

На правах рукописи



**БОЧАРОВА
АННА ВЛАДИМИРОВНА**

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

03.02.07 – генетика

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук**

Томск - 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ), в Научно-исследовательском институте медицинской генетики, г. Томск.

Научный руководитель:

Член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, профессор
Степанов Вадим Анатольевич

Официальные оппоненты:

Вавилин Валентин Андреевич, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор; Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики, и.о. директора, руководитель лаборатории метаболизма лекарств и фармакокинетики (г. Новосибирск);

Посух Ольга Леонидовна, кандидат биологических наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», лаборатория молекулярной генетики человека, старший научный сотрудник (г. Новосибирск)

Ведущая организация:

Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (г. Уфа).

Защита состоится «_____» _____ 202_ года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.04 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, Московский тр., 3, Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского НИМЦ.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «_____» _____ 202_ года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат биологических наук



Хитринская И.Ю.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Поиск наследственной компоненты широко распространенных заболеваний по-прежнему остается актуальным направлением исследований современной медицинской генетики [Иванова С.А. и др., 2009; Назаренко М.С., Пузырев В.П., 2017; Степанов В.А. и др., 2017; Пчелина С.Н., 2019; Polonikov A.V. et al., 2019; Гареева А.Э., Хуснутдинова Э.К., 2020; Кучер А.Н., 2020; Трифонова Е.А. и др., 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].

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 [Гареева А.Э., Хуснутдинова Э.К., 2018; Golimbet V.E. et al., 2018; Иллариошкин С.Н. и др., 2018; Golimbet V.E. et al., 2018; Alfimova M.V. et al., 2020]. 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 (ШЗ) и болезнь Альцгеймера (БА). 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.

Для медицинской генетики остается важной проблема популяционной специфичности генетической компоненты распространенных заболеваний. Современные исследования выявили значительную генетическую дифференциацию популяций по генам, ассоциированным с различными МФЗ [Пузырев В.П., Назаренко Л.П., 2000; Степанов В.А., 2001; Воевода М.И. и др., 2006; Максимова Н.Р., 2009; Трифонова Е.А., 2009; Сереброва В.Н., 2018; Shibata A., Whittemore A.S., 1997; Karter A.J. et al., 2002; Wassel C.L. et al., 2009]. 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. Изучение структуры генофондов современных популяций человека является одним из основных направлений генетики. Особый интерес для исследователя представляют коренные этносы Северной Евразии. Связано это с тем, что до сих пор эти популяции слабо изучены. 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. Народы Северной Евразии были длительно изолированы друг от друга, что обеспечило формирование уникального генофонда вследствие действия микроэволюционных факторов, прежде всего дрейфа генов и естественного отбора. В связи с этим, исследования генофонда популяций Северной Евразии по генам распространенных болезней значительно расширяют представление о генетическом разнообразии народонаселения.

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, исходя из эволюционного контекста, роль генетических маркеров МФЗ изучается эволюционной медициной [Степанов В.А., 2014]. Для характеристики эволюционного механизма в поддержании высоких частот рискованных аллелей в современных популяциях человека необходима информация о локусах генома, которые находились 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 вариативности 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, часть риска развития ШЗ, БА и КН у больных остается необъясненной. До начала 2010-х 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: *COMT*, *NGR1*, *RGS4*, *DISC1*, *NOTCH4* и другие [Mirnics K. et al., 2001; Stefansson H. et al., 2003; Luo X. et al., 2004; Shifman S. et al., 2004; Qu M. et al., 2007; Budel S. et al., 2008]. Эпоха полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) дала новый 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 ($OR\ 1,1 - 1,5$) [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; Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium et al., 2013; Lambert J.C. et al., 2013; Børghlum 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 ШЗ или БА, являются единичными [Block J., 2020].

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. 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». 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.

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 достаточным объёмом исследуемых 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 (№12-04-00595а) и Российского научного фонда (№16-15-00020). В данных грантах автор являлся исполнителем.

Апробация материалов диссертации. Основные результаты исследования 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, посвященной 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, 2017; г.Иокогама, Япония, 2018); VII съезде Вавиловского общества генетиков и селекционеров (г.Санкт-Петербург, 2019).

Публикации. Всего по теме диссертации опубликовано 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.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное исследование проходило в несколько этапов. На первом этапе были выбраны SNP, ассоциированные с ШЗ, БА и когнитивными эндофенотипами (КЭ) этих заболеваний по данным опубликованных полногеномных ассоциативных исследований (GWAS). Подробная характеристика маркеров представлена в таблице 1. Был сформирован мультиплекс из 30 SNP-маркеров для генотипирования исследуемых образцов с помощью метода MALDI-TOF масс-спектрометрии.

Таблица 1 - Характеристика SNP-маркеров

Референтный номер	Ген	Аллели	ПА	Хромосома	Позиция на хромосоме	Локализация в гене
rs10273775	<i>CNTNAP2</i>	A/G	G	7q35	147200311	Интрон
rs1031381	<i>NCAPD3</i>	C/T	C	11q25	134218788	Интрон
rs10489202	<i>MPC2</i>	G/T	G	1q24.2	167933841	Интрон
rs11064768	<i>CCDC60</i>	A/G	A	12q24.23	119380704	Интрон
rs11191580	<i>NT5C2</i>	C/T	T	10q24.33	103146454	Интрон
rs12125971	<i>LOC105378888 / PRMT6</i>	C/T	C	1p13.3	106921021	Межгенный
rs12140439	<i>LINC01741 / SEC16B</i>	A/C	C	1q25.2	177753772	Межгенный
rs12807809	<i>LOC107984405 / NRG1</i>	C/T	C	11q24.2	124736389	Межгенный
rs12922317	<i>SNX29</i>	A/G	A	16p13.13	11983775	Интрон
rs12989701	<i>LOC105373605</i>	A/C	C	2q14.3	127130409	Интрон
rs1344706	<i>ZNF804A</i>	G/T	T	2q32.1	184913701	Интрон
rs138880	<i>BRD1</i>	A/C	C	22q13.33	49824963	Интрон
rs1466662	<i>DCHS2</i>	A/T	T	4q31.3	154426241	Интрон
rs1502844	<i>SLCO6A / LINC00492</i>	C/T	T	5q21.1	102523613	Межгенный
rs1532278	<i>CLU</i>	C/T	C	8p21.1	27608798	Интрон
rs1572299	<i>LOC105376248/LOC105376249</i>	A/G	A	9q33.1	118584139	Межгенный
rs1635	<i>NKAPL</i>	G/T	G	6p22.1	28259826	Экзон (миссенс)
rs16887244	<i>LSM1</i>	A/G	A	8p11.23	38173827	Интрон
rs16897515	<i>POM121L2</i>	A/C	C	6p22.1	27310241	Экзон (миссенс)

Продолжение таблицы 1

Референтный номер	Ген	Аллели	ПА	Хромосома	Позиция на хромосоме	Локализация в гене
rs16977195	<i>AGBL1</i>	A/G	A	15q25.3	86441009	Интрон
rs17203055	<i>ARHGAP31</i>	A/G	A	3q13.33	119365484	Интрон
rs17512836	<i>TCF4</i>	C/T	T	18q21.2	55527730	Интрон
rs17594526	<i>TCF4</i>	C/T	C	18q21.2	55391007	Интрон
rs17693963	<i>GPR89P / TRV-AAC1-5</i>	A/C	A	6p22.1	27742386	Межгенный
rs2229741	<i>NRIP1</i>	A/G	A	21q11.2	14967968	Экзон
rs2247572	<i>KCNB2</i>	C/T	C	8q13.3	72720793	Интрон
rs2252521	<i>CPVL</i>	C/T	T	7p14.3	29001574	Интрон
rs2312147	<i>VRK2</i>	C/T	C	2p16.1	57995793	Интрон
rs2616984	<i>CSMD1</i>	A/G	A	8p23.2	4625619	Интрон
rs3131296	<i>NOTCH4</i>	A/G	G	6p21.32	32205216	Интрон
rs3826656	<i>CD33</i>	A/G	A	19q13.41	51223357	Интрон
rs433598	<i>ACSM1</i>	C/T	T	16p12.3	20668884	Интрон
rs4420638	<i>APOC1</i>	A/G	A	19q13.32	44919689	Межгенный
rs472926	<i>CDON</i>	A/G	A	11q24.2	126035363	Интрон
rs4765905	<i>CACNA1C</i>	C/G	G	12p13.33	2240418	Интрон
rs561655	<i>PICALM / RNU6-560P</i>	A/G	A	11q14.2	86089237	Межгенный
rs6859	<i>PVRL2(NECTIN2)</i>	A/G	G	19q13.32	44878777	Интрон
rs7004633	<i>LOC105375630</i>	A/G	A	8q21.3	88748082	Интрон
rs7341475	<i>RELN</i>	A/G	G	7q22.1	103764368	Интрон
rs7561528	<i>LOC105373605</i>	A/G	A	2q14.3	127132061	Интрон
rs8020441	<i>ZFP64P1</i>	C/G/T	C	14q22.1	50704161	Экзон
rs9960767	<i>TCF4</i>	A/C	A	18q21.2	55487771	Интрон
rs429358	<i>APOE</i>	C/T	C	19q13.32	44908684	Экзон (миссенс)
rs7412	<i>APOE</i>	C/T	C	19q13.32	44908822	Экзон (миссенс)

Примечание – ПА – предковый аллель.

Второй этап был посвящен репликативному анализу ассоциаций аллелей и генотипов выбранных маркеров с патологическим фенотипом в этнических выборках русских (БА и ШЗ) и казахов (ШЗ). Суммарный объем выборки составил 1925 неродственных индивидов. Характеристика обследуемых выборок представлена в таблице 2. Кроме того, на этом этапе выявляли межгенные взаимодействия в отношении риска развития ШЗ (в популяции русских и казахов) и БА (в популяции русских).

Таблица 2 - Характеристика обследуемых выборок для репликативного анализа методом «случай-контроль»

Выборка, этнос	Контроль n	Больные n	Женщины, % контроль/больные	Средний возраст, лет контроль / больные
ШЗ, русские	674	389	48 / 43	32,13±7,25 / 38,90±4,12
ШЗ, казахи	190	102	40 / 46	31,33±8,63 / 16,63±7,69
БА, русские	380	190	53 / 55	71,81±5,70 / 72,15±6,87

Группа больных ШЗ русских была представлена пациентами НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Критериями включения в группу больных были клинический диагноз

«Шизофрения» в соответствии с МКБ-10 (F20), возраст от 18 до 56 лет и принадлежность к русской популяции. В контрольную группу были включены индивиды русского происхождения, не имеющие в анамнезе психических заболеваний.

В исследование были включены больные ШЗ подростки казахской этнической группы из г.Алматы с диагнозом «Шизофрения». За основу формирования группы пробандов был взят возраст дебюта шизофрении в детском и подростковом возрасте. Диагностические критерии соответствовали коду F20 МКБ-10 («Шизофрения»). Диагноз устанавливали врачи Республиканского научно-практического центра психиатрии, психотерапии и наркологии МЗ Республики Казахстан (г.Алматы) и в Алматинского городского центра психического здоровья (г.Алматы), где наблюдались эти пациенты. Контрольная группа состояла из индивидов казахской этнической принадлежности, не имеющих в анамнезе психоневрологических заболеваний. Более старшая контрольная группа была выбрана с целью исключения попадания в нее больных, у которых заболевание еще не проявилось или не было вовремя диагностировано.

Группа больных БА была собрана на кафедре неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск) с диагнозом «Болезнь Альцгеймера с поздним началом» (G30.1 по МКБ-10). Диагноз устанавливали врачи-неврологи в соответствии с критериями МКБ-10, NIA и NINCDS/ADRDA. 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 пожилые люди здоровые в отношении нейродегенеративных и психических заболеваний с нормальными показателями когнитивного статуса. У всех лиц, вошедших в эту группу, была проведена оценка когнитивного статуса с помощью батареи нейрокогнитивных тестов. Материал для контрольной группы был собран на базе Центра клинических исследований Неббиоло (г.Томск).

Генотипировали образцы методом ПЦР в режиме реального времени (Real-Time PCR) и с помощью метода MALDI-TOF масс-спектрометрии. Наблюдаемое распределение генотипов исследованных полиморфных маркеров проверяли на соответствие ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга с использованием χ^2 . Для сравнения частот аллелей и генотипов между различными группами использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность и точный тест Фишера. Для оценки ассоциаций полиморфных маркеров генов с развитием патологического фенотипа (ШЗ или БА) рассчитывали показатель отношение шансов (OR). Для анализа межгенных взаимодействий использовали метод снижения многомерной размерности (MDR) по алгоритму расширенного поиска (exhaustive search algorithm), модификацию метода GMDR [Lou X.Y. et al., 2007; Chen G.B. et al., 2011]. 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 онлайн ресурсов «WebGestalt», STRING и Gene Ontology.

Третий этап был посвящен характеристике генетического разнообразия изученных локусов в 16 популяциях Северной Евразии, которые ранее не были изучены по совокупности данных генетических маркеров: русские, удмурты, узбеки, алтайцы, буряты, казахи, кеты, киргизы северные и южные, тувинцы, хакасы, ханты, якуты, чукчи, коряки и нивхи (рисунок 1). Вошедшие в настоящее исследование этнические группы относятся к трем расовым типам - европеоидному, уральскому и монголоидному. 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. В рамках этого исследования также провели поиск сигналов естественного отбора для исследованных локусов в данных популяциях.



Рисунок 1 - Локализация исследуемых этнических выборок

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 (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].

На заключительном этапе был проведен обобщающий анализ полученных результатов.

Проведение исследования одобрено Комитетом по биомедицинской этике НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ. 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).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

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

Для большинства изученных маркеров распределения генотипов в исследованных группах больных ШЗ, БА 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, rs4765905 гена *CACNA1C* и rs561655 вблизи гена *PICALM* в группе больных БА русских.

В результате сравнения групп больных ШЗ и контроля по 42 SNP 31 гена и 7 межгенным регионам были показаны статистически значимые различия для 7 маркеров 7 генов. В выборке русских с развитием ШЗ статистически значимо ассоциированы 4 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 6 маркеров: 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 3).

Таблица 3 - 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
Шизофрения – Контроль (казахская популяция)							
5	<i>VRK2</i>	rs2312147	C	1,72	1,17-2,55	7,087	0,008
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	0,019
9	<i>SNX29</i>	rs1292231	G	1,36	1,05-1,77	5,302	0,021
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	$2,4 \times 10^{-5}$

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).

Гены, маркеры которых показали ассоциацию с фенотипами в исследуемых группах, играют существенную роль в патологическом процессе при ШЗ или БА. Белковые продукты этих генов участвуют в эндоцитозе, апоптозе клеток, процессах развития нервной системы, в работе синапсов и отложении амилоида в тканях головного мозга.

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

Одним из путей выявления части недостающей наследуемости является оценка межгенных взаимодействий, которая помогает идентифицировать совместное влияние генов на развитие МФЗ. В нашем случае мы использовали метод GMDR, с помощью которого провели анализ межгенных взаимодействий в отношении риска развития ШЗ (в популяции русских и казахов) и

БА (в популяции русских). Всего выявлено 6 статистически значимых комбинаций генов: двух- и трехкомпонентных, по 2 комбинации на каждую группу сравнения: ШЗ (русские), ШЗ (казахи) и БА (русские). Идентифицированы сочетания генотипов, которые ассоциированы с высоким или низким риском развития ШЗ или БА (таблица 4).

Таблица 4 – Статистически значимые сочетания генотипов, ассоциированные с ШЗ или БА

Комбинация генов	Сочетания	Риск	OR (95 % CI)	p
Шизофрения (русская популяция)				
<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
Шизофрения (казахская популяция)				
<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)	0,020
Болезнь Альцгеймера (русская популяция)				
<i>APOE / 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
<i>LOC105376249 / VRK2 / PICALM</i>	-	-	-	-

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

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 4). Подобная смена направленности риска с высокого на низкий, или наоборот, наблюдается для двухфакторной комбинации для фенотипа БА в русской популяции (таблица 4), а так же для двухфакторной и трехфакторной комбинации в казахской популяции с ШЗ (сочетания генотипов генов *KCNB2 / ZFP64P1 / NRIP1*) (таблица 4). 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.

Роль изученных генов в молекулярных механизмах заболеваний с нарушением когнитивных функций

Анализ биологических сетей, направленный на выявление взаимодействующих генов и белков, которые участвуют в развитии заболевания, обеспечивает понимание патогенеза 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.

Было выявлено десять категорий «Gene Ontology» для биологических процессов. Анализ биологических процессов показал, что изучаемые гены играют регуляторную роль в процессах, лежащих в основе патогенеза БА и ШЗ. При этом девять категорий были связаны с процессами образования, выведения и катаболизма бета-амилоида (Аβ) или предшественника бета-амилоида (APP), а так же с регуляцией долговременной синаптической потенциации, которая играет важную роль в механизмах синаптической пластичности. Молекулярные функции (8 категорий) касались связывания белков: тау, Аβ, кальмодулина, фосфатидилинозитола, фосфолипида. Идентифицированы четыре гена, которые участвовали в каждой молекулярной функции попарно или индивидуально: гены белка аполипопротеина Е (*APOE*), кластерина (*CLU*), фосфатидилинозитол-связывающего белка сборки клатрина (*PICALM*) и нейрогранина (*NRGN*). Для словаря клеточных компонентов показано 10 категорий, которые в большей части описывали нервные клетки и их структуру (нейрон, дендрит).

Характеристику взаимоотношений 22 генов, SNP которых показали ассоциацию с развитием ШЗ и БА в нашей работе, проводили с помощью онлайн ресурса «STRING» [Szkarczyk D. et al., 2017]. На рисунке 2 представлена характеристика белок-белковых взаимодействий интересующих нас генов. 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*, *NRGN*) 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 данным базы 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]. Белок способствует транскрипционной регуляции и сплайсингу пре-мРНК генов, вовлеченных в процессы развитие нервной системы. Вероятно, генетические варианты гена *ZNF804A* могут способствовать риску развития заболевания посредством нарушения регуляции транскрипции и сплайсинга пре-мРНК, связанной с *ZNF804A*. Другая подсеть образована пятью белками (*PICALM*, *CLU*, *CD33*, ***APOE***, *PVRL2*) и содержит восемь ребер. Здесь центральным белком является аполипопротеин Е с пятью ребрами. В эту подгруппу входят белки, гены которых являются кандидатными по данным базы HuGE Navigator в первую очередь для БА. Аполипопротеин Е является самым сильным фактором риска развития БА. Белок *APOE* является регулятором метаболизма липопротеинов и выполняет важные функции в ЦНС, такие как транспорт холестерина, нейропластичность и воспаление.

На рисунке 2 видно, что эти две подсистемы белков, одна из которых участвует в риске развития ШЗ, а другая - в риске развития БА, связаны между собой 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 БА, так и при развитии психических расстройств [Ovadia G., Shifman S., 2011; Bufill E. et al., 2015; Ishii K. et al., 2016].

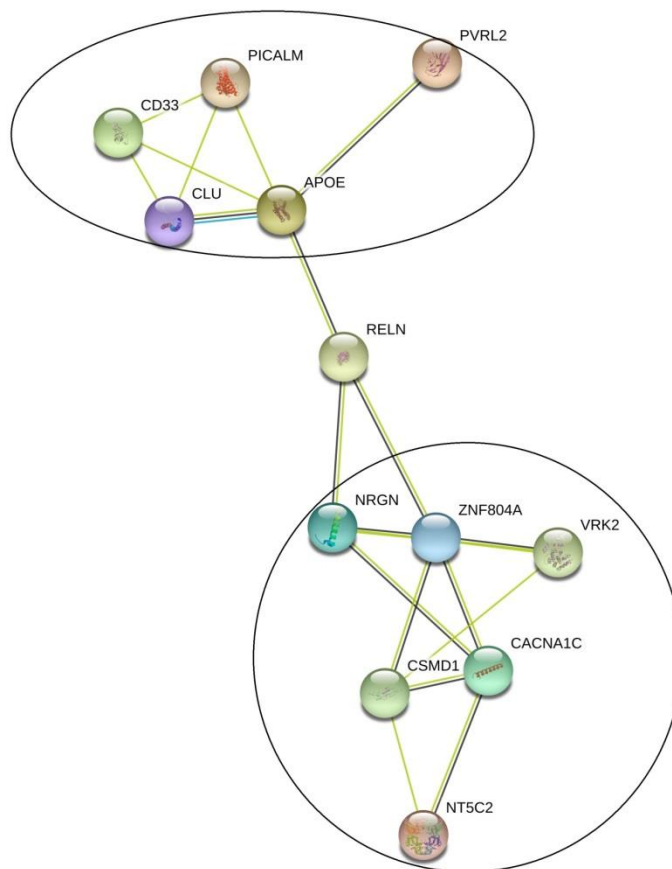


Рисунок 2 - Характеристика белок-белковых взаимодействий продуктов 12 генов, полученная с помощью ресурса «STRING». Примечание - цвет соединяющих линий характеризует типы взаимодействий: светло-зеленый – взаимодействие, выявленное при интеллектуальном анализе текста, черный – ко-экспрессия, голубой – известные взаимодействия, подтвержденные в базах данных.

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

Распределения частот предкового аллеля 28 маркеров, входивших в состав разработанного в рамках данного исследования мультиплекса, были изучены в популяциях Северной Евразии. Шесть маркеров, включенных в работу, оказались мономорфны в изученных популяциях: rs17512836 и rs17594526 гена *TCF4*, rs17693963 межгенного региона *GPR89P* / *TRV-AAC1-5*, rs1212597 межгенного региона *LOC105378888* / *PRMT6*, rs11064768 гена *CCDC60*, rs11191580 гена *NT5C2*.

Уровень генетического разнообразия исследуемых популяций Северной Евразии оценивался на основании данных ожидаемой гетерозиготности (H_e). Высокое значение средней ожидаемой гетерозиготности ($> 0,45$) показали 6 маркеров: 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 был достигнут ни одним из маркеров (рисунок 3).

Максимальное значение ожидаемой гетерозиготности (0,48) выявлено для локусов rs10273775 гена *CNTNAP2* и rs561655 межгенного региона *PICALM* / *RNU6-560P*. Наименьшее значение ожидаемой гетерозиготности показали два полиморфных варианта гена *TCF4*: rs17512836 и rs17594526. В целом у 79% маркеров уровень гетерозиготности был ниже 0,45.

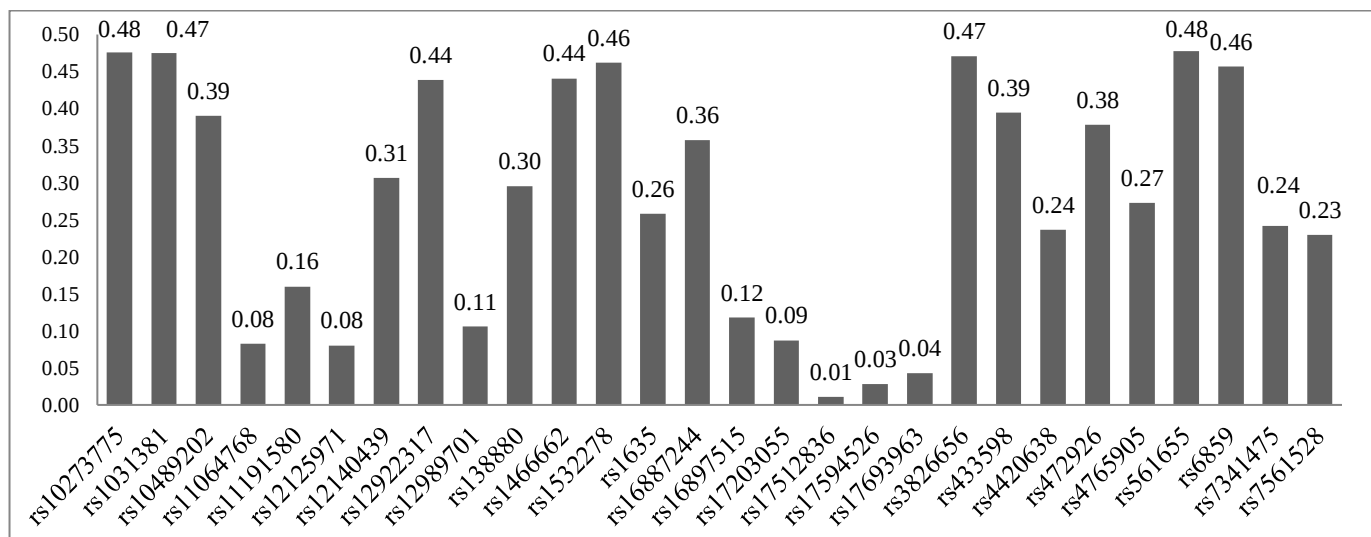


Рисунок 3 – Средние значения ожидаемой гетерозиготности по каждому из 28 маркеров в 16 популяциях Северной Евразии.

Среди исследуемых 16 популяций Северной Евразии наибольший уровень генетического разнообразия (0,31) показали европеоидные популяции: русские, удмурты и узбеки (рисунок 4). 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. В нашей работе наблюдается снижение генетического разнообразия с запада на восток, что так же зафиксировано по другим системам маркеров [Степанов В.А. и др., 2001; Голубенко М.В. и др. 2002; Харьков В.Н., 2012; Вагайцева К.В., 2015].

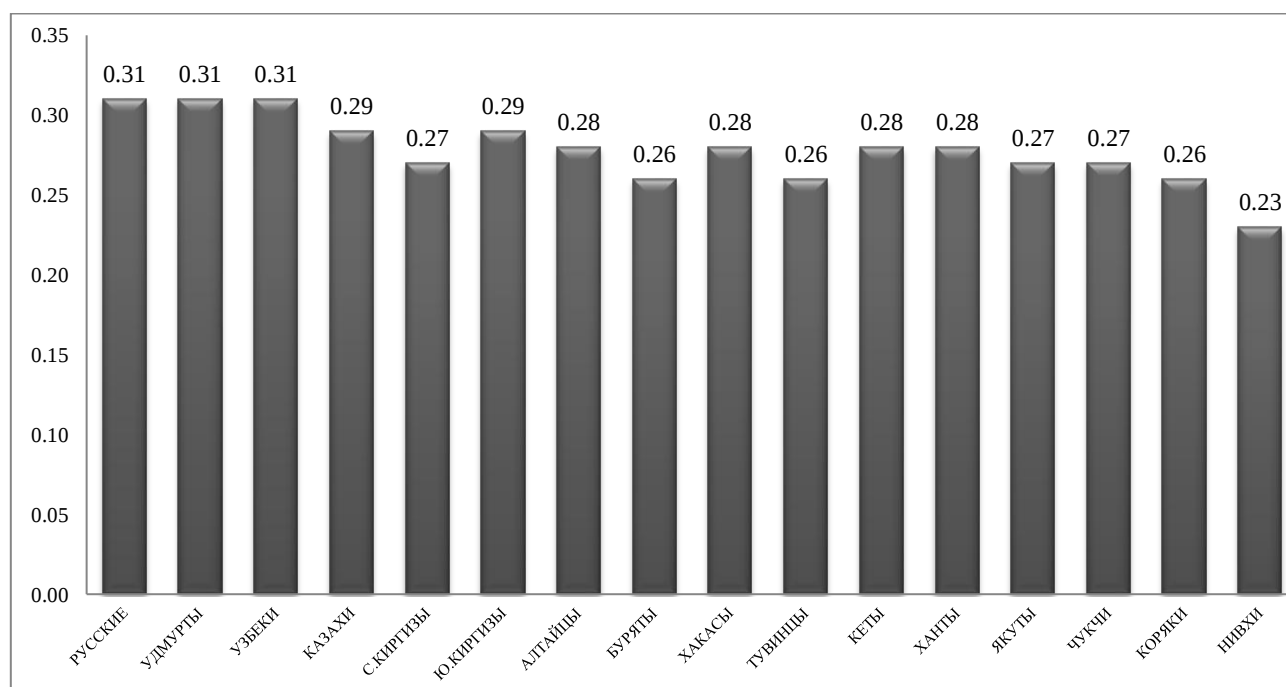


Рисунок 4 – Средние значения ожидаемой гетерозиготности по 28 маркерам для каждой из 16 популяций Северной Евразии.

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 (таблица 2). Рисковый аллель и предковый аллель не совпали в пяти из десяти маркеров. Выделяются пять SNP, которые четко демонстрируют эти особенности популяционного профиля риска: rs1466662 гена *DCSH2* (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). 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* (рисунок 5).

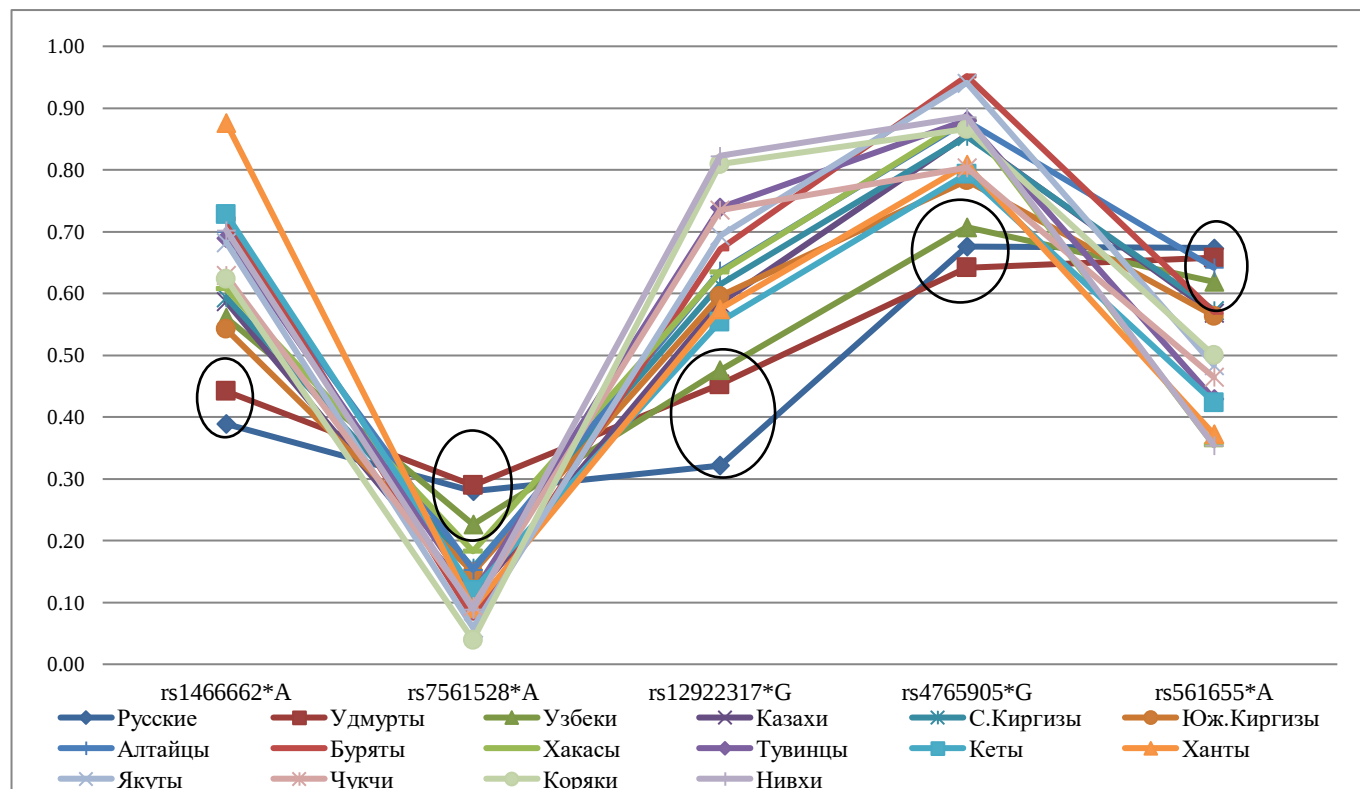


Рисунок 5 – Частоты рискованных аллелей 5 наиболее значимых SNP, ассоциированных с развитием шизофрении или болезни Альцгеймера, в популяциях Северной Евразии. Овалами выделены европеоидные популяции (русские, удмурты и узбеки), обособленные от остальных.

Исходя из воздействий экологических и социальных условий проживания коренных этносов Северной Евразии в суровом климате Сибири и Дальнего Востока, выявление особенностей генетического профиля заболеваний может быть полезным для разработки фундаментальной основы и внедрения в клиническую практику персонифицированных подходов к диагностике, лечению и прогнозу таких заболеваний.

Генетические взаимоотношения между популяциями

При анализе генетических взаимоотношений между популяциями по изученным маркерам использовали метод главных компонент, который основан на многомерном анализе частот предковых аллелей. Две первые главные компоненты (ГК) в совокупности объясняют 52.06% вариативности 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).

Генетическая дифференциация популяций

Генетическую дифференциацию популяций по изученным SNP-маркерам рассчитывали с использованием анализа молекулярной дисперсии (AMOVA). Оценку генетической дифференциации проводили с помощью коэффициента F_{st} . Общий уровень генетической дифференциации изученных шестнадцати популяций составил 3,6 %. Показано, что наибольший вклад в межпопуляционное разнообразие вносят различия в частотах аллелей локусов rs433598 гена *ACSM1* ($F_{ST}=0,10987$) и rs12922317 гена *SNX29* ($F_{ST}=0,09171$). Наименьшая же степень межпопуляционного разнообразия характерна для rs17512836 гена *TCF4* ($F_{ST}=0,00758$).

В целом, при сравнении общего уровня генетической дифференциации популяций Северной Евразии по маркерам, связанным с заболеваниями, нарушающими когнитивные функции человека, с другими системами маркеров, показано, что он чуть выше значения по X-хромосомным STR-маркерам, для которых уровень генетической дифференциации составил 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., 2002; Харьков В.Н., 2012].

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

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 (таблица 5).

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).

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 отбора (рисунок 6). 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, для шести SNP идентифицированы 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).

В целом, результаты данной 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 ШЗ и БА.

Таблица 5 – Отклонение от селективной нейтральности у 10 маркеров в исследованных шестнадцати популяциях Северной Евразии

Ген SNP	<i>CNTNAP2</i> rs10273775	<i>NCAPD3</i> rs1031381	<i>SNX29*</i> rs12922317	<i>PICALM /</i> <i>RNU6-560P*</i> rs561655	<i>CLU</i> rs1532278	<i>CD33*</i> rs3826656	<i>LSM1*</i> rs16887244	<i>DCHS2*</i> rs1466662	<i>ACSM1</i> rs433598	<i>NECTIN2*</i> rs6659
Русские	Баланс									Баланс
Удмурты	Направ	Направ	Направ					Направ		
Узбеки		Баланс	Баланс			Направ				
Казахи		Направ		Направ		Баланс				
С.Киргизы						Направ				
Ю.Киргизы		Баланс						Направ		
Алтайцы		Баланс				Направ				
Буряты		Направ				Направ				
Хакасы										Направ
Тувинцы		Баланс		Направ	Направ	Направ				Баланс
Кеты		Направ	Баланс							
Ханты		Направ			Баланс				Баланс	Направ
Якуты				Направ						Баланс
Коряки		Направ		Направ	Направ					
Нивхи	Баланс				Направ		Баланс			
Чукчи				Направ	Баланс				Направ	

Примечание – Направ – действие направленного отбора, Баланс – действие балансирующего отбора, * - маркеры, для которых идентифицированы статистически значимые ассоциации с ШЗ или БА в данной работе при репликативном анализе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Шизофрения и болезнь Альцгеймера представляют собой широко распространенные многофакторные заболевания. Генетическая компонента данных заболеваний активно исследуется с привлечением различных высокоразрешающих технологий. В последние годы генетическая составляющая многих МФЗ рассматривается с точки зрения эволюционного контекста, в рамках которого популяционная специфичность частот генетических маркеров распространенных заболеваний объясняется разнонаправленным действием факторов микроэволюции на разных этапах генетической истории популяций.

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 ассоциированных 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 процессам, которые лежат в основе патогенеза 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).

В результате репликативного анализа при сравнении групп больных ШЗ и контроля были показаны статистически значимые различия для 7 маркеров: rs11064768 гена *CCDC60*, rs1466662 гена *DCHS2*, rs16887244 гена *LSM1* и rs7561528 гена *LOC10537360* (в выборке русских); в выборке

казахов: rs2312147 гена *VRK2*, rs138880 гена *BRD1* и rs6859 гена *NECTIN2*. Для фенотипа БА были выявлены статистически значимые различия для 6 маркеров: 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 16 статистически значимых комбинаций взаимодействующих генотипов, ассоциированных с высоким или низким риском БА или с ШЗ. Использование различных биоинформатических 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 важную роль, 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 белком рилином.

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.

Анализ оценки селективной нейтральности исследованных генетических маркеров, ассоциированных с заболеваниями, ведущими к нарушениям КФ человека, в 16 популяциях Северной Евразии выявил 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*. 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 ШЗ и БА.

В результате обобщения 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*. Для этих генетических вариантов были получены значимые результаты в четырех и более из примененных восьми методов и подходов анализа данных.

В целом, полученные в работе результаты расширяют представления о генетической компоненте ШЗ и БА. С помощью разнообразных методов анализа 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, можно заключить, что изучение вариативности генетических маркеров ШЗ и БА в популяциях человека является актуальным, а полученные результаты вносят вклад в общий массив знаний о структуре генофонда коренного населения Северной Евразии.

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах перечня ВАК РФ

1. Степанов В.А., Бочарова А.В., Марусин А.В., Жукова Н.Г., Алифиров В.М., Жукова И.А. Репликативный анализ ассоциаций генетических маркеров когнитивных признаков с болезнью Альцгеймера в российской популяции // Молекулярная биология. 2014. Т. 48. № 6. С. 952-962.

2. Степанов В.А., Бочарова А.В., Садуакасова К.З., Марусин А.В., Конева Л.А., Вагайцева К.В., Святова Г.С. Репликативное исследование подверженности шизофрении с ранним началом у казахов // Генетика. 2015. Т. 51. № 2. С. 227-235.
3. Stepanov V., Marusin A., Vagaitseva K., Bocharova A., Makeeva O. Genetic variants in CSMD1 gene are associated with cognitive performance in normal elderly population // Genetics Research International. 2017. V. 2017: 6293826.
4. Бочарова А.В., Степанов В.А., Марусин А.В., Харьков В.Н., Вагайцева К.В., Федоренко О.Ю., Бохан Н.А., Семке А.В., Иванова С.А. Анализ ассоциаций генетических маркеров шизофрении и ее когнитивных эндотипов // Генетика. 2017. Т. 53. № 1. С. 100-108.
5. Вагайцева К.В., Бочарова А.В., Марусин А.В., Колесникова Е.А., Макеева О.А., Степанов В.А. Разработка метода мультиплексного генотипирования полиморфных маркеров генов, ассоциированных с когнитивными способностями // Генетика. 2018. Т. 54. № 6. С. 719-726.
6. Степанов В.А., Бочарова А.В., Вагайцева К.В., Марусин А.В., Маркова В.В., Минайчева Л.И., Жукова И.А., Жукова Н.Г., Алифорова В.М., Макеева О.А. Редкий вариант в гене сортилинподобного рецептора 1: связь с показателями когнитивных функций у пожилых // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118. № 5. С. 92-95.
7. Бочарова А.В., Марусин А.В., Макеева О.А., Жукова И.А., Жукова Н.Г., Алифорова В.М., Степанов В.А. Генетические варианты, связанные с нарушениями когнитивных функций человека, при болезни Альцгеймера // Медицинская генетика. 2018. Т. 17. № 1. С. 14-19.
8. Марусин А.В., Макеева О.А., Вагайцева К.В., Бочарова А.В., Сваровская М.Г., Салахов Р.Р., Степанов В.А. Ассоциация гена аполипопротеина Е с вариативностью когнитивных способностей пожилых людей // Медицинская генетика. 2018. Т. 17. № 1. С. 20-26.
9. Stepanov V., Vagaitseva K.V., Bocharova A.V., Marusin A.V., Minaycheva L., Makeeva O., Markova V. Analysis of association of genetic markers in the *LUZP2* and *FBXO40* genes with the normal variability in cognitive performance in the elderly // International Journal of Alzheimer's Disease. 2018. V. 2018: 2686045.
10. Bocharova A.V., Vagaitseva K.V., Makeeva O.A., Marusin A.V., Stepanov V.A. 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.
11. Вагайцева К.В., Бочарова А.В., Колесникова Е.А., Маркова В.В., Макеева О.А., Минайчева Л.И., Жукова И.А., Жукова Н.Г., Степанов В.А. Анализ ассоциации гаплотипов с болезнью Альцгеймера и умеренными когнитивными нарушениями в русской популяции // Генетика. 2020. Т. 56. №10. С. 1218-1223.
12. Бочарова А.В., Марусин А.В., Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Семке А.В., Степанов В.А. Генетические варианты генов *TCF4*, *LSM1*, и *CCDC60* ассоциированы с шизофренией // Медицинская генетика. 2020. Т. 19. № 4. С. 17-19.
13. Марусин А.В., Макеева О.А., Вагайцева К.В., Бочарова А.В., Степанов В.А. Ассоциация когнитивных доменов с генетической вариативностью аполипопротеина Е в выборке русских пожилых людей // Медицинская генетика. 2020. Т. 19. № 4. С. 27-29.

Статьи в сборниках

14. Бочарова А.В., Степанов В.А., Марусин А.В., Рудиков Е.В., Иванова С.А., Семке А.В., Бохан Н.А. Репликативное исследование подверженности к шизофрении в русской популяции // Генетика человека и патология. Проблемы эволюционной медицины. Сборник научных трудов. Под редакцией В.А. Степанова. 2014. С. 92-95.
15. Макеева О.А., Бочарова А.В., Вагайцева К.В., Маркова В.В., Минайчева Л.И., Буйкин С.В., Степанов В.А. 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.
16. Бочарова А.В., Марусин А.В., Макеева О.А., Степанов В.А., Жукова И.А., Жукова Н.Г., Алифорова В.М. Поиск генетических вариантов, связанных с нарушениями когнитивных функций человека при болезни Альцгеймера // Генетика человека и патология. Сборник научных трудов. Выпуск 11. Под редакцией В.А. Степанова. 2017. С. 66-67.

17. Марусин А.В., Макеева О.А., Вагайцева К.В., Бочарова А.В., Спиридонова М.Г., Степанов В.А. Ассоциации и межгенные взаимодействия 61 полиморфного варианта генов подверженности к нейropsychическим расстройствам с вариабельностью когнитивных способностей пожилых людей // Генетика человека и патология. Сборник научных трудов. Выпуск 11. Под редакцией В.А. Степанова. 2017. С. 86-87.

Материалы конференций

18. Бочарова А.В., Марусин А.В., Садуакасова К.З., Святова Г.С., Березина Г.В., Степанов В.А. Репликативное исследование подверженности шизофрении в казахской популяции // Сборник тезисов Молодежной конференции «Популяционная генетика и геногеография: наука и практика». Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН. 2013. С. 25.
19. Bocharova A., Marusin A., Simonova K., Saduakasova K., Svyatova G., Berezina V., Stepanov V. Replicative association analysis of schizophrenia in Kazakh population // European Human Genetics Conference (EHGC, Paris, France) Eur. J. Hum. Genet. 2013. V. 21. S.2. P. 504.
20. Бочарова А.В., Марусин А.В., Степанов В.А. Анализ ассоциаций 15 SNP с болезнью Альцгеймера в популяции русских из сибирского региона // Молекулярная диагностика 2014. Сборник трудов VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 2014. Т.2. С. 189-190.
21. Бочарова А.В., Марусин А.В., Жукова Н.Г., Алифиров В.В., Жукова И.А., Степанов В.А. Ассоциативное исследование подверженности болезни Альцгеймера в русской популяции Сибирского региона // VII Съезд Российского общества медицинских генетиков (Санкт-Петербург, 19-23 мая 2015 г.) Медицинская генетика. 2015. Т. 14. № 2. С. 28-29.
22. Bocharova A., Marusin A., Fedorenko O., Semke A., Ivanova S., Stepanov V. Association study of 45 SNPs in Russian patients with schizophrenia // European Human Genetics Conference (EHGC, Glasgow, United Kingdom) Eur. J. Hum. Genet. 2015. V. 23. S.1. P. 418.
23. Marusin A., Kornetov A., Bocharova A., Swarovskaya M., Stepanov V. Analysis associations of cognitive performance genes revealed by GWAS with intellectual features in Russian population of West Siberian region // European Human Genetics Conference (EHGC, Glasgow, United Kingdom) Eur. J. Hum. Genet. 2015. V. 23. S.1. P. 416
24. Stepanov V, Bocharova A., Marusin A., Saduakasova K., Svyatova G., Zhukova N., Zhukova I., Aliferova V. Replicative genetic association analysis reveals genetic markers of schizophrenia and Alzheimer's disease in Russians and Kazakhs and demonstrates overlapping associations pattern between two diseases // 11th Asia Pacific Conference on Human Genetics. Ann Transl Med. 2015. V.3 (Suppl. 2). AB166.
25. Swarovskaya M., Stepanov V., Bocharova A., Marusin A., Vagaitseva K. Population genetics of SNPs, associated with cognitive traits and Alzheimer's diseases, in populations of Russia // European Human Genetics Conference joint with the European Meeting on Psychosocial Aspects of Genetics. (Barcelona, Spain) European Journal of Human Genetics. Abstracts. 2016. V. 24. E-Supplement 1. P. 188.
26. Bocharova A., Marusin A., Saduakasova K., Svyatova G., Berezina G., Stepanov V. Replicative analysis of SNPs, associated with schizophrenia and its cognitive endophenotypes, in Kazakh patients with schizophrenia // American Society of Human Genetics. 66th Annual Meeting. (Vancouver, Canada). 2016. Poster abstracts. V. 1430. P. 621.
27. Степанов В.А., Макеева О.А., Марусин А.В., Харьков В.Н., Бочарова А.В., Вагайцева К.В. Генетические основы вариабельности когнитивных функций: поиск молекулярных маркеров болезни Альцгеймера // Молекулярная диагностика 2017. Сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 2017. С. 110-111.
28. Марусин А.В., Макеева О.А., Сваровская М.Г., Вагайцева К.В., Бочарова А.В., Степанов В.А. Анализ ассоциаций когнитивных способностей с генотипической изменчивостью в выборке пожилых людей // Молекулярная диагностика 2017. Сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 2017. С. 130-131.
29. Бочарова А.В., Марусин А.В., Степанов В.А., Федоренко О.Ю., Семке А.В., Иванова С.А., Жукова Н.Г., Жукова И.А., Алифиров В.М. Применение мультиплексного генотипирования для ассоциативного анализа полиморфных вариантов генов с шизофренией и болезнью Альцгеймера в популяции русских из

сибирского региона // Молекулярная диагностика 2017. Сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 2017. С. 34-35.

30. Бочарова А.В., Марусин А.В., Степанов В.А., Федоренко О.Ю., Семке А.В. Ассоциативное исследование подверженности шизофрении в русской популяции сибирского региона // Генетика популяций: прогресс и перспективы. Материалы 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. Федеральное агентство научных организаций, Российская академия наук, Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Научный совет по генетике и селекции РАН и др.. 2017. С. 41-42.

31. Бочарова А.В., Вагайцева К.В., Марусин А.В., Макеева О.А., Степанов В.А. Репликативный анализ ассоциаций генетических маркеров болезни Альцгеймера, шизофрении и когнитивных функций с помощью мультиплексного генотипирования методом MALDI-TOF масс-спектрометрии // Высокопроизводительное секвенирование в геномике. II Всероссийская конференция с международным участием. Acta Naturae. 2017. С. 82a.

32. Stepanov V.A., Makeeva O.A., Marusin A.V., Bocharova A.V., Vagaitseva K.V., Markova V.V., Minaycheva L.I., Buikin S.V., Zhukova I.A., Zhukova N.G. Variability in APOE-TOMM40-PVRL2 locus and other genomic regions contributes to cognitive performance in a population based study of Russian elderly // Alzheimer's & Dementia. Vol. 13. № 7. Supplement. 2017. P. P1494.

33. Stepanov V., Vagaitseva K., Bocharova A., Marusin A., Makeeva O. Multiplex SNP panels based on MALDI-TOF mass-spectrometry genotyping for association analysis of cognitive performance and Alzheimer's disease // 14th International Symposium on Variants in the Genome: detection, sequencing & interpretation. (NH Collection Santiago. Santiago de Compostela, Spain). 2017. POS002. P. 47-48.

34. Bocharova A., Marusin A., Zhukova N., Alifirova V., Zhukova I., Stepanov V. Replicative analysis of 30 SNPs in Russian patients with Alzheimer's disease // (Abstracts of the XXIV World Congress of Psychiatric Genetics (WCPG) European Neuropsychopharmacology. 2017. V. 27. Supplement 3. P. S438-S439.

35. Stepanov V., Bocharova A., Marusin A. Overlapping pattern of genetic associations of Alzheimer's disease and schizophrenia mediated by cognitive endophenotypes genes // (Abstracts of the XXIV World Congress of Psychiatric Genetics (WCPG) European Neuropsychopharmacology. 2017. V. 27. Supplement 3. P. S376.

36. Bocharova A., Vagaitseva K., Makeeva O., Marusin A., Zhukova N., Zhukova I., Alifirova V., Matveeva M., Stepanov V. Potential genetic markers of Alzheimers disease, which play a significant role in aging // Systems Biology and Biomedicine (SBioMed-2018). Symposium. Abstracts. The Eleventh International Conference. 2018. С. 26.

37. Бочарова А.В., Вагайцева К.В., Марусин А.В., Макеева О.А., Маркова В.В., Минайчева Л.И., Жукова И.А., Жукова Н.Г., Матвеева М.В., Степанов В.А. Поиск новых генетических вариантов, связанных с риском развития болезни Альцгеймера, на основе репликации данных полноэкзомного секвенирования индивидуумов с высокими и низкими когнитивными способностями // VII Съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров, посвященный 100-летию кафедры генетики СПбГУ, и ассоциированные симпозиумы. Сборник тезисов Международного Конгресса. 2019. С. 1046.

38. Вагайцева К.В., Зарубин А.А., Бочарова А.В., Макеева О.А., Маркова В.В., Степанов В.А. Поиск гаплотипов, ассоциированных с уровнем когнитивных способностей на основе анализа полноэкзомных данных // VII Съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров, посвященный 100-летию кафедры генетики СПбГУ, и ассоциированные симпозиумы. Сборник тезисов Международного Конгресса. 2019. С. 1063.

39. Марусин А.В., Бочарова А.В., Вагайцева К.В., Макеева О.А., Маркова В.В., Минайчева Л.И., Жукова И.А., Жукова Н.Г., Степанов В.А. Анализ ассоциаций генетических маркеров, выбранных по результатам экзомного секвенирования, с когнитивными параметрами пожилых людей // В книге: VII Съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров, посвященный 100-летию кафедры генетики СПбГУ, и ассоциированные симпозиумы. Сборник тезисов Международного Конгресса. 2019. С. 1067.

40. Bocharova A., Vagaitseva K., Makeeva O., Marusin A., Zhukova N., Zhukova I., Alifirova V., Matveeva M., Stepanov V. CSMD1 genetic variant is associated both with Alzheimer's diseases and schizophrenia in a

Russian population // 26th World Congress of Psychiatric Genetics (WCPG, Glasgow, Scotland, 2018) European Neuropsychopharmacology V. 29. Supplement. 4. P. 1285-1286.

41. Marusin A.V., Makeeva O.A., Vagaitseva K.V., Bocharova A.V., Stepanov V.A. Associative analysis of 62 genetic variants (SNPs) with the variability of cognitive function domains, defined by the MoCA (Montreal Cognitive Assessment) test in older people // HUGO HGM Poster Abstract Book. Human genome meeting 2020 (Perth, Western Australia, 5-8 April 2020, Virtual Meeting). - Perth, 2020. - No 191. - P. 64.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА – болезнь Альцгеймера

КН – когнитивные нарушения

КФ – когнитивные функции

КЭ – когнитивные эндофенотипы

ПА - предковый аллель

ШЗ – шизофрения

ЭФ – эндофенотипы

A β – белок бета-амилоид

APP – Amyloid Precursor Protein – белок предшественник бета-амилоида

GWAS – Genome-wide association study – полногеномное исследование ассоциаций

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

NIA – National Institute on Aging – Национальный институт старения

NINCDS/ADRDA - National Institute of Neurological and Communicative Diseases/Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association - Национальный институт неврологических и коммуникативных заболеваний / Ассоциация инсульта / болезни Альцгеймера и связанных с ней заболеваний

OR - (Odds Ratio) отношение шансов

SNP - (Single Nucleotide Polymorphism) однонуклеотидный полиморфный вариант

Просьба высылать отзывы на автореферат по адресу:

НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ

634050, г. Томск, ул. Набережная реки Ушайки, 10

Ученому секретарю Диссертационного совета Д 002.279.04

канд. биол. наук Хитринской И.Ю.

e-mail: khitrinskaya@tnimc.ru