин С.Н. и др., 2018]. Работы, рассматривающие общность и специфичность этиологии и патогенеза таких заболеваний интересны, но немногочисленны и противоречивы [Bortolon C. et al., 2018; DeMichele-Sweet M.A.A. et al., 2018; Mohammadi A. et al., 2018; Butler Iii R.R. et al., 2020].

Наиболее распространенными в мире и значимыми в медико-социальной сфере представителями этой группы МФЗ являются шизофрения и болезнь

Альцгеймера. Оба эти заболевания представляют собой широко распространенные патологии многофакторной природы, в развитии которых принимают участие генетические и средовые факторы.

Несмотря на различия в клинических проявлениях, а так же в возрасте манифестации заболевания, наблюдается ряд нейропсихических симптомов, которые могут возникать на разных этапах этих заболеваний и представлять собой существенные критерии, как клинической картины, так и тяжести течения заболевания [Hersch E., Falzgraf E., 2007; Emanuel J. et al., 2011]. Было высказано предположение, что психические (ШЗ, аутизм, биполярное расстройство) и нейродегенеративные расстройства (БА, деменции) могут иметь некоторые общие гены, участвующие в развитии заболеваний, которые могут быть вовлечены в формирование психических симптомов при различных нейродегенеративных процессах [DeMichele-Sweet M.A., Sweet R.A., 2010]. Так, почти у половины пациентов с поздним началом БА развиваются психотические симптомы в течение болезни [Murray P.S. et al., 2014], у одного из трех пациентов развивается бред, а у каждого шестого - галлюцинации [Ropacki S.A., Jeste D.V., 2005]. Это предполагает участие в патогенезе данных заболеваний сходных или перекрывающихся молекулярных механизмов. Возможно, выявление генетических факторов для одной патологии может оказаться полезным для выяснения причин развития других заболеваний.

Для анализа больших массивов данных появилось множество международных и национальных консорциумов, накапливающих материал по той или иной группе заболеваний. Так, в 2017 году образован Российский национальный консорциум по психиатрической генетике [Fedorenko O.Yu. et al., 2019]. В состав данного консорциума вошли ученые участвующие в исследованиях наследственных основ ШЗ: Голимбет В.Е., Алфимова М.В., Гареева А.Э., Иванова С.А., Федоренко О.Ю. [Голимбет В.Е., 2018; Golimbet V.E. et al., 2017, 2019; Алфимова М.В. и др., 2017, 2018, 2019, 2020; Alfimova M.V. et al., 2019, 2020; Гареева А.Э. и др., 2015; Гареева А.Э., Хуснутдинова Э.К., 2014,

2018, 2020; Иванова С.А., и др., 2005, 2009; Федоренко О.Ю. и др., 2009, 2011, 2020]. В изучение наследственной компоненты БА значительный вклад внесли отечественные ученые: Рогаев Е.И., Колосова Н.Г., Пономарева Н.В. и другие [Рогаев Е.И. и др., 2008; Rogaev E.I., 1998, 2008, 2012; Grigorenko A.P., Rogaev E.I., 2007; Колосова Н.Г., Дымшиц Г.М., 2012; Колосова Н.Г. и др., 2014; Rudnitskaya E.A. et al., 2015; Пономарева Н.В. и др., 2018; Ponomareva N. et al., 2020].

В настоящее время для этих заболеваний выявлено множество генов-кандидатов, а также определены функциональные мутации, влияющие на структуру продуктов, кодируемых данными генами, проведено огромное количество широкогеномных ассоциативных исследований [O'Donovan M.C. et al., 2008; Stefansson H. et al., 2009; Hu X. et al., 2011; Ripke S. et al., 2011; Kamboh M.I. et al., 2012; Moreno-Grau S. et al., 2019]. Последнее десятилетие ознаменовалось глобальным техническим прорывом, связанным с применением высокоразрешающих технологий масштабного анализа транскриптома, протеома, метаболома (Russell et al., 2013; Cui H. et al., 2015]. Эти технологии привели к накоплению огромного количества фактического материала в открытых базах данных, который может быть использован при мета-анализах, а также дающий толчок для развития разнообразных методов анализа биологических данных.

Однако утверждать, что на сегодняшний день есть полное понимание наследственной компоненты БА и ШЗ рано. Имеется ряд направлений в области изучения генетики МФЗ с нарушениями КФ, нуждающиеся в пристальном внимании. Так, интересным является вопрос об общности механизмов, лежащих в основе заболеваний, которые приводят к нарушениям КФ. Имеющиеся исследования по общности наследственной компоненты таких заболеваний не многочисленны и противоречивы. Кроме того, очевидно, что наблюдается недостаток в исследованиях межгенных и белок-белковых взаимодействий с привлечением различных открытых баз данных, а также не хватает фактических результатов по анализу вариабельности на уровне генома, эпигенома или

транскриптома. Технические сложности в используемых подходах анализа комплексных молекулярных данных постепенно отступают, поскольку все больше и больше разрабатывается статистических инструментов для решения тех или иных задач генетики.

Изучение структуры генофондов современных популяций человека является одним из основных направлений современной генетики. Особый интерес для исследователя представляют коренные этносы Северной Евразии. Связано это с тем, что до сих пор эти популяции слабо изучены. Народы Северной Евразии были длительно изолированы друг от друга, что обеспечило формирование уникального генофонда, который расширяет представление о генетическом разнообразии народонаселения. Кроме того, современные исследования выявили значительную генетическую дифференциацию популяций по генам, ассоциированным с различными многофакторными заболеваниями (МФЗ). Каждая популяция или этническая группа отличается генетическим паттерном частот аллелей в результате своего эволюционного происхождения. Вероятно, это лежит в основе дифференциальной предрасположенности к распространенным МФЗ.

Еще одно направление в изучении наследственной компоненты БА и ШЗ требует пристального внимания. Оно связано с новым эволюционным подходом к изучению распространенности и механизмов заболеваний. Болезнь понимается как итог конфликта между отбором генных вариантов, который произошел в прошлом, и требованиями сегодняшнего дня [Пузырев В.П., Кучер А.Н., 2011]. Теперь, исходя из эволюционного контекста, роль генетических маркеров МФЗ изучается эволюционной медициной [Степанов В.А., 2014]. С этой точки зрения было проанализировано некоторое количество болезней человека: серповидно-клеточная анемия, астма, миопия, гипертензия, сахарный диабет. Но особый интерес вызывают заболевания с фенотипами, связанными с нарушениями когнитивных функций, такие как шизофрения, болезнь Альцгеймера, биполярное расстройство, аутизм и другие. Для характеристики эволюционного механизма в

поддержании высоких частот рискованных аллелей в современных популяциях человека необходима информация о локусах генома, которые были под действием положительного отбора. Работы, исследующие материал под таким углом зрения единичны и не рассматривают этносы Северной Евразии.

Принимая во внимание вышеизложенное, представляется актуальным изучение вовлеченности генетических маркеров в наследственную компоненту шизофрении и болезни Альцгеймера, а также изучение вариабельности генов таких заболеваний у представителей разных этно-территориальных групп.

Степень научной разработанности темы исследования

Несмотря на значительные достижения в понимании генетических основ заболеваний, связанных с когнитивными нарушениями (КН), и растущее количество данных о генетических компонентах когнитивных функций в норме и патологии, большая часть проявлений риска развития шизофрении, болезни Альцгеймера и когнитивных нарушений больных остается необъясненной.

До начала 2010-ых годов генетическая составляющая ШЗ и БА изучалась с помощью подхода кандидатных генов. Благодаря ему были выявлены перспективные гены, роль которых значима в предрасположенности к данным заболеваниям. Так, было показано, что генетические варианты генов *COMT*, *NGR1*, *RGS4*, *DISC1*, *NOTCH4* и других ассоциированы с шизофренией в различных популяциях [Shifman S. et al., 2004; Budel S. et al., 2008; Qu M. et al., 2007, Luo X. et al., 2004; Stefansson H. et al., 2003, Mirnics K. et al., 2001].

Эпоха полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) дала толчок для работ, связанных с полигенной моделью развития БА и ШЗ [Naj A.C. et al., 2014, Hollingworth P. et al., 2011, Harold D. et al., 2009]. В GWAS-исследованиях ШЗ и БА были выявлены локусы, характеризующиеся малым генетическим эффектом ($OR\ 1,1 - 1,5$): *CASS4*, *CELF1*, *FERMT2*, *HLA-DRB5/HLA-DRB1*, *INPP5D*, *MEF2C*, *NME8*, *PTK2B*, *SLC24A4/RIN3*, *SORL1*, *ZCWPW1*, *CR1*, *BIN1*, *CD2AP*, *EPHA1*, *CLU*, *MS4A6A*, *PICALM*, *ABCA7* [O'Donovan M.C., et al., 2008;

Kirov G. et al., 2009; Ripke S. et al., 2009; Seshadri S. et al., 2010; Hu X. et al., 2011; Kamboh M.I. et al., 2011; Aberg K.A. et al., 2013; Lambert J.C. et al., 2013; Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium et al., 2013; Børglum A.D. et al., 2014].

Кроме того, проблема популяционной специфичности генетической компоненты распространенных заболеваний является одной из основных в генетике МФЗ. Накапливающиеся данные по GWAS, а в самое последнее время и по секвенированию полных геномов или экзомов, свидетельствуют о неоднозначности и несовпадении ассоциаций, полученных на разных этнических группах, и о значительной доле недостающей наследуемости большинства распространенных заболеваний (missing heritability) [Manolio T.A. et al., 2009]. Работы по изучению действия естественного отбора на локусы генома, ассоциированные с шизофренией и болезнью Альцгеймера, являются единичными [Block J., 2020].

Наконец, постепенно приходит понимание необходимости применения системного подхода в исследованиях наследственных основ заболеваний, нарушающих КФ человека. Независимо от того, какие из существующих ныне и вновь возникших направлений окажутся решающими на пути познания природы МФЗ, в том числе и заболеваний с нарушениями КФ, очевидно, что общая концепция возникает при сочетании мультидисциплинарных подходов к рассматриваемой проблеме.

Учитывая все выше сказанное, были сформулированы цель и задачи настоящей работы:

Цель исследования

Провести репликативный анализ ассоциаций генетических маркеров с шизофренией и болезнью Альцгеймера и охарактеризовать их вариабельность в популяциях Северной Евразии.

Задачи исследования

1. Провести поиск генетических маркеров, ассоциированных по данным полногеномных исследований с шизофренией, болезнью Альцгеймера и их когнитивными эндофенотипами, и разработать протокол их мультиплексного генотипирования.
2. Провести репликативный анализ ассоциаций генетических маркеров с шизофренией и болезнью Альцгеймера в нескольких этно-территориальных группах населения Северной Евразии.
3. Выявить сочетания взаимодействующих локусов генома при шизофрении и болезни Альцгеймера путем анализа межгенных взаимодействий методом снижения многомерной размерности.
4. Выявить взаимосвязи изучаемых генов путем их функциональной аннотации и анализа белок-белковых взаимодействий с помощью биоинформатических подходов.
5. Охарактеризовать внутри- и межпопуляционное генетическое разнообразие маркеров, ассоциированных с шизофренией, болезнью Альцгеймера и их когнитивными эндофенотипами, в популяциях Северной Евразии.
6. Провести поиск сигналов естественного отбора в локусах генома, ассоциированных с шизофренией, болезнью Альцгеймера и их когнитивными эндофенотипами.

Научная новизна

В работе впервые охарактеризован генофонд коренного населения Северной Евразии по комплексу генетических маркеров, ассоциированных с болезнью Альцгеймера, шизофренией и их когнитивными эндофенотипами. В данной работе были впервые получены частоты большинства исследованных генетических вариантов в выборках больных шизофренией, болезнью Альцгеймера и в 16 популяциях Северной Евразии. Впервые зафиксирована роль естественного отбора в формировании генетического разнообразия по комплексу

маркеров, ассоциированных с болезнью Альцгеймера и шизофренией. Впервые оценена генетическая компонента двух распространенных заболеваний, приводящих к нарушениям когнитивных функций, в популяциях Северной Евразии оценена впервые. Большинство ассоциаций SNP-маркеров с шизофренией и болезнью Альцгеймера, полученных при репликативном анализе, за исключением гена *APOE*, было обнаружено впервые для населения России и Казахстана. В рамках анализа межгенных взаимодействий впервые выявлены генные комбинации, ассоциированные с высоким и низким риском шизофрении или болезни Альцгеймера.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные в ходе настоящего исследования данные расширили представления о генетическом разнообразии населения Северной Евразии по полиморфным вариантам и генам, которые вносят вклад в формирование генетической компоненты болезни Альцгеймера и шизофрении, что является важным дополнением к существующим данным о генофонде населения Евразии.

На основании результатов диссертационной работы разработаны методические рекомендации по новой медицинской технологии «Генетическое тестирование когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера»[Макеева О.А. и др, 2016].

Предложенный в исследовании мультиплексный протокол генотипирования может быть использован в дальнейших экспериментальных исследованиях по генетике МФЗ и популяционной генетике человека. Материалы работы могут быть внедрены в научно-образовательный процесс при обучении студентов медицинского и биологического профиля.

Методология и методы диссертационного исследования

Многоуровневый характер реализации генетической информации при развитии МФЗ предполагает применение различных методов и подходов для

анализа данных. В работе были применены современные методы молекулярно-генетического и статистического анализа. Молекулярно-генетические методы включали, в том числе выделение ДНК фенол-хлороформной экстракцией [Mathew C.G., 1985], мультиплексное генотипирование с использованием MALDI-TOF масс-спектрометрии, генотипирование с помощью ПЦР в режиме реального времени. Статистическая обработка полученных данных включала проверку распределения наблюдаемых частот генотипов на соответствие ожидаемым при равновесии Харди-Вайнберга (точный тест Фишера), сравнение частот аллелей и генотипов между анализируемыми группами (критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса), оценивали ассоциации генетических маркеров с развитием БА или ШЗ (показатель отношение шансов - OR). Для анализа межгенных взаимодействий, оказывающих влияние на фенотипический признак (наличие ШЗ или БА), использовали метод снижения многомерной размерности (MDR) по алгоритму расширенного поиска (exhaustive search algorithm). С помощью программы GMDR (Generalized Multifactor - Dimensionality Reduction) [Lou X.Y. et al., 2007; Chen G.B. et al., 2011] определяли статистически значимые взаимодействия между генами. Для выявления взаимосвязи между изучаемыми генами, их взаимодействия с другими генами риска развития ШЗ и БА, а также для оценки потенциальной биологической значимости выявленных ассоциаций, были проведены функциональная аннотация и анализ белок-белковых взаимодействий генов ШЗ и БА с помощью онлайн ресурса «WebGestalt» [Liao Y. et al., 2019], STRING [Szklarczyk D. et al., 2019], а также для получения более полной информации использовали разные словари базы данных Gene Ontology: биологические процессы, клеточные компоненты и молекулярные функции [Ashburner M. et al., 2000]. Для характеристики внутри- и межпопуляционного генетического разнообразия маркеров, ассоциированных с ШЗ, БА и их когнитивными ЭФ, в популяциях Северной Евразии в качестве основной характеристики использовали ожидаемую гетерозиготность [Nei M., 1987]. Оценку генетической дифференциации популяций проводили с помощью

коэффициента фиксации Райта (Fst) методом анализа молекулярной дисперсии AMOVA [Excoffier L. et al., 2007]. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакетов программы «Arlequin 3.1». Генетические взаимоотношения между популяциями анализировали с помощью метода главных компонент [Степанов В.А. и др., 2014]. Анализ и построение графиков проводили с помощью пакета программ STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc., США). Селективная нейтральность маркеров изучалась с помощью теста Эвенса-Ваттерсона [Watterson G.A., 1975].

Все эксперименты были проведены на базе Центра коллективного пользования научно-исследовательским оборудованием и экспериментальным биологическим материалом «Медицинская геномика» с использованием ресурсов биологической коллекции «Биобанк населения Северной Евразии» (НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, г. Томск).

Положения, выносимые на защиту

1. Установлена этническая специфичность формирования генетической компоненты подверженности шизофрении: для русской популяции четыре полиморфных маркера показали статистически значимую ассоциацию, в казахской популяции три генетических варианта были значимо ассоциированы. С болезнью Альцгеймера в русской популяции ассоциировано шесть генетических маркеров.

2. Выявлены комбинации генетических маркеров, демонстрирующие роль межгенных взаимодействий в генетической компоненте подверженности болезни Альцгеймера и шизофрении.

3. Для SNP-маркеров, ассоциированных с заболеваниями, нарушающими когнитивные функции человека, характерна популяционная специфичность по распределению частот аллелей на территории Северной Евразии.

4. В популяциях Северной Евразии действие естественного отбора вносит вклад в формирование генетического разнообразия по десяти маркерам генов шизофрении и болезни Альцгеймера.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность результатов проведенного исследования обеспечивается репрезентативным объемом выборок, использованием современных молекулярно-генетических методов и статистических алгоритмов обработки полученных данных.

Личное участие автора

Результаты диссертационной работы получены автором самостоятельно. Поиск и изучение литературных источников по теме исследования, работа с базами данных, проведение экспериментальной работы (выделение ДНК, генотипирование методом MALDI-TOF масс-спектрометрии и методом ПЦР в режиме реального времени во всех исследуемых выборках), статистическая обработка и анализ полученных результатов, написание и оформление диссертационной работы выполнено лично автором.

Результаты, представленные в диссертации, получены при финансовой поддержке грантов Российского фонда фундаментальных исследований (№12-04-00595a) и Российского научного фонда (№16-15-00020). В данных грантах автор являлся исполнителем.

Апробация материалов диссертации

Основные результаты по теме диссертационного исследования были представлены и обсуждены на внутри- и межлабораторных семинарах, научно-экспертном совете НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, а также на российских и международных конференциях: Всероссийской конференции с международным участием «Высокопроизводительное секвенирование в

геномике» (г. Новосибирск, 2017); Всероссийской конференции с международным участием «50 лет ВОГиС: успехи и перспективы» (г. Москва, 2016); Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Молекулярная диагностика» (г. Москва, 2014, 2017); X научной конференции «Генетика человека и патология. Проблемы эволюционной медицины» (г. Томск, 2014); XI научной конференции «Генетика человека и патология», посвященной 35-летию НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ (г. Томск, 2017); VII съезде Российского общества медицинских генетиков (г. Санкт-Петербург, 2015); Международной конференции по биоинформатике, регуляции генома и структурной/системной биологии (г. Новосибирск, 2018); Ежегодном Конгрессе Международного общества психиатрической генетики (г. Афины, Греция, 2015; г. Иерусалим, Израиль, 2016; г. Глазго, Великобритания, 2018); ежегодных Европейских конференциях по генетике человека (г. Париж, Франция, 2013; г. Глазго, Великобритания, 2015; г. Барселона, Испания, 2016); ежегодном собрании Американского общества по генетике человека (г. Ванкувер, Канада, 2016); Международной научной конференции, посвящённой 80-летию со дня рождения академика Ю.П. Алтухова (1936 – 2006) и 45-летию основания лаборатории популяционной генетики им. Ю.П. Алтухова ИОГен РАН «Генетика популяций: прогресс и перспективы» (г. Звенигород, 2017); ежегодных международных конгрессах по генетике человека (г. Барселона, Испания, 2017г.; г. Иокогама, Япония, 2018); VII съезде Вавиловского общества генетиков и селекционеров (г. Санкт-Петербург, 2019).

Публикации

Всего по теме диссертации опубликована 41 научная работа, в том числе 13 статей в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, 4 статьи в сборниках, 24 тезиса в материалах отечественных и зарубежных конференций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 283 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственного исследования и их обсуждения, заключения, выводов, списка литературы, приложения. Работа проиллюстрирована 31 рисунком и 37 таблицами (11 из которых находятся в приложении). Библиографический указатель содержит 567 источников, из них 82 отечественных и 485 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Когнитивные функции человека в норме и при патологии

К когнитивным функциям (высшим психическим, высшим мозговым, высшим корковым, познавательным) относятся психические процессы, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним [Яхно Н.Н. и др., 2011]. К когнитивным функциям (КФ) относятся интеллект, внимание, речь, память, разнообразные двигательные навыки, процессы восприятия информации.

КФ формируются в результате общей работы головного мозга в целом. При этом различные отделы его не являются равносильными. Во второй половине XX века А.Р. Лурия предложил теорию системной динамической локализации высших мозговых функций [Лурия А.Р., 2002], согласно которой головной мозг условно разделен на три функциональных блока. Повреждение какого-либо звена в любом из этих блоков может привести к когнитивным нарушениям (КН), а именно субъективным или объективным ухудшениям КФ по сравнению с индивидуальным или средним возрастным уровнями.

КН влияют на эффективность обучения, профессиональную, социальную и бытовую деятельность. КН являются одним из видов нервно-психических расстройств, также включающих изменения в эмоциональной и поведенческой сфере. Все эти расстройства (эмоциональные, когнитивные и поведенческие) тесно взаимосвязаны. С одной стороны, эмоциональная и мотивационная регуляция необходима для эффективного осуществления познавательной деятельности. С другой стороны, нарушения КФ, несомненно, отражаются на эмоциональной сфере и поведении пациента. Кроме этого, поражение головного мозга как органическое, так и функциональное, чаще всего, приводит к развитию поведенческих, когнитивных и эмоциональных нарушений.

КН являются состояниями полиэтиологической природы, которые развиваются при различных психических, неврологических и соматических

заболеваниях. Поскольку КФ связаны с общей деятельностью головного мозга в целом, КН закономерно развиваются при самых разных очаговых и диффузных поражениях головного мозга. Фактически, любое повреждение головного мозга может вызвать КН разные по тяжести.

Современная классификация КН основана, прежде всего, на тяжести расстройств. В связи с этим выделяют лёгкие, умеренные и тяжёлые КН, которые представляют собой гетерогенные по этиологии клинические синдромы. Всего существует несколько десятков нозологических единиц, в рамках которых развиваются когнитивные расстройства. К этим нозологическим формам относятся первичные заболевания головного мозга и различные психиатрические и соматоневрологические расстройства, которые отрицательно влияют на КФ.

Несмотря на значительные достижения в понимании механизмов развития КН, большая часть проявлений риска развития этих нарушений у больных остается необъясненной. Невзирая на это, за последние годы накоплен обширный фактический материал о генетических основах заболеваний с различными нарушениями КФ. Так, для биполярного расстройства, аутизма, шизофрении, большого депрессивного расстройства оценка наследуемости, полученная при помощи различных генетических подходов, включая близнецовый и семейный анализы, варьирует в пределах от 30 до 80 % [Pettersson E. et al., 2019]. Особенно часто КН возникают в пожилом возрасте. Последние данные по оценке генетического риска при болезни Паркинсона, при которой признаки явного когнитивного дефицита обнаруживаются у 15-25% больных, были получены в результате масштабного мета-анализа, и объясняли 16-36% наследственного риска этого заболевания [Nalls M.A. et al., 2019]. В то же время наследственность для болезни Альцгеймера, которая является самой частой причиной деменции, оценивается в пределах от 58 до 79% [Gatz M. et al., 2006].

Все эти данные говорят, что наследственность является одним из ведущих факторов в развитии КН при психиатрических и неврологических заболеваниях.

Заболевания человека, связанные с нарушениями когнитивных функций

В XXI веке в связи с изменениями в демографическом составе населения современного мира актуальность проблемы КН постоянно возрастает. Известно, что во второй половине XX века возрастной состав населения претерпел значительные изменения в сторону увеличения числа лиц пожилого возраста [United Nations, 2019]. В будущем ожидается сохранение тенденции к «постарению населения» экономически развитых стран мира.

В связи с тем, что возраст является сильным и независимым фактором риска развития когнитивного дефицита, число пациентов с такими нарушениями нарастает одновременно с увеличением числа лиц пожилого возраста. По статистическим данным, от 5% до 25% (в зависимости от возраста) пожилых лиц имеют тяжелые когнитивные нарушения, в основном деменцию [Парфенов В.А. и др., 2014].

Деменция – это приобретенные в результате заболевания или повреждения головного мозга полифункциональные КН, выраженные в значительной степени, которые определяются на фоне ясного сознания [Яхно Н.Н. и др., 2011]. Многофункциональный характер КН при деменциях предполагает одновременное и независимое друг от друга нарушение нескольких КФ, например интеллекта и памяти, или речи и памяти, и т.д. Кроме этого, нарушение каждой КФ в отдельности оказывает значимое негативное влияние на повседневную жизнь. Присутствие деменции значительно снижает качество жизни, как самого пациента, так и его родственников. Кроме того, среди пациентов с деменцией показатели смертности значительно превышают среднестатистические показатели для пожилых лиц [Захаров В.В., Яхно Н.Н., 2005].

В настоящее время в мире проживают 50 миллионов людей с деменцией [Alzheimer's Association, 2019]. По данным эпидемиологических исследований, деменция наблюдается у 3–20% людей старше 65 лет [Дамулин И.В., 2002]. На сегодняшний день известно около 100 различных заболеваний, которые могут сопровождаться деменцией, но лидером в списке причин деменции в пожилом

возрасте является болезнь Альцгеймера (БА). В 60-80% случаев причиной деменции является это хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание головного мозга, которое проявляется нарушениями памяти и других когнитивных функций [Alzheimer's Association, 2019].

Еще чаще встречаются недементные КН, которые наблюдаются у людей юного, молодого и зрелого возрастов. Основными причинами недементных КН являются эмоциональные и психические расстройства (депрессия, мании, психозы и др.). Основной причиной КН в молодом возрасте является шизофрения.

ШЗ одно из наиболее распространенных психических расстройств, которое характеризуется тремя симптоматическими доменами: позитивным (бред, галлюцинации), негативным (снижение внимания, безволие, потерю интереса к жизни, социальную изоляцию) и КН (ухудшение рабочей памяти, исполнительной функции, общего IQ, способности к обучению). Когнитивный дефицит является ключевой особенностью ШЗ. До 98% пациентов с ШЗ имеют ту или иную степень КН [Снежневский А.В., 1972; Heinrichs R.W., Zakzanis K.K., 1998; Тиганов А.С. и др., 2012].

1.2. Шизофрения

Шизофрения (ШЗ) — психическое заболевание, характеризующееся дисгармоничностью и утратой единства психических функций (мышления, эмоций, моторики), длительным непрерывным или приступообразным течением и разной выраженностью продуктивных (позитивных) и негативных расстройств, приводящих к изменениям личности в виде аутизма, снижения энергетического потенциала, эмоционального обеднения и нарастающей инвертированности [Тиганов А.С. и др., 2012].

ШЗ называют «краеугольным камнем» психиатрии [Мосолов С.Н., 2010], так как история развития психиатрии как науки неразрывно связана, в первую очередь, с изучением, диагностикой, обобщением, разграничением форм этого многогранного заболевания. Также следует отметить, что ШЗ является одним из

самых высокочатотных для общества заболеваний, приносящих страдания не только больным, но и их родственникам [World Health Organization, 2019].

ШЗ является наиболее часто встречаемой болезнью среди мирового населения по сравнению с другими психическими заболеваниями. Ее распространенность во всем мире составляет около 1 % [GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2018]. Еще в 2001 году это заболевание было внесено ВОЗ в десятку ведущих причин инвалидизации среди лиц молодого возраста, с 15 до 44 лет [ВОЗ, 2001], примерно 40% больных ШЗ становятся инвалидами. По данным ВОЗ в 2019 году от этого психоза страдало более 20 миллионов человек по всему миру [World Health Organization, 2019]. Риск развития ШЗ у женщин и мужчин, следовательно, и показатели заболеваемости, не различаются, хотя гендерные различия клинической выраженности и исходе ШЗ известны [Бобровникова А.С. и др., 2015; Li R. et al., 2016; Булейко А.А. и др., 2017]. Ежегодная заболеваемость ШЗ составляет от 8 до 40 новых случаев на 100 000 человек и на разных континентах она относительно одинакова [Sartorius N. et al., 1986; Jablensky A. et al., 1992; McGrath J. et al., 2004; Tandon R. et al., 2008c; Saha S., et al., 2008]. В Российской Федерации в 2015 году первичная заболеваемость была на уровне 8 новых случаев на 100 000 населения [Семенова Н.В. и др., 2018]. Распространенность в среднем составляет примерно 4,5 на 1000 населения, а риск развития болезни в течение жизни в среднем составляет 0,7% [Tandon R. et al., 2008b]. В Российской Федерации в 2015 году распространенность была 3,37 на 1000 населения [Семенова Н.В. и др., 2018].

Около 90% случаев ШЗ приходится на возраст от 15 до 50 лет [Тиганов А.С. и др., 2012], очень редки случаи манифестации заболевания до 10 и после 50 лет. Таким образом, это расстройство поражает население в активном репродуктивном и социальном периоде жизни. Продолжительность жизни у таких больных снижается в среднем на 10 лет в связи с суицидальными тенденциями, которые составляют 9-13% [Saha S. et al., 2007; Laursen T.M. et al., 2014; Положий Б.С., Васильев В.В., 2014; Пичиков А.А., Попов Ю.В., 2015]. У мужчин возраст

манифестации ШЗ раньше, чем у женщин [Бобровникова А.С. и др., 2015; Li R. et al., 2016; Булейко А.А. и др., 2017].

До сих пор остается открытым вопрос о классификации ШЗ. В связи с тем, что это заболевание имеет сложную гетерогенную клиническую картину, до настоящего момента нет единой для всех стран классификации клинических вариантов ШЗ. В условиях применения различных национальных стандартов в диагностике ШЗ имеет смысл ориентироваться на разработанную ВОЗ Международную классификацию болезней (МКБ) последнего, 10-го, пересмотра. МКБ-10 удобна для стандартной характеристики материала в научных работах, преимущественно при проведении клинико-биологических исследований.

1.2.1. Этиология и патогенез шизофрении

Несмотря на активные исследования ШЗ в XX веке, этиология и патогенез этого заболевания остаются относительно неясными, а доступные методы лечения являются не очень эффективными. Не вполне ясное понимание природы ШЗ не связано с недостатком результатов по этой тематике, так как с каждым годом количество исследований увеличивается, более 5500 научных публикаций выходит каждый год по тематике ШЗ [National Center for Biotechnology Information, 2020]. Но какие из всех имеющихся результатов можно считать установленными и что именно эти факты говорят нам о природе ШЗ?

В связи с активно развивающимися биологическими исследованиями ШЗ с применением современных методов (нейровизуализация, фармакология, молекулярная генетика и другие) были предложены несколько биологических теорий этиологии и патогенеза ШЗ.

В первую очередь, современные теории отражают изменения на уровне мозга, то есть являются рецепторно-нейрохимическими, согласно которым, ШЗ рассматривается как расстройство метаболизма нейротрансмиттеров, вовлеченных в различные нейрохимические системы мозга (дофаминовая, серотониновая, норадренергическая, холинергическая, глутаматергическая).

Согласно этой гипотезе ключевую роль в патогенезе ШЗ играет сбой в иммунной системе, который связан с аутоиммунными процессами. Эти процессы ведут к выработыванию антител к антигенам собственных тканей (а именно, к тканям мозга, который представляет собой один из забарьерных органов).

Дизонтогенетическая теория связана с предположениями о нарушении развития мозга на ранних этапах его развития. Сущность этой теории заключается в том, что ключевая патология в возникновении ШЗ может начинаться под влиянием токсических, генетических, вирусных и других факторов в пренатальном периоде. Основным предположением в данной теории является то, что аномалии в развитии мозговых структур на субклеточном и клеточном уровне лежат в основе риска развития ШЗ. Причем, развитие клинических симптомов происходит под влиянием стрессовых факторов, запускающих функции декомпенсации соответствующих неразвитых структур.

Широкое распространение в настоящее время получает точка зрения, что пренатальная патология может развиваться не только под влиянием разных внешних факторов (стрессов, акушерских осложнений, вирусных инфекций), но и генетических, в частности в связи с дефектом генов, регулирующих миграцию и формирование структур нейронов, обеспечивающих межклеточные связи.

На сегодня наиболее убедительной считается генетическая гипотеза, в основе которой лежат результаты исследований, связанных с наследственной предрасположенностью к ШЗ. Накопление случаев заболевания в семьях больных ШЗ, данные, полученные в близнецовых исследованиях ШЗ, результаты научных работ с использованием стратегии приемных детей дают убедительные факты в пользу этой теории.

Тем не менее, все упомянутые теории не представляются абсолютно самостоятельными, многие из них допускают толкование с позиций других представлений и знаний о функции мозга и организма человека в целом.

ШЗ, несомненно, является гетерогенным заболеванием: как в проявлении клинических черт, так и в этиологии. У разных людей заболевание является

комбинацией различных причин, да и клиническая картина различается. Но все же есть компоненты, относительно неизменные во всех проявлениях ШЗ, к ним относится нарушение когнитивных процессов, связанных с работой префронтальной коры головного мозга, прежде всего, наблюдается сбой в исполнительских функциях, к которым относится и рабочая память.

К настоящему времени стало ясно, что ШЗ относится к сложным многофакторным заболеваниям, где взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды вместе составляют более 80% в риске развития этой болезни [McClellan J.M. et al., 2007]. Более того, еще в 1967 г. учеными была высказана полигенная теория развития ШЗ [Gottesman I.I., Shields J., 1967]. Согласно которой фенотипическое проявление заболевания зависит как от количества задействованных в патологии генов, так и от уровня воздействия окружающей среды, который испытывает человек. В настоящее время полигенная природа ШЗ признана многими мировыми исследователями [Sullivan P.F., 2008; O'Donovan M.C. et al., 2009; Алфимова М.В. и др., 2017; Голимбет В.Е., 2018; Гареева А.Э., Хуснутдинова Э.К., 2018].

1.2.2. Вклад факторов окружающей среды в риск развития шизофрении

До сих пор не ясно, как различные генетические факторы и факторы окружающей среды взаимодействуют, вызывая ШЗ, и через какие точные нейробиологические механизмы они опосредуют этот эффект.

К факторам, увеличивающим вероятность развития ШЗ, относятся состояния и события, которые влияют на пренатальное и перинатальное развитие индивида: пренатальная материнская инфекция, дефицит питания матери в 1 или 2 триместр беременности, дефицит фолиевой кислоты у плода, акушерские или перинатальные осложнения, роды в зимний период, даже возраст отца старше 35 лет может быть одним из факторов риска [McGrath J.J., Welham J.L., 1999; Mortensen P.B. et al., 1999; Cannon M. et al., 2002; Wohl M., Gorwood P., 2007].

Постнатальные факторы, такие как черепно-мозговые травмы, употребление наркотических средств, например стимуляторов, урбанизация тоже могут влиять на увеличение риска развития ШЗ населения [Moore T.H. et al., 2007; Amaddeo F., Tansella M., 2006].

Также играют значительную роль в риске развития ШЗ социальные факторы, такие как плохие условия жизни, голод, неблагополучие семьи, миграции [Cantor-Graae E., Selten J.P., 2005]. В частности, установлено, что связь между миграцией и риском развития ШЗ более устойчива среди людей, мигрирующих из страны, где население преимущественно негроидное, в страну, где население преимущественно европеоидное. Аналогичным образом, было обнаружено, что миграция в районы с более низкой плотностью людей с аналогичным этническим происхождением связана с более высокой склонностью к психозам [Kirkbride J.B. et al., 2007; Veling W. et al., 2008]. Некоторые авторы предполагают, что социальные трудности, связанные со статусом мигранта, такие как социальная изоляция, дискриминация, опыт «социального поражения», могут быть причинами возникновения патологического состояния психики [Boydell J. et al., 2001; Veling W. et al., 2008]. В других работах были предложены биологические объяснения связи между миграцией и ШЗ, в том числе и недостаточность витамина D [Dealberto M.J., 2007].

Но каждый отдельный рискованный фактор окружающей среды оказывает лишь небольшой эффект при относительном риске в пределах 2-3 [Tandon R. et al., 2008b].

1.2.3. Шизофрения детского и подросткового возраста

Среди факторов, оказывающих существенное влияние на клинические черты ШЗ, одним из ведущих является возраст, особенно в периоды биологических сдвигов в организме человека, к которым, в первую очередь, относятся детский и пубертатный возраст [Башина В.М., Симашкова Н.В., 1989; Симашкова Н.В., 2018]. Детская и подростковая шизофрения — это варианты

шизофренического болезненного (эндогенного) процесса, развивающегося на фоне формирования мозговых структур, физиологических и психических функций, что определяет возрастной патоморфоз заболевания и особенности психического дефекта в виде дизонтогенеза [Тиганов А.С. и др., 2012].

Современные научные концепции рассматривают это заболевание у детей и взрослых как единое, поэтому выделяемые в МКБ-10 формы шизофрении одинаково применимы для взрослых и детей [Макушкин Е.В. и др., 2016; Российское общество психиатров, 2019]. Это сходство ШЗ в разных возрастных группах проявляется в совпадении основных психопатологических симптомов, закономерностей течения и исхода заболевания, а также в сходных генетических данных. Для ШЗ характерен высокий показатель наследуемости, который свидетельствует о жесткой генетической детерминированности детской ШЗ [Гиндилис В.М., 1979; Козлова И.А., 1986].

В МКБ-10 отсутствует рубрика «Шизофрения у детей», что предполагает использование общих рубрик в разделе «Шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства» (F20— F29). В руководстве по психиатрии под редакцией академика РАМН А.С. Тиганова описываются работы, проведенные в Научном центре психического здоровья РАМН, в результате которых было установлено, что «систематика форм течения шизофрении, разработанная применительно к больным зрелого возраста, может использоваться и для диагностики шизофрении у детей и подростков» [Тиганов А.С. и др., 2012]. Это было установлено благодаря работам А.В. Снежневского и его коллег в 60-70х годах XX века. Благодаря работам этой научной группы была показана общность основных проявлений, течения и исхода ШЗ как у взрослых, так и у больных более раннего возраста [Снежневский А.В., 1972]. Уже в начале 70-х годов XX века была высказана идея о многофакторной природе ШЗ не только у взрослых больных, но и в развитии детской ШЗ. Таким образом, более вероятной является идея взаимодействия неспецифических преципитирующих средовых факторов и

наследственной предрасположенности для развития ШЗ в любом возрасте [Снежневский А.В., 1972].

1.2.4. Патогенетика шизофрении

Хорошо известен тот факт, что частота ШЗ у родственников больных выше, чем в общей популяции [Hilker R. et al., 2018]. Риск развития этого заболевания повышается с увеличением степени генетической близости с больным членом семьи (Kendler K.S., Diehl S.R., 1993; Hilker R. et al., 2018). Частота пораженных среди родственников больных 1-ой степени родства (дизиготные близнецы / сибсы) примерно в 9-18 раз выше, а среди родственников 2-ой степени родства в 3-6 раз выше (дедушка / бабушка), чем в общей популяции [Hilker R. et al., 2018]. И хотя генетическая предрасположенность к ШЗ в настоящее время установлена, точный механизм наследования все еще остается неясным.

Для ШЗ наблюдается отрицательный эффект приспособленности и высокой наследуемости, это заболевание сохраняется при распространенности приблизительно 1% во всех популяциях [GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2018].

До недавнего времени генетическая составляющая ШЗ изучалась в рамках ассоциативных исследований кандидатных генов. Благодаря этому подходу были выявлены перспективные гены (*COMT*, *DRD2*, *BDNF*, *NRG1*, *DISC1*, *HTR2A*, *SLC6A4*, *DRD3*, *DTNBP1*, *MTHFR*, *ZNF804A*, *CYP2D6*, *DRD4*), роль которых значима в предрасположенности к этому заболеванию. По данным базы «HuGE Navigator», в настоящее время исследовано более 1993 генов-кандидатов ШЗ, вовлеченных в различные патофизиологические процессы, включая регуляцию развития головного мозга, нейрональное развитие, общую регуляцию поведения [Public Health Genomics and Precision Health Knowledge Base, 2020]. Из 1993 генов 264 были упомянуты в 5 и более опубликованных работах, а также в мета-анализах. В таблице 1 представлены десять наиболее широко изученных согласно базе данных «HuGE Navigator» генов-кандидатов ШЗ.

Таблица 1 - Наиболее изученные согласно данным базы «HuGE Navigator» гены-кандидаты шизофрении, выявленные методом «случай-контроль»

Ген	Продукт	Количество публикаций	Количество мета-анализов
<i>COMT</i>	катехол-О-метил-трансфераза	384	20
<i>DRD2</i>	дофаминовый рецептор D2	203	19
<i>BDNF</i>	мозговой нейротрофический фактор	185	18
<i>NRG1</i>	нейрорегулин 1	138	11
<i>DISC1</i>	нарушенный при шизофрении 1	124	14
<i>HTR2A</i>	рецептор серотонина	122	12
<i>SLC6A4</i>	переносчик серотонина	100	12
<i>DRD3</i>	дофаминовый рецептор D3	100	5
<i>DTNBP1</i>	дисбиндин	98	4
<i>MTHFR</i>	метилен-тетрагидрофолат-редуктаза	91	18

Для широкомасштабных исследований генетических ассоциаций с каким-либо заболеванием в 1999 году была предложена модель CD-CV (распространенная болезнь - распространенные аллели генов с малым эффектом), что служило основой для проведения подобных работ на протяжении последних десятилетий во всем мире [Chakravarti A., 1999].

Ассоциативные исследования, выполненные в дизайне «случай-контроль», говорят о наличии и степени генетического вклада аллельного варианта гена, в риск развития заболевания. Одним из таких источников данных о генах подверженности мультифакторным заболеваниям стали полногеномные ассоциативные исследования (GWAS). Благодаря одновременному анализу ассоциаций с болезнью большого числа генетических маркеров такие исследования позволяют выявлять сотни тысяч маркеров предрасположенности к заболеванию. С помощью генотипирования однонуклеотидных полиморфных вариантов (SNP) на микроматрицах ДНК, которые включают сотни тысяч SNP в широкогеномных ассоциативных исследованиях ПЗ были выявлены генетические локусы, характеризующиеся малым генетическим эффектом (OR 1,1

– 1,5), которые в совокупности могут объяснить примерно 5-10% генетического риска заболевания [Purcell S.M. et al., 2009; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014]. Все опубликованные GWAS занесены в каталог, который поддерживается Национальным институтом геномных исследований США. В конце 2019 года каталог GWAS насчитывал 131 публикацию и 3067 SNP, значимо ассоциированными с фенотипом «Шизофрения» [The NHGRI-EBI Catalog of human genome-wide association studies, 2020]. По ШЗ к настоящему моменту опубликованы исследования, которые включают выборки по несколько тысяч больных и здоровых индивидов разного этнического происхождения. Некоторые гены (их белковые продукты), которые в настоящее время представляют этиопатогенетический интерес при ШЗ, включают *NRG1* (нейрорегулин 1), *DTNBP1* (дисбиндин), *DRD1-4* (дофаминовые рецепторы D1 – D4), *DISC1* (нарушенный при шизофрении 1), *COMT* (катехол-О-метил-трансфераза) и *GRM3* (метаботропный глутаматный рецептор) [Duan X. et al., 2007; Lewandowski K.E., 2007; Nicodemus K.K. et al., 2007; Mei L., Xiong W.C., 2008; Cheah S.Y. et al., 2015; Saini S.M. et al., 2017].

Вариации числа копий (CNVs) представляют собой хромосомные перестройки с участием больших сегментов ДНК (длиной от 1000 до нескольких миллионов пар оснований), которые включают делеции и / или дупликации участков ДНК, а также сбалансированные транслокации и инверсии. CNVs составляют значительную долю вариабельности генома человека. Их воздействие не обязательно вредно, но потеря, увеличение или вставка генов часто связаны с заболеваниями человека, включая заболевания, связанные с нарушениями КФ, и могут лежать в их основе. К настоящему времени уже опубликовано достаточное количество работ о роли редких генетических вариантов в этиологии ШЗ [Mulle J.G. et al., 2010; Marshall C.R. et al., 2017; Zarrei M. et al., 2019]. На данный момент известны несколько фактов, которые доказывают, что CNVs вносят вклад в риск возникновения ШЗ. Во-первых, выявлено общегеномное обогащение редкими делециями и дупликациями в группе больных ШЗ по сравнению с контролем [The

International Schizophrenia Consortium., 2008]. Во-вторых, установлена более высокая частота CNVs, которые возникают *de novo*, у больных ШЗ, чем в контрольной группе [Malhotra D. et al., 2011]. И в-третьих, опубликованные ассоциативные данные указывают, что лишь небольшое количество определенных локусов задействовано в патологии ШЗ. Часть из этих локусов являются рисковыми в отношении ШЗ: 22q11.21, 16p11.2 (дистальная часть) [Guha S. et al, 2013], 2p16.3 (ген *NRXN1*), 15q13.3, 7q11.23, другие же локусы играют протективную роль: Xq28 (ген *MAGEA11*), 13q12.11 (ген *ZMYM5*), 7q11.21 (ген *ZNF92*). В популяции все CNVs, которые были вовлечены в ШЗ, встречаются с очень низкой частотой ($< 0,5\%$), но представляют значительный риск (OR от 2 до 60) [Malhotra D., Sebat J., 2012].

Полногеномные ассоциативные исследования и анализ сцепления в родословных дают информацию о том, где в геноме могут существовать гены риска, связанные с болезнью. Хотя при ШЗ был описан ряд структурных хромосомных аномалий, наиболее часто описанными в литературе являются делеция 22q11, сбалансированная реципрокная транслокация 1q42/11q14 с участием X-хромосомы [DeLisi L.E. al., 1994; Blackwood D.H. et al., 2001].

При анализе сцепления используется генетическая информация из семей с несколькими пораженными ШЗ пациентами в семье. С помощью этого метода идентифицированы области генома, связанные с болезнью, то есть, такие хромосомные сегменты, которые являются общими для больных родственников, но не встречаются среди здоровых членов семьи. Были проведены работы по полногеномному анализу сцепления, а также мета-анализы результатов таких исследований, которые точно определили хромосомные районы 8p21–22 и 22q11–12, как регионы, где располагаются гены риска развития ШЗ [Badner J.A., Gershon E.S., 2002; O'Donovan M.C. et al., 2003; Lewis C.M. et al., 2003]. Так, Льюис и его коллеги провели мета-анализ результатов 20 сканирований генома и определили хромосомные районы, содержащие гены риска развития ШЗ [Lewis C.M. et al., 2003].

Результаты полногеномного анализа сцепления в парах братьев и сестер также выявило хромосомные регионы 10p15 – p13, 2 центромеры и 22q12 [DeLisi L.E. et al., 2002]. Однако анализ сцепления не идентифицирует конкретные гены предрасположенности, а общее количество генов в хромосомных областях, связанных с ШЗ, составляет не одну сотню, что указывает на недостаточную точность этого подхода.

В настоящее время приобретают актуальность работы, связанные с исследованиями экспрессионного профиля генов, связанных с риском развития ШЗ [Ohl K. et al., 2016; Seney M.L. et al., 2019; Piras I.S. et al., 2019; Clifton N.E. et al., 2019]. Известно, что экспрессия генов выступает в качестве одного из ключевых механизмов управления всеми процессами жизнедеятельности организма [DeLisi L.E. et al., 2002; Crow T.J., 2007; Bray N.J., 2008]. Характеристика экспрессионных профилей генов различных тканей с учетом состояния организма в норме или при патологии приобретает все более широкое применение для анализа закономерностей развития того или иного заболевания. Так, у больных ШЗ было выявлено значительное повышение уровня экспрессии генов *DRD2*, *DRD4*, *DRD5* в сравнении со здоровым контролем (Kordi-Tamandani D.M. et al., 2013). В другой работе были включены в анализ 108 локусов, связанных с ШЗ, из них для четырех генов (*MEF2C*, *SATB2*, *GRIN2A* и *KCNB1*) были показаны высокие уровни экспрессии в коре головного мозга во время определенных стадий онтогенеза человека [Ohl K. et al., 2016].

Дифференциальная экспрессия генов является результатом, главным образом, эпигенетической регуляции, которая осуществляется посредством механизмов, связанных с метилированием ДНК, модификацией гистонов и действием некодирующих РНК (микроРНК). Становится очевидным, что эпигенетические изменения являются важным фактором, который влияет на развитие ШЗ. Так, были установлены статистически значимые различия профиля метилирования промоторной области генов *DRD1*, *DRD2*, *DRD4*, *DRD5*, которые кодируют разные подтипы рецепторов дофамина, в группах больных ШЗ и

контроле (Kordi-Tamandani DM, Sahranavard R, Torkamanzehi A., 2013). В одной из последних работ, посвященной этой теме, был проведен интегративный анализ *in silico* полногеномных профилей метилирования ДНК, в результате которого были обнаружены несколько высоко дифференциально метилированных генов, таких как *APC*, *CACNB2* и *PRKN*, а также наблюдалось обогащение сайтов связывания для экспрессируемых мозгом факторов транскрипции, таких как *FOXO1*, *MYB* и *ZIC3* [Forero D.A., González-Giraldo Y., 2020].

Концепция эндофенотипов

В результате большой вариабельности клинических симптомов и расширения диагностических определений спектра ШЗ многие исследователи обратили внимание на выделение промежуточных фенотипов - эндофенотипов, основанных на важных для диагностики заболевания характеристиках, например, аномалии зрительных вызванных потенциалов P300 или слуховых вызванных потенциалов P50 [Winterer G. et al., 2001; Sabeti M. et al., 2011; Lijffijt M. et al., 2009; Smucny J. et al., 2013].

Концепция эндофенотипов (ЭФ) была предложена I.I. Gottesman и T.D. Gould для психиатрических заболеваний, в частности для ШЗ [Gottesman I.I., Gould T.D., 2003]. Эта концепция стала следствием размышлений авторов над полигенной теорией развития ШЗ [Gottesman I.I., Shields J., 1967]. Идея концепции заключается в том, что если фенотипы, связанные с расстройством, являются очень специализированными и представляют относительно простые и более элементарные явления (в отличие от поведенческих синдромов), число генов, необходимых для развития вариаций этих признаков, может быть меньше, чем число генов, которые участвуют в развитии психиатрического расстройства.

ЭФ предоставляют средства для выявления «нижестоящих» признаков или аспектов клинических фенотипов, а также «восходящих» последствий генов и, в принципе, могут помочь в идентификации важных генов в предполагаемых полигенных моделях тех или иных заболеваний. То есть ЭФ не является

клиническим симптомом, а в большей степени связано с генетическими, то есть наследственными факторами риска.

Были предложены критерии для идентификации маркеров в психиатрической генетике для применения к ЭФ [Gottesman I.I., Gould T.D., 2003]:

1. ЭФ связан с болезнью в популяции;
2. ЭФ наследуемый;
3. ЭФ не зависит от состояния (проявляется у человека независимо от того, находится ли больной в активной или доклинической фазе заболевания);
4. Внутри семей больных и их родственников идет накопление ЭФ;
5. ЭФ, обнаруженный у больного члена семьи, встречается у здоровых членов семьи чаще, чем в общей популяции.

Подход, основанный на ЭФ, может помочь в генетическом анализе психических заболеваний. ЭФ менее гетерогенны, чем расстройство, и обеспечивают биологический контекст для выявления вариантов риска и основных путей среди генов, связанных с диагнозом. Кроме того, многие ЭФ транслируются на модельные системы животных, что позволяет напрямую оценивать дисфункцию нервной системы и нейробиологические субстраты.

ЭФ по своей природе может быть нейрофизиологическим, нейроанатомическим, когнитивным или нейропсихологическим. В настоящее время примерами когнитивных ЭФ шизофрении являются следующие: ухудшение рабочей памяти, снижение внимания и исполнительской функции, нарушение эмоционального восприятия и познавательной способности, расстройство мышления и другие [Greenwood T.A. et al., 2013; Manoach D.S., Agam Y., 2013; Knowles E.E. et al., 2014]. Примером электрофизиологического ЭФ служит сенсомоторный дефицит, который характеризуется специфическими особенностями энцефалограммы. Генетические факторы вносят существенный вклад в формирование данного ЭФ, который определяется серьезными

нарушениями глутаматергической системы и ингибированием нейротрансмиттерной функции ГАМК [Киренская А.В. и др., 2015]. Примером нейрофизиологического ЭФ является нарушение у больных шизофренией способности к плавному слежению глазами за движущимися предметами [Ivleva E.I. et al., 2014; Киренская А.В. и др., 2015]. Фракционная анизотропия относится к нейроанатомическим ЭФ не только ШЗ, но и биполярного расстройства [Skudlarski P. et al., 2013].

Использование различных ЭФ в генетических исследованиях представляется перспективным направлением, способствующим выяснению генетической основы заболевания. Кроме того, ЭФ наряду с генетическими маркерами, могут быть полезны для диагностики предрасположенности к развитию ШЗ. Это может способствовать повышению ранней оценки риска развития заболевания и возможности применения профилактических подходов в лечении ШЗ.

Несмотря на огромный прогресс в научных междисциплинарных исследованиях по проблеме ШЗ, остаются открытыми вопросы, касающиеся этиологической гетерогенности этого заболевания, сложных взаимодействий генов между собой, а также взаимодействия генов с окружающей средой и вопросы недостаточного понимания патофизиологии ШЗ. Это все является «белыми пятнами» в полном понимании этиопатогенеза этого заболевания в целом.

1.3. Болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера (БА) является нейродегенеративным расстройством и наиболее распространенной причиной деменции во всем мире. Заболевание характеризуется потерей нейронов и синаптических связей в коре больших полушарий и некоторых подкорковых областях. Клинически БА характеризуется снижением исполнительной функции, скорости восприятия, кратковременной

памяти и других когнитивных способностей, ухудшение которых оказывает серьезное влияние на качество жизни человека.

Согласно Всемирному отчету о болезни Альцгеймера за 2018 год, в мире насчитывается более 50 миллионов человек, страдающих от БА или других деменций [Alzheimer's Association, 2019]. Каждый год в гериатрической популяции регистрируется около 5–7 миллионов новых случаев БА [Sosa-Ortiz A.L. et al., 2012]. В 2018 году было опубликовано 10056 работ, посвященных этому расстройству, занимающему лидирующее положение среди изучающихся заболеваний головного мозга [National Center for Biotechnology Information, 2020]. Это не случайно – БА признана одной из главных медицинских и социально-экономических проблем современного цивилизованного мира. Актуальность проблемы обусловлена демографическими сдвигами во всех странах мира, а именно старением населения. По опубликованным данным, число людей в возрасте старше 65 лет увеличится с 420 миллионов до почти 1 миллиарда в период с 2000 по 2030 год [Centers for Disease Control and Prevention, 2003]. В то время как показатели смертности по некоторым из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний, таким как болезни сердца, инсульт и рак простаты, значительно снизились за последние годы, показатели смертности из-за БА продолжают расти [Alzheimer's Association, 2015]. В совокупности, все эти данные говорят о важности исследований, направленных на понимание всех аспектов БА, поскольку тенденция к увеличению смертности от этого заболевания будет продолжаться без новых достижений в понимании, лечении и профилактике.

Формы болезни Альцгеймера

Традиционно различают две формы БА: БА с ранним началом – пресенильная (начало раньше 65 лет) и БА с поздним началом – спорадическая, сенильная (начало после 65 лет).

На пресенильную форму приходится 1–6% случаев БА. Эти случаи являются семейными и связаны с классическими менделевскими законами наследования. Основной генетический вклад в развитие этой редкой семейной формы болезни вносят мутации в одном из трех генов, которые входят в амилоидный каскад: ген амилоидного предшественника (*APP*), расположенный на 21-й хромосоме, ген-пресенилин-1 (*PSEN1*) – на 14-й хромосоме, пресенилин-2 (*PSEN2*) – на 1-й хромосоме [Goate A., et al., 1991; Sherrington R. et al., 1995; Levy-Lahad E. et al., 1995; Raghavan N., Tosto G., 2017; Gao Y. et al., 2019]. Эти гены содержат высокопенетрантные редкие варианты.

Что касается более поздней формы заболевания, считается, что генетические факторы и факторы окружающей среды влияют на профиль риска заболевания. Сенильная форма составляет приблизительно 95% случаев БА [Alzheimer's Association, 2015]. Наследуемость для этой формы оценивается между 58% и 79% [Robinson M. et al., 2017]. Генетическую сложность БА не следует недооценивать. Благодаря общим усилиям многих научных коллективов стало ясно, что патогенез БА с поздним началом является многогранным и не ограничивается только набором простых молекулярных взаимодействий.

БА является заболеванием, прежде всего, пожилого и старческого возраста. В большинстве случаев первые признаки появляются после 65-70 лет. Заболеваемость БА значительно увеличивается и достигает 25-50% после 90 лет. В среднем возрасте, от 40 до 60, БА начинается значительно реже. Раньше БА с началом в среднем и БА с началом в пожилом возрасте считали разными заболеваниями. В настоящее время их объединили в одну нозологическую форму, ввиду единства морфологии [Захаров В.В., Яхно Н.Н., 2005].

1.3.1. Этиология и патогенез болезни Альцгеймера

Патогенез БА является многогранным и не ограничивается одним видом простых молекулярных взаимодействий, которые происходят с возрастом у людей с генетической предрасположенностью к самому заболеванию. В последние

десятилетия было сделано многое в улучшении понимания этиологии БА. Существует несколько гипотез патогенеза болезни Альцгеймера, но независимо от того, какой предполагаемый механизм рассматривается как основной, на структурно-функциональном уровне в основе развития деменции при БА лежат гибель нейронов, синаптическая недостаточность и связанные с ней нарушения нейропластичности.

Гипотеза амилоидного каскада

Свыше 100 лет назад Алоис Альцгеймер, описавший заболевание, указал на ведущий патоморфологический признак болезни – сенильные бляшки, обнаруживаемые в мозге больных, умерших от БА. Бляшки образованы главным образом бета-амилоидным пептидом (А β). А β представляет собой фрагмент трансмембранного белка предшественника бета-амиоида APP (amyloid precursor protein), обнаруженного во многих тканях, включая синапсы нейронов. APP вовлечен в процессы нейропластичности, образования синапсов и необходим для выживания нервных клеток [Cedazo-Mínguez A., Cowburn R.F., 2001].

Несколько позже, чем А β в поле зрения исследователей БА попал Тау-белок (ассоциированный с микротрубочками белок Тау – МАРТ). Было установлено, что при БА Тау-белок претерпевает гиперфосфорилирование, теряет нормальную способность стабилизировать микротрубочки и агрегирует в клетке с образованием других патоморфологических структур – парных спиральных филаментов (PHF) и нейрофибриллярных клубков (NFT).

В соответствии с гипотезой амилоидного каскада, формирование и накопление в головном мозге нейротоксичного А β является первичной патогенетической причиной, которая запускает наработку и внутриклеточное накопление гиперфосфорилированного тау-белка, нарушение функционирования митохондрий, эксайтотоксичность, окислительный стресс и воспалительные реакции. Гиперфосфорилирование тау-белка дестабилизирует состояние

микротрубочек в нейронах, что приводит к нарушению транспорта в аксонах, к формированию нейрофибриллярных клубков и в результате к гибели нейронов.

Гипотеза митохондриального каскада

Однако постепенно стало очевидным, что гипотеза «амилоидного каскада» оправдана только для ранней, наследственной формы БА (~5% случаев), а при поздней, спорадической форме заболевания, на которую приходится ~95% случаев, гиперпродукция А β становится вторичным событием.

В качестве раннего этапа развития БА, способного объяснить патогенез заболевания и его ранние стадии выступает развивающееся задолго до проявления клинических симптомов и развития деменции нарушение снабжения мозга питательными веществами, энергетический дефицит и дисфункция митохондрий головного мозга.

Как ключевой фактор, инициирующий развитие спорадической формы БА, рассматривается дисфункция митохондрий. Согласно гипотезе «митохондриального каскада», снижение синтеза АТФ и окислительный стресс приводят к чрезмерной продукции А β , который оказывает токсическое воздействие на митохондрии, усугубляя нейродегенеративные процессы [Swerdlow R.H., Khan S.M., 2009; Swerdlow R.H. et al., 2010; Swerdlow R.H. et al., 2014; Swerdlow R.H., 2018]. Нарушения митохондриальной динамики и коммуникации с другими органеллами, в частности, с эндоплазматическим ретикулумом (ЭПР) также способствуют старению. Еще одним местом пересечения функции митохондрий и синтеза бета-амилоида являются мембраны, ассоциированные с митохондриями (МАМ) [Schon E.A., Area-Gomez E., 2013; Area-Gomez E., Schon E.A., 2016; 2017]. МАМ — это динамически образующиеся регионы ЭПР, способные вступать в контакт с митохондриями. МАМ играют важную роль в транспорте фосфолипидов в митохондрии, а также в регуляции уровня кальция и процессов митохондриального деления. МАМ включены в крупномасштабную функциональную систему, регулирующую архитектуру крист

и взаимодействие митохондрий с ЭПР. Все это говорит о том, что увеличение связи между ЭПР и митохондриями, а так же усиление функции МАМ являются основополагающими для патогенеза БА [Area-Gomez E., et al., 2018].

Таким образом, не вызывает сомнений связь патогенеза БА с дисфункцией митохондрий, однако её вклад в переход от здорового старения к развитию этого заболевания остается неясным.

1.3.2. Негенетические факторы, влияющие на развитие болезни Альцгеймера

Немодифицируемые факторы риска развития БА включают возраст, пол, этническую принадлежность и другие. Важно отметить, что хотя возраст является самым сильным из известных факторов риска снижения КФ, БА не является естественным или неизбежным следствием старения. Исследования последних десятилетий показали связь между развитием КН при БА с уровнем образования и с факторами риска, связанными с образом жизни, такими как отсутствие физической активности, употребление табака, нездоровое питание и употребление алкоголя [Larson E.B. et al., 2006; Durazzo et al., 2014; Perim Baldo M. et al., 2016; Morris M.C. et al., 2016]. Кроме того, определенные состояния организма человека связаны с повышенным риском развития БА, включая гипертонию, диабет, гиперхолестеринемию, ожирение и депрессию. Другие потенциально модифицируемые факторы риска могут включать социальную изоляцию и отсутствие когнитивной активности [Karp A. et al., 2006].

Хотя возраст является основным фактором риска развития БА, существует много других причин, которые являются рисковыми или защитными и могут влиять на развитие БА. Эти факторы условно делятся на две группы: ранее существовавшие состояния или заболевания и образ жизни.

Ожирение широко связано с повышенным риском гипертонии, инсульта и диабета. Эти заболевания могут быть факторами, которые повышают риск снижения когнитивных функций, тем самым играя косвенную роль в развитии БА. Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что сосудистые

факторы риска могут повышать риск развития деменции при БА [Raji C.A. et al., 2010]. Механизм, по которому ожирение вызывает уменьшение белого вещества, неясен, хотя существует тесная связь между ожирением, воспалением и нарушениями обмена веществ, такими как диабет 2 типа [de Heredia F.P. et al., 2012]. Сахарный диабет 2 типа связан с ожирением, и ему часто предшествует инсулинорезистентность, которая приводит к неправильному производству инсулина, что является причиной дефицита данного гормона и, следовательно, снижается способность к метаболизму глюкозы [Baker L.D. et al., 2011]. Показано, что сахарный диабет 2 типа повышает риск развития БА и нейродегенерации [Xu W.L. et al., 2009].

Физическая активность и диета важны для поддержания общего состояния здоровья. Уже доказано, что регулярные физические упражнения задерживают начало развития БА [Buchman A.S. et al., 2012]. Было показано, что ходьба коррелирует с большим объемом серого вещества, что является защитным фактором для снижения КФ [Erickson K.I. et al., 2010]. Например, аэробные упражнения, выполняемые регулярно пожилыми людьми, могут препятствовать уменьшению объема гиппокампа, следовательно, КФ у таких людей не ухудшатся [Erickson K.I. et al., 2011]. Многие специалисты отмечают взаимосвязь между ежедневной физической активностью с улучшением КФ и уменьшением риска развития БА [Larson E.B. et al., 2006].

Уверено можно сказать, что диета влияет на КФ у пожилых людей и на начало развития БА. В частности, средиземноморская диета и диеты с высоким содержанием морепродуктов были отмечены в качестве защитных от снижения КФ. В то время как диеты с высоким содержанием сахара и насыщенных жиров оказывают вредное влияние на КФ [Perim Baldo M. et al., 2016; Morris M.C. et al., 2016]. Умственная нагрузка может выступать в качестве защитного фактора против возникновения и прогрессирования БА [Karp A. et al., 2006].

Стресс является фактором развития многих хронических состояний, включая БА, а уровень глюкокортикоидов часто коррелирует с когнитивным

дефицитом и патологией БА [Sotiropoulos I. et al., 2010; Raghavan N., Tosto G., 2017]. Отношения между стрессом и иммунной системой могут играть важную роль в объяснении связи между стрессом и БА. Способствует ли стресс патологии БА или является результатом БА, не совсем ясно. Возможно, что патология БА и стресс действуют друг на друга, усугубляя оба состояния. Однозначно можно сказать, что психологическое благополучие важно для здорового старения.

1.3.3. Патогенетика болезни Альцгеймера

Возраст начала заболевания, а именно 65 лет, используется в качестве порога для классификации пациентов с БА. В свете накопленных знаний известно, что около 1% случаев БА с ранним началом (до 65 лет) развиваются в результате присутствия аутосомно-доминантных мутаций в трех генах, локализованных в различных хромосомах [Bekris L.M. et al., 2010]. На хромосоме 21 идентифицирован ген белка предшественника амилоида – *APP*, на хромосоме 14 — ген белка пресенилина 1 - *PSEN1* и на хромосоме 1 — ген белка пресенилина 2 - *PSEN2* [Goate A. et al., 1991; Rogaev E.I. et al., 1993, 1994, 1995, 1997; Sherrington R. et al., 1995; Levy-Lahad E. et al., 1995; Korovaitseva G.I. et al. 1996]. Эти гены ответственны за возникновение семейных форм БА.

В настоящее время найдены более 300 мутаций в этих трех генах, которые потенциально могут привести к семейной форме БА [Gao Y. et al., 2019]. Среди них наиболее часто возникают патогенные мутации в гене *PSEN1* – 227 [Alzforum, 2020]. Мутации в этом гене являются причинами 60 - 70% всех ранних случаев семейной БА (в возрасте от 30 до 50 лет). Патогенных мутаций в гене *APP* идентифицировано в настоящий момент 227 [Alzforum, 2020]. Носители таких мутаций встречаются в 3 - 5 % семей с ранним типом заболевания. Наследование в этих семьях происходит по аутосомно-доминантному типу. Мутации в гене *PSEN2* являются более редкими, к настоящему времени обнаружено шестнадцать патогенных мутаций [Alzforum, 2020]. Мутации в этом гене характеризуются неполной пенетрантностью, они вовлечены в развитие более поздних семейных

форм БА, начинающихся после 60 лет. Все три гена непосредственно влияют на продукцию или расщепление амилоида, а патологические мутации увеличивают агрегацию токсичных видов амилоидов [Robinson M. et al., 2017].

У людей с мутациями в любом из этих трех генов обычно появляются симптомы до 65 лет, иногда даже в возрасте до 30 лет, в то время как у подавляющего большинства больных БА возраст начала заболевания, при котором симптомы становятся заметны, 65 лет и старше.

БА с поздним началом общепризнана многофакторным заболеванием, а генетическая предрасположенность - четко установленный фактор риска этой формы болезни [Alzheimer's Association, 2015]. Хотя известно, что развитие БА связано с вовлечением в патогенный процесс множества генов, тем не менее, в настоящее время главным известным генетическим фактором риска, роль которого в развитии патологии подтверждена с помощью многочисленных независимых исследований, является ген белка аполипопротеина Е (*APOE*), участвующего в метаболизме и транспорте липидов [Rosis A.D., 1996; Рогаев Е.И., 1999]. У больных БА была обнаружена повышенная частота аллеля $\epsilon 4$ гена *APOE* по сравнению с контролем, что сказывается на манифестации заболевания в более раннем возрасте и на прогрессе патологии, в связи с повышением отложений β -амилоида в головном мозге [Strittmatter W.J., Roses A.D., 1996]. В экспериментах *in vivo* на мышинной модели было показано, что *APOE* играет роль в метаболизме и клиренсе β -амилоида, но не в его синтезе [Castellano J.M. et al., 2011].

Генетические маркеры, выявленные в ходе дальнейших исследований, существенно не улучшили точность идентификации людей с высоким риском развития БА, обеспечиваемую генотипом гена *APOE*. Тем не менее, благодаря применению различных подходов был сформирован обширный список локусов с небольшим генетическим эффектом ($OR\ 1,1 - 1,5$): *ABCA7*, *CLU*, *CR1*, *CD33*, *CD2AP*, *EPHA1*, *BIN1*, *PICALM*, *MS4A* [Karch C.M., Goate A.M., 2015]. Так, по данным базы HuGE Navigator, в настоящее время исследовано более 1917 генов-

кандидатов БА [Public Health Genomics and Precision Health Knowledge Base (v6.4), 2020]. Десять наиболее широко изученных согласно базе данных HuGE Navigator генов-кандидатов БА представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Наиболее изученные согласно данным базы HuGE Navigator гены-кандидаты болезни Альцгеймера, выявленные методом случай-контроль

Ген	Продукт	Количество публикаций	Количество мета-анализов
<i>APOE</i>	аполипопротеин Е	1811	103
<i>CLU</i>	кластерин	110	23
<i>PSEN1</i>	пресенилин-1	98	8
<i>PICALM</i>	фосфатидилинозитол-связывающий белок сборки клатрина	94	18
<i>MAPT</i>	ассоциированный с микротрубочками тау-белок	92	7
<i>CR1</i>	рецептор комплемента 1	87	19
<i>BDNF</i>	мозговой нейротрофический фактор	84	4
<i>SORL1</i>	сортилин родственный рецептор 1	79	12
<i>ACE</i>	ангиотензинпревращающий фермент	76	11
<i>ABCA7</i>	член 7 подсемейства А семейства АТФ-связывающих кассетных транспортеров	76	13

Белковые продукты генов-кандидатов БА вовлечены в различные биологические процессы, влияющие на начало и прогресс БА, включая метаболизм холестерина (*APOE*, *CLU*, *ABCA7*), иммунный ответ (*CR1*, *CD33*, *MS4A*, *CLU*, *TREM2*) и эндоцитоз (*BIN1*, *PICALM*, *SORL1*). Эти пути могут зависеть или быть независимы от процесса формирования синильной бляшки.

Эндофенотипы болезни Альцгеймера

Концепция ЭФ в настоящее время применяется не только в отношении ШЗ, в связи с ее сложным гетерогенным характером клинических проявлений, но и

для БА. Интерес к ЭФ со стороны ученых связан с осмыслением механизмов влияния генов, роль которых в развитии БА доказана, а также для поиска новых рискованных генов-кандидатов БА.

Метаболические ЭФ стали использоваться для ранней диагностики БА и разработки методов профилактики и лечения этого заболевания. В частности, в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) уровни концентрации β -амилоидного белка ($A\beta_{42}$) и гиперфосфорилированного тау-белка (ptau181) являются хорошо установленными ЭФ для БА [Fagan A.M. et al., 2006; Cruchaga C. et al., 2010]. Так уменьшение концентрации $A\beta_{42}$, вероятно, происходит в результате его отложения в мозге с образованием сенильных бляшек. В то время как повышение содержания ptau181 положительно коррелируют с числом нейрофибриллярных клубков [Fagan A.M. et al., 2006]. Этот ЭФ помог выявлению таких генетических факторов риска как полиморфный маркер rs1868402 в гене *PPP3R1*, который кодирует регулярный участок фосфатазы В, и SNP rs3785883 в гене *MAPT*, который кодирует связанный с микротрубочками белок [Cruchaga C. et al., 2010]. Увеличение содержания ptau181 в ЦСЖ является прогностическим фактором снижения КФ и показателем прогрессирования от легкого ухудшения КФ до БА [Blennow K. et al., 2015]. Метаболические ЭФ используют для изучения основных патогенетических механизмов БА, связанных с амилоидным каскадом.

К когнитивным ЭФ относятся повышенная тревожность, а также снижение рабочей памяти, которые наблюдаются у молодых лиц с генетической подверженностью к БА уже на преклинической стадии заболевания. Так, было показано у молодых испытуемых влияние гена кластерина (*CLU*) на функцию рабочей памяти и объем серого вещества в областях коры головного мозга, поддерживающих рабочую память [Stevens B.W. et al., 2014]. Было обнаружено, что изменение объема серого вещества в теменной области связано с влиянием *CLU* на производительность рабочей памяти. Другой показатель - повышенная тревожность, которая наблюдалась у женщин среднего возраста, была связана с риском развития БА, а деструктивный стресс, испытанный в среднем возрасте,

идентифицирован как промежуточное звено, приводящее к развитию БА в старческом возрасте [Johansson L., 2014].

Помимо когнитивных нарушений, у больных БА наблюдаются поведенческие и психопатологические нарушения, которые развиваются у 61 % амбулаторных больных [Lyketsos C.G. et al., 2000] и у 80 % пациентов с БА, проходящих лечение в стационарах [Sink K.M. et al., 2005]. К психопатологическим нарушениям относятся галлюцинации, тревога, бредовые расстройства, депрессии и иллюзии, а поведенческими симптомами считают психомоторное возбуждение, то есть беспокойство, гиперактивность, крики, нарушения сна, а также физическую и вербальную агрессию [Hottin P., Bonin C., 2007]. Распространенность бредовых расстройств у больных БА достигает 63%, а галлюцинации встречаются у 40% больных БА [Ropacki S.A., Jeste D.V., 2005]. Биологические механизмы, лежащие в основе когнитивных и поведенческих нарушений у больных БА, до сих пор остаются предметом обсуждения. Возможно, что одной из причин может быть холинергический дефицит, помимо когнитивного снижения влияющий и на развитие поведенческих и психопатологических симптомов у больных БА [Cummings J.L., 2000].

В целом, исследования эндофенотипов способствует прояснению функциональной роли генов, связанных с развитием БА. Кроме того, такие работы помогают выявить у лиц, генетически предрасположенных к БА, за много лет до клинического проявления болезни различные ЭФ, указывающие на возможное развитие этого заболевания.

1.4. Современные исследования генетики сложных многофакторных заболеваний, связанных с нарушением когнитивных функций

Одной из основных тенденций в изучении роли наследственной архитектуры любого заболевания является поиск его генетических маркеров. Под маркерами понимаются те биохимические, иммунологические, физиологические

и другие признаки, которые отличают больных или их родственников от здоровых и находятся под генетическим контролем, т.е. представляют собой компонент наследственной предрасположенности к развитию болезни.

Современное изучение генетической архитектуры сложных многофакторных заболеваний основано на комплексном применении различных методов медицинской генетики: популяционный, семейный, близнецовый, цитогенетический, молекулярно-генетический и моделирование, в том числе с использованием открытых биоинформатических баз данных.

К настоящему моменту пришло осознание, что более весомых данных в области сложных МФЗ можно ожидать в результате сотрудничества разных научных групп, объединенных одной целью. В результате появилось множество консорциумов, которые накапливают материал по той или иной группе заболеваний, чтобы в дальнейшем анализировать большие массивы данных. Так для изучения психических заболеваний был основан Консорциум психиатрической геномики (Psychiatric Genomics Consortium - PGC), который включает несколько рабочих групп, объединенных по предмету изучения (ШЗ, биполярное расстройство, депрессия и другие), Международный Консорциум по ШЗ (International Schizophrenia Consortium), а для изучения нейродегенеративных расстройств – Международный консорциум геномики болезни Паркинсона (International Parkinson's Disease Genomics Consortium - IPDGC), Ассоциация Альцгеймера (Alzheimer's Association), Консорциум генетики БА (Alzheimer Disease Genetics Consortium - ADGC) и другие. В нашей стране в 2017 году образован Российский национальный консорциум по психиатрической генетике [Fedorenko O.Yu. et al., 2019].

Благодаря таким совместным усилиям многих специалистов в разных областях биологических и медицинских наук были сделаны значительные находки, которые вносят вклад в общее понимание этиологии и патогенеза различных заболеваний, связанных с нарушением КФ. Так в 2019 году на большом массиве данных (94 437 группа больных) были найдены новые

ассоциации между редкими полиморфными вариантами генов *IQCK*, *ACE*, *ADAM10*, *ADAMTS1*, *WVOX* и БА с поздним началом [Kunkle B.W. et al., 2019]. Хотя эти редкие варианты могут не вносить существенного вклада в прогностическую ценность генетических результатов, они улучшат понимание механизмов заболевания и потенциальных мишеней для разработки лекарственных средств.

Близнецовые исследования

Близнецовые исследования предоставили важную информацию о высоком генетическом риске многих МФЗ, в том числе и заболеваний, связанных с нарушениями КФ. В том числе, благодаря близнецовым и семейным исследованиям было установлено, что ШЗ имеет сильный генетический компонент с оценками наследуемости около 80-85% [Cardno A.G., Gottesman I.I., 2000]. Научный интерес к подобным исследованиям не угас и в настоящее время. Практически в каждой стране ведется регистр близнецов, где срок наблюдений за такими парами достигает нескольких десятилетий [Breitner J.C. et al., 1993; R  ih   I. et al., 1997; Bergem A.L., 2002; Hilker R. et al., 2018; Besteher B. et al., 2020]. В современных публикациях таких работ в отношении ШЗ, биполярного расстройства, депрессии, деменции наблюдаются методологические усовершенствования, связанные с применением, например мета-анализов. Так как исследования сложных гетерогенных по клиническим признакам заболеваний обладают ограниченной статистической силой из-за размеров выборки или эффекта, то только когда результаты нескольких исследований анализируются совместно в мета-анализе малые эффекты могут быть оценены с достаточной степенью достоверности [Sullivan P.F., et al., 2003; Lambert J.C. et al., 2013; Bora E.,   zerdem A., 2017; Gozukara Bag H.G., 2018; Ma F.C. et al., 2018].

Популяционные исследования

Генетические факторы риска развития того или иного МФЗ могут быть по-разному представлены в разных популяциях. Это происходит из-за существенных популяционных различий в частотах аллелей генетических маркеров и паттернов неравновесного сцепления и паттернов гаплотипов [International HapMap Project, 2020], что может привести к трудностям при воспроизведении результатов в других популяциях, особенно когда используются ассоциации аллелей с малым эффектом, а не аллели, которые широко представлены в популяциях. На сегодняшний день большинство широкомасштабных исследований в области психиатрической генетики основаны на выборках, в основном, европеоидов.

Работы по другим этническим группам не многочисленны, но по их данным, например, риск развития БА у негроидов в два раза выше, чем у европеоидов [Goldstein F.C. et al., 2015; Rajan K.B. et al., 2019], а у американцев латино-американского происхождения риск развития БА и других деменций в 1,5 раза выше, чем у европеоидного населения США [Gurland B.J. et al., 1999; Samper-Ternent R. et al., 2012].

В другой работе были проанализированы группы больных ШЗ и контроля с латиноамериканским и африканским происхождением [Bigdeli T.B. et al., 2019]. Была выявлена новая взаимосвязь генетического маркера гена *GALNT13* (2q23.3) для латиноамериканских больных. Этот локус кодирует полипептид N-ацетил-галактозаминил-трансферазу 13, которая, как было показано, специфически экспрессируется в нейронах и может отвечать за синтез антигена Tn, 3'-область UTR содержит две последовательности-мишени для микроРНК. Ассоциированный аллель в ведущем SNP в этом локусе (rs776877) имеет отношение шансов около 1,4 (rs776877; OR = 1,420; 95% CI: 1,272 – 1,585; $p = 9,62 \cdot 10^{-9}$). В когорте лиц американцев африканского происхождения в этой работе не были найдены статистически значимые ассоциации.

Еще одна работа, связанная с изучением популяционных различий в генетической архитектуре ШЗ была проведена в 2019 году с использованием 22

778 случаев ШЗ и 35 362 контроля азиатского происхождения [Lam M. et al., 2019]. Это исследование показало, что сигналы естественного отбора, в том числе положительные, совпадают в локусах, связанных с ШЗ, в популяциях европеоидного и азиатского происхождения. То есть аллели риска ШЗ действуют стабильно в этих популяциях. Примечательно, что авторами этой работы высказано предположение, что основные средовые факторы риска развития ШЗ, такие как миграция, урбанизация и злоупотребление психоактивными веществами, различающиеся в популяциях, вносят небольшой вклад в общую генетическую предрасположенность к этому заболеванию.

Молекулярно-генетические исследования

Широкогеномные ассоциативные исследования (GWAS)

За последние десять лет было сделано много научных открытий благодаря применению широкогеномных ассоциативных исследований. Эти работы были направлены на выявление ассоциаций между однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) и распространенными заболеваниями, такими как болезни сердца, диабет, аутоиммунные заболевания и психические расстройства. Но в настоящее время эпоха GWAS прошла свой пик, количество опубликованных работ с использованием этого метода пошло на убыль.

Но, тем не менее, за это время было много сделано для исследования генетической архитектуры ШЗ и БА. Недавние исследования показывают, что частые аллели, полученные с помощью GWAS, объясняют от одной трети до половины генетической предрасположенности к ШЗ [Purcell S. et al., 2014]. В опубликованном GWAS по ШЗ были установлены независимые ассоциации между генетическими маркерами и заболеванием в 128 генах, которые удалось ограничить 108 локусами, называемыми локусами риска шизофрении, причем о 83 из них ранее не сообщалось [Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014]. В 2018 году международная группа ученых сообщила о новом GWAS ШЗ с 11 260 случаев и 24 542 контроля, и мета-анализе, с

помощью которого идентифицировали еще 50 новых ассоциированных локусов и 145 локусов в общей сложности [Pardiñas A.F. et al., 2018].

Для БА были проведены крупные GWAS с участием 74 046 субъектов [Lambert J.C. et al., 2013]. Были идентифицированы 11 новых локусов, связанных с БА, в то время как еще 9 ранее известных локусов показали статистически значимую взаимосвязь с заболеванием, в том числе: *APOE*, *BIN1*, *CLU*, *CR1*, *PICALM*. Из одиннадцати новых генов, обнаруженных как ассоциированные с БА, *SORL1* и *CASS4* могут быть вовлечены в путь APP, *CASS4* и *FERMT2* путь тау; *HLA-DRB5-DRB1*, *INPP5D* и *MEF2C* играют роль в иммунной функции и воспалении, а *SORL1* может участвовать в транспорте липидов и эндоцитозе [Lambert J.C. et al., 2013]. Эта работа подтверждает сложную природу БА, определяя 20 генетических локусов, которые влияют на риск, возраст начала и тяжесть заболевания.

Надежная демонстрация даже небольших размеров генетического эффекта выявляет белки, вовлеченные в болезнь, и, таким образом, вносит большой вклад в понимание патофизиологии заболевания. Однако важно отметить, что большая часть генетических маркеров риска развития заболеваний, выявленных до настоящего времени в GWAS, находятся в некодирующих или межгенных областях, в связи с чем, не сразу понятна функция маркера, а также по этой же причине не всегда большинство вариантов риска могут быть четко отнесены к генам-мишеням.

Секвенирование следующего поколения (NGS):

полногеномное (WGS) и полноэкзомное (WES) секвенирование

Хотя GWAS успешно обнаружили многочисленные гены, предрасполагающие к развитию ШЗ и БА, отношения шансов, связанные с аллелями риска, как правило, низкие и составляют лишь небольшую долю оценочной наследуемости. В том числе, до 50% наследуемости БА с поздним началом остаются необъясненными всеми известными генами риска развития

этого заболевания, включая *APOE* [Tanzi R.E., 2012]. Эти результаты указывают на то, что в патогенезе этих заболеваний существуют редкие (присутствующие у менее 5% населения), но функционально-значимые варианты, которые обычно имеют большой размер эффекта и не могут быть выявлены в GWAS. Наука в настоящее время располагает новыми мощными инструментами для исследований, которые способны помочь в этом.

Революционные достижения секвенирования следующего поколения (NGS) открыли эру секвенирования целого экзона (WES), секвенирования целого генома (WGS) и анализа транскриптома. Технологии NGS сделали возможным и осуществимым крупномасштабное секвенирование. Эти платформы произвели переворот в генетических исследованиях. Благодаря новым методам и технологиям были получены огромные количества данных о последовательности ДНК. Действительно, объем данных увеличился в геометрической прогрессии вследствие применения новых технических подходов к секвенированию, которые включают массовое параллельное секвенирование.

С уменьшением стоимости технологий NGS полногеномное (WGS) и полноэкзомное секвенирование (WES) позволили быстро идентифицировать редкие варианты с большим размером эффекта, а также небольшие инсерции и делеции, что позволило достичь заметного прогресса в понимании основ многих патологических состояний, а также сложных заболеваний [Nho K. et al., 2013; Jiang T. et al., 2014; Nho K. et al., 2017].

В 2017 году была опубликована работа по WGS 817 образцов ДНК больных БА европеоидного происхождения [Nho K. et al., 2017]. Основной анализ был направлен на регион гена *APOE* на хромосоме 19, так как аллель *APOE* $\epsilon 4$ является наиболее значимым генетическим фактором риска БА с поздним началом. Всего в области локуса *APOE* было обнаружено 3040 редких SNPs (MAF < 0,05) и 294 коротких инделов. Среди этих SNPs были обнаружены 72 редкие несинонимичные замены. Результаты работы показали, что редкие варианты четырех генов в локусе *APOE* (*CBLC*, *BCAM*, *APOE* и *RELB*) статистически

значимо ассоциированы с концентрациями белка A β 1–42, который является ликворологическим биомаркером БА.

Что касается ШЗ, WES может помочь решить два важных вопроса. Во-первых, как объяснить очевидную недостающую наследуемость, которая присутствует, несмотря на различные молекулярно-генетические исследования ШЗ многими научными группами. И, во-вторых, как ШЗ сохраняется в популяции, учитывая, что репродуктивная способность снижается у больных индивидов. Предоставляя большое количество данных о последовательностях от конкретных людей с ШЗ, WES поможет решить оба этих важных вопроса.

Спорадические случаи ШЗ, вероятно, будут иметь накопление редких мутаций *de novo*, что является отражением повышенной частоты мутаций. Это мнение согласуется с эпидемиологическими исследованиями, которые показывают, что пожилой отцовский возраст повышает риск развития ШЗ, поскольку частота мутаций увеличивается при гаметогенезе у более старших отцов [Wohl M., Gorwood P., 2007; Kong A. et al., 2012]. Это одно из объяснений, почему ШЗ сохраняется в значительной степени в популяциях, несмотря на сниженную репродуктивную способность.

В 2011 году была опубликована работа, где сообщалось о 15 мутациях *de novo*, включая четыре нонсенс-мутации в генах *LRP1*, *KPNA1*, *ZNF480*, *ALS2CL*, у восьми пробандов с ШЗ [Girard S.L. et al., 2011]. Авторы предполагают, что эти мутации влияют на функцию генов, а в свою очередь эти гены, вероятно, связаны с фенотипом ШЗ. Интересно, что один из генов, идентифицированных с новым стоп-кодоном, *KPNA1*, влияет на рекомбинацию гена иммуноглобулина. Этот ген представляет интерес, поскольку предполагается, что иммунные факторы играют важную роль в патогенезе ШЗ [Brown A.S., 2006; Muller N., Schwarz M.J., 2010].

В другом исследовании найдены 40 мутаций *de novo* в 27 случаях с предсказанными функциональными эффектами в 40 генах [Xu B. et al., 2011]. Мутации у пробандов с ШЗ принадлежали в основном к несинонимичным

заменам, что может свидетельствовать о том, что мутации *de novo* могут играть большую роль в риске развития ШЗ.

Purcell S.M. с коллегами в 2014 году опубликовали результаты своей работы, доказывающие полигенную природу ШЗ. Как описывается в их статье, генетическая составляющая этого заболевания в основном состоит из большого числа крайне редких нонсенс-мутаций, распределенных по множеству генов. Тем не менее, они смогли обнаружить несколько небольших и высокообогащенных сетей генов, связанных с кальциевыми каналами и постсинаптическим комплексом ARC, где были сконцентрированы эти редкие варианты генов [Purcell S.M. et al., 2014].

Становится также очевидным, что CNVs являются вероятной причиной ШЗ [Kirov G. et al., 2008, 2009, 2014; Levinson D.F. et al., 2011; Vega-Sevey J.G. et al., 2020]. Делеции или дупликации в последовательности генома могут иметь разное происхождение в популяции: они могут возникать *de novo* при образовании гамет или могут возникать соматически в развивающемся организме, и даже могут объяснять диссонанс между монозиготными близнецами [Bruder C.E. et al., 2008; Castellani C.A. et al., 2014]. Более того, в настоящее время опубликованы убедительные молекулярно-генетические доказательства вклада CNVs в риск развития ШЗ.

В работе по широкогеномному поиску CNVs в выборке из 2160 трио (состоящих из родителей и больного ШЗ) и 5558 родительских пар без заболевания были идентифицированы 66 CNVs, которые возникают *de novo*. Три делеции из них показали статистически значимую взаимосвязь с ШЗ: 1q21.1, 15q11.2 и 15q13.3 [Stefansson H. et al., 2008]. Так в регионе делеции 15q13.3 находится ген *CHRNA7* (кодирующий субъединицу 7 α никотинового холинэргического рецептора), который является кандидатным для ШЗ [International Schizophrenia Consortium, 2008]. Первоначально он был идентифицирован с помощью анализа сцепления, где эндофенотип ШЗ – недостаток, вызванный слуховым потенциалом P50 – наблюдаемый у больных

ШЗ, был ассоциирован с этим геном [Freedman R. et al., 1997; Xu J. et al., 2001], хотя ранее не было сообщений о больших делециях, связанных с ШЗ в этом регионе. Авторы предположили, что посредством процесса неаллельной гомологичной рекомбинации CNVs могут поддерживаться на низкой частоте в популяции при отрицательном отборе. Но и другие механизмы возникновения структурных перестроек, по мнению авторов, не исключаются. Уже идентифицированные CNVs, ассоциированные с ШЗ, могут указывать на основные патогенные пути заболевания. Примечательно, что в регионе 15q13.3, который затрагивает ген *CHRNA7*, была найдена дупликация в образцах больных БА [Heinzen E.L. et al., 2010]. Что может указывать, на некоторую генетическую общность ШЗ и БА.

Что касается БА, работы по редким CNVs встречаются не так часто как по ШЗ, биполярному расстройству, аутизму и другим психозам. Но есть исследования, которые показали, что ШЗ и психоз при БА с поздним началом имеют некоторый общий генетический риск [Zheng X. et al., 2014]. Авторы искали CNVs, ассоциированные с психозом при БА в 7 регионах CNV, которые были ранее идентифицированы при аутизме и ШЗ [Hollingworth P. et al., 2012]. Была выявлена дупликация хромосомы 16p11.2, частота которой при БА (0,46%) была аналогична той, о которой сообщалось ранее при ШЗ (0,46%) [Hollingworth P. et al., 2012]. Эта дупликация 16p11.2 была связана с задержкой развития, умственной отсталостью, поведенческими проблемами, аутизмом, ШЗ и биполярным расстройством [McCarthy S.E. et al., 2009; Steinberg S. et al., 2014].

Эпигенетические исследования

Существует три основных категории эпигенетических модификаций: метилирование ДНК, посттрансляционные модификации гистонов и некодирующие РНК (нкРНК), которые включают микроРНК (miRNA), небольшие некодирующие РНК (sncRNA) и длинные некодирующие РНК (lncRNA) [Mehler M. F., 2008].

Метилирование ДНК является значимой формой эпигенетической регуляции, которая изменяется у пациентов с БА [Lord J., Cruchaga C., 2014]. Эпигеномные исследования выявили общие сайты метилирования, которые характерны при БА, в том числе в локусах *ABCA7* и *BIN1*, которые были идентифицированы в геномных исследованиях, а ассоциации были подтверждены путем измерения экспрессии РНК близлежащих генов, в том числе: *ANK1*, *CDH23*, *DP2A*, *RPL13*, *SERPINF1* и *SERPINF2* [De Jager P.L. et al., 2014]. Ген *ANK1* был идентифицирован в исследовании эпигеномных ассоциаций как ген, метилирование которого связано с дисрегуляцией коры при БА [Lunnon K. et al., 2014]. В 2015 году Yu L. с коллегами сообщил о роли метилирования ДНК в локусах генов *SORL1*, *ABCA7*, *HLA-DRB5*, *SLC24A4* и *BIN1* при БА [Yu L. et al., 2015].

Большая часть работ по характеристике эпигенома ШЗ была основана на измерении прямого метилирования ДНК с помощью бисульфитного секвенирования и аналогичных методов. В одном из таких исследований были идентифицированы области генома, которые демонстрировали дифференциальное метилирование ДНК [Montano C. et al., 2016]. На сегодняшний день исследования по метилированию ДНК у больных ШЗ сопоставлены с основными путями нейротрансмиттеров. В частности, промоторы генов рилина (*RELN*) и декарбоксилаза глутаминовой кислоты (*GAD1*), составляющих γ -аминомасляный ацидогенный путь, были гиперметилированы при ШЗ [Abdolmaleky H.M. et al., 2005; Huang H.S., Akbarian S., 2007], в то время как промотор гена катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*), который является компонент дофаминергического пути, был гипометилирован в тканях мозга в образцах больных ШЗ, исследованных посмертно [Abdolmaleky H.M. et al., 2006]. Carrard A. с коллегами в своей работе продемонстрировали гиперметилирование промотора гена серотонинового рецептора типа 1 (*HTR1A*) в образцах крови пациентов с ШЗ по сравнению с контрольной группой, что еще раз указало на вовлечение серотонинергического пути в развитие ШЗ [Carrard A. et al., 2011].

Ацетилирование гистонов дестабилизирует электростатическое сродство между гистонами и ДНК, облегчая доступ к хроматину, этим способствуя транскрипции. Этот эпигенетический процесс экспрессии генов имеет решающее значение для обучения и памяти. Фосфорилирование гистонов непосредственно наблюдалось в ткани головного мозга у пациентов с БА [Rao J.S. et al., 2012], а на животных моделях БА наблюдалось снижение ацетилирования гистонов из-за увеличения гистондеацетилазы 2 (*HDAC2*) [Gräff J. et al., 2012].

Посттрансляционные модификации гистоновых белков также оказывают существенное влияние на эпигенетическую регуляцию психических расстройств и ШЗ, в частности. В одном из таких исследований было отмечено увеличение активности гистондеацетилазы 1 (*HDAC1*) у пациентов с ШЗ, в том числе в префронтальной коре, гиппокампе и медиальной височной доле [Benes F.M. et al., 2007]. В соответствии с этим наблюдением, в другой работе сделали предположение, что избыточная экспрессия гена *HDAC1* у мышей связана с поведенческими отклонениями и дефицитом рабочей памяти [Jakovcevski M. et al., 2013]. Гистондеацетилаза 2 (*HDAC2*) также связана с риском развития ШЗ, ее влияние обусловлено регуляцией метаботропного рецептора глутамата (*GRM2*) [Kurita M. et al., 2012]. В исследовании образцов префронтальной коры головного мозга были обнаружены доказательства участия фактора транскрипции *MEF2C* (фактор, усиливающий миоциты 2С) в риске развития ШЗ [Mitchell A.C. et al., 2018].

МикроРНК (miRNAs) - это короткие некодирующие молекулы РНК длиной 19–23 нуклеотида, которые могут снижать трансляцию белка путем связывания с комплементарной последовательностью мРНК, то есть осуществляющие посттранскрипционную регуляцию экспрессии генов.

В частности, в головном мозге в нейронах наблюдается повышенная экспрессия miRNAs, где они играют ключевую роль во время дифференцировки нейронов, синаптогенезе и пластичности. Соответственно, становится все более очевидным, что miRNAs оказывают глубокое влияние на КФ, а при нарушении

функционирования эти некодирующие молекулы вовлекаются в этиологию ряда неврологических заболеваний и расстройств, включая БА, болезнь Паркинсона, амиотрофический латеральный склероз (ALS) и хорею Гентингтона [Fiore R. et al., 2011].

Первое профилирование miRNAs в головном мозге больных БА было выполнено в 2010 году. Работа показала, что уровни miRNA в теменной доле коры головного мозга у пациентов с БА могут положительно или отрицательно коррелировать с их таргетными уровнями мРНК, подчеркивая, этим сложность пути от гена к белковому продукту [Nunez-Iglesias J. et al., 2010]. В работах *in vitro* были обнаружены miRNAs (miR-20a, miR-19, miR-106a, miR-520c, miR-101) непосредственно регулирующие мРНК APP в клетках человека [Fan X. et al., 2010; Patel N. et al., 2008; Vilardo E. et al., 2010]. miRNAs также участвуют в регуляции альтернативного сплайсинга APP. Кроме того, было обнаружено, что аномальный сплайсинг APP связан с увеличением продукции A β [Smith P. et al., 2011].

Аномальная экспрессия и дисфункция miRNAs вовлечены в патофизиологию многих психических заболеваний, включая шизофрению. Так, Guo A. с коллегами в 2010 году подтвердили, что miR-195 участвует в сложной регуляторной сети, где затрагиваются сигнальные пути, связанные с риском развития ШЗ [Guo A. et al., 2010]. В другой работе было показано, что ген, кодирующий miR-346, был локализован на глутамат-ионотропном рецепторе дельта-типа субъединицы 1 (*GRID1*), а ген *GRID1* является геном восприимчивости к ШЗ [Zhu Y. et al., 2009]. MiR-30a-5p и miR-195 могут регулировать экспрессию генов нейротрофического фактора мозга (*BDNF*), поэтому предполагается, что miR-195 может участвовать в патогенезе ШЗ путем регуляции *BDNF* [Mellios N. et al., 2009].

Многие микроРНК специфически экспрессируются в тех или иных клетках и тканях, и уровни их экспрессии также связаны с патологическими или физиологическими процессами соответствующих клеток или тканей. Аномальная экспрессия miRNAs отражает патологическое состояние организма. Исследования

показали, что профили экспрессии некоторых микроРНК значительно различались между болезнью и нормой. Дифференциально экспрессируемые микроРНК в перспективе могут стать новыми точными биомаркерами для диагностики заболеваний. Эта проблема сейчас активно обсуждается в отношении ШЗ [He K. et al., 2018].

Эпигенетические механизмы играют значительную роль в заболеваниях человека, но исследование их участия в патологиях со стороны ЦНС было затруднено из-за сложности строения мозга вместе с его уникальной клеточной архитектурой и разнообразием. До недавнего времени ткани и клетки мозга были доступны только в качестве посмертных материалов после многих лет развития болезни. Современные системы *in vitro* индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК), генерируемых путем перепрограммирования соматических клеток от пациентов, обеспечивают ценные модели болезней, повторяющие ключевые патологические молекулярные события. При нейродегенеративных и психических заболеваниях, когда модели на животных не способны полностью воспроизвести ключевые патологические аспекты заболевания, перепрограммирование человеческих фибробластов в ИПСК стало широко используемым методом, позволяющим генерировать специфичные для пациента клетки в практически неограниченных количествах, впоследствии с выяснением механизмов заболевания [Некрасов Е.Д. и др., 2011; Russo F.V. et al., 2015; Hoffmann A. et al., 2018; Lee K.M. et al., 2020].

Исследования некогнитивных нервно-психических расстройств при болезни Альцгеймера

Существенный уклон при диагностике деменций в сторону когнитивной составляющей и незначительное внимание к другим ее составляющим — психотическим и поведенческим, является проблемой для целостного понимания этиологии и патогенеза деменций, в том числе и БА. Классическая оценка тяжести деменции в своей основе опирается на уровень снижения познавательной

деятельности и недостаток функциональных способностей. Наряду с этим нейropsychические симптомы, возникающие на разных стадиях болезни, представляют собой существенные факторы, как клинической картины, так и тяжести течения деменции [Ropacki S.A., Jeste D.V., 2005; Hersch E., Falzgraf S., 2007; Emanuel J. et al., 2011; Murray P.S. et al., 2014].

В настоящее время различные психотические и поведенческие расстройства, часто сопровождающие деменцию, получили название некогнитивные нервнопсихические расстройства (ННПР) [Селезнева Н.Д., Колыхалов И.В., 2001; Вознесенская Т. Г. и др., 2010]. Так, к поведенческим расстройствам относят физическую агрессию, крики, беспокойство, блуждания, возбуждение и т.п. Психические симптомы проявляются в виде тревоги, галлюцинаций, депрессии, бредовых расстройств [Колыхалов И.В., 2015]. Кроме этого, проявление того или иного ННПР зависит от стадии деменции. Так, на ранних стадиях БА наиболее часто наблюдаются апатия, депрессия, тревога, нарушения сна, эмоциональная лабильность. Прогрессирование БА сопровождается доминированием психотических расстройств, таких как ажитация, бредовые идеи, агрессия, галлюцинации. Появление этих расстройств является прогностическим параметром более быстрого развития болезни.

Когнитивный дефицит у больных БА, особенно нарушение исполнительных лобных функций, коррелирует с ННПР [Wilkoosz P.A. et al., 2006]. Кроме того, множественные ННПР являются характерным клиническим признаком БА, их развитие связано с основным патологическим процессом, и не является вторичной психологической реакцией на когнитивный дефицит и/или социальную дезадаптацию [Медведева А.В., 2010].

Почти у половины пациентов с БА позднего начала развиваются психотические симптомы в течение болезни [Murray P.S. et al., 2014], у одного из трех пациентов развивается бред, а у каждого шестого - галлюцинации [Ropacki S.A., Jeste D.V., 2005].

Было высказано предположение, что психические (ШЗ, аутизм, биполярное расстройство) и нейродегенеративные расстройства (БА, деменции) могут иметь некоторые общие гены, участвующие в развитии заболеваний (*CHRNA7*, *COMT*, *NRG1*), которые могут быть вовлечены в развитие ННПР при различных нейродегенеративных процессах [DeMichele-Sweet M.A., Sweet R.A., 2010].

Было проведено полногеномное ассоциативное исследование БА с ННПР [Hollingworth P. et al., 2012], и хотя ни один из маркеров не продемонстрировал общегеномного уровня значимости, тем не менее, была обнаружена тенденция к ассоциации с группой из одиннадцати генетических вариантов в генах *NOTCH4*, *ZNF804A*, *TCF4*, *NRGN*, *ANK3*, *CACNA1C*, *PBRM1*, которые были идентифицированы в других GWAS шизофрении и биполярного расстройства [Ferreira M.A. et al., 2008; O'Donovan M.C. et al., 2008; Stefansson H. et al., 2009; McMahon F.J. et al., 2010; Cichon S. et al., 2011].

Интересно, что у семи маркеров из одиннадцати аллели риска развития БА с ННПР были альтернативными по отношению к аллелям риска, полученными в исследованиях больных с психическими расстройствами [Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, et al., 2013; Smoller J.W. et al., 2013]. Обратный характер связи между показателями риска развития ШЗ и БА может быть результатом нескольких возможных генетических механизмов.

Во-первых, маркер может влиять на экспрессию гена, оказывающего воздействие во время раннего нервно-психического развития, увеличивая тем самым риск развития ШЗ, но когда такое же изменение экспрессии гена происходит в тканях головного мозга с активным нейродегенеративным процессом при БА, этот маркер может выполнять защитную функцию. Так, межгенный маркер rs75968099 является геномным локусом количественного изменения профиля экспрессии гена *LRRFIP2* (eQTL), регулирующего передачу сигналов Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) в ответ на воспалительные стимулы. Передача сигналов Toll-подобного рецептора 4 помогает активировать микроглию для удаления на ранних стадиях заболевания токсичного β амилоида из тканей

головного мозга пациентов с БА [Gambuzza M.E. et al., 2014], тогда как активация микроглии в процессе развития молодого организма может способствовать избыточной элиминации синапсов, увеличивая риск развития ШЗ [Sekar A. et al., 2016].

Другой вариант генетического механизма, объясняющего связь между показателями риска развития ШЗ и БА, может быть связан с отличиями в регуляции экспрессии одних и тех же генов в разные возрастные периоды, например, во время раннего развития нервной системы или в зрелом возрасте. Такой эффект был описан для маркера rs7085104 ближайшего upstream-региона гена *AS3MT*. Этот ген находится в хромосомном регионе 10q24.32-q24.33 и является одним из выявленных локусов риска ШЗ с помощью GWAS [Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study Consortium, 2011; Ripke S. et al., 2013; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014]. Измерение профиля экспрессии мРНК гена *AS3MT* на различных стадиях развития головного мозга у здоровых субъектов показал, что уровень экспрессии заметно выше у пренатальных образцов по сравнению с взрослыми [Li M. et al., 2016]. Кроме этих вариантов, существуют и другие пересекающиеся генетические механизмы, которые могут способствовать риску развития и ШЗ, и БА.

Среди общих биологических путей, идентифицированных благодаря ассоциациям маркеров с ШЗ и БА, можно выделить эндосомальный транспорт, аутофагию и передачу сигналов по кальциевым каналам.

Так, были идентифицированы интронные варианты rs2007044 и rs2239063, локализованные в гене *CACNA1C*, продукт которого является $\alpha 1C$ -субъединицей потенциал-зависимого кальциевого канала L-типа. Эти маркеры показали идентичные ассоциации по аллелям риска как для ШЗ, так и для БА [DeMichele-Sweet M.A.A. et al., 2018]. Хотя генетический механизм, лежащий в основе этих ассоциаций, остается предметом изучения [Eckart N. et al., 2016], данные указывают на то, что ШЗ связана с пониженной потенциал-зависимой функцией кальциевого канала [Purcell S.M. et al., 2014; Andrade A. et al., 2016; Macdonald

M.L. et al., 2017]. Как снижение потенциал-зависимой функции кальциевого канала может еще больше увеличивать риск БА непонятно, однако, нарушение внутриклеточного гомеостаза Ca^{2+} наблюдается при БА и может способствовать синаптической дисфункции и когнитивным нарушениям [Briggs C.A. et al., 2017].

Кроме того, в патологический процесс развития БА вовлечена аутофагия. Этот процесс сохраняет баланс между синтезом, деградацией и рециркуляцией клеточных компонентов, и поэтому он необходим для выживания и функционирования нейронов. Изменения в аутофагии происходит уже на ранней стадии заболевания, а ее дисфункция играет важную роль в прогрессе БА. Исследования показали, что аномальный процессинг или модификация белка APP и белка тау могут нарушать пути аутофагии и работы лизосом, что способствует образованию белка А β при БА [Li L. et al., 2010; Li Q. et al., 2017; Gorantla NV, Chinnathambi S., 2020]. Для ШЗ также предполагается прямая связь с процессом аутофагии. Было показано, что уровни мРНК белка Беклин-1, который играет центральную роль в аутофагии, были снижены на 40% в посмертных образцах гиппокампа пациентов с ШЗ по сравнению с контрольной группой [Merenlender-Wagner A. et al., 2015]. Эти наблюдения были подтверждены в другом исследовании, где в гиппокампе мышей с ШЗ были обнаружены пониженные уровни мРНК белка Беклин-1 и белка LC3-II (микротубулин-связанный белок легкой цепи 3), который является основным маркером аутофагии [Yuan Y. et al., 2015]. Более того, было продемонстрировано, что нарушение экспрессии гена белка ADNP (зависимый от активности нейропротекторный белок) при ШЗ негативно влияет на аутофагическую активность [Bar-Yosef T. et al., 2019]. Этот белок необходим для формирования, развития, нейропротекции и пластичности мозга, а также он напрямую взаимодействует с белком LC3-II, подтверждая его роль в аутофагии.

Все эти данные могут свидетельствовать, что дисфункция аутофагии является общей для таких расстройств как БА и ШЗ, хотя основные нейробиологические процессы и отличаются.

В целом уже накоплены данные, обеспечивающие доказательства существования общей генетической компоненты между риском развития нейродегенеративных и психических заболеваний. Хотя и есть обратное мнение, что такой общности нет [Brainstorm Consortium, et al., 2018].

В результате многолетних исследований генетической компоненты предрасположенности к ШЗ и БА были идентифицированы важные полиморфные локусы, показавшие ассоциацию с этими заболеваниями. Полногеномные ассоциативные исследования оказались мощным инструментом для обнаружения таких маркеров. Появление высокопроизводительного секвенирования следующего поколения, такого как полногеномное или полноэкзомное секвенирование для выявления вариаций в генах человека, создало беспрецедентные возможности в области генетики человека для обнаружения генетических факторов, которые влияют на риск заболевания.

Публикация обширного каталога распространенных вариантов ДНК человека [International HapMap Consortium, 2005], разработка сложных аналитических инструментов для данных, доступность высокопроизводительных методов геномного анализа, расширение обмена генетическими материалами между исследовательскими группами и широкое международное сотрудничество значительно облегчили поиск связи между конкретными вариациями определенных генов и риском развития ШЗ и БА. Эти результаты имеют важное значение не только для нашего понимания генетической архитектуры расстройств, но и для потенциального применения персонифицированной медицины, а также, для улучшения классификации заболеваний и терапевтических подходов к лечению. Несмотря на достижения мировой науки до сих пор не существует не только единой концепции этиологии и патогенеза ШЗ, но и представлений, которые бы разделяли все психиатрические школы, много вопросов остается и с этиологией и патогенезом БА.

Привлекают внимание работы, которые предполагают, что различные психические и нейродегенеративные расстройства имеют общую генетическую

составляющую, влияющую на одни и те же биологические механизмы развития того или иного патологического процесса.

Однако утверждать, что на сегодняшний день есть полное понимание наследственной компоненты БА и ШЗ рано. Имеется ряд направлений в области изучения генетики МФЗ с нарушениями КФ, нуждающиеся в пристальном внимании.

Прежде всего, интересным является вопрос об общности фенотипических проявлений в характере заболеваний, которые приводят к нарушениям КФ. Имеющиеся исследования по общности наследственной компоненты таких заболеваний не многочисленны и противоречивы.

Кроме того, очевидно, что наблюдается недостаток в исследованиях межгенных и белок-белковых взаимодействий с привлечением различных баз данных. Технические сложности в используемых подходах анализа комплексных молекулярных данных постепенно отступают, поскольку все больше и больше разрабатывается статистических инструментов для решения тех или иных задач генетики.

Помимо этого, перспективным выглядит изучение вариабельности генов таких заболеваний как ШЗ и БА у представителей разных этнических групп. Это направление исследований слабо представлено экспериментальными данными. Хотя очевидно, что наследственная компонента подверженности МФЗ во многом зависит от популяционных и этнических составляющих. Каждая популяция или этническая группа отличается генетическим паттерном частот аллелей в результате своего эволюционного происхождения. Частоты аллелей приобретают свою специфичность в разных популяциях в процессе этногенеза. Вероятно, это лежит в основе дифференциальной восприимчивости к распространенным МФЗ, таким как болезнь Альцгеймера и шизофрения. Характерные сочетания аллелей генов, формирующих предрасположенность к МФЗ, являются исключительными для каждой популяции.

Еще одно направление в изучении наследственной компоненты БА и ШЗ требует пристального внимания. Оно связано с новым эволюционным подходом к изучению распространенности и механизмов заболеваний. Теперь болезнь понимается как итог конфликта между отбором генетических вариантов, который произошел в прошлом, и требованиями сегодняшнего дня [Пузырев В.П., Кучер А.Н., 2011]. С этой точки зрения было проанализировано некоторое количество болезней человека: сахарный диабет, астма, миопия, гипертензия. Но особый интерес вызывают заболевания с фенотипами, связанными с нарушениями когнитивных функций, такие как шизофрения, болезнь Альцгеймера, биполярное расстройство, аутизм и другие. Для характеристики адаптивной эволюции в современных популяциях человека необходима информация о локусах генома, которые были под действием положительного отбора. Работы, исследующие материал под таким углом зрения единичны и не рассматривают этносы Северной Евразии.

Наконец, постепенно приходит понимание необходимости применения системного подхода в исследованиях наследственных основ заболеваний, нарушающих КФ человека. Независимо от того, какие из существующих ныне и вновь возникших направлений окажутся решающими на пути познания природы МФЗ, в том числе и заболеваний с нарушениями КФ, очевидно, что общая концепция возникает при сочетании мультидисциплинарных подходов к рассматриваемой проблеме.

На решение этих задач направлено данное диссертационное исследование.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведенное исследование включало несколько аспектов: оценка генетической значимости выбранных полиморфных вариантов генов в отношении ШЗ и БА, а также анализ распространенности этих маркеров в 16 популяциях Северной Евразии. В соответствии с этим, для первой части работы были сформированы выборки неродственных больных БА и контроля (г. Томск), а также неродственных больных ШЗ и контроля (г. Томск, г. Чита, г. Кемерово) и неродственных больных ШЗ и контроля (Казахстан, г. Алматы). Во вторую часть работы были включены 16 популяционных выборок неродственных индивидов: русские, удмурты, узбеки, алтайцы, буряты, казахи, кеты, киргизы северные и южные, тувинцы, хакасы, ханты, якуты, чукчи, коряки и нивхи.

2.1. Общая характеристика изученных групп

Выборки, обследуемые методом случай-контроль

Группа больных с БА состояла из 190 неродственных пациентов (45% мужчины, 55% женщины), собранных на кафедре неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск) с диагнозом Болезнь Альцгеймера с поздним началом (код G30.1 по Международной классификации болезней МКБ-10). Средний возраст больных составил $72,15 \pm 6,87$ лет. Диагноз устанавливали врачи-неврологи в соответствии с критериями МКБ-10, NIA (National Institute on Aging) и NINCDS/ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Diseases/Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association). Все больные прошли стандартные нейропсихологические исследования, для исключения других причин деменции и подтверждения диагноза использовался метод магнитно-резонансной томографии

головного мозга, где при нейровизуализации наблюдалась атрофия коры в области гиппокампа.

Контрольную группу составили 380 пожилых людей (47% мужчины, 53% женщины), здоровых в отношении нейродегенеративных и психических заболеваний с нормальными показателями когнитивного статуса (средний возраст – $71,81 \pm 5,70$ лет). У всех лиц, вошедших в эту группу, была проведена оценка когнитивного статуса с помощью батареи нейрокогнитивных тестов. Оценка когнитивного статуса у пожилых людей включала четыре основных нейропсихологических инструмента: 1) Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA); 2) отсроченное воспроизведение списка слов Консорциума по созданию регистра болезни Альцгеймера (CERAD WLM); 3) тест следования по маршруту часть В (Trails B); 4) Скрининговый опросник оценки когнитивных функций (ADCSMCFSI). MoCA является основным глобальным скрининговым инструментом оценки КФ, разработанным специально для диагностики умеренных когнитивных нарушений (УКН) по причине болезни Альцгеймера. Этот инструмент имеет более высокую степень чувствительности (90%) и специфичности (100%) в отношении обнаружения умеренных когнитивных нарушений, чем широко используемый тест MMSE (Mini Mental State Examination). Результат теста варьирует от 0 до 30 баллов; более высокий балл указывает на лучшие показатели состояния КФ. В контрольную группу вошли пожилые люди с баллом MoCA 23 и выше. MoCA был разработан как англоязычный инструмент, который был в дальнейшем переведен и используется на многих языках, включая русский [The Montreal Cognitive Assessment (MoCA), 2020]. Материал для контрольной группы был собран на базе Центра клинических исследований Неббиоло (г. Томск).

Группа больных с ШЗ состояла из 389 русских и 102 казахских больных. Контрольная группа представлена 674 русскими (средний возраст $32,13 \pm 7,25$ лет) и 190 казахскими индивидами (средний возраст $31,33 \pm 8,63$ лет), соответственно.

Группа больных ШЗ русских (57% мужчины, 43% женщины) была представлена пациентами НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (г. Томск), собранными в трех сибирских городах (Томск - 114, Чита - 101, Кемерово - 174). Средний возраст пациентов составил $38,90 \pm 4,12$ лет. Критериями включения в группу больных были клинический диагноз шизофрении в соответствии с МКБ-10 (F20), возраст от 18 до 56 лет и принадлежность к русской популяции. Критерии исключения были связаны с популяционной принадлежностью индивида к какой-либо другой популяции, кроме русской, а также наличие органических заболеваний мозга (например, эпилепсия, болезнь Паркинсона).

В контрольную группу были включены индивиды русского происхождения из популяций г. Томска, г. Кемерово и г. Читы, не имеющие в анамнезе психических заболеваний (52% мужчины, 48% женщины). Общая численность контрольной группы – 674 человека (Томск – 285, Кемерово – 216, Чита – 173). Средний возраст – $32,13 \pm 7,25$ лет.

В исследование было включено 102 больных ШЗ подростка казахской национальности из г. Алматы с диагнозом Шизофрения (54% юноши, 46% девушки). За основу формирования группы пробандов были взяты возраст начала инициальных проявлений и возраст дебюта шизофрении в детском и подростковом возрасте. Средний возраст в группе больных составил $16,63 \pm 7,69$ лет. Диагностические критерии соответствовали коду F20 МКБ-10 (Шизофрения). Группа больных ШЗ была набрана из пациентов Республиканского научно-практического центра психиатрии, психотерапии и наркологии МЗ Республики Казахстан (г. Алматы) и в Алматинского городского центра психического здоровья (г. Алматы).

Контрольная группа состояла из 190 индивидов казахской этнической принадлежности (60% мужчины, 40% женщины), не имеющих в анамнезе психоневрологических заболеваний. Средний возраст в группе контроля составил $31,33 \pm 8,63$ лет. Более старшая возрастная группа была выбрана с целью

исключения попадания в нее больных, у которых болезнь еще не проявилась или не была вовремя диагностирована. В таблицах ниже представлена краткая характеристика выборок, включенных в исследование.

Все участники исследования или их законные представители дали информированное согласие на проведение молекулярно-генетических исследований.

Таблица 3 - Характеристика обследуемых выборок (БА – Контроль, русские)

Выборка	Общее количество	Женщины (%)	Мужчины (%)
Контроль	380	53	47
Больные БА	190	55	45

Таблица 4 - Характеристика обследуемых выборок (ШЗ, Русские)

Выборка	Общее количество	Женщины (%)	Мужчины (%)
Томск	114	47	53
Кемерово	174	31	69
Чита	101	52	48
Всего	389	43	57

Таблица 5 - Характеристика обследуемых выборок (Контроль, Русские)

Выборка	Общее количество	Женщины (%)	Мужчины (%)
Томск	285	51	49
Кемерово	216	36	64
Чита	173	57	43
Всего	674	48	52

Таблица 6 - Характеристика обследуемых выборок (ШЗ, Контроль, Казахи)

Выборка	Общее количество	Женщины (%)	Мужчины (%)
Контроль	190	40	60
Больные ШЗ	102	46	54

Популяционные выборки

Исследованы выборки шестнадцати популяций, представляющие разные этно-территориальные группы населения России и Средней Азии.

Для характеристики генетического разнообразия популяций Северной Евразии по исследованным маркерам обследованы этно-территориальные группы населения, представленные этническими выборками из 16 популяций: русские, удмурты, ханты, хакасы, киргизы северные и южные, якуты, буряты, нивхи, чукчи, казахи, узбеки, алтайцы, якуты и тувинцы. На рисунке 1 отмечена локализация исследуемых этнических выборок.



Рисунок 1 - Локализация исследуемых этнических выборок.

Вошедшие в настоящее исследование этнические группы относятся к трем расовым типам - европеоидному, уральскому и монголоидному (таблица 7). Суммарный объем выборки составил 1508 неродственных индивидов с отсутствием метисации более чем в трех поколениях. Этническая принадлежность и родословная каждого индивида была установлена на основании индивидуального анкетирования.

Таблица 7 - Характеристика обследуемых популяционных выборок

№	Популяция (объем выборки)	Локализация	Языковая принадлежность (Семья/группа)	Антропологический тип
Европеоидный расовый тип				
1	Русские (216)	Кемеровская обл., г. Кемерово	Индоевропейская / Славянская	Восточноевропейский
2	Удмурты (95)	Республика Удмуртия, пос. Балезино	Уральско- юкагирская / Финно-угорская	Сублапоноидный
3	Узбеки (42)	Республика Узбекистан, г. Джалал-Абад	Алтайская / Тюркская	Памироиранский
Монголоидный расовый тип				
4	Алтайцы (95)	Республика Горный Алтай, с. Бешпельтир,	Алтайская / Тюркская	Центральноазиатский
5	Буряты (93)	Республика Бурятия, пгт. Агинское	Алтайская / Монгольская	Центральноазиатский
6	Казахи (190)	Республика Казахстан	Алтайская / Тюркская	Южносибирский
7	Кеты (46)	Красноярский край, п. Келлог	Енисейская	Енисейский
8	Киргизы северные (48)	Республика Кыргызстан, (г. Бишкек)	Алтайская / Тюркская	Южносибирский
9	Киргизы южные (47)	Республика Кыргызстан, (г. Ош)	Алтайская / Тюркская	Южносибирский
10	Тувинцы (92)	Республика Тыва, г. Кызыл	Алтайская / Тюркская	Центральноазиатский
11	Хакасы (93)	Республика Хакасия, Аскизский р-н	Алтайская / Тюркская	Южносибирский

Продолжение таблицы 7

№	Популяция (объем выборки)	Локализация	Языковая принадлежность (Семья/группа)	Антропологический тип
12	Ханты (94)	Ханты-мансийский автономный округ, с. Казым, д. Русскинская	Уральская/ Финно-угорская	Уральская
13	Якуты (93)	Республика Саха Чериктей	Алтайская/Тюркская я	Центральноазиатский
14	Чукчи (95)	Чукотский автономный округ	Палеоазиатская	Арктический
15	Коряки (89)	Камчатский край	Чукотско- камчатская	Арктический
16	Нивхи (80)	Охинский р-н, Сахалинская обл.	Палеоазиатская/ нивхская	Монголоидный / сахалиноамурский

Проведение исследования одобрено Комитетом по биомедицинской этике НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ. Исследования проведены на базе Центра коллективного пользования научно-исследовательским оборудованием и экспериментальным биологическим материалом «Медицинская геномика» с использованием ресурсов биологической коллекции «Биобанк населения Северной Евразии» (НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ, г. Томск).

2.2. Характеристика SNP маркеров

Отбор SNP-маркеров проводился в два этапа. На первом этапе были отобраны 93 маркера, ассоциированных с ШЗ, БА и когнитивными ЭФ этих заболеваний по данным опубликованных полногеномных ассоциативных исследований [Seshadri S. et al., 2007; Shi Y. et al., 2011; Kirov G. et al., 2008; Ripke S. et al., 2011; Loo S.K. et al., 2012; Aberg K.A. et al., 2013; Stefansson H. et al., 2009; Borghlum A.D. et al., 2013; Hu X. et al., 2011; O'Donovan M.C. et al., 2008; Kamboh M.I. et al., 2012; Naj A.C. et al., 2011; Yue W.H. et al., 2011; Shi Y. et al., 2011; Sullivan P.F. et al., 2008; Purcell S.M. et al., 2009; Bergen S.E. et al., 2012; Need A.C.

et al., 2009; Cirulli E.T. et al., 2010; Bertram L. et al., 2008; Athanasiu L. et al., 2010; Cummings A.C. et al., 2012; Shifman S. et al., 2008; Moreno-Grau S. et al., 2019].

Маркеры были выбраны на основании следующих критериев:

- высокодостоверная ассоциация с фенотипом, полученная в GWAS ($p \leq 5 \times 10^{-7}$);
- тип маркера – однонуклеотидный полиморфизм (SNP);
- частота редкого аллеля $>5\%$ хотя бы в одной популяции HarMap.

На втором этапе была проведена разработка протокола генотипирования маркеров с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии. Этот этап подробно описан в разделе **3.1. Разработка протокола мультиплексного генотипирования генетических маркеров, ассоциированных с шизофренией и болезнью Альцгеймера по данным полногеномных исследований.** В результате был сформирован мультиплекс, состоящий из 30 SNP-маркеров для генотипирования с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии и для 15 SNP-маркеров были подобраны условия генотипирования с помощью ПЦР в реальном времени.

Большинство исследованных SNP-маркеров локализованы в некодирующих белки регионах 23 различных генов (68,18%), другие расположены в межгенных регионах (18,18%) или кодирующей части генов (13,64%). Подробная характеристика представлена в приложении (таблица 1).

2.3. Методы исследования

2.3.1. ПЦР в реальном времени

Пятнадцать SNP-маркеров генотипировали методом ПЦР в режиме реального времени (Real-Time PCR) с использованием TaqMan-зондов от Applied Biosystems. Последовательности праймеров приведены в приложении (таблица 2).

ПЦР в реальном времени проводили в объеме 15 мкл в 96-луночных планшетах с использованием амплификатора Bio-Rad CFX96 Real-Time system (Bio-Rad, США). Реакционная смесь содержала следующие компоненты: ДНК (20 нг), смесь для амплификации TaqMan® Genotyping Master Mix от Applied

Biosystems (6,25 мкл), 0.08 мкл TaqMan-зонда от Applied Biosystems, деионизованная вода (4,67мкл). Определение генотипов осуществляли согласно кривым накопления флуоресцентного сигнала (рисунок 2).

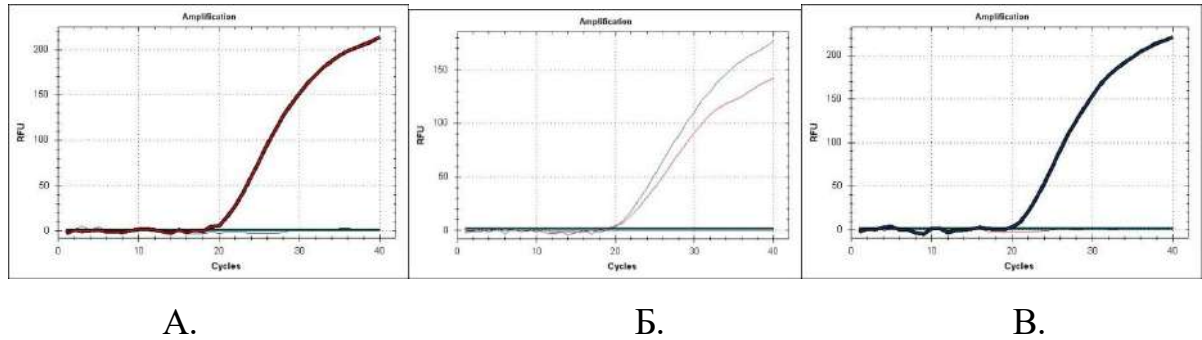


Рисунок 2 – Пример генотипирования rs2616984 гена *CSMD1*. Примечание - Представлены кривые накопления флуоресцентного сигнала для генотипа AA (А), для генотипа AG (Б), для генотипа GG (В).

2.3.2. Масс-спектрометрия MALDI-TOF

Метод матрично-активированной лазерной десорбции / ионизации (MALDI, matrix assisted laser desorption/ionisation) заключается в измерении отношения массы заряженных частиц вещества к их заряду и позволяет ионизировать крупные биомолекулы без их деградации. В методе MALDI коротким мощным импульсом лазерный луч вырывает ионы с поверхности мишени, на которую нанесен образец со специально подобранной матрицей. Молекулы подложки-матрицы испаряются, ионизируются и увлекают исследуемые биоорганические молекулы, передавая им электрический заряд для дальнейшего их разгона в электрическом поле. Принцип TOF-MS (Time Of Flight Mass-Spectrometry) основан на фиксации разницы времени достижения сенсора ионов с разной массой.

В основе мультиплексного генотипирования SNP-маркеров с помощью технологии MALDI-TOF масс-спектрометрии лежит анализ отличий масс продуктов амплификации альтернативных аллелей SNP-маркеров. Данная

методика позволяет анализировать более 30-ти полиморфных маркеров у 95 индивидов за одну реакцию.

Процесс генотипирования SNP-маркеров на масс-спектрометре Mass ARRAY System состоит из нескольких этапов:

1. Подготовка образцов ДНК;
2. Мультиплексная ПЦР;
3. Перенос продуктов iPLEX реакции на Spectro Chip;
4. Анализ полученных данных.

Для исследования использовались образцы ДНК, выделенной из лейкоцитов венозной крови человека методом фенольно-хлороформной экстракции (Mathew S.G., 1985) с рабочей концентрацией 5-10 нг/мкл и не содержащие примеси. Концентрацию и чистоту образцов оценивали на спектрофотометре NanoDrop 1000. В работу были включены образцы, показавшие отношение значений A260/A280 приблизительно равным 1,8.

Аmplification включала три последовательных этапа: мультиплексная ПЦР, SAP-реакция, iPLEX Gold реакция. На рисунке 3 представлены этапы мультиплексного генотипирования набора SNP-маркеров с помощью метода MALDI-TOF масс-спектрометрии. Все этапы амплификации проводили в 96-луночных плашках без юбки с использованием ПЦР-пленки.

Подбор праймеров осуществляли с помощью программного обеспечения Assay Design Suite v2.0 (<https://www.agencx.com>), последовательности праймеров приведены в приложении (таблица 3).

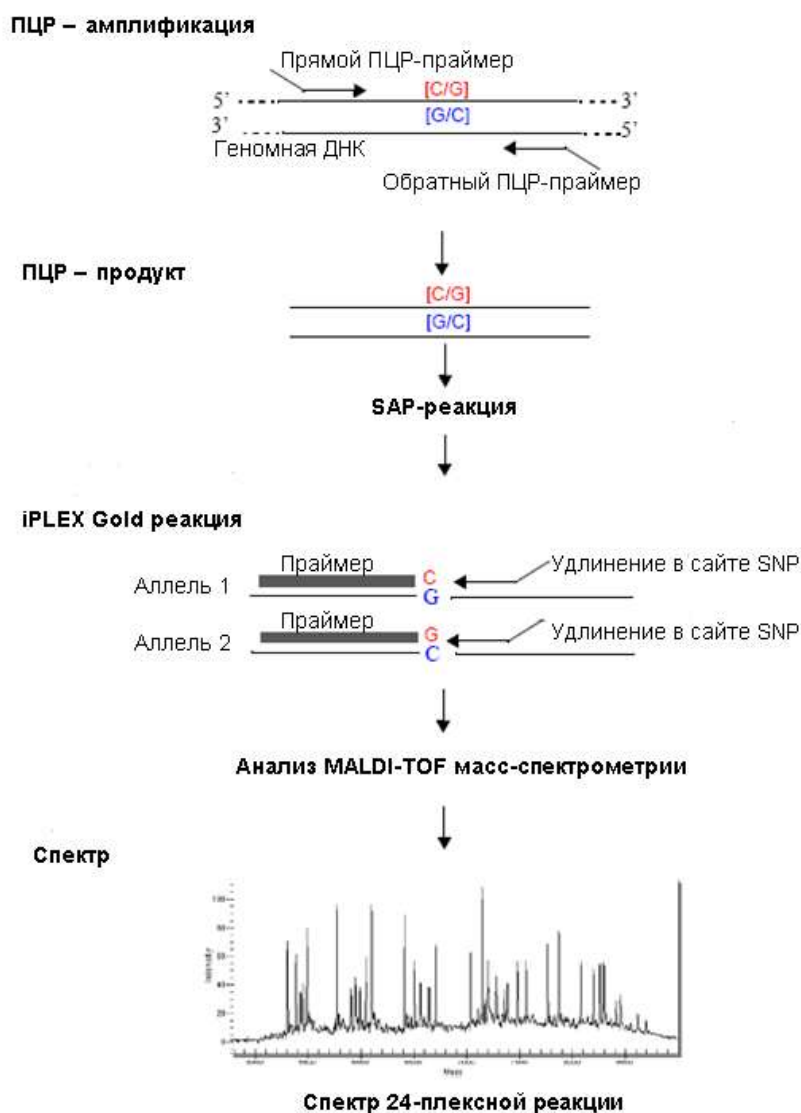


Рисунок 3 - Основные этапы проведения мультиплексной ПЦР для генотипирования набора SNP-маркеров с помощью технологии MALDI-TOF масс-спектрометрии.

Мультиплексная ПЦР

Целью данного этапа является накопление фрагментов геномной ДНК, которые содержат исследуемые SNP-маркеры. Состав ПЦР смеси представлен в таблице 8. По составу смесей и программам для всех этапов мультиплексной ПЦР, включая SAP-реакцию и iPLEX Gold реакцию, ориентировались на протоколы руководства iPLEX® Gold Application Guide (2009). Программа амплификации для мультиплексной ПЦР представлена на рисунке 4.

Таблица 8 - Состав смеси для мультиплексной ПЦР (iPLEX® GoldApplication Guide, 2009)

№	Реактивы	Концентрация в 5µl	Объем реагента
1	Вода деионизованная		1,8
2	10x PCRбуфер с 20mMMgCl ₂	1x (20mM MgCl ₂)	0,5
3	MgCl ₂ , 25mM	2mM	0,4
4	dNTPMix, 25 mM	500 µM	0,1
5	Смесь праймеров, 0,5 uM	0,1 µM	1,0
6	PCR фермент, 5U/µl	1 U/rxn	0,2
7	ДНК, 10 ng/µl	10 ng/rxn	1,0

1. 95°C в течение 2 минут
 2. 45 Циклов:
 95°C в течение 30 секунд
 56°C в течение 30 секунд
 72°C в течение 60 секунд
 3. 72°C в течение 5 минут
 4. 4°C ∞

Рисунок 4 - Программа амплификации для мультиплексной ПЦР.

SAP-реакция

SAP-реакция позволяет удалить из продуктов амплификации оставшиеся дезоксинуклеотидтрифосфаты (dNTPs) с помощью дефосфорилирования их щелочной фосфатазой креветок (Agapa, США). Эта реакция проходит в 96-луночном планшете после мультиплексной ПЦР. В продукты амплификации, полученные на 1-этапе, добавляли 2 мкл SAP-смеси (Таблица 9). Далее планшет заклеивали ПЦР-пленкой и центрифугировали. Процесс инкубации образцов проходил с использованием стандартных амплификаторов при условиях указанных на рисунке 5.

Таблица 9 – Состав смеси для SAP реакции (iPLEX® Gold Application Guide, 2009)

№	Реактив	Окончательная концентрация в 7 мкл объема (PCR + SAP)	Объем реагента в 2мкл SAP смеси (мкл)
1	Вода деионизованная		1,53
2	SAP буфер	0,243х	0,17
3	SAP фермент (1,7U/ul)	0,5U	0,30
	Полный объем		2

37° C	40 мин
85° C	5 мин
4° C	∞

Рисунок 5 - Программа инкубации для SAP-реакции.

iPLEX Gold реакция

Заключительным этапом амплификации является iPLEX Gold реакция, во время которой происходит удлинение дополнительных (продолжающих) праймеров. На выходе образуется смесь коротких ПЦР-продуктов, равных аллелям, представленным в мультиплексе SNP-маркерам. Важно отметить, что требуются различные концентрации продолжающих праймеров в реакционной смеси, что связано сосуществованием обратной связи между детектируемой интенсивностью и массой аналита в методе MALDI-TOF масс-спектрометрии: праймеры с легкой молекулярной массой должны быть меньшей концентрации, чем более тяжелые.

В настоящей работе в соответствии со своей молекулярной массой продолжающие праймеры были разделены на четыре группы от минимальной

до максимальной массы. Схема подготовки смеси пролонгирующих праймеров (общим объемом 500 мкл) представлена в приложении (таблица 4).

В каждую лунку плашки после SAP-реакции добавили 2 мкл iPLEX смеси (общий объем в лунке стал равным 9 мкл). Заклеивали пленкой плашку с образцами, а затем центрифугировали, и помещали плашку в амплификатор. Состав смеси для проведения реакции представлен в таблице 10. Программа амплификации представлена на рисунке 6.

Таблица 10 – Состав смеси для iPLEX реакции (iPLEX® GoldApplicationGuide, 2009)

№	Реактив	Окончательная концентрация в 9 мкл объема	Объем реагента в 2 мкл смеси [мкл]
1	Вода деионизованная	N/A	0,619
2	iPLEX буфер	0,222x	0,200
3	iPLEX Termination mix	1x	0,200
4	Смесь праймеров	0,84/1,04/1,57мкМ	0,940
5	iPLEX фермент	1x	0,041
	Полный объем [мкл]	n/a	2,000

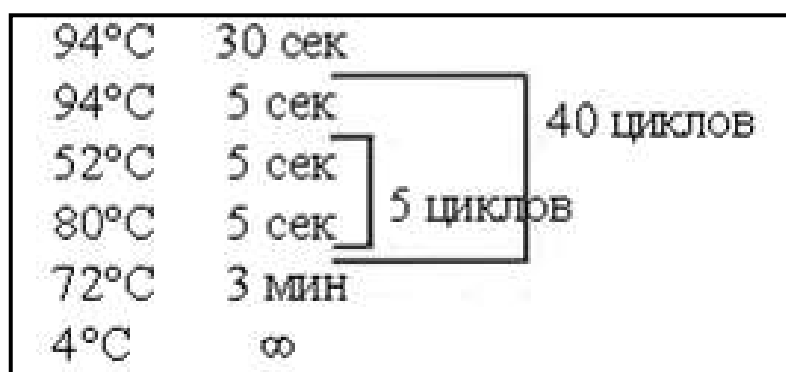


Рисунок 6 - Программа амплификации iPLEX реакции

Прежде чем перейти к следующему этапу генотипирования SNP-маркеров на масс-спектрометре MassARRAY System, а именно переносу продуктов iPLEX

реакции на SpectroChip, мы проводили очистку ПЦР-продуктов iPLEX реакции. Эта процедура важна для оптимизации масс-спектрометрического анализа конечных продуктов реакции и проводится с использованием катионной смолы Spectro CLEAN (Agena, США), необходимой для удаления ионов Na, K, и Mg² из раствора ПЦР-продуктов iPLEX реакции, приводящих к высокому фоновому шуму в масс-спектрах.

Следующая часть протокола включает в себя перенос обессоленных продуктов iPLEX реакции на Spectro Chip (Agena, США). Spectro Chip представляет собой 96-луночный мини-планшет с нанесенной в лунки MALDI-матрицей для ионизации. Перенос образцов из ПЦР-планшетов на Spectro Chip осуществляли в автоматическом режиме на рабочей станции Nanodispenser RS1000 производства компании Sequenom. Небольшой объем (8-12 мкл) реакционной смеси наносили на матричные лунки на Spectro Chip с помощью 6 микро игл нанодиспенсера.

Полученные амплификаты генотипировали на генетическом анализаторе MassARRAY Analyzer 4 фирмы Agena Bioscience (США). Spectro Chip с нанесенным аналитом помещали в рабочую камеру масс-спектрометра MassARRAY Analyzer 4 (США), где происходит последовательная ионизация образца в каждой из лунок чипа и разделение ионизированных частиц по массе.

Заключительным шагом после окончания процесса ионизации проводили анализ полученных данных с помощью программного обеспечения Mass ARRAY TYPER 4.0 (Agena, США). Это программное обеспечение позволяет визуализировать результаты всех анализируемых SNP-маркеров во всех образцах одновременно или сосредоточиться на анализе масс-спектра одной пробы с более подробным рассмотрением (Рисунки 7 и 8). Анализ фрагментов в образцах можно проводить автоматически, с использованием автоанализа или вручную.

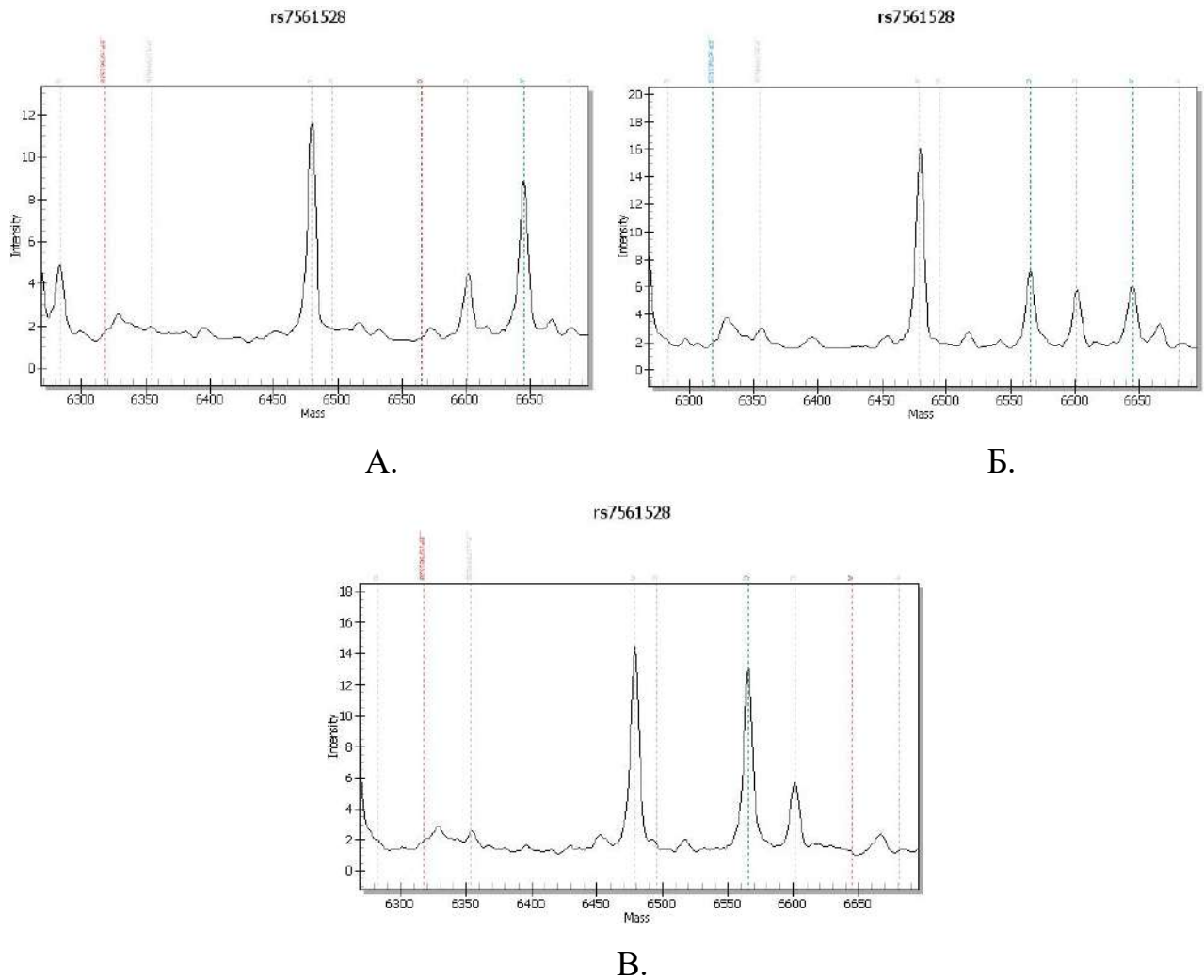


Рисунок 7 - Анализ пиков масс-спектра по rs7561528 гена *LOC105373605* для трех образцов. Примечание - На рисунке А. представлен гомозиготный генотип AA, на рисунке Б. - гетерозиготный генотип GA, на рисунке В. - гомозиготный генотип GG. Массовая доля приведена в дальтон (Да).

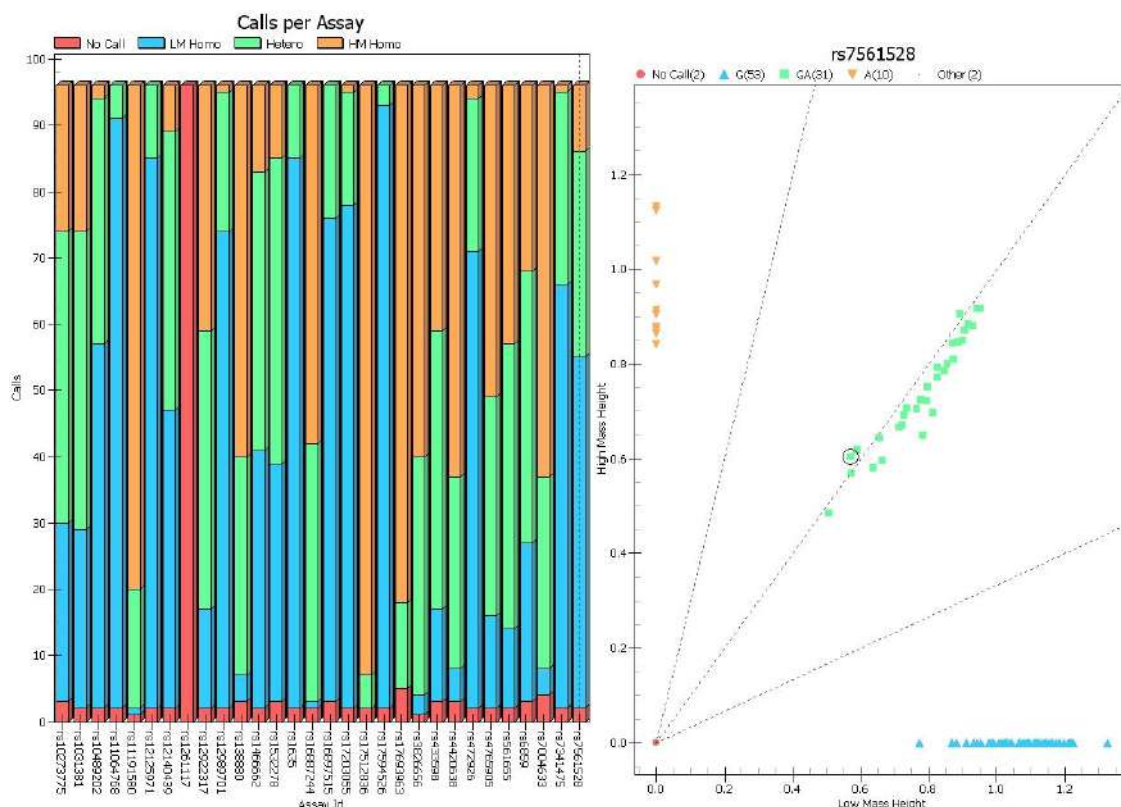


Рисунок 8 - Примеры мультиплексного генотипирования 95 образцов. Примечание - А. - гистограмма распределения частот генотипов по 30 SNP. Б. - кластерный анализ образцов по rs7561528 гена *LOC105373605* с указанием генотипов. Синие треугольники – гомозиготы GG, зеленые квадраты – гетерозиготы GA, желтые треугольники - гомозиготы AA. Образец в нулевой позиции (красный круг) - контрольный образец без ДНК.

2.3.3. Статистический анализ данных

Наблюдаемое распределение генотипов исследованных полиморфных маркеров проверяли на соответствие ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга с использованием χ^2 и точного теста Фишера [Вейр Б., 1995].

Для сравнения частот аллелей и генотипов между различными группами использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность, и точный тест Фишера в том случае, если ожидаемое число наблюдений в любой из клеток таблицы сопряженности менее 5 [Гланц С., 1998].

Для оценки ассоциаций полиморфных маркеров генов с развитием патологического фенотипа рассчитывали показатель отношения шансов (OR) по формуле:

$OR=ad/bc$ где,

a - частота анализируемого аллеля у больных;

b - частота анализируемого аллеля в контрольной выборке;

c и d - суммарная частота остальных аллелей у больных и в контроле, соответственно.

Статистически значимыми считали величины OR при уровне значимости не более 5%, при этом величина $OR=1$ указывает на отсутствие ассоциации, $OR>1$ - имеет место при положительной ассоциации (фактор риска) и $OR<1$ - отрицательная ассоциация аллеля с развитием фенотипа. Для показателя OR также рассчитывался 95% доверительный интервал (95% CI) [Гланц С., 1998]. Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась с помощью пакетов программ: Statistica 7.0, SPSS statistics 17.0.

Для анализа межгенных взаимодействий, оказывающих влияние на фенотипический признак (наличие ШЗ или БА), использовали метод снижения многомерной размерности (MDR) по алгоритму расширенного поиска (exhaustive search algorithm). С помощью программы GMDR (Generalized Multifactor - Dimensionality Reduction) [Lou X.Y. et al., 2007; Chen G.B. et al., 2011] определяли статистически значимые комбинации взаимодействий между генами с высоким или низким риском.

Для выявления взаимосвязи между изучаемыми генами, их взаимодействий с другими генами риска развития ШЗ и БА, а также для оценки потенциальной биологической значимости выявленных ассоциаций, были проведены функциональная аннотация и анализ белок-белковых взаимодействий генов ШЗ и БА с помощью с помощью онлайн ресурса WebGestalt [Liao Y. et al., 2019], STRING [Szklarczyk D. et al., 2019], а также для получения более полной информации использовали разные словари базы данных Gene Ontology:

биологические процессы, клеточные компоненты и молекулярные функции [Ashburner M. et al., 2000].

Для характеристики внутри- и межпопуляционного генетического разнообразия маркеров, ассоциированных с ШЗ, БА и их когнитивными ЭФ, в популяциях Северной Евразии в качестве основной характеристики использовали ожидаемую гетерозиготность [Nei M, 1987]:

$$H_e = 1 - \sum p_i^2,$$

где p_i – частота i -го аллеля.

Оценку генетической дифференциации популяций проводили с помощью коэффициента фиксации Райта (F_{st}) методом анализа молекулярной дисперсии AMOVA [Excoffier L. et al., 2007]. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакетов программы Arlequin 3.1.

Генетические взаимоотношения между популяциями анализировали с помощью метода главных компонент [Степанов В.А. и др., 2014]. Анализ и построение графиков проводили с помощью пакета программ STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc., США).

Селективная нейтральность маркеров изучалась с помощью теста Эвенса-Ваттерсона [Watterson G.A., 1975].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с поставленными задачами, исследование было проведено в несколько этапов. Первый этап включал разработку протокола мультиплексного генотипирования полиморфных маркеров, ассоциированных с шизофренией, болезнью Альцгеймера и их когнитивными эндофенотипами по данным полногеномных исследований. Второй этап был посвящен репликативному анализу ассоциаций аллелей и генотипов выбранных маркеров с патологическим фенотипом (БА и ШЗ). Кроме того, на этом этапе выявляли межгенные взаимодействия, играющие значительную роль в риске развития заболеваний, связанные с нарушениями когнитивных функций у человека. Третий этап был посвящен характеристике генетического разнообразия изученных локусов в 16 популяциях Северной Евразии, которые ранее не были изучены по совокупности данных генетических маркеров. В рамках этого исследования также провели поиск сигналов естественного отбора для исследованных локусов в этих популяциях.

3.1. Разработка протокола мультиплексного генотипирования генетических маркеров, ассоциированных с шизофренией, болезнью Альцгеймера и их когнитивными эндофенотипами по данным полногеномных исследований

Поиск SNP-маркеров был осуществлен в опубликованных полногеномных ассоциативных исследованиях (GWAS) по шизофрении, болезни Альцгеймера и когнитивным ЭФ этих заболеваний [Seshadri S. et al., 2007; Shi Y. et al., 2011; Kirov G. et al., 2008; Ripke S. et al., 2011; Loo S.K. et al., 2012; Aberg K.A. et al., 2013; Stefansson H. et al., 2009; Borglum A.D. et al., 2013; Hu X. et al., 2011; O'Donovan M.C. et al., 2008; Kamboh M.I. et al., 2012; Naj A.C. et al., 2011; Yue W.H. et al., 2011; Shi Y. et al., 2011; Sullivan P.F. et al., 2008; Purcell S.M. et al., 2009; Bergen S.E. et al., 2012; Need A.C. et al., 2009; Cirulli E.T. et al., 2010; Bertram

L. et al., 2008; Athanasiu L. et al., 2010; Cummings A.C. et al., 2012; Shifman S. et al., 2008; Moreno-Grau S. et al., 2019], а также в базах данных, обобщающих итоги ассоциативных исследований - в Каталоге опубликованных GWAS Национального исследовательского института генома человека (NHGRI-EBI) [The NHGRI-EBI Catalog of human genome-wide association studies, 2020] и в базе по генетическим ассоциациям и эпидемиологии генома человека HuGE Navigator [Public Health Genomics and Precision Health Knowledge Base (v6.4), 2020].

Маркеры были выбраны на основании следующих критериев:

- высокодостоверная ассоциация с фенотипом, полученная в GWAS ($p \leq 5 \times 10^{-7}$);
- тип маркера – однонуклеотидный полиморфизм (SNP);
- частота редкого аллеля $>5\%$ хотя бы в одной популяции HarMap;
- подтвержденность гена/маркера в нескольких исследованиях или в мета-анализе.

В ходе отбора был сформирован расширенный список из 93 SNP-маркеров, удовлетворяющих указанным выше критериям. Далее было необходимо подобрать условия мультиплексирования для максимального количества маркеров из этого списка с учетом того, что обычно в состав одного мультиплекса, как правило, входит не более 30-32 маркеров. Таким образом, с помощью он-лайн платформы Assay Design Suite v2.0 [Agena Bioscience's online design tools, 2020] был сформирован мультиплекс из 30 SNPs для дальнейшего мультиплексного генотипирования. Состав 30-плекса приведен в таблице 11. Подбор условий мультиплексного генотипирования для MALDI-TOF масс-спектрометрии был осуществлен с помощью разработанных ранее подходов [Степанов В.А., Трифонова Е.А., 2013; Трифонова Е.А. и др., 2019].

Таблица 11 - Состав 30-плексного набора однонуклеотидных полиморфных вариантов для мультиплексного генотипирования

№	SNP	Ген	Аллели	ПА	Локализация	Позиция на хромосоме (GRCh38)
1	rs10273775	<i>CNTNAP2</i>	A/G	G	7q35	147200311
2	rs1031381	<i>NCAPD3</i>	C/T	C	11q25	134218788
3	rs10489202	<i>MPC2</i>	G/T	G	1q24.2	167933841
4	rs11064768	<i>CCDC60</i>	A/G	A	12q24.23	119380704
5	rs11191580	<i>NT5C2</i>	C/T	T	10q24.33	103146454
6	rs12125971	<i>LOC105378888/PRMT6</i>	C/T	C	1p13.3	106921021
7	rs12140439	<i>LINC01741/SEC16B</i>	A/C	C	1q25.2	177753772
8	rs1261117	<i>TCF4</i>	C/T	C	18q21.2	55282426
9	rs12922317	<i>SNX29</i>	A/G	A	16p13.1	11983775
10	rs12989701	<i>LOC105373605</i>	C/A	C	2q14.2	127130409
11	rs138880	<i>BRD1</i>	A/C	C	22q13.3	49824963
12	rs1466662	<i>DCHS2</i>	A/T	T	4q31.3	154426241
13	rs1532278	<i>CLU</i>	T/C	C	8p21.1	27608798
14	rs1635	<i>NKAPL</i>	G/T	G	6p22.2	28259826
15	rs16887244	<i>LSM1</i>	A/G	A	8p11.2	38173827
16	rs16897515	<i>POM121L2</i>	C/A	C	6p22.2	27310241
17	rs17203055	<i>ARHGAP31</i>	A/G	A	3q13.2	119365484
18	rs17512836	<i>TCF4</i>	T/C	T	18q21.2	55527730
19	rs17594526	<i>TCF4</i>	C/T	C	18q21.2	55391007
20	rs17693963	<i>GPR89P / TRV-AAC1-5</i>	A/C	A	6p22.2	27742386
21	rs3826656	<i>CD33</i>	G/A	G	19q13.4	51223357
22	rs433598	<i>ACSM1</i>	C/T	T	16p12	20668884
23	rs4420638	<i>APOC1</i>	A/G	G	19q13.3	44919689
24	rs472926	<i>CDON</i>	A/G	A	11q24	126035363
25	rs4765905	<i>CACNA1C</i>	C/G	G	12p13.3	2240418
26	rs561655	<i>PICALM / RNU6-560P</i>	G/A	A	11q14.2	86089237
27	rs6859	<i>NECTIN2</i>	A/G	G	19q13.3	44878777
28	rs7004633	<i>LOC105375630</i>	A/G	A	8q21.3	88748082
29	rs7341475	<i>RELN</i>	G/A	G	7q22	103764368
30	rs7561528	<i>LOC105373605</i>	G/A	A	2q14.2	127132061

Примечание – ПА – предковый аллель.

На рисунке 9 представлены доли определяемых генотипов (колл-рейт) и распределение генотипов маркеров 30-плекса в 95 образцах для одной из групп образцов. Один из 30 SNP (rs1261117 гена *TCF4*) показал низкий колл-рейт (меньше 95%) и был исключен из дальнейшего анализа для всех групп, он хорошо виден на рисунке (красный столбец).

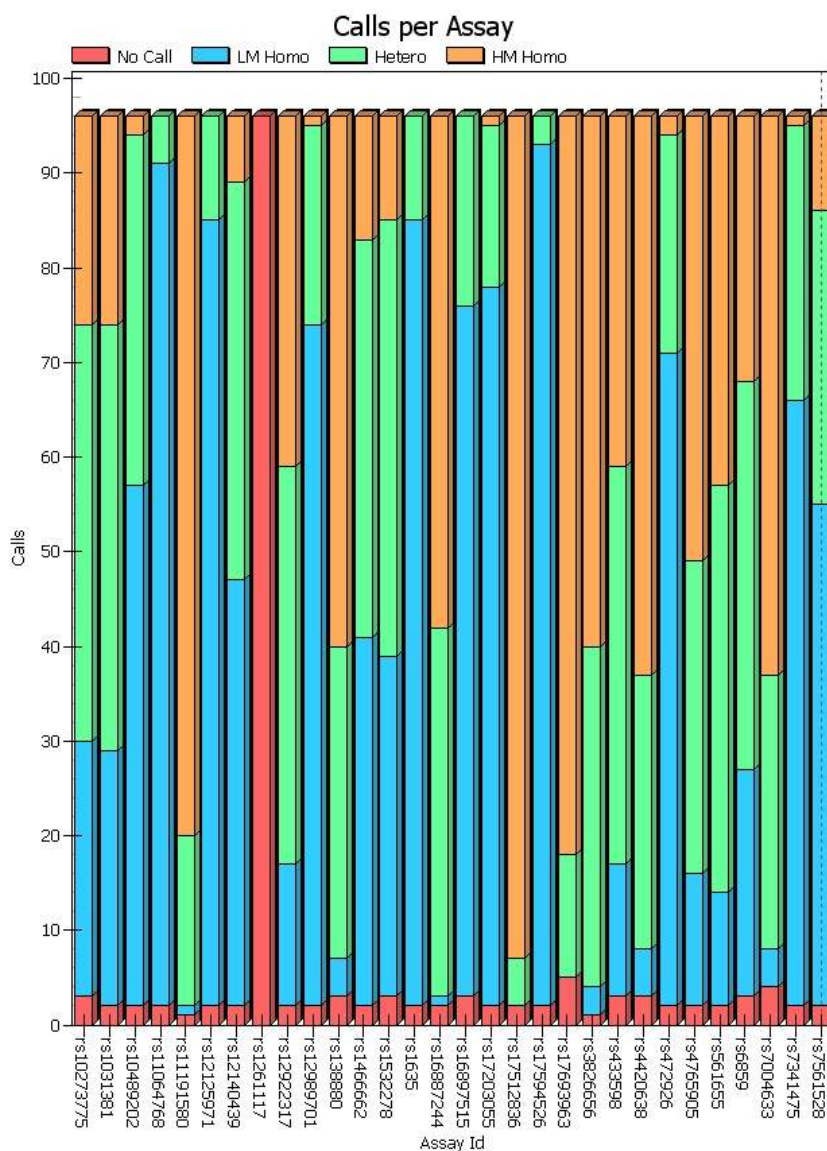


Рисунок 9. Колл-рейт и распределение генотипов маркеров 30-плекса в 95 образцах.

Таким образом, для работы был сформирован список маркеров, который содержит 29 SNP для мультиплексного генотипирования и 15 SNP для генотипирования методом ПЦР в режиме реального времени.

Кроме того, был проведен контроль качества генотипирования подобранных маркеров. Два случайно выбранных SNP (rs17594526 гена *TCF4*, rs7341475 гена *RELN*), входящие в сформированный нами мультиплекс, были генотипированы отдельно, методом ПЦР в режиме реального времени (с применением Taq-man меток производства Applied Biosystems) на тех же группах, что и при мультиплексном подходе. Генотипы были идентичны в 100% случаев во всех образцах. Это свидетельствует о том, что маркеры в мультиплексе хорошо подобраны и хорошо мультиплексируются друг с другом, а так же говорит о том, что точность генотипирования в нашей работе мультиплексным методом не вызывает сомнений.

3.2. Генетическое разнообразие маркеров риска развития заболеваний связанных с нарушениями когнитивных функций человека в изученных выборках больных шизофренией, болезнью Альцгеймера и контрольных группах

3.2.1. Генетическое разнообразие изученных маркеров в группах больных шизофренией и контроле в популяциях русских и казахов

Выборка русских была представлена индивидами (больные ШЗ и контроль) из трех городов Сибирского региона: г. Томск (Томская область), г. Кемерово (Кемеровская область), г. Чита (Забайкальский край). Репликативный анализ ассоциаций проводили как в каждой из территориальных выборок (Томск, Чита, Кемерово) отдельно, так и в объединенных выборках больных и контроля. Поскольку значимой гетерогенности аллельных частот в трех выборках больных и в трех выборках контрольной группы обнаружено не было, в дальнейшем приводятся данные, полученные на объединенных выборках.

Показатели гетерозиготности изученных полиморфных вариантов, а также уровень значимости, полученный при оценке соответствия наблюдаемого

распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга для популяций русских и казахов, показаны в приложении (таблица 5).

Для большинства изученных маркеров распределения генотипов в исследованных группах больных ШЗ и контроле соответствовали ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга. Исключение составили rs17512836 гена *TCF4* как в группе больных ШЗ русских, так и в группе больных ШЗ казахов, rs8020441 гена *ZFP64P1* в группе больных казахов. Статистически значимые отклонения наблюдаемых гетерозиготностей от ожидаемых по этим трем маркерам в группе больных ШЗ, не превышают ожидаемые.

Минимальная ожидаемая гетерозиготность (H_e) во всех четырех группах сравнения наблюдалась для маркеров гена *TCF*: rs17594526, rs17512836, rs9960767. Низкий уровень аллельного разнообразия (от 0,04 до 0,10) отмечен в казахской популяции для маркеров rs11064768 гена *CCDC60*, rs17693963 межгенного участка генов *GPR89P* и *TRV-AAC1-5* в группе больных ШЗ, так и в контроле ШЗ; для маркеров rs12125971 межгенного участка генов *LOC1055378888* и *PRMT6* и rs12989701 гена *LOC105373605* только в группе больных ШЗ, а для маркера rs16977195 гена *AGBL1* только в контрольной группе. Для полиморфного варианта rs11064768 гена *CCDC60* в группе контроля ШЗ русской популяции отмечен низкий уровень аллельного разнообразия: значение ожидаемой гетерозиготности составило 0,103.

Максимальная ожидаемая гетерозиготность ($H_e=0,50$) показана в выборке казахов как у больных ШЗ, так и в группе контроля для двух полиморфных вариантов: rs1344706 гена *ZNF804A*, rs1031381 гена *NCAPD3*, а в контрольной группе казахской популяции для маркера rs3826656 гена *CD33*, в группе больных ШЗ для локуса rs1466662 гена *DCHS2*. В русской популяции (больные и контроль) максимальная ожидаемая гетерозиготность показана для маркеров rs2229741 гена *NRIP1* и rs6859 гена *NECTIN2*, а для полиморфного варианта rs10273775 гена *CNTNAP2* H_e была равна 0,50 только в контрольной группе. Высокий уровень аллельного разнообразия (от 0,49 до 0,47) отмечен в русской

популяции как у больных, так и в контроле для следующих маркеров: rs1502844 межгенного участка генов *SLCO6A1* и *LINC00492*, rs2312147 гена *VRK2*, rs1572299 межгенного участка генов *LOC105376249* и *LOC105376248*, rs1031381 гена *NCAPD3*, rs1466662 гена *DCHS2*, rs1532278 гена *CLU*, rs433598 гена *ACSM1*. В популяции казахов (больные и контроль) наблюдался высокий уровень аллельного разнообразия для четырех полиморфных вариантов: rs2252521 гена *CPVL*, rs10273775 гена *CNTNAP2*, rs12922317 гена *SNX29*, rs561655 межгенного участка генов *PICALM* и *RNU6-560P*.

Средняя ожидаемая гетерозиготность по всем изученным SNP в группе контроля ШЗ составила: в выборке русских – 0,322, у казахов – 0,302.

Для всех исследованных групп в русской и казахской популяциях распределение частот аллелей и генотипов исследованных маркеров, а также значение критерия χ^2 с поправкой Йетса и уровень значимости для этого теста, полученные при сравнении частот аллелей и генотипов групп больных ШЗ контрольной группы представлены в приложении (таблица 6). Все изученные в работе маркеры были полиморфны в выборках русских и казахов.

3.2.2. Генетическое разнообразие изученных маркеров в группах больных болезнью Альцгеймера и контроле в русской популяции

Для репликативного анализа ассоциаций 42 SNP 31 генов и 7 межгенных участков с развитием болезни Альцгеймера в выборке русских были дополнительно генотипированы еще два маркера гена *APOE* (rs429358, rs7412), поскольку кодирующие аллели $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ этого гена являются самыми сильными факторами риска развития этого заболевания [Saunders A.M. et al., 1993; Погаев Е.И., 1999]. Таким образом, для выборки больных БА и для контрольной группы были проанализированы 44 SNP 32 генов и 7 межгенных участков.

Показатели гетерозиготности изученных полиморфных вариантов, а также уровень значимости, полученный при оценке соответствия наблюдаемого

распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга для популяции русских приведены в приложении (таблица 7).

Для большинства изученных маркеров распределения генотипов в исследованных группах больных БА и контроле соответствовали ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга. Исключение составили rs4765905 гена *CACNA1C* и rs561655 вблизи гена *PICALM* в группе больных БА русских. Статистически значимые отклонения наблюдаемых гетерозиготностей от ожидаемых по этим маркерам в группе больных БА, не превышают ожидаемые.

Минимальная ожидаемая гетерозиготность (H_e) в группах сравнения наблюдалась для маркеров гена *TCF*: rs17594526, rs17512836, rs9960767.

Максимальная ожидаемая гетерозиготность ($H_e=0,50$) показана в двух группах как у больных БА, так и в группе контроля для rs6859 гена *NECTIN2*, только в контрольной группе для маркера rs10273775 гена *CNTNAP2*, только в группе больных БА для rs1572299 межгенного участка генов *LOC105376249* и *LOC105376248*. Высокий уровень аллельного разнообразия (от 0,49 до 0,47) отмечен как у больных БА, так и в контроле для четырех маркеров: rs2312147 гена *VRK2*, rs1344706 гена *ZNF804A*, rs1031381 гена *NCAPD3* и rs1532278 гена *CLU*. В группе больных БА наблюдался высокий уровень аллельного разнообразия для двух полиморфных вариантов: rs10273775 гена *CNTNAP2* и rs12922317 гена *SNX29*. Для группы контроля высокий уровень аллельного разнообразия выявлен для rs1466662 гена *DCHS2*.

Средняя ожидаемая гетерозиготность по всем изученным SNP в группе контроля БА составила 0,3146.

Для исследованных групп русской популяции распределение частот аллелей и генотипов исследованных маркеров, а также значение критерия χ^2 с поправкой Йетса и уровень значимости для этого теста, полученные при сравнении частот аллелей и генотипов групп больных БА и контрольной группы представлены в приложении (таблица 8). Все изученные в работе маркеры были полиморфны в выборках русских.

3.3. Ассоциации генетических маркеров с развитием шизофрении и болезни Альцгеймера, полученные с помощью репликативного анализа

В результате сравнения групп больных ШЗ и контроля по 42 SNP 31 гена и 7 межгенных регионов были показаны статистически значимые различия для 7 маркеров 7 генов: rs11064768 гена *CCDC60*, rs1466662 гена *DCHS2*, rs16887244 гена *LSM1*, rs7561528 гена *LOC105373605*, rs2312147 гена *VRK2*, rs138880 гена *BRD1* и rs6859 гена *NECTIN2* (таблица 12).

В выборке русских с развитием шизофрении статистически значимо ассоциированы четыре полиморфных варианта четырех генов: rs11064768 гена *CCDC60*, rs1466662 гена *DCHS2*, rs16887244 гена *LSM1* и rs7561528 гена *LOC105373605*; в выборке казахов с развитием ШЗ показана ассоциация для трех SNP трех генов: rs2312147 гена *VRK2*, rs138880 гена *BRD1* и rs6859 гена *NECTIN2*.

В результате сравнения группы больных БА и контроля по 44 SNP были выявлены статистически значимые различия у 4 маркеров четырех генов и двух межгенных регионов: rs1532278 гена *CLU*, rs1292231 гена *SNX29*, rs4765905 гена *CACNA1C*, rs429358 гена *APOE*, rs561655 вблизи генов *PICALM* и *RUU6-560P*, rs12807809 вблизи генов *LOC107984405* и *NRGN* (таблица 12).

Таблица 12 - Генетические маркеры, показавшие статистически значимые ассоциации с шизофренией в русской и казахской популяциях или с болезнью Альцгеймера в русской популяции

№	Ген	SNP	A / ГГ	OR	95% CI	χ^2	p
Шизофрения – Контроль (русская популяция)							
1	<i>CCDC60</i>	rs11064768	AA	0,56	0,39-0,81	13,704	0,001
2	<i>DCHS2</i>	rs1466662	TT	0,73	0,56-0,96	6,213	0,045
3	<i>LSM1</i>	rs16887244	AA	1,41	1,08-1,86	6,575	0,037
4	<i>LOC105373605</i>	rs7561528	AA	1,76	1,12-2,75	6,200	0,045

№	Ген	SNP	A / ГГ	OR	95% CI	χ^2	p
Шизофрения – Контроль (казахская популяция)							
5	<i>VRK2</i>	rs2312147	C	1,72	1,17-2,55	7,087	0,0078
6	<i>BRD1</i>	rs138880	A	1,83	1,08-3,08	4,685	0,0304
7	<i>NECTIN2</i>	rs6859	GG	1,94	1,17-3,22	6,683	0,035
Болезнь Альцгеймера – Контроль (русская популяция)							
8	<i>CLU</i>	rs1532278	T	1,37	1,06-1,76	5,536	0,0186
9	<i>SNX29</i>	rs1292231	G	1,36	1,05-1,77	5,302	0,0213
10	<i>CACNA1C</i>	rs4765905	GG	1,59	1,1-2,27	10,502	0,005
11	<i>PICALM / RNU6-560P</i>	rs561655	AA	1,58	1,11-2,25	7,985	0,018
12	<i>LOC107984405 / NRGN</i>	rs12807809	CC	0,18	0,04-0,78	6,549	0,038
13	<i>APOE</i>	rs429358	C	2,05	1,47-2,86	17,864	2,4 *10 ⁻⁵

Примечание – A / ГГ – ассоциированный аллель или генотип, OR – отношение шансов для ассоциированного аллеля или генотипа, CI – 95% доверительный интервал 95%, p – уровень значимости OR (p<0,05).

Далее обсудим возможные функциональные связи шизофрении и болезни Альцгеймера с генами, показавшими значимые ассоциации в настоящей работе. Остановимся на известных функциях белковых продуктов этих генов.

Ген домена, содержащего спиральную катушку 60 (CCDC60, coiled-coil domain containing 60)

В проведенном исследовании с развитием шизофрении выявлена ассоциация для полиморфного варианта rs11064768 у русских. Так, статистически значимое понижение частоты генотипа AA (p=0,001, OR=0,56, CI:0,39-0,79) и

аллеля А ($p=0,0012$, $OR=0,56$, $CI:0,39-0,79$) и повышение частоты аллеля G ($p=0,0012$, $OR=1,80$, $CI:1,27-2,54$) наблюдается в группе больных ШЗ (рисунок 10).

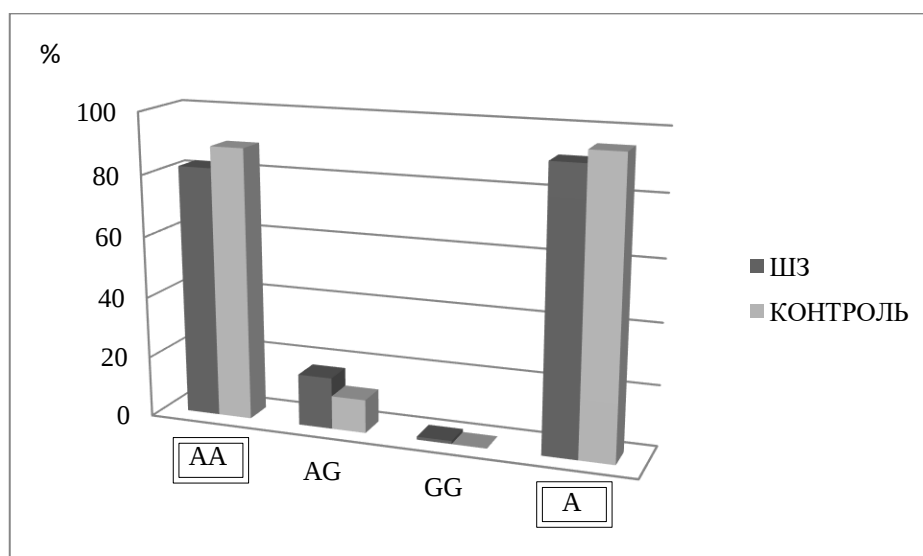


Рисунок 10 - Распределение частот генотипов и предкового аллеля А полиморфного варианта rs11064768 гена *CCDC60* в контрольной группе и группе больных шизофренией в популяции русских. Примечание – в рамку выделены статистически значимые отличия ($p<0,05$).

Генетические варианты гена *CCDC60* (coiled-coil domain containing 60) упоминались в публикациях GWAS, посвящённых не только фенотипу шизофрении, но и отложению амилоида в тканях головного мозга, тесту на физические упражнения (снижение скорости ходьбы), внутримозговому кровоизлиянию [Kirov G. et al., 2009]. Продуктом гена *CCDC60* является плохо охарактеризованный белок содержащий домен спиральную катушку 60.

Экспрессия *CCDC60* является тканеспецифичной. Ген *CCDC60* наиболее высоко экспрессируется в трахее, слюнных железах, мочевом пузыре, шейке матки и придатках, а также в эпителиальных клетках верхней дыхательной системы. Данные RNA-seq показывают относительно высокий уровень экспрессии в простате, умеренную экспрессию в легких и яичниках и низкую экспрессию в толстой кишке, надпочечниках и мозге.

Кроме того, были экспериментально подтверждены взаимодействия этого протеина с другими белками, в том числе с белком предшественником амилоида (APP), который играет ключевую роль в риске развития болезни Альцгеймера с ранним началом.

Ген *DCHS2* (Dachous Cadherin-Related 2)

Продуктом гена *DCHS2* является белок протокадгерин-23 (кадгерин-27), относящийся к суперсемейству кадгеринов, к подгруппе протокадгеринов. Это гомофильные белки клеточной адгезии, которые помимо участия в механическом соединении клеток, играют важную роль в развитии организма, образовании групп клеток и тканей, узнавании клетками друг друга, передаче сигналов [Miyashita A. et al., 2014]. По структуре это трансмембранный белок, который состоит из двух доменов. Внеклеточный домен длинный и состоит из множества кадгеринов, а внутриклеточный не имеет взаимодействия с цитоскелетом, за счет чего обеспечиваются уникальные свойства белка, в том числе и способность образовывать мультимерные комплексы. Эти белки обнаружены в нейрональной соме, дендритах и аксонах, а также наблюдаются в синапсах и ростовых конусах нейронов [Kohmura N. et al., 1998]. Было показано, что протокадгеринины подвергаются протеолитической обработке комплексом γ -секретазы [Bonn S. et al., 2007; Buchanan S.M. et al., 2007], который высвобождает растворимые внутриклеточные фрагменты в цитоплазму, последние в свою очередь могут выполнять широкий спектр функций, действуя локально в цитоплазме, или же регулируя экспрессию гена, по аналогии с другими белкам, таким как Notch и N-кадгерин.

Таким образом, учитывая участие этих молекул в сложных процессах развития нервной системы, таких как аксональный поиск пути и ветвление дендритов, изменения в нуклеотидной последовательности гена *DCHS2* могут играть роль при нейродегенеративных заболеваниях. Такие данные уже получены по различным заболеваниям, в том числе и для болезни Альцгеймера [Kamboh M.

et al., 2012], шизофрении [Kalmady S.V., Venkatasubramanian G., 2009], умеренного когнитивного нарушения [Vieira R.N. et al., 2016], кроме того и для опухолей желудка и колоректальных новообразований [An C.H. et al., 2015].

В проведенном исследовании с развитием шизофрении выявлена ассоциация для полиморфного варианта rs1466662 в русской популяции. Так, статистически значимое повышение частоты генотипа ТТ ($p=0,04$, $OR=0,73$, $CI:0,56-0,96$) наблюдается в группе контроля (рисунок 11), что говорит о возможном протективном эффекте этого генотипа.

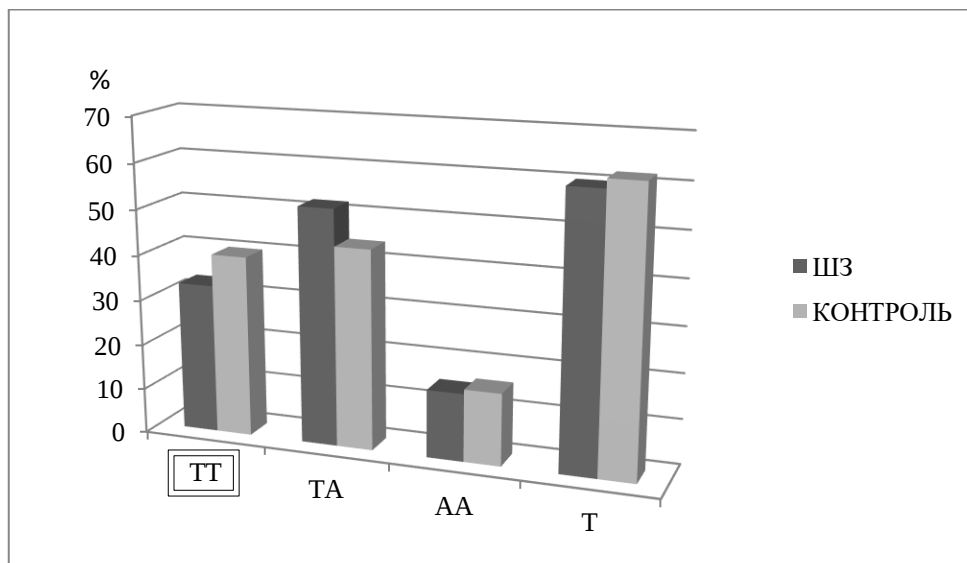


Рисунок 11 - Распределение частот генотипов и предкового аллеля Т полиморфного варианта rs1466662 гена *DCHS2* в контрольной группе и группе больных шизофренией в популяции русских. Примечание - в рамку выделены статистически значимые отличия ($p<0,05$).

Ген *LSM1* (LSM1 homolog, mRNA degradation associated)

Белковый продукт гена *LSM1* (связанный с деградацией мРНК гомолог *LSM1*) является членом семейства РНК-связывающих белков, которые участвуют в деградации мРНК. Этот белок образует кольцеобразный комплекс с другими членами семейства, и нацеливает этот комплекс на цитоплазматические очаги, называемые Р-телами, которые являются активными участками деградации мРНК [Zaric B. et al., 2005]. Например, Dong Y. с коллегами идентифицировали белок

LSM1 как клеточный белок-хозяин, участвующий в репликации РНК вируса денге [Dong Y., et al., 2015]. Ученые продемонстрировали, что взаимодействие между белком и РНК вируса денге, происходящее в Р-теле вокруг ядрышек в цитоплазме, положительно регулирует репликацию вирусной РНК. В других работах было обнаружено, что повышенная экспрессия гена может играть роль в клеточной трансформации и прогрессировании нескольких злокачественных опухолей, включая рак легких, поджелудочной железы, простаты и молочной железы [Streicher K.L. et al., 2006; Watson P.M. et al., 2008]. Учитывая способность гена *LSM1* влиять на транскриптом раковых клеток через его функцию в деградации мРНК, он может быть вовлечен в прогрессирование той или иной формы рака [Takahashi S. et al., 2002].

В настоящей работе с развитием шизофрении в популяции русских выявлена ассоциация для полиморфного варианта rs16887244. Так, статистически значимое повышение частоты генотипа AA ($p=0,037$, OR=1,41, CI:1,08-1,86) и аллеля A ($p=0,0336$, OR=1,29, CI:1,03-1,61) наблюдается в группе больных (рисунок 12).

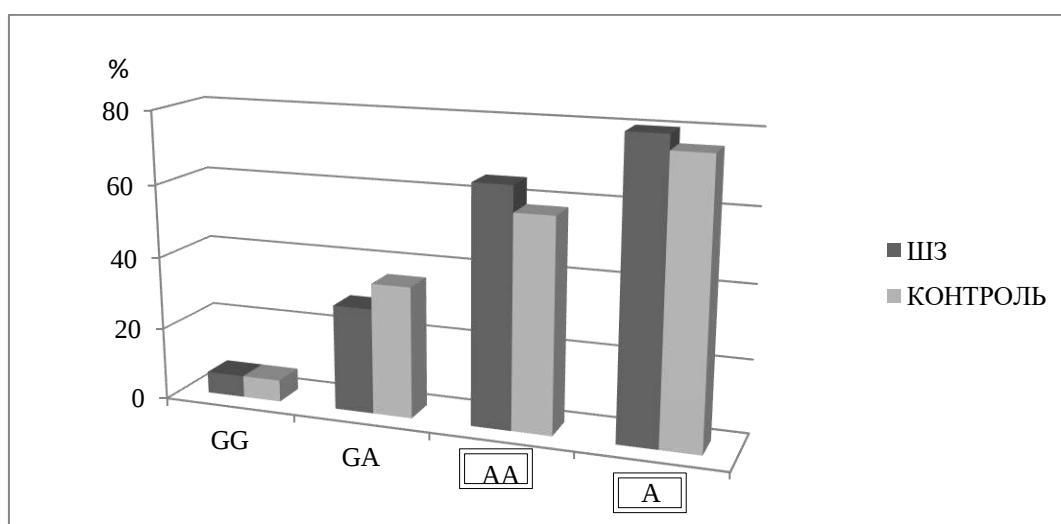


Рисунок 12 - Распределение частот генотипов и предкового аллеля A полиморфного варианта rs16887244 гена *LSM1* в контрольной группе и группе больных шизофренией в популяции русских. Примечание - в рамку выделены статистически значимые отличия ($p < 0,05$).

Примечательно, что повышенная частота аллеля A rs16887244 гена *LSM1* была зафиксирована как у больных ШЗ европейцев (OR = 1,08), так и у больных ШЗ китайцев (OR = 1,19) в других исследованиях [Ripke S. et al., 2011; Shi Y. et al., 2011]. Таким образом, наши данные в совокупности с мировыми свидетельствуют о том, что маркер rs16887244 является достоверным и распространенным вариантом риска развития ШЗ в популяциях разного расового типа [Huang L. et al., 2013].

Ген *LOC105373605*

Ген *LOC105373605* пока остается не охарактеризованным, с неясными функциями, хотя его полиморфные варианты показали статистически значимую ассоциацию с риском развития болезни Альцгеймера в многочисленных исследованиях [Hu X. et al., 2011; Dong X. et al., 2017; Zhou F., Haina D., 2017]. Однако исследования показали противоречивые результаты.

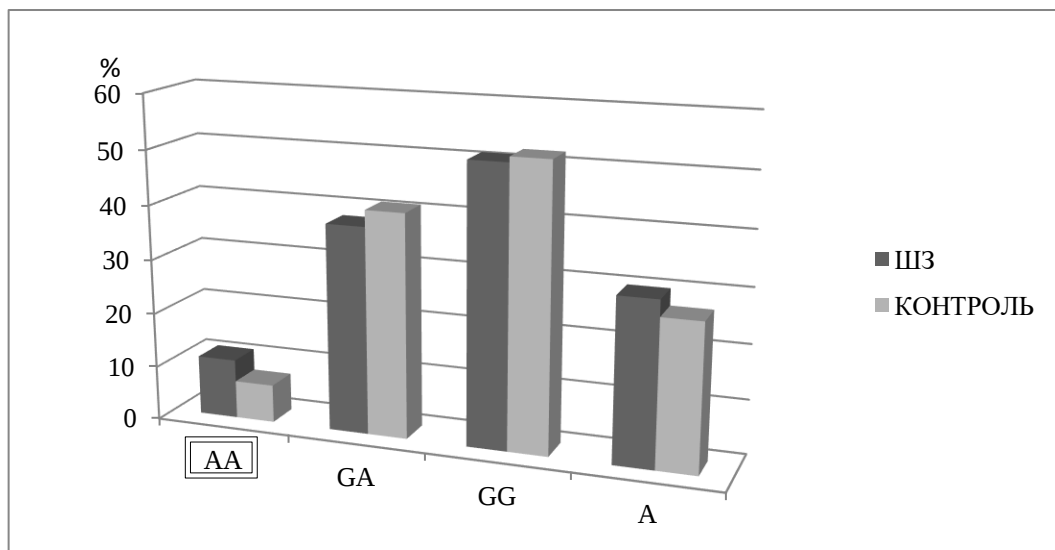


Рисунок 13 - Распределение частот генотипов и предкового аллеля A полиморфного варианта rs7561528 гена *LOC105373605* в контрольной группе и группе больных шизофренией в популяции русских. Примечание - в рамку выделены статистически значимые отличия ($p < 0,05$).

В нашем случае из двух SNP, вошедших в исследование (rs12989701 и rs7561528), ассоциация с развитием шизофрении показана для одного полиморфного варианта rs7561528 в выборке русских. Так, генотип AA ($p=0,04$, OR=1,76, CI:1,12-2,75) статистически значимо чаще встречался в группе больных, что свидетельствует о его возможном влиянии на риск развития ШЗ (рисунок 13).

Ген серин/треонин протеинкиназы 2 (VRK2, VRK serine/threonine kinase2)

В популяции казахов наиболее статистически значимую ассоциацию в нашей работе показал маркер rs2312147 гена *VRK2* (таблица 12). Впервые этот ген идентифицирован в активно делящихся клетках, в таких органах как яичко, тимус и печень плода [Nezu J. et al., 1997], а позже было показано, что экспрессируется в мозге человека в течение всей жизни [Lehner B., Sanderson C.M., 2004]. Белковый продукт гена *VRK2* представляет собой серин/треонин протеинкиназу. Эти протеинкиназы фосфорилируют гидроксильную группу в остатках серина или треонина. Обнаружено, что белок участвует в контроле цитоплазматических и ядерных процессов, включая репликацию и репарацию ДНК, а также в сигнальных путях регулирующий апоптоз, рост опухолевых клеток и иммунный ответ [Monsalve D.M. et al., 2013; Tesli M. et al., 2016], кроме того, может стимулировать элиминацию синапсов микроглией во время нейрогенеза [Lee J. et al., 2019]. При таком широком спектре функций, связанных с развитием нервной системы в целом, не удивительно, что были найдены доказательства того, что ген *VRK2* является значимым фактором возникновения и развития неврологических и психических заболеваний, таких как шизофрения, биполярное расстройство, эпилепсия, рассеянный склероз, большое депрессивное расстройство [Andreassen O.A. et al., 2015; Helbig I., Lowenstein D.H., 2013; Li M., Yue W., 2018].

Ассоциация полиморфных вариантов гена *VRK2* с ШЗ была выявлена в одном из первых GWAS на европеоидах [Stefansson E. et al., 2009]. Позднее ассоциация маркера rs2312147 этого гена с ШЗ была подтверждена на популяции

китайцев [Li M. et al., 2012]. Другая группа ученых провела мета-анализ на смешанной выборке европеоидов и китайцев и обнаружила, что некоторые гены, в том числе и *VRK2* являются генами восприимчивости к ШЗ, общими для населения Европы и Восточной Азии [Yue W. et al., 2017].

Tesli M. с коллегами показали значительное снижение экспрессии гена *VRK2* у больных ШЗ и предположили, что это снижение может быть вовлечено в механизмы расстройства, потенциально связанные с нарушением регуляции иммунной системы и нарушением нейрогенеза [Tesli M. et al., 2016].

В настоящей работе с развитием шизофрении выявлена ассоциация для полиморфного варианта rs2312147 у казахов. Так, статистически значимое повышение частоты генотипа CC ($p=0,018$, OR=1,89, CI:1,16-3,08) и аллеля C ($p=0,0078$, OR=1,72, CI:1,17-2,55) наблюдается в группе больных (рисунок 14).

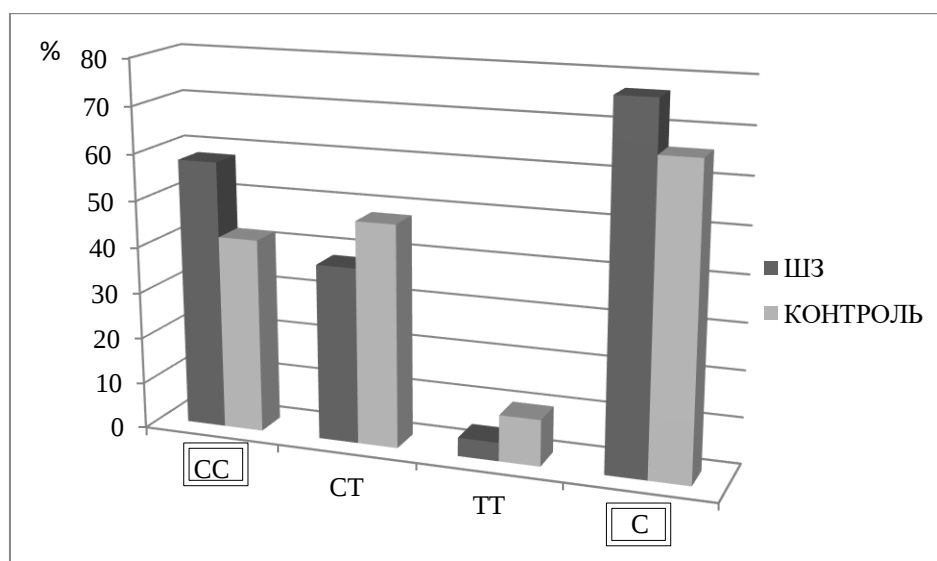


Рисунок 14 - Распределение частот генотипов и предкового аллеля C полиморфного варианта rs2312147 гена *VRK2* в контрольной группе и группе больных шизофренией в популяции казахов. Примечание - в рамку выделены статистически значимые отличия ($p < 0,05$).

Одна из гипотез распространения ШЗ по земному шару описана в одной из последних работ посвященных гену *VRK2* [Block J., 2020]. Это расстройство поражает население в активном репродуктивном и социальном периоде жизни. И

несмотря на то, что индивиды с этим заболеванием реже вступают в брак и оставляют потомство, кроме того, общая продолжительность жизни у таких больных снижается, можно было бы ожидать, что частота заболеваемости будет снижаться. Но в мире распространённость ШЗ остается в пределах 1%, из-за чего это заболевание входит в список частых психических МФЗ во всем мире. Гипотеза о том, что локусы риска развития ШЗ были под действием положительного отбора в течение тысячелетий и стали играть адаптивную роль в отношении определенного инфекционного заболевания человека, может быть ответом на вопрос о стабильно высокой распространенности ШЗ. Авторы высказали гипотезу о том, что генотипы высокого риска развития этого заболевания могли выполнять защитную функцию против натуральной оспы, одного из самых тяжелых инфекционных заболеваний человечества [Block J., 2020]. В мире при отсутствии вакцинации эти генотипы могли играть уникальную защитную роль против оспы. Действительно, гетерозиготный генотип высокого риска мог обеспечить защиту от натуральной оспы с помощью различных иммунологических и пищевых стратегий, а также избавить человека от выраженного психического заболевания. Авторы проводят параллель с генами серповидно-клеточной анемии, которые, как известно, обеспечивают защитные преимущества в отношении малярии.

Ген бромодоменсодержащего белка 1 (*BRD1*)

Ген *BRD1* кодирует белок, содержащий бромодомен, который выборочно распознает остатки ацетилированного лизина на хвостах гистоновых белков. Домен представляет собой эволюционно консервативную нуклеотидную последовательность, обнаруженную во многих белках хроматина и почти во всех известных ядерных гистонацетилтрансферазах. Бромодоменсодержащий белок 1 является компонентом комплекса ацетилтрансферазы и может стимулировать ацетилирование гистонов H3 и H4. Таким образом, этот белок участвует в комплексах модификации гистонов и тем самым регулирует экспрессию

большого количества генов [Dyrvig M. et al., 2017]. Генетические варианты в гене *BRD1* показали ассоциацию с шизофренией и биполярным расстройством [Severinsen J.E. et al., 2006; Nyegaard M. et al., 2010].

Данные по этому маркеру достаточно многочисленны, но имеют противоречивый характер. Так некоторые исследования демонстрируют значимую связь rs138880 гена *BRD1* в европеоидных популяциях [Severinsen J.E. et al., 2006; Nyegaard M. et al., 2010]. Другие группы ученых не обнаружили убедительной ассоциации этого маркера в монголоидных популяциях: для китайцев [Xu F. et al., 2018] и японцев [Kushima I. et al., 2010]. Интересно, что ген *BRD1* был под недавним действием положительного отбора у европеоидов, но не у монголоидов [Crespi B. et al., 2007].

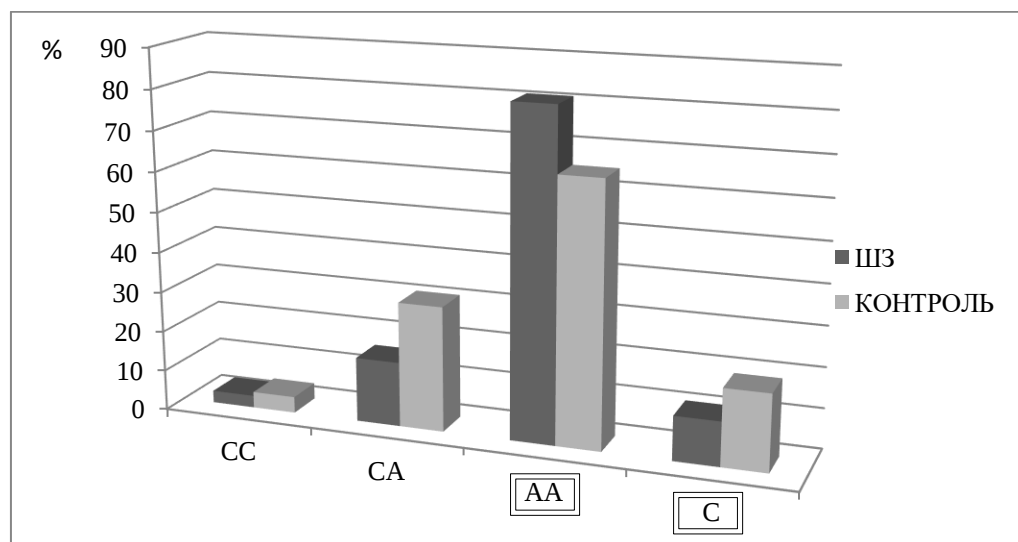


Рисунок 15 - Распределение частот генотипов и предкового аллеля С полиморфного варианта rs138880 гена *BRD1* в контрольной группе и группе больных шизофренией в популяции казахов. Примечание - в рамку выделены статистически значимые отличия ($p < 0,05$).

В нашем исследовании с развитием шизофрении выявлена ассоциация для полиморфного варианта rs138880 в промоторном участке гена для популяции казахов. Так, статистически значимое повышение частоты генотипа AA ($p = 0,032$,

OR=2,16, CI:1,19-3,91) и понижение предкового аллеля С ($p=0,0304$, OR=0,55, CI:0,32-0,92) наблюдается в группе больных ШЗ (рисунок 15).

Ген Нектин-2 (*NECTIN2*, молекула клеточной адгезии 2)

Ген *NECTIN2* кодирует белок Нектин-2. Он относится к отдельному белковому семейству иммуноглобулин-подобных адгезивных Ca^{2+} -независимых белков, которые участвуют в инициации контакта пресинаптического и постсинаптического отростков в процессе образования синапса. Отдельные члены семейства нектинов взаимодействуют между собой, образуя гомо- и гетерокомплексы, которые в кооперации с кадгеринами или самостоятельно обеспечивают адгезию клеток друг с другом. Нектин-2 действует как рецептор для гликопротеина D вирусов простого герпеса 1 и 2 (HSV-1, HSV-2), псевдобактериального вируса (PRV), тем самым обеспечивает проникновение вируса в эпителиальные и нейрональные клетки. Нектины участвуют также в реорганизации актинового цитоскелета, активируют митогенаактивируемые протеинкиназы. Некоторые нектины используются в качестве гистологических и серологических маркеров рака груди [M-Rabet M. et al., 2017], колоректальной карциномы [Karabulut M. et al., 2016].

По данным базы HuGE Navigator ген Нектин-2 является кандидатным для целого спектра многофакторных заболеваний: болезни Альцгеймера, сахарного диабета второго типа, рассеянный склероз, сердечно-сосудистые заболевания, болезнь Паркинсона, ишемическая болезнь, инфаркт миокарда. Кроме того, мутации в этом гене вызывают синдром расщелины губы и неба / эктодермальной дисплазии 1, а также несиндромальную расщелину губы с или без расщелины неба.

В данном исследовании с развитием шизофрении выявлена ассоциация для полиморфного варианта rs6859 для популяции казахов. Так, статистически значимое повышение частоты генотипа GG ($p=0,035$, OR=1,94, CI:1,17-3,22) и

предкового аллеля G ($p=0,0383$, $OR=1,53$, $CI:1,04-2,25$) наблюдается в группе больных ШЗ (рисунок 16).

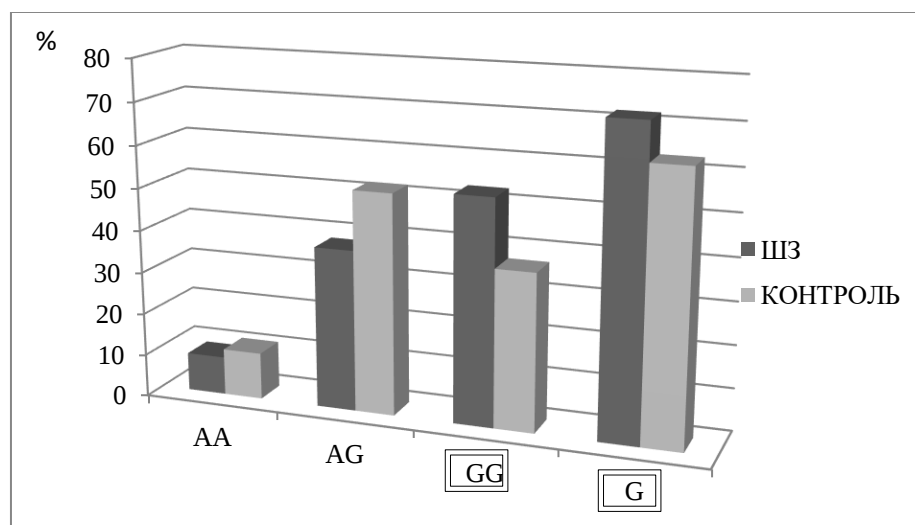


Рисунок 16 - Распределение частот генотипов и предкового аллеля G полиморфного варианта rs6859 гена *NECTIN1* в контрольной группе и группе больных шизофренией в популяции казахов. Примечание - в рамку выделены статистически значимые отличия ($p<0,05$).

Ген кластерина (*CLU*)

Ген *CLU* кодирует белок кластерин (аполипопротеин J), который является секретируемым шапероном. Наблюдается повышенная экспрессия этого гена в головном мозге, плазме, печени и спинномозговой жидкости [Yu J.T., Tan L., 2012]. Предполагается, что белок участвует в нескольких основных биологических процессах, таких как апоптоз клеток, прогрессирование опухоли и нейродегенеративных нарушений.

По данным базы NuGE Navigator ген кластерина является кандидатным для целого спектра заболеваний, в первую очередь для болезни Альцгеймера, а так же для показателей, связанных с когнитивными функциями человека: нейропсихологические тесты, нарушение познания, деменция, краткосрочная память. Так, Mäkelä M. с коллегами провели исследование на выборке пожилых людей финского происхождения (старше 85 лет) и обнаружили сильную

взаимосвязь маркеров гена кластерина с церебральной амилоидной ангиопатией, которая является одним из нейропатологических признаков БА [Mäkelä M. et al., 2018]. Еще в одной работе, проведенной другой группой ученых, четыре локуса гена *CLU* (rs11136000, rs1532278, rs2279590, rs7982) показали значительные ассоциации с отложением А β [Tan L. et al., 2016]. Кроме того, кластерин связан с атрофией головного мозга, с тяжестью заболевания и быстрым клиническим прогрессированием при БА [Thambisetty M. et al., 2010].

В ЦНС кластерин, наряду с АРОЕ, имеет сродство к β -амилоиду (А β) и обнаруживается в составе амилоидных бляшек, а так же способствует клиренсу А β через белок, связанный с рецептором липопротеина низкой плотности [Wilson M.R., Zoubeidi A., 2017]. *CLU* и АРОЕ являются основными белками, участвующими в очистке мозга от А β . Низкий уровень концентрации этих белков сказывается на скорости накопления А β как в спинномозговой жидкости, так и амилоидных бляшках. Предположительно, кластерин и аполипопротеин Е совместно причастны к регулированию количества внеклеточного А β , путем его переноса через гематоэнцефалический барьер [Alvira-Botero X., Carro E.M., 2010].

Связь между БА и геном кластерина стала предметом многочисленных исследований. Так, по базе данных HuGE Navigator ген *CLU* стоит на втором месте по количеству опубликованных работ, в том числе и по мета-анализам среди 1917 генов-кандидатов БА, уступая только гену аполипопротеина Е (АРОЕ). Но результаты этих исследований неоднозначны. Например, итальянские коллеги выполнили работу на трех разделенных по возрасту выборках, где участвовали и пациенты с БА, но не обнаружили у них связи интронного варианта rs11136000 с риском развития БА [Seripa D. et al., 2017]. В другой работе, на китайской популяции авторы также не идентифицировали ассоциацию между четырьмя маркерами гена кластерина, в том числе и rs1532278, и болезнью Альцгеймера [Lu S.J. et al., 2014].

В данном исследовании с развитием болезни Альцгеймера выявлена ассоциация для полиморфного варианта rs1532278 для популяции русских. Так,

статистически значимое повышение частоты аллеля Т ($p=0,0186$, $OR=1,37$, $CI:1,06-1,76$) наблюдается в группе контроля (рисунок 17).

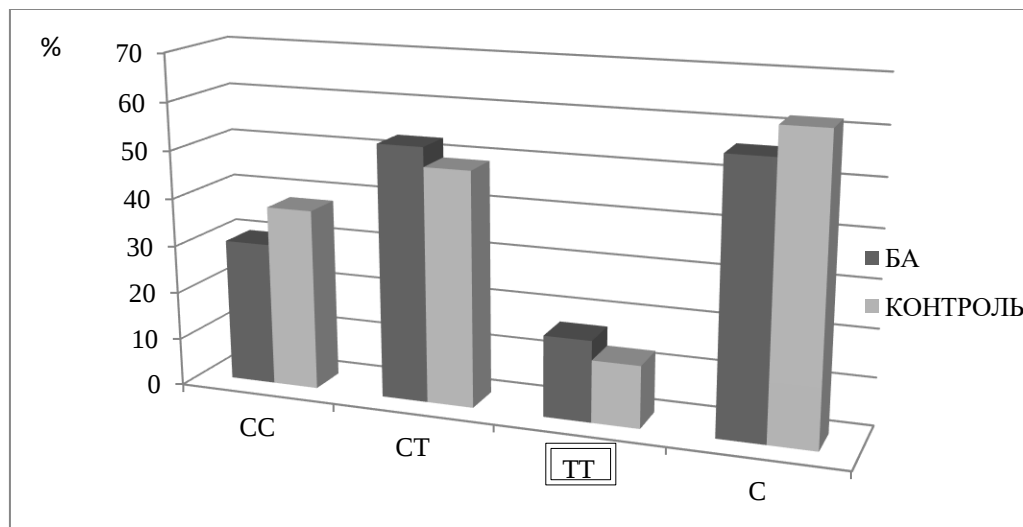


Рисунок 17 - Распределение частот генотипов и предкового аллеля С полиморфного варианта rs1532278 гена *CLU* в контрольной группе и группе больных болезнью Альцгеймера в популяции русских. Примечание - в рамку выделены статистически значимые отличия ($p<0,05$).

Учитывая, что rs1532278 является интронным вариантом, он может способствовать риску возникновения БА, влияя на альтернативный сплайсинг, стабильность структуры мРНК и последующую продукцию белка. Следовательно, наиболее вероятным механизмом, лежащим в основе этой ассоциации, может быть либо небольшое влияние генетической изменчивости на экспрессию гена в норме, либо влияние на продукцию белка, вызванную различными комбинациями экзонов в результате альтернативного сплайсинга первичных транскриптов мРНК.

Ген $\alpha 1$ -субъединицы потенциал-зависимого кальциевого канала L-типа (*CACNA1C*)

Следующий генетический маркер (rs4765905), показавший статистически значимые различия в частотах генотипов, относится к гену *CACNA1C*. Белковый продукт гена *CACNA1C* состоит из 4 больших доменов и является компонентом

потенциал-управляемых кальциевых каналов L-типа. Эти ионные каналы образованы пятью субъединицами и относятся к высокопороговым, то есть активируется при высоких значениях мембранного потенциала. Повторяющиеся открывания кальциевых каналов L-типа обеспечивают длительный кальциевый ток через мембрану, тем самым играют важную роль в регуляции деятельности мозга, сердца и мышц. Кальциевые каналы этого типа имеют характерное отличие от других типов. Этим характерным признаком является их чувствительность к дигидропиридинам и другим кальциевым антагонистам. Субъединица $\alpha 1$ является каналообразующим белком и, кроме того, рецептором кальциевых антагонистов и субстратом для протеинкиназ.

Нарушение ключевых функций кальциевых каналов L-типа, расположенных в вентрикулярных миоцитах, шипиках дендритов нейронов коры головного мозга, остеобластах может привести к развитию как сердечно-сосудистых нарушений, так и неврологических и психических расстройств. Это подтверждают данные базы HuGE Navigator, где ген *CACNA1C* отмечен как ген-кандидат для 89 заболеваний, в том числе и для таких заболеваний как биполярное расстройство, шизофрения, большое депрессивное расстройство, а так же гипертония, аритмия сердца, синдром длинного интервала QT.

Литературные данные по ассоциациям этого гена с психическими расстройствами многочисленны, но и противоречивы. Так, для маркера rs4765905 была подтверждена ассоциация с ШЗ в пакистанской популяции [Fatima A. et al., 2017] и в популяции Южной Индии [Sudesh R. et al., 2018], а в иранской популяции ассоциация этого полиморфного варианта с расстройствами аутистического спектра не была найдена [Sayad A. et al., 2019], в отличие от китайской популяции, где ген *CACNA1C* может играть роль в генетической этиологии аутизма [Li J. et al., 2015].

По неврологическим заболеваниям работ, связанных с геном *CACNA1C*, совсем немного. Так, для БА было проведено исследование на мышинной модели, где было показано, что у трансгенных мышей синтез белка *CACNA1C* был

увеличен в гиппокампе и коре головного мозга по сравнению с нормальными контрольными мышами [Jiang Y. et al., 2018]. Кроме этого, в работе было установлено, что микроРНК-137 регулирует экспрессию гена *CACNA1C* в трансгенной мышинной модели БА, тем самым ингибируя гиперфосфорилирование тау-белка.

Другая группа ученых исследовала уровень отложения А β , измеренное с помощью позитронно-эмиссионной томографии, и взаимодействия между генами, связанными с болезнью Альцгеймера, которые влияют на уровень отложения А β [Nohman T.J. et al., 2016]. Было подтверждено статистически значимое взаимодействие между генами *RYR3* и *CACNA1C*. Оба гена кодируют кальциевые каналы, распространенные в тканях головного мозга и взаимодействующие при амилоидогенезе.

В нашем исследовании впервые с развитием болезни Альцгеймера выявлена ассоциация для полиморфного варианта rs4765905 для популяции русских. Так, статистически значимое повышение частоты генотипа GG ($p=0,005$, OR=1,59, CI:1,10-2,27) наблюдается в группе больных БА (рисунок 18).

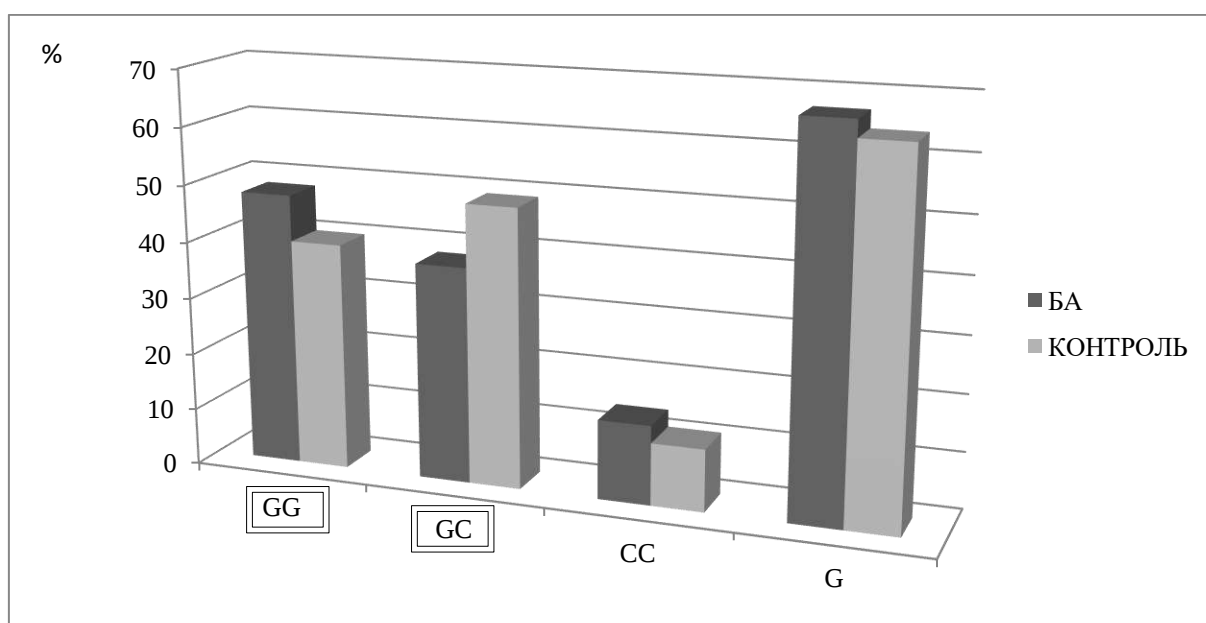


Рисунок 18 - Распределение частот генотипов и предкового аллеля G полиморфного варианта rs4765905 гена *CACNA1C* в контрольной группе и группе больных болезнью Альцгеймера в популяции русских. Примечание - в рамку выделены статистически значимые отличия ($p<0,05$).

Ген сортирующего нексина 29 (SNX29)

Белковый продукт гена *SNX29* входит в состав семейства, в структуре которых есть домен Phox, регулирующий ориентацию и прикрепление этих молекул к мембране. У этого домена есть потенциальная способность взаимодействовать с другими белковыми мотивами, что представляет другой уровень регуляции, который модулирует функцию белков, содержащих домен Phox. Общая функция сортирующих нексинов (SNX) заключается в регулировании мембранного транспорта при эндоцитозе: сортирующий транспорт к поздней эндосоме, эндосомная переработка, трафик от сортировки до переработки эндосомы [Корнилова Е.С., 2014]. Белок сортирующий нексин 29 содержит фланкирующие области со структурой типа спиральной катушки [Seet L., Hong W., 2006].

Ген *SNX29* экспрессируется во многих тканях человека, в том числе и в эмбриональной ткани почек и сердца, а также в тимусе, селезенке, почках, лимфатических узлах. Но самые высокие уровни экспрессии зафиксированы для тканей репродуктивных органов (яичко, простата, яичник) и нервных тканей (головной мозг, сетчатка и спинной мозг).

Исследования гена *SNX29* в литературе малочисленны. Так, в одной из первых GWAS была обнаружена ассоциация маркера этого гена с ШЗ [Børglum A.D. et al, 2014]. В другой работе этот ген был идентифицирован как ген восприимчивости к раку желудка [Bao F. et al., 2017]. Одним из последних исследований GWAS была работа, связанная с родительскими случаями аутизма в образцах триады в китайской популяции, где ген *SNX29* был ассоциирован с этим психическим расстройством [Xia L. et al., 2020].

В данном исследовании с развитием болезни Альцгеймера впервые выявлена ассоциация для полиморфного варианта rs12922317 в популяции русских. Так, статистически значимое повышение частоты генотипа GG ($p=0,036$, OR=1,85, CI:1,11-3,08) и понижение предкового аллеля А ($p=0,0213$, OR=0,73, CI:0,57-0,94) наблюдается в группе больных БА (рисунок 19). Минорный аллель

G этого маркера вероятно играет определенную роль в риске развития БА ($p=0,0213$, $OR=1,36$, $CI:1,05-1,77$), в отличие от частого аллеля A, который обладает протективным свойством по отношению к этому нейродегенеративному заболеванию.

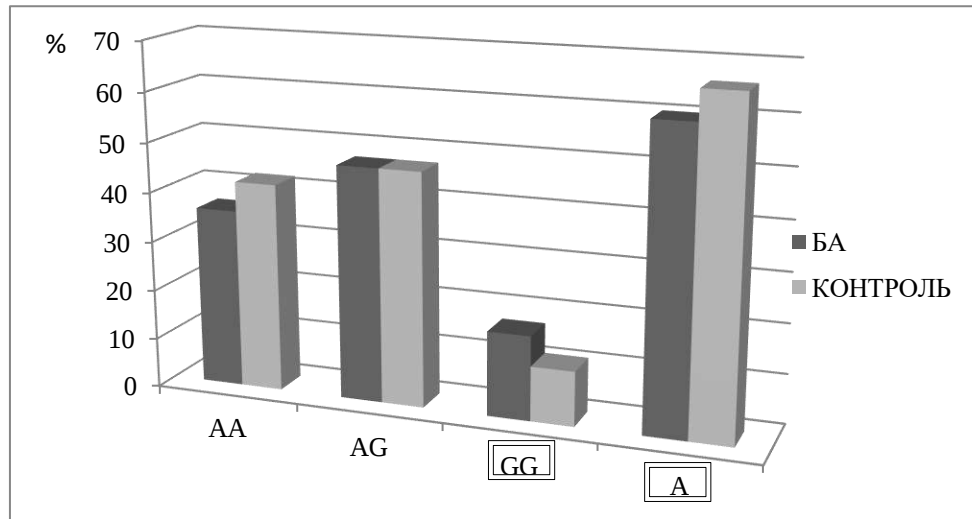


Рисунок 19 - Распределение частот генотипов и предкового аллеля G полиморфного варианта rs12922317 гена *SNX29* в контрольной группе и группе больных болезнью Альцгеймера в популяции русских. Примечание - в рамку выделены статистически значимые отличия ($p<0,05$).

Маркер rs561655 вблизи гена фосфатидилинозитол-связывающего белка сборки клатрина (*PICALM*)

Полиморфный вариант rs561655 впервые был идентифицирован как ассоциированный с БА в 2011 году [Naj A.C. et al., 2011]. В этой работе было показано, что минорный аллель G статистически реже встречался в группе больных БА с поздним началом, чем в группе контроля. В продолжение первой работы Naj A.C. с коллегами провел еще одно GWAS где исследовал влияние нескольких генетических локусов на возраст начала заболевания при болезни Альцгеймера с поздним началом [Naj A.C. et al., 2014]. При изучении влияния известных локусов риска БА на изменение возраста начала заболевания авторы

отметили, что совокупное воздействие девяти маркеров, в том числе и rs561655, вносят вклад в вариабельность возраста начала заболевания в пределах 2,2%, но не превышают эффекта гена *APOE* (3,7%). Другая группа ученых попыталась ответить на вопрос: будут ли выступать генетические варианты риска БА среди общей популяции в качестве предрасполагающих к деменции при синдроме Дауна [Patel A. et al., 2014]. Авторы идентифицировали маркер rs561655 как рисковый для деменции при синдроме Дауна, но направление действия было противоположным тому, которое было в более ранних исследованиях БА. Было показано, что рисковым был аллель А (а не аллель G, как у Naj A.C. et al., 2011). Этот же генетический вариант показал ассоциацию со снижением риска ранней смертности при синдроме Дауна [Patel A. et al., 2014].

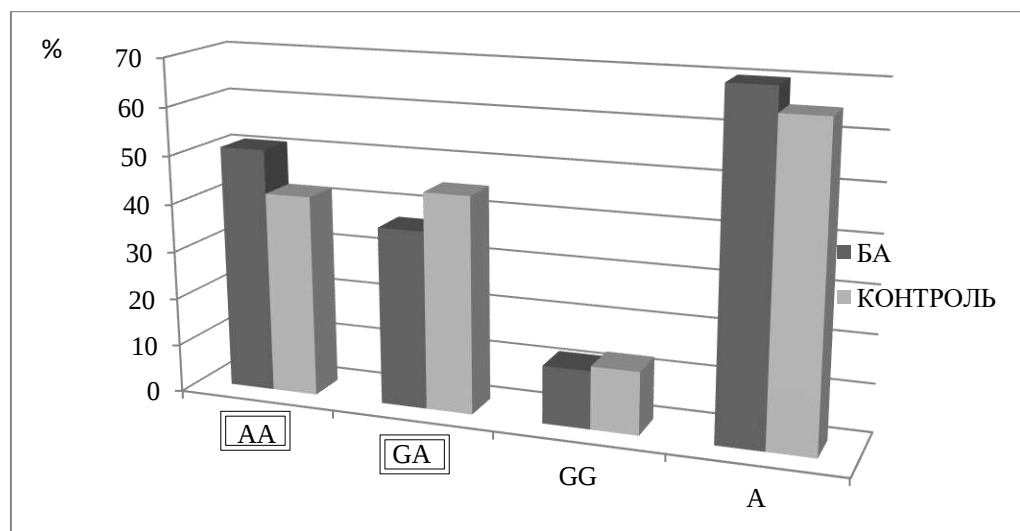


Рисунок 20 - Распределение частот генотипов и предкового аллеля А полиморфного варианта rs561655 вблизи гена *PICALM* в контрольной группе и группе больных болезнью Альцгеймера в популяции русских. Примечание - в рамку выделены статистически значимые отличия ($p < 0,05$).

В нашем исследовании с развитием болезни Альцгеймера выявлена ассоциация для полиморфного варианта rs561655 в популяции русских. Так, статистически значимое повышение частоты генотипа AA ($p = 0,018$, $OR = 1,58$,

CI:1,11-2,25) наблюдается в группе больных БА (рисунок 20), следовательно, этот генотип может рассматриваться как рискованный в отношении возникновения БА в русской популяции.

Маркер rs12807809 вблизи гена нейрогранина (*NRGN*)

Генетический маркер rs12807809, показавший статистически значимые различия в частотах генотипов между больными БА и контролем в настоящей работе, находится вблизи гена нейрогранина, на 11 хромосоме (11q24). Была опубликована статья коллектива авторов по полногеномному ассоциативному исследованию, где для маркера rs12807809 была идентифицирована ассоциация с шизофренией в большой выборке: 2663 больных и 13498 контроль [Stefansson H. et al., 2009]. Затем были работы других исследователей, в которых подтверждалась или опровергалась взаимосвязь этого локуса с ШЗ. Так, в китайской популяции эта ассоциация не подтвердилась [Li T. et al., 2010], а в японской [Ohi K. et al., 2012], индийской [Sudesh R. et al., 2017] и русской популяциях была показана статистически значимая связь rs12807809 с этим заболеванием [Бочарова А.В. и др., 2017]. В одном из последних мета-анализов, посвященных этому маркеру, было установлено, что ассоциация между SNP rs12807809 и предрасположенностью к ШЗ характерна для европеоидов, но не для азиатских популяций [Jin L. et al., 2019].

Данных о связи этого локуса с другими заболеваниями, в том числе и с БА, в литературе не встречается. Но есть работы, посвященные исследованиям патофизиологических характеристик, связанных с нарушением когнитивных функций. Так, немецкие ученые исследовали когнитивные признаки, которые затрагиваются при БА и других деменциях, такие как внимание, вербальная рабочая память, пространственная рабочая память, исполнительные функции, семантическая речевая беглость, а также характеристики, которые имеют значение при ШЗ и других психических расстройствах: невротизм, экстраверсия, открытость, удовлетворенность, добросовестность, когнитивные нарушения

восприятия, межличностный дефицит и дезорганизация [Krug A. et al., 2013]. В результате было показано, что гомозиготные носители рискового для ШЗ аллеля Т показали лучшую эффективность, чем носители аллеля С в семантической речевой беглости в выборке здоровых европеоидов, хотя у пациентов с ШЗ наблюдаются нарушения этой характеристики. Основным результатом этой работы был вывод, что rs12807809 оказывает глубокое влияние на кортикальную активацию/дезактивацию, проявляющуюся во время эпизодических процессов памяти. Авторы предположили, что rs12807809 оказывает плеiotропное действие на различные сети мозга.

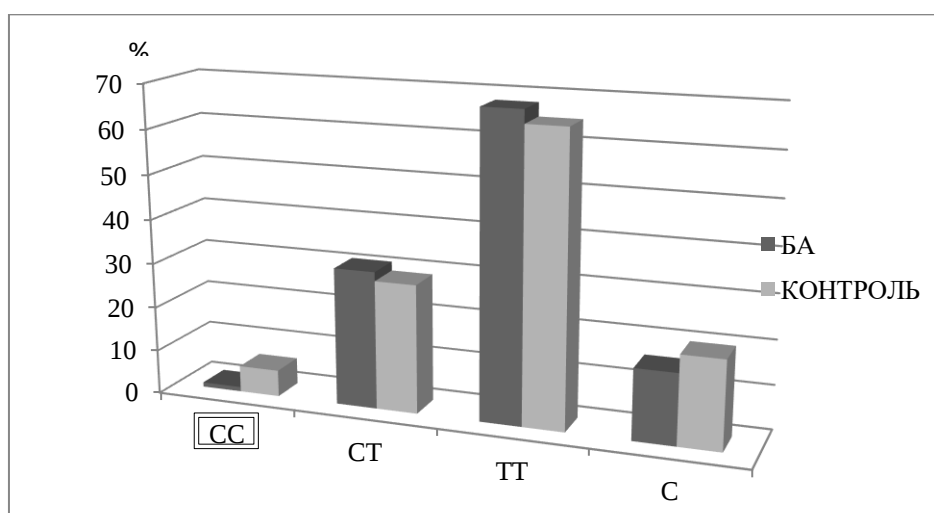


Рисунок 21 - Распределение частот генотипов и предкового аллеля С полиморфного варианта rs12807809 вблизи гена *NRGN* в контрольной группе и группе больных болезнью Альцгеймера в популяции русских. Примечание - в рамку выделены статистически значимые отличия ($p < 0,05$).

В настоящем исследовании ассоциация с развитием болезни Альцгеймера выявлена для полиморфного варианта rs12807809 в популяции русских. Так, статистически значимое повышение частоты генотипа CC ($p = 0,038$, $OR = 0,18$, $CI: 0,04-0,78$) наблюдается в группе контроля (рисунок 21). Можно предположить, что этот генотип играет защитную функцию у носителей. Так, Rose E.J. с коллегами в своей работе продемонстрировали, что во время выполнения задания

на рабочую память в группе здоровых европеоидов основное влияние генотипа оказывалось на активность мозга, а именно у носителей генотипа ТТ снижалась эффективность обработки информации по сравнению с носителями аллеля С [Rose E.J. et al., 2012].

Интересен также факт того, что несколькими научными группами независимо друг от друга обнаружено снижение объема серого вещества у носителей различных генотипов, но в японской популяции это было отмечено для больных ШЗ носителей генотипа ТТ [Ohi K. et al., 2012], а в немецкой выборке здоровые носители аллеля С имели уменьшенные объемы серого вещества в тех же отделах головного мозга [Walton E. et al., 2013]. Один из вариантов объяснения таких противоположных результатов может быть популяционный полиморфизм этого маркера, так как работы были выполнены на разных расовых типах.

Маркер rs429358 гена аполипопротеина Е (APOE)

Продукт гена *APOE* человека представляет собой гликопротеин длиной 299 аминокислот (весом 34 кДа), принадлежащий к семейству амфифильных обменных аполипопротеинов. Белок аполипопротеин Е состоит из двух доменов, связанных неструктурированным сегментом, который обеспечивает подвижность протеина. N-домен содержит область связывания рецепторов липопротеинов низкой плотности, а С-домен ответственен за связывание белка с липидами. Этот белок плазмы крови входит в состав хиломикронов, образующихся в тонком кишечнике в процессе всасывания экзогенных липидов, а так же в состав липопротеинов очень низкой плотности (ЛПНП). Белок *APOE* действует как транспортер холестерина, ключевой регулятор для перераспределения холестерина в клетках и для мобилизации холестерина между клетками. Эти функции важны для поддержания миелиновой и нейрональной мембран как в центральной, так и в периферической нервной системе [Leduc C. et al. 2010]. В то же время *APOE* также участвует в нормальном росте нервной системы и восстановительном процессе после травмы. До 75% *APOE* в плазме синтезируется

печеночными паренхиматозными клетками [Mahley R.W., 1988], тем не менее, существуют другие органы и ткани, продуцирующие большое количество этого белка, прежде всего мозг, а также селезенка, почки, макрофаги и адипоциты [Getz G.S, Reardon C.A., 2009].

Ген *APOE* является полиморфным и имеет три аллеля ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$), которые отличаются аминокислотами в позициях 112 и 158 белка. Аллель $\epsilon 4$ является предковой формой и кодирует белок с Arg₁₁₂, Arg₁₅₈, именно эти аминокислоты обнаружены в соответствующих позициях у высших приматов и других исследованных животных [Боринская С.А., 2013]. Анализ гаплотипов показал, что происхождение изоформ $\epsilon 2$ и $\epsilon 3$ у человека может быть датировано от 200 000 до 300 000 лет назад [Fullerton, S.M. et al.; 2000]. Сохранение в популяциях человека аллеля $\epsilon 4$ на протяжении нескольких сотен тысяч лет эволюции (с частотой до 40% у охотников-собирателей), несмотря на многочисленные вредные проявления этой изоформы, вероятно, указывает на адаптивный характер этого аллеля в определенных условиях внешней среды. Так, в условиях повышенной физической активности рода *Номо* при переходе к образу жизни охотников-собирателей, когда была необходима выносливость и повышенный уровень аэробной активности, что способствовало превращению жиров в полезную энергию и снижению высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний, вызванных генотипом $\epsilon 4 / \epsilon 4$ [Raichlen D.A.; Alexander G.E., 2014].

Три основные изоформы белка ($E2$, $E3$, $E4$) являются комбинацией двух миссенс-мутаций в гене *APOE*: rs499335 и rs7412. Аллель $\epsilon 2$ гена *APOE* определяет полиморфный вариант rs7412, а аллель $\epsilon 4$ - маркер rs429358 гена *APOE*. Были обнаружены различия в частотах аллелей гена *APOE* в разных расовых и этнических группах (рисунок 22). Так, данные показывают, что более высокий процент чернокожих (афроамериканцев) имеет, по крайней мере, одну копию аллеля $\epsilon 4$, по сравнению с европейцами [Tang M. et al., 1998; Evans D.A. et al., 2003; Rajan K.B. et al., 2017]. В мировых популяциях аллель $\epsilon 3$ является наиболее распространенным (от 48% до 94%), аллель $\epsilon 2$ наименее

распространенным (от 0% до 38%) и $\epsilon 4$ имеет среднюю распространенность (от 3% до 41%) [Abondio P. et al., 2019].

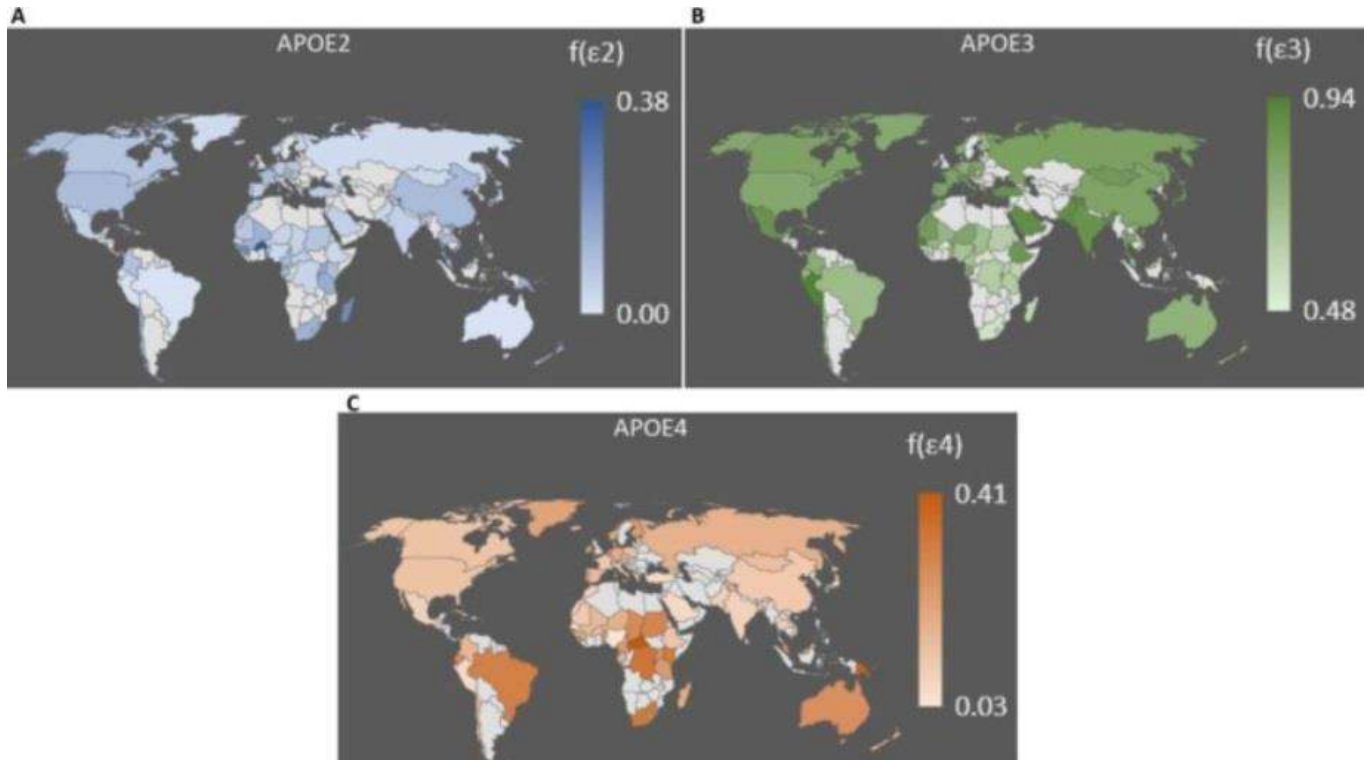


Рисунок 22 - Распределение частот аллелей АРОЕ в 82 странах (данные из проекта 1000 Genome). Примечание. А - Распределение частот варианта $\epsilon 2$, В - Распределение частот варианта $\epsilon 3$, С - Распределение частот варианта $\epsilon 4$ [Abondio P. et al., 2019].

Частоты аллелей $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$ в группе контроля русской популяции в нашей работе были близки частотам соответствующих аллелей у русских разных регионов страны: г. Москва, г. Новосибирск и Краснодар [Коровайцева Г.И. и др., 2001, Воевода М.И. и др., 2008, Боринская С.А., 2013] (таблица 13).

Каждая изоформа белка АРОЕ ответственна за те или иные функции. В частности, изоформа Е3 помогает поддерживать структурную целостность липопротеинов, богатых холестерином, и повышает их сольubilизацию в плазме крови, регулирует липидный гомеостаз как печеночных, так и других тканей, облегчает процесс перемещения липидов внутрь клеток и активируют обратный

транспорт холестерина, перенаправляя любой избыток холестерина в печень для элиминации [Ang L.S. et al., 2008; Yin Y., Wang Z., 2018]. АРОЕ-Е2 оказывает защитное действие на целостность сосудов, в то время как АРОЕ-Е4 вызывает пятикратное увеличение сосудистого воспалительного фактора СурА, делая кровеносные сосуды ломкими [Mahley R.W., 2016].

Таблица 13 - Частоты аллелей гена АРОЕ русской популяции разных регионов России

Регион	Объем выборки	Частоты аллелей АРОЕ			Источник
		ε2	ε3	ε4	
Томск	380	0,078	0,804	0,118	Собственные данные
Москва	205	0,080	0,800	0,120	Коровайцева Г.И. и др., 2001
Новосибирск	603	0,068	0,813	0,119	Воевода М.И. и др., 2008
Краснодар	56	0,093	0,824	0,083	Боринская С.А., 2013

Ген АРОЕ, как и возраст, является самым сильным фактором риска развития БА [Michaelson D.M., 2014; Yin Y., Wang Z., 2018]. Так наличие ε4 связано с повышенным риском развития болезни Альцгеймера, как ранней формы так и поздней. Многочисленные исследования показывают, что существует явная связь между АРОЕ ε4 и патологией нервной системы при БА [Mahley R.W., Huang Y., 2006]. Наличие у человека одного аллеля АРОЕ ε4 увеличивает риск развития БА в 3 раза, а при двух аллелях АРОЕ ε4 риск развития БА увеличивается в 8-12 раз [Loy C.T. et al., 2014; Holtzman D.M. et al., 2012; Michaelson D.M. 2014]. И наоборот, АРОЕ ε2 связан со снижением риска развития БА и более поздним возрастом начала заболевания [Ang L.S. et al., 2008; Vélez J.I. et al., 2016]. Исследования показывают, что носители АРОЕ ε4 демонстрируют ускоренное и более обильное отложение Аβ, чем носители других аллелей [Nelson P.T. et al., 2013; Yin Y., Wang Z., 2018]. Генотип АРОЕ также связан с уровнями Аβ42 и тау в спинномозговой жидкости [Zhao N. et al., 2018].

Несмотря на то, что существует четкая корреляция между геном *APOE* $\epsilon 4$ и повышенным риском развития БА, механизм его действия на патогенез БА до сих пор не ясен. А между тем, *APOE* связан со многими аспектами развития БА, как $A\beta$ -зависимыми, так и $A\beta$ -независимыми, включая метаболизм $A\beta$, образование бляшек $A\beta$, нарушение структуры цитоскелета и митохондрий, потерю синаптической пластичности и нарушение целостности гематоэнцефалического барьера головного мозга [Arbor S.C. et al. 2016].

APOE также связан с прогрессированием других неврологических или нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Паркинсона, сосудистую деменцию, рассеянный склероз, черепно-мозговую травму, ишемическую болезнь сердца [Mahley R.W., 2016; Yin Y., Wang Z. , 2018]. Кроме того, было показано, что аллельные варианты *APOE*, также связаны с колебаниями индекса массы тела (ИМТ) [Kulminski A.M. et al., 2019]. Ген *APOE* является одним из наиболее важных локусов, идентифицированных многими исследованиями, связанными с генетикой долголетия [Garatachea N. et al., 2014; Sebastiani P., 2019]. Последние работы, посвященные долголетию, показывают, что вероятность достижения крайней продолжительности жизни у человека имеет отрицательную связь с аллелем $\epsilon 4$, в то время как аллель $\epsilon 2$ положительно связан с этой характеристикой [Revelas M. et al., 2018; Garatachea N. et al.; 2014; Abondio P. et al., 2020].

Все эти факты подчеркивают, с одной стороны, что *APOE* является плейотропным геном, который одновременно влияет на множество фенотипов, в зависимости от сайта синтеза белка. А с другой стороны, обращает на себя внимание то, что проявления нарушений структуры и функций белка *APOE* соответствуют состоянию старения организма, что выражается в общем снижении биологических функций, стрессоустойчивости и повышенной восприимчивости к болезням, что все вместе, приводит к увеличению смертности с возрастом [Harman D., 2001; Vasto S. et al., 2007; Kregel K.C., Zhang H.J., 2007].

В настоящем исследовании определяющий аллель $\epsilon 4$ гена *APOE* вариант rs429358 ассоциирован с развитием болезни Альцгеймера в популяции русских.

Так, статистически значимое повышение частоты генотипа ТТ ($p=5,8 \cdot 10^{-5}$, $OR=0,43$, $CI:0,29-0,62$) наблюдается в группе контроля, а частота предкового аллеля С статистически значимо чаще встречается в группе больных БА ($p=2,4 \cdot 10^{-5}$, $OR=2,05$, $CI:1,47-2,86$) (рисунок 23).

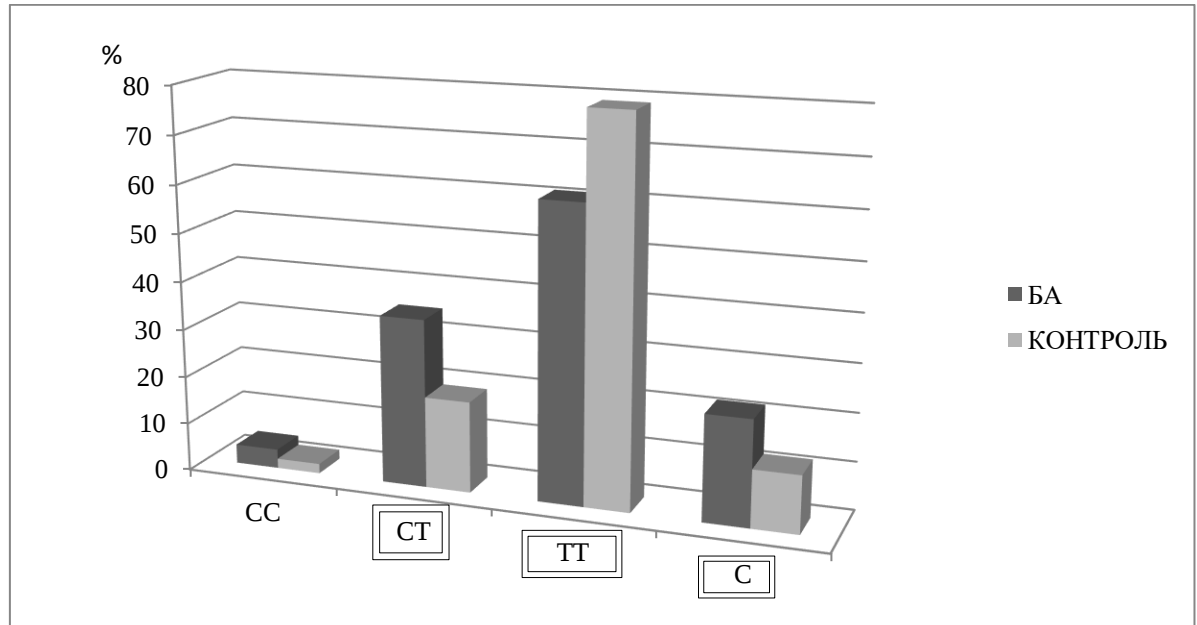


Рисунок 23 - Распределение частот генотипов и предкового аллеля С полиморфного варианта rs429358 гена *APOE* в контрольной группе и группе больных болезнью Альцгеймера в популяции русских. Примечание - в рамку выделены статистически значимые отличия ($p < 0,05$).

Таким образом, в нашей работе были реплицированы 13 взаимосвязей полиморфных маркеров генов, связанных по данным полногеномных ассоциативных исследований с шизофренией, болезнью Альцгеймера, или их когнитивными эндофенотипами.

Интересно, что часть результатов, полученных в данной работе, пересекаются с другим исследованием, проводившемся в рамках гранта РНФ № 16-15-00020 с 2016 по 2018 годы в Лаборатории эволюционной генетики НИИ медицинской генетики ТНИМЦ (г. Томск). Работа была посвящена оценке роли нормальной вариабельности когнитивных признаков как возможных эндофенотипов БА [Макеева О.А, Степанов В.А., 2017; Vocharova A. et al., 2018].

Результаты нескольких примененных подходов показали, что наибольший вклад как в риск болезни Альцгеймера, так и в вариабельность когнитивных функций у здоровых пожилых людей вносит локус сцепленных маркеров кластера генов *NECTIN2-TOMM40-APOE-APOC1* на хромосоме 19 [Stepanov V.A. et al., 2017]. К числу других генетических локусов, обеспечивающих общность наследственной компоненты БА и нормальной вариабельности когнитивных функций, по данным проведенного кросс-репликативного анализа относятся локусы: rs2616984 гена *CSMD1*, rs10273775 гена *CNTNAP2*, rs1466662 гена *DCHS2*, rs4335998 гена *ACSM1*, rs12922317 гена *SNX29* [Марусин А.В. и др. 2017].

Кроме того, был выполнен анализ ассоциаций генетических маркеров с доменами когнитивных функций на выборке из 708 пожилых индивидов, здоровых в отношении нейродегенеративных и психических заболеваний. В качестве основного инструмента оценки доменов когнитивных функций использовали Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA), которая выделяет 8 доменов: внимание (в том числе концентрация и рабочая память), исполнительские функции, речь, память, ориентация во времени и пространстве, абстрактное мышление, счет и зрительно-конструктивные навыки [Stepanov V. A. et al., 2017].

Так, для тех маркеров, которые показали статистически значимые ассоциации с фенотипом ШЗ или БА в настоящей работе, были выявлены ассоциации для доменов когнитивных функций и в работе, посвященной вариабельности когнитивных признаков в здоровой популяции [Stepanov V. A. et al., 2017; Марусин А.В. и др., 2017, Марусин А.В. и др., 2018]. В таблице 14 представлены пересекающиеся результаты этих двух исследований.

Таблица 14 – Пересекающиеся статистически значимые ассоциации, полученные в двух исследованиях

Маркер	Результаты из РНФ № 16-15-00020 (ассоциации с когнитивными доменами)	Результаты настоящего исследования (ассоциация с фенотипом)
rs429358 <i>APOE</i>	МоСА, внимание, память, зрительно-конструктивные навыки	БА в русской популяции
rs12922317 <i>SNX29</i>	МоСА, абстрактное мышление	БА в русской популяции
rs1466662 <i>DCHS2</i>	МоСА, память	ШЗ в русской популяции
rs6959 <i>NECTIN2</i>	МоСА, память	ШЗ в казахской популяции
rs4420638 <i>APOC1</i>	МоСА, память, зрительно- конструктивные навыки	-
rs2616984 <i>CSMD1</i>	МоСА	-
rs10273775 <i>CNTNAP2</i>	МоСА, память	-
rs4335998 <i>ACSM1</i>	МоСА, внимание счет, ориентация во времени и пространстве	-

Примечание - МоСА - общий балл теста, БА – болезнь Альцгеймера, ШЗ - шизофрения

Таким образом, перекрестный анализ ассоциаций генетических маркеров с когнитивными параметрами, ШЗ и БА выявил, что генетическая компонента шизофрении и генетическая составляющая болезни Альцгеймера частично пересекаются. Те же варианты, которые по данным настоящей работы являются рисковыми для БА или ШЗ, у здоровых пожилых людей связаны с более низким когнитивным статусом по результатам РНФ № 16-15-00020 [Марусин А.В. и др, 2017]. Тем самым, не исключается вероятность обнаружения общих патогенно значимых путей, приводящих к развитию этих двух заболеваний.

3.4. Анализ межгенных взаимодействий, существенных в развитии заболеваний с нарушениями когнитивных функций человека

Генетические локусы, обнаруженные в широкогеномных ассоциативных исследованиях, часто характеризуются небольшим генетическим эффектом на риск развития заболевания и в состоянии объяснить не более 10% общей наследственной компоненты большинства распространенных сложнаследуемых МФЗ [Manolio T.A. et al, 2009; Eichler E.E. et al., 2010]. Другими словами, большая часть наследуемости, которая не выявляется (объясняется) широкогеномными исследованиями ассоциаций, является актуальной проблемой в генетике МФЗ. Так называемая недостающая наследуемость является результатом недостаточного объяснения разницы между ожидаемой наследуемостью частых МФЗ, которая рассчитывается на основе близнецовых, а так же семейных исследований, и наблюдаемой суммарной наследуемостью эффекта всех генетических вариантов, ассоциированных с данными заболеваниями.

Одним из путей выявления части этой наследуемости является оценка межгенного взаимодействия, которая помогает идентифицировать совместное влияние генов на сложные многофакторные заболевания. Это может быть потенциально полезным в определении функций генов, а так же молекулярных путей патогенеза заболевания и лекарственных мишеней.

Для анализа ассоциаций с учетом многоуровневых межгенных взаимодействий в нашей работе был применен непараметрический подход, который реализует стратегию редукции данных и не зависит от генетической модели. Этот метод называется Multifactor Dimensionality Reduction (MDR), метод снижения многомерной размерности [Ritchie M.D. et al., 2001; Motsinger A.A., 2006]. Принцип подхода заключается в объединении мультилокусных генотипов в группы высокого и низкого риска относительно изучаемого фенотипа. В результате снижается количество генных комбинаций до одной переменной, которая в дальнейшем тестируется по способности предсказывать и

классифицировать фенотип с помощью кросс-валидации (перекрестной проверки) или путем перестановочного теста.

Методическая основа идентификации межгенных взаимодействий в течение долгого времени оставалась серьезной проблемой в генетике многофакторных заболеваний. В настоящее время, MDR-метод успешно применяется в работах по генетике МФЗ, в том числе и в работах по исследованию МФЗ с нарушениями когнитивных функций, таких как ШЗ и БА [Martin E.R. et al., 2006; Gupta M. et al., 2009; Lee J.J. et al., 2012; Geng S. et al., 2017; Sun Y. et al., 2020].

В нашем случае мы использовали модификацию метода GMDR [Lou X.Y. et al., 2007; Chen G.B. et al., 2011], с помощью которого провели анализ межгенных взаимодействий в отношении риска развития ШЗ (в популяции русских и казахов) и БА (в популяции русских).

Для ШЗ в русской популяции идентифицировано 2 статистически значимых комбинации генов: двухфакторная и трехфакторная (таблица 15).

Таблица 15 – Статистически значимые комбинации генов для шизофрении в русской популяции

Комбинация генов	TBA	CVC	p	OR (95 % CI)
<i>VRK2</i> / <i>ZNF804A</i>	0,60	9/10	0,0001	2,42 (1,69-3,48)
<i>VRK2</i> / <i>ZNF804A</i> / <i>ZFP67P1</i>	0,63	8/10	0,0001	3,23 (2,21-4,72)

Примечание - CVC - согласованность перекрестной проверки, TBA - сбалансированная точность предсказания, OR – отношение шансов для комбинации генов, CI – доверительный интервал, p – уровень значимости OR ($p < 0,05$).

В результате анализа межгенных взаимодействий в двухфакторной комбинации генов *VRK2* (rs2312147) / *ZNF804A* (rs1344706), которая характеризовалась 90% воспроизводимостью и точностью предсказания 60 %

($p < 0,0001$), были обнаружены 3 сочетанных генотипа высокого риска и 9 – низкого риска развития ШЗ. Из них для четырех сочетанных генотипов разной направленности были показаны статистически значимые различия между исследованными группами: два сочетания высокого риска и два низкого (таблица 16).

Таблица 16 – Статистически значимые сочетания генотипов для шизофрении в русской популяции

Сочетания	Риск	OR (95 % CI)	p
<i>VRK2 / ZNF804A</i>			
C/T – A/C	высокий	1,74 (1,15-2,64)	0,009
T/T – C/C	высокий	4,03 (1,48-10,98)	0,007
C/C – A/C	низкий	0,52 (0,3-0,89)	0,016
T/T – A/C	низкий	0,45 (0,21-0,99)	0,042
<i>VRK2 / ZNF804A / ZFP67P1</i>			
C/C – A/A – G/T	высокий	2,58 (1,32-5,07)	0,005
C/T – A/C – T/T	высокий	2,22 (1,39-3,53)	0,001
T/T – C/C – T/T	высокий	3,58 (1,3-9,86)	0,017

Примечание - OR – отношение шансов для сочетанных генотипов, CI – 95% доверительный интервал 95%, p – уровень значимости OR ($p < 0,05$).

Для трехфакторной комбинации генов *VRK2* (rs2312147) / *ZNF804A* (rs1344706) / *ZFP67P1* (rs8020441), которая характеризовалась 80% воспроизводимостью и точностью предсказания 63% ($p < 0,0001$), были обнаружены 9 сочетанных генотипа высокого риска и 17 – низкого риска развития ШЗ. Но только для трех сочетаний генотипов были показаны статистически значимые различия между исследованными группами, и все были высокого риска (таблица 16).

Для популяции казахов установлено также 2 статистически значимые комбинации генов: двухлокусная и трехлокусная (таблица 17).

Таблица 17 – Статистически значимые комбинации генов для шизофрении в казахской популяции

Комбинация генов	TBA	CVC	p	OR (95 % CI)
<i>KCNB2</i> / <i>ZFP64P1</i>	0,72	10/10	<0.0001	19,33 (5,65-66,20)
<i>KCNB2</i> / <i>ZFP64P1</i> / <i>NRIP1</i>	0,75	7/10	<0.0001	23,23 (6,21-74,72)

Примечание - CVC - согласованность перекрестной проверки, TBA - сбалансированная точность предсказания, OR – отношение шансов для комбинации генов, CI – доверительный интервал, p – уровень значимости OR ($p<0,05$).

В результате анализа межгенных взаимодействий в двухкомпонентной комбинации генов *KCNB2* (rs2247572) / *ZFP64P1* (rs8020441), которая характеризовалась 100% воспроизводимостью и точностью предсказания 72 % ($p<0,0001$), были обнаружены 3 сочетанных генотипа высокого риска и 4 – низкого риска развития ШЗ. Из них для трех сочетаний генотипов разной направленности были показаны статистически значимые различия между исследованными группами: два сочетания высокого риска и один низкого (таблица 18). Для трехкомпонентной комбинации генов *KCNB2* (rs2247572) / *ZFP64P1* (rs802044) / *NRIP1* (rs2229741), которая характеризовалась 70% воспроизводимостью и точностью предсказания 75 % ($p<0,0001$), были обнаружены семь сочетаний генотипов высокого риска и 7 – низкого риска развития ШЗ. Но только для четырех сочетаний генотипов были показаны статистически значимые различия между исследованными группами: два сочетания характеризовались высоким риском и два - низким (таблица 18).

Таблица 18 – Статистически значимые сочетания генотипов для шизофрении в казахской популяции

Сочетания	Риск	OR (95 % CI)	p
<i>KCNB2 / ZFP64P1</i>			
C/C – T/T	высокий	28,70 (3,72-221,43)	<0,001
C/T – G/T	высокий	4,20 (1,11-15,83)	0,048
C/T – T/T	низкий	0,30 (0,14-0,67)	0,003
<i>KCNB2 / ZFP64P1 / NRIP1</i>			
C/T – G/T – T/T	высокий	12,96 (1,62-103,55)	0,002
C/C – T/T – C/T	высокий	17,50 (2,23-137,48)	<0,001
C/C – G/T – C/C	низкий	0,11 (0,01-0,92)	0,039
C/T – T/T – T/T	низкий	0,39 (0,17-0,87)	0,02

Примечание - OR – отношение шансов для сочетанных генотипов, CI – 95% доверительный интервал 95%, p – уровень значимости OR ($p < 0,05$).

Для болезни Альцгеймера в русской популяции идентифицировано две статистически значимых комбинации генов: двухкомпонентная и трехкомпонентная (таблица 19).

Таблица 19 – Статистически значимые комбинации генов для болезни Альцгеймера в русской популяции

Комбинация генов	TBA	CVC	p	OR (95 % CI)
<i>APOE / CSMD1</i>	0,61	6/10	0.0007	2,56 (1,47-4,43)
<i>LOC105376249 / VRK2 / PICALM</i>	0,65	8/10	<0.0001	3,44 (1,91-5,35)

Примечание - CVC - согласованность перекрестной проверки, TBA - сбалансированная точность предсказания, OR – отношение шансов для комбинации генов, CI – доверительный интервал, p – уровень значимости OR ($p < 0,05$).

В результате анализа межгенных взаимодействий в двухфакторной комбинации генов *APOE* (rs429358) / *CSMD1* (rs2616984), которая характеризовалась 60% воспроизводимостью и точностью предсказания 61 % ($p = 0,0007$), были обнаружены шесть сочетаний генотипов высокого риска и три – низкого риска развития БА. Из них для двух сочетанных генотипов разной направленности были показаны статистически значимые различия между исследованными группами (таблица 20). Интересно, что сочетание генотипов, повышающего риск развития БА, состояло из гетерозигот генов. В оба сочетания входит генотип AG (rs2616984), таким образом, направление риска развития БА определяется генотипом rs429358 гена *APOE*. Этот вывод представляется вполне логичным, учитывая, статистически значимую ассоциацию маркера rs429358 гена *APOE* с риском развития БА, показанную в нашем исследовании при репликативном анализе.

Таблица 20 – Статистически значимые сочетания генотипов для болезни Альцгеймера в русской популяции

Сочетания	Риск	OR (95 % CI)	p
<i>APOE</i> / <i>CSMD1</i>			
C/T – A/G	высокий	2,90 (1,28-6,55)	0,009
T/T – A/G	низкий	0,53 (0,30-0,93)	0,025

Примечание - OR – отношение шансов для сочетанных генотипов, CI – 95% доверительный интервал 95%, p – уровень значимости OR ($p < 0,05$).

В трехлокусную комбинацию попали два генетических варианта из межгенных регионов: *LOC105376249* / *LOC105376248* (rs1572299) и *PICALM* / *RNU6-560P* (rs561655), а также ген *VRK2* (rs2312147). Трехфакторная комбинация характеризовалась 80% воспроизводимостью и точностью предсказания 65 % (таблица 19), были обнаружены 11 сочетанных генотипов высокого риска и 16 – низкого риска развития БА. Но ни одно из сочетаний генотипов не показало

статистически значимые различия между исследованными группами больных БА и контрольной.

В целом, выполненный анализ межгенных взаимодействий с помощью метода снижения многомерной размерности дал возможность идентифицировать сочетания генотипов, которые ассоциированы с высоким или низким риском развития заболеваний, связанных с нарушениями когнитивных функций, таких как шизофрения и болезнь Альцгеймера. Стоит отметить, что в некоторых случаях одни и те же генотипы могут составлять сочетания высокого или низкого риска в зависимости от состава генотипов других генов. Так нами показано, что при смене сочетания генотипов T/T-A/C генов *VRK2* - *ZNF804A* на T/T-C/C этих же генов в двухфакторной комбинации для фенотипа ШЗ в русской популяции риск развития заболевания меняется с низкого на высокий (Таблица 16). Подобная смена направленности риска с высокого на низкий, или наоборот, наблюдается для двухфакторной комбинации для фенотипа БА в русской популяции (таблица 20), а так же для двухфакторной и трехфакторной комбинации в казахской популяции с ШЗ (сочетания генотипов генов *KCNB2* / *ZFP64P1* / *NRIP1*) (таблица 18). Кроме того, в составе комбинаций по разным фенотипам (ШЗ и БА) или разным этносам (русские и казахи) были пересечения по генам, входящим в состав той или иной комбинации. Например, ген *ZFP64P1* (rs802044) входил в трехкомпонентную комбинацию генов в выборке русских и казахов с фенотипом ШЗ, а ген *VRK2* (rs2312147) был в составе комбинации генов в популяциях русских с БА и ШЗ.

Все эти наблюдения говорят о том, что важную роль в процессе развития патологии при заболеваниях с нарушениями когнитивных функций, играет совокупный вклад рискованных вариантов генов. Следовательно, поиск и установление взаимосвязей между генами и фенотипическими проявлениями патологического состояния при том или ином заболевании являются важными критериями для определения ключевых звеньев патогенеза, затрагивающих

конкретные физиологические функции, благодаря которым формируется клиническая картина болезни.

3.5. Роль изученных генов в молекулярных механизмах заболеваний с нарушением когнитивных функций

Многофакторные заболевания, представляющие собой комплексные фенотипы и отличающиеся многоуровневым характером реализации генетической информации, вызваны нарушениями не столько в отдельных генах или белках, сколько в биологических сетях. Анализ биологических сетей, направленный на выявление взаимодействующих генов и белков, которые приводят к патогенезу заболевания, обеспечивает понимание на уровне молекулярных механизмов, лежащих в основе изучаемого многофакторного заболевания. В настоящей работе для реализации такого подхода были использованы различные онлайн ресурсы и базы данных: WebGestalt, Gene Ontology, STRING.

С помощью онлайн ресурса WebGestalt была проведена функциональная аннотация генов, маркеры которых показали ассоциацию с развитием шизофрении или болезни Альцгеймера в данной работе, а также мы включили локусы с уровнем значимости $0,5 < p < 0,12$, кроме того в анализ были добавлены гены, которые вошли в статистически значимые межгенные взаимодействия, установленные с помощью метода MDR. Всего было отобрано 23 гена из 32. Для получения более полной информации использовали разные словари базы данных Gene Ontology: биологические процессы, клеточные компоненты и молекулярные функции (Ashburner M. et al., 2000).

Выявлено десять категорий Gene Ontology для биологических процессов с минимальным пороговым уровнем значимости ($p < 0,00005$). Почти во все процессы, кроме одного, были вовлечены три гена из интересующих нас (таблица 21). В восьми процессах из 10 наблюдалось участие трех генов: ген кластерина

(*CLU*), ген фосфатидилинозитол-связывающего белка сборки клатрина (*PICALM*), ген белка аполипопротена Е (*APOE*), а другие – гены нейрогранина (*NRGN*) и релина (*RELN*) участвовали в процессе регуляции долговременной синаптической потенциации (GO:1900273). Примечательно, что во всех биологических процессах был представлен ген белка аполипопротена Е, что говорит о его значительной роли в процессах связанных с развитием заболеваний с нарушениями КФ.

Из анализа биологических процессов видно, что изучаемые гены играют регуляторную роль в процессах, лежащих в основе патогенеза БА и ШЗ. При этом девять категорий были связаны с процессами регуляции образования, выведения и катаболизма Аβ или APP, а также с регуляцией долговременной синаптической потенциации, которая играет важную роль в механизмах синаптической пластичности. Долговременная потенциация дает нервной системе человека возможность адаптироваться к изменяющимся условиям внешней среды и совместно с процессом долговременной депрессии лежит в основе клеточных механизмов памяти и обучения [Bliss TV, Cooke SF., 2011; Alkadhi K.A., 2018]. Для болезни Альцгеймера характерны нарушения в долговременной синаптической потенциации: наблюдается меньшее долговременное увеличение амплитуды постсинаптического потенциала действия в ответ на тетаническое раздражение [Cleary J. et al., 2005] и меньшая продолжительность такого увеличения [Cullen W. K. et al., 1997]. Это происходит из-за накопления Аβ в неокортексе и гиппокампальной формации. Таким образом, в этих структурно-функциональных отделах мозга, ответственных за декларативную память, происходят патологические изменения, связанные с подавлением долговременной синаптической потенциации, зависимой от ионотропных рецепторов глутамата (NMDA-рецепторы).

Таблица 21 –Биологические процессы из базы данных Gene Ontology

№	Наименование биологического процесса	p	Вовлеченные гены
1	отрицательная регуляция катаболического процесса APP (GO:1902992)	$4,2 \cdot 10^{-7}$	<i>CLU;PICALM; APOE</i>
2	выведение A β (GO:0097242)	$1,7 \cdot 10^{-7}$	<i>CLU;PICALM; APOE</i>
3	регуляция образования A β (GO:1902003)	$1,9 \cdot 10^{-6}$	<i>CLU;PICALM; APOE</i>
4	регуляция катаболического процесса APP (GO:1902991)	$3,8 \cdot 10^{-6}$	<i>CLU;PICALM; APOE</i>
5	образование A β (GO:0034205)	$4,2 \cdot 10^{-6}$	<i>CLU;PICALM; APOE</i>
6	катаболический процесс APP (GO:0042987)	$9,4 \cdot 10^{-6}$	<i>CLU;PICALM; APOE</i>
7	регуляция долговременной синаптической потенциации (GO:1900271)	$1,1 \cdot 10^{-5}$	<i>NRGN;RELN; APOE</i>
8	метаболический процесс A β (GO:0050435)	$1,4 \cdot 10^{-5}$	<i>CLU;PICALM; APOE</i>
9	метаболический процесс APP (GO: 0042982)	$2,9 \cdot 10^{-5}$	<i>CLU;PICALM; APOE</i>
10	регуляция образования амилоидных фибрилл (GO:1905906)	$3,8 \cdot 10^{-5}$	<i>CLU; APOE</i>

Примечание. p - уровень значимости, полученный с помощью онлайн ресурса WebGestalt, APP - предшественник бета-амилоида, A β - бета-амилоид.

Для словаря молекулярные функции с минимальным пороговым уровнем значимости ($p < 0,005$) показано 8 категорий (таблица 22). Выделяются четыре гена, которые участвовали в каждой молекулярной функции попарно или индивидуально: гены белка аполипопротена E (*APOE*), кластерина (*CLU*), фосфатидилинозитол-связывающего белка сборки клатрина (*PICALM*) и нейрогранина (*NRGN*). Все функции касались связывания какого-либо белка: тау, A β , ЛПНП, кальмодулина, фосфатидилинозитола, фосфолипида.

Таблица 22 – Молекулярные функции из базы данных Gene Ontology

№	Наименование молекулярной функции	p	Вовлеченные гены
1	связывание рецептора липопротеиновой частицы (GO:0070325)	$1,8 \cdot 10^{-8}$	<i>CLU;PICALM;RELN; APOE</i>
2	связывание с липопротеиновыми частицами низкой плотности (GO:0050750)	$1,6 \cdot 10^{-6}$	<i>CLU;PICALM; APOE</i>
3	связывание белка тау (GO:0048156)	$1,7 \cdot 10^{-5}$	<i>CLU;PICALM; APOE</i>
4	связывание Аβ (GO:0001540)	$9,1 \cdot 10^{-5}$	<i>CLU;PICALM; APOE</i>
5	связывание фосфолипидов (GO:0005543)	0,001	<i>SNX29;PICALM;NRGN; APOE</i>
6	связывание кальмодулина (GO:0005516)	0,001	<i>CACNA1C;SPA17;NRGN</i>
7	связывание фосфатидилинозитола (GO:0035091)	0,002	<i>SNX29;PICALM;NRGN</i>
8	связывание белков (GO:0001540)	0,004	<i>CLU;PICALM; APOE</i>

Примечание - p - уровень значимости, полученный с помощью онлайн ресурса WebGestalt, Аβ - бета-амилоид.

Для словаря клеточных компонентов с минимальным пороговым уровнем значимости ($p < 0,000001$) показано 10 категорий (таблица 23), которые в большей части описывали нервные клетки и их структуру: нейрон, дендрит. Четыре категории клеточных компонентов включают по 10 генов из анализируемых нами, 3 категории – по девять генов, 2 категории содержат по 8 генов, и только в категорию нейрофибрилярный клубок входят два интересующих нас гена. Семь генов повторяются в 9 клеточных компонентах: *LSM1; CACNA1C; BRD1; NRGN; KCNB2; ZNF804A; APOE*.

Таблица 23 –Клеточные компоненты из базы данных Gene Ontology

№	Наименование клеточного компонента	p	Вовлеченные гены
1	соматодендритный компартмент (GO:0036477)	$3,1 \cdot 10^{-10}$	<i>CLU;LSM1;CACNA1C;PICALM;NRGN; BRD1;KCNB2;ZNF804A;RELN; APOE</i>

№	Наименование клеточного компонента	p	Вовлеченные гены
2	дендрит (GO:0030425)	$6,1 \cdot 10^{-10}$	<i>CLU;LSM1;CACNA1C;NRGN;BRD1;KCNB2;ZNF804A;RELN;APOE</i>
3	дендритное дерево (GO:0097447)	$6,3 \cdot 10^{-10}$	<i>CLU;LSM1;CACNA1C;NRGN;BRD1;KCNB2;ZNF804A;RELN;APOE</i>
4	тело нервных клеток (GO:0043025)	$3,4 \cdot 10^{-9}$	<i>LSM1;CACNA1C;PICALM;NRGN;BRD1;KCNB2;ZNF804A;APOE</i>
5	тело клетки (GO:0044297)	$9,1 \cdot 10^{-9}$	<i>LSM1;CACNA1C;PICALM;NRGN;BRD1;KCNB2;ZNF804A;APOE</i>
6	часть проекции клетки (GO:0044463)	$5,9 \cdot 10^{-8}$	<i>CLU;LSM1;CACNA1C;SPA17;NRGN;BRD1;KCNB2;ZNF804A;RELN;APOE</i>
7	плазматическая мембрана, ограниченная частью клеточной проекции (GO:0120038)	$5,9 \cdot 10^{-8}$	<i>CLU;LSM1;CACNA1C;SPA17;NRGN;BRD1;KCNB2;ZNF804A;RELN;APOE</i>
8	часть нейрона (GO:0097458)	$3,0 \cdot 10^{-7}$	<i>CLU;LSM1;CACNA1C;PICALM;NRGN;BRD1;KCNB2;ZNF804A;RELN;APOE</i>
9	проекция нейрона (GO:0043005)	$4,2 \cdot 10^{-7}$	<i>CLU;LSM1;CACNA1C;NRGN;BRD1;KCNB2;ZNF804A;RELN;APOE</i>
10	нейрофибрилярный клубок (GO:0097418)	$7,7 \cdot 10^{-6}$	<i>CLU;PICALM</i>

Примечание - p - уровень значимости, полученный с помощью онлайн ресурса WebGestalt.

Характеристику взаимоотношений 22 генов, SNP которых показали ассоциацию с развитием ШЗ и БА в нашей работе проводили с помощью онлайн ресурса STRING [Szklarczyk D. et al., 2017]. На рисунке 24 представлена характеристика белок-белковых взаимодействий интересующих нас генов.

Анализ сети белок-белковых взаимодействий 22 генов показал статистически значимую общую связь между белками. Обогащение взаимодействий имело значение $p < 1,05 \cdot 10^{-13}$ для нашего списка генов. Это означает, что белки биологически связаны, как группа. Большая часть белков

образуют единую сеть, которая состоит из 12 узлов (белков) и 19 ребер (взаимодействий).

Несмотря на то, что сеть едина, в ней выделяются две подсети, которые состоят из пяти и шести белков, соответственно. Первая подсеть содержит 6 узлов (NT5C2, CACNA1C, CSMD1, **ZNF804A**, VRK2, NRG1) и 11 ребер (взаимодействий), центральным является белок, связывающий цинковый палец 804A (ZNF804A) с пятью ребрами. Гены, кодирующие белки этой подгруппы, являются генами-кандидатами в первую очередь для шизофрении по базе данных HuGE Navigator.

Белок ZNF804A, занимающий центральное место в данной подсети, имеет домен цинкового пальца C2H2-типа на N-конце [O'Donovan M.C. et al., 2008]. Домены данного типа характерны для транскрипционных факторов и способны связываться с ДНК, РНК и белками [Matthews J.M., Sunde M., 2002]. Белки, содержащие домен цинкового пальца C2H2-типа, появились в процессе эволюции рано и найдены у многих эукариотических организмов [Федотова А.А. и др., 2017]. Белок ZNF804A способствует транскрипционной регуляции и сплайсингу пре-мРНК генов, вовлеченных в процессы, лежащие в основе шизофрении - такие как развитие нервной системы. Вероятно, генетические варианты гена *ZNF804A* могут способствовать риску развития заболевания посредством нарушения регуляции транскрипции и сплайсинга пре-мРНК, связанной с ZNF804A.

Белок ZNF804A локализован в синапсах и играет важную роль в образовании аксона и структуры дендритных шипиков [Deans P.J. et al., 2017]. Накапливаются данные о значении дендритных шипиков как важной функциональной единицы при психических и неврологических расстройствах, включая шизофрению, биполярное расстройство, аутизм, а также болезнь Альцгеймера [Penzes P. et al., 2011; Chang H. et al., 2017]. Показано влияние белка ZNF804A на пластичность дендритных шипиков, в том числе на зрелые грибовидные шипики дендритов, которые необходимы в процессе познания [Srivastava D.P., 2011; Zhou D. et al., 2020]. Так, повышенная экспрессия гена

ZNF804A коррелирует с более низким риском ШЗ и с более высокой плотностью грибовидных шипиков дендритов [Тao R. et al., 2014]. Все это говорит об обоснованном выделении белка *ZNF804A* в качестве центрального в подсети, связанной с фенотипом шизофрении.

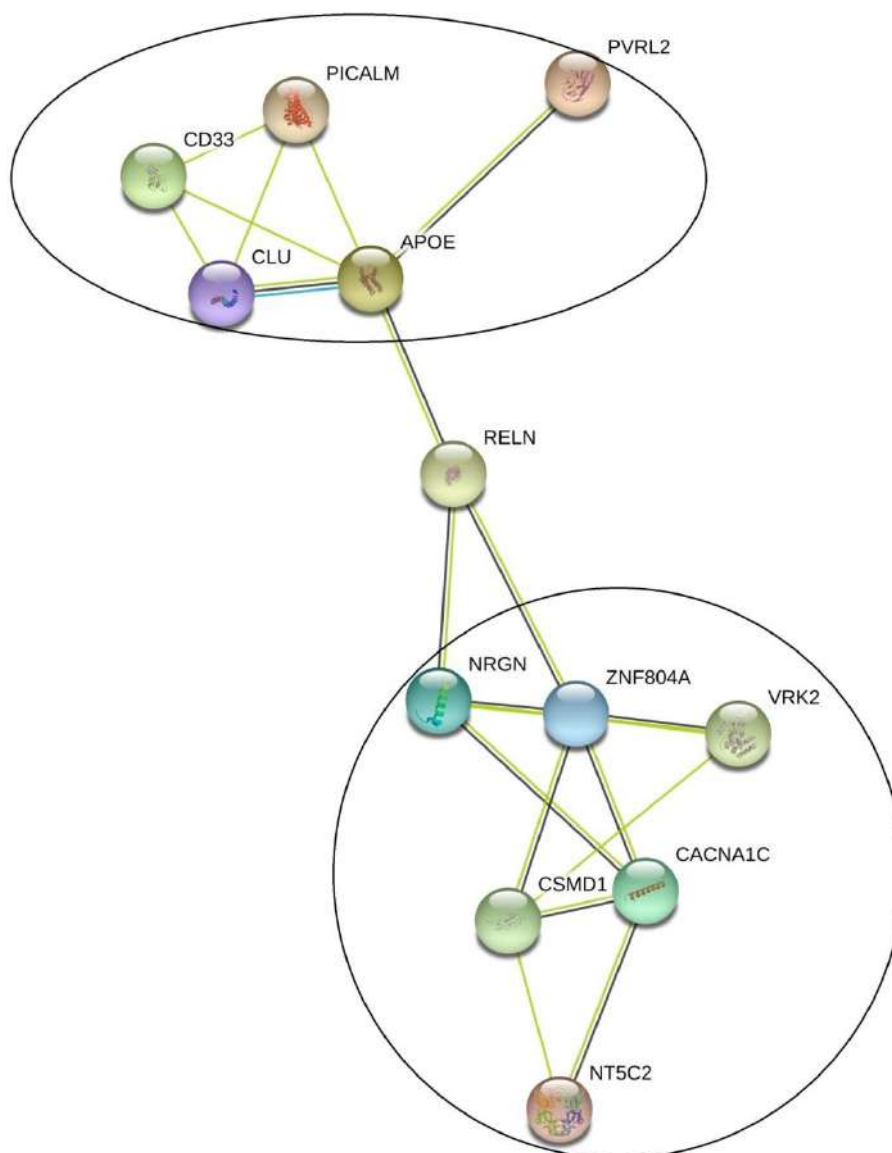


Рисунок 24 - Характеристика белок-белковых взаимодействий продуктов 12 генов, полученная с помощью ресурса STRING.

Примечание - цвет соединяющих линий характеризует типы взаимодействий: светло-зеленый – взаимодействие, выявленное при интеллектуальном анализе текста, черный – ко-экспрессия, голубой – известные взаимодействия, подтвержденные в базах данных.

Другая подсеть образована пятью белками (PICALM, CLU, CD33, **АРОЕ**, PVRL2 (NECTIN2)) и содержит восемь ребер. Здесь центральным белком является аполипопротеин Е с пятью ребрами. В эту подгруппу входят белки, гены которых являются кандидатными по базе данных HuGE Navigator в первую очередь для болезни Альцгеймера.

Аполипопротеин Е является самым сильным фактором риска развития БА. Белок АРОЕ является регулятором метаболизма липопротеинов и выполняет важные функции в ЦНС, такие как транспорт холестерина, нейропластичность и воспаление. АРОЕ связывается с А β и влияет на клиренс растворимого А β и агрегацию А β . Он также косвенно регулирует метаболизм А β путем взаимодействия с рецепторами. С тех пор как в 1993 году были обнаружены ассоциации гена АРОЕ и болезни Альцгеймера [Corder E.H. et al., 1993; Strittmatter W.J. et al., 1993; Roses A.D., 1996], были проведены сотни исследований для изучения возможной роли гена *АРОЕ* в риске развития неврологических заболеваний, психических расстройств и связанных с ними эндотипов [Кесмановић М. et al., 2010; Gibbons A.S. et al., 2011; Giau V.V. et al., 2015; Yin Y., Wang Z., 2018]. Были проведены метаанализы, обнаружившие важные доказательства роли АРОЕ в неврологических заболеваниях и психических расстройствах [Xu M.Q. et al., 2006; Allen N.C. et al., 2008; Lambert J.C. et al., 2013; Abyadeh M. et al., 2019].

На рисунке 24 видно, что эти две подсистемы белков, одна из которых участвует в риске развития ШЗ, а другая - в риске развития БА, связаны между собой как мостом белком рилином.

Этот белок продуцируется нейронами и является сигнальной молекулой для формирования связей между ними. Рилин участвует в каскаде цитоплазматических событий, которые контролируют миграцию нейронов во время развития мозга, и он необходим для правильного развития и пластичности коры головного мозга и регулирует пластичность синапсов, нейротрансмиссию и память взрослого человека.

Предположительно, рилин играет значительную роль, как в развитии болезни Альцгеймера, так и при развитии психических расстройств [Ishii K. et al, 2016; Ovadia G., Shifman S., 2011; Buehlmann E. et al., 2015]. Так, в результате генетических и биохимических исследований были получены доказательства изменений передачи сигналов при БА, опосредованных рилином. Эти данные позволяют предположить, что снижение продукции данного белка может способствовать началу и прогрессированию БА путем нарушения синаптических функций, стабильности цитоскелета и правильного аксонального транспорта [Saez-Valero J. et al., 2003; Seripa D. et al, 2008; Botella-López A. et al., 2010]. Получены доказательства определяющие роль рилина в модуляции патогенетических процессов, лежащих в основе БА [Pujadas L. et al., 2014]. В результате исследований были подтверждены изменения структуры рилина при БА, а также его роль во внутриклеточных сигнальных путях, связанных с выживанием нейронов и физиологическими процессами головного мозга. Была описана активная роль рилина в восстановлении когнитивных функций и редукции волокон бета-амилоидного пептида *in vitro*, а также сокращение амилоидных отложений в мозгу животных моделей с болезнью Альцгеймера [Pujadas et al., 2014].

Функции белка рилина, связанные с улучшением синаптической пластичности и уменьшением фосфорилирования тау-белка, могут рассматриваться как возможный механизм уменьшения последствий нейродегенеративного процесса и защиты нейронов головного мозга от повреждений. Кроме того, исследования *in vitro* подтверждают способность рилина изменять ненормальное распределение нейрофиламентов и тау-белка в дендритах, что прослеживается на первых этапах нейродегенеративных процессов при БА. И наконец, гиперэкспрессия рилина оказывает влияние на область когнитивных и физиологических функций, смягчая их ограниченность в животных моделях с тауопатиями [Rossi D. et al., 2020].

С другой стороны, с эпигенетическими функциями гена *RELN* связано развитие нейромедиаторных систем, в частности, дофаминергической, глутаматергической и ГАМК-ергической, которые участвуют в развитии патологического процесса при ШЗ. И на сегодняшний день считается, что для больных ШЗ характерно гиперметилование гена *RELN* в головном мозге [Roth T.L., Kleinman J.E., 2014; Veldic M. et al., 2015]. В других работах отмечается, что снижение матричной РНК *RELN* может способствовать уменьшению длины дендритов и понижению плотности дендритных шипиков в префронтальной и других областях коры, гиппокампе, гипоталамусе, миндалине, продолговатом мозге, а также в среднем мозге [Impagnatiello F. et al., 2004; Glantz L.A., Lewis D.A., 2010]. Таким образом, понижение экспрессии рилина искажает направление нейронных связей, функция которых при этом нарушается.

В целом, накопленные данные указывают на то, что нарушения в передаче сигналов рилина и компонентов его сигнального пути вовлечены в нарушения когнитивных функций человека, которые характерны для БА, ШЗ и расстройства аутистического спектра.

Ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов с тем или иным фенотипом, полученные с помощью полногеномных ассоциативных исследований, не объясняют биологические механизмы сложных МФЗ, таких как шизофрения и болезнь Альцгеймера. Функциональная роль ассоциированных маркеров по большей части неизвестна, поскольку в отличие от моногенных заболеваний, возникающих в результате мутации, главным образом в кодирующих участках гена, подавляющее большинство SNP, которые были идентифицированы для МФЗ, расположены в некодирующих интронных и межгенных областях. Это объясняет необходимость анализа не только отдельных SNP, но и межгенных взаимодействий, молекулярных путей и белок-белковых сетей, которые имеют отношение к фенотипам ШЗ и БА. Использование различных биоинформационных инструментов, включая GMDR, STRING и GO,

позволило нам выявить комбинации генов и белков, которые не были очевидны при проведении только репликативного анализа ассоциаций, сфокусированного на отдельных SNP-маркерах.

3.6. Анализ частот аллелей изученных SNP-маркеров, ассоциированных с развитием заболеваний с нарушениями КФ в популяциях Северной Евразии

Генетическая компонента подверженности многофакторным заболеваниям, которые имеют полигенную природу, во многом зависит не только от возрастных и половых составляющих, но и от популяционных и этнических. Каждая популяция или этническая группа отличается генетическим паттерном частот аллелей в результате своего эволюционного происхождения. Частоты аллелей приобретают свою специфичность в разных популяциях в процессе этногенеза. Вероятно, это лежит в основе дифференциальной восприимчивости к распространенным МФЗ, таким как болезнь Альцгеймера и шизофрения. Характерные сочетания аллелей генов, формирующих предрасположенность к МФЗ, являются исключительными для каждой популяции. В связи с этим, важно изучить вариабельность генов таких заболеваний у представителей разных этнических групп.

В настоящей работе популяционный скрининг для выявления сходств и различий в частотах аллелей генов, ассоциированных с заболеваниями, нарушающими КФ, был сосредоточен на 16 популяциях, различающихся по расовому и этническому составу и представляющих различные этно-территориальные регионы Северной Евразии: Европейская часть России (русские, удмурты), Сибирь (хакасы, тувинцы, кеты, алтайцы, ханты, буряты, якуты), Средняя Азия (узбеки, казахи, киргизы северные, киргизы южные) и Дальний Восток (чукчи, коряки, нивхи) (таблица 7). Общая численность исследованных образцов ДНК популяционных выборок составила 1508 образцов ДНК. Тридцать

полиморфных вариантов генов, ассоциированных по данным GWAS с БА, ШЗ или когнитивными эндофенотипами этих заболеваний и входящих в состав разработанного в этом исследовании мультиплекса (таблица 11), были генотипированы с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии во всех 16 популяциях. Два из 30 маркеров (rs1261117 гена *TCF4*, rs7004633 гена *LOC105375630*) показали низкий колл-рейт (доля определяемых генотипов меньше 95%) и были исключены из дальнейшего анализа для всех популяций.

3.6.1. Частоты аллелей и генетическое разнообразие популяций

Распределения частот генотипов и предкового аллеля 28 локусов, которые были изучены в популяциях Северной Евразии, приведены в приложении (таблица 9). Шесть маркеров, включенных в работу, оказались мономорфны в изученных популяциях. Так, rs17594526 гена *TCF4* показал отсутствие полиморфизма в 9 популяциях: тувинцы, кеты, ханты, якуты, киргизы северные и южные, чукчи, коряки и нивхи. Другой генетический вариант этого же гена *TCF4* (rs17512836) оказался мономорфен в 9 популяциях: удмурты, хакасы, тувинцы, кеты, якуты, киргизы южные, чукчи, коряки и нивхи. Еще несколько локусов продемонстрировали отсутствие полиморфизма: rs17693963 межгенного региона *GPR89P* / *TRV-AAC1-5* в популяциях хантов и нивхов, rs1212597 межгенного региона *LOC105378888* / *PRMT6* в популяциях чукчей и нивхов, rs11064768 гена *CCDC60* в популяции нивхов, rs11191580 гена *NT5C2* в популяции кетов (приложение таблица 9).

Уровень генетического разнообразия исследуемых популяций Северной Евразии оценивался на основании данных ожидаемой гетерозиготности (H_e). Значения уровня генетического разнообразия исследуемых популяций Северной Евразии приведены в приложении в таблице 10.

Высокое значение средней ожидаемой гетерозиготности ($> 0,45$) показали 6 маркеров из 28: rs10273775 гена *CNTNAP2*, rs1031381 гена *NCAPD3*, rs1532278

гена *CLU*, rs3826656 гена *CD33*, rs561655 межгенного региона *PICALM* / *RNU6-560P*, rs6859 гена *NECTIN2*, при этом максимальный уровень генетического разнообразия (0,5) не показал ни один из маркеров (рисунок 25). Максимальное значение ожидаемой гетерозиготности (0,48) показали локусы rs10273775 гена *CNTNAP2* и rs561655 межгенного региона *PICALM* / *RNU6-560P*. Наименьшее значение ожидаемой гетерозиготности показали два маркера гена *TCF4*: rs17512836 и rs17594526. В целом 79% маркеров показали уровень гетерозиготности ниже 0,45.

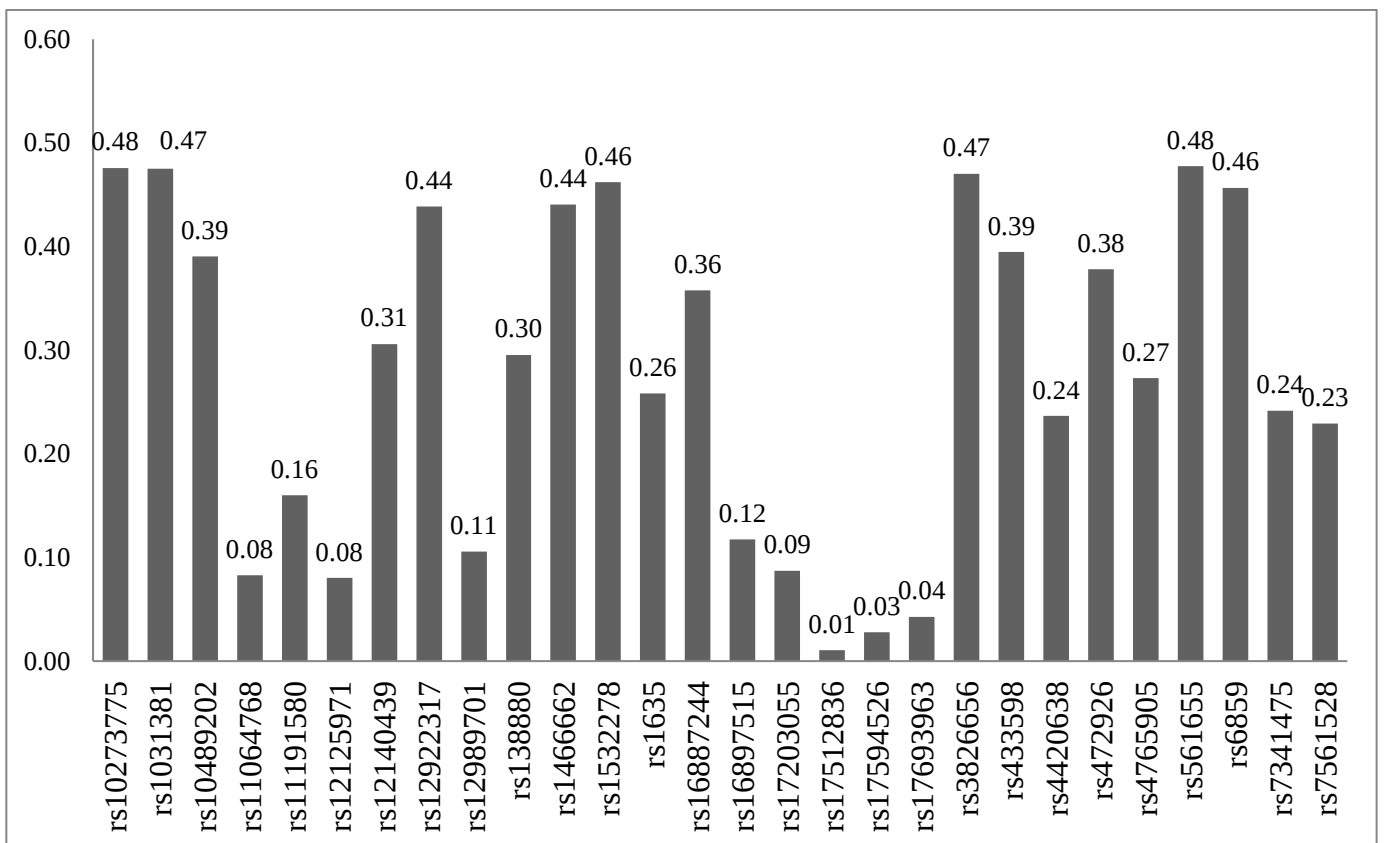


Рисунок 25 – Средние значения ожидаемой гетерозиготности по каждому из 28 маркеров в 16 популяциях Северной Евразии.

Среди исследуемых 16 популяций Северной Евразии наибольший уровень генетического разнообразия (0,31) показали европеоидные популяции: русские, удмурты и узбеки (рисунок 26). По-видимому, формирование этих популяций

происходило на основе разнородных по происхождению групп. Среди монголоидных популяций у нивхов наблюдался наименьший уровень генетического разнообразия 0,23. Нивхи представляют собой небольшой этнос, изолированный как в языковом, так и в территориальном плане. Вероятно, низкий уровень генетического разнообразия связан с длительной изоляцией этого этноса от контактов с другими популяциями.

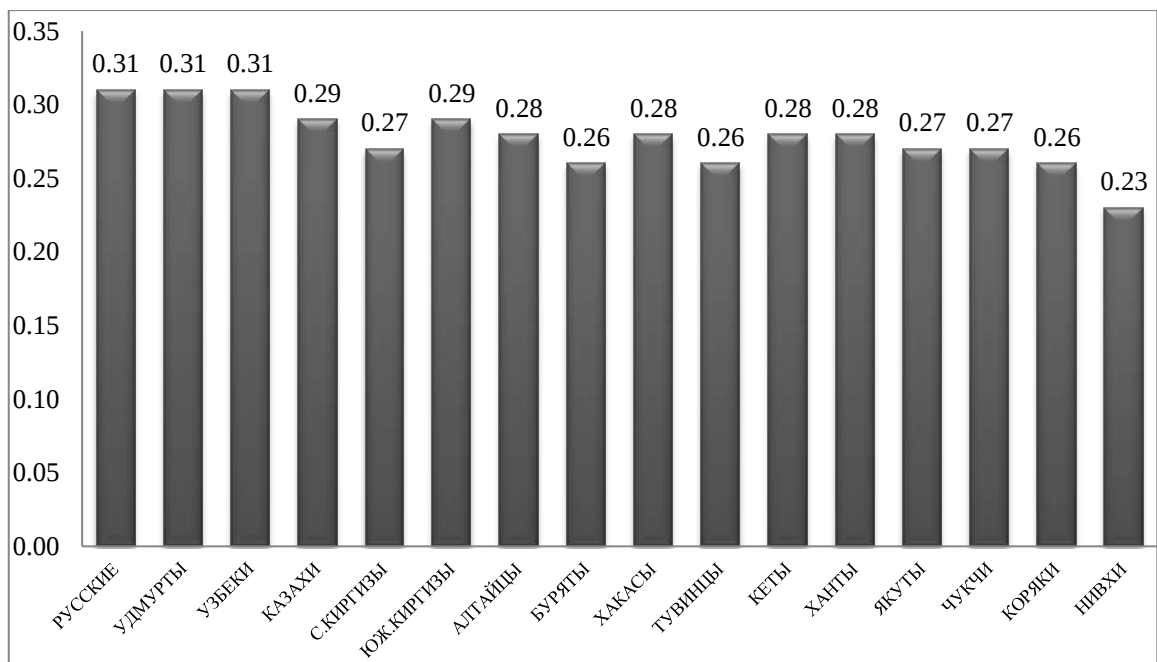


Рисунок 26 – Средние значения ожидаемой гетерозиготности по 28 маркерам для каждой из 16 популяций Северной Евразии.

В нашей работе наблюдается снижение генетического разнообразия с запада на восток, что также зафиксировано по другим системам маркеров. Хотя для других маркеров были описаны более высокие значения генетического разнообразия для популяций Северной Евразии, тем не менее, общие закономерности в структуре генофонда сохраняются. Так, по X-хромосомным STR и SNP маркерам наименьший уровень генетического разнообразия наблюдался в популяциях коренных этносов Сибири у бурятов (0,746 и 0,437) и тувинцев (0,715 и 0,436), в то время как наибольшим генетическим разнообразием

обладала популяция русских – 0,480 по SNP маркерам и 0,779 по STR маркерам (Вагайцева К.В., 2015). Кроме того, ранее по Y-хромосомным диаллельным маркерам было показано высокое генетическое разнообразие для европеоидных популяций русских (0,799) и удмуртов (0,778), в то время как для нивхов (0,486) было обнаружено низкое разнообразие по этим же маркерам [Харьков В.Н., 2012].

Из 28 SNP можно выделить две группы маркеров, которые преобладают у европеоидов или у монголоидов (рисунок 27). Так, предковые аллели превалируют в монголоидных популяциях по маркерам rs433598 гена *ACSM1* и rs4765905 гена *CACNA1C*. В то время как более высокая частота предкового аллеля в европеоидных популяциях наблюдалась для других пяти маркеров: rs12922317 гена *SNX29*, rs1466662 гена *DCHS2*, rs1635 гена *NKAPL*, rs561655 межгенного региона *PICALM / RNU6-560P*, rs7561528 гена *LOC105373605*.

Еще один факт привлекает внимание: из 7 маркеров, показавших преобладание или у европеоидов, или у монголоидов, для пяти SNP были идентифицированы в настоящей работе статистически значимые ассоциации в репликативном анализе с фенотипом ШЗ или БА. Так, для монголоидных популяций выделяется маркер rs4765905 гена *CACNA1C*, предковый G аллель которого был идентифицирован как рисковый для фенотипа БА в русской популяции (таблица 12). Для европеоидных популяций выделяются 4 таких маркера: два показали статистически значимые ассоциации с БА в русской популяции (rs12922317 гена *SNX29* и rs561655 межгенного региона *PICALM / RNU6-560P*), а другие два - rs7561528 гена *LOC105373605* и rs1466662 гена *DCHS2* – были ассоциированы с риском развития ШЗ так же в русской популяции.

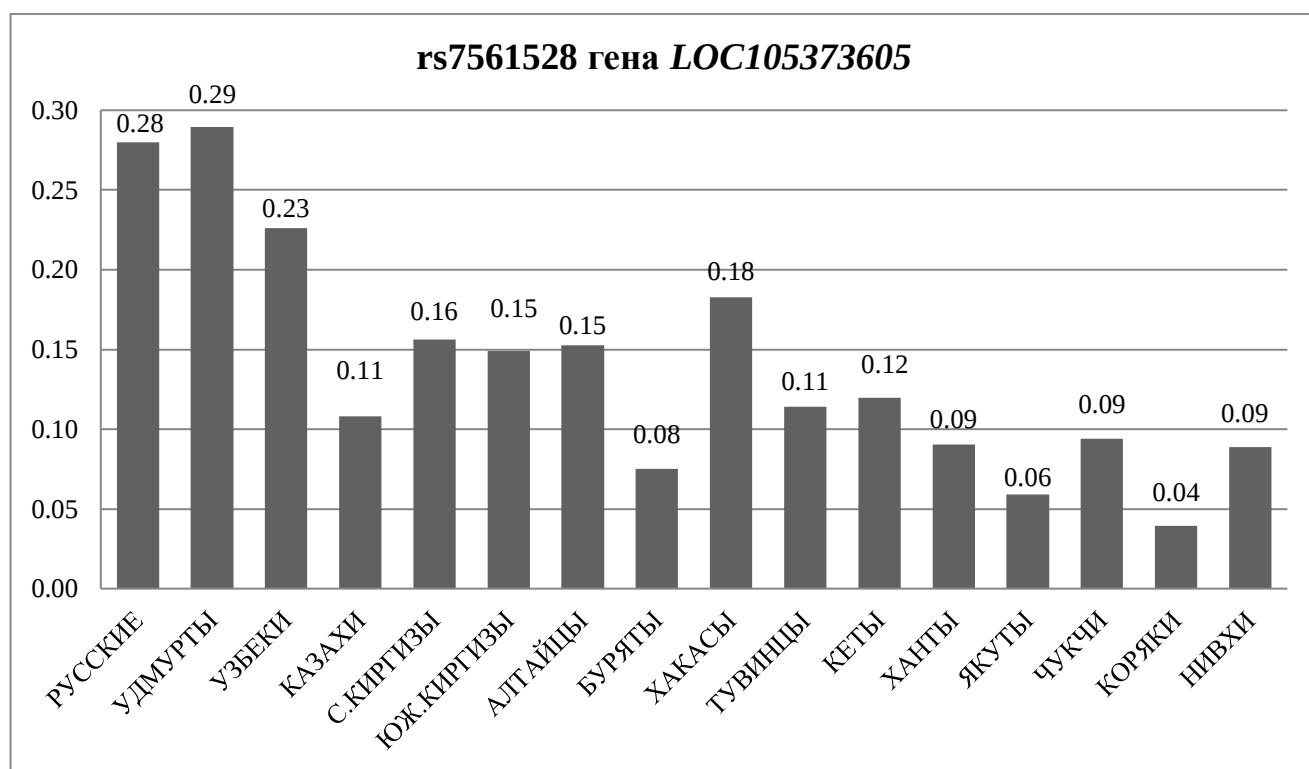
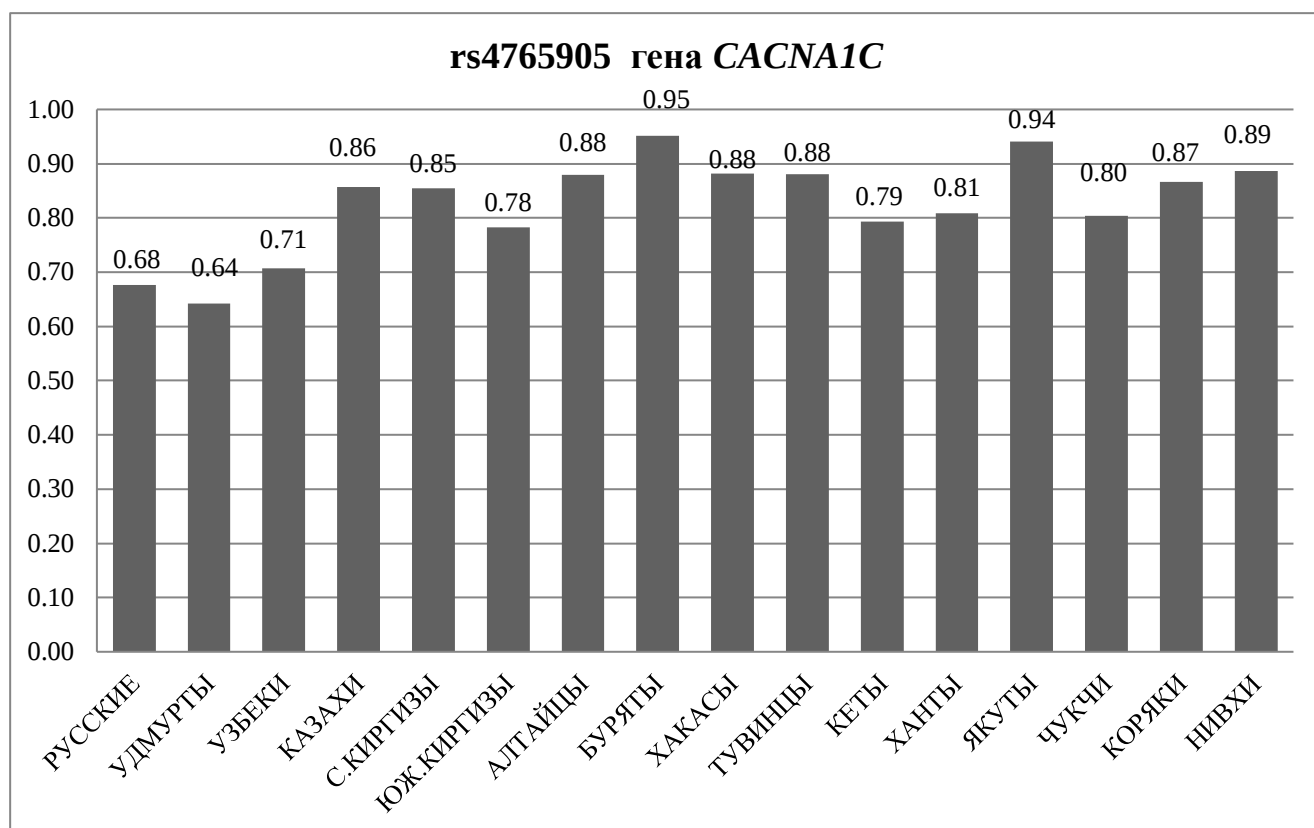


Рисунок 27 – Частоты предковых аллелей маркеров rs4765905 гена *CACNA1C* и rs7561528 гена *LOC105373605* в 16 популяциях Северной Евразии.

Вероятно, все эти данные в совокупности говорят о популяционной или этнической специфичности этих маркеров. Так, предковый аллель А rs12922317 гена *SNX29* преобладает у европеоидных популяций в нашем исследовании (русские – 68%, удмурты – 55%, узбеки – 52%), в то время как у монголоидов частым является альтернативный аллель G, а частота минорного аллеля А варьирует от 18% у нивхов до 45% у кетов.

Для более детального анализа популяционной структуры подверженности заболеваниям, связанным с нарушениями когнитивных функций человека, описали генетический профиль риска развития таких болезней в 16 популяциях Северной Евразии, на основе частот рискованных аллелей маркеров, показавших статистически значимые ассоциации с развитием шизофрении или болезни Альцгеймера в нашей работе при репликативном анализе.

3.6.2. Популяционная структура подверженности заболеваниям, связанным с нарушениями когнитивных функций человека

Для выявления генетического профиля риска развития заболеваний, которые связаны с нарушениями когнитивных функций человека, сравнивали в 16 популяциях Северной Евразии частоты рискованных аллелей маркеров, показавших статистически значимые ассоциации с развитием шизофрении или болезни Альцгеймера в нашей работе при репликативном анализе: rs11064768 гена *CCDC60* (аллель G), rs1466662 гена *DCHS2* (аллель A), rs16887244 гена *LSM1* (аллель A), rs7561528 гена *LOC105373605* (аллель A), rs138880 гена *BRD1* (аллель A), rs6859 гена *NECTIN2* (аллель G), rs1532278 гена *CLU* (аллель T), rs1292231 гена *SNX29* (аллель G), rs4765905 гена *CACNA1C* (аллель G) и межгенного региона rs561655 вблизи генов *PICALM* и *RUU6-560P* (аллель A). Распределения частот аллелей риска этих десяти SNP представлены в таблице 24.

Рисковый аллель и предковый аллель не совпали в пяти из десяти маркеров. Так, для rs11064768 гена *CCDC60* рисковым аллелем был G, для rs1466662 гена

DCHS2 аллель риска А, для rs138880 гена *BRD1* рисковый аллель А, для rs1532278 гена *CLU* аллель риска Т и для rs1292231 гена *SNX29* рисковым аллелем был G. Для наглядной визуализации на рисунке 28 представлены распределения частот аллелей риска десяти SNP, которые показали статистически значимые ассоциации с развитием шизофрении или болезни Альцгеймера в нашей работе при репликативном анализе, в 16 популяциях Северной Евразии: rs11064768 гена *CCDC60* (аллель G), rs1466662 гена *DCHS2* (аллель А), rs16887244 гена *LSM1* (аллель А), rs7561528 гена *LOC105373605* (аллель А), rs138880 гена *BRD1* (аллель А), rs6859 гена *NECTIN2* (аллель G), rs1532278 гена *CLU* (аллель Т), rs1292231 гена *SNX29* (аллель G), rs4765905 гена *CACNA1C* (аллель G) и межгенного региона rs561655 вблизи генов *PICALM* и *RUU6-560P* (аллель А).

Таблица 24 - Распределения частот аллелей риска десяти SNP в 16 популяциях Северной Евразии

	rs138880*A <i>BRD1</i>	rs6859* G <i>NECTIN2</i>	rs11064768*G <i>CCDC60</i>	rs1466662*A <i>DCHS2</i>	rs16887244*A <i>LSM1</i>	rs7561528* A <i>LOC105373605</i>	rs12922317*G <i>SNX29</i>	rs1532278*T <i>CLU</i>	rs4765905*G <i>CACNA1C</i>	rs561655*A <i>PICALM /</i> <i>RNU6-560P</i>
Русские	0,81	0,53	0,08	0,39	0,74	0,28	0,32	0,39	0,68	0,67
Удмурты	0,83	0,64	0,10	0,44	0,67	0,29	0,45	0,41	0,64	0,66
Узбеки	0,79	0,72	0,06	0,56	0,77	0,23	0,48	0,28	0,71	0,62
Казахи	0,81	0,63	0,05	0,59	0,78	0,11	0,58	0,36	0,86	0,57
С.Киргизы	0,89	0,71	0,03	0,59	0,77	0,16	0,61	0,28	0,85	0,57
Юж.Киргизы	0,81	0,59	0,05	0,54	0,80	0,15	0,60	0,33	0,78	0,56
Алтайцы	0,79	0,67	0,04	0,70	0,82	0,15	0,64	0,35	0,88	0,64
Буряты	0,82	0,65	0,01	0,72	0,75	0,08	0,67	0,32	0,95	0,57
Хакасы	0,81	0,55	0,02	0,61	0,69	0,18	0,63	0,39	0,88	0,35
Тувинцы	0,84	0,73	0,02	0,69	0,83	0,11	0,74	0,45	0,88	0,43
Кеты	0,82	0,63	0,03	0,73	0,74	0,12	0,55	0,37	0,79	0,42
Ханты	0,85	0,54	0,07	0,88	0,87	0,09	0,58	0,45	0,81	0,37
Якуты	0,85	0,52	0,04	0,68	0,77	0,06	0,69	0,30	0,94	0,48
Чукчи	0,79	0,75	0,08	0,63	0,76	0,09	0,74	0,45	0,80	0,46
Коряки	0,76	0,62	0,02	0,62	0,82	0,04	0,81	0,45	0,87	0,50
Нивхи	0,84	0,59	0,00	0,70	0,49	0,09	0,82	0,50	0,89	0,35

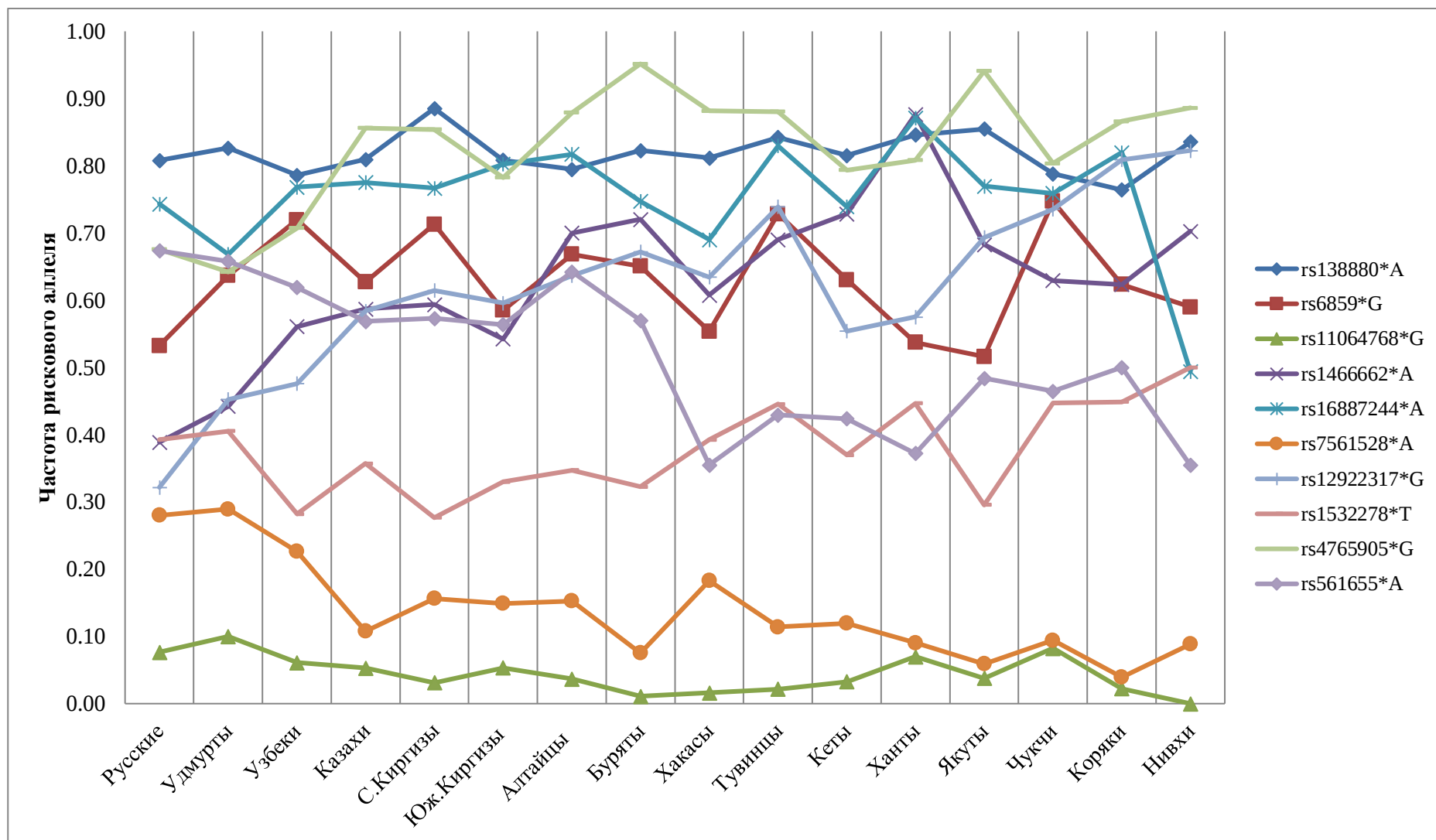


Рисунок 28 – Частоты рисковых аллелей 10 SNP, ассоциированных с развитием шизофрении или болезни Альцгеймера, в популяциях Северной Евразии.

При сравнении частот рискованных аллелей маркеров значимо ассоциированных с развитием шизофрении или болезни Альцгеймера в нашей работе в 16 популяциях Северной Евразии были также отмечены тенденции к расовой и этнической специфичности. Так, например, для маркера межгенного региона rs561655 вблизи генов *PICALM* и *RUU6-560P* наблюдалось снижение частоты рискованного аллеля А в монголоидных популяциях с минимального значения в 35% у нивхов, в отличие от европеоидов, для которых была идентифицирована высокая частота этого аллеля (67% у русских). Интересно, что в нашей работе аллель А показал ассоциацию с БА в русской популяции. Другой локус rs1466662 гена *DCHS2*, для которого частота рискованного аллеля А была самой низкой у европеоидов русской популяции (39%), достигая максимума у хантов (88%), при репликативном анализе показал ассоциацию аллеля А с риском развития ШЗ в русской популяции, и вероятно является расово специфичным.

Выделяются пять SNP, которые четко демонстрируют эти особенности популяционного профиля риска: rs1466662 гена *DCHS2* (аллель А), rs1292231 гена *SNX29* (аллель G), rs4765905 гена *CACNA1C* (аллель G), rs7561528 гена *LOC105373605* (аллель А) и межгенный регион rs561655 вблизи генов *PICALM* и *RUU6-560P* (аллель А). Для этих наиболее информативных локусов был построен график распределения частот аллелей риска (рисунок 29). Показано, что европейские популяции (русские, удмурты и узбеки) удалены от всех остальных, особенно выделяются маркеры rs12922317 гена *SNX29*, rs4765905 гена *CACNA1C*, а так же rs7561528 гена *LOC105373605*.

Для rs7561528 гена *LOC105373605* наблюдается уменьшение частоты рискованного аллеля А с запада на восток от 29% у удмуртов до 4% у коряков. Кроме того, для данного маркера характерна расовая специфичность: наблюдается максимальная частота аллеля А в популяциях европеоидного происхождения. В репликативном анализе этот аллель был связан с риском развития ШЗ в русской популяции.

Для rs12922317 гена *SNX29*, который показал статистически значимую ассоциацию в нашей работе с ШЗ в русской популяции, максимальная частота рискового аллеля G наблюдается у нивхов (82%), в то время как у европеоидов она минимальна у русских (32%).

Частота рискового аллеля G маркера rs4765905 гена *CACNA1C*, для которого была идентифицирована статистически значимая взаимосвязь с риском развития БА в русской популяции в данной работе, была минимальной в европеоидных популяциях русских, удмуртов и узбеков (68%, 64% и 71%, соответственно), в отличие от максимальных значений у монголоидов (95% у бурятов).

Наблюдаемые межэтнические различия в распространенности болезней, связанных с нарушениями КФ человека, могут быть объяснены различиями в частотах полиморфных вариантов генов, связанных с заболеванием. Биологический эффект отдельных генетических вариантов в отношении болезни, зачастую, устойчив и не зависит от расового, этнического или географического фона. При этом относительный вклад маркера в болезнь или риск ее развития, может значительно изменяться на популяционном и индивидуальном уровне по причине различного генетического окружения, модифицирующих взаимодействий между генами и средой, в том числе социальных условий обитания. Исходя из воздействий экологических и социальных условий проживания коренных этносов Северной Евразии в суровом климате Сибири и Дальнего Востока, выявление особенностей генетического профиля заболеваний, который является неповторимым для популяции и индивида, может быть полезным для разработки фундаментальной основы и внедрения в клиническую практику персонифицированных подходов к диагностике, лечению и прогнозу таких заболеваний.

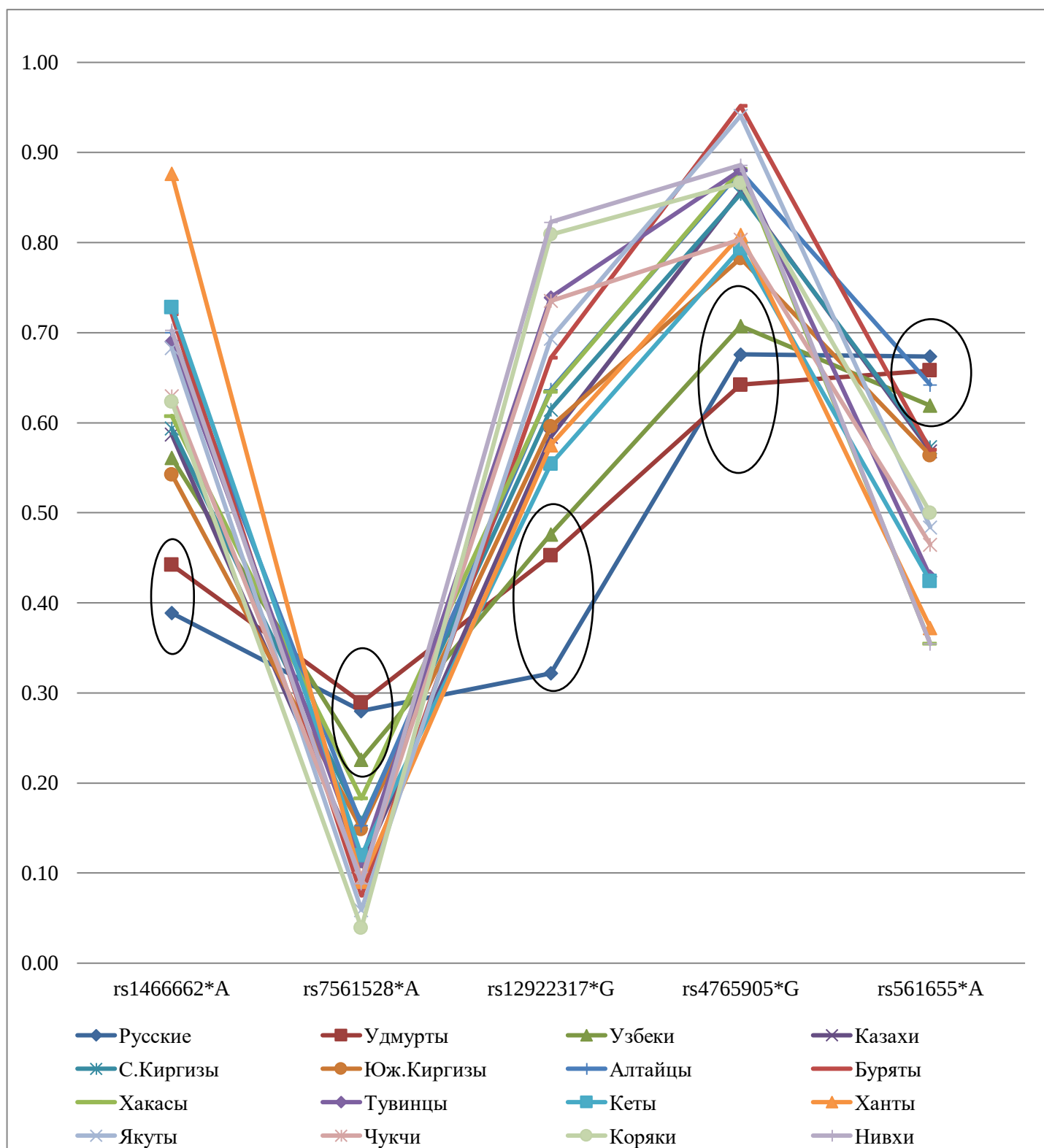


Рисунок 29 – Частоты рискованных аллелей 5 наиболее значимых SNP, ассоциированных с развитием шизофрении или болезни Альцгеймера, в популяциях Северной Евразии. Примечание. Овалами выделены европеоидные популяции (русские, удмурты и узбеки), обособленные от остальных.

3.6.3. Генетические взаимоотношения между популяциями

При анализе генетических взаимоотношений между популяциями по 28 маркерам использовали метод главных компонент, который основан на многомерном анализе частот предковых аллелей. Положение шестнадцати исследованных популяций в пространстве двух главных компонент частот 28 локусов, ассоциированных с заболеваниями ШЗ, БА и когнитивными эндотипами приведено на рисунке 30.

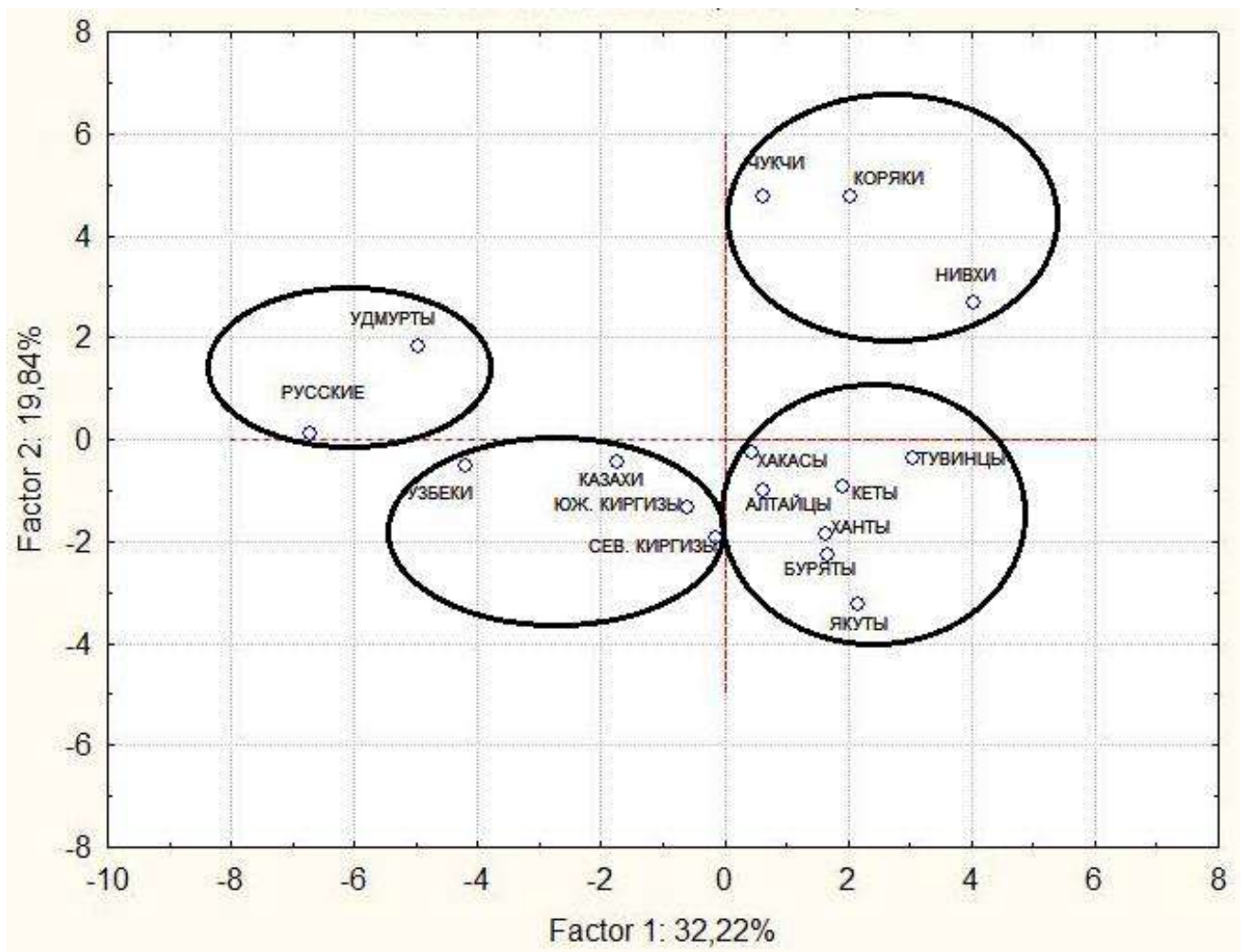


Рисунок 30 – Расположение исследованных этнических групп в пространстве главных компонент аллельных частот.

Две первые главные компоненты (ГК) в совокупности объясняют 52.06% вариабельности аллельных частот в изученных популяциях. Расположение шестнадцати популяций в пространстве главных компонент отражает их географическую локализацию и позволяет выделить четыре кластера: популяции Дальнего Востока (чукчи, коряки, нивхи), популяции Сибири (хакасы, тувинцы, кеты, алтайцы, ханты, буряты, якуты), популяции Средней Азии (узбеки, казахи, киргизы северные, киргизы южные) и популяции Европейской части России (русские, удмурты).

3.6.4. Генетическая дифференциация популяций

Генетическую дифференциацию популяций по 28 маркерам рассчитывали с использованием анализа молекулярной дисперсии (AMOVA). Оценку генетической дифференциации проводили с помощью коэффициента F_{st} . Данные о степени генетической дифференциации в суммарной выборке по каждому из 28 маркеров, ассоциированных с заболеваниями с нарушениями когнитивных функции человека, представлены в таблице 25.

Необходимо отметить, что не все из 28 изученных маркеров показали статистически значимую дифференциацию, по двум локусам различия не являются статистически значимыми (rs10489202 гена *MPC2* и rs138880 гена *BRD1*). Общий уровень генетической дифференциации изученных шестнадцати популяций составил 3,6 %.

Локус rs138880 гена *BRD1* ($F_{st} = -0,004$, $p = 0,690$) показал более высокое внутрипопуляционное различие, чем межпопуляционное.

Показано, что наибольший вклад в межпопуляционное разнообразие вносят различия в частотах аллелей локусов rs433598 гена *ACSM1* ($F_{ST}=0,10987$), rs12922317 гена *SNX29* ($F_{ST}=0,09171$), rs7341475 гена *RELN* ($F_{ST}=0,07724$), rs1466662 гена *DCHS2* ($F_{ST}=0,06952$) и rs3826656 гена *CD33* ($F_{ST}=0,06428$).

Наименьшая же степень межпопуляционного разнообразия характерна для rs17512836 гена *TCF4* ($F_{ST}=0,00758$).

Таблица 25. Значения F_{ST} в суммарной выборке по каждому локусу

SNP	Ген	F_{ST}
rs138880*	<i>BRD1</i>	-0,00075
rs10489202*	<i>MPC2</i>	0,00273
rs17512836	<i>TCF4</i>	0,00758
rs1532278	<i>CLU</i>	0,00992
rs12125971	<i>LOC105378888/PRMT6</i>	0,01118
rs11064768	<i>CCDC60</i>	0,01322
rs17693963	<i>GPR89P / TRV-AAC1-5</i>	0,01385
rs6859	<i>NECTIN2</i>	0,01741
rs12989701	<i>LOC105373605</i>	0,01876
rs17203055	<i>ARHGAP31</i>	0,01959
rs472926	<i>CDON</i>	0,02034
rs4420638	<i>APOC1</i>	0,02098
rs11191580	<i>NT5C2</i>	0,02105
rs16897515	<i>POM121L2</i>	0,02516
rs10273775	<i>CNTNAP2</i>	0,02799
rs16887244	<i>LSM1</i>	0,03112
rs12140439	<i>LINC01741/SEC16B</i>	0,03307
rs1635	<i>NKAPL</i>	0,04165
rs561655	<i>PICALM / RNU6-560P</i>	0,04655
rs17594526	<i>TCF4</i>	0,04689
rs1031381	<i>NCAPD3</i>	0,04878
rs7561528	<i>LOC105373605</i>	0,0502
rs4765905	<i>CACNA1C</i>	0,05852
rs3826656	<i>CD33</i>	0,06428
rs1466662	<i>DCHS2</i>	0,06952
rs7341475	<i>RELN</i>	0,07724
rs12922317	<i>SNX29</i>	0,09171
rs433598	<i>ACSM1</i>	0,10987

Примечание. *и полужирным шрифтом выделены маркеры, для которых различия не являются статистически значимыми ($p<0,05$).

В целом, при сравнении общего уровня генетической дифференциации популяций Северной Евразии по маркерам, связанным с заболеваниями,

нарушающими когнитивные функции человека, с другими системами маркеров, то он чуть выше значения по X-хромосомным STR-маркерам, для которых уровень генетической дифференциации был 2,58% [Вагайцева К.В., 2015], и значительно меньше уровня генетической дифференциации по Y-хромосомным диаллельным и STR-маркерам, где уровень генетической дифференциации был 21,61% и 22,25%, соответственно [Степанов В.А. и др., 2003; Харьков В.Н., 2012].

Генетические различия популяций Северной Евразии по полиморфизму генов связанных с заболеваниями, которые ведут к нарушению когнитивных функций человека, были изучены впервые. В целом, анализ внутрипопуляционного и межпопуляционного генетического разнообразия по 28 маркерам в 16 популяциях отражает закономерности структуры генофонда Северной Евразии, которые описаны по другим системам маркеров: Y STR-маркеры, X STR-маркеры, X SNP-маркеры, аутосомные STR-маркеры и митохондриальные маркеры [Голубенко М.В. и др. 2002; Степанов В.А. и др., 2003; Харьков В.Н., 2012; Вагайцева К.В., 2015]. Тем не менее, актуальной задачей до сих пор остается накопление данных из исследований, выполненных не только в рамках GWAS в различных популяциях мира по разным системам маркеров. Кроме этого, результаты нашей работы свидетельствуют о присутствии расовой и этнической специфики в распределении частот некоторых изученных маркеров, связанных с заболеваниями с нарушениями КФ. Данный факт является важным с точки зрения выявления у разных народов закономерностей распространения наиболее часто встречающихся МФЗ с нарушениями КФ человека, в том числе болезни Альцгеймера и шизофрении.

3.7. Анализ сигналов естественного отбора в локусах генома, ассоциированных с заболеваниями, приводящими к нарушениям когнитивных функций человека

Расселение современного человека около 100 000 лет назад из места происхождения в Восточной Африке по территории земного шара сопровождалось различными процессами генетической адаптации. *Homo sapiens* пришлось осваивать разные климатические зоны от тропической до арктической, которые отличаются от первоначальных условий обитания человека в жарком тропическом климате. В результате высокой скорости расселения человека параметры среды обитания (температура, влажность, количество солнечного света, инфекционная нагрузка) также изменялись быстро, вызывая определенные стрессы в организме в целом. Для характеристики адаптивной эволюции в современных популяциях человека необходима информация о локусах генома, которые были под действием положительного отбора. Эти данные являются ценным материалом для понимания генетической структуры популяций человека, а также для установления причин подверженности ряду распространенных болезней и их распределению в современных популяциях.

На уровне последовательности ДНК большинство маркеров считаются нейтральными. Но исследования последних десяти лет выявили много примеров адаптации на молекулярном уровне, которые произошли во время доисторических миграций человека, когда столкновение с новой средой привело к формированию адаптивных изменений генов посредством естественного отбора. Подобные изменения коснулись многих аспектов жизни человека, включая адаптацию к холодному климату и высокогорной гипоксии, а также повышенную устойчивость к патогенам и освоение новой диеты в связи с переходом к культуре скотоводов и земледельцев.

В то же время адаптивные изменения, однажды возникшие в ходе эволюции, могут в определенных условиях вызывать отрицательные эффекты при

столкновении с новыми экологическими и социальными изменениями, приводящими к патологическому состоянию. Так, в больших городах современный человек создал для себя совсем новую искусственную среду, которая требует адаптации к новым условиям жизни. Теперь основными причинами многих заболеваний являются переедание, гиподинамия, информационное изобилие, психоэмоциональный стресс. Все это приводит к тому, что происходит распространение сердечно-сосудистых, онкологических, аллергических заболеваний, психических расстройств. Рост болезней цивилизации, таких как инсульт, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, ожирение, гипертония, свидетельствует о том, что окружающая среда изменилась настолько, что ее настоящее состояние превышает биологические адаптивные возможности человека [Алтухов Ю.П., 2004; Кучер А.Н. 2014].

Болезнь понимается как итог конфликта между отбором генетических вариантов, который произошел в прошлом, и требованиями сегодняшнего дня [Пузырев В.П., Кучер А.Н., 2011]. И такой новый эволюционный подход к изучению распространенности и механизмов заболеваний, в том числе и МФЗ, был сформулирован [Nesse R.M. et al., 2006; Stearns S.C., 2012]. Это новое направление в науке – эволюционная медицина – еще только постепенно складывается в рамках современной теории эволюции и концепций эволюционной биологии [Степанов В.А., 2014].

С точки зрения эволюционного контекста было проанализировано значительное количество болезней человека. Среди них такие заболевания, как астма, хроническая обструктивная болезнь легких, рак, СПИД, гипертония, сахарный диабет и другие [Attolini C.S., Michor F., 2009; Aoshiba K. et al., 2015; Watve M., Diwekar-Joshi M., 2016; Zajac V., 2018; Daschner A., González Fernández J., 2020]. Сформулированы несколько эволюционных гипотез, связанных с распространением ряда многофакторных заболеваний: гипотеза экономных генов Дж. Нила (для объяснения увеличения количества случаев заболевания ожирением и сахарным диабетом) [Neel J.V., 1962], С. N. Hales с коллегами

разработали гипотезу экономного фенотипа (окружающая среда оказывает определяющее давление на развитие и рост эмбриона, что в итоге определяет патологию взрослого человека) [Hales C.N., Barker D.J., 2001], G. Gibson предложил концепцию деканализации для иммунных расстройств и психических заболеваний [Gibson G., 2009].

Особый интерес вызывают заболевания с фенотипами, связанными с нарушениями когнитивных функций, такие как шизофрения, болезнь Альцгеймера, биполярное расстройство, аутизм и другие. Это связано с тем, что у современного человека исключительно долгая продолжительность жизни по сравнению с другими млекопитающими. В результате увеличения продолжительности жизни нарушилась демографическая структура популяции с увеличением доли людей старческого возраста. В результате таких изменений, заболевания, связанные с пострепродуктивным возрастом (различные виды деменций), которые раньше встречались не часто, в настоящее время приобретают огромное социально-экономическое значение во всем мире.

В отношении одного из основных генетических факторов риска развития БА – гена апополипротеина Е была предложена эволюционная гипотеза [Finch C.E., Sapolsky R.M., 1999; Bufill E, Blesa R., 2006; Fox M., 2018]. Согласно этой гипотезе, у наших предков было две копии аллеля апополипротеина Е (APOE) $\epsilon 4$, генотип, которого приводит к высокому риску БА, сердечно-сосудистых заболеваний и повышенной смертности. Около двух миллионов лет назад интенсивность физической активности увеличилась в связи с переходом к другому образу жизни, это изменение повлекло за собой уменьшение количества амилоидных бляшек и нагрузки на сосуды опосредованные действием аллеля $\epsilon 4$ гена APOE, ослабив тем самым генетическое давление на процесс старения организма [Glass D.J., Arnold S.E., 2012].

С другой стороны, если говорить о таком широко распространенном заболевании, приводящем к нарушениям в когнитивной сфере, как шизофрения, то это расстройство представляет собой эволюционно-генетическую загадку,

поскольку при выявлении сильно отрицательного эффекта приспособленности и высокой наследуемости, это заболевание сохраняется при распространенности приблизительно 1% во всех популяциях. Была предложена эволюционная гипотеза механизма распространения ШЗ в популяциях, согласно которой генетическая склонность к ШЗ развивается как вторичное следствие отбора когнитивных признаков человека. По этой гипотезе предполагается, что гены, увеличивающие риск этого заболевания, были под действием положительного отбора в течение эволюции человека и других приматов [Crow T.J., 1995, 1997, 2000, 2008; Crespi B. et al., 2007].

Другая гипотеза распространения ШЗ по земному шару также имеет эволюционную основу. Высказывается мнение, что локусы риска развития ШЗ были под действием положительного отбора в течение тысячелетий и стали играть адаптивную роль в отношении определенного инфекционного заболевания человека. Авторы выдвигают гипотезу о том, что генотипы высокого риска развития шизофрении могли выполнять защитную функцию против натуральной оспы, одного из самых распространённых инфекционных заболеваний человечества, с высокой смертностью [Block J., 2020]. В мире при отсутствии вакцинации эти генотипы могли играть уникальную защитную роль против этого заболевания. Действительно, гетерозиготный генотип высокого риска мог обеспечить защиту от оспы с помощью различных иммунологических и пищевых стратегий, а также избавить человека от выраженного психического заболевания. Авторы проводят параллель с генами серповидно-клеточной анемии, которые, как известно, обеспечивают защитные преимущества в отношении малярии.

Учитывая все вышеизложенное, мы поставили задачу провести поиск сигналов естественного отбора в локусах генома, ассоциированных с шизофренией, болезнью Альцгеймера и их когнитивными эндофенотипами, в популяциях Северной Евразии.

Оценка селективной нейтральности исследованных генетических маркеров, ассоциированных с заболеваниями, ведущими к нарушениям КФ человека, по 16

популяциям Северной Евразии была проведена с помощью теста Эвенса-Ваттерсона.

При анализе селективной нейтральности 28 маркеров отклонение от нейтральности обнаружено у 10 SNP: rs10273775 гена *CNTNAP2*, rs1031381 гена *NCAPD3*, rs12922317 гена *SNX29*, rs1466662 гена *DCHS2*, rs1532278 гена *CLU*, rs16887244 гена *LSM1*, rs3826656 гена *CD33*, rs433598 гена *ACSM1*, rs561655 вблизи гена *PICALM*, rs6859 гена *NECTIN2* (рисунок 31).

Максимальное количество популяций по маркерам, которые имеют отклонение от селективной нейтральности, было обнаружено для генетического локуса rs1031381 гена *NCAPD3* - 10 популяций (южные киргизы, алтайцы, буряты, коряки, тувинцы, ханты, казахи, удмурты, кеты, узбеки), в то время как минимальное количество популяций было идентифицировано для маркера rs16887244 гена *LSM1* - одна популяция (нивхи).

О направленности отклонения от селективной нейтральности можно сделать вывод по неравенству наблюдаемой (F_o) и ожидаемой (F_e) гомозиготности. Так, если показано статистически значимое уменьшение значения наблюдаемой гомозиготности по отношению к ожидаемой ($F_o < F_e$), это говорит о действии балансирующего отбора на этот локус. Если же наблюдается статистически значимое увеличение наблюдаемой гомозиготности по отношению к ожидаемой ($F_o > F_e$), мы можем сделать вывод о действии направленного отбора.

В настоящем исследовании сигналы естественного отбора выявлены во всех 16 популяциях. Интересно, что для популяций северных киргизов, бурятов, коряков, хакасов и удмуртов действие отбора имело только направленный характер, а для русской популяции было отмечено действие балансирующего отбора, в остальных десяти популяциях показано действие двух типов отборов (рисунок 31). Для отдельных маркеров наблюдался только балансирующий отбор (rs16887244 гена *LSM1*), в то время как исключительно направленное действие отбора выявлено для rs1466662 гена *DCHS2* и rs561655 вблизи гена *PICALM*.

Следует отметить, что из всех 10 полиморфных вариантов генов, показавших отклонение от селективной нейтральности, шесть SNP показали статистически значимые ассоциации с ШЗ или БА в данной работе при репликативном анализе: rs12922317 гена *SNX29* (ассоциация с БА в русской популяции), rs1466662 гена *DCHS2* (ассоциация с ШЗ в русской популяции), rs1532278 гена *CLU* (ассоциация с БА в русской популяции), rs16887244 гена *LSM1* (ассоциация с ШЗ в русской популяции), rs561655 вблизи гена *PICALM* (ассоциация с БА в русской популяции), rs6859 гена *NECTIN2* (ассоциация с ШЗ в казахской популяции).

Ген	<i>CNTNAP2</i>	<i>NCAPD3</i>	<i>SNX29*</i>	<i>PICALM / RNU6-560P*</i>	<i>CLU*</i>	<i>CD33</i>	<i>LSM1*</i>	<i>DCHS2*</i>	<i>ACSM1</i>	<i>NECTIN2*</i>
SNP	rs10273775	rs1031381	rs12922317	rs561655	rs1532278	rs3826656	rs16887244	rs1466662	rs433598	rs6859
Русские	Балансир									Балансир
Удмурты	Направл	Направл	Направл					Направл		
Узбеки		Балансир	Балансир			Направл				
Казахи		Направл		Направл		Балансир				
С.Киргизы						Направл				
Юж.Киргизы		Балансир						Направл		
Алтайцы		Балансир				Направл				
Буряты		Направл				Направл				
Хакасы										Направл
Тувинцы		Балансир		Направл	Направл	Направл				Балансир
Кеты		Направл	Балансир							
Ханты		Направл			Балансир				Балансир	Направл
Якуты				Направл						Балансир
Коряки		Направл		Направл	Направл					
Нивхи	Балансир				Направл		Балансир			
Чукчи				Направл	Балансир				Направл	

Рисунок 31 – Отклонение от селективной нейтральности у 10 маркеров в исследованных шестнадцати популяциях Северной Евразии. Примечание – темно-серый цвет ячейки обозначает, что на локус действует направленный отбор ($F_o > F_e$), светло-серый цвет обозначает, что на локус действует балансирующий отбор ($F_o < F_e$), * - SNP, показавшие статистически значимые ассоциации с ШЗ или БА в данной работе при репликативном анализе.

Помимо этого, отклонение от селективной нейтральности наблюдалось для четырех маркеров, которые показали ассоциации с доменами когнитивных функций при выполнении теста МоСА в выборке пожилых людей русской популяции в другом исследовании, проводившемся в рамках гранта РФФИ № 16-15-00020 с 2016 по 2018 годы в Лаборатории эволюционной генетики НИИ медицинской генетики ТНИМЦ (г. Томск): rs6859 гена *NECTIN2*, rs1466662 гена *DCHS2*, rs433598 гена *ACSM1*, rs10273775 гена *CNTNAP2* [Марусин А.В. и др., 2017; Макеева О.А. и др., 2017; Степанов В.А. и др., 2018; Бочарова А.В. и др., 2018].

Коренные этносы Северной Евразии представляют особенный интерес для исследователя. Связано это с тем, что до сих пор эти популяции слабо изучены. Хотя за последние 10 лет были проведены исследования, в результате чего этот недостаток информации на карте мирового генофонда постепенно заполняется генетическими данными по различным системам маркеров. Так, были опубликованы исследования коренных этносов Сибири по Y-маркерам, X-маркерам, маркерам митохондриальной ДНК, Alu повторам, аутосомным STR, регуляторным SNP-маркерам [Голубенко М.В. и др., 2002; Степанов В.А., 2003; Трифонова Е.А. и др., 2009; Харьков В.Н. 2012; Хитринская И.Ю. и др., 2014; Вагайцева К.В. 2015; Сереброва В.Н. и др., 2017]. Еще одна причина интереса к коренным этносам, связана с уникальностью их генофондов, которые развивались изолированно. Еще совсем недавно популяции были обособленными, изолированными как по географии проживания, так и по языковым и культурным особенностям, что привело к генетической изоляции. В связи с этим, генофонд популяций Северной Евразии является важным источником генетической информации.

Результаты нашей работы говорят о существенной роли естественного отбора в популяциях Северной Евразии при формировании генетического разнообразия по генам заболеваний, связанных с нарушениями когнитивных функций человека, таких как шизофрения и болезнь Альцгеймера.

4. Основные результаты, полученные в ходе диссертационного исследования

В последние годы наблюдается повышение интереса к изучению проблемы генетики МФЗ с позиции системной биологии [Степанов В.А., 2010; Auffray C. et al., 2010; Баранов В.С., 2013; Delles C., Husi H., 2017; Mulder S. et al., 2018; Suhail Y. et al., 2019]. Идентификация и ранжирование генов по значимости в риске развития заболеваний, а также выявление патогенно-значимых путей, межгенных и ген-средовых взаимодействий дают возможность объединения данных о генетической изменчивости с другими биологическими знаниями. Кроме того, становится значимым направление, где осуществляется изучение в рамках одного исследования не отдельных болезней, а их групп, связанных по принципу этиологического и патогенетического единства. Так, группа аллергических заболеваний, включающая бронхиальную астму, атопический дерматит, аллергический ринит, поллиноз, крапивницу, лекарственные и пищевые аллергии, рассматривается в рамках одного исследования [Фрейдин М.Б., 2013]. Выявление общих и специфичных генов, лежащих в основе целой группы родственных заболеваний, является важной целью таких работ.

На наш взгляд, актуальным вариантом обобщения всех результатов полученных в диссертационной работе является единый массив данных, составляющий совокупность информации по всем проведенным видам анализа, использованным для идентификации генетической компоненты заболеваний, связанных с нарушениями когнитивных функций человека.

Совокупность результатов, полученных в работе с применением различных методов анализа данных, сведена в общую таблицу (приложение таблица 11). Для наглядности сформирована таблица 26, в которой приведены основные результаты, полученные в ходе диссертационного исследования без подробной информации.

Таблица 26 – Визуализация основных результатов, полученных в ходе диссертационного исследования

Маркер	Ген	Репликативный анализ	MDR	GO	STRING	Генетическое разнообразие	Популяционные частоты аллелей маркеров	Отклонение от селективной нейтральности	MoCa
rs10273775*	CNTNAP2*								
rs1031381	NCAPD3								
rs10489202	MPC2								
rs11064768*	CCDC60*								
rs11191580	NT5C2								
rs12125971	LOC105378888 / PRMT6								
rs12140439	LINC01741 / SEC16B								
rs12807809*	LOC107984405 / NRGN*								
rs12922317	SNX29								
rs12989701	LOC105373605								
rs1344706	ZNF804A								
rs138880*	BRD1*								
rs1466662	DCHS2								
rs1502844	SLCO6A / LINC00492								
rs1532278	CLU								
rs1572299	LOC105376248 / LOC105376249								
rs1635	NKAPL								
rs16887244*	LSM1*								
rs16897515	POM121L2								
rs16977195	AGBL1								
rs17203055	ARHGAP31								

Продолжение таблицы 26

Маркер	Ген	Репликативный анализ	MDR	GO	STRING	Генетическое разнообразие	Популяционные частоты аллелей маркеров	Отклонение от селективной нейтральности	MoCa
rs17512836	<i>TCF4</i>								
rs17594526	<i>TCF4</i>								
rs17693963	<i>GPR89P / TRV-AAC1-5</i>								
rs2229741*	<i>NRIP1*</i>								
rs2247572	<i>KCNB2</i>								
rs2252521	<i>CPVL</i>								
rs2312147	<i>VRK2</i>								
rs2616984*	<i>CSMD1*</i>								
rs3131296	<i>NOTCH4</i>								
rs3826656	<i>CD33</i>								
rs433598	<i>ACSM1</i>								
rs4420638	<i>APOC1</i>								
rs472926	<i>CDON</i>								
rs4765905	<i>CACNA1C</i>								
rs561655	<i>PICALM / RNU6-560P</i>								
rs6859	<i>PVRL2 (NECTIN2)</i>								
rs7004633	<i>LOC105375630</i>								
rs7341475*	<i>RELN*</i>								
rs7561528	<i>LOC105373605</i>								
rs8020441	<i>ZFP64P1</i>								
rs9960767	<i>TCF4</i>								
rs429358	<i>APOE</i>								
rs7412	<i>APOE</i>								

Примечание. * - обозначены маркеры, для которых были получены результаты в трех анализах из восьми возможных; полужирным шрифтом отмечены маркеры, для которых были получены результаты в четырех и более видах подходов из восьми возможных; светло-серым цветом показано отсутствие результата, темно-серым цветом показано наличие результата.

В таблице 11 приложения более подробно отображены основные данные, включающие результаты репликативного анализа, анализа межгенных взаимодействий, функциональной аннотации генов, анализа биологических сетей, популяционного анализа частот маркеров, результаты поиска сигналов естественного отбора, литературные данные (GWAS), а также данные по MoSA, полученные в рамках гранта РНФ № 16-15-00020 [Марусин А.В. и др., 2017; Макеева О.А. и др., 2017; Степанов В.А. и др., 2018; Бочарова А.В. и др., 2018].

В целом, объединенные результаты по всем использованным подходам, демонстрируют, что в исследованных группах около половины маркеров, включенных в данное исследование, вовлечены в компоненту подверженности заболеваниям, приводящим к нарушениям в когнитивной сфере человека, а именно наиболее ярким представителям этой группы заболеваний - к болезни Альцгеймера и шизофрении. Так, для 11 маркеров были получены результаты по четырем и более видам анализа из восьми возможных: rs561655 вблизи гена *PICALM*, rs12922317 гена *SNX29*, rs1466662 гена *DCHS2*, rs1532278 гена *CLU*, rs2312147 гена *VRK2*, rs6859 гена *NECTIN2*, rs429358 гена *APOE*, rs3826656 гена *CD33*, rs433598 гена *ACSM1*, rs4765905 гена *CACNA1C*, rs1344706 гена *ZNF804A*.

Перспективным в этой группе выглядит маркер rs561655, вблизи гена *PICALM*, который показал значимую вовлеченность в процессы в семи видах анализа из возможных восьми. Интересно, что все результаты по этому варианту связаны с фенотипом БА, начиная от публикации в GWAS [Naj A.C. et al., 2014] и результата репликативного анализа в нашей работе, до анализа межгенных взаимодействий и участия в популяционном профиле риска.

Еще восемь маркеров показали результаты в трех примененных подходах анализа из восьми: rs10273775 гена *CNTNAP2*, rs11064768 гена *CCDC60*, rs12807809 вблизи гена *NRGN*, rs138880 гена *BRD1*, rs16887244 гена *LSM1*, rs2229741 гена *NRIP1*, rs2616984 гена *CSMD1*, rs7341475 гена *RELN*. Не всегда хватало мощности того или иного инструмента, чтобы получить статистически значимые значения. Но обобщение данных помогает не упустить важные

результаты нашей работы. Так, данные, полученные по маркеру rs1344706 гена *ZNF804A*, позволяют говорить о его вовлеченности в риск развития ШЗ, несмотря на то, что в нашем исследовании ассоциация, идентифицированная в GWAS [O'Donovan M.C. et al., 2008], не была реплицирована. Но этот вариант входит в двухфакторную и трехфакторную комбинации генов при ШЗ в русской популяции, а также ген *ZNF804A* включен в группу генов ШЗ, выявленных при анализе белок-белковых взаимодействий.

Дополнительно в результате обобщения всех полученных данных были выявлены маркеры, общие для ШЗ и БА, и специфические для каждого из этих заболеваний.

К общим для ШЗ и БА по нашим данным можно отнести гены *SNX29*, *NECTIN2*, *CACNA1C*. Так, гены *SNX29* и *CACNA1C* по данным GWAS были ассоциированы с ШЗ, биполярным расстройством, большим депрессивным расстройством [Borglum A.D. et al., 2013; Wray N.R. et al., 2012; Ruderfer D.M. et al., 2014]. Однако в нашем исследовании для маркеров этих генов была получена статистически значимая ассоциация с БА. Кроме того, для маркера rs12922317 гена *SNX29* наблюдалось высокое аллельное разнообразие в группе больных БА русской популяции, а также высокая межпопуляционная дифференциация.

Что же касается гена *NECTIN2*, его полиморфный вариант rs6859, ассоциированный по данным опубликованных полногеномных исследований с БА [Naj A.C. et al., 2010], в настоящей работе показал статистически значимую связь с риском развития ШЗ в казахской популяции. Также для этого маркера было отмечено высокое аллельное разнообразие в группах больных как ШЗ, так и БА русской популяции.

Маркер rs1466662 гена *DCHS2* при обобщении всех данных идентифицирован как общий в отношении возможного влияния на риск развития как ШЗ, так и БА. В пользу этого вывода говорят результаты репликативного анализа, где была зафиксирована статистически значимая ассоциация с ШЗ в русской популяции, в то время как литературные данные описывают этот маркер

как рискованный для БА [Kamboh M.I. et al., 2012]. Кроме того, определено высокое генетическое разнообразие в группе больных ШЗ в популяции казахов в настоящей работе, и высокий уровень межпопуляционной дифференциации в 16 популяциях Северной Евразии.

В качестве специфичных маркеров в отношении риска развития БА идентифицированы rs1532278 гена *CLU* и rs561655 вблизи гена *PICALM*. Для них в нашей работе показаны не только статистически значимые ассоциации с БА при выполнении репликативного анализа, что подтверждает опубликованные данные по этим маркерам, но и получены результаты межгенных и белок-белковых взаимодействий, а так же анализа биологических процессов и молекулярных функций, которые говорят о вовлеченности этих маркеров в патологический процесс. Так, rs561655 вблизи гена *PICALM* был идентифицирован как один из участников трехфакторной комбинации генов, влияющих на риск развития БА в русской популяции.

Полиморфный вариант rs2312147 гена *VRK2* по данным настоящей работы характеризуется специфичным влиянием на риск развития ШЗ. Это подтверждают данные репликативного анализа, анализа межгенных и белок-белковых взаимодействий, и согласуется с опубликованными данными [Stefansson H. et al., 2009]. Так, этот маркер входит в состав двух и трёхкомпонентной комбинации генов для ШЗ в русской популяции, при этом большинство сочетанных генотипов были высокого риска в отношении развития ШЗ.

Общей и основной характеристикой патогенеза таких заболеваний как шизофрения, биполярное расстройство, аутизм, большое депрессивное расстройство, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона являются нарушения когнитивных функций, которые могут быть реализованы через различные механизмы, в том числе связанные с нейродегенерацией головного мозга или не связанные с ней.

В обобщенном массиве данных выделяется группа четырех генов, показавшие статистически значимую ассоциацию в репликативном анализе с

фенотипом БА или ШЗ, а так же ассоциацию с доменами когнитивных функций при выполнении теста МоСА в выборке пожилых людей русской популяции [Марусин А.В. и др., 2017; Макеева О.А. и др., 2017; Степанов В.А. и др., 2018; Бочарова А.В. и др., 2018]. Так, маркер rs12922317 гена *SNX29* показал статистически значимую ассоциацию с БА и доменом абстрактного мышления. Другой SNP rs1466662 гена *DCHS2*, специфически ассоциированный с ШЗ, показал связь с доменом памяти, как и вариант rs6859 гена *NECTIN2*, характеризующийся общностью для фенотипа БА и ШЗ. Ген *APOE*, а именно вариант rs429358, выделяется из группы максимальным количеством ассоциаций с когнитивными доменами: внимание, память и зрительно-конструктивные навыки.

Данное исследование подтвердило, что для фенотипа БА ген *APOE*, а именно rs429358, определяющий рискованный аллель $\epsilon 4$, является ведущим, но, тем не менее, на фоне главной роли гена *APOE* выявлены маркеры, которые по совокупности полученных данных, показывают вовлеченность в патологический процесс развития БА. К таковым относятся варианты, показавшие статистически значимые ассоциации с БА в настоящем исследовании, но по данным GWAS ассоциированы с ШЗ, биполярным и большим депрессивным расстройствами: rs12922317 гена *SNX29*, rs12807809 вблизи гена *NRGN* и rs4765905 гена *CACNA1C* [Borglum A.D. et al., 2013; Stefansson H. et al., 2009; Wray N.R. et al., 2012; Ruderfer D.M. et al., 2014].

В пользу присутствия общих генов, вовлеченных в компоненту подверженности заболеваниям, нарушающим КФ человека, говорят результаты, полученные при анализе профиля риска развития ШЗ и БА в шестнадцати популяциях Северной Евразии. Так, интересную особенность демонстрируют данные анализа: из маркеров, информативных для профиля риска развития ШЗ и БА в популяциях Северной Евразии, общностью в отношении ШЗ и БА характеризуются 4 варианта из пяти: rs12922317 гена *SNX29*, rs4765905 гена *CACNA1C*, rs1466662 гена *DCHS2* и rs7561528 гена *LOC105373605*.

Кроме того, в формировании нынешней подверженности заболеваниям, которые приводят к нарушениям КФ, возможную роль могли сыграть эволюционные факторы, и прежде всего естественный отбор. Так, в нашей работе при анализе селективной нейтральности 28 маркеров в 16 популяциях Северной Евразии отклонение от нейтральности обнаружено для 10 однонуклеотидных полиморфизмов. Кроме того, шесть SNP показали статистически значимые ассоциации с ШЗ или БА в данной работе при репликативном анализе: rs12922317 гена *SNX29*, rs1466662 гена *DCHS2*, rs1532278 гена *CLU*, rs16887244 гена *LSM1*, rs561655 вблизи гена *PICALM*, rs6859 гена *NECTIN2*. Сигналы естественного отбора выявлены во всех 16 популяциях. Интересно, что для одних популяций действие отбора имело только направленный характер (северных киргизов, бурятов, коряков, хакасов и удмуртов), в то время как для русской популяции было отмечено действие только балансирующего отбора, в остальных десяти популяциях показано действие двух типов отборов.

Обобщая полученные данные, нужно сказать, что наибольший вклад в наследственную компоненту подверженности заболеваниям, приводящим к нарушениям КФ человека, конкретизированные в данной работе двумя наиболее распространенными болезнями ШЗ и БА, вносят семь маркеров, а именно rs12922317 гена *SNX29*, rs1466662 гена *DCHS2*, rs1532278 гена *CLU*, rs561655 вблизи гена *PICALM*, rs6859 гена *NECTIN2*, rs429358 гена *APOE*, rs2312147 гена *VRK2*.

Проведенное исследование позволило получить новые данные при обобщении результатов всех примененных подходов для анализа материала. Мы смогли не только идентифицировать ту или иную ассоциацию, найденную в полногеномных ассоциативных исследованиях и описать роль отдельных генов в патологическом процессе, но и охарактеризовать с помощью разнообразных подходов общность и специфичность маркеров, вовлеченных в риск развития ШЗ и БА, а так же их межгенные взаимодействия. Более того, оценка частот рискованных и предковых аллелей в шестнадцати популяциях Северной Евразии помогла

выделить маркеры наиболее информативные для профиля риска в отношении этих заболеваний. И наконец, мы обсудили возможную роль естественного отбора в формировании подверженности заболеваниям с нарушениями КФ.

Кроме того, частоты большинства исследованных генетических вариантов в выборках больных БА и ШЗ и в 16 популяциях Северной Евразии в данной работе были получены впервые. Дополнительно впервые оценена генетическая вариабельность наследственной компоненты двух распространенных заболеваний, приводящих к нарушениям КФ, в популяциях Северной Евразии. Большинство ассоциаций SNP-маркеров с БА и ШЗ, полученных при репликативном анализе, за исключением гена *APOE*, было обнаружено впервые для населения России и Казахстана. У больных БА и ШЗ разного этнического происхождения впервые были обнаружены межгенные взаимодействия в формировании подверженности заболеванию. Впервые зафиксирована роль естественного отбора в формировании генетического разнообразия в генах, ассоциированных с БА и ШЗ. Комплексный подход, положенный в основу исследования и направленный на выявление общности между БА, ШЗ и КФ, позволил распознать пересечения генетической компоненты БА, ШЗ и КФ.

Таким образом, данные, полученные в ходе диссертационной работы, вносят вклад в общий массив знаний о патогенетике шизофрении и болезни Альцгеймера, как о наиболее распространенных заболеваниях, приводящих к серьезным нарушениям в когнитивных функциях человека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Шизофрения и болезнь Альцгеймера представляют собой широко распространенные многофакторные заболевания. Фенотипические проявления этих заболеваний, которые отражаются на когнитивных функциях человека, вероятно, реализуются через возможные пересекающиеся механизмы, связанные с отдельными эндофенотипами ШЗ и БА. Генетическая компонента данных заболеваний активно исследуется с привлечением различных высокоразрешающих технологий. Анализ вариабельности на уровне генома, эпигенома или транскриптома, а также анализ межгенных взаимодействий с привлечением современных алгоритмов биоинформационной обработки данных являются подходами для объяснения недостающей наследуемости широко распространенных МФЗ.

В последние годы генетическая составляющая многих МФЗ рассматривается с точки зрения эволюционного контекста. Генетическая история популяций приводит к накоплению специфических частот. Адаптивные изменения, однажды возникшие в ходе эволюции, могут в определенных условиях вызывать отрицательные эффекты при столкновении с новыми экологическими и социальными изменениями, приводящими к патологическому состоянию. Таким образом, современная подверженность частым патологическим фенотипам могла иметь определенное адаптивное значение в прошлом при расселении человека по земному шару.

Особый интерес вызывают заболевания с фенотипами, связанными с нарушениями когнитивных функций, такие как шизофрения, болезнь Альцгеймера, биполярное расстройство, аутизм и другие. Подобное внимание связано с тем, что у современного человека исключительно долгая продолжительность жизни по сравнению с другими млекопитающими. В результате увеличения продолжительности жизни нарушилась демографическая структура популяции с увеличением доли людей старческого возраста. В

результате таких изменений, заболевания, связанные с пострепродуктивным возрастом (различные виды деменций), а также разнообразные проявления психотических расстройств, которые раньше встречались не часто, в настоящее время приобретают огромное социально-экономическое значение во всем мире.

В основу настоящего исследования был положен подход, который включал ряд этапов: отбор генетических маркеров по результатам опубликованных полногеномных ассоциативных исследований ШЗ, БА и КЭ; формирование набора из 30 SNP-маркеров для мультиплексного генотипирования; репликативный анализ 44 полиморфных вариантов 32 генов и 7 межгенных регионов с развитием ШЗ и БА методом случай-контроль в трех группах сравнения разного этнического происхождения; анализ межгенных взаимодействий, существенных в развитии ШЗ и БА; анализ биологических сетей для выявления взаимодействующих генов и белков, приводящих к развитию ШЗ и БА; характеристика генетического разнообразия маркеров, ассоциированных с ШЗ, БА и их КЭ, в 16 популяциях Северной Евразии; поиск сигналов естественного отбора в 16 популяциях Северной Евразии (по 28 SNP ассоциированных с развитием ШЗ, БА и КЭ) с помощью теста Эвенса-Ваттерсона. Поиск SNP-маркеров был осуществлен в опубликованных полногеномных ассоциативных исследованиях (GWAS) по шизофрении, болезни Альцгеймера и когнитивным ЭФ этих заболеваний, а также в базах данных, обобщающих итоги ассоциативных исследований - в Каталоге опубликованных GWAS Национального института по исследованию генома человека (NHGRI-EBI) [The NHGRI-EBI Catalog of human genome-wide association studies, 2020] и в базе по генетическим ассоциациям и эпидемиологии генома человека HuGE Navigator [Public Health Genomics and Precision Health Knowledge Base (v6.4), 2020].

В результате репликативного анализа при сравнении групп больных ШЗ и контроля по 42 SNP 31 гена и 7 межгенных регионов были показаны статистически значимые различия для 7 маркеров 7 генов. В выборке русских с развитием шизофрении статистически значимо ассоциированы четыре

полиморфных варианта четырех генов: rs11064768 гена *CCDC60*, rs1466662 гена *DCHS2*, rs16887244 гена *LSM1* и rs7561528 гена *LOC105373605*; в выборке казахов с развитием ШЗ показана ассоциация для трех SNP трех генов: rs2312147 гена *VRK2*, rs138880 гена *BRD1* и rs6859 гена *NECTIN2*.

В результате репликативного анализа при сравнении группы больных БА и контроля по 44 SNP были выявлены статистически значимые различия у 4 маркеров четырех генов и двух межгенных регионов: rs1532278 гена *CLU*, rs1292231 гена *SNX29*, rs4765905 гена *CACNA1C*, rs429358 гена *APOE*, rs561655 вблизи генов *PICALM* и *RUU6-560P*, rs12807809 вблизи генов *LOC107984405* и *NRGN*.

Анализ межгенных взаимодействий в нашей работе позволил выявить статистически достоверные сочетания генотипов, ассоциированные с высоким или низким риском БА или с ШЗ.

Использование различных биоинформационных инструментов, включая WebGestalt, STRING и GO, позволило нам обнаружить комбинации генов и белков, которые не были очевидны при проведении только репликативного анализа ассоциаций, сфокусированного на отдельных SNP-маркерах. При анализе биологических процессов обнаружено, что изучаемые гены играют регуляторную роль в процессах, участвуя в различных регуляторных и сигнальных путях, задействованных в патогенезе БА и ШЗ. Часть белков, кодируемых генами, ассоциированными в нашей работе с ШЗ или БА, объединены в общую взаимосвязанную сеть, состоящую из двух отдельных кластеров, которые связаны между собой как мостом белком рилином. Этот белок продуцируется нейронами и является сигнальной молекулой для формирования связей между ними. Участие рилина в различных цитоплазматических процессах, которые влияют на развитие головного мозга, определяют его значимую роль в риске развития БА и ШЗ.

Генетические различия популяций Северной Евразии по полиморфизму генов, связанных с заболеваниями, которые ведут к нарушению когнитивных функций человека, были изучены впервые в настоящей работе. В целом, анализ

внутрипопуляционного и межпопуляционного генетического разнообразия по 28 маркерам в 16 популяциях отражает закономерности структуры генофонда Северной Евразии, которые описаны по другим системам маркеров: Y STR-маркеры, X STR-маркеры, X SNP-маркеры, аутосомные STR-маркеры и митохондриальные маркеры [Голубенко М.В. и др., 2002; Степанов В.А., 2003; Харьков В.Н. 2012; Вагайцева К.В. 2015]. Но, кроме этого результаты нашей работы свидетельствуют о присутствии популяционной специфики в распределении частот некоторых изученных маркеров, связанных с заболеваниями с нарушениями КФ. Данный факт является важным с точки зрения выявления у разных народов закономерностей распространения наиболее часто встречающихся МФЗ с нарушениями КФ человека, в том числе болезни Альцгеймера и шизофрении.

Оценка селективной нейтральности исследованных 28 генетических маркеров, ассоциированных с заболеваниями, ведущими к нарушениям КФ человека, по 16 популяциям Северной Евразии выявила отклонение от нейтральности у 10 SNP: rs10273775 гена *CNTNAP2*, rs1031381 гена *NCAPD3*, rs12922317 гена *SNX29*, rs1466662 гена *DCHS2*, rs1532278 гена *CLU*, rs16887244 гена *LSM1*, rs3826656 гена *CD33*, rs433598 гена *ACSM1*, rs561655 вблизи гена *PICALM*, rs6859 гена *NECTIN2*. Следует отметить, что из всех 10 полиморфных вариантов генов, показавших отклонение от селективной нейтральности, шесть SNP показали статистически значимые ассоциации с ШЗ или БА в данной работе при репликативном анализе: rs12922317 гена *SNX29* (ассоциация с БА в русской популяции), rs1466662 гена *DCHS2* (ассоциация с ШЗ в русской популяции), rs1532278 гена *CLU* (ассоциация с БА в русской популяции), rs16887244 гена *LSM1* (ассоциация с ШЗ в русской популяции), rs561655 вблизи гена *PICALM* (ассоциация с БА в русской популяции), rs6859 гена *NECTIN2* (ассоциация с ШЗ в казахской популяции).

Для генетического локуса rs1031381 гена *NCAPD3* было обнаружено отклонение от селективной нейтральности в десяти популяциях - южные киргизы,

алтайцы, буряты, коряки, тувинцы, ханты, казахи, удмурты, кеты, узбеки. В то время как для маркера rs16887244 гена *LSM1* было идентифицировано отклонение от селективной нейтральности только в одной популяции, у нивхов.

Результаты нашей работы говорят о существенной роли естественного отбора в популяциях Северной Евразии при формировании генетического разнообразия по генам заболеваний, связанных с нарушениями когнитивных функций человека, таких как шизофрения и болезнь Альцгеймера.

При обобщении данных были получены результаты демонстрирующие вовлеченность 11 маркеров в механизмы, которые связаны с фенотипом (ШЗ или БА): rs561655 вблизи гена *PICALM*, rs12922317 гена *SNX29*, rs1466662 гена *DCHS2*, rs1532278 гена *CLU*, rs2312147 гена *VRK2*, rs6859 гена *NECTIN2*, rs429358 гена *APOE*, rs3826656 гена *CD33*, rs433598 гена *ACSM1*, rs4765905 гена *CACNA1C*, rs1344706 гена *ZNF804A*.

Были выявлены маркеры общие для ШЗ и БА, и специфические для каждого из этих заболеваний. К общим для ШЗ и БА по нашим данным можно отнести гены *SNX29*, *NECTIN2*, *CACNA1C*, *DCHS2*. В качестве специфичных маркеров в отношении риска развития БА идентифицированы rs1532278 гена *CLU* и rs561655 вблизи гена *PICALM*. Полиморфный вариант rs2312147 гена *VRK2* по данным настоящей работы характеризуется специфичным влиянием на риск развития ШЗ.

В целом, полученные в работе результаты расширяют представления о генетической компоненте шизофрении и болезни Альцгеймера. С помощью комплексного подхода, положенного в основу исследования, большая часть данных была получена впервые: частоты большинства исследованных генетических вариантов в выборках больных БА и ШЗ и в 16 популяциях Северной Евразии, оценена генетическая вариабельность наследственной компоненты двух распространенных заболеваний, приводящих к нарушениям КФ, в популяциях Северной Евразии. Кроме того, большинство ассоциаций SNP-маркеров с БА и ШЗ, полученных при репликативном анализе, за исключением гена *APOE*, было обнаружено впервые для населения России и Казахстана. У

больных БА и ШЗ разного этнического происхождения так же впервые были обнаружены межгенные взаимодействия в формировании подверженности заболеванию. Впервые зафиксирована роль естественного отбора в формировании генетического разнообразия в генах, ассоциированных с БА и ШЗ. Таким образом, проведенное исследование в свете современных тенденций в изучении генетических основ МФЗ в рамках комплексного подхода является актуальным, а полученные результаты вносят вклад в общий массив знаний о патогенетике шизофрении и болезни Альцгеймера.

Выводы

1. С развитием шизофрении ассоциированы 7 генетических маркеров: в этнической выборке русских - rs11064768 гена *CCDC60*, rs1466662 гена *DCHS2*, rs16887244 гена *LSM1*, rs7561528 гена *LOC105373605*; в выборке казахов - rs2312147 гена *VRK2*, rs138880 гена *BRD1* и rs6859 гена *NECTIN2*. С развитием болезни Альцгеймера ассоциированы 6 генетических маркеров: rs1532278 гена *CLU*, rs12922317 гена *SNX29*, rs4765905 гена *CACNA1C*, rs561655 вблизи гена *PICALM*, rs12807809 вблизи гена *NRGN* и rs429358 гена *APOE*.

2. Шестнадцать сочетаний генотипов ассоциированы с высоким или низким риском развития шизофрении или болезни Альцгеймера: 7 сочетаний генотипов генов *VRK2*, *ZNF804A*, *ZFP67P* для шизофрении в русской популяции, 7 сочетаний генотипов генов *KCNB2*, *ZFP64P*, *NRIP1* для шизофрении в казахской популяции, два сочетания генотипов генов *APOE* и *CSMD1* для болезни Альцгеймера в русской популяции.

3. Двенадцать белковых продуктов генов, ассоциированных с шизофренией или болезнью Альцгеймера, объединены в общую взаимосвязанную сеть, состоящую из двух отдельных кластеров, которые связаны между собой белком рилином.

4. Для популяций Северной Евразии показана высокая степень генетической дифференциации по маркерам, связанным с шизофренией и болезнью Альцгеймера ($F_{ST}=3,6\%$). Наибольший вклад в межпопуляционное разнообразие вносят различия в частотах аллелей локусов rs433598 гена *ACSM1* ($F_{ST}=0,10987$) и rs12922317 гена *SNX29* ($F_{ST}=0,09171$). Отдельные маркеры демонстрируют участие в профиле риска в популяциях разного этно-территориального происхождения: rs1466662 гена *DCHS2* (аллель A), rs1292231 гена *SNX29* (аллель G), rs4765905 гена *CACNA1C* (аллель G), rs7561528 гена *LOC105373605* (аллель A) и межгенный регион rs561655 вблизи генов *PICALM* и *RUU6-560P* (аллель A).

5. При анализе селективной нейтральности 28 генетических маркеров, ассоциированных с заболеваниями, ведущими к нарушениям когнитивных

функций человека, в 16 популяциях Северной Евразии, отклонение от нейтральности обнаружено для 10 SNP: rs10273775 гена *CNTNAP2*, rs1031381 гена *NCAPD3*, rs12922317 гена *SNX29*, rs1466662 гена *DCHS2*, rs1532278 гена *CLU*, rs16887244 гена *LSM1*, rs3826656 гена *CD33*, rs433598 гена *ACSM1*, rs561655 вблизи гена *PICALM*, rs6859 гена *NECTIN2*.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алтухов Ю.П. Динамика генофондов при антропогенных воздействиях // Информационный вестник ВОГиС. 2004. Т. 8. № 29. С. 40-59.
2. Алфимова М.В., Кондратьев Н.В., Голимбет В.Е. Результаты и перспективы генетики когнитивных нарушений при шизофрении: эпигенетические подходы // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117. № 2. С. 130-135.
3. Алфимова М.В., Кондратьев Н.В., Голов А.К., Голубев С.А., и др. Связь полиморфизма rs7341475 и метилирования ДНК в гене рилина с проявлениями шизофрении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118. № 9. С. 71-76.
4. Алфимова М.В., Коровайцева Г.И., Кондратьев Н.В., Смирнова С.В. и др. Анализ роли генов опиатных рецепторов OPRD1 и OPRM1 в развитии апатии при шизофрении // Генетика. 2019. Т. 55. № 7. С. 844-848.
5. Баранов В.С. Эндометриоз как проблема системной генетики // Журнал акушерства и женских болезней. 2013. Т. 62. № 1. С. 71-78.
6. Башина В.М., Симашкова Н.В. Систематика форм течения детской шизофрении в свете отдаленного катамнеза // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1989. Т. 89. № 8. С. 69-75.
7. Бобровникова А.С., Тарасова С.Ю., Якимова В.В. Гендерные различия развития шизофрении // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №4. Публикация 7-6.
8. Боринская С.А. Генетическая адаптация популяций человека к природным и антропогенным факторам среды // Автореферат дис. ... док. биол. наук. Москва: ФГБУН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, 2013. 51 с.

9. Бочарова А.В., Степанов В.А., Марусин А.В. и др. Анализ ассоциаций генетических маркеров шизофрении и ее когнитивных эндотипов // Генетика. 2017. Т. 53. № 1. С. 100-108.
10. Булейко А.А., Солдаткин В.А., Машкина Е.В., Кущенко В.В. Память, внимание, мышление больных шизофренией: связь с полом, алкоголизацией и полиморфизмом гена катехол-орто-метилтрансферазы // Медицинский вестник Юга России. 2017. Т. 8. № 3. С. 23-32.
11. Вейр Б. Анализ генетических данных, Дискретные генетические признаки / Б.С. Вейр: пер. с англ. под общ. рук. Д.В. Зайкина, А.И. Пудовкина, А.Н. Татаренкова; Л.А. Животовский, А.И. Пудовкина. М: Мир, 1995. 400 с.
12. Воевода М.И., Шахтшнейдер Е.В., Максимов В.Н. и др. Полиморфизм гена аполипопротеина Е и атеросклероз // Атеросклероз. 2008. Т. 4. № 1. С. 11-26.
13. ВОЗ. Доклад о состоянии здравоохранения в мире. 2001 г. Психическое здоровье: новое понимание, новая надежда. М.: Весь Мир, 2001. 215 с.
14. Вознесенская Т.Г., Медведева А.В., Яхно Н.Н. Некогнитивные нейropsychические расстройства при болезни Альцгеймера и их коррекция // Неврологический журнал. 2010. Т. 15. № 4. С. 18-25.
15. Гаврилова С.И., Корсакова Н.К., Вавилов С.Б., Селезнева Н.Д., Калын Я.Б. О клинической гетерогенности деменций Альцгеймеровского типа // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1990. Т. 90. № 9. С. 44.
16. Гаврилова С.И. Современные представления о болезни Альцгеймера // Психиатрия и психофармакотерапия. 2008. Т. 3. № 2. С. 40.
17. Гареева А.Э., Хуснутдинова Э.К. Полиморфизм генов рецепторов глутамата и риск развития параноидной шизофрении у русских и татар (республика Башкортостан) // Молекулярная биология. 2014. Т. 48. № 5. С. 771.
18. Гареева А.Э., Тракс Т., Кокс С., Хуснутдинова Э.К. Роль генов нейротрофинов и нейрексинов в развитии параноидной шизофрении у русских и татар // Генетика. 2015. Т. 51. № 7. С. 799.

19. Гареева А.Э., Хуснутдинова Э.К. Генетика шизофрении // Генетика. 2018. Т. 54. № 6. С. 585-596.
20. Гареева А.Э., Хуснутдинова Э.К. Роль межгенных взаимодействий генов нейротрофической и нейромедиаторной системы в развитии предрасположенности к параноидной шизофрении // Генетика. 2020. Т. 56. № 1. С. 89-97.
21. Гиндилис В.М. Генетика шизофренических психозов: автореф. дис. д-ра мед. наук: М., 1979. 32с.
22. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. Пер. с англ. М.: Практика, 1998. 459 с.
23. Голимбет В.Е. Современные направления генетических исследований шизофрении // Психическое здоровье. 2018. Т. 16. № 3. С. 27-28.
24. Голубенко М.В., Еремина Е.Р., Тадинова В.Н., и др. Территориальная дифференциация генофонда народов Сибири и Средней Азии по рестрикционному полиморфизму митохондриальной ДНК // Медицинская генетика. 2002. Т. 1. № 3. С. 124-128.
25. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / под ред. Н.Н. Яхно. М., 2002. 85 с.
26. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М.: 2005. 71 с.
27. Иванова С.А., Гуткевич Е.В., Семке А.В. Апоптоз при шизофрении: генетические и психофармакологические факторы // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2005. Т. 37. № 3. С. 11-13.
28. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Рядовая Л.А., Корнетова Е.Г., и др. Полиморфизмы генов нейромедиаторного обмена у больных шизофренией с двигательными расстройствами // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2009. Т. 56. № 5. С. 31-34.

29. Иллариошкин С.Н., Ключников С.А., Вигонт В.А., Селиверстов Ю.А., Казначеева Е.В. Молекулярный патогенез болезни Гентингтона // Биохимия. 2018. Т. 83. № 9. С. 1299-1310.
30. Киренская А.В., Сторожева З.И., Ткаченко А.А. Нейрофизиологические эндофенотипы шизофрении как инструмент для изучения внимания и контроля поведения: перспективы исследований и диагностики. СПб.: Нестор-История, 2015. 336 с.
31. Козлова И.А. Клинико-генетическое исследование детской шизофрении. Проблемы шизофрении детского и подросткового возраста. Сб. науч. тр. / Под ред. М. Ш. Вроно. М.: ВНЦПЗ, 1986. 174 с.
32. Колосова Н.Г., Дымшиц Г.М. Экспрессия генов EHT1, EHT2 и гепараназы в мозге преждевременно стареющих крыс OXYS в период раннего онтогенеза и развития нейродегенеративных изменений // Биохимия. 2012. Т. 77. № 1. С. 71-78.
33. Колосова Н.Г., Стефанова Н.А., Корболина Е.Е., Фурсова А.Ж., Кожевникова О.С. Крысы OXYS - генетическая модель преждевременного старения и связанных с ним заболеваний // Успехи геронтологии. 2014. Т. 27. № 2. С. 336-340.
34. Колыхалов И.В. Поведенческие и психопатологические симптомы при болезни Альцгеймера: эпидемиологические, психопатологические и нейробиологические аспекты // Психиатрия. 2015. № 3. С. 85-94.
35. Корнилова Е.С. Рецептор-опосредованный эндоцитоз и цитоскелет (обзор) // Биохимия. 2014. Т. 79. № 9. С. 1079-1094.
36. Коровайцева Г.И., Щербатых Т.В., Селезнева Н.Д. и др. Генетическая ассоциация между аполипопротеином Е (АРОЕ) и различными формами болезни Альцгеймера // Генетика. 2001. Т. 37. № 4. С. 529-535.
37. Кучер А.Н. Генетика многофакторных болезней (эволюционный аспект) // Генетика человека и патология. Проблемы эволюционной медицины. Сборник научных трудов. Под редакцией В.А. Степанова. 2014. С. 17-25.

38. Кучер А.Н. Ген FTO и болезни: значимость генетического полиморфизма, эпигенетических модификаций и средовых факторов // Генетика. 2020. Т. 56. № 9. С. 985-1005.
39. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. М.: Академия, 2002. 381 с.
40. Макеева О.А., Бочарова А.В., Вагайцева К.В., Маркова В.В. и др. Генетическое тестирование когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера // Методические рекомендации по медицинским технологиям диагностики и лечения хромосомных, орфанных и многофакторных заболеваний человека. Новосибирск, 2016. С. 245-260.
41. Макеева О.А., Степанов В.А. Вариабельность когнитивных функций в пожилом возрасте: как диагностировать болезнь Альцгеймера? // Генетика человека и патология: сборник научных трудов / под ред. В.А. Степанова. Вып. 11. Томск: Литературное бюро, 2017. 226 с.
42. Макушкин Е.В., Симашкова Н.В., Пережогин Л.О., Горюнов А.В. Шизофрения в детском и подростковом возрасте. Клинические рекомендации // Российский психиатрический журнал. 2016. № 6. С. 62-81.
43. Марусин А.В., Макеева О.А., Вагайцева К.В. и др. Ассоциации и межгенные взаимодействия 61 полиморфного варианта генов подверженности к нейропсихическим расстройствам с вариабельностью когнитивных способностей. пожилых людей // Генетика человека и патология: сборник научных трудов / под ред. В.А. Степанова. Вып. 11. Томск: Литературное бюро, 2017. 226 с.
44. Марусин А.В., Макеева О.А., Вагайцева К.В. и др. Ассоциация гена апополипротеина-Е с вариабельностью когнитивных способностей пожилых людей // Медицинская генетика. 2018. Т. 17. №1. С. 20-26.
45. Медведева А.В. Нейропсихологические и электрофизиологические особенности при болезни Альцгеймера : диссертация ... кандидата медицинских наук : Москва: ГОУВПО Московская медицинская академия, 2010. 156 с.
46. Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение

зарубежного и отечественного подходов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110. № 6. С. 4-11.

47. Назаренко М.С., Пузырев В.П. Роль метилирования ДНК в развитии сердечно-сосудистых заболеваний // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017. Т. 6. № S4. С. 32.

48. Некрасов Е.Д., Лебедева О.С., Честков И.В. и др. Получение и характеристика индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека из фибробластов кожи пациентов с нейродегенеративными заболеваниями // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2011. Т. 6. № 4. С. 82-88.

49. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Группа Ремедиум, 2014. 192 с.

50. Пичиков А.А., Попов Ю.В. Гендерный парадокс суицидального поведения // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2015. №2. С. 22–29.

51. Положий Б.С., Васильев В.В. Суицидальное поведение женщин. Москва: ФГБУ ГНЦССП им. В.П. Сербского Минздравсоцразвития России, 2014. 195 с.

52. Пономарева Н.В., Андреева Т.В., Протасова М.А., Филиппова Ю.В. и др. Генетическая ассоциация гена предрасположенности к болезни Альцгеймера PICALM с показателями когнитивных слуховых вызванных потенциалов при старении // Биохимия. 2018. Т. 83. № 9. С. 1351-1360.

53. Пономарева Н.В., Фокин В.Ф., Рогаев Е.И., Иллариошкин С.Н. Эндофенотипы как генетически детерминированные биомаркеры и их значение для исследований нейродегенеративных заболеваний // Нервные болезни. 2018. № 3. С. 3-14.

54. Пузырев В.П., Кучер А.Н. Эволюционно-онтогенетические аспекты патогенетики хронических болезней человека // Генетика. 2011. Т. 47. № 12. С. 1573.

55. Пчелина С.Н., Николаев М.А., Рычков Г.Н., Копытова А.Э. и др. Молекулярные механизмы болезни Паркинсона, ассоциированной с мутациями в гене GBA. Разработка подходов к лечению // В книге: VII Съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров, посвященный 100-летию кафедры генетики СПбГУ, и ассоциированные симпозиумы. Сборник тезисов Международного Конгресса. 2019. С. 187.
56. Рогаев Е.И. Генетические факторы и полигенная модель болезни Альцгеймера // Генетика. 1999. Т. 35. № 11. С. 1558-1571.
57. Рогаев Е.И., Боринская С.А., Исламгулов Д.В., Григоренко А.П. МикроРНК человека в норме и патологии // Молекулярная биология. 2008. Т. 42. С. 751-764.
58. Рогаев Е.И. Генетические подходы в исследовании функций мозга и психических заболеваний // Вестник Российской академии наук. 2010. № 5-6. С. 490.
59. Российское общество психиатров. Шизофрения (детский и подростковый возраст). Клинические рекомендации. 2019. 118 с.
60. Селезнева Н.Д., Колыхалов И.В. Некогнитивные психические расстройства при болезни Альцгеймера: симптоматология и терапия // Психиатрия и психофармакотерапия. 2001. № 2. С. 48-53.
61. Семенова Н.В., Вукс А.Я., Чернов П.Д., Лысенко И.С. Заболеваемость психическими расстройствами населения Северо-Западного федерального округа. Статистические материалы и анализ. СПб.: Издательскополиграфическая компания КОСТА, 2018. 176 с.
62. Сереброва В.Н., Трифонова Е.А., Габидулина Т.В., Степанов В.А. Анализ роли регуляторных участков дифференциально-экспрессирующихся генов плаценты в формировании наследственной предрасположенности к преэклампсии в этнических группах русских, якутов и бурят // Молекулярная диагностика 2017. Сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 2017. С. 106-107.

63. Сидорова М.А., Корсакова Н.К. Расстройства памяти при шизофрении // Психиатрия. 2003. № 3. С. 49-56.
64. Симашкова Н.В. Особенности клиники и терапии заболеваний шизофренического спектра в детском и подростковом возрасте // Психиатрия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. С. 280-298.
65. Снежневский А.В. Шизофрения: мультидисциплинарное исследование. М.: Медицина, 1972. 402с.
66. Степанов В.А. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонифицированная медицина // Acta Naturae (русскаяязычная версия). 2010. Т. 2. № 4. С. 18-34.
67. Степанов В.А., Харьков В.Н., Пузырев В.П., Спиридонова М.Г. Генетическое разнообразие линий Y-хромосомы у народов Сибири. Генофонд населения Сибири. Новосибирск: Изд-во Инс-та археологии и этнографии СО РАН. 2003. С. 147-152.
68. Степанов В.А., Харьков В.Н., Трифонова Е.А., Марусин А.В. Методы статистического анализа в популяционной и эволюционной генетике человека (Наследственность и здоровье): учебно-методическое пособие / под ред. В.П. Пузырёва. Томск: Изд-во Печатная мануфактура, 2014. 100 с.
69. Степанов В.А. Генетическое разнообразие популяций человека и проблемы эволюционной медицины // В сборнике: Генетика человека и патология. Проблемы эволюционной медицины. Сборник научных трудов. Под редакцией В.А. Степанова. 2014. С. 7-17.
70. Степанов В.А., Макеева О.А., Марусин А.В., Харьков В.Н. и др. Генетические основы вариабельности когнитивных функций: поиск молекулярных маркеров болезни Альцгеймера // В сборнике: Молекулярная диагностика 2017. сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 2017. С. 110-111.

71. Тиганов А.С., Снежневский А.В., Орловская Д.Д. и др. Шизофрения. Психиатрия. Руководство для врачей. В двух томах. Под ред. Тиганова А.С. М.: ОАО Изд-во Медицина, 2012. 808 с.
72. Трифонова Е.А., Спиридонова М.Г., Максимова Н.Р. и др. Генетическое разнообразие и структура гаплотипов локуса MTHFR в якутской популяции // Якутский медицинский журнал. 2009. № 2 (26). С. 40-42.
73. Трифонова Е.А., Попович А.А., Вагайцева К.В. и др. Метод мультиплексного генотипирования полиморфных вариантов генов, ассоциированных с ожирением и индексом массы тела // Генетика. 2019. Т. 55. № 10. С. 1218-1230.
74. Трифонова Е.А., Сваровская М.Г., Сереброва В.Н., Куценко И.Г. и др. Геномные и постгеномные технологии в генетике преэклампсии // Генетика. 2020. Т. 56. № 5. С. 495-513.
75. Тювина Н.А., Прохорова С.В., Максимова Т.Н., Вербицкая М.С. Когнитивные нарушения при депрессии и болезни Альцгеймера: дифференциальная диагностика и подходы к терапии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019. Т. 11. № 3. С. 116–123.
76. Федотова А.А., Бончук А.Н., Могила В.А., Георгиев П.Г. Белки с цинковыми пальцами типа C2H2 - самый многочисленный и наименее изученный класс транскрипционных факторов высших эукариот // Acta Naturae. 2017. Т. 9. № 2. С. 50-61.
77. Федоренко О.Ю., Иванова С.А., Семке А.В. Влияние нативной RIP5K2A и мутантной, ассоциированной с шизофренией N251S RIP5K2A на активность нейрональных EAAT3 глутаматных транспортёров // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2009. Т. 52. № 1. С. 14-16.
78. Федоренко О.Ю., Рудиков Е.В., Иванова С.А. Ассоциация генетических полиморфизмов RIP5K2A с шизофренией: обзор литературы // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2011. Т. 67. № 4. С. 111-113.

79. Федоренко О.Ю., Падерина Д.З., Пожидаев И.В., Бойко А.С. и др. Ассоциация полиморфизма ANKK1 с шизофренией: отрицательные результаты генетического исследования // Медицинская генетика. 2020. Т. 19. № 2. С. 11-16.
80. Фрейдин М.Б. Патогенетика аллергических болезней: синтропные гены, полногеномный анализ ассоциаций, межгенные и генно-средовые взаимодействия // автореферат дис. ... доктора биологических наук / Науч.-исслед. ин-т мед. генетики СО РАМН. Томск, 2013. 47 с.
81. Хитринская И.Ю., Харьков В.Н., Воевода М.И., Степанов В.А. Генетическое разнообразие и взаимоотношения популяций Северной Евразии по полиморфным инсерциям Alu-элемента // Молекулярная биология. 2014. Т. 48. № 1. С. 69.
82. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции: руководство для врачей, 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 272 с.
83. <https://phgkb.cdc.gov/PHGKB/hNHome.action/#> - Public Health Genomics and Precision Health Knowledge Base (v6.4), 2020.
84. <https://www.ebi.ac.uk/gwas/#> - The NHGRI-EBI Catalog of human genome-wide association studies, 2020.
85. <https://www.alzforum.org/mutations/#> - Alzforum, 2020.
86. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/#> - National Center for Biotechnology Information, 2020.
87. www.hapmap.org/# - International HapMap Project, 2020.
88. <http://www.mocatest.org/#> - The Montreal Cognitive Assessment (MoCA), 2020.
89. <https://www.agenacx.com/#> - Agena Bioscience's online design tools, 2020.
90. Abdolmaleky H.M., Cheng K.H., Russo A. et al. Hypermethylation of the reelin (RELN) promoter in the brain of schizophrenic patients: a preliminary report // Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2005. В. 134B. № 1. P. 60–66.

91. Abdolmaleky H.M., Cheng K.H., Faraone S.V. et al. Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet.* 2006. V. 15. № 21. P. 3132–3145.
92. Aberg K.A., Liu Y., Bukszár J. et al. A comprehensive family-based replication study of schizophrenia genes // *JAMA Psychiatry.* 2013. V. 70. № 6. P. 573-581.
93. Aberg K.A., Xie L.Y., McClay J.L. et al. Testing two models describing how methylome-wide studies in blood are informative for psychiatric conditions // *Epigenomics.* 2013. V. 5. № 4. P. 367-377.
94. Abondio P., Sazzini M., Garagnani P. et al. The Genetic Variability of APOE in Different Human Populations and Its Implications for Longevity // *Genes (Basel).* 2019. V. 10. № 3. P. 222.
95. Abyadeh M., Djafarian K., Heydarinejad F. et al. Association between Apolipoprotein E Gene Polymorphism and Alzheimer's Disease in an Iranian Population: A Meta-Analysis // *J Mol Neurosci.* 2019. V. 69. № 4. P. 557-562.
96. Alfimova M., Kondratyev N., Golov A., Golimbet V. Relationship between Alzheimers disease-associated SNPS within the CLU gene, local DNA methylation and episodic verbal memory in healthy and schizophrenia subjects // *Psychiatry Research.* 2019. T. 272. C. 380-386.
97. Alfimova M.V., Lezheiko T.V., Smirnova S.V., Gabaeva M.V., Golimbet V.V. Effect of the C-reactive protein gene on risk and clinical characteristics of schizophrenia in winter-born individuals // *European Neuropsychopharmacology.* 2020. T. 33.
98. Allen N.C., Bagade S., McQueen M.B. et al. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database // *Nat Genet.* 2008. V. 40. № 7. P. 827-834.
99. Alkadhi K.A. Neuroprotective Effects of Nicotine on Hippocampal Long-Term Potentiation in Brain Disorders // *J Pharmacol Exp Ther.* 2018. V. 366. № 3. P. 498-508.

100. Alvira-Botero X., Carro E.M. Clearance of amyloid- β peptide across the choroid plexus in alzheimer's disease // *Curr Aging Sci*. 2010. V. 3. № 3. P. 219–229.
101. Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures // *Alzheimers Dement*. 2015. V.11. P. 332-384.
102. Alzheimer's Association. Alzheimer's Disease Facts and Figures // *Alzheimers Dement*. 2019. V. 15. №. 3. P. 321-387.
103. Amaddeo F., Tansella M. Urbanicity and schizophrenia. From statistical association to causality? // *Epidemiol Psichiatr Soc*. 2006. V. 15. № 4. P. 239-241.
104. An C.H., Je E.M., Yoo N.J., Lee S.H. Frameshift mutations of cadherin genes DCHS2, CDH10 and CDH24 genes in gastric and colorectal cancers with high microsatellite instability // *Pathol Oncol Res*. 2015. V. 21. № 1. P. 181-185.
105. Andrade A., Hope J., Allen A. et al. A rare schizophrenia risk variant of CACNA1I disrupts CaV3 channel activity // *Sci Rep*. 2016. V. 6. P. 34233.
106. Andreassen O.A., Harbo H.F., Wang Y. et al. Genetic pleiotropy between multiple sclerosis and schizophrenia but not bipolar disorder: differential involvement of immune-related gene loci // *Mol Psychiatry*. 2015. V. 20. P. 207–214.
107. Ang L.S., Cruz R.P., Hendel A., Granville D.J. Apolipoprotein E, an important player in longevity and age-related diseases // *Exp Gerontol*. 2008. V. 43. № 7. P. 615-622.
108. Anttila V., Bulik Sullivan B., Finucane H.K. et al Analysis of shared heritability in common disorders of the brain // *Science*. 2018. V. 360. P. eaap8757.
109. Aoshiba K., Tsuji T., Itoh M. et al. An evolutionary medicine approach to understanding factors that contribute to chronic obstructive pulmonary disease // *Respiration*. 2015. V. 89. № 3. P. 243-252.
110. Arbor S.C., LaFontaine M., Cumbay M. Amyloid-beta Alzheimer targets - protein processing, lipid rafts, and amyloid-beta pores // *Yale J Biol Med*. 2016. V. 89. № 1. P/ 5-21.
111. Area-Gomez E., Schon E.A. Mitochondria-associated ER membranes and Alzheimer disease // *Curr Opin Genet Dev*. 2016. V. 38. P. 90-96.

112. Area-Gomez E., Schon E.A. On the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: The MAM Hypothesis // *FASEB J.* 2017. V. 31. № 3. P. 864-867.
113. Area-Gomez E., de Groof A., Bonilla E. et al. A key role for MAM in mediating mitochondrial dysfunction in Alzheimer disease // *Cell Death Dis.* 2018. V. 9. № 3. P. 335.
114. Ashburner M., Ball C.A., Blake J.A. et al. Gene ontology: tool for the unification of biology // The Gene Ontology Consortium. *Nat Genet.* 2000. V. 25. № 1. P. 25-29.
115. Athanasiu L., Mattingdal M., Kähler A.K. et al. Gene variants associated with schizophrenia in a Norwegian genome-wide study are replicated in a large European cohort // *J Psychiatr Res.* 2010. V. 44. № 12. P. 748-753.
116. Attolini C.S., Michor F. Evolutionary theory of cancer // *Ann N Y Acad Sci.* 2009. V. 1168. P. 23-51.
117. Auffray C., Adcock I.M., Chung K.F. et al. An integrative systems biology approach to understanding pulmonary diseases // *Chest.* 2010 V. 137. № 6. P. 1410-1416.
118. Badner J.A., Gershon E.S. Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia // *Mol Psychiatry.* 2002. V. 7. № 4. P. 405-411.
119. Baker L.D., Cross D.J., Minoshima S. et al. Insulin resistance and Alzheimer-like reductions in regional cerebral glucose metabolism for cognitively normal adults with prediabetes or early type 2 diabetes // *Arch Neurol.* 2011. V. 68. P. 51-57.
120. Bocharova A., Vagaitseva K., Makeeva O. et al. Frequencies of alleles, genotypes and haplotypes of two polymorphisms in the Clusterin gene in the Russian elderly population categorized by cognitive performance // *Data in Brief.* 2018. V. 16. P. 775–779.
121. Bao F., Deng Y., Du M. et al. Probabilistic natural mapping of gene-level tests for genome-wide association studies // *Briefings in Bioinformatics.* 2017. V. 19. № 4. P. 545–553.

122. Barral S, Vardarajan B.N., Reyes-Dumeyer D. et al. Genetic variants associated with susceptibility to psychosis in late-onset Alzheimer's disease families // *Neurobiol Aging*. 2015. V. 36. № 11. P. 3116.e9-3116.e16.
123. Bar-Yosef T., Damri O., Agam G. Dual Role of Autophagy in Diseases of the Central Nervous System // *Front Cell Neurosci*. 2019. V. 13. P. 196.
124. Beck T.N., Nicolas E., Kopp M.C., Golemis E.A. Adaptors for disorders of the brain? The cancer signaling proteins NEDD9, CASS4, and PTK2B in Alzheimer's disease // *Oncoscience*. 2014. V. 1. № 7. P. 486-503.
125. Bekris L.M., Yu C.E., Bird T.D., Tsuang D.W. Genetics of Alzheimer disease // *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010. V. 23. № 4. P. 213-227.
126. Benes F.M., Lim B., Matzilevich D. et al. Regulation of the GABA cell phenotype in hippocampus of schizophrenics and bipolars // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007. V. 104. № 24. P. 10164–10169.
127. Bergem A.L., Engedal K., Kringlen E. The role of heredity in late-onset Alzheimer disease and vascular dementia. A twin study // *Arch Gen Psychiatry*. 1997. V. 54. № 3. P. 264–270.
128. Bergem A.L. Norwegian Twin Registers and Norwegian twin studies--an overview // *Twin Res*. 2002. V. 5. № 5. P. 407-414.
129. Bergen S.E., O'Dushlaine C.T., Ripke S. et al. Genome-wide association study in a Swedish population yields support for greater CNV and MHC involvement in schizophrenia compared with bipolar disorder // *Mol Psychiatry*. 2012. V. 17. № 9. P. 880-886.
130. Bertisch H., Li D., Hoptman M., DeLisi L. Heritability estimates for cognitive factors and brain white matter integrity as markers of schizophrenia // *Am J Med Genet*. 2010. V.153. B. № 4. P. 885-894.
131. Bertram L., Lange C., Mullin K. et al. Genome-wide association analysis reveals putative Alzheimer's disease susceptibility loci in addition to APOE // *Am J Hum Genet*. 2008. V.83, № 5. P. 623-632.

132. Besteher B., Brambilla P., Nenadić I. Twin studies of brain structure and cognition in schizophrenia // *Neurosci Biobehav Rev.* 2020. V. 109. P. 103-113.
133. Bigdeli T.B., Genovese G., Georgakopoulos P. et al. Contributions of common genetic variants to risk of schizophrenia among individuals of African and Latino ancestry // *Mol Psychiatry.* 2019. V. 10. P. 1038/s41380-019-0517-y.
134. Blackwood D.H., Fordyce A., Walker M.T. et al. Schizophrenia and affective disorders--cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family // *Am J Hum Genet.* 2001. V. 69. № 2. P. 428-433.
135. Blennow K., Mattsson N., Schöll M., Hansson O., Zetterberg H. Amyloid biomarkers in Alzheimer's disease // *Trends Pharmacol Sci.* 2015. V. 36. № 5. P. 297-309.
136. Blennow K., Dubois B., Fagan A.M. et al. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease // *Alzheimer's & Dementia.* 2015. V. 11. № 1. P. 58-69.
137. Bliss T.V., Cooke S.F. Long-term potentiation and long-term depression: a clinical perspective // *Clinics (Sao Paulo).* 2011. V. 66. № Suppl 1. P. 3-17.
138. Block J. High risk genotypes for schizophrenia may have been adaptive in the context of smallpox // *Medical Hypotheses.* 2020. V. 137. P. 109556.
139. Bonn S., Seeburg P.H., Schwarz M.K. Combinatorial expression of alpha- and gamma-protocadherins alters their presenilin-dependent processing // *Molecular and Cellular Biology.* 2007. V. 27. № 11. P. 4121–4132.
140. Bora E., Özerdem A. Meta-analysis of longitudinal studies of cognition in bipolar disorder: comparison with healthy controls and schizophrenia // *Psychol Med.* 2017. V. 47. № 16. P. 2753-2766.
141. Børglum A.D., Demontis D., Grove J. et al. Genome-wide study of association and interaction with maternal cytomegalovirus infection suggests new schizophrenia loci // *Mol Psychiatry.* 2014. V.19. № 3. P. 325-333.

142. Bortolon C., Macgregor A., Capdevielle D., Raffard S. Apathy in schizophrenia: A review of neuropsychological and neuroanatomical studies // *Neuropsychologia*. 2018. V. 118(Pt B). P. 22-33.
143. Botella-López A., Cuchillo-Ibáñez I., Cotrufo T. et al. Beta-amyloid controls altered Reelin expression and processing in Alzheimer's disease // *Neurobiol Dis*. V. 37. № 3. P. 682–691.
144. Boydell J. Risk factors for schizophrenia. *Expert Rev Neurother* // 2001. V. 1. № 2. P. 183-191.
145. Boydell J., van Os J., McKenzie K. et al. Incidence of schizophrenia in ethnic minorities in London: ecological study into interactions with environment // *BMJ*. 2001. V. 323. № 7325. P. 1336-1338.
146. Braff D.L., Freedman R., Schork N.J., Gottesman I.I. Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder // *Schizophr Bull*. 2007. V. 33. № 1. P. 21-32.
147. Brainstorm Consortium, Anttila V., Bulik-Sullivan B. et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain // *Science*. 2018. V. 22. № 360 (6395). P. eaap8757.
148. Bray N.J. Gene expression in the etiology of schizophrenia // *Schizophr Bull*. 2008. V. 34. № 3. P. 412-418.
149. Breitner J.C., Gatz M., Bergem A.L., et al. Use of twin cohorts for research in Alzheimer's disease // *Neurology*. 1993. V. 43. № 2. P. 261-267.
150. Briggs C.A., Chakroborty S., Stutzmann G.E. Emerging pathways driving early synaptic pathology in Alzheimer's disease // *Biochem Biophys Res Commun*. 2017. V. 483. P. 988–997.
151. Brown A.S. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia // *Schizophr Bull*. 2006. V. 32. № 2. P. 200–202.
152. Bruder C.E., Piotrowski A., Gijsbers A.A. et al. Phenotypically concordant and discordant monozygotic twins display different DNA copy-number-variation profiles // *Am J Hum Genet*. 2008. V. 82. № 3. P. 763-771.

153. Buchanan S.M., Schalm S.S., Maniatis T. Proteolytic processing of protocadherin proteins requires endocytosis // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010. V. 107. № 41. P. 17774–17779.
154. Buchman A.S., Boyle P.A., Yu L. et al. Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults // *Neurology*. 2012. V. 78. P. 1323-1329.
155. Budel S., Padukkavidana T., Liu B.P. et al. Genetic variants of Nogo-66 receptor with possible association to schizophrenia block myelin inhibition of axon growth // *J Neurosci*. 2008. V. 28. № 49. P. 13161-13172.
156. Bufill E., Blesa R. Alzheimer's disease and brain evolution: is Alzheimer's disease an example of antagonistic pleiotropy? // *Rev Neurol*. 2006. V. 42. P. 25–33.
157. Bufill E., Roura-Poch P., Sala-Matavera I. et al. Reelin signaling pathway genotypes and Alzheimer disease in a Spanish population // *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2015. V. 29. № 2. P. 169-172.
158. Burdach J., O'Connell M.R., Mackay J.P., Crossley M. Two-timing zinc finger transcription factors liaising with RNA // *Trends Biochem Sci*. 2012. V. 37. P. 199-205.
159. Butler Iii R.R., Kozlova A., Zhang H. et al. The Genetic Relevance of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Microglia to Alzheimer's Disease and Major Neuropsychiatric Disorders // *Mol Neuropsychiatry*. 2020. V. 5 (Suppl 1). P. 85-96.
160. Cannon M., Jones P.B., Murray R.M. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review // *Am J Psychiatry*. 2002. V. 159. № 7. P. 1080-1092.
161. Cantor-Graae E., Selten J.P. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review // *Am J Psychiatry*. 2005. V. 162. № 1. P. 12-24.
162. Cardno A.G., Gottesman I.I. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics // *Am J Med Genet*. 2000. V. 97. № 1. P. 12-17.
163. Carrard A., Salzmann A., Malafosse A., Karege F. Increased DNA methylation status of the serotonin receptor 5HTR1A gene promoter in schizophrenia and bipolar disorder // *J Affect Disord*. 2011. V. 132. № 3. P. 450–453.

164. Castellani C.A., Awamleh Z., Melka M.G. et al. Copy number variation distribution in six monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia // *Twin Res Hum Genet.* 2014. V. 17. № 2. P. 108-120.
165. Castellano J.M., Kim J., Stewart F.R. et al. Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid peptide clearance // *Sci Transl Med.* 2011. V. 3. P. 89ra57.
166. Cedazo-Mínguez A., Cowburn R.F. Apolipoprotein E: a major piece in the Alzheimer's disease puzzle // *J Cell Mol Med.* 2001. V. 5. № 3. P. 254-266.
167. Chakravarti A. Population genetics — making sense out of sequence // *Nat. Genet.* 1999. V. 21 (Suppl.1). P. 56–60.
168. Chang H., Xiao X., Li M. et al. The schizophrenia risk gene ZNF804A: clinical associations, biological mechanisms and neuronal functions // *Mol. Psychiatry.* 2017. V. 22. № 7. P. 944–953.
169. Chang W.S., Wang Y.H., Zhu X.T., Wu C.J. Genome-Wide Profiling of miRNA and mRNA Expression in Alzheimer's Disease // *Med Sci Monit.* 2017. V. 23. P. 2721–2731.
170. Chapman R.M., Tinsley C.L., Hill M.J. et al. Convergent Evidence That ZNF804A Is a Regulator of Pre-messenger RNA Processing and Gene Expression // *Schizophr Bull.* 2019. V. 45. № 6. P. 1267-1278.
171. Cheah S.Y., Lawford B.R., Young R.M., Morris C.P., Voisey J. Dysbindin (DTNBP1) variants are associated with hallucinations in schizophrenia // *Eur Psychiatry.* 2015. V. 30. № 4. P. 486-491.
172. Chen G.B., Xu Y., Xu H.M. et al. Practical and theoretical considerations in study design for detecting gene-gene interactions using MDR and GMDR approaches // *PLoS ONE.* 2011. V. 6. P. e16981.
173. Cichon S., Mühleisen T.W., Degenhardt F.A. et al. Genome-wide association study identifies genetic variation in neurocan as a susceptibility factor for bipolar disorder // *Am J Hum Genet.* 2011. V. 88. № 3. P. 372-381.

174. Cirulli E.T., Kasperaviciūte D., Attix D.K. et al. Common genetic variation and performance on standardized cognitive tests // *Eur J Hum Genet.* 2010. V.18. № 7. P. 815-820.
175. Cleary J.P., Walsh D.M., Hofmeister J.J. et al. Natural oligomers of the amyloid-beta protein specifically disrupt cognitive function // *Nat.Neurosci.* 2005. V. 8. № 1. P. 79–84.
176. Clifton N.E., Hannon E., Harwood J.C. et al. Dynamic expression of genes associated with schizophrenia and bipolar disorder across development // *Transl Psychiatry.* 2019. V. 9. № 1. P. 74.
177. Corder E.H., Saunders A.M., Strittmatter W.J. et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families // *Science.* 1993. V. 261. № 5123. P. 921-923.
178. Crespi B., Summers K., Dorus S. Adaptive evolution of genes underlying schizophrenia. *Proc Biol Sci.* 2007. V. 274. № 1627. P. 2801–2810.
179. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Lee S.H., Ripke S. et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs // *Nat Genet.* 2013. V. 45. № 9. P. 984-994.
180. Crow T.J. A Darwinian approach to the origins of psychosis // *Br. J. Psychiatry.* 1995. V. 167. P. 12–25.
181. Crow T.J. Is schizophrenia the price that Homo sapiens pays for language? //
182. *Schizophr. Res.* 1997. V. 28. P. 127–141.
183. Crow T.J. Schizophrenia as the price that Homo sapiens pays for language: a resolution of the central paradox in the origin of the species // *Brain Res. Rev.* 2000. V. 31. P. 118–129.
184. Crow T.J. The ‘big bang’ theory of the origin of psychosis and the faculty of language // *Schizophr. Res.* 2008. V. 102. P. 31–52.
185. Crow T.J. How and why genetic linkage has not solved the problem of psychosis: review and hypothesis // *Am J Psychiatry.* 2007. V. 164. № 1. P. 13-21.

186. Cruchaga C., Kauwe J.S., Mayo K. et al. SNPs associated with cerebrospinal fluid phospho-tau levels influence rate of decline in Alzheimer's disease // *PLoS Genet.* 2010. V. 6. № 9. P. e1001101.
187. Cui H., Dhroso A., Johnson N., Korkin D. The variation game: Cracking complex genetic disorders with NGS and omics data // *Methods.* 2015. V. 79-80. P. 18-31.
188. Cullen W.K., Suh Y.H., Anwyl R., Rowan M.J. Block of LTP in rat hippocampus in vivo by beta-amyloid precursor protein fragments // *Neuroreport.* 1997. V. 8. № 15. P. 3213–3217.
189. Cummings J.L. Cholinesterase inhibitors: A new class of psychotropic compounds // *Am J. Psychiatry.* 2000. V. 157. № 1. P. 4–15.
190. Cummings A.C., Jiang L., Velez Edwards D.R. et al. Genome-wide association and linkage study in the Amish detects a novel candidate late-onset Alzheimer disease gene // *Ann Hum Genet.* 2012. V. 76. № 5. P. 342-351.
191. Daschner A., González Fernández J. Allergy in an Evolutionary Framework // *J Mol Evol.* 2020. V. 88. № 1. P. 66-76.
192. Dealberto M.J. Why are immigrants at increased risk for psychosis? Vitamin D insufficiency, epigenetic mechanisms, or both? // *Med Hypotheses.* 2007. V. 68. № 2. P. 259-267.
193. Deans P.J.M., Raval P., Sellers K.J. et al. Psychosis risk candidate ZNF804A localizes to synapses and regulates neurite formation and dendritic spine structure // *Biol Psychiatry.* 2017. V. 82. № 1. P. 49–61.
194. de Heredia F.P., Gómez-Martínez S., Marcos A. Obesity, inflammation and the immune system // *Proc Nutr Soc.* 2012. V. 71. P. 332-338.
195. De Jager P.L., Srivastava G, Lunnon K. et al. Alzheimer's disease: Early alterations in brain DNA methylation at ANK1, BIN1, RHBDF2 and other loci // *Nat Neurosci.* 2014. V. 17. P. 1156-1163.
196. DeLisi L.E., Hoff A.L., Neale C., Kushner M. Asymmetries in the superior temporal lobe in male and female first-episode schizophrenic patients: measures of the

planum temporale and superior temporal gyrus by MRI // *Schizophr Res.* 1994. V. 12. № 1. P. 19-28.

197. DeLisi L.E., Shaw S.H., Crow T.J. et al. A genome-wide scan for linkage to chromosomal regions in 382 sibling pairs with schizophrenia or schizoaffective disorder // *Am J Psychiatry.* 2002. V. 159. № 5. P. 803-812.

198. Delles C., Husi H. Systems Biology Approach in Hypertension Research // *Methods Mol Biol.* 2017. V.1527. P. 69-79.

199. DeMichele-Sweet M.A., Sweet R.A. Genetics of psychosis in Alzheimer's disease: a review // *J Alzheimers Dis.* 2010. V. 19. P. 761–780.

200. DeMichele-Sweet M.A.A., Weamer E.A., Klei L. et al. Genetic risk for schizophrenia and psychosis in Alzheimer disease // *Mol Psychiatry.* 2018. V. 23. № 4. P. 963-972.

201. Dong X., Zhang L., Meng Q., Gao Q. Association Between Interleukin-1A, Interleukin-1B, and Bridging integrator 1 Polymorphisms and Alzheimer's Disease: a standard and Cumulative Meta-analysis // *Mol Neurobiol.* 2017. V. 54. № 1. P. 736-747.

202. Dong Y., Yang J., Ye W. et al. LSm1 binds to the Dengue virus RNA 3' UTR and is a positive regulator of Dengue virus replication // *Int J Mol Med.* 2015. V. 35. № 6. P. 1683-1689.

203. Duan X., Chang J.H., Ge S. et al. Disrupted-In-Schizophrenia 1 regulates integration of newly generated neurons in the adult brain // *Cell.* 2007. V. 130. № 6. P. 1146-1158.

204. Durazzo T.C., Mattsson N., Weiner M.W., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Smoking and increased Alzheimer's disease risk: a review of potential mechanisms // *Alzheimers Dement.* 2014. V. 10. № 3 Suppl. P. S122-S145.

205. Dyrvig M., Qvist P., Lichota J. et al. DNA Methylation Analysis of BRD1 Promoter Regions and the Schizophrenia rs138880 Risk Allele // *PLOS ONE.* 2017. V. 12. № 1. P. e0170121.

206. Eckart N., Song Q., Yang R. et al. Functional Characterization of Schizophrenia-Associated Variation in CACNA1C // PLoS One. 2016. V. 11. № 6. P. e0157086.
207. Eichler E.E., Flint J., Gibson G. et al. Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex disease // Nat Rev Genet. 2010. V. 11. № 6. P. 446-450.
208. Emanuel J., Lopez O., Houck P. et al. Trajectory of cognitive decline as a predictor of psychosis in early Alzheimer disease in the cardiovascular health study // Am J Geriatr Psychiatry. 2011. V. 19. № 2. P. 160-168.
209. Erickson K.I., Raji C.A., Lopez O.L. et al. Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: The Cardiovascular Health Study // Neurology. 2010. V. 75. P. 1415-1422.
210. Erickson K.I., Voss M.W., Prakash R.S. et al. Exercise training increases
211. size of hippocampus and improves memory // Proc Natl Acad Sci USA. 2011. V. 108. P. 3017-3022.
212. Evans D.A., Bennett D.A., Wilson R.S. et al. Incidence of Alzheimer disease in a biracial urban community: Relation to apolipoprotein E allele status // Arch Neurol. 2003. V. 60. № 2. P. 185-189.
213. Excoffier L., Laval G., Schneider S. Arlequin (version 3.0): an integrated software package for population genetics data analysis // Evol. Bioinform. Online. 2007. V. 1. P. 47-50.
214. Fagan A.M., Mintun M.A., Mach R.H. et al. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans // Ann Neurol. 2006. V. 59. № 3. P. 512-519.
215. Fan X., Liu Y., Jiang J. et al. miR-20a promotes proliferation and invasion by targeting APP in human ovarian cancer cells // Acta Biochim Biophys Sin. 2010. V. 42. P. 318-324.
216. Fatemi S.H., Kroll J.L., Strydom J.M. Altered level of Reelin and its isoforms in schizophrenia and mood disorders. Neuroreport. 2011. V. 12. P. 3209-3215.

217. Fatima A., Farooq M., Abdullah U. et al. Genome-Wide Supported Risk Variants in MIR137, CACNA1C, CSMD1, DRD2, and GRM3 Contribute to Schizophrenia Susceptibility in Pakistani Population // *Psychiatry Investig.* 2017. V. 14. № 5. P. 687-692.
218. Fedorenko O.Yu., Golimbet V.E., Ivanova S.A. et al. Opening up new horizons for psychiatric genetics in the Russian Federation: moving toward a national consortium // *Molecular Psychiatry.* 2019. V. 21. P. 1-13.
219. Ferreira M.A., O'Donovan M.C., Meng Y.A., et al. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder // *Nat Genet.* 2008. V. 40. № 9. P. 1056-1058.
220. Finch C.E., Sapolsky R.M. The evolution of Alzheimer disease, the reproductive schedule, and apoE isoforms // *Neurobiology of aging.* 1999. V. 20. P. 407–428.
221. Fiore R., Khudayberdiev S., Saba R., Schratt G. MicroRNA function in the nervous system // *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2011. V. 102. P. 47–100.
222. Freedman R., Coon H., Myles-Worsley M. et al. Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997. V. 94. № 2. P. 587-592.
223. Forero D.A., González-Giraldo Y. Integrative In Silico Analysis of Genome-Wide DNA Methylation Profiles in Schizophrenia // *J Mol Neurosci.* 2020. V. 10. P. 1007/s12031-020-01585-w.
224. Fox M. 'Evolutionary medicine' perspectives on Alzheimer's Disease: Review and new directions // *Ageing Res Rev.* 2018. V. 47. P. 140-148.
225. Fromer M., Roussos P., Sieberts S.K. et al. Gene expression elucidates functional impact of polygenic risk for schizophrenia // *Nat Neurosci.* 2016. V. 19. P. 1442–1453.
226. From the Centers for Disease Control and Prevention. Public health and aging: Trends in aging–United States and worldwide // *JAMA.* 2003. V. 289. № 11. P. 1371-1373.

227. Fullerton S.M.; Clark A.G.; Weiss K.M. et al. Apolipoprotein E variation at the sequence haplotype level: Implications for the origin and maintenance of a major human polymorphism // *Am. J. Hum. Genet.* 2000. V. 67. P. 881–900.
228. Gambuzza M.E., Sofo V., Salmeri F.M. et al. Toll-like receptors in Alzheimer's disease: a therapeutic perspective // *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2014. V. 13. P. 1542–1558.
229. Gao Y., Ren R.J., Zhong Z.L. et al. Mutation profile of APP, PSEN1, and PSEN2 in Chinese familial Alzheimer's disease // *Neurobiol Aging.* 2019. V. 77. P. 154-157.
230. Garatachea N., Marín P.J., Santos-Lozano A. et al. The ApoE gene is related with exceptional longevity: A systematic review and meta-analysis // *Rejuvenation Res.* 2014. V. 18. P. 3–13.
231. Gatz M., Reynolds C.A., Fratiglioni L. et al. Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease // *Arch Gen Psychiatry.* 2006. V.63. № 2. P. 168-174.
232. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet.* 2018. V. 392. № 10159. P. 1789-1858.
233. Geng S., Wang Y., Sun Y. et al. Gene- gene interaction between CYP2J2 and PPAR γ gene on late-onset Alzheimer's disease in the eastern Chinese Han population // *Behav Brain Res.* 2017. V. 322 (Pt B). P. 362-367.
234. Getz G.S., Reardon C.A. Apoprotein E as a lipid transport and signaling protein in the blood, liver, and artery wall. *J Lipid Res* // 2009. V. 50. Suppl. P. S156-S161.
235. Giau V.V., Bagyinszky E., An S.S., Kim S.Y. Role of apolipoprotein E in neurodegenerative diseases // *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015. V. 11. P. 1723-1737.

236. Gibbons A.S., Udawela M., Jeon W.J. et al. The neurobiology of APOE in schizophrenia and mood disorders // *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2011. V. 16. P. 962-979.
237. Gibson G. Decanalization and the origin of complex disease // *Nat Rev Genet*. 2009. V. 10. № 2. P. 134-140.
238. Girard S.L., Gauthier J., Noreau A. et al. Increased exonic de novo mutation rate in individuals with schizophrenia // *Nat Genet*. 2011. V. 43. № 9. P. 860-863.
239. Glantz L.A., Lewis D.A. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia // *ArchGenPsychiatry*. 2010. V. 57. P. 65–73.
240. Glass D.J., Arnold S.E. Some evolutionary perspectives on Alzheimer's disease pathogenesis and pathology // *Alzheimers Dement*. 2012. V. 8. № 4. P. 343-351.
241. Goate A., Chartier-Harlin M.C., Mullan M. et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease // *Nature*. 1991. V 349. P. 704e706.
242. Goldman J.S., Hahn S.E., Bird T. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: Joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors // *Genet Med*. 2011. V. 13. V. 597-605.
243. Goldstein F.C., Zhao L., Steenland K., Levey A.I. Inflammation and cognitive functioning in African Americans and Caucasians // *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015. V. 30. № 9. P. 934-941.
244. Golimbet V.E., Kaleda V.G., Korovaitseva G.I., Lezheiko T.V. et al. Genetic variations associated with premorbid personality in patients with schizophrenia // *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019. V. 119. № 3. P. 55-59.
245. Golimbet V., Korovaitseva G., Lezheiko T., Abramova L.I., Kaleda V.G. The serotonin transporter gene 5-HTTLPR polymorphism is associated with affective

psychoses but not with schizophrenia: a large-scale study in the Russian population // Journal of Affective Disorders. 2017. V. 208. P. 604-609.

246. Gorantla N.V., Chinnathambi S. Autophagic Pathways to Clear the Tau Aggregates in Alzheimer's Disease // Cell Mol Neurobiol. 2020. P. 10.1007/s10571-020-00897-0.

247. Gottesman I.I., Shields J. A polygenic theory of schizophrenia // Proc Natl Acad Sci USA. 1967. V. 58. P. 199–205.

248. Gottesman I.I., Gould T.D. The endophenotype concept in psychiatry: etymology & strategic intentions // American Journal of Psychiatry. 2003 V. 160 P. 636-645.

249. Gozukara Bag H.G. Association between COMT gene rs165599 SNP and schizophrenia: A meta-analysis of case-control studies // Mol Genet Genomic Med. 2018. V. 6. № 5. P. 845-854.

250. Gräff J., Rei D., Guan J.S. et al. An epigenetic blockade of cognitive functions in the neurodegenerating brain // Nature. 2012. V. 483. № 7388. P. 222-226.

251. Greenwood T.A., Swerdlow N.R., Gur R.E. et al. Genome-wide linkage analyses of 12 endophenotypes for schizophrenia from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia // Am J Psychiatry. 2013. V. 170. № 5. P. 521-532.

252. Grigorenko A.P., Rogaev E.I. Molecular basics of Alzheimer's disease // Mol Biol (Mosk). 2007. V. 41. № 2. P. 331-345.

253. Grossman I., Lutz M.W., Crenshaw D.G. et al. Alzheimer's disease: diagnostics, prognostics and the road to prevention // Version 2. EPMA J. 2010. V. 1. № 2. P 293-303.

254. Guerreiro R.J., Beck J., Gibbs J.R. et al. Genetic variability in CLU and its association with Alzheimer's disease // PLoS One. 2010. V. 5. № 3. P. e9510.

255. Guha S., Rees E., Darvasi A. et al. Implication of a rare deletion at distal 16p11.2 in schizophrenia // JAMA Psychiatry. 2013. V. 70. P. 253-260.

256. Guo A., Sun J., Jia P., Zhao Z. A novel microRNA and transcription factor mediated regulatory network in schizophrenia // BMC Syst Biol. 2010. V. 4. № 1. P. 10.

257. Gupta M., Chauhan C., Bhatnagar P. et al. Genetic susceptibility to schizophrenia: role of dopaminergic pathway gene polymorphisms // *Pharmacogenomics*. 2009. V. 10. № 2. P. 277-291.
258. Gurland B.J., Wilder D.E., Lantigua R. et al. Rates of dementia in three ethnorracial groups // *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999. V. 14. № 6. P. 481-493.
259. Hales C.N., Barker D.J. The thrifty phenotype hypothesis // *Br Med Bull*. 2001. V. 60. P. 5-20.
260. Harman D. Aging: Overview // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2001. V. 928. P. 1–21.
261. Harold D., Abraham R., Hollingworth P., et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease // *Nat Genet*. 2009. V. 41. № 10. P. 1088-1093.
262. He K., Guo C., He L., Shi Y. MiRNAs of peripheral blood as the biomarker of schizophrenia // *Hereditas*. 2018. V. 155. P. 9.
263. Heinrichs R.W., Zakzanis K.K. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence // *Neuropsychology*. 1998. V. 12. № 3. P. 426-445.
264. Heinzen E.L., Need A.C., Hayden K.M. et al. Genome-wide scan of copy number variation in late-onset Alzheimer's disease // *J Alzheimers Dis*. 2010. V. 19. № 1. P. 69-77.
265. Helbig I., Lowenstein D.H. Genetics of the epilepsies: where are we and where are we going? // *Curr Opin Neurol*. 2013. V. 26. P. 179–185.
266. Hersch E., Falzgraf S. Management of the behavioral and psychological symptoms of dementia // *Clin Interv Aging*. 2007. V. 2. № 4. P. 611-621.
267. Hilker R., Helenius D., Fagerlund B. et al. Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register // *Biol Psychiatry*. 2018. V. 83. № 6. P. 492-498.
268. Hoffmann A., Ziller M., Spengler D. Childhood-Onset Schizophrenia: Insights from Induced Pluripotent Stem Cells // *Int J Mol Sci*. 2018. V. 19. № 12. P. 3829.

269. Hohman T.J., Bush W.S., Jiang L. et al. Discovery of gene-gene interactions across multiple independent data sets of late onset Alzheimer disease from the Alzheimer Disease Genetics Consortium // *Neurobiol Aging*. 2016. V. 38. P. 141-150.
270. Hollingworth P., Harold D., Sims R. et al. Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease // *Nat Genet*. 2011. V. 43. № 5. P. 429-435.
271. Hollingworth P., Sweet R., Sims R. et al. Genomewide association study of Alzheimer's disease with psychotic symptoms // *Mol Psychiatry*. 2012. V. 17. P. 1316-1327.
272. Holtzman D.M., Herz J., Bu G. Apolipoprotein E and apolipoprotein E receptors: Normal biology and roles in Alzheimer disease // *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012. V. 2. № 3. P. a006312.
273. Hottin P., Bonin C. Symptomes comportementaux et psychologiques de la demence. Dans: Arcand M., Hebert R. redacteurs. *Precis pratique de geriatrie*. 3^e ed. Acton Vale, Quebec : Edisem; Paris: Maloine. 2007, p. 341-357.
274. Hu X., Pickering E., Liu Y.C. et al. Meta-analysis for genome-wide association study identifies multiple variants at the BIN1 locus associated with late-onset Alzheimer's disease // *PLoS One*. 2011. V. 6. № 2. P. e16616.
275. Huang H.S., Akbarian S. GAD1 mRNA expression and DNA methylation in prefrontal cortex of subjects with schizophrenia // *PLoS One*. 2007. V. 2. № 8. P. e809.
276. Huang L., Hu F., Zeng X. et al. Further evidence for the association between the LSM1 gene and schizophrenia // *Schizophr Res*. 2013. V. 150. № 2-3. P. 588-589.
277. Impagnatiello F., Caruncho H., Niu S. et al. Reelin promotes hippocampal dendrite development through the VLDLR/ApoER2-Dab1 pathway // *Neuron*. 2004. V. 41. P. 71-84.

278. International Hap Map Consortium. A haplotype map of the human genome // *Nature*. 2005. V. 437. № 7063. P. 1299-1320.
279. International Schizophrenia Consortium. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia // *Nature*. 2008. V. 455. № 7210. P. 237-241.
280. Ishii K., Kubo K., Nakajima K. Reelin and neuropsychiatric disorders // *Front Cell Neurosci*. 2016. V. 10. P. 229.
281. Ivleva E.I., Moates A.F., Hamm J.P. et al. Smooth pursuit eye movement, prepulse inhibition, and auditory paired stimuli processing endophenotypes across the schizophrenia-bipolar disorder psychosis dimension // *Schizophr Bull*. 2014. V. 40. № 3. P. 642-652.
282. Jablensky A., Sartorius N., Ernberg G. et al. Schizophrenia: manifestations, incidence, and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study // *Psychol Med Monogr Suppl*. 1992. V.20. P. 1-97.
283. Jakovcevski M., Bharadwaj R., Straubhaar J. et al. Prefrontal cortical dysfunction after overexpression of histone deacetylase 1 // *Biol Psychiatry*. 2013. V. 74. № 9. P. 696–705.
284. Jiang T., Tan M.S., Tan L., Yu J.T. Application of next-generation sequencing technologies in Neurology // *Ann Transl Med*. 2014. V. 2. № 12. P. 125.
285. Jin L., An Z., Xu B. et al. The association between rs12807809 polymorphism in neurogranin gene and risk of schizophrenia: A meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2019. V. 98. № 51. P. e18518.
286. Jiang Y., Xu B., Chen J. et al. Micro-RNA-137 Inhibits Tau Hyperphosphorylation in Alzheimer's Disease and Targets the CACNA1C Gene in Transgenic Mice and Human Neuroblastoma SH-SY5Y Cells // *Med Sci Monit*. 2018. V. 24. P.5635-5644.
287. Johansson L. Can stress increase Alzheimer's disease risk in women? // *Expert Rev Neurother*. 2014. V. 14. № 2. P. 123-125.

288. Johansson L., Guo X., Duberstein P.R. et al. Midlife personality and risk of Alzheimer disease and distress: a 38-year follow-up // *Neurology*. 2014. V. 83. № 17. P. 1538-1544.
289. Kalmady S.V., Venkatasubramanian G. Evidence for positive selection on Protocadherin Y gene in Homo sapiens: implications for schizophrenia // *Schizophrenia Research*. 2009. V. 108. № 1–3. P. 299–300.
290. Kamboh M.I., Demirci F.Y., Wang X. et al. Genome-wide association study of Alzheimer's disease // *Transl Psychiatry*. 2012. P. 2:e117.
291. Kamboh M.I., Barmada M.M., Demirci F.Y. et al. Genome-wide association analysis of age-at-onset in Alzheimer's disease // *Molecular psychiatry*. 2012. V. 17. № 12. P. 1340-1346.
292. Karabulut M., Gunaldi M., Alis H. et al. Serum nectin-2 levels are diagnostic and prognostic in patients with colorectal carcinoma // *Clin Transl Oncol*. 2016. V.18. № 2. P. 160-171.
293. Karch C.M., Goate A.M. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis // *Biol Psychiatry*. 2015. V.77. № 1. P. 43-51.
294. Karp A., Paillard-Borg S., Wang H-X. et al. Mental, physical and social components in leisure activities equally contribute to decrease dementia risk // *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006. V. 21. P. 65-73.
295. Kecmanović M., Dobricić V., Dimitrijević R. et al. Schizophrenia and apolipoprotein E gene polymorphism in Serbian population // *Int J Neurosci*. 2010. V. 120. № 7. P. 502-506.
296. Kendler K.S., Diehl S.R. The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspective // *Schizophr Bull*. 1993. V. 19. № 2. P. 261-285.
297. Kirkbride J.B., Fearon P., Morgan C. et al. Neighbourhood variation in the incidence of psychotic disorders in Southeast London // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2007. V. 42. № 6. P. 438-445.

298. Kirov G., Gumus D., Chen W. et al. Comparative genome hybridization suggests a role for NRXN1 and APBA2 in schizophrenia // *Hum Mol Genet*. 2008. V. 17. № 3. P. 458-465.
299. Kirov G., Zaharieva I., Georgieva L. et al. A genome-wide association study in 574 schizophrenia trios using DNA pooling // *Molecular Psychiatry*. 2009. V. 14. № 8. P. 796–803.
300. Kirov G., Rees E., Walters J.T.R. et al. The penetrance of copy number variations for schizophrenia and developmental delay // *Biol Psychiatry*. 2014. V. 75. P. 378–385.
301. Knowles E.E., Carless M.A., de Almeida M.A. et al. Genome-wide significant localization for working and spatial memory: Identifying genes for psychosis using models of cognition // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2014. V. 165B № 1. P. 84-95.
302. Kohmura N., Senzaki K., Hamada S. Diversity revealed by a novel family of cadherins expressed in neurons at a synaptic complex // *Neuron*. 1998. V. 20. № 6. P. 1137–1151.
303. Kong A., Frigge M.L., Masson G. et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk // *Nature*. 2012. V. 488. № 7412. P. 471-475
304. Koran M.E., Hohman T.J., Thornton-Wells T.A. Genetic interactions found between calcium channel genes modulate amyloid load measured by positron emission tomography // *Hum Genet*. 2014. V. 133. № 1. P. 85-93.
305. Kordi-Tamandani D.M., Sahranavard R., Torkamanzehi A. Analysis of association between dopamine receptor genes' methylation and their expression profile with the risk of schizophrenia // *Psychiatr Genet*. 2013. V. 23. № 5. P. 183-187.
306. Korovaitseva G.I., Bukina A., Farrer L.A., Rogaev E.I. Presenilin polymorphisms in Alzheimer's disease // *Lancet*. 1997. V. 350. № 9082. P. 959.
307. Kotlar A.V., Mercer K.B., Zwick M.E., Mulle J.G. New discoveries in schizophrenia genetics reveal neurobiological pathways: A review of recent findings // *European Journal of Medical Genetics*. 2015. V. 58. № 12. P. 704–714.

308. Kregel K.C., Zhang, H.J. An integrated view of oxidative stress in aging: Basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007. V. 292. P. R18–R36.
309. Kulminski A.M., Loika Y., Culminskaya I. et al. Independent associations of TOMM40 and APOE variants with body mass index // *Aging Cell.* 2019. V. 18. P. e12869.
310. Kunkle B.W., Grenier-Boley B., Sims R. et al. Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A β , tau, immunity and lipid processing // *Nat Genet.* 2019. V. 51. № 3. P. 414-430.
311. Krug A., Krach S., Jansen A. et al. The effect of neurogranin on neural correlates of episodic memory encoding and retrieval // *Schizophr Bull.* 2013. V. 39. № 1. P. 141-150.
312. Kurita M., Holloway T., García-Bea A. et al. HDAC2 regulates atypical antipsychotic responses through the modulation of mGlu2 promoter activity // *Nat Neurosci.* 2012. V. 15. № 9. P. 1245–1254.
313. Kushima I., Aleksic B., Ikeda M. et al. Association study of bromodomain-containing 1 gene with schizophrenia in Japanese population // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2010. V. 153B. № 3. P. 786-91.
314. Lam M., Chen C.Y., Li Z. et al. Comparative genetic architectures of schizophrenia in East Asian and European populations // *Nat Genet.* 2019. V. 51. № 12. P. 1670-1678.
315. Lambert J.C., Ibrahim-Verbaas C.A., Harold D. et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease // *Nat Genet.* 2013. V. 45. № 12. P. 1452–1458.
316. Larson E.B., Wang L., Bowen J.D. et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older // *Ann Intern Med.* 2006. V. 144. P. 73-81.
317. Laursen T.M., Nordentoft M., Mortensen P.B. Excess early mortality in schizophrenia // *Annu Rev Clin Psychol.* 2014. V.10. P. 425-448.

318. Leduc C., Campàs O., Joanny J.F. et al. Mechanism of membrane nanotube formation by molecular motors // *Biochim Biophys Acta*. 2010. V. 1798. № 7. P. 1418-1426.
319. Lee J., Lee S., Ryu Y. et al. Vaccinia-related kinase 2 plays a critical role in microglia-mediated synapse elimination during neurodevelopment // *Glia*. 2019. V. 67. № 9. P. 1667-1679.
320. Lee J.J., Jo S.A., Park J.H. et al. Choline acetyltransferase 2384G>a polymorphism and the risk of Alzheimer disease // *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2012. V. 26. № 1. P. 81-87.
321. Lee K.M., Hawi Z.H., Parkington H.C. et al. The application of human pluripotent stem cells to model the neuronal and glial components of neurodevelopmental disorders // *Mol Psychiatry*. 2020. V. 25. № 2. P. 368-378.
322. Lehner B., Sanderson C.M. A protein interaction framework for human mRNA degradation // *Genome Res*. 2004. V. 14. № 7. P. 1315-1323.
323. Lescai F., Chiamenti A.M., Codemo A. et al. An APOE haplotype associated with decreased $\epsilon 4$ expression increases the risk of late onset Alzheimer's disease // *J Alzheimers Dis*. 2011. V. 24. № 2. P. 235-245.
324. Levinson D.F., Duan J., Oh S. et al. Copy number variants in schizophrenia: Confirmation of five previous findings and new evidence for 3q29 microdeletions and VIPR2 duplications // *Am. J. Psychiatry*. 2011. V. 168. P. 302–316.
325. Levy-Lahad E., Wasco W., Poorkaj P. et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus // *Science*. 1995. V. 269. P. 973e977.
326. Lewandowski K.E. Relationship of catechol-O-methyltransferase to schizophrenia and its correlates: evidence for associations and complex interactions // *Harv Rev Psychiatry*. 2007. V.15. № 5. P. 233-244.
327. Lewis C.M., Levinson D.F., Wise L.H. et al. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia // *Am J Hum Genet*. 2003. V. 73. № 1. P. 34-48.

328. Li J., Zhao L., You Y. et al. Schizophrenia Related Variants in CACNA1C also Confer Risk of Autism // PLoS One. 2015. V. 10. № 7. P. e0133247.
329. Li L., Zhang X., Le W. Autophagy dysfunction in Alzheimer's disease // Neurodegener Dis. 2010. V. 7. P. 265–271.
330. Li M., Jaffe A.E., Straub R.E. et al. A human-specific AS3MT isoform and BORCS7 are molecular risk factors in the 10q24. 2 schizophrenia-associated locus // Nat Med. 2016. V. 22. P. 649–656.
331. Li M., Wang Y., Zheng X.B. et al. Meta-analysis and brain imaging data support the involvement of VRK2 (rs2312147) in schizophrenia susceptibility // Schizophr Res. 2012. V. 142. № 1-3. P. 200-205.
332. Li M., Yue W. VRK2, a Candidate Gene for Psychiatric and Neurological Disorders // Mol Neuropsychiatry. 2018. V. 4. № 3. P. 119-133.
333. Li R., Ma X., Wang G., Yang J., Wang C. Why sex differences in schizophrenia? // J Transl Neurosci (Beijing). 2016. V. 1. № 1. P. 37-42.
334. Li T., Li Z., Chen P. et al. Common variants in major histocompatibility complex region and TCF4 gene are significantly associated with schizophrenia in Han Chinese // Biol Psychiatry. 2010. V. 68. № 7. P. 671-673.
335. Li Q., Liu Y., Sun M. Autophagy and Alzheimer's disease // Cell. Mol. Neurobiol. 2017. V. 37. P. 377–388.
336. Liao Y., Wang J., Jaehnig E.J., Shi Z., Zhang B. WebGestalt 2019: gene set analysis toolkit with revamped UIs and APIs // Nucleic Acids Res. 2019. V. 47. № W1. P. W199-W205.
337. Lijffijt M., Lane S.D., Meier S.L. et al. P50, N100, and P200 sensory gating: relationships with behavioral inhibition, attention, and working memory. Psychophysiology // 2009. V. 46. № 5. P. 1059-1068.
338. Loo S.K., Shtir C., Doyle A.E. et al. Genome-wide association study of intelligence: additive effects of novel brain expressed genes // J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2012. V. 51. № 4. P. 432-440.

339. Lord J., Cruchaga C. The epigenetic landscape of Alzheimer's disease // *Nat Neurosci.* 2014. V. 17. P. 1138-1140.
340. Loy C.T., Schofield P.R., Turner A.M., Kwok J.B.J. Genetics of dementia // *Lancet.* 2014. V. 383. P. 828-840.
341. Lu S.J., Li H.L., Sun Y.M. et al. Clusterin variants are not associated with southern Chinese patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* // 2014. V. 35. № 11. P. 2656.e9-2656.e11.
342. Luo X., Klempan T.A., Lappalainen J. et al. NOTCH4 gene haplotype is associated with schizophrenia in African Americans // *Biol Psychiatry.* 2004. V. 55. № 2. P. 112-117.
343. Lou X.Y., Chen G.B., Yan L. et al. A Generalized Combinatorial Approach for Detecting Gene-by-Gene and Gene-by-Environment Interactions with Application to Nicotine Dependence // *Am J Hum Genet.* 2007. V. 80. P. 1125-1137.
344. Lunetta K.L., D'Agostino R.B., Karasik D. et al. Genetic correlates of longevity and selected age-related phenotypes: a genome-wide association study in the Framingham Study // *BMC Medical Genetics.* 2007. V. 8. № Suppl 1. P. S13.
345. Lunnon K., Smith R., Hannon E. et al. Methyloomic profiling implicates cortical deregulation of ANK1 in Alzheimer's disease // *Nat Neurosci.* 2014. V. 17. P. 1164-1170.
346. Lyketsos C.G., Steinberg M., Tschanz J.T. et al. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging // *Am J Psychiatry.* 2000. V. 157. P. 708–714.
347. Ma F.C., Wang H.F., Cao X.P. et al. Meta-Analysis of the Association between Variants in ABCA7 and Alzheimer's Disease // *J Alzheimers Dis.* 2018. V. 63. № 4. P. 1261-1267.
348. Macdonald M.L., Alhassan J., Newman J.T. et al. Selective Loss of Smaller Spines in Schizophrenia // *Am J Psychiatry.* 2017. V. 174. № 6. P. 586-594.
349. Mahley R.W. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology // *Science.* 1988. V. 240. № 4852. P. 622-630.

350. Mahley R.W., Huang Y. Apolipoprotein (apo) E4 and Alzheimer's disease: unique conformational and biophysical properties of apoE4 can modulate neuropathology // *Acta Neurol Scand Suppl.* 2006. V. 185. P. 8-14.
351. Mahley R.W. Apolipoprotein E: from cardiovascular disease to neurodegenerative disorders // *J Mol Med (Berl).* 2016. V. 94. № 7. P. 739-746.
352. Mäkelä M., Kaivola K., Valori M. et al. Alzheimer risk loci and associated neuropathology in a population-based study (Vantaa 85+) // *Neurol Genet.* 2018. V. 4. № 1. P. e211.
353. Malhotra D., McCarthy S., Michaelson J.J. et al. High frequencies of de novo CNVs in bipolar disorder and schizophrenia // *Neuron.* 2011. V. 72. P. 951-963.
354. Malhotra D., Sebat J. CNVs: harbingers of a rare variant revolution in psychiatric genetics // *Cell.* 2012. V. 148. P. 1223–1241.
355. Manoach D.S., Agam Y. Neural markers of errors as endophenotypes in neuropsychiatric disorders // *Front Hum Neurosci.* 2013. V. 7. P. 350.
356. Manolio T.A., Collins F.S., Cox N.J. et al. Finding the missing heritability of complex diseases // *Nature.* 2009. V. 461. № 7265. P. 747-753.
357. Maoz R., Garfinkel B.P., Soreq H. Alzheimer's Disease and ncRNAs // *Adv Exp Med Biol.* 2017. V. 978. P. 337-361.
358. Marshall C.R., Howrigan D.P., Merico D. et al. Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects // *Nat. Genet.* 2017. V. 49. P. 27–35.
359. Martin E.R., Ritchie M.D., Hahn L. et al. A novel method to identify gene-gene effects in nuclear families: the MDR-PDT // *Genet Epidemiol.* 2006. V. 30. № 2. P. 111-123.
360. Mathew C.G. The isolation of high molecular weight eukaryotic DNA // *Methods Mol Biol.* 1985. V. 2. P. 31-34.
361. Matthews J.M., Sunde M. Zinc fingers--folds for many occasions // *IUBMB Life.* 2002. V. 54. № 6. P. 351-355.

362. McCarthy S.E., Makarov V., Kirov G. et al. Microduplications of 16p11.2 are associated with schizophrenia // *Nat Genet.* 2009. V. 41. P. 1223–1227.
363. McClellan J.M., Susser E., King M.C. Schizophrenia: a common disease caused by multiple rare alleles // *Br J Psychiatry.* 2007. V. 190. P. 194-199.
364. McGrath J.J., Welham J.L. Season of birth and schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of data from the Southern Hemisphere // *Schizophr Res.* 1999. V. 35. № 3. P. 237-242.
365. McGrath J., Saha S., Welham J., El Saadi O. et al. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology // *BMC Med.* 2004 V. 2. P. 13.
366. McGrath J., Saha S., Chant D., Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality // *Epidemiol Rev.* 2008. V. 30. P. 67-76.
367. McMahon F.J., Akula N., Schulze T.G. et al. Meta-analysis of genome-wide association data identifies a risk locus for major mood disorders on 3p21.1 // *Nat Genet.* 2010. V. 42. № 2. P. 128–131.
368. Mehler M. F. Epigenetics and the nervous system // *Annals of Neurology.* 2008. V. 64. № 6. P. 602–617.
369. Mei L., Xiong W.C. Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia // *Nat Rev Neurosci.* 2008. V. 9. № 6. P. 437-452.
370. Mellios N., Huang H.S., Baker S.P. et al. Molecular determinants of dysregulated GABAergic gene expression in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia // *Biol Psychiatry.* 2009. V.65. № 12. P. 1006–1014.
371. Merenlender-Wagner A., Malishkevich A., Shemer Z. et al. Autophagy has a key role in the pathophysiology of schizophrenia // *Mol Psychiatry.* 2015. V. 20. P. 126–132.
372. Michaelson D.M. APOE ε4: The most prevalent yet understudied risk factor for Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement.* 2014. V. 10. P. 861-868.

373. Mirnics K., Middleton F.A., Stanwood G.D., Lewis D.A., Levitt P. Disease-specific changes in regulator of G-protein signaling 4 (RGS4) expression in schizophrenia // *Mol Psychiatry*. 2001. V. 6. № 3. P. 293-301.
374. Mitchell A.C., Javidfar B., Pothula V. et al. MEF2C transcription factor is associated with the genetic and epigenetic risk architecture of schizophrenia and improves cognition in mice // *Mol Psychiatry*. 2018. V. 23. № 1. P. 123–132.
375. Miyashita A., Hatsuta H., Kikuchi M. et al. Genes associated with the progression of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease // *Transl Psychiatry*. 2014. V. 4. № 6. P. e396.
376. Mohammadi A., Amooeian V.G., Rashidi E. Dysfunction in Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling Pathway and Susceptibility to Schizophrenia, Parkinson's and Alzheimer's Diseases // *Curr Gene Ther*. 2018. V. 18. № 1. P. 45-63.
377. Monsalve D.M., Merced T., Fernandez I.F. et al. Human VRK2 modulates apoptosis by interaction with Bcl-xL and regulation of BAX gene expression // *Cell Death Dis*. 2013. V. 4. P. e513.
378. Montano C., Taub M.A., Jaffe A. et al. Association of DNA Methylation Differences With Schizophrenia in an Epigenome-Wide Association Study // *JAMA Psychiatry*. 2016. V. 73. № 5. P. 506–514.
379. Moore T.H., Zammit S., Lingford-Hughes A. et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review // *Lancet*. 2007. V. 370. № 9584. P. 319-328.
380. Moreno-Grau S., de Rojas I., Hernández I. et al. Genome-wide association analysis of dementia and its clinical endophenotypes reveal novel loci associated with Alzheimer's disease and three causality networks: The GR@ACE project2019 // *Alzheimers Dement*. 2019. V. 15. № 10. P. 1333-1347.
381. Morris M.C., Brockman J., Schneider J.A. et al. Association of seafood consumption, brain mercury level, and APOE ϵ 4 status with brain neuropathology in older adults // *JAMA*. 2016. V. 15. P. 489-497.

382. Mortensen P.B., Pedersen C.B., Westergaard T. et al. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia // *N Engl J Med*. 1999. V. 340. № 8. P. 603-608.
383. Motsinger, A.A. Multifactor dimensionality reduction: an analysis strategy for modelling and detecting gene-gene interactions in human genetics and pharmacogenomics studies // *Hum Genomics*. 2006. P. 318–328.
384. M-Rabet M., Cabaud O., Josselin E. et al. Nectin-4: a new prognostic biomarker for efficient therapeutic targeting of primary and metastatic triple-negative breast cancer // *Ann Oncol*. 2017. V. 28. № 4. P. 769-776.
385. Mulder S., Hamidi H., Kretzler M., Ju W. An integrative systems biology approach for precision medicine in diabetic kidney disease // *Diabetes Obes Metab*. 2018. V. 20 Suppl 3. P. 6-13.
386. Mulle J.G., Dodd A.F., McGrath J.A. et al. Microdeletions of 3q29 confer high risk for schizophrenia // *Am J Hum Genet*. 2010. V. 87. P. 229–236.
387. Muller N., Schwarz M.J. Immune system and schizophrenia // *Curr Immunol Rev*. 2010. V. 6. № 3. P. 213–220.
388. Murray P.S., Kumar S., Demichele-Sweet M.A., Sweet R.A. Psychosis in Alzheimer's disease // *Biol Psychiatry*. 2014. V. 75. P. 542–552.
389. Naj A.C., Jun G., Beecham G.W. et al. Common variants at MS4A4/MS4A6E, CD2AP, CD33 and EPHA1 are associated with late-onset Alzheimer's disease // *Nat Genet*. 2011. V. 43. № 5. P. 436-441.
390. Naj A.C., Jun G., Reitz C. et al. Effects of multiple genetic loci on age at onset in late-onset Alzheimer disease: a genome-wide association study // *JAMA Neurol*. 2014. V. 71. № 11. P. 1394-1404.
391. Nalls M.A., Blauwendraat C., Vallerga C.L. et al. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies // *Lancet Neurol*. 2019. V. 18. № 12. P. 1091-1102.

392. Need A.C., Attix D.K., McEvoy J.M. et al. A genome-wide study of common SNPs and CNVs in cognitive performance in the CANTAB // *Hum Mol Genet.* 2009. V. 18. № 23. P. 4650-4661.
393. Neel J.V. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by progress? // *Am J Hum Genet.* 1962. V. 14. № 4. P. 353-362.
394. Nei M. *Molecular evolutionary genetics.* New York: Columbia Univ. Press, 1987. 512 p.
395. Nelson P.T., Pious N.M., Jicha G.A. et al. APOE- ϵ 2 and APOE- ϵ 4 correlate with increased amyloid accumulation in cerebral vasculature // *J Neuropathol Exp Neurol.* 2013. V. 72. № 7. P. 708-715.
396. Nesse R.M., Stearns S.C., Omenn G.S. Medicine needs evolution // *Science.* 2006. V. 311. № 5764. P. 1071.
397. Nezu J., Oku A., Jones M.H., Shimane M. Identification of two novel human putative serine/threonine kinases, VRK1 and VRK2, with structural similarity to vaccinia virus B1R kinase // *Genomics.* 1997. V. 45. P. 327–331.
398. Ni H., Xu M., Zhan G.L. et al. The GWAS Risk Genes for Depression May Be Actively Involved in Alzheimer's Disease // *J Alzheimers Dis.* 2018. V. 64. № 4. P. 1149-1161.
399. Nicodemus K.K., Kolachana B.S., Vakkalanka R. et al. Evidence for statistical epistasis between catechol-O-methyltransferase (COMT) and polymorphisms in RGS4, G72 (DAOA), GRM3, and DISC1: influence on risk of schizophrenia // *Hum Genet.* 2007. V. 120. № 6. P. 889-906.
400. Nho K., Corneveaux J.J., Kim S. et al. Identification of functional variants from whole-exome sequencing, combined with neuroimaging genetics // *Mol Psychiatry.* 2013. V.18. № 7. P. 739.
401. Nho K., Corneveaux J.J., Kim S. et al. Whole-exome sequencing and imaging genetics identify functional variants for rate of change in hippocampal volume in mild cognitive impairment // *Mol Psychiatry.* 2013. V.18. № 7. P. 781–787.

402. Nho K., Kim S., Horgusluoglu E. et al. Association analysis of rare variants near the APOE region with CSF and neuroimaging biomarkers of Alzheimer's disease // BMC Medical Genomics. 2017. V. 10. № Suppl 1. P. 29.
403. Nunez-Iglesias J., Liu C.C., Morgan T.E. et al. Joint genome-wide profiling of miRNA and mRNA expression in Alzheimer's disease cortex reveals altered miRNA regulation // PLoS One. 2010. V. 5. P. e8898.
404. Nyegaard M., Severinsen J.E., Als T.D. et al. Support of association between BRD1 and both schizophrenia and bipolar affective disorder // Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2010. V. 153B. № 2. P. 582-591.
405. O'Donovan M.C., Williams N.M., Owen M.J. Recent advances in the genetics of schizophrenia // Hum Mol Genet. 2003. V. 12 Spec № 2. P. R125-R133.
406. O'Donovan M.C., Craddock N., Norton N. et al. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up // Nat Genet. 2008. V. 40. № 9. P. 1053-1055.
407. O'Donovan M.C., Craddock N.J., Owen M.J. Genetics of psychosis; insights from views across the genome // Hum Genet. 2009. V. 126. № 1. P. 3-12.
408. O'Donovan M.C., Craddock N., Norton N. et al. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up // Nature Genet. 2018. V. 40. P. 1053-1055.
409. Ohi K., Hashimoto R., Yasuda Y. et al. Impact of the genome wide supported NRG1 gene on anterior cingulate morphology in schizophrenia // PLoS One. 2012. V. 7. № 1. P. e29780.
410. Ohi K., Hashimoto R., Yasuda Y. et al. Functional genetic variation at the NRG1 gene and schizophrenia: evidence from a gene-based case-control study and gene expression analysis // Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2012. V. 159B. № 4. P. 405-413.
411. Ohi K., Shimada T., Nitta Y. et al. Specific gene expression patterns of 108 schizophrenia-associated loci in cortex // Schizophr Res. 2016. V. 174. № 1-3. P. 35-38.

412. Ovadia G., Shifman S. The genetic variation of RELN expression in schizophrenia and bipolar disorder // PLoS One. 2011. V. 6. P. e19955.
413. Pardiñas A.F., Holmans P., Pocklington A.J. et al. Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection // Nat Genet. 2018. V. 50. P. 381–389.
414. Patel N., Hoang D., Miller N. et al. MicroRNAs can regulate human APP levels // Mol Neurodegener. 2008. V. 3. P. 10.
415. Patel A., Rees S.D., Kelly M.A. et al. Genetic variants conferring susceptibility to Alzheimer's disease in the general population; do they also predispose to dementia in Down's syndrome // BMC Res Notes. 2014. V. 17. № 7. P. 42.
416. Penzes P., Cahill M.E., Jones K.A. et al. Dendritic spine pathology in neuropsychiatric disorders // Nat. Neurosci. 2011. V. 14. № 3. P. 285–293.
417. Perim Baldo M., Aboussaleh Y., Hardman R.J. et al. Adherence to a Mediterranean-style diet and effects on cognition in adults: A qualitative evaluation and systematic review of longitudinal and prospective trials // Front Nutr. 2016. V. 3. P. 1-13.
418. Pettersson E., Lichtenstein P., Larsson H. et al. Genetic influences on eight psychiatric disorders based on family data of 4 408 646 full and half-siblings, and genetic data of 333 748 cases and controls // Psychol Med. 2019. V. 49. № 7. P. 1166-1173.
419. Piras I.S., Manchia M., Huentelman M.J. et al. Peripheral Biomarkers in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Microarray Gene Expression Datasets // Int J Neuropsychopharmacol. 2019. V. 22. № 3. P.186-193.
420. Polonikov A.V., Ponomarenko I.V., Sirotina S.S., Solodilova M.A. et al. A comprehensive study revealed SNP–SNP interactions and a sex-dependent relationship between polymorphisms of the CYP2J2 gene and hypertension risk // Hypertension Research. 2019. V. 42. № 2. P. 257-272.

421. Ponomareva N., Andreeva T., Protasova M. et al. Genetic Association Between Alzheimer's Disease Risk Variant of the PICALM Gene and EEG Functional Connectivity in Non-demented Adults // *Front Neurosci.* 2020. V. 14. P. 324.
422. Pujadas L., Rossi D., Andrés R. et al. Reelin delays amyloid-beta fibril formation and rescues cognitive deficits in a model of Alzheimer's disease // *Nat Commun.* 2014. V. 5. P. 3443.
423. Purcell S.M., Wray N.R., Stone J.L. et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder // *Nature.* 2009. V. 460. № 7256. P. 748-752
424. Purcell S.M., Moran J.L., Fromer M. et al. A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia // *Nature.* 2014. V. 506. № 7487. P. 185-190.
425. Qu M., Tang F., Yue W. et al. Positive association of the Disrupted-in-Schizophrenia-1 gene (DISC1) with schizophrenia in the Chinese Han population // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007. V. 144B. № 3. P. 266-270.
426. Raghavan N., Tosto G. Genetics of Alzheimer's Disease: the Importance of Polygenic and Epistatic Components // *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017. V. 17. № 10. P. 78.
427. Raichlen D.A.; Alexander G.E. Exercise, APOE genotype, and the evolution of the human lifespan // *Trends Neurosci.* 2014. V. 37. P. 247–255.
428. Räihä I., Kaprio J., Koskenvuo M., Rajala T., Sourander L. Alzheimer's disease in twins // *Biomed Pharmacother.* 1997. V. 51. № 3. P. 101-104.
429. Rajan K.B., Barnes L.L., Wilson R.S. et al. Racial differences in the association between apolipoprotein E risk alleles and overall and total cardiovascular mortality over 18 years // *JAGS.* 2017. V. 65. P. 2425-2430.
430. Rajan K.B., Barnes L.L., Wilson R.S. et al. Apolipoprotein E Genotypes, Age, Race, and Cognitive Decline in a Population Sample // *J Am Geriatr Soc.* 2019. V. 67. № 4. P. 734-740.

431. Rajan K.B., Weuve J., Barnes L.L. et al. Prevalence and incidence of clinically diagnosed Alzheimer's disease dementia from 1994 to 2012 in a population study // *Alzheimers Dement.* 2019. V. 15. № 1. P. 1-7.
432. Raji C.A., Ho A.J., Parikshak N.N. et al. Brain structure and obesity // *Hum Brain Mapp.* 2010. V. 31. P. 353-364.
433. Rao J.S., Keleshian V.L., Klein S., Rapoport S.I. Epigenetic modifications in frontal cortex from Alzheimer's disease and bipolar disorder patients // *Transl Psychiatry.* 2012. V. 2. P. e132.
434. Revelas M.; Thalamuthu A.; Oldmeadow C. et al. Review and meta-analysis of genetic polymorphisms associated with exceptional human longevity // *Mech. Ageing Dev.* 2018. V. 175. P. 24–34.
435. Ripke S., Sanders A.R., Kendler K.S. et al. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci // *Nat. Genet.* 2011. V. 43. № 10. P. 969–976.
436. Ritchie M.D., Hahn L.W., Roodi N. et al. Multifactor-dimensionality reduction reveals high-order interactions among estrogen-metabolism genes in sporadic breast cancer // *Am J Hum Genet.* 2001. V. 69. № 1. P. 138-147.
437. Robinson M., Lee B.Y., Hane F.T. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 2: Genetics and Epidemiology // *J Alzheimers Dis.* 2017. V. 57. № 2. P. 317-330.
438. Rogaev E.I., Lukiw W.J., Vaula G. et al. Analysis of the c-FOS gene on chromosome 14 and the promoter of the amyloid precursor protein gene in familial Alzheimer's disease // *Neurology.* 1993. V. 43. № 11. P. 2275-2279.
439. Rogaev E.I., Lukiw W.J., Rogaeva E.A. et al. The upstream promoter of the β -amyloid precursor protein gene (APP) shows differential patterns of methylation in human brain // *Genomics.* 1994. V. 22. № 2. P. 340-347.
440. Rogaev E.I., Sherrington R., Rogaeva E.A. et al. Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene // *Nature.* 1995. V. 376. № 6543. P. 775-778.

441. Rogaev E.I., Sherrington R., Wu C. et al. Analysis of the 5' sequence, genomic structure, and alternative splicing of the presenilin-1 gene (PSEN1) associated with early onset Alzheimer disease // *Genomics*. 1997. V. 40. № 3. P. 415-424.
442. Rogaev E.I. Presenilins: detection and characterization of Alzheimer's disease genes // *Mol Biol (Mosk)*. 1998. V. 32. № 1. P. 71-83.
443. Ropacki S.A., Jeste D.V. Epidemiology of and risk factors for psychosis of Alzheimer's disease: a review of 55 studies published from 1990 to 2003 // *Am J Psychiatry*. 2005. V. 162. P. 2022–2030.
444. Roses A.D. Apolipoprotein E in neurology // *Curr Opin Neurol*. 1996. V. 9. № 4. P. 265-270.
445. Roses A.D. Apolipoprotein E alleles as risk factors in Alzheimer's disease // *Annu Rev Med*. 1996. V. 47. P. 387–400.
446. Roses A.D., Lutz M.W., Amrine-Madsen H. et al. A TOMM40 variable-length polymorphism predicts the age of late-onset Alzheimer's disease // *Pharmacogenomics J*. 2010. V. 10. № 5. P. 375-384.
447. Rose E.J., Morris D.W., Fahey C. et al. The effect of the neurogranin schizophrenia risk variant rs12807809 on brain structure and function // *Twin Res Hum Genet*. 2012. V. 15. № 3. P. 296-303.
448. Rossi D., Gruart A., Contreras-Murillo G. et al. Reelin reverts biochemical, physiological and cognitive alterations in mouse models of Tauopathy // *Prog Neurobiol*. 2020. V. 186. P. 101743
449. Roth T.L., Kleinman J.E. Epigenetic mechanisms in schizophrenia // *Biochim Biophys Acta*. 2014. V. 1790. P. 869–877.
450. Ruderfer D.M., Fanous A.H., Ripke S. et al. Polygenic dissection of diagnosis and clinical dimensions of bipolar disorder and schizophrenia // 2014. V. 19. № 9. P. 1017-1024.
451. Rudnitskaya E.A., Muraleva N.A., Kolosova N.G., Stefanova N.A. et al. Beneficial effects of melatonin in a rat model of sporadic Alzheimers disease // *Biogerontology*. 2015. V. 16. № 3. P. 303-316.

452. Russell C., Rahman A., Mohammed A.R. Application of genomics, proteomics and metabolomics in drug discovery, development and clinic // *Ther Deliv.* 2013. V. 4. № 3. P. 395-413.
453. Russo F.B., Cugola F.R., Fernandes I.R., et al. Induced pluripotent stem cells for modeling neurological disorders // *World J Transplant.* 2015. V. 5. № 4. P. 209-221.
454. Sabeti M., Moradi E., Katebi S. Analysis of neural sources of p300 event-related potential in normal and schizophrenic participants // *Adv Exp Med Biol.* 2011. V. 696. P.589-597.
455. Saez-Valero J., Costell M., Sjogren M. et al. Altered levels of cerebrospinal fluid reelin in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease// *J Neurosci Res.* 2003. V. 72. № 1. P. 132–136.
456. Saha S., Chant D., McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2007. V. 64. P. 1123–1131.
457. Saini S.M., Mancuso S.G., Mostaid M.S. et al. Meta-analysis supports GWAS-implicated link between GRM3 and schizophrenia risk // *Transl Psychiatry.* 2017. V. 7. № 8. P. e1196.
458. Samper-Ternent R., Kuo Y.F., Ray L.A. et al. Prevalence of health conditions and predictors of mortality in oldest old Mexican Americans and non-Hispanic whites // *J Am Med Dir Assoc.* 2012. V. 13. № 3. P. 254-259.
459. Sartorius N., Jablensky A., Korten A. et al. Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures // *Psychol. Med.* 1986. V. 16. P. 909–926.
460. Saunders A.M., Strittmatter W.J., Schmechel D. et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease // *Neurology.* 1993. V. 43. P. 1467–1472.

461. Sayad A., Ghafouri-Fard S., Noroozi R. et al. Association Study of Sequence Variants in Voltage-gated Ca²⁺ Channel Subunit Alpha-1C and Autism Spectrum Disorders // *Rep Biochem Mol Biol*. 2019. V. 8. № 1. P. 56-62.
462. Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study Consortium. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci // *Nat Genet*. 2011. V. 43. P. 969–976.
463. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci // *Nature*. 2014. V. 511. P. 421-427.
464. Schon E.A., Area-Gomez E. Mitochondria-associated ER membranes in Alzheimer disease // *Mol Cell Neurosci*. 2013. V. 55. P. 26-36.
465. Sebastiani P., Gurinovich A., Nygaard M. et al. APOE alleles and extreme human longevity // *J. Gerontol. Ser. A*. 2019. V. 74. P. 44–51.
466. Seet L.F., Hong W. The Phox (PX) domain proteins and membrane traffic // *Biochim Biophys Acta*. 2006. V. 1761. № 8. P. 878-896.
467. Sekar A., Bialas A.R., de Rivera H. et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4 // *Nature*. 2016. V. 530. P. 177–183.
468. Seney M.L., Cahill K., Enwright J.F. 3rd et al. Diurnal rhythms in gene expression in the prefrontal cortex in schizophrenia // *Nat Commun*. 2019. V. 10. № 1. P. 3355.
469. Seshadri S., Fitzpatrick A.L., Ikram M.A. et al. Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease // *JAMA*. 2010. V. 303. № 18. P. 1832-1840.
470. Seripa D., Matera M.G., Franceschi M. et al. The RELN locus in Alzheimer's disease // *J Alzheimers Dis*. 2008. V. 14. № 3. P. 335–344.
471. Seripa D., Panza F., Paroni G. et al. Role of CLU, PICALM, and TNK1 Genotypes in Aging With and Without Alzheimer's Disease // *Mol Neurobiol*. 2018. V. 55. № 5. P. 4333-4344.

472. Severinsen J.E., Bjarkam C.R., Kiaer-Larsen S. et al. Evidence implicating BRD1 with brain development and susceptibility to both schizophrenia and bipolar affective disorder // *Mol Psychiatry*. 2006. V. 11. № 12. P. 1126–1138.
473. Shen L., Kim S., Risacher S.L. et al. Whole genome association study of brain-wide imaging phenotypes for identifying quantitative trait loci in MCI and AD: A study of the ADNI cohort // *Neuroimage*. 2010. V. 53. № 3. P. 1051-1063.
474. Sherrington R., Rogaev E.I., Liang Y. et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease // *Nature*. 1995. V. 375. P. 754e760.
475. Shi Y., Li Z., Xu Q. et al. Common variants on 8p12 and 1q24.2 confer risk of schizophrenia // *Nat. Genet*. 2011. V. 43. № 12. P. 1224–1227.
476. Shifman S., Bronstein M., Sternfeld M. et al. COMT: a common susceptibility gene in bipolar disorder and schizophrenia // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004. V. 128B. № 1. P. 61-64.
477. Shifman S., Johannesson M., Bronstein M. et al. Genome-wide association identifies a common variant in the reelin gene that increases the risk of schizophrenia only in women // *PLoS Genet*. 2008. V. 4. № 2. P. e28.
478. Sink K.M., Holden K.F., Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence // *JAMA*. 2005. V. 293. № 5. P. 596-608.
479. Skudlarski P., Schretlen D.J., Thaker G.K. et al. Diffusion tensor imaging white matter endophenotypes in patients with schizophrenia or psychotic bipolar disorder and their relatives // *Am J Psychiatry*. 2013. V. 170. № 8. P. 886-898.
480. Smith P., Al Hashimi A., Girard J., Delay C., Hébert S.S. In vivo regulation of amyloid precursor protein neuronal splicing by microRNAs // *J Neurochem*. 2011. V. 116. P. 240–247.
481. Smoller J.W., Ripke S., Lee S.H. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis // *Lancet*. 2013. V. 381. P. 1371–1379.

482. Smucny J., Wylie K., Rojas D. et al. Evidence for gamma and beta sensory gating deficits as translational endophenotypes for schizophrenia // *Psychiatry Res.* 2013. V. 214. № 2. P. 169-174.
483. Sosa-Ortiz A.L., Acosta-Castillo I., Prince M.J. Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease // *Arch Med Res.* 2012. V. 43. P. 600-608.
484. Sotiropoulos I., Catania C., Pinto L.G. et al. Stress acts cumulatively to precipitate Alzheimer's disease-like tau pathology and cognitive deficits // *J Neurosci.* 2011. V. 31. P. 7840-7847.
485. Srivastava D.P., Woolfrey K.M., Penzes P. et al. Analysis of dendritic spine morphology in cultured CNS neurons // *J. Vis. Exp.* 2011. V. 53. P. e2794.
486. Stearns S.C. Evolutionary medicine: its scope, interest and potential // *Proc Biol Sci.* 2012. V. 279. № 1746. P. 4305-4321.
487. Steenland K., Goldstein F.C., Levey A., Wharton W. A metaanalysis of Alzheimer's disease incidence and prevalence comparing African-Americans and Caucasians // *J Alzheimers Dis.* 2015. V. 50. № 1. P.71-76.
488. Stefansson H., Sarginson J., Kong A. et al. Association of neuregulin 1 with schizophrenia confirmed in a Scottish population // *Am J Hum Genet.* 2003. V. 72. № 1. P. 83-87.
489. Stefansson H., Rujescu D., Cichon S. et al. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia // *Nature.* 2008. V. 455. № 7210. P. 232–236.
490. Stefansson H., Ophoff R.A., Steinberg S. et al. Common variants conferring risk of schizophrenia // *Nature.* 2009. V. 460. № 7256. P. 744-747.
491. Steinberg S., de Jong S., Mattheisen M. et al. Common variant at 16p11.2 conferring risk of psychosis // *Mol Psychiatry.* 2014. V. 19. P. 108–114.
492. Stepanov V.A., Makeeva O.A., Marusin A.V. et al. Variability in APOE-TOMM40-PVRL2 locus and other genomic regions contributes to cognitive performance in a population based study of Russian elderly // *ALZHEIMERS & DEMENTIA.* 2017. V. 13. № 7. Supplement. P. P1494.

493. Stepanov V. A., Marusin A., Vagaytseva K. et al. Genetic variants in CSMD1 gene are associated with cognitive performance in normal elderly population // *Genet Res Int*. 2017. V. 2017. P. 6293826.
494. Stevens B.W., DiBattista A.M., William Rebeck G., Green A.E. A gene-brain-cognition pathway for the effect of an Alzheimer's risk gene on working memory in young adults // *Neuropsychologia*. 2014 V. 61. P. 143-149.
495. Streicher K.L., Yang Z.Q., Draghici S., Ethier S.P. Transforming function of the LSM1 oncogene in human breast cancers with the 8p11-12 amplicon // *Oncogene*. 2007. V. 26. № 14. P. 2104-2114.
496. Strittmatter W.J., Weisgraber K.H., Huang D.Y. et al. Binding of human apolipoprotein E to synthetic amyloid beta peptide: isoform-specific effects and implications for late-onset Alzheimer disease // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993. V. 90. № 17. P. 8098-8102.
497. Strittmatter W.J., Roses A.D. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease // *Annu Rev Neurosci*. 1996. V. 19. P. 53-77.
498. Sudesh R., Priyadarshini T., Preeti R. et al. Minor allele C of rs12807809 polymorphism in NRG1 contributes to the severity of psychosis in patients with Schizophrenia in South Indian population // *Neurosci Lett*. 2017. V. 649. P. 107-111.
499. 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. V. 199. P. 189-194.
500. Suhail Y., Cain M.P., Vanaja K. et al. Systems Biology of Cancer Metastasis // *Cell Syst*. 2019. V. 9. № 2. P. 109-127.
501. Sullivan P.F., Kendler K.S., Neale M.C. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies // *Arch Gen Psychiatry*. 2003. V. 60. № 12. P. 1187-1192.
502. Sullivan P.F. Schizophrenia genetics: the search for a hard lead // *Curr Opin Psychiatry*. 2008. V. 21. № 2. P. 157-160.

503. Sullivan P.F. The dice are rolling for schizophrenia genetics // *Psychol Med*. 2008. P.1-4.
504. Sullivan P.F., Lin D., Tzeng J.Y. et al. Genome-wide association for schizophrenia in the CATIE study: results of stage 1 // *Mol Psychiatry*. 2008. V.13. № 6. P. 570-584.
505. Sun Y., Kang G., Zhu X. et al. Association of MAD1L1 polymorphism (rs871925) with prenatal famine exposure and schizophrenia in a Chinese population: A case-control study // *IUBMB Life*. 2020. V. 72. № 2. P. 259-265.
506. Swerdlow R.H., Khan S.M. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: an update // *Exp Neurol*. 2009. V. 218. № 2. P. 308-315.
507. Swerdlow R.H., Burns J.M., Khan S.M. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis // *J Alzheimers Dis*. 2010. V. 20. № Suppl 2. P. S265-S279.
508. Swerdlow R.H., Burns J.M., Khan S.M. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: progress and perspectives // *Biochim Biophys Acta*. 2014. V.1842. № 8. P. 1219-1231.
509. Swerdlow R.H. Mitochondria and Mitochondrial Cascades in Alzheimer's Disease // *J Alzheimers Dis*. 2018. V. 62. № 3. P. 1403-1416.
510. Szklarczyk D., Morris J.H., Cook H. et al. The STRING database in 2017: quality-controlled protein-protein association networks, made broadly accessible // *Nucleic Acids Res*. 2017. V. 45(D1). P. D362-D368.
511. Szklarczyk D., Gable A.L., Lyon D. et al. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets // *Nucleic Acids Res*. 2019. V. 47. № D1. P. D607-D613.
512. Takahashi S., Suzuki S., Inaguma S. et al. Down-regulation of Lsm1 is involved in human prostate cancer progression // *Br J Cancer*. 2002. V. 86. № 6. P. 940-946.

513. Tan L., Wang H.F., Tan M.S. et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Effect of CLU genetic variants on cerebrospinal fluid and neuroimaging markers in healthy, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease cohorts // *Sci Rep*. 2016. V. 6. P. 26027.
514. Tandon R., Keshavan M.S., Nasrallah H.A. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology // *Schizophr Res*. 2008b. V. 102. P.1–18.
515. Tandon R., Keshavan M.S., Nasrallah H.A. Schizophrenia, "Just the Facts": what we know in 2008 part 1: overview // *Schizophr Res*. 2008c. V. 100. P. 4-19.
516. Tandon R., Nasrallah H.A., Keshavan M.S. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization // *Schizophr Res*. 2009. V. 110. P. 1–23.
517. Tang M., Stern Y., Marder K. et al. The APOE-e4 allele and the risk of Alzheimer disease among African Americans, whites, and Hispanics // *JAMA*. 1998. V. 279. P. 751-755.
518. Tanzi R.E. The genetics of Alzheimer disease // *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012. V. 2. № 10. P. a006296.
519. Tao R., Cousijn H., Jaffe A.E. et al. 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 // *JAMA Psychiat*. 2014. V. 71. № 10. P. 1112–1120.
520. Tesli M., Wirgenes K.V., Hughes T. et al. VRK2 gene expression in schizophrenia, bipolar disorder and healthy controls // *British Journal of Psychiatry*. 2016. V. 209. № 02. P. 114–120.
521. Thambisetty M., Simmons A., Velayudhan L. et al. Association of plasma clusterin concentration with severity, pathology, and progression in Alzheimer disease // *Arch Gen Psychiatry*. 2010. V. 67. № 7. P. 739–748.

522. Thambisetty M., An Y., Kinsey A. et al. Plasma clusterin concentration is associated with longitudinal brain atrophy in mild cognitive impairment // *Neuroimage*. 2012. V. 59. № 1. P. 212–217.
523. Thomas R.A., Ambalavanan A., Rouleau G.A., Barker P.A. Identification of genetic variants of LGI1 and RTN4R (NgR1) linked to schizophrenia that are defective in NgR1-LGI1 signaling // *Mol Genet Genomic Med*. 2016. V. 4. № 4. P. 447–456.
524. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Population Prospects. 2019: Highlights*. ST/ESA/SER.A/423. 46 p.
525. Vega-Sevey J.G., Martínez-Magaña J.J., Genis-Mendoza A.D. et al. Copy number variants in siblings of Mexican origin concordant for schizophrenia or bipolar disorder // *Psychiatry Res*. 2020. V.17. P. 291:113018.
526. Vasto S., Candore G., Balistreri C.R. et al. Inflammatory networks in ageing, age-related diseases and longevity // *Mech. Ageing Dev*. 2007. V. 128. P. 83–91.
527. Vieira R.N., Ávila R., de Paula J.J. et al. Association between DCHS2 gene and mild cognitive impairment and Alzheimer's disease in an elderly Brazilian sample // *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016. V. 31. № 12. P. 1337-1344.
528. Vélez J.I., Lopera F., Sepulveda-Falla D. et al. APOE*E2 allele delays age of onset in PSEN1 E280A Alzheimer's disease // *Mol Psychiatry*. 2016. V. 21. № 7. P. 916-924.
529. Veldic M., Guidotti A., Maloku E. et al. Costa E. Inpsychosis, cortical inter neuron sover express DNA-methyltransferase 1 // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015. V. 102. P. 2152–2157.
530. Veling W., Susser E., van Os J. et al. Ethnic density of neighborhoods and incidence of psychotic disorders among immigrants // *Am J Psychiatry*. 2008. V. 165. № 1. P. 66-73.

531. Veling W., Hoek H.W., Mackenbach J.P. Perceived discrimination and the risk of schizophrenia in ethnic minorities: a case-control study // Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2008. V. 43. № 12. P. 953-959.
532. Vilardo E., Barbato C., Ciotti M. et al. MicroRNA-101 regulates amyloid precursor protein expression in hippocampal neurons // J Biol Chem. 2010. V. 285. P. 18344–18351.
533. Walton E., Geisler D., Hass J. et al. The impact of genome-wide supported schizophrenia risk variants in the neurogranin gene on brain structure and function // PLoS One. 2013. V. 8. № 10. P. e76815.
534. Watson P.M., Miller S.W., Fraig M. et al. CaSm (LSm-1) overexpression in lung cancer and mesothelioma is required for transformed phenotypes // Am J Respir Cell Mol Biol. 2008. V. 38. № 6. P. 671-678.
535. Watterson G.A. On the number of segregating sites in genetical models without recombination // Theor. Popul. Biol. 1975. V. 7. № 2. P. 256-276.
536. Watve M., Diwekar-Joshi M. What to expect from an evolutionary hypothesis for a human disease: The case of type 2 diabetes // Homo. 2016. V. 67. № 5. P. 349-368.
537. Weuve J., Barnes L.L., Mendes de Leon C.F. et al. Cognitive aging in black and white Americans: Cognition, cognitive decline, and incidence of Alzheimer disease dementia // Epidemiology. 2018. V. 29. № 1. P. 151-159.
538. Wilkosz P.A., Miyahara S., Lopez O.L. et al. Prediction of Psychosis Onset in Alzheimer Disease: The Role of Cognitive Impairment, Depressive Symptoms, and Further Evidence for Psychosis Subtypes // Am J Geriatr Psychiatry. 2006. V. 14. P. 352–356.
539. Wilson R.S., Barnes L.L., Mendes de Leon C.F. et al. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. Neurology. 2002. V. 59. № 677. P. 364-370.
540. Wilson M.R., Zoubeidi A. Clusterin as a therapeutic target // Expert Opin Ther Targets. 2017. V. 21. № 2. P. 201–213.

541. Winterer G., Mulert C., Mientus S. et al. P300 and LORETA: comparison of normal subjects and schizophrenic patients // *Brain Topogr.* 2001. V. 13. № 4. P. 299-313.
542. Wohl M., Gorwood P. Paternal ages below or above 35 years old are associated with a different risk of schizophrenia in the offspring // *Eur Psychiatry.* 2007. V. 22. № 1. P. 22-26.
543. Wray N.R., Pergadia M.L., Blackwood D.H.R. et al. Genome-wide association study of major depressive disorder: new results, meta-analysis, and lessons learned // *Molecular psychiatry.* 2012. V. 17. № 1. P. 36-48.
544. Wright G.E., Niehaus D.J., van der Merwe L. et al. Association of MB-COMT polymorphisms with schizophrenia-susceptibility and symptom severity in an African cohort // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012. V. 39. № 1. P.163-169.
545. Xia L., Ou J., Li K. et al. Genome-wide association analysis of autism identified multiple loci that have been reported as strong signals for neuropsychiatric disorders // *Autism Res.* 2020. V. 13. № 3. P. 382-396.
546. Xu B., Roos J.L., Dexheimer P. et al. Exome sequencing supports a de novo mutational paradigm for schizophrenia // *Nat Genet.* 2011. V. 43. № 9. P. 864–868.
547. Xu F., Bi Y., Ren D. et al. No association of BRD1 and ZBED4 polymorphisms with schizophrenia in the Chinese Han population. *Psychiatr Genet.* 2018 V. 28. № 4. P. 73-74.
548. Xu J., Pato M.T., Torre C.D. et al. Evidence for linkage disequilibrium between the alpha 7-nicotinic receptor gene (CHRNA7) locus and schizophrenia in Azorean families // *Am J Med Genet.* 2001. V. 105. № 8. P. 669-674.
549. Xu M.Q., St Clair D., He L. Meta-analysis of association between ApoE epsilon4 allele and schizophrenia // *Schizophr Res.* 2006. V. 84. № 2-3. P. 228-235.

550. Xu W.L., von Strauss E., Qiu C.X. et al. Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: A population-based cohort study // *Diabetologia*. 2009. V. 52. P. 1031-1039.
551. Yin Y., Wang Z. ApoE and Neurodegenerative Diseases in Aging // *Adv Exp Med Biol*. 2018. V. 1086. P. 77-92.
552. Yu J.T., Tan L. The Role of Clusterin in Alzheimer's Disease: Pathways, Pathogenesis, and Therapy // *Molecular Neurobiology*. 2012. V. 45. № 2. P. 314–326.
553. Yu L., Chibnik L.B., Srivastava G.P. et al. Association of brain DNA methylation in SORL1, ABCA7, HLADRB5, SLC24A4, and BIN1 with pathological diagnosis of Alzheimer disease // *JAMA Neurol*. 2015. V. 72. P. 15-24.
554. Xu Y., Jagannath C., Liu X.D. et al. Toll-like receptor 4 is a sensor for autophagy associated with innate immunity // *Immunity*. 2007. V. 27. P. 135–144.
555. Yuan Y., Wang H., Wei Z., Li W. Impaired autophagy in hilar mossy cells of the dentate gyrus and its implication in schizophrenia // *J. Genet. Genomics*. 2015. V. 42. P. 1–8.
556. Yue W.H., Wang H.F., Sun L.D. et al. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for schizophrenia in Han Chinese at 11p11.2 // *Nat Genet*. 2011. V. 30. № 43(12). P. 1228-1231.
557. Yue W., Xin Y., Dai Z. Progress in genome-wide association studies of schizophrenia in Han Chinese populations // *NPJ Schizophre*. 2017. V. 3. № 1. P. 24.
558. Zajac V. Evolutionary view of the AIDS process // *J Int Med Res*. 2018. V. 46. № 10. P. 4032-4038.
559. Zaric B., Chami M., Rémigy H. et al. Reconstitution of two recombinant LSm protein complexes reveals aspects of their architecture, assembly, and function // *J Biol Chem*. 2005. V. 280. № 16. P. 16066-16075.
560. Zarrei M., Burton C.L., Engchuan W. et al. A large data resource of genomic copy number variation across neurodevelopmental disorders // *NPJ Genom Med*. 2019. V. 7. № 4. P.26. eCollection 2019.

561. Zhang Y., Gong X., Yin Z. et al. Association between NRGN gene polymorphism and resting-state hippocampal functional connectivity in schizophrenia // BMC Psychiatry. 2019. V. 19. № 1. P. 108.
562. Zhao N., Liu C.C., Van Ingelgom A.J. et al. APOE ε2 is associated with increased tau pathology in primary tauopathy // Nat Commun. 2018. V. 9. № 1. P. 4388.
563. Zheng X., Demirci F.Y., Barmada M.M. et al. A rare duplication on chromosome 16p11.2 is identified in patients with psychosis in Alzheimer's disease // PLoS One. 2014. V. 9. № 11. P. e111462.
564. Zhou D., Xiao X., Li M. The schizophrenia risk isoform ZNF804^{AE3E4} affects dendritic spine // Schizophrenia Research. 2020. V. 218. P. 324-325.
565. Zhou F., Haina D. The bridging integrator 1 Gene rs7561528 polymorphism contributes to Alzheimer's disease susceptibility in East Asian and Caucasian populations // Clin Chim Acta. 2017. V. 469. P. 13-21.
566. Zhu X.C., Cao L., Tan M.S. et al. Association of Parkinson's Disease GWAS-Linked Loci with Alzheimer's Disease in Han Chinese // Mol Neurobiol. 2017. V. 54. № 1. P. 308-318.
567. Zhu Y., Kalbfleisch T., Brennan M.D., Li Y. A MicroRNA gene is hosted in an intron of a schizophrenia-susceptibility gene // Schizophr Res. 2009. V. 109. № 1–3. P. 86–89.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1 - Характеристика SNP-маркеров

Референтный номер	Ген	Аллели	ПА	Хромосома	Позиция на хромосоме	Локализация в гене	Ассоциация в GWAS (источник)
rs10273775	<i>CNTNAP2</i>	A/G	G	7q35	147200311	Интрон	БА [Logue M.W. et al., 2011]
rs1031381	<i>NCAPD3</i>	C/T	C	11q25	134218788	Интрон	Когнитивное тестирование [Seshadri S. et al., 2007]
rs10489202	<i>MPC2</i>	G/T	G	1q24.2	167933841	Интрон	ШЗ [Shi Y. et al., 2011]
rs11064768	<i>CCDC60</i>	A/G	A	12q24.23	119380704	Интрон	ШЗ [Kirov G. et al., 2008]
rs11191580	<i>NT5C2</i>	C/T	T	10q24.33	103146454	Интрон	ШЗ (Ripke S. et al., 2011]
rs12125971	<i>LOC105378888 / PRMT6</i>	C/T	C	1p13.3	106921021	Межгенный	Высокий уровень интеллекта [Loo S.K. et al., 2012]
rs12140439	<i>LINC01741 /SEC16B</i>	A/C	C	1q25.2	177753772	Межгенный	ШЗ [Aberg K.A. et al., 2013]
rs12807809	<i>LOC107984405 / NRG1</i>	C/T	C	11q24.2	124736389	Межгенный	ШЗ [Stefansson H. et al., 2009]
rs12922317	<i>SNX29</i>	A/G	A	16p13.13	11983775	Интрон	ШЗ [Borglum A.D. et al., 2013]
rs12989701	<i>LOC105373605</i>	A/C	C	2q14.3	127130409	Интрон	БА [Hu X. et al., 2011]
rs1344706	<i>ZNF804A</i>	G/T	T	2q32.1	184913701	Интрон	ШЗ [O'Donovan M.C. et al., 2008]
rs138880	<i>BRD1</i>	A/C	C	22q13.33	49824963	Интрон	ШЗ [Aberg K.A. et al., 2013]
rs1466662	<i>DCHS2</i>	A/T	T	4q31.3	154426241	Интрон	БА [Kamboh M.I. et al., 2012]

Продолжение таблицы 1

Референтный номер	Ген	Аллели	ПА	Хромосома	Позиция на хромосоме	Локализация в гене	Ассоциация в GWAS (источник)
rs1502844	<i>SLCO6A / LINC00492</i>	C/T	T	5q21.1	102523613	Межгенный	III3 [Stefansson H. et al., 2009]
rs1532278	<i>CLU</i>	C/T	C	8p21.1	27608798	Инtron	БА [Naj A.C. et al., 2011]
rs1572299	<i>LOC105376248 / LOC105376249</i>	A/G	A	9q33.1	118584139	Межгенный	III3 [Stefansson H. et al., 2009]
rs1635	<i>NKAPL</i>	G/T	G	6p22.1	28259826	Экзон (миссенс)	III3 [Yue W.H. et al., 2011]
rs16887244	<i>LSM1</i>	A/G	A	8p11.23	38173827	Инtron	III3 [Shi Y. et al., 2011]
rs16897515	<i>POM121L2</i>	A/C	C	6p22.1	27310241	Экзон (миссенс)	III3 [Aberg K.A. et al., 2013]
rs16977195	<i>AGBL1</i>	A/G	A	15q25.3	86441009	Инtron	III3 [Sullivan P.F. et al., 2008]
rs17203055	<i>ARHGAP31</i>	A/G	A	3q13.33	119365484	Инtron	III3 [Aberg K.A. et al., 2013]
rs17512836	<i>TCF4</i>	C/T	T	18q21.2	55527730	Инtron	III3 [Ripke S. et al., 2011]
rs17594526	<i>TCF4</i>	C/T	C	18q21.2	55391007	Инtron	III3 [Purcell S.M. et al., 2009]
rs17693963	<i>GPR89P / TRV-AAC1-5</i>	A/C	A	6p22.1	27742386	Межгенный	III3 [Bergen S.E. et al., 2012]
rs2229741	<i>NRIP1</i>	A/G	A	21q11.2	14967968	Экзон синонимичная	Когнитивные способности [Need A.C. et al., 2009]
rs2247572	<i>KCNB2</i>	C/T	C	8q13.3	72720793	Инtron	Когнитивные способности [Cirulli E.T. et al., 2010]

Продолжение таблицы 1

Референтный номер	Ген	Аллели	ПА	Хромосома	Позиция на хромосоме	Локализация в гене	Ассоциация в GWAS (источник)
rs2252521	<i>CPVL</i>	C/T	T	7p14.3	29001574	Интрон	Когнитивные способности [Need A.C. et al., 2009]
rs2312147	<i>VRK2</i>	C/T	C	2p16.1	57995793	Интрон	IIIЗ [Stefansson H. et al., 2009]
rs2616984	<i>CSMD1</i>	A/G	A	8p23.2	4625619	Интрон	Когнитивные способности [Cirulli E.T. et al., 2010]
rs3131296	<i>NOTCH4</i>	A/G	G	6p21.32	32205216	Интрон	IIIЗ [Stefansson H. et al., 2009]
rs3826656	<i>CD33</i>	A/G	A	19q13.41	51223357	Интрон	БА [Naj A.C. et al., 2011]
rs433598	<i>ACSM1</i>	C/T	T	16p12.3	20668884	Интрон	IIIЗ [Athanasiu L. et al., 2010]
rs4420638	<i>APOC1</i>	A/G	A	19q13.32	44919689	Межгенный, 500В Down stream-вариант	БА [Kamboh M.I. et al., 2012]
rs472926	<i>CDON</i>	A/G	A	11q24.2	126035363	Интрон	БА [Cummings A.C. et al., 2012]
rs4765905	<i>CACNA1C</i>	C/G	G	12p13.33	2240418	Интрон	IIIЗ [Bergen S.E. et al., 2012]
rs561655	<i>PICALM / RNU6-560P</i>	A/G	A	11q14.2	86089237	Межгенный	БА [Naj A.C. et al., 2011]
rs6859	<i>NECTIN2</i>	A/G	G	19q13.32	44878777	Интрон (3'UTR)	БА [Naj A.C. et al., 2010]
rs7004633	<i>LOC105375630</i>	A/G	A	8q21.3	88748082	Интрон	IIIЗ [Bergen S.E. et al., 2012]

Продолжение таблицы 1

Референтный номер	Ген	Аллели	ПА	Хромосома	Позиция на хромосоме	Локализация в гене	Ассоциация в GWAS (источник)
rs7341475	<i>RELN</i>	A/G	G	7q22.1	103764368	Инtron	ШЗ [Shifman S. et al., 2008]
rs7561528	<i>LOC105373605</i>	A/G	A	2q14.3	127132061	Инtron	БА [Kamboh M.I. et al., 2012]
rs8020441	<i>ZFP64P1</i>	C/T	C	14q22.1	50704161	Экзон	Когнитивные способности [Cirulli E.T. et al., 2010]
rs9960767	<i>TCF4</i>	A/C	A	18q21.2	55487771	Инtron	ШЗ [Stefansson H. et al., 2009]
rs429358	<i>APOE</i>	C/T	C	19q13.32	44908684	Экзон (миссенс)	БА [Moreno-Grau S. et al., 2019]
rs7412	<i>APOE</i>	C/T	C	19q13.32	44908822	Экзон (миссенс)	БА [Lescai F. et al., 2011]

Примечание. ПА – предковый аллель, ШЗ – шизофрения, БА – болезнь Альцгеймера

Таблица 2 - Нуклеотидная последовательность праймеров для генотипирования методом ПЦР в реальном времени.

SNP ген	Последовательность праймеров
rs1502844 <i>SLCO6A1</i> / <i>LINC0049</i>	AACAGTTAGTGTTCTCTTTAGAGAA[C/T]CCTTGAGAAGCTACTGTTATGTCA A
rs9960767 <i>TCF4</i>	AGCATAAAAAATTTCTATGAGATGAA[A/C]TTCACAAATTATTACCCCTTTAA AA
rs2312147 <i>VRK2</i>	TTCTATGTGAAACTGCTTTTCTTTC[C/T]TTTTTACTGTGAGTCCACTTTGGTA
rs3131296 <i>NOTCH4</i>	GGAGTGGTCAGAGAGCTGGAAGGAA[C/T]AGGTGATGGGGGTGTTTTGGAG GAG
rs12807809 <i>LOC10798440</i> 5/ <i>NRGN</i>	TATACCGAGCCTTCCGTATTGCCTC[C/T]CTAGCAGCACCTGAACATAGCA GA
rs1572299 <i>LOC10537624</i> 9/ <i>LOC1053762</i> 48	ATCAGCCCAGCTTCTCTGTTGATAA[C/T]GAATTGGTCTCTTCGGAATTAAAA A
rs17594526 <i>TCF4</i>	GAAGAAGTTCATGTTAGTGCCTTCT[C/T]TTTGGCTGAGACAGTTACATGGC AG
rs1344706 <i>ZNF804A</i>	AGATATCCAAGAAGTTGATTCTGAT[A/C]GTTTTTGATTCTTTGTTTCAGTGT T
rs16977195 <i>AGBL1</i>	TTAGAGCAAGGGTCAGGACAGATGG[A/G]GTAAAGACCTAACATTTAGAAT TAG
rs7341475 <i>RELN</i>	ACAGATGAGAGAATTGAGACTCAAA[A/G]ATTTCATGGCTAGAAAGTGCCA GAG
rs8020441 <i>ZFP64P1</i>	ATTGTCCTGGGAGGGAAGACACAAA[G/T]GCAAGAAGTGTCTCCATAGTACT GC
rs2247572 <i>KCNB2</i>	TTTATTGAGCAACTACTGCATGCCA[C/T]GGTACTCAATCTCAATAACATATG A
rs2616984 <i>CSMD1</i>	TACAAAGTCACAACATATCCCGTGC[A/G]TTTACATTTTAGAAATATTTAATC T
rs2229741 <i>NRIP1</i>	CTTTTTTGAGGTGCAGCATGCCAGA[C/T]CCCTGATATGTATGTGTATTGAGA A
rs2252521 <i>CPVL</i>	TTAGCAGACACTTCCTAACAAAGAA[C/T]GCAATAAGTCACTTTCGAAAGAA TG
rs429358 <i>APOE</i>	GCTGGGCGCGGACATGGAGGACGTG[C/T]GCGGCCGCCTGGTGCAGTACCG CGG
rs7412 <i>APOE</i>	CCGCGATGCCGATGACCTGCAGAAG[C/T]GCCTGGCAGTGTACCAGGCCGG GGC

Таблица 3 - Последовательность олигонуклеотидов для генотипирования
методом масс-спектрометрии

Маркер	Последовательность прямого праймера	Последовательность обратного праймера	Последовательность дополнительного праймера
rs138880	ACGTTGGATGAGACAG ATCACAGCCTGTCC	ACGTTGGATGTCAGACC AGTACAGGGCTC	CCCTCCACACGCACA
rs6859	ACGTTGGATGCACTTTC TTGGGACTTGGAG	ACGTTGGATGGATCCCC ACTACTCAGCTC	GGAGGGAGGTGGAA C
rs561655	ACGTTGGATGGTATGA AGTTAACCTGGGAG	ACGTTGGATGTCAAAAT TGTATGCTGCCCC	GCTGCCCCCTTTAATG T
rs1212597 1	ACGTTGGATGCCACTT ACTGTTGTACTGAG	ACGTTGGATGCAGAATG GCAGGACTTTGTG	GGCCTTTCCATGTTTG
rs1214043 9	ACGTTGGATGCAAGCC ATGTGACTGGAATC	ACGTTGGATGACAGCTA GAGCATTAGGCAG	AGGCAGGGCCACTGG G
rs1027377 5	ACGTTGGATGATGCCA AGACTTGTGAGAGG	ACGTTGGATGATGTCTTC TGCCAGCATCCG	AGCATCCGTGGAGCT GT
rs433598	ACGTTGGATGTAGCAG GTTCAAAGGAAGGC	ACGTTGGATGCCTGTATT TTCAGTCTCTCAC	tTTTACACCCTCAGT CC
rs1769396 3	ACGTTGGATGGAAACT GTACTAATGCTAGG	ACGTTGGATGAAAAACC CCAGAACCCCAAC	CCTGCCAATTGACAC TCT
rs4420638	ACGTTGGATGATTGAA CCCTCAGCCTAGCA	ACGTTGGATGAAAAACC TCAGCCCCTCATC	cataTCGGGTAGACCAC AC
rs1292231 7	ACGTTGGATGCAGGTA ACTGATAGGAACTC	ACGTTGGATGGCTCACA TTGCCACAATTTG	GCCACAATTTGGAGA AATC
rs1720305 5	ACGTTGGATGTTCTCCC ATGATTCCTCCTG	ACGTTGGATGACTTCCCT CAGTTCCTTTGG	cctgGTCCATGCCTCTG TCC
rs1106476 8	ACGTTGGATGCTTTTTT ATTATGCAAAGGAG	ACGTTGGATGGAAGAGC AACAAGTCCTTAG	agGCAAAGGAGAAAG TCTCA
rs7561528	ACGTTGGATGACCATT TAGGCCATAGTTTC	ACGTTGGATGTTCAGGA AAGAAGACTCTAC	ACTCTACAACAAACT TCACTG
rs1759452 6	ACGTTGGATGAGTTGG GAGTAGCATTCTGG	ACGTTGGATGCTCTGCC ATGTAAGTGTCTC	cctgTCATGTTAGTGCC TTCT
rs472926	ACGTTGGATGATATGT TCTAGGTCTCTAGG	ACGTTGGATGAATCAAC GCTGGCTGAACAC	GTTCTAGGTCTCTAG GAAACTC
rs1298970 1	ACGTTGGATGGCATTCT TTGCTAAAAAATAG	ACGTTGGATGGCCCACA TCGATGACTATTC	TTCCGTATTCTGGAA ATAAAGA
rs1635	ACGTTGGATGCCGAGT TGGAATCTGAACTG	ACGTTGGATGTCCCTCA GCTAGATTCTGAC	cctcgTCTTCATCCTCA ACTGGG
rs1751283 6	ACGTTGGATGGAGAGT TCTTTT TAGGAAACC	ACGTTGGATGGGCAATT GAAAATCTTGGG	gggCTTTT TAGGAAAC CGATGTA
rs1031381	ACGTTGGATGCTTGGG AGACTGTATTGGTG	ACGTTGGATGAGTCTTC CTTTCCAGTTCCC	ggATGAGTAATAATG GCATGATC
rs7341475	ACGTTGGATGGGTTGA TACTATCCCTTTCC	ACGTTGGATGTAGAATT TCTGCTCTGGCAC	tcgGGCACTTTCTAGC CATGAAAT
rs3826656	ACGTTGGATGTCAAAT GAGGATGCAGCTAC	ACGTTGGATGCTTGCCA CCATACCTTTGTC	CTAGATAACTCTTCA TTCATCCTTA
rs1119158 0	ACGTTGGATGCTGTTTT CCTTATGGGCTTG	ACGTTGGATGTTTGCCCT CTCAAAAAGCAC	gggtcTGGGCTTGATA ATTACACA

Маркер	Последовательность прямого праймера	Последовательность обратного праймера	Последовательность дополнительного праймера
rs1261117	ACGTTGGATGTCACAG TTCAGTTTATCTC	ACGTTGGATGAAGCAGT TCACTGGTCATCC	ggacCTGGTCATCCAG GTTATGAAA
rs4765905	ACGTTGGATGAGTAGA GAGGTTAAAAAGGG	ACGTTGGATGCCTCAGT AAAGGTGCAGATG	cccctATTGCATTTTAG CAATCTTCT
rs1048920 2	ACGTTGGATGACTGGT GTGCCTCCAACCTG	ACGTTGGATGCTCTCAA TAACTGTCAGTTC	TCTGCTGTAATAGAT ATCCTTACTCT
rs1689751 5	ACGTTGGATGAAGTGT TGCCTACGGCACTG	ACGTTGGATGGCCAGCA CATCTAAAGACTC	cccctGCACTGGTGACA TTCACACAC
rs1466662	ACGTTGGATGGAAGAC ATGAGATATATCAG	ACGTTGGATGCCTTGAG TGAATAACAGGTG	gaAAAAAATTCTAGTT CATTTTATCGC
rs1688724 4	ACGTTGGATGCATCAA GATTAGAGAAAGCA	ACGTTGGATGGTGGCCT ACTTCTTTAAATC	cGTACTTTAGTTTTTT ATATCACCTCTT
rs1532278	ACGTTGGATGCAAGAT CTCACTCCCTGATG	ACGTTGGATGCTGTGTC AGCTGATGCTGAG	cagaAAATGAACCTTC CCTGCTTCTTAA
rs7004633	ACGTTGGATGGTTACA TTCTAGGAACTAAGC	ACGTTGGATGCTGTGAA ACTGCTTCGCTTG	gggcCTGCTTCGCTTGT TTTGGATGTAT

Таблица 4 - Подготовка смеси пролонгирующих праймеров (общий объем 500 мкл)

SNP	Масса	Молярная масса	Объем (мкл)
rs138880	4426,9	7	8,75
rs6859	4747,1	7	8,75
rs561655	4823,1	7	8,75
rs12125971	4854,2	7	8,75
rs12140439	4972,2	7	8,75
rs10273775	5226,4	7	8,75
rs433598	5360,5	7	8,75
rs17693963	5394,5	7	8,75
rs4420638	5781,8	9,33	11,66
rs12922317	5820,8	9,33	11,66
rs17203055	5995,9	9,33	11,66
rs11064768	6208,1	9,33	11,66
rs7561528	6318,1	9,33	11,66
rs17594526	6354,1	9,33	11,66
rs472926	6725,4	9,33	11,66
rs12989701	6757,4	9,33	11,66
rs1635	6926,5	11,66	14,58
rs17512836	7118,6	11,66	14,58
rs1031381	7151,7	11,66	14,58
rs7341475	7327,8	11,66	14,58
rs3826656	7525,9	11,66	14,58
rs11191580	7697,0	11,66	14,58
rs1261117	7706,0	11,66	14,58
rs4765905	7822,1	14	17,50
rs10489202	7886,1	14	17,50
rs16897515	8140,3	14	17,50
rs1466662	8256,4	14	17,50
rs16887244	8460,5	14	17,50
rs1532278	8491,5	14	17,50
rs7004633	8623,6	14	17,50

Таблица 5 - Показатели гетерозиготности и уровень значимости соответствия распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга в исследованных группах

SNP	Ген	Показатель	ШЗ (русские)	К_ШЗ (русские)	ШЗ (казахи)	К_ШЗ (казахи)
rs1502844	<i>SLCO6A</i> / <i>LINC00492</i>	Ho	0,4923	0,4421	0,4608	0,4316
		He	0,4813	0,4674	0,4942	0,4906
		p	0,6541	0,1599	0,4949	0,0971
rs9960767	<i>TCF4</i>	Ho	0,0540	0,0788	0,0686	0,0526
		He	0,0525	0,0757	0,0663	0,0512
		p	0,5843	0,2876	0,7197	0,7095
rs2312147	<i>VRK2</i>	Ho	0,4884	0,4464	0,3824	0,4787
		He	0,4836	0,4819	0,3546	0,4491
		p	0,8474	0,0566	0,4297	0,3653
rs3131296	<i>NOTCH4</i>	Ho	0,1697	0,1914	0,1275	0,1579
		He	0,1680	0,1989	0,1193	0,1629
		p	0,8413	0,3248	0,4918	0,6697
rs1572299	<i>LOC105376249</i> / <i>LOC105376248</i>	Ho	0,4730	0,4926	0,3627	0,2947
		He	0,4869	0,4919	0,3439	0,2870
		p	0,5740	0,9696	0,5791	0,7115
rs17594526	<i>TCF4</i>	Ho	0,0206	0,0299	0,0098	0,0158
		He	0,0204	0,0295	0,0098	0,0157
		p	0,8376	0,6945	0,9603	0,9127
rs1344706	<i>ZNF804A</i>	Ho	0,4304	0,4428	0,5000	0,4684
		He	0,4620	0,4554	0,5000	0,5000
		p	0,1784	0,4727	0,9992	0,3842
rs16977195	<i>AGBL1</i>	Ho	0,1186	0,1142	0,1373	0,0842
		He	0,1250	0,1233	0,1446	0,0902
		p	0,3071	0,0558	0,6098	0,3564
rs7341475	<i>RELN</i>	Ho	0,2828	0,2689	0,1569	0,2011
		He	0,3049	0,2684	0,1769	0,1892
		p	0,1526	0,9608	0,2536	0,3908
rs8020441	<i>ZFP64P1</i>	Ho	0,2990	0,3205	0,4510	0,4421
		He	0,3055	0,3221	0,3599	0,3927
		p	0,6741	0,8939	0,0106	0,0832

SNP	Ген	Показатель	ШЗ (русские)	К_ШЗ (русские)	ШЗ (казахи)	К_ШЗ (казахи)
rs2247572	KCNB2	Ho	0,2596	0,2808	0,3431	0,4709
		He	0,2591	0,3015	0,3750	0,4353
		p	0,9685	0,0748	0,3908	0,2605
rs2616984	CSMD1	Ho	0,3850	0,3997	0,2745	0,1842
		He	0,4249	0,3993	0,2509	0,2007
		p	0,0649	0,9800	0,3411	0,2573
rs2252521	CPVL	Ho	0,4165	0,3561	0,4608	0,5238
		He	0,3965	0,3605	0,4788	0,4798
		p	0,3205	0,7500	0,7038	0,2072
rs12807809	LOC107984405 / NRGN	Ho	0,2416	0,3027	0,4118	0,3368
		He	0,2644	0,2984	0,4070	0,3878
		p	0,0890	0,7088	0,9051	0,0700
rs2229741	NRIP1	Ho	0,4679	0,4896	0,4608	0,3968
		He	0,4999	0,4991	0,4192	0,4622
		p	0,2061	0,6204	0,3166	0,0520
rs10273775	CNTNAP2	Ho	0,4715	0,4618	0,4889	0,4317
		He	0,4896	0,4973	0,4753	0,4684
		p	0,4990	0,0677	0,7864	0,2890
rs1031381	NCAPD3	Ho	0,4595	0,4738	0,5495	0,4603
		He	0,4669	0,4823	0,4970	0,4986
		p	0,7688	0,6515	0,3145	0,2912
rs10489202	MPC2	Ho	0,3565	0,3799	0,4066	0,3053
		He	0,3320	0,3658	0,3491	0,3444
		p	0,1695	0,3216	0,1158	0,1175
rs11064768	CCDC60	Ho	0,1705	0,1091	0,0440	0,0952
		He	0,1702	0,1032	0,0430	0,1002
		p	0,9734	0,1355	0,8303	0,4943
rs11191580	NT5C2	Ho	0,1724	0,1525	0,2021	0,2053
		He	0,1900	0,1534	0,1984	0,2088
		p	0,0837	0,8749	0,8574	0,8156
rs12125971	LOC105378888 / PRMT6	Ho	0,1127	0,1420	0,1111	0,1277
		He	0,1166	0,1522	0,1049	0,1378
		p	0,5402	0,0844	0,5768	0,3110
rs12140439	LINC01741 / SEC16B	Ho	0,3902	0,4200	0,4022	0,3211
		He	0,4305	0,4256	0,3582	0,3231
		p	0,0814	0,7333	0,2386	0,9289

SNP	Ген	Показатель	ШЗ (русские)	К_ШЗ (русские)	ШЗ (казахи)	К_ШЗ (казахи)
rs12922317	SNX29	Ho	0,4352	0,4341	0,4130	0,4526
		He	0,4747	0,4604	0,4714	0,4858
		p	0,1204	0,1404	0,2350	0,3464
rs12989701	LOC105373605	Ho	0,2341	0,2231	0,0989	0,1158
		He	0,2410	0,2142	0,0940	0,1183
		p	0,5920	0,2877	0,6197	0,7666
rs138880	BRD1	Ho	0,3266	0,3378	0,1630	0,3069
		He	0,3571	0,3329	0,2022	0,3084
		p	0,1125	0,7026	0,0632	0,9463
rs1466662	DCHS2	Ho	0,5230	0,4446	0,4457	0,5316
		He	0,4841	0,4702	0,4971	0,4849
		p	0,1343	0,1591	0,3208	0,1847
rs1532278	CLU	Ho	0,4415	0,4354	0,5055	0,5026
		He	0,4760	0,4682	0,4734	0,4592
		p	0,1809	0,0710	0,5174	0,1932
rs1635	NKAPL	Ho	0,0980	0,1257	0,2065	0,1958
		He	0,1086	0,1282	0,2504	0,1934
		p	0,0679	0,6155	0,0927	0,8665
rs16887244	LSM1	Ho	0,2874	0,3649	0,2921	0,3016
		He	0,3193	0,3674	0,3358	0,3486
		p	0,0650	0,8598	0,2198	0,0637
rs16897515	POM121L2	Ho	0,1623	0,1991	0,1413	0,1316
		He	0,1683	0,2028	0,1677	0,1320
		p	0,5091	0,6364	0,1310	0,9642
rs17203055	ARHGAP31	Ho	0,1695	0,1769	0,0538	0,1211
		He	0,1878	0,1855	0,0523	0,1229
		p	0,0701	0,2321	0,7899	0,8339

SNP	Ген	Показатель	ШЗ (русские)	К_ШЗ (русские)	ШЗ (казахи)	К_ШЗ (казахи)
rs17512836	TCF4	Ho	0,0551	0,0512	0,0319	0,0579
		He	0,0644	0,0527	0,0518	0,0661
		p	0,0069	0,4512	0,0002	0,0877
rs17693963	GPR89P / TRV-AAC1-5	Ho	0,1562	0,1446	0,0444	0,0957
		He	0,1540	0,1547	0,0435	0,1007
		p	0,8009	0,0948	0,8293	0,4979
rs3826656	CD33	Ho	0,3786	0,4260	0,5275	0,4815
		He	0,3971	0,4047	0,4864	0,4999
		p	0,3877	0,1742	0,4207	0,6117
rs433598	ACSM1	Ho	0,4798	0,4547	0,3956	0,4233
		He	0,4795	0,4712	0,4082	0,4170
		p	0,9928	0,3683	0,7691	0,8362
rs4420638	APOC1	Ho	0,2770	0,2568	0,1630	0,2169
		He	0,2511	0,2586	0,1498	0,2016
		p	0,0565	0,8591	0,3946	0,2969
rs472926	CDON	Ho	0,3035	0,2934	0,3871	0,3915
		He	0,3033	0,2928	0,3612	0,3628
		p	0,9933	0,9580	0,4893	0,2764
rs4765905	CACNA1C	Ho	0,4444	0,4345	0,2935	0,2447
		He	0,4622	0,4422	0,3081	0,2460
		p	0,4768	0,6527	0,6496	0,9422
rs561655	PICALM / RNU6-560P	Ho	0,4409	0,4602	0,5275	0,4632
		He	0,4422	0,4516	0,4864	0,4906
		p	0,9577	0,6234	0,4207	0,4401
rs6859	NECTIN2	Ho	0,4464	0,4626	0,3846	0,5238
		He	0,4954	0,4981	0,4034	0,4678
		p	0,0659	0,0652	0,6570	0,0994
rs7004633	LOC105375630	Ho	0,3121	0,3429	0,3723	0,3298
		He	0,3051	0,3254	0,3641	0,3225
		p	0,6696	0,1658	0,8271	0,7582
rs7561528	LOC105373605	Ho	0,3833	0,4111	0,2418	0,1842
		He	0,4232	0,3968	0,2449	0,1925
		p	0,0790	0,3510	0,9027	0,5525

SNP	Ген	Показатель	ШЗ (русские)	К_ШЗ (русские)	ШЗ (казахи)	К_ШЗ (казахи)
средние		Но	0,4617	0,3161	0,2976	0,2990
		Не	0,4774	0,3222	0,2947	0,3023

Примечание - ШЗ - пациенты с шизофренией, К_ШЗ - группа контроля для ШЗ, Не—ожидаемая гетерозиготность, Но - наблюдаемая гетерозиготность, р - уровень значимости, полученный при оценке соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия ($p < 0.05$).

Таблица 6 - Распределение частот аллелей и генотипов маркеров в группах больных шизофренией и контроле.

rs ген	Генотип	Выборка русских			Выборка казахов		
	ПА	ШЗ, %	К, %	χ^2 (p)	ШЗ, %	К, %	χ^2 (p)
rs1502844 <i>SLCO6A</i> / <i>LINC00492</i>	CC	15,72	15,13	3,401 (0,183)	21,57	21,58	0,292 (0,864)
	CT	49,23	44,21		46,08	43,16	
	TT	35,05	40,65		32,35	35,26	
	T	59,66	62,76	1,866 (0,172)	55,39	56,84	0,062 (0,8031)
rs9960767 <i>TCF4</i>	AA	94,60	92,12	-	93,14	94,74	-
	AC	5,40	7,88		6,86	5,26	
	CC	0,00	0,00		0,00	0,00	
	A	97,30	96,06	1,895 (0,1686)	96,57	97,37	0,084 (0,7718)
rs2312147 <i>VRK2</i>	CC	34,63	37,20	1,751 (0,417)	57,84	42,02	8,048 (0,018)
	CT	48,84	44,64		38,24	47,87	
	TT	16,54	18,15		3,92	10,11	
	C	59,04	59,52	0,029 (0,8645)	76,96	65,96	7,087 (0,0078)
rs3131296 <i>NOTCH4</i>	CC	82,26	79,23	2,305 (0,316)	87,25	83,16	1,623 (0,444)
	CT	16,97	19,14		12,75	15,79	
	TT	0,77	1,63		0,00	1,05	
	C	90,75	88,80	1,790 (0,1809)	93,63	91,05	0,867 (0,3519)
rs1572299 <i>LOC105376249</i> / <i>LOC105376248</i>	CC	18,25	18,99	0,814 (0,665)	3,92	2,63	1,990 (0,37)
	CT	47,30	49,26		36,27	29,47	
	TT	34,45	31,75		59,80	67,89	
	T	58,10	56,38	0,526 (0,4683)	77,94	82,63	1,605 (0,2053)
rs17594526 <i>TCF4</i>	CC	97,94	97,01	-	99,02	98,42	-
	CT	2,06	2,99		0,98	1,58	
	TT	0,00	0,00		0,00	0,00	
	C	98,97	98,50	0,507 (0,4765)	99,51	99,21	0,012 (0,9139)
rs1344706 <i>ZNF804A</i>	AA	42,27	42,79	0,666 (0,717)	24,51	26,84	0,294 (0,863)
	AC	43,04	44,28		50,00	46,84	
	CC	14,69	12,93		25,49	26,32	
	A	63,79	64,93	0,234 (0,6287)	49,51	50,26	0,008 (0,9308)
rs16977195 <i>AGBL1</i>	AA	87,37	87,69	0,082 (0,96)	85,29	91,05	2,265 (0,322)
	AG	11,86	11,42		13,73	8,42	
	GG	0,77	0,89		0,98	0,53	
	A	93,30	93,40	0 (0,998)	92,16	95,26	1,804 (0,1793)

rs ген	Генотип	Выборка русских			Выборка казахов		
	ПА	ШЗ, %	К, %	χ^2 (p)	ШЗ, %	К, %	χ^2 (p)
rs7341475 <i>RELN</i>	AA	4,63	2,53	3,907 (0,142)	1,96	0,53	2,088 (0,352)
	AG	28,28	26,89		15,69	20,11	
	GG	67,10	70,58		82,35	79,37	
	G	81,23	84,03	2,531 (0,1116)	90,20	89,42	0,023 (0,8794)
rs8020441 <i>ZFP64P1</i>	TT	66,24	63,80	0,641 (0,726)	53,92	51,05	2,851 (0,24)
	GT	29,90	32,05		45,10	44,21	
	GG	3,87	4,15		0,98	4,74	
	G	18,81	20,18	0,496 (0,4811)	23,53	26,84	0,599 (0,4388)
rs2247572 <i>KCNB2</i>	CC	71,72	67,46	4,140 (0,126)	57,84	44,44	4,989 (0,083)
	CT	25,96	28,08		34,31	47,09	
	TT	2,31	4,46		7,84	8,47	
	C	84,70	81,50	3,312 (0,0688)	75,00	67,99	2,8 (0,0943)
rs2616984 <i>CSMD1</i>	AA	50,13	52,45	4,332 (0,115)	71,57	79,47	3,539 (0,17)
	AG	38,50	39,97		27,45	18,42	
	GG	11,37	7,58		0,98	2,11	
	A	69,38	72,44	2,098 (0,1475)	85,29	88,68	1,102 (0,2938)
rs2252521 <i>CPVL</i>	CC	51,93	58,61	4,503 (0,105)	37,25	33,86	1,122 (0,571)
	CT	41,65	35,61		46,08	52,38	
	TT	6,43	5,79		16,67	13,76	
	T	27,25	23,59	3,336 (0,0678)	39,71	39,95	0,001 (0,9745)
rs12807809 <i>LOC107984405</i> / <i>NRGN</i>	CC	3,60	3,12	4,586 (0,101)	7,84	9,47	1,641 (0,44)
	CT	24,16	30,27		41,18	33,68	
	TT	72,24	66,62		50,98	56,84	
	C	15,68	18,25	2,097 (0,1476)	28,43	26,32	0,203 (0,6530)
rs2229741 <i>NRIP1</i>	CC	27,25	27,60	0,897 (0,639)	6,86	16,40	5,408 (0,067)
	CT	46,79	48,96		46,08	39,68	
	TT	25,96	23,44		47,06	43,92	
	T	49,36	47,92	0,351 (0,5535)	70,10	63,76	2,1 (0,1473)
rs10273775 <i>CNTNAP2</i>	GG	33,63	30,58	2,326 (0,312)	36,67	40,98	0,799 (0,671)
	GA	47,15	46,18		48,89	43,17	
	AA	19,22	23,24		14,44	15,85	
	G	57,21	53,67	2,089 (0,1483)	61,11	62,57	0,056 (0,8134)
rs1031381 <i>NCAPD3</i>	CC	39,88	35,72	2,226 (0,329)	26,37	29,63	2,099 (0,350)
	CT	45,95	47,38		54,95	46,03	
	TT	14,16	16,89		18,68	24,34	
	C	62,86	59,42	2,124 (0,14)	53,85	52,65	0,03 (0,86)

rs ген	Генотип	Выборка русских			Выборка казахов		
	ПА	ШЗ, %	К, %	χ^2 (p)	ШЗ, %	К, %	χ^2 (p)
rs10489202 <i>MPC2</i>	GG	61,16	56,91	2,913 (0,233)	57,14	62,63	4,660 (0,097)
	GT	35,65	37,99		40,66	30,53	
	TT	3,19	5,11		2,20	6,84	
	G	78,99	75,90	2,268 (0,1321)	77,47	77,89	0 (0,996)
rs11064768 <i>CCDC60</i>	AA	82,08	89,09	13,704 (0,001)	95,60	89,95	2,752 (0,253)
	AG	17,05	10,91		4,40	9,52	
	GG	0,87	0,00		0,00	0,53	
	A	90,61	94,54	10,546 (0,0012)	97,80	94,71	2,161 (0,1416)
rs11191580 <i>NT5C2</i>	TT	80,75	84,01	3,965 (0,138)	78,72	77,89	0,127 (0,938)
	CT	17,24	15,25		20,21	20,53	
	CC	2,01	0,75		1,06	1,58	
	T	89,37	91,63	2,553 (0,1101)	88,83	88,16	0,009 (0,9235)
rs12125971 <i>LOC105378888</i> / <i>PRMT6</i>	CC	88,15	84,60	2,699 (0,259)	88,89	86,17	1,145 (0,564)
	CT	11,27	14,20		11,11	12,77	
	TT	0,58	1,20		0,00	1,06	
	C	93,79	91,70	2,531 (0,1116)	94,44	92,55	0,419 (0,5174)
rs12140439 <i>LINC01741</i> / <i>SEC16B</i>	CC	49,13	48,28	1,524 (0,467)	56,52	63,68	1,835 (0,399)
	CA	39,02	42,00		40,22	32,11	
	AA	11,85	9,72		3,26	4,21	
	C	68,64	69,28	0,06 (0,8061)	76,63	79,74	0,541 (0,4621)
rs12922317 <i>SNX29</i>	GG	17,00	14,22	1,624 (0,444)	41,30	35,79	0,804 (0,669)
	GA	43,52	43,41		41,30	45,26	
	AA	39,48	42,37		17,39	18,95	
	A	61,24	64,07	1,455 (0,2278)	38,04	41,58	0,505 (0,4773)
rs12989701 <i>LOC105373605</i>	CC	74,28	76,65	2,754 (0,252)	90,11	87,89	0,672 (0,715)
	CA	23,41	22,31		9,89	11,58	
	AA	2,31	1,05		0,00	0,53	
	C	85,98	87,80	1,189 (0,2756)	95,05	93,68	0,207 (0,6491)
rs138880 <i>BRD1</i>	CC	6,94	4,20	3,49 (0,175)	3,26	3,70	6,892 (0,032)
	CA	32,66	33,78		16,30	30,69	
	AA	60,40	62,01		80,43	65,61	
	C	23,27	21,10	1,132 (0,2873)	11,41	19,05	4,685 (0,0304)
rs1466662 <i>DCHS2</i>	TT	32,76	39,97	6,213 (0,045)	23,91	14,74	3,859 (0,145)
	TA	52,30	44,46		44,57	53,16	
	AA	14,94	15,57		31,52	32,11	
	T	58,91	62,20	1,950 (0,1625)	46,20	41,32	1,014 (0,3139)

rs ген	Генотип	Выборка русских			Выборка казахов		
	ПА	ШЗ, %	К, %	χ^2 (p)	ШЗ, %	К, %	χ^2 (p)
rs1532278 <i>CLU</i>	CC	38,89	40,84	0,487 (0,784)	36,26	39,15	0,5 (0,779)
	CT	44,15	43,54		50,55	50,26	
	TT	16,96	15,62		13,19	10,58	
	C	60,96	62,61	0,453 (0,5007)	61,54	64,29	0,29 (0,5903)
rs1635 <i>NKAPL</i>	GG	89,34	86,83	1,912 (0,384)	75,00	79,37	3,323 (0,190)
	GT	9,80	12,57		20,65	19,58	
	TT	0,86	0,60		4,35	1,06	
	G	94,24	93,11	0,771 (0,3799)	85,33	89,15	1,364 (0,2429)
rs16887244 <i>LSM1</i>	GG	5,57	6,01	6,575 (0,037)	6,74	7,41	0,08 (0,961)
	GA	28,74	36,49		29,21	30,16	
	AA	65,69	57,51		64,04	62,43	
	A	80,06	75,75	4,515 (0,0336)	78,65	77,51	0,037 (0,8476)
rs16897515 <i>POM121L2</i>	AA	1,16	1,50	2,296 (0,317)	2,17	0,53	1,675 (0,433)
	CA	16,23	19,91		14,13	13,16	
	CC	82,61	78,59		83,70	86,32	
	C	90,72	88,55	2,032 (0,154)	90,76	92,89	0,516 (0,4725)
rs17203055 <i>ARHGAP31</i>	AA	81,03	80,81	0,431 (0,806)	94,62	87,37	3,713 (0,156)
	AG	16,95	17,69		5,38	12,11	
	GG	2,01	1,50		0,00	0,53	
	A	89,51	89,66	0,001 (0,9808)	97,31	93,42	3,031 (0,0817)
rs17512836 <i>TCF4</i>	TT	93,91	94,73	1,487 (0,476)	95,74	93,68	1,147 (0,563)
	CT	5,51	5,12		3,19	5,79	
	CC	0,58	0,15		1,06	0,53	
	T	96,67	97,29	0,420 (0,5169)	97,34	96,58	0,054 (0,8158)
rs17693963 <i>GPR89P / TRV-AAC1-5</i>	CC	0,60	1,22	1,040 (0,595)	0,00	0,53	2,715 (0,257)
	CA	15,62	14,46		4,44	9,57	
	AA	83,78	84,32		95,56	89,89	
	A	91,59	91,55	0,003 (0,9553)	97,78	94,68	2,127 (0,1448)
rs3826656 <i>CD33</i>	GG	8,38	6,88	2,412 (0,299)	15,38	26,46	4,491 (0,106)
	GA	37,86	42,60		52,75	48,15	
	AA	53,76	50,52		31,87	25,40	
	G	27,31	28,18	0,129 (0,7193)	41,76	50,53	3,445 (0,0634)
rs433598 <i>ACSM1</i>	TT	15,90	15,26	0,958 (0,619)	51,65	49,21	0,194 (0,907)
	TC	47,98	45,47		39,56	42,33	
	CC	36,13	39,27		8,79	8,47	
	T	39,88	37,99	0,610	71,43	70,37	0,025

rs ген	Генотип	Выборка русских			Выборка казахов		
	ПА	ШЗ, %	К, %	χ^2 (p)	ШЗ, %	К, %	χ^2 (p)
				(0,4349)			(0,8740)
rs4420638 <i>APOC1</i>	AA	71,43	71,90	3,198 (0,202)	83,70	77,78	1,66 (0,436)
	GA	27,70	25,68		16,30	21,69	
	GG	0,87	2,42		0,00	0,53	
	G	14,72	15,26	0,063 (0,8015)	8,15	11,38	1,063 (0,3025)
rs472926 <i>CDON</i>	AA	66,18	67,51	0,212 (0,900)	56,99	56,61	0,005 (0,997)
	AG	30,35	29,34		38,71	39,15	
	GG	3,47	3,14		4,30	4,23	
	A	81,36	82,19	0,158 (0,6907)	76,34	76,19	0,004 (0,9482)
rs4765905 <i>CACNA1C</i>	CC	14,04	11,28	2,167 (0,338)	4,35	2,13	2,068 (0,356)
	CG	44,44	43,45		29,35	24,47	
	GG	41,52	45,27		66,30	73,40	
	G	63,74	67,00	1,976 (0,1598)	80,98	85,64	1,674 (0,1958)
rs561655 <i>PICALM / RNU6-560P</i>	GG	10,95	11,43	0,535 (0,765)	15,38	20,00	1,295 (0,523)
	GA	44,09	46,02		52,75	46,32	
	AA	44,96	42,56		31,87	33,68	
	A	67,00	65,56	0,359 (0,5488)	58,24	56,84	0,050 (0,8237)
rs6859 <i>NECTIN2</i>	AA	22,90	23,80	0,68 (0,712)	8,79	11,11	6,683 (0,035)
	AG	44,64	46,26		38,46	52,38	
	GG	32,46	29,94		52,75	36,51	
	G	54,78	53,07	0,471 (0,4927)	71,98	62,70	4,292 (0,0383)
rs7004633 <i>LOC105375630</i>	AA	65,61	62,41 %	1,025 (0,599)	57,45%	63,30 %	1,055 (0,59)
	GA	31,21	34,29 %		37,23%	32,98 %	
	GG	3,18	3,31 %		5,32%	3,72%	
	A	81,21	79,55 %	0,691 (0,4058)	76,06%	79,79 %	0,822 (0,3646)
rs7561528 <i>LOC105373605</i>	AA	11,24	6,73	6,2 (0,045)	2,20	1,58	1,458 (0,482)
	GA	38,33	41,11		24,18	18,42	
	GG	50,43	52,17		73,63	80,00	
	A	30,40	27,28	2,045 (0,1528)	14,29	10,79	1,119 (0,2901)

Примечание - ПА - предковый аллель. ШЗ - пациенты с шизофренией, К - группа контроля. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия ($p < 0.05$) полученные при сравнении частот аллелей и генотипов группы больных ШЗ и контрольной группы внутри популяционной выборки.

Таблица 7 - Показатели гетерозиготности и уровень значимости соответствия распределения частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга в исследованных группах больных болезнью Альцгеймера и контроле

SNP (Ген)	Ген	Показатель	БА (русские)	К_БА (русские)
rs1502844	<i>SLCO6A / LINC00492</i>	Ho	0,4684	0,4749
		He	0,4767	0,4540
		p	0,8104	0,3685
rs9960767	<i>TCF4</i>	Ho	0,0684	0,0950
		He	0,0661	0,1000
		p	0,6254	0,3317
rs2312147	<i>VRK2</i>	Ho	0,4474	0,4433
		He	0,4849	0,4895
		p	0,2858	0,0661
rs3131296	<i>NOTCH4</i>	Ho	0,1947	0,1931
		He	0,2168	0,2077
		p	0,1611	0,1715
rs1572299	<i>LOC105376249 / LOC105376248</i>	Ho	0,4789	0,4987
		He	0,4989	0,4933
		p	0,5818	0,8306
rs17594526	<i>TCF4</i>	Ho	0,0216	0,0421
		He	0,0214	0,0412
		p	0,8818	0,6751
rs1344706	<i>ZNF804A</i>	Ho	0,4421	0,4409
		He	0,4707	0,4694
		p	0,4025	0,2406
rs16977195	<i>AGBL1</i>	Ho	0,1211	0,1508
		He	0,1320	0,1484
		p	0,2526	0,7492
rs7341475	<i>RELN</i>	Ho	0,3053	0,3158
		He	0,2870	0,3039
		p	0,3814	0,4443
rs8020441	<i>ZFP64P1</i>	Ho	0,3526	0,3166
		He	0,3414	0,3361
		p	0,6510	0,2595
rs2247572	<i>KCNB2</i>	Ho	0,2579	0,2474
		He	0,2836	0,2476
		p	0,2117	0,9869
rs2616984	<i>CSMD1</i>	Ho	0,4074	0,4184
		He	0,4427	0,4189
		p	0,2735	0,9806

SNP (Ген)	Ген	Показатель	БА (русские)	К_БА (русские)
rs2252521	<i>CPVL</i>	Ho	0,3789	0,3113
		He	0,3670	0,3450
		p	0,6531	0,0574
rs12807809	<i>LOC107984405</i> / <i>NRGN</i>	Ho	0,3053	0,2895
		He	0,2731	0,3200
		p	0,1042	0,0629
rs2229741	<i>NRIP1</i>	Ho	0,4368	0,4775
		He	0,4884	0,4929
		p	0,1460	0,5435
rs10273775	<i>CNTNAP2</i>	Ho	0,4693	0,4562
		He	0,4869	0,4966
		p	0,6286	0,1143
rs1031381	<i>NCAPD3</i>	Ho	0,4560	0,4855
		He	0,4793	0,4895
		p	0,5121	0,8742
rs10489202	<i>MPC2</i>	Ho	0,3516	0,3140
		He	0,3367	0,3028
		p	0,5502	0,4732
rs11064768	<i>CCDC60</i>	Ho	0,1538	0,1398
		He	0,1512	0,1301
		p	0,8169	0,1433
rs11191580	<i>NT5C2</i>	Ho	0,1768	0,1662
		He	0,1702	0,1655
		p	0,6023	0,9305
rs12125971	<i>LOC105378888</i> / <i>PRMT6</i>	Ho	0,1319	0,1447
		He	0,1512	0,1432
		p	0,0839	0,8353
rs12140439	<i>LINC01741 / SEC16B</i>	Ho	0,4341	0,4184
		He	0,4151	0,4231
		p	0,5375	0,8284
rs12922317	<i>SNX29</i>	Ho	0,4780	0,4737
		He	0,4836	0,4468
		p	0,8772	0,2401
rs12989701	<i>LOC105373605</i>	Ho	0,2044	0,2586
		He	0,1835	0,2406
		p	0,1256	0,1451
rs138880	<i>BRD1</i>	Ho	0,3022	0,3368
		He	0,3336	0,3473
		p	0,2044	0,5572
rs1466662	<i>DCHS2</i>	Ho	0,4670	0,4274
		He	0,4576	0,4724
		p	0,7809	0,0638

SNP (Ген)	Ген	Показатель	БА (русские)	К_БА (русские)
rs1532278	<i>CLU</i>	Ho	0,5275	0,4921
		He	0,4940	0,4661
		p	0,3601	0,2760
rs1635	<i>NKAPL</i>	Ho	0,1381	0,1161
		He	0,1286	0,1186
		p	0,3183	0,6775
rs16887244	<i>LSM1</i>	Ho	0,3039	0,3272
		He	0,3534	0,3361
		p	0,0592	0,6057
rs16897515	<i>POM121L2</i>	Ho	0,1484	0,2084
		He	0,1649	0,2073
		p	0,1762	0,9112
rs17203055	<i>ARHGAP31</i>	Ho	0,2143	0,1953
		He	0,1913	0,1846
		p	0,1055	0,2626
rs17512836	<i>TCF4</i>	Ho	0,0168	0,0449
		He	0,0166	0,0438
		p	0,9100	0,6551
rs17693963	<i>GPR89P / TRV-AAC1-5</i>	Ho	0,1111	0,1217
		He	0,1148	0,1189
		p	0,6703	0,6505
rs3826656	<i>CD33</i>	Ho	0,3757	0,3747
		He	0,3680	0,3649
		p	0,7785	0,6026
rs433598	<i>ACSM1</i>	Ho	0,4560	0,4485
		He	0,4576	0,4456
		p	0,9634	0,8979
rs4420638	<i>APOC1</i>	Ho	0,3000	0,2493
		He	0,2994	0,2676
		p	0,9801	0,1841
rs472926	<i>CDON</i>	Ho	0,2912	0,2691
		He	0,2641	0,2665
		p	0,1669	0,8476
rs4765905	<i>CACNA1C</i>	Ho	0,3450	0,4934
		He	0,4343	0,4594
		p	0,0072	0,1496
rs561655	<i>PICALM / RNU6-560P</i>	Ho	0,3242	0,4459
		He	0,4196	0,4563
		p	0,0022	0,6565
rs6859	<i>NECTIN2</i>	Ho	0,4890	0,5172
		He	0,5000	0,4952
		p	0,7672	0,3890

SNP (Ген)	Ген	Показатель	БА (русские)	К_БА (русские)
rs7004633	LOC105375630	Ho	0,3352	0,3151
		He	0,3344	0,3150
		p	0,9761	0,9984
rs7561528	LOC105373605	Ho	0,4396	0,3974
		He	0,4302	0,4168
		p	0,7692	0,3632
rs429358	APOE	Ho	0,3459	0,1895
		He	0,3389	0,2088
		p	0,7784	0,0712
rs7412	APOE	Ho	0,1316	0,1342
		He	0,1410	0,1432
		p	0,3578	0,2206
средние		Ho	0,3092	0,3108
		He	0,3171	0,3146

Примечание - БА – болезнь Альцгеймера, К_БА - группа контроля для БА, Не–ожидаемая гетерозиготность, Но - наблюдаемая гетерозиготность, p - уровень значимости, полученный при оценке соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые отличия ($p < 0.05$).

Таблица 8 - Распределение частот аллелей и генотипов исследованных маркеров в группах больных болезнью Альцгеймера и контроле в русской популяции

rs ген	Генотип	Выборка русских		
	ПА	БА, %	К, %	χ^2 (p)
rs1502844 <i>SLCO6A</i> / <i>LINC00492</i>	CC	15,79	11,08	2,748 (0,253)
	CT	46,84	47,49	
	TT	37,37	41,42	
	T	60,79	65,17	1,917 (0,1662)
rs9960767 <i>TCF4</i>	AA	93,16	89,97	2,181 (0,336)
	AC	6,84	9,50	
	CC	0,00	0,53	
	A	96,58	94,72	1,568 (0,2105)
rs2312147 <i>VRK2</i>	CC	36,32	35,09	0,227 (0,893)
	CT	44,74	44,33	
	TT	18,95	20,58	
	C	58,68	57,26	0,157 (0,6918)
rs3131296 <i>NOTCH4</i>	CC	77,89	78,57	0,156 (0,925)
	CT	19,47	19,31	
	TT	2,63	2,12	
	C	87,63	88,23	0,038 (0,8453)
rs1572299 <i>LOC105376249</i> / <i>LOC105376248</i>	CC	23,68	19,26	1,547 (0,461)
	CT	47,89	49,87	
	TT	28,42	30,87	
	T	52,37	55,80	1,071 (0,3066)
rs17594526 <i>TCF4</i>	CC	97,84	95,79	-
	CT	2,16	4,21	
	TT	0,00	0,00	
	C	98,92	97,89	0,970 (0,3247)
rs1344706 <i>ZNF804A</i>	AA	40,00	40,32	0,007 (0,997)
	AC	44,21	44,09	
	CC	15,79	15,59	
	A	62,11	62,37	0 (0,9839)
rs16977195 <i>AGBL1</i>	AA	86,84	84,39	1,375 (0,503)
	AG	12,11	15,08	
	GG	1,05	0,53	
	A	92,89	91,93	0,208 (0,6487)
rs7341475 <i>RELN</i>	AA	2,11	2,89	0,410 (0,815)
	AG	30,53	31,58	
	GG	67,37	65,53	
	G	82,63	81,32	0,212 (0,6449)

rs ген	Генотип	Выборка русских		
	ПА	БА, %	К, %	χ^2 (p)
rs8020441 <i>ZFP64P1</i>	TT	60,53	62,80	1,044 (0,593)
	GT	35,26	31,66	
	GG	4,21	5,54	
	G	21,84	21,37	0,011 (0,9160)
rs2247572 <i>KCNB2</i>	CC	70,00	73,16	2,231 (0,328)
	CT	25,79	24,74	
	TT	4,21	2,11	
	C	82,89	85,53	1,155 (0,2825)
rs2616984 <i>CSMD1</i>	AA	46,56	49,21	1,963 (0,375)
	AG	40,74	41,84	
	GG	12,70	8,95	
	A	66,93	70,13	1,065 (0,3021)
rs2252521 <i>CPVL</i>	CC	56,84	62,27	2,714 (0,257)
	CT	37,89	31,13	
	TT	5,26	6,60	
	T	24,21	22,16	0,491 (0,4834)
rs12807809 <i>LOC107984405</i> / <i>NRGN</i>	CC	1,05	5,53	6,549 (0,038)
	CT	30,53	28,95	
	TT	68,42	65,53	
	C	16,32	20,00	2,020 (0,1552)
rs2229741 <i>NRIP1</i>	CC	35,79	32,10	0,975 (0,614)
	CT	43,68	47,75	
	TT	20,53	20,16	
	T	42,37	44,03	0,221 (0,6384)
rs10273775 <i>CNTNAP2</i>	GG	34,64	31,30	1,674 (0,433)
	GA	46,93	45,62	
	AA	18,44	23,08	
	G	58,10	54,11	1,406 (0,2357)
rs1031381 <i>NCAPD3</i>	CC	37,36	32,98	1,051 (0,591)
	CT	45,60	48,55	
	TT	17,03	18,47	
	C	60,16	57,26	0,74 (0,3897)
rs10489202 <i>MPC2</i>	GG	60,99	65,70	1,301 (0,522)
	GT	35,16	31,40	
	TT	3,85	2,90	
	G	78,57	81,40	1,078 (0,2992)

rs ген	Генотип	Выборка русских		
	ПА	БА, %	К, %	χ^2 (p)
rs11064768 <i>CCDC60</i>	AA	84,07	86,02	2,304 (0,316)
	AG	15,38	13,98	
	GG	0,55	0,00	
	A	91,76	93,01	0,393 (0,5307)
rs11191580 <i>NT5C2</i>	TT	81,77	82,59	0,189 (0,91)
	CT	17,68	16,62	
	CC	0,55	0,79	
	T	90,61	90,90	0,002 (0,9632)
rs12125971 <i>LOC105378888</i> / <i>PRMT6</i>	CC	85,16	85,00	1,887 (0,389)
	CT	13,19	14,47	
	TT	1,65	0,53	
	C	91,76	92,24	0,026 (0,8729)
rs12140439 <i>LINC01741</i> / <i>SEC16B</i>	CC	48,90	48,68	0,511 (0,774)
	CA	43,41	41,84	
	AA	7,69	9,47	
	C	70,60	69,61	0,074 (0,7854)
rs12922317 <i>SNX29</i>	GG	17,03	10,00	6,669 (0,036)
	GA	47,80	47,37	
	AA	35,16	42,63	
	A	59,07	66,32	5,302 (0,0213)
rs12989701 <i>LOC105373605</i>	CC	79,56	73,09	4,083 (0,13)
	CA	20,44	25,86	
	AA	0,00	1,06	
	C	89,78	86,02	2,7861 (0,0951)
rs138880 <i>BRD1</i>	CC	6,04	5,53	0,685 (0,710)
	CA	30,22	33,68	
	AA	63,74	60,79	
	C	21,15	22,37	0,147 (0,7016)
rs1466662 <i>DCHS2</i>	TT	41,21	40,37	2,306 (0,316)
	TA	46,70	42,74	
	AA	12,09	16,89	
	T	64,56	61,74	0,719 (0,3965)
rs1532278 <i>CLU</i>	CC	29,12	38,42	6,183 (0,045)
	CT	52,75	49,21	
	TT	18,13	12,37	
	C	55,49	63,03	5,536 (0,0186)

rs ген	Генотип	Выборка русских		
	ПА	БА, %	К, %	χ^2 (p)
rs1635 <i>NKAPL</i>	GG	86,19	87,86	1,477 (0,478)
	GT	13,81	11,61	
	TT	0,00	0,53	
	G	93,09	93,67	0,055 (0,8147)
rs16887244 <i>LSM1</i>	GG	7,73	5,01	1,751 (0,417)
	GA	30,39	32,72	
	AA	61,88	62,27	
	A	77,07	78,63	0,262 (0,6087)
rs16897515 <i>POM121L2</i>	AA	1,65	1,32	2,941 (0,23)
	CA	14,84	20,84	
	CC	83,52	77,84	
	C	90,93	88,26	1,551 (0,213)
rs17203055 <i>ARHGAP31</i>	AA	78,57	79,95	1,211 (0,546)
	AG	21,43	19,53	
	GG	0,00	0,53	
	A	89,29	89,71	0,013 (0,9098)
rs17512836 <i>TCF4</i>	TT	98,32	95,51	-
	CT	1,68	4,49	
	CC	0,00	0,00	
	T	99,16	97,76	1,987 (0,1587)
rs17693963 <i>GPR89P / TRV- AAC1-5</i>	CC	0,56	0,26	0,412 (0,814)
	CA	11,11	12,17	
	AA	88,33	87,57	
	A	93,89	93,65	0 (0,983)
rs3826656 <i>CD33</i>	GG	5,52	5,28	0,017 (0,992)
	GA	37,57	37,47	
	AA	56,91	57,26	
	G	24,31	24,01	0,001 (0,9723)
rs433598 <i>ACSM1</i>	TT	12,64	11,08	0,423 (0,809)
	TC	45,60	44,85	
	CC	41,76	44,06	
	T	35,44	33,51	0,326 (0,5679)
rs4420638 <i>APOC1</i>	AA	66,67	71,62	1,608 (0,447)
	GA	30,00	24,93	
	GG	3,33	3,45	
	G	18,33	15,92	0,858 (0,3543)
rs472926 <i>CDON</i>	AA	69,78	70,71	1,253 (0,535)
	AG	29,12	26,91	
	GG	1,10	2,37	
	A	84,34	84,17	0 (0,9592)

rs ген	Генотип	Выборка русских		
	ПА	БА, %	К, %	χ^2 (p)
rs4765905 <i>CACNA1C</i>	CC	14,62	11,08	10,502 (0,005)
	CG	34,50	49,34	
	GG	50,88	39,58	
	G	68,13	64,25	1,403 (0,2363)
rs561655 <i>PICALM / RNU6-560P</i>	GG	13,74	12,93	7,985 (0,018)
	GA	32,42	44,59	
	AA	53,85	42,48	
	A	70,05	64,78	2,844 (0,0917)
rs6859 <i>NECTIN2</i>	AA	25,27	19,26	2,738 (0,254)
	AG	48,90	51,72	
	GG	25,82	29,02	
	G	50,27	54,88	1,916 (0,1663)
rs7004633 <i>LOC105375630</i>	AA	62,01%	64,66%	0,402 (0,818)
	GA	33,52%	31,51%	
	GG	4,47%	3,84%	
	A	78,77%	80,41%	0,306 (0,58)
rs7561528 <i>LOC105373605</i>	AA	9,34	9,74	0,918 (0,632)
	GA	43,96	39,74	
	GG	46,70	50,53	
	A	31,32	29,61	0,267 (0,6057)
rs429358 <i>APOE</i>	CC	4,32	2,37	19,525 (5.8*10⁻⁵)
	CT	34,59	18,95	
	TT	61,08	78,68	
	C	21,62	11,84	17,864 (2,4*10⁻⁵)
rs7412 <i>APOE</i>	CC	85,79	85,53	0,008 (0,9962)
	CT	13,16	13,42	
	TT	1,05	1,05	
	C	92,37	92,24	0,002 (0,9687)

Примечание - ПА - предковый аллель. БА – пациенты с болезнью Альцгеймера, К - группа контроля. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия ($p < 0.05$) полученные при сравнении частот аллелей и генотипов группы больных ШЗ и контрольной группы внутри популяционной выборки.

Таблица 9 - Частоты генотипов и предкового аллеля (%) 28 SNP в шестнадцати изученных популяциях Северной Евразии

rs ген	Генотип	Европ часть РФ		Средняя Азия				Сибирь							Дальний Восток		
	ПА	RUS	UDM	UZ	KAZ	KGN	KGS	ALT	BUR	KHA	TUV	KET	HAN	YAB	CHU	KOR	NIV
rs10273775 CNTNAP2	GG	25	25	34	41	36	33	34	49	37	37	39	34	38	20	10	24
	GA	50	53	56	43	49	54	54	41	44	40	50	56	47	43	49	48
	AA	25	23	10	16	15	13	13	10	19	23	11	10	15	38	40	28
	G	50	51	62	63	61	60	61	70	59	57	64	62	61	41	35	48
rs1031381 NCAPD3	CC	38	16	29	30	29	23	23	27	30	25	20	27	43	8	25	5
	CT	50	56	49	46	54	53	42	49	59	51	52	57	45	39	51	33
	TT	12	28	22	24	17	23	35	24	11	24	28	16	12	52	24	62
	C	63	44	54	53	56	50	44	52	60	51	46	55	66	28	51	22
rs10489202 MPC2	GG	53	55	56	63	49	53	61	48	53	60	43	51	47	59	57	51
	GT	39	38	44	31	40	36	33	42	38	39	41	39	41	35	37	47
	TT	8	7	0	7	11	11	6	10	10	1	15	11	12	6	6	3
	G	73	74	78	78	69	71	77	69	72	79	64	70	68	76	76	74
rs11064768 CCDC60	AA	85	80	88	90	94	89	93	98	97	96	93	87	92	85	96	100
	AG	15	20	12	10	6	11	7	2	3	4	7	12	8	14	4	0
	GG	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	A	92	90	94	95	97	95	96	99	98	98	97	93	96	92	98	100
rs11191580 NT5C2	TT	85	92	60	78	79	76	78	80	86	93	100	88	95	80	73	89
	CT	15	7	33	21	15	24	22	19	13	7	0	10	5	20	26	11
	CC	0	1	7	2	6	0	0	1	1	0	0	2	0	0	1	0
	T	92	95	76	88	86	88	89	89	92	97	100	93	97	90	86	94
rs12125971 LOC105378889- PRMT6	CC	87	86	90	86	90	89	91	91	92	98	91	99	87	100	92	100
	CT	13	14	7	13	8	11	9	9	8	2	9	1	13	0	8	0
	TT	0	0	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	C	93	93	94	93	94	95	95	96	96	99	96	99	94	100	96	100

Продолжение таблицы 9

rs ген	Генотип	Европ часть РФ		Средняя Азия				Сибирь							Дальний Восток		
	ПА	RUS	UDM	UZ	KAZ	KGN	KGS	ALT	BUR	KHA	TUV	KET	HAN	YAB	CHU	KOR	NIV
rs12140439 <i>LOC101928778</i> <i>-LOC105371627</i>	CC	44	60	57	64	67	70	58	52	75	65	72	62	53	73	88	87
	CA	48	38	33	32	27	23	33	44	23	29	26	35	35	26	12	13
	AA	8	2	10	4	6	6	9	4	2	5	2	3	12	1	0	0
	C	68	79	74	80	80	82	74	74	87	80	85	79	70	86	94	94
rs12922317 <i>SNX29</i>	GG	11	20	26	36	38	36	40	43	43	51	26	30	48	53	67	67
	GA	43	51	43	45	48	47	47	48	41	46	59	55	42	41	27	30
	AA	46	29	31	19	15	17	13	9	16	3	15	15	10	6	6	3
	A	68	55	52	42	39	40	36	33	37	26	45	42	31	26	19	18
rs12989701 <i>LOC105373605</i>	CC	75	78	88	88	92	89	97	92	84	92	93	90	91	89	97	90
	CA	24	19	10	12	8	11	2	8	15	8	7	10	9	11	3	10
	AA	1	3	2	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	C	87	87	93	94	96	95	98	96	91	96	97	95	96	95	98	95
rs138880 <i>BRD1</i>	CC	2	5	2	4	2	4	3	3	3	2	0	4	1	5	3	0
	CA	34	24	38	31	19	30	35	29	31	27	37	22	27	33	40	33
	AA	64	71	60	66	79	66	62	68	66	71	63	73	72	62	56	67
	C	19	17	21	19	11	19	21	18	19	16	18	15	15	21	24	16
rs1466662 <i>DCHS2</i>	TT	38	33	20	15	21	17	8	6	16	10	11	1	12	15	11	9
	TA	46	46	49	53	40	57	43	43	46	42	33	23	40	44	53	42
	AA	16	21	32	32	40	26	48	51	38	48	57	76	48	41	36	49
	T	61	56	44	41	41	46	30	28	39	31	27	12	32	37	38	30
rs1532278 <i>CLU</i>	CC	39	35	46	39	51	43	44	49	39	33	39	35	49	32	30	25
	CT	44	49	51	50	43	49	42	37	44	46	48	40	42	47	51	49
	TT	17	16	3	11	6	9	14	14	17	22	13	24	9	21	19	25
	C	61	59	72	64	72	67	65	68	61	55	63	55	70	55	55	50
rs1635 <i>NKAPL</i>	GG	88	93	74	79	68	74	59	68	63	57	52	66	67	80	57	90
	GT	11	7	26	20	32	23	34	31	32	35	39	31	30	20	38	10
	TT	1	0	0	1	0	2	7	1	4	9	9	3	3	0	6	0
	G	93	96	87	89	84	86	76	83	80	74	72	81	82	90	76	95

Продолжение таблицы 9

rs ген	Генотип	Европ часть РФ		Средняя Азия				Сибирь							Дальний Восток		
	ПА	RUS	UDM	UZ	KAZ	KGN	KGS	ALT	BUR	KHA	TUV	KET	HAN	YAB	CHU	KOR	NIV
rs16887244 <i>LSM1</i>	GG	4	12	12	8	4	9	3	5	16	3	7	2	11	5	2	22
	GA	43	43	22	29	38	21	30	40	29	27	39	22	24	39	31	58
	AA	53	45	66	63	58	70	67	55	54	69	54	76	65	56	66	20
	A	74	67	77	78	77	80	82	75	69	83	74	87	77	76	82	49
rs16897515 <i>POM121L2</i>	AA	2	0	2	1	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0
	CA	19	7	26	13	11	15	13	15	15	10	9	26	5	2	3	1
	CC	78	93	71	86	89	85	87	85	84	90	91	72	95	98	97	99
	C	88	96	85	93	95	93	94	92	91	95	96	85	97	99	98	99
rs17203055 <i>ARHGAP31</i>	AA	83	83	80	87	94	91	98	96	88	97	93	97	98	84	88	99
	AG	14	14	20	12	6	9	2	4	12	3	7	3	2	16	12	1
	GG	2	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	A	91	90	90	93	97	96	99	98	94	98	97	98	99	92	94	99
rs17512836 <i>TCF4</i>	TT	95	100	98	98	98	100	99	99	100	100	100	99	100	100	100	100
	CT	5	0	0	1	2	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	CC	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	T	97	100	98	99	99	100	99	99	100	100	100	99	100	100	100	100
rs17594526 <i>TCF4</i>	CC	93	92	98	80	100	100	98	99	95	100	100	100	100	100	100	100
	CT	7	7	2	19	0	0	2	1	5	0	0	0	0	0	0	0
	TT	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	C	97	95	99	90	100	100	99	99	97	100	100	100	100	100	100	100
rs17693963 <i>GPR89P- TRV-AAC1-5</i>	CC	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	CA	12	1	5	10	4	6	3	8	1	4	4	0	10	0	0	0
	AA	87	99	95	90	96	94	97	92	99	96	96	100	90	0	0	100
	A	93	99	98	95	98	97	98	96	99	98	98	100	95	0	0	100
rs3826656 <i>CD33</i>	GG	6	19	19	26	23	17	34	24	14	33	13	41	32	6	15	42
	GA	41	38	64	48	55	53	44	52	55	42	52	41	59	42	34	48
	AA	53	43	17	25	21	30	22	25	30	25	35	17	9	52	51	10
	G	27	38	51	51	51	44	56	49	42	54	39	62	62	27	32	66

Продолжение таблицы 9

rs ген	Генотип	Европ часть РФ		Средняя Азия				Сибирь							Дальний Восток		
	ПА	RUS	UDM	UZ	KAZ	KGN	KGS	ALT	BUR	KHA	TUV	KET	HAN	YAB	CHU	KOR	NIV
rs433598 <i>ACSM1</i>	TT	15	17	49	49	53	47	41	74	61	59	61	31	56	31	53	71
	TC	52	39	41	42	45	47	47	24	35	37	37	50	41	47	43	23
	CC	33	44	10	8	2	6	12	2	3	4	2	19	3	22	4	6
	T	41	36	70	70	76	70	65	86	79	77	79	56	76	54	74	82
rs4420638 <i>APOC1</i>	AA	68	67	75	78	72	74	72	63	73	67	61	45	51	0	0	89
	GA	29	32	25	22	28	26	27	37	26	32	37	46	44	0	0	11
	GG	3	1	0	1	0	0	1	0	1	1	2	9	5	0	0	0
	G	18	17	13	11	14	13	14	18	14	17	21	32	27	0	0	5
rs472926 <i>CDON</i>	AA	71	62	73	57	60	53	54	53	61	43	50	42	38	45	63	56
	AG	26	35	20	39	38	36	39	39	34	39	41	47	53	43	34	38
	GG	3	3	7	4	2	11	7	9	4	17	9	11	10	12	3	6
	A	84	79	83	76	79	71	73	72	78	63	71	66	64	67	80	75
rs4765905 <i>CACNA1C</i>	CC	11	13	7	2	2	4	1	0	1	3	7	2	1	5	3	1
	CG	44	46	44	24	25	35	22	10	22	17	28	34	10	30	20	20
	GG	46	41	49	73	73	61	77	90	77	79	65	64	89	65	77	78
	G	68	64	71	86	85	78	88	95	88	88	79	81	94	80	87	89
rs561655 <i>PICALM-FNTAP1</i>	GG	9	8	17	20	25	19	13	19	37	35	33	40	26	31	26	43
	GA	48	52	43	46	35	49	46	47	56	45	50	45	52	46	48	43
	AA	44	40	40	34	40	32	41	33	8	21	17	15	23	24	26	14
	A	67	66	62	57	57	56	64	57	35	43	42	37	48	46	50	35
rs6859 <i>NECTIN2</i>	AA	23	12	5	11	9	26	12	9	18	10	15	19	25	9	13	13
	AG	48	49	46	52	40	32	43	53	53	35	43	54	47	32	48	56
	GG	29	39	49	37	51	43	45	39	29	55	41	27	28	59	38	31
	G	53	64	72	63	71	59	67	65	55	73	63	54	52	75	62	59
rs7341475 <i>RELN</i>	AA	2	4	0	1	0	0	0	1	2	0	2	2	0	14	16	6
	AG	26	27	34	21	19	19	18	12	14	14	22	23	15	53	51	29
	GG	71	68	66	78	81	81	82	87	84	86	76	74	85	33	34	65
	G	84	82	83	89	91	90	91	93	91	93	87	86	92	59	59	79

Продолжение таблицы 9

rs ген	Генотип	Европ часть РФ		Средняя Азия				Сибирь							Дальний Восток		
	ПА	RUS	UDM	UZ	KAZ	KGN	KGS	ALT	BUR	КНА	TUV	KET	HAN	YAB	CHU	KOR	NIV
rs7561528 <i>LOC105373605</i>	AA	7	8	10	2	6	2	2	0	3	0	0	0	0	0	0	1
	GA	42	41	26	18	19	26	26	15	30	23	24	18	12	19	8	15
	GG	51	51	64	80	75	72	72	85	67	77	76	82	88	81	92	84
	A	28	29	23	11	16	15	15	8	18	11	12	9	6	9	4	9

Примечание - KGN – киргизы северные, KGS - киргизы южные, ALT – алтайцы, BUR – буряты, KOR – коряки, NIV – нивхи, TUV – тувинцы, КНА –хакасы, HAN – ханты, CHU – чукчи, YAB – якуты, RUS – русские, KAZ - казахи, UDM – удмурты, KET – кеты, UZ – узбеки.

Таблица 10 - Показатели ожидаемой гетерозиготности в 16 популяциях Северной Евразии

	Европ часть РФ		Средняя Азия				Сибирь							Дальний Восток			Средняя H _e
SNP	RUS	UDM	UZ	KAZ	KGN	KGS	ALT	BUR	KHA	TUV	KET	HAN	YAB	CHU	KOR	NIV	
rs10273775	0,500	0,500	0,470	0,468	0,477	0,481	0,480	0,422	0,485	0,490	0,460	0,470	0,475	0,485	0,454	0,499	0,476
rs1031381	0,465	0,493	0,497	0,499	0,492	0,500	0,490	0,499	0,481	0,500	0,496	0,494	0,451	0,403	0,500	0,338	0,475
rs10489202	0,396	0,388	0,343	0,344	0,427	0,409	0,350	0,425	0,408	0,328	0,460	0,421	0,437	0,360	0,366	0,384	0,390
rs11064768	0,141	0,180	0,115	0,100	0,061	0,101	0,070	0,021	0,032	0,043	0,063	0,130	0,072	0,151	0,044	0	0,083
rs11191580	0,145	0,090	0,363	0,209	0,238	0,211	0,200	0,192	0,139	0,063	0	0,129	0,052	0,180	0,241	0,106	0,160
rs12125971	0,129	0,127	0,112	0,138	0,117	0,101	0,090	0,082	0,072	0,022	0,083	0,011	0,121	0	0,078	0	0,080
rs12140439	0,436	0,335	0,387	0,323	0,317	0,296	0,380	0,388	0,233	0,321	0,258	0,329	0,417	0,242	0,116	0,119	0,306
rs12922317	0,436	0,496	0,499	0,486	0,474	0,482	0,460	0,441	0,464	0,386	0,494	0,489	0,425	0,389	0,309	0,292	0,439
rs12989701	0,226	0,221	0,136	0,118	0,080	0,101	0,040	0,072	0,157	0,073	0,063	0,092	0,082	0,100	0,033	0,096	0,106
rs138880	0,310	0,287	0,337	0,308	0,203	0,310	0,330	0,292	0,306	0,266	0,301	0,261	0,248	0,334	0,361	0,275	0,295
rs1466662	0,475	0,493	0,493	0,485	0,482	0,496	0,420	0,403	0,477	0,428	0,396	0,217	0,433	0,467	0,469	0,418	0,441
rs1532278	0,477	0,482	0,405	0,459	0,400	0,442	0,450	0,437	0,477	0,494	0,466	0,494	0,417	0,494	0,495	0,500	0,462
rs1635	0,122	0,071	0,228	0,193	0,268	0,238	0,370	0,278	0,325	0,386	0,405	0,303	0,299	0,180	0,369	0,096	0,258
rs16887244	0,382	0,443	0,356	0,349	0,358	0,317	0,300	0,378	0,428	0,283	0,386	0,225	0,355	0,366	0,295	0,500	0,357
rs16897515	0,212	0,071	0,262	0,132	0,101	0,138	0,120	0,139	0,157	0,093	0,083	0,254	0,052	0,023	0,033	0,013	0,118
rs17203055	0,172	0,180	0,176	0,123	0,062	0,081	0,020	0,042	0,111	0,032	0,063	0,031	0,021	0,151	0,116	0,013	0,087
rs17512836	0,050	0	0,046	0,021	0,021	0	0,010	0,011	0	0	0	0,011	0	0	0	0	0,011
rs17594526	0,067	0,090	0,024	0,184	0	0	0,020	0,011	0,052	0	0	0	0	0	0	0	0,028
rs17693963	0,130	0,011	0,049	0,101	0,042	0,062	0,030	0,073	0,011	0,043	0,043	0	0,092	-	-	0	0,043
rs3826656	0,393	0,471	0,500	0,500	0,500	0,492	0,490	0,500	0,487	0,497	0,476	0,470	0,472	0,392	0,437	0,450	0,470
rs433598	0,483	0,463	0,424	0,417	0,370	0,418	0,460	0,240	0,331	0,352	0,328	0,493	0,361	0,497	0,383	0,292	0,395
rs4420638	0,293	0,280	0,219	0,202	0,238	0,223	0,250	0,299	0,239	0,280	0,328	0,433	0,399	-	-	0,100	0,236
rs472926	0,268	0,326	0,283	0,363	0,330	0,409	0,390	0,403	0,338	0,466	0,415	0,451	0,461	0,444	0,323	0,378	0,378

Продолжение таблицы 10

	Европ часть РФ		Средняя Азия				Сибирь							Дальний Восток			Средняя Н _е
SNP	RUS	UDM	UZ	KAZ	KGN	KGS	ALT	BUR	KHA	TUV	KET	HAN	YAB	CHU	KOR	NIV	
rs4765905	0,438	0,460	0,414	0,246	0,249	0,340	0,210	0,092	0,209	0,211	0,328	0,310	0,111	0,316	0,232	0,202	0,273
rs561655	0,440	0,450	0,472	0,491	0,489	0,492	0,460	0,490	0,458	0,490	0,488	0,467	0,499	0,498	0,500	0,458	0,478
rs6859	0,498	0,463	0,404	0,468	0,409	0,486	0,440	0,455	0,494	0,396	0,466	0,497	0,499	0,378	0,469	0,484	0,457
rs7341475	0,262	0,294	0,283	0,197	0,170	0,173	0,160	0,130	0,166	0,131	0,227	0,238	0,139	0,482	0,484	0,330	0,242
rs7561528	0,403	0,411	0,350	0,193	0,264	0,254	0,260	0,139	0,299	0,202	0,211	0,164	0,111	0,171	0,076	0,162	0,229
Средняя Н _е	0,313	0,306	0,309	0,290	0,273	0,288	0,277	0,263	0,280	0,260	0,278	0,282	0,268	0,268	0,257	0,232	0,278

Примечание - KGN – киргизы северные, KGS - киргизы южные, ALT – алтайцы, BUR – буряты, KOR – коряки, NIV – нивхи, TUV – тувинцы, KHA –хакасы, HAN – ханты, CHU – чукчи, YAB – якуты, RUS – русские, KAZ - казахи, UDM – удмурты, KET – кеты, UZ – узбеки.

Таблица 11 - Основные результаты, полученные в ходе диссертационного исследования

Маркер	Ген	Репликативный анализ	MDR	GO	STRING	Генетическое разнообразие	Популяционные частоты аллелей маркеров	Отклонение от селективной нейтральности	Литературные данные (GWAS)	МоСа
rs10273775*	<i>CNTNAP2</i> *	-	-	-	-	высок Н _е ШЗ казах, БА контр	-	3 популяции	БА	память
rs1031381	<i>NCAPD3</i>	-	-	-	-	маж Н _е ШЗ и контр казах, контр ШЗ рус, БА	-	10 популяций	КФ	-
rs10489202	<i>MPC2</i>	-	-	-	-	-	-	-	ШЗ	-
rs11064768*	<i>CCDC60</i> *	ШЗ рус поп	-	-	-	низк Н _е контр ШЗ рус, каз ШЗ и контр	у монголоидов	-	ШЗ	-
rs11191580	<i>NT5C2</i>	-	-	-	+	-	-	-	ШЗ	-
rs12125971	<i>LOC105378888</i> / <i>PRMT6</i>	-	-	-	-	-	у монголоидов	-	интеллект	-
rs12140439	<i>LINC01741</i> / <i>SEC16B</i>	-	-	-	-	-	-	-	ШЗ	-
rs12807809*	<i>LOC107984405</i> / <i>NRGN</i> *	БА рус поп	-	+	+	-	-	-	ШЗ	-

Маркер	Ген	Репликативный анализ	MDR	GO	STRING	Генетическое разнообразие	Популяционные частоты аллелей маркеров	Отклонение от селективной нейтральности	Литературные данные (GWAS)	MoCa
rs12922317	SNX29	БА рус поп	-	+	-	высок H_e БА, контр ШЗ казахи	у европеоидов, высокий F_{st} , информативен для профиля риска	3 популяции	ШЗ	абстрактное мышление
rs12989701	<i>LOC105373605</i>	-	-	-	-	-	у монголоидов	-	БА	-
rs1344706	ZNF804A	-	ШЗ рус	+	+	высок H_e ШЗ и контр казахи, БА	-	-	ШЗ	-
rs138880*	<i>BRD1*</i>	ШЗ казах поп	-	+	-	-	отрицательный F_s	-	ШЗ	-
rs1466662	DCHS2	ШЗ рус поп	-	-	-	высок H_e ШЗ казахи	у европеоидов, высокий F_{st} , информативен для профиля риска	2 популяции, только направлен. отбор	БА	память
rs1502844	<i>SLCO6A / LINC00492</i>	-	-	-	-	высок H_e ШЗ русские	-	-	ШЗ	-
rs1532278	CLU	БА рус поп	-	+	+	высок H_e ШЗ и БА русские	-	5 популяций	БА	-

Продолжение таблицы 11

Маркер	Ген	Репликативный анализ	MDR	GO	STRING	Генетическое разнообразие	Популяционные частоты аллелей маркеров	Отклонение от селективной нейтральности	Литературные данные (GWAS)	MoCa
rs1572299	<i>LOC105376248</i> <i>/LOC105376249</i>	-	БА рус	-	-	высок H_e ШЗ русские	-	-	ШЗ	-
rs1635	<i>NKAPL</i>	-	-	-	-	-	-	-	ШЗ	-
rs16887244*	<i>LSM1*</i>	ШЗ рус поп	-	+	-	-	-	1 поп-ия, балансир.	ШЗ	-
rs16897515	<i>POM121L2</i>	-	-	-	-	-	-	-	ШЗ	-
rs16977195	<i>AGBL1</i>	-	-	-	-	-	-	-	ШЗ	-
rs17203055	<i>ARHGAP31</i>	-	-	-	-	-	у монголоидов	-	ШЗ	-
rs17512836	<i>TCF4</i>	-	-	-	-	мин H_e у всех 6 групп	низкий F_{st}	-	ШЗ	-
rs17594526	<i>TCF4</i>	-	-	-	-	мин H_e у всех 6 групп	у монголоидов	-	ШЗ	-
rs17693963	<i>GPR89P</i> <i>/TRV-AAC1-5</i>	-	-	-	-	-	-	-	ШЗ	-
rs2229741*	<i>NRIP1*</i>	-	ШЗ казах	+	-	высок H_e ШЗ и контр русские	-	-	КФ	-
rs2247572	<i>KCNB2</i>	-	ШЗ казах	+	-	-	-	-	КФ	-
rs2252521	<i>CPVL</i>	-	-	-	-	высок H_e ШЗ и контр казахи	-	-	КФ	-

Продолжение таблицы 11

Маркер	Ген	Репликативный анализ	MDR	GO	STRING	Генетическое разнообразие	Популяционные частоты аллелей маркеров	Отклонение от селективной нейтральности	Литературные данные (GWAS)	MoCa
rs2312147	VRK2	ШЗ казах поп	БА рус ШЗ рус	+	+	высок H _e ШЗ русские, БА	-	-	ШЗ	-
rs2616984*	<i>CSMD1</i> *	-	БА рус	-	+	-	-	-	КФ	общ балл
rs3131296	<i>NOTCH4</i>	-	-	-	-	-	-	-	ШЗ	-
rs3826656	CD33	-	-	-	+	высок H _e контр казахи	высокий F _{st}	6 поп-ий, большинство во направл.	БА	-
rs433598	ACSM1	-	-	-	-	высок H _e ШЗ русские	у монголоидов высокий F _{st}	2 популяции	ШЗ	внимание, счет, ориентация
rs4420638	<i>APOC1</i>	-	-	-	-	-	-	-	БА	память, зрительно-конструктивные навыки
rs472926	<i>CDON</i>	-	-	-	-	-	у европеоидов	-	БА	-
rs4765905	CACNA1C	БА рус поп	-	+	+	-	у монголоидов, информативен для профиля риска	-	ШЗ	-

Продолжение таблицы 11

Маркер	Ген	Репликативный анализ	MDR	GO	STRING	Генетическое разнообразие	Популяционные частоты аллелей маркеров	Отклонение от селективной нейтральности	Литературные данные (GWAS)	MoCa
rs561655	<i>PICALM</i> <i>/RNU6-560P</i>	БА рус поп	БА рус	+	+	высок H_e ШЗ и контр казахи	у европеоидов, информативен для профиля риска	5 популяций, только направл. отбор	БА	-
rs6859	<i>NECTIN2</i>	ШЗ казах поп	-	-	+	высок H_e ШЗ и контр русские, БА и контр	-	5 поп-ий	БА	память
rs7004633	<i>LOC105375630</i>	-	-	-	-	-	-	-	ШЗ	-
rs7341475*	<i>RELN*</i>	-	-	+	+	-	высокий F_{st}	-	ШЗ	-
rs7561528	<i>LOC105373605</i>	ШЗ рус поп	-	-	-	-	у европеоидов, информативен для профиля риска	-	БА	-
rs8020441	<i>ZFP64P1</i>	-	ШЗ рус ШЗ каз	-	-	-	-	-	КФ	-
rs9960767	<i>TCF4</i>	-	-	-	-	мин H_e у всех 6 групп	-	-	ШЗ	-

Продолжение таблицы 11

Маркер	Ген	Репликативный анализ	MDR	GO	STRING	Генетическое разнообразие	Популяционные частоты аллелей маркеров	Отклонение от селективной нейтральности	Литературные данные (GWAS)	MoCa
rs429358	<i>APOE</i>	БА рус поп	БА рус	+	+	-	-	-	БА	внимание, память, зрительно-конструктивные навыки
rs7412	<i>APOE</i>	-	-	+	+	-	-	-	БА	-

Примечание. * - обозначены маркеры, для которых были получены результаты в трех анализах из восьми возможных без учета литературных данных; полужирным шрифтом отмечены маркеры, для которых были получены результаты в четырех и более видах подходов из восьми возможных, без учета литературных данных; БА – болезнь Альцгеймера; ШЗ – шизофрения; Н_с – ожидаемая гетерозиготность.

БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаю искреннюю признательность своему научному руководителю, члену-корреспонденту РАН, доктору биологических наук, профессору Вадиму Анатольевичу Степанову за помощь и поддержку на всех этапах исследования, критические замечания и мудрые советы, помощь при планировании, выполнении и обсуждении результатов исследования. Выражаю слова искренней благодарности научному руководителю учреждения, академику РАН, доктору медицинских наук, профессору Валерию Павловичу Пузыреву.

Хочу поблагодарить врачей Сибирского государственного университета (г.Томск), НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, Республиканского научно-практического центра психиатрии, психотерапии и наркологии МЗ Республики Казахстан (г. Алматы) и Алматинского городского центра психического здоровья (г. Алматы) за тяжелую и кропотливую работу по сбору первичного материала и многолетнее плодотворное сотрудничество. Выражаю признательность сотрудникам НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ за ценные советы при обсуждении результатов работы, а также сотрудникам лаборатории эволюционной генетики за поддержку и всестороннюю помощь.

Выражаю слова искренней благодарности за ценные рекомендации, мудрые советы и поддержку доктору биологических наук, профессору Аксане Николаевне Кучер.

Благодарю ученого секретаря диссертационного совета, кандидата биологических наук Ирину Юрьевну Хитринскую за методическую помощь в подготовке документов к защите.

Наконец, хочу поблагодарить свою семью за понимание, долготерпение и моральную поддержку.