

Обзорная статья / Review article

УДК 575.1-599

DOI: 10.18470/1992-1098-2022-2-130-139

Выявление гомозиготных участков (ROH) и их роль в этиопатогенезе комплексных заболеваний

Джамиля К. Омарова^{1,5}, Айна А. Адиева^{1,4}, Казима Б. Булаева², Надира О. Гусейнова³, Ирина В. Амирханова¹, Света А. Джамалова⁴

¹Прикаспийский институт биологических ресурсов – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Дагестанского федерального исследовательского центра РАН, Махачкала, Россия

²Международная научная корпорация «ENIGMA», Лос-Анджелес, Университет Южной Калифорнии, США

³ФГБУ ВО «Дагестанский государственный университет», Махачкала, Россия

⁴ГАОУ ВО «Дагестанский государственный университет народного хозяйства», Махачкала, Россия

⁵Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва, Россия

Контактное лицо

Айна А. Адиева, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экологии животных ПИБР ДФИЦ РАН; 367000 Россия, г. Махачкала, ул. Гаджиева, 45.

Тел. +79883005534

Email adieva-m@mail.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8868-4782>

Формат цитирования

Омарова Д.К., Адиева А.А., Булаева К.Б., Гусейнова Н.О., Амирханова И.В., Джамалова С.А. Выявление гомозиготных участков (ROH) и их роль в этиопатогенезе комплексных заболеваний // Юг России: экология, развитие. 2022. Т.17, N 2. С. 130-139. DOI: 10.18470/1992-1098-2022-2-130-139

Получена 19 января 2022 г.

Прошла рецензирование 22 марта 2022 г.

Принята 4 апреля 2022 г.

Резюме

Цель. Провести сравнительный анализ основных направлений генетических исследований комплексных (хронических) нейropsychических заболеваний человека и определить перспективы их геномных исследований.

Обсуждение. Комплексные заболевания составляют более 90% общей патологии человека и являются основной причиной преждевременной смертности и инвалидности. Одними из самых актуальных и тяжелых, как для самих больных, так и для общества комплексными заболеваниями являются эндогенные психические болезни, в частности – шизофрения, умственная отсталость и расстройства аутистического спектра. Несмотря на то, что генетические и эпидемиологические исследования показывают высокие проценты наследуемости (до 70-80%), идентификация генов предрасположенности остается сложной задачей. Исследования последних десятилетий способствовали пониманию генетических механизмов патогенеза таких заболеваний, значительно продвинули наше понимание с точки зрения идентификации локусов риска, возможных механизмов передачи генетического риска, участия в патогенезе таких заболеваний не одного, а большого количества генов, обеспечивающих множество вариантов экспрессии генов. Вместе с тем, картирование генов, контролирующих такие клинические фенотипы и мутации в них, обуславливающие патогенез, во многом остается еще неизвестной.

Заключение. Обнаружение одних и тех же изменений в генах при нейropsychических комплексных заболеваниях наводит на мысль, что вовлеченные гены сходятся в биохимических путях и могут быть вызваны сложным взаимодействием факторов генетической и средовой природы характеризующихся генетической гетерогенностью, зачастую сочетающейся с клинической гетерогенностью, неполной пенетрантностью и фенотипами. Это имеет большое значение для разработки генной терапии с выявлением лекарственных мишеней для лечения этих расстройств.

Ключевые слова

Комплексные заболевания, шизофрения, однонуклеотидные полиморфизмы, полногеномные последовательности, изолированные популяции.

The role of ROH in the etiopathogenesis of complex diseases

Dzhamilya K. Omarova^{1,5}, Aina A. Adieva^{1,4}, Kazima B. Bulaeva², Nadira O. Guseynova³,
Irina V. Amirkhanova¹ and Svetlana A. Dzhamalova⁴

¹Precaspian Institute of Biological Resources, Dagestan Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences, Makhachkala, Russia

²ENIGMA International Scientific Corporation, Los Angeles, University of Southern California, USA

³Dagestan State University, Makhachkala, Russia

⁴Dagestan State University of National Economy, Makhachkala, Russia

⁵Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Science, Moscow, Russia

Principal contact

Aina A. Adieva, Doctor of Biological Sciences, Professor & Leading Researcher, Animal Ecology Laboratory, Precaspian Institute of Biological Resources, Dagestan Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences; 45 Gadzhiev St, Makhachkala, Russia 367000.

Tel. +79883005534

Email adieva-m@mail.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8868-4782>

How to cite this article

Omarova D.K., Adieva A.A., Bulaeva K.B., Guseynova N.O., Amirkhanova I.V., Dzhamalova S.A. The role of ROH in the etiopathogenesis of complex diseases. *South of Russia: ecology, development*. 2022, vol. 17, no. 2, pp. 130-139. (In Russian) DOI: 10.18470/1992-1098-2022-2-130-139

Received 19 January 2022

Revised 22 March 2022

Accepted 4 April 2022

Abstract

Aim. To carry out a comparative analysis of the main directions of genetic studies of complex (chronic) human neuropsychiatric diseases and to determine the prospects for their genomic studies.

Discussion. Complex diseases account for more than 90% of the total human pathology and are the main cause of premature death and disability. One of the most urgent and severe categories of complex diseases, both for the patients themselves and for society, are endogenous mental illnesses, in particular, schizophrenia, mental retardation and autism spectrum disorders. Despite the fact that genetic and epidemiological studies show high heritability rates (up to 70-80%), the identification of predisposition genes remains a challenge. Studies in recent decades have contributed to understanding the genetic mechanisms of the pathogenesis of such diseases and have significantly advanced our understanding in terms of identifying risk loci, possible mechanisms for the transmission of genetic risk, and the involvement in the pathogenesis of such diseases of not one but of a large number of genes that provide many variants of gene expression. However, the mapping of genes that control such clinical phenotypes and mutations in them that cause pathogenesis remains largely unknown.

Conclusion. The finding of the same gene changes in neuropsychiatric complex diseases suggests that the genes involved converge in biochemical pathways and may be caused by a complex interplay of genetic and environmental factors characterized by genetic heterogeneity, which is often associated with clinical heterogeneity, incomplete penetrance and phenocopies. This is of great importance for the development of gene therapy through the identification of drug targets for the treatment of these disorders.

Key Words

Complex diseases, schizophrenia, single-nucleotide polymorphisms, full-genome sequences, isolated populations.

ВВЕДЕНИЕ

Комплексные заболевания нейropsychического расстройства, в отличие от моногенных заболеваний (ген-белок-признак) не подчиняются правилу классической генетики [1-3], так как мутация в гене, вследствие чего может произойти изменение структуры белка, не является необходимым или достаточным условием развития патологического признака. Большую роль играют регуляторные белки, число которых может исчисляться десятками [4-10] и, в данном случае, основной причиной может быть изменение концентрации определенного белка на локальном участке в короткий промежуток времени, а не нарушение самой пространственной структуры белка [11; 12].

Исследование мультифакторных (комплексных) заболеваний показало, что они характеризуются наследственной предрасположенностью, которая определяется активацией одного и/или несколькими генами «предрасположенности». Эти мутации (аллели) совместимы с жизнью, но при определенных неблагоприятных условиях приводят к активации этих генов и развитию патологического фенотипа полиморфизма [5; 7; 13-15].

Сложность патогенеза комплексных заболеваний нейropsychического характера, как и любых других мультифакторных заболеваний, составляет генетический полиморфизм, а учитывая индивидуальные особенности генотипа каждого человека проявление патологического процесса и степень его выраженности трудно предсказуемы [16].

Генетическая гетерогенность комплексных заболеваний, т.е. участие в патогенезе таких болезней не одного, а нескольких и даже большого количества генов, обеспечивает множество вариантов экспрессии генов, в связи с чем картирование генов, контролирующих такие клинические фенотипы, является достаточно трудной задачей.

Картирование и идентификация генов мультифакторных признаков основано на использовании близнецового метода, анализа сцеплений и ассоциаций, в том числе полногеномного анализа (GWAS и GWLS), полногеномного секвенирования, анализа транскриптом и эпигенома используя подходы и методы биоинформационной и системной биологии [16; 17]. Каждый из этих подходов имеет свои преимущества и недостатки. Остановимся более детально на методе linkage analysis и GWAS, так как они являются наиболее прогностически значимыми. GWAS, основанный на использовании данных программы «НарМар» в сочетании с техникой биочипов высокого разрешения позволяет одновременно выявлять все однонуклеотидные замены (single nucleotide polymorphism – SNP), достоверно сцепленные с тем или иным заболеванием [14; 16]. Благодаря данному методу удалось идентифицировать свыше 1200 локусов, связанных с проявлением и/или развитием более 165 хронических заболеваний [16; 18; 19]. Недостатком метода является популяционная стратификация больших выборок, проводимые без учета популяционно-генетической структуры изучаемого региона и формируемой выборки. Это может привести как к фальш-негативным, так и к фальш-позитивным ассоциациям [20].

Основным методом для картирования генов комплексных заболеваний при работе с генетическими

изолятами, является анализ сцеплений (linkage analysis). Данный метод фокусируется на поиске патогенных локусов, передающихся в поколениях — от больного родителя больным потомкам и не передающихся здоровым, причем информативными являются только мульти-аллельные локусы. Идентификация связанных с болезнью локусов у родственных индивидуумов больших семей осуществляется методами анализа сцеплений с определенными статистическими критериями достоверности [21]. При анализе больших родословных можно определить хромосому, даже установить локус, с которым преимущественно сцеплен патологический фенотип. Методом сцепления в России были картированы локусы большинства нервно-психических [21; 22] и сердечно-сосудистых заболеваний [16]. Установлено, что мутация, возникшая у предка (родоначальника) и определяющая развитие болезни, передается потомкам вместе с блоком гаплотипа. При смене поколений в популяциях в процессе рекомбинаций в мейозе размер этих блоков уменьшается: чем больше сменилось поколений и произошло мейозов и рекомбинаций, тем меньше размер блока гаплотипа с патогенным (мутантным) локусом и тем легче выявить физическое сцепление с таким локусом с помощью сканированных по данному участку генома ДНК-маркеров [21; 22]. Именно поэтому, эффективно картирование генов в генетических изолятах коренных малочисленных народов, которые являются этнически и демографически дифференцированными малыми популяциями.

Традиционно генетические изоляты подразделяются на первичные и вторичные. Первичные изоляты имеют относительно древнюю генетическую историю (>100-200 поколений), тогда как вторичные являются относительно молодыми (<100 поколений). Исследователями установлено, что целый ряд первичных изолятов отличается от вторичных и, тем более, от генетически гетерогенных урбанизированных популяций преимущественным накоплением одной определенной комплексной патологии. Показано, что такая популяционно-специфическая агрегация произошла в истории этих изолятов в силу совокупного действия эффектов дрейфа генов, эндогамии и инбридинга. Эти исследования позволили установить спектр общих и специфических для разных изолятов геномных сцеплений с интересующим комплексным заболеванием [23-29].

Среди наиболее тяжелых для общества и трудных для самого больного комплексных болезней выделяются нейropsychические болезни – шизофрения, от которой страдает 1% населения всего мира и умственная отсталость, которая выявляется у 2-3% процентов. В последние годы с развитием генетики все большее значение придается именно генетической составляющей таких заболеваний [30; 31]. В современной международной нозологии умственная отсталость обозначается как "интеллектуальная неспособность-инвалидность" (Intellectual disability, ID). С каждым годом ученым удается все глубже проникнуть в геном человека, и убедиться в том, что многие такие заболевания имеют генетические предпосылки. На сегодняшний день мутации в более чем 500 генах связаны с умственной отсталостью и соответствующими нарушениями когнитивных функций, такими как аутизм, расстройства внимания и шизофрения. К некоторым из них относятся мутации в 12p13.33; 12q24.11; 1q42.2;

11q23.2; 17p13.3; 8p12 [24; 32-35]. Это лишь немногие гены, которые были установлены в экспериментах при изучении локального региона и небольшого количества людей. Исследование генетических изолятов с ID в рамках Международной научной корпорации ENIGMA (USC, US) выявило высокую агрегацию данного заболевания. В этом исследовании была установлена обширная родословная (более 700 членов из 14 поколений) с преимущественным накоплением данной патологии. Полногеномный linkage анализ в этой родословной позволил установить ряд геномных участков, сцепленных с ID, из которых высокая корреляция была выявлена при сцеплении в локусе 12q24 [21]. Примечательно, что Пол Томпсон и его сотрудники несколько позже обнаружили устойчивые ассоциации GWA с зоной мозга – гиппокампом и его объемными показателями, ответственным за когнитивные способности человека [28]. Детальное исследование такого геномного локуса, сцепленного с ID и объемными параметрами гиппокампа, проводили указанные выше ученые при скринировании мутаций в генах, локализованных в сцепленном регионе с помощью CNV и LOH (определенных на основе 500 000 SNP-ов Affymetrix SNP 5.0). Количество статистически значимых пиков, предположительно ассоциированных с $3.0 \geq LOD \geq 1.3$ обнаружили в общей сложности в 10 геномных регионах. Самый существенный сигнал с $LOD \geq 3$ был получен в 12q24. LOH и CNV скринирование, основанное на данных микрочипов для выявления структурных геномных вариаций в 12q24, позволило установить сегменты CNV и ROH в нескольких генах-кандидатах (MED13L, HRK, FBXW8, TESC, CDK2AP1 и SBNO1) [22; 36]. У здоровых членов родословной этого же изолята идентичные мутации не обнаружены. Именно эти же самые гены и оказались устойчиво ассоциированными с размерными показателями гипоталамуса, в ранее проведенном исследовании. Причем у больных с ID эти объемные показатели гиппокампа меньше, чем у здоровых [28].

ОБСУЖДЕНИЕ

Потеря гетерозиготности или LOH (сокр. loss of heterozygosity) — является грубым хромосомным событием, которое приводит к потере всего гена и окружающей его хромосомной области [37]. Потеря гетерозиготности (LOH) измеряет степень аллельного сходства в геноме. LOH может встречаться либо в унипарентальной дисомии (UPD) — когда обе копии гена или геномного региона унаследованы от одного родителя, либо в бипарентальной, когда аллели получены от обоих родителей [22].

Существует несколько механизмов потери гетерозиготности:

1. Моносомия (потеря одной хромосомы);
2. Делеция участка хромосомы с нормальным аллелем;
3. Точковая мутация;
4. Эпигенетическая инактивация аллеля;
5. Раннее эмбриональное митотическое событие, приводящее к мозаицизму, или к появлению врожденных участков ROH;
6. Рекомбинация в мейозе;
7. Инбридинг как фактор геномной гомогенности и потери гетерозиготности в генах, определяющих клинические фенотипы.

Помимо потери гетерозиготности (LOH) существует такое понятие, как ROH (Runs of homozygosity) — это смежные длины гомозиготных генотипов, которые присутствуют у человека из-за того, что родители передают идентичные гаплотипы своему потомству [38]. Наличие гомозиготных сегментов раскрывают механизмы демографической эволюции населения и могут дать информацию о генетических событиях, происходивших в течение длительного времени. На частоту, размер и распределение ROH в геноме влияют такие факторы, как естественный и искусственный отбор, рекомбинация, неравновесие по сцеплению, популяционная структура, частота мутаций и инбридинга [39].

В генетически изолированных имбредных популяциях чаще, чем в любых других популяциях встречается тяжелое заболевание — шизофрения (ШЗФ), связанное с психоэмоциональными расстройствами, неадекватностью поведения и временными выпадениями из социальной жизни. Обычно развивается у мужчин в возрасте 18-25 лет и у женщин в возрасте 26-45 лет. На сегодняшний день, как было сказано выше, шизофрения поражает около 1% населения мира. Примерно каждый десятый человек с диагнозом «шизофрения» заканчивает жизнь самоубийством [40; 41]. В связи с тяжестью течения данного психического заболевания и большим влиянием болезни на социум в целом, ученые всего мира разрабатывают методы идентификации генов таких заболеваний.

Генетический риск для развития шизофрении возникает из-за различных вариаций последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК. Детальнее всего изучены SNP (однонуклеотидные полиморфизмы) и CNV (варианты числа копий). Оба они действуют как факторы риска, нет подтвержденных причинных мутаций, ни семей, в которых шизофрения передается и проявляется согласно Менделевскому принципу.

Итак, масштабные геномные исследования в этом направлении начались с того, что Ленз и его сотрудники разработали метод анализа ассоциаций гомозиготности целого генома (WGHA) для выявления генетических локусов риска развития шизофрении. Применяя этот метод на 178 образцах больных шизофренией и 144 здоровых контрольных генотипах, которые были проанализированы по 500 тыс. маркеров, Ленз обнаружил, что участки гомозиготности размером от 200 Кб до 15 Мб были распространены у европейцев, не имевших родства друг с другом. Свойства общих ROHs у здоровых людей, включая расположение хромосом и наличие ненаследственных гаплотипов, сошлись с предварительными отчетами, в которых указываются регионы, находящиеся под селективным давлением. Это объясняет результаты анализа образцов, генотипированных с теми же маркерами в рамках международного проекта — «НарМар», реализованного в период с 2002 по 2006 гг. ROHs были значительно более распространенными в случаях шизофрении, а набор из девяти ROHs был значительно дифференцирован по сравнению с контрольными вариантами. Четыре из этих 9 «участков гомозиготности группы риска» содержали или соседствовали с генами, связанными с шизофренией (NOS1AP, ATF2, NSF, и PIK3C3). Пациенты с ШЗФ спектром расстройств (всего $n=178$, в том числе 158 пациентов с шизофренией, 13 пациентов с шизоаффективным расстройством и

7 с шизофреноподобной формой расстройства) были набраны для этого исследования из стационарных и амбулаторных клиник больницы Zucker Hillside. Испытуемые были отобраны исключительно по этнической принадлежности (европейцы). Пациенты (65 женщин/113 мужчин) и контроль (63 женщины/81 мужчина) существенно не отличались в распределении по полу.

Эти результаты стали основой нашей работы по изучению ROH в родословных из двух этнически и демографически разделенных генетических изолятов (этнических даргинцев и тиндалов, в которых обнаружена высокая агрегация шизофрении). При изучении региона 12q24.22-12q24.31 было обнаружено у 19 из 21 больных (91%) сегменты с CN и у 20 из 21 (95%) сегменты с ROH. Средний размер длины сегмента в сцепленном 12q24.22-12q24.31 регионе у больных ID в 3,7 раз больше, чем у здоровых и гомозиготность такая, как в данном регионе встречается почти у всех больных. При сравнении длины сегментов с потерей гетерозиготности у потомков от родственных и неродственных браков оказалось, что длина ROH сегментов существенно больше у потомков родственных браков. Эти сегменты выявляются в регионе 12q24.21, в изученной семье в 11 случаях встречаются CNV (делеции) и в 15 случаях – сегменты ROH, которые включают гены *MED13L*, *HRK*, *FBXW8* и *TESC*, которые играют существенную роль в этиопатогенезе умственной отсталости [24; 42; 43]. Наши данные, согласуются с данными других исследователей, которые также установили связь гена *MED13L* с умственной отсталостью. При этом была обнаружена либо делеция, либо мутация *de novo* в этом гене у больных умственной отсталостью [44; 45]. Надо отметить, что в сегментах с ROH, выявленных в регионе 12q24.31, в 15 из 21 (71%) случаев умственной отсталости в родословной продемонстрировали потерю гетерозиготности в гене *SBNO1* – в 4 случаях между rs62774561 и rs10773005, в 11 случаях между rs62774561 и rs11268916 [42]. Очевидна научная и практическая значимость данного открытия, на котором остановимся более детально.

Недавнее создание платформ микрочипов, способных генотипировать сотни тысяч SNPs, дало возможность быстро идентифицировать новые гены восприимчивости комплексных фенотипов [46]. В своем исследовании с применением микрочипов для генотипирования, Ленз и его команда, как правило, использовали метод ассоциаций целого генома (WGA), при котором каждый SNP рассматривался индивидуально на связь с болезнью. С учетом предположительно полигенной природы комплексных заболеваний эта консервативная стратегия неизбежно приводит к ложноотрицательным результатам при поиске генов предрасположенности. В то же время структурная характеристика совокупности данных о WGA, включая схему неравновесия по сцеплению, до сих пор не использовалась в этих анализах. Следовательно, они разработали аналитический подход, названный как полногеномный анализ ассоциаций (WGHA), который сначала определяет кластеры SNPs показывающие участки гомозиготности, а затем использует тесты по всему геному и статистические тесты региональной специфичности для ассоциации с болезнью. В своем исследовании Ленз использовал WGHA в случае контрольного набора

пациентов с шизофренией и здоровых добровольцев, проанализированных по 500000 SNP, чтобы обнаружить новые локусы предрасположенности к ШЗФ [46].

Таким образом, необходимо акцентировать внимание на несколько факторов, связанных с исследованиями GWAS:

- ассоциации относятся к локусам (геномным областям), а не к самим генам. Поэтому, гены-кандидаты должны рассматриваться с осторожностью;

- практически все SNP находятся в некодирующих (интронных или межгенных) участках ДНК. На это обратили внимание Need и Goldstein [47], показавшие, что только 20 из 7300 ассоциаций GWAS с болезнями были четко прослежены и изучены до причинно-следственного уровня;

- как правило, SNP демонстрируют ассоциацию с множеством заболеваний, демонстрируя генетическую плейотропность, что затрудняет интерпретацию полученных результатов. Скорее можно говорить об общей генетической предрасположенности к шизофрении и другим комплексным мультифакторным заболеваниям нейropsychического расстройства (биполярное расстройство, аутизм, депрессия и синдром дефицита внимания с гиперактивностью).

Хотя генетические и эпидемиологические исследования показали высокие проценты наследуемости (70-80%) для ШЗФ, идентификация генов предрасположенности остается сложной. Как и в других комплексных заболеваниях, исследования сцеплений показали несколько участков кандидатов с небольшими оценками LOD (количественный показатель сцепления генов), в то время как исследования отдельных генов-кандидатов по своей природе ограничены по масштабу. В противоположность этому, WGHA предоставляет возможность быстрого определения локусов чувствительности по всему геному, но с разрешением, достаточным лишь для того, чтобы вовлечь ограниченный набор генов-кандидатов. WGHA разработан, чтобы быть чувствительным к выявлению локусов, находящихся под селективным давлением, и последние данные свидетельствуют о том, что влияние эволюционного отбора может четко наблюдаться в генах, регулирующих развитие нервной системы. Таким образом, WGHA может быть особенно эффективным для ШЗФ, которая, как полагают, имеет первичной патофизиологической основой аномальные нервные процессы [46].

Первым шагом анализа WGHA является определение участков гомозиготности (RoHs) у каждого объекта. Лензом было идентифицировано 339 общих RoHs, охватывающих 12-13% генома. Наибольшее количество последовательных полиморфизмов (852) обнаружено в roh172, охватывающих центромеру хромосомы 8; это область, которая содержит ген, кодирующий синтрофин 1 (SNTG1), она была выделена в нескольких широкогеномных исследованиях селективных зачисток. Было идентифицировано 9 ROHs, которые очень часто встречались у здоровых контрольных групп. Эти регионы не отличались чрезмерным изменением числа копий или сегментарным дублированием, и, по-видимому, они также не имели аномально низкие скорости рекомбинации. Несколько категорий генов, выявленных в исследованиях селективного давления (5, 14-16) очевидно есть в этих регионах, в том числе

гены, вовлеченные в иммунную систему (на хромосомах 6p, 12q и 5q), обонятельные рецепторы (6p и 11p), члены комплекса дистрофина (SNTG1 и DGKZ) и многие другие CNS-экспрессируемые гены (например, GPHN, UNC5D и ATXN2). Используя общедоступные данные (www.affymetrix.com), Ленз применил аналогичные методы для Affymetrix 500K данных, полученных от всех неродственных индивидов в каждой из трех основных популяций HarMap (европейских, африканских и азиатских). Для каждой популяции определили все ROHs длиной >100 SNPs, которые присутствовали у не менее 20% субъектов с использованием всех имеющихся Affymetrix SNPs.

Из 32 ROHs, которые были найдены в HarMap CEU (жители Юта с родословной из Северной и Западной Европы) образцах (n=60 родоначальников), все, кроме одного перекрываются с ROH, которая была распространена (>5%) в Европейской контрольной группе. Кроме того, четыре наиболее распространенных ROHs в образце CEU совпали с четырьмя из пяти наиболее распространенных ROHs контрольного образца (roh172, roh134, roh89 и roh291). Они рассматривали гетерозиготность (у YRI родоначальников) 1673 SNPs, которые были составляющими, т.е. наиболее часто встречающимися в ROHs в европейском контрольном образце. Анализ данных показал, что из 339 больных шизофренией значительно большее количество больных имели общие ROHs (средний=31,7, SD=12,3) относительно здоровых добровольцев (средний=28,0, SD=12,8; t320=2,62, P=0,009).

Следует отметить, что девять отдельных ROHs значительно отличались по частоте между исследуемой и контрольной группами, каждый из них был более распространен в случаях ШЗФ. Они проявили некоторые особенности при сравнении двух групп и были условно названы "риск ROHs". Во-первых, больше половины (54,9%) здоровых людей и только 19,1% объектов с ШЗФ, не имели никаких "риск ROHs", представленных в данных WGH. По мере того, как количество риск ROHs увеличивается, риск заболевания резко возрастает. Шесть из девяти «риск ROHs» лежат в диапазоне от редкого к очень редкому у здоровых людей. Один ROH (roh250), содержащий ген, кодирующий цитоплазматический динеин 2 тяжелой цепи, один белок (DYNC2H1 на хромосоме 11q) наблюдался исключительно во всех случаях шизофрении; другими словами, этот генетический вариант показал 100% проницаемость в случае болезни в данной выборке. Тем не менее, один очень распространенный ROH у здоровых людей (roh291) также встречался у больных с ШЗФ. Используя глубокие, полногеномные данные микрочипа SNP, Ленз со своей командой обнаружили, что ROHs размером от 200 kb до 15 mb были распространены даже у здоровых людей из аутбредной популяции (U.S. (американских) европейцев, проживающих в Нью-Йорке/Лонгайллонде). Эти гомозиготные регионы так же распространены, как и немногочисленные, чтобы предположить современное кровное родство. Так как выбор SNP нынешнего поколения полногеномных микрочипов по-прежнему ограничен и не позволяет равномерно покрывать весь геном, наличие смещения SNP ограничивает формальное статистическое тестирование данных для отбора. Кроме того, важно отметить, что эффекты

бутилочного горла и нейтральный дрейф иногда могут имитировать результаты, вытекающие из положительной селекции. Тем не менее, ROH частоты являются легко доступной единицей измерения для статистических сравнений в случае контроля. В случае контрольного сравнения было обнаружено, что ROHs на геномном уровне были широко представлены у больных с ШЗФ. Интересно, что исследования изолированных популяций и кровнородственных семей демонстрируют повышенную заболеваемость шизофренией.

Наличие девяти специфичных ROHs было связано с восприимчивостью к болезни как индивидуально, так и в совокупности. Четыре из этих регионов содержат гены, связанные с постсинаптическими (в основном, глутаматэргическими) рецепторными комплексами, вовлеченными в патофизиологию ШЗФ. Эти гены включают NOS1AP и NSF, каждый из которых связан с шизофренией, а также GPHN и SGCD, которые ранее не были рассмотрены в исследовании ассоциаций с ШЗФ. Пятая область, содержащая регион, кодирующий SNTG1, была связана с ШЗФ в исследовательских анализах. Стоит отметить, что большая часть риск ROHs продемонстрировала низкие частоты в общей популяции [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследования GWAS – анализ ассоциаций всего генома и ROH показали, что различные психоневрологические расстройства имеют общие генетические детерминанты, лежащие в основе развития заболевания [48]. Было установлено, что пять основных психических расстройств (шизофрения (ШЗФ; SCZ), биполярное заболевание (BD), расстройства аутистического спектра (ASD), синдром дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD) и депрессия) имеют общую генетическую этиологию. Исследование Консорциума психиатрической геномики (PGC) показало определенную степень генетической корреляции, которая относительно высока между SCZ и BD, умеренная между SCZ и депрессией, умеренная между BD и депрессией, также умеренная между ADHD и депрессией и ненулевая между другими парами заболеваний по данным генотипа SNP по всему геному [45; 49-51]. Другими учеными были также обнаружены общие локусы CNV, сцепленные с более чем одним психоневрологическим заболеванием. Например, CNV в локусе 16p11.2 ассоциируется как с SCZ, так и с BD [52-55], а сцепление в 17q12 обнаружили с такими заболеваниями как ASD, ID и SCZ [52; 56-58], CNV в регионе 15q13.3, 22q11. 2 и в гене NRXN1 связаны с широким спектром нарушений развития нервной системы [59]. Однако, ни в одном из этих исследований систематически не изучалось, какие редкие повторяющиеся общие генетические локусы, несущие ROH, влияют на развитие множественных нервно-психических расстройств. Многочисленные исследования показывают, что среди генов-кандидатов нет несомненных генов или фрагментов ДНК, связанных с комплексными нейropsychическими заболеваниями, не получено доказательств устойчивой связи геномных вариаций с отдельными заболеваниями. Дискуссионным на сегодняшний день остается вопрос выбора объекта для дальнейших исследований – сосредоточится на генах кандидатах и CNP, вовлеченных в GWAS, поскольку они являются общими

для комплексных заболеваний или остановиться на редких вариантах, которые вовлечены в пенетрантность гена. Даже в этом случае, речь идет об эпистатическом взаимодействии генов, присутствии различных эпигенетических факторов (метилирование ДНК и/или модификации гистонов), а также факторов окружающей среды. Очевидно, что нейropsychические заболевания могут быть вызваны сложным взаимодействием факторов генетической и средовой природы характеризующихся генетической гетерогенностью [60], зачастую сочетающейся с клинической гетерогенностью, неполной пенетрантностью и фенотипами, а также сложностью генетического контроля и неспособностью существующих методов учитывать особенности заболеваний этого класса. Безусловно, исследования в генетике и в смежных областях продвинули понимание с точки зрения идентификации локусов риска, возможных механизмов передачи генетического риска, участия в патогенезе таких заболеваний не одного, а большого количества генов, обеспечивающих множество вариантов экспрессии генов. Однако, картина настолько сложна, что возникают большие трудности в картировании генов, контролирующих такие клинические фенотипы и переводе их в клинически и терапевтически значимые достижения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Aulchenko Y.S., Ripatti S., Lindqvist I., Boomsma D., Heid I.M. et al. Loci influencing lipid levels and coronary heart disease risk in 16 European population cohorts // *Nat. Genet.* 2009. V. 41. N 1. P. 47-55. DOI: 10.1038/ng.269
2. Vasan R.S., Glaser N.L., Felix J.F., Lieb W., Wild P.S. et al. Genetic variants associated with cardiac structure and function: a meta-analysis and replication of genome-wide association data // *JAMA.* 2009. V. 302. N 2. P. 168-178. DOI: 10.1001/jama.2009.978-a
3. Dietz H.C. New therapeutic approaches to Mendelian disorders // *N. Engl. J. Med.* 2010. V. 363. N 9. P. 852-863. DOI: 10.1056/NEJMr0907180
4. Пузырев В.П. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии у человека // *Медицинская генетика.* 2008. Т. 8. N 9. С. 3-9.
5. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С. Баранова. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. 528 с.
6. Баранов В.С. Эволюция предиктивной медицины. Старые идеи, новые понятия // *Медицинская генетика.* 2017. Т. 16. N 5. С. 4-9.
7. Riggs E.R., Andersen E.F., Cherry A.M., Kantarci S., Kearney H., Patel A. et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen) // *Genet. Med.* 2020. V. 22. N 2. P. 245-257. DOI: 10.1038/s41436-019-0686-8
8. Harrison P.J. Recent genetic findings in schizophrenia and their therapeutic relevance // *Journal of Psychopharmacology.* 2015. V. 29. N 2. P. 85-96. DOI: 10.1177/0269881114553647
9. Kendler K.S. A joint history of the genetic variation & the nature of schizophrenia // *Molecular Psychiatry.* 2015. N 20. P. 77-83. DOI: 10.1038/mp.2014.94
10. Бодрова Т.А., Костюшев Д.С., Антонова Е.Н. и др. Введение в предиктивно-превентивную медицину: опыт прошлого и реалии дня завтрашнего // *Вестник РАН.* 2013. N 1. С. 58-64.
11. Weiss K.M., Terwilliger J.D. How many diseases does it take to map a gene with SNPs? // *Nature genetics.* 2000. V. 26. N 2. P. 151-157. DOI: 10.1038/79866
12. Зубков Е.А., Зоркина Я.А., Резник А.М., Костюк Г.П., Чехонин В.П. Генетические аспекты шизофрении // *Журнал неврологии и психиатрии.* 2017. N 6. С. 126-132.
13. Горбунова В.Н. Генетика и эпигенетика синтропных заболеваний // *Экологическая генетика.* 2010. Т. 8. N 4. С. 39-43. DOI: 10.17816/ecogen8439-43
14. Zeller T., Blankenberg S., Diemert P. Genomewide association studies in cardiovascular disease – an update 2011 // *Clin. Chemistry.* 2012. V. 58. N 1. P. 92-103. DOI: 10.1373/clinchem.2011.170431
15. Fahed A.C., Wang M., Homburger J.R., Patel A.P., Bick A.G., Neben C.L. et al. Polygenic background modifies penetrance of monogenic variants for tier 1 genomic conditions // *Nat. Commun.* 2020. V. 11. Article number: 3635. DOI: 10.1038/s41467-020-17374-3
16. Глотов А.С., Вашукова Е.С., Данилова М.М., Пакин В.С., Машарский А.Э., Федотов П.В., Зайнулина М.С., Аржанова О.Н., Мозговая Е.В., Баранов В.С. Секвенирование нового поколения (NGS) для изучения гена ACVR2A у беременных с гестозом // *Молекулярная медицина.* 2014. Т. 5. С. 33-40.
17. Svishcheva G.R., Belonogova N.M., Zorkoltseva I.V., Kirichenko A.V., Axenovich T.I. Gene-based association tests using GWAS summary statistics // *Bioinformatics.* 2019. V. 35. N 19. P. 3701-3708. DOI: 10.1093/bioinformatics/btz172
18. Zuk O., Hechter E., Sinyayev S.R., Lander E.S. The mystery of missing heritability: Genetic interaction create phantom heritability // *PNAS.* 2012. V. 109. N 4. P. 1193-1198. DOI: 10.1073/pnas.1119675109
19. Gratten J., Wray N.R., Keller M.C. et al. Large-scale genomics unveils the genetic architecture of psychiatric disorders // *Nat. Neurosci.* 2014. V. 17. N 6. P. 782-790. DOI: 10.1038/nn.3708
20. Rotroff D.M. A Bioinformatics Crash Course for Interpreting Genomics Data // *Chest.* 2020. V. 158. Iss. 1. P. 113-123. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.004
21. Bulayeva K.B., Jorde L., Watkins S., Ostler C., Pavlova T.A., Bulayev O.A. et al. Ethnogenomic diversity of Caucasus, Daghestan // *Am. J. Hum. Biol.* 2006. V. 18. N 5. P. 610-620. DOI: 10.1002/ajhb.20531
22. Bulayeva K., Lesch K.P., Bulayev O., Walsh C., Glatt S., Gurganova F., Omarova J. et al. Genomic structural variants are linked with intellectual disability // *J. Neural. Transm.* 2015. V. 122. N 9. P. 1289-1301. DOI: 10.1007/s00702-015-1366-8
23. Singh M.D., Jensen M., Lasser M., Huber E., Yusuff T. et al. NCBP2 modulates neurodevelopmental defects of the 3q29 deletion in *Drosophila* and *Xenopus laevis* models // *PLoS Genet.* 2020. V. 16. N 2. Article number: e1008590. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008590
24. Омарова Д.К., Гургенова Ф.Р., Максимова Т.Н., Булаева К.Б., Булаев О.А. Структурные вариации генома у умственно отсталых больных // *Вестник Дагестанского научного центра.* 2015. N 58. С. 38-48.
25. Pagani L., Ayub Q., MacArthur D.G., Xue Y. et al. High altitude adaptation in Daghestani populations from the Caucasus // *Hum. Genet.* 2012. V. 131. N 3. P. 423-433. DOI: 10.1007/s00439-011-1084-8
26. Wang T., Hoekzema K., Vecchio D., Wu H., Sulovari A. et al. Large-scale targeted sequencing identifies risk genes for neurodevelopmental disorders // *Nat. Commun.* 2020. V. 11. N 1. Article number: 4932. DOI: 10.1038/s41467-020-18723-y
27. Satizabal C.L., Adams H.H., Hibar D.P., White C.C. et al. Genetic architecture of subcortical brain structures in 38,851 individuals // *Nat. Genet.* 2019. V. 51. N 11. P. 1624-1636. DOI: 10.1038/s41588-019-0511-y
28. Thompson C.C., Chimetto L., Edwards R.A., Swings J., Stackebrandt E., Thompson F.L. Microbial genomic taxonomy // *BMC Genomics.* 2013. V. 14. N 913. P. 1-8. DOI: 10.1186/1471-2164-14-913
29. Thompson P.M., Andreassen O.A., Arias-Vasquez A., Bearden C.E. et al. ENIGMA and the individual: Predicting factors that affect the brain in 35 countries worldwide // *Neuroimage*, 2017, vol. 145, part B, pp. 389-408. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.11.057
30. Andreassen O.A., Thompson W.K., Schork A.J. et al. Improved detection of common variants associated with schizophrenia and bipolar disorder using pleiotropy-informed conditional false discovery rates // *PLoS Genet.* 2013. V. 9. N 4. Article number: e1003455. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003455
31. Barkus C., Sanderson D.J., Walton M.E. et al. What causes aberrant salience in schizophrenia? A role for impaired short-term habituation and the GluA1 AMPA receptor // *Mol. Psychiatry.* 2014. V. 19. N 10. pp. 1060-1070. DOI: 10.1038/mp.2014.91
32. Williams H.J., Norton N., Dwyer S. et al. Fine mapping of ZNF804A and genome-wide significant evidence for its

- involvement in schizophrenia and bipolar disorder // *Mol. Psychiatry*. 2011. V. 16. N 4. P. 429-441. DOI: 10.1038/mp.2010.36
33. Schneider M., Debbane M., Bassett A.S. et al. Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: Results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome // *Am. J. Psychiatry*. 2014. V. 171. N 6. P. 627-639. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.13070864
34. Stankiewicz P., Lupski J.R. Molecular-evolutionary mechanisms for genomic disorders // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2002. V. 12. N 3. P. 312-9. DOI: 10.1016/s0959-437x(02)00304-0
35. Stankiewicz P., Lupski J.R. Genome architecture, rearrangements and genomic disorders // *Trends Genet.* 2002. V. 18. N 2. P. 74-82. DOI: 10.1016/s0168-9525(02)02592-1
36. Busby G.B., Hellenthal G., Montinaro F., Tofanelli S., Bulayeva K., Rudan I. et al. The Role of Recent Admixture in Forming the Contemporary West Eurasian Genomic Landscape // *Curr. Biol.* 2015. V. 25. N 19. P. 2518-2526. DOI: 10.1016/j.cub.2015.08.007
37. Joseph C.G., Darrah E., Shah A.A., Skora A.D. et al. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer // *Science*. 2014. V. 343. N 6167. P. 152-157. DOI: 10.1126/science.1246886
38. Purfield D.C., Berry D., McParland S., Bradley D.G. Runs of homozygosity and population history in cattle // *BMC Genet.* 2012. V. 13. Article number: 70. DOI: 10.1186/1471-2156-13-70
39. Peripolli E., Munari D.P., Silva M.V., Lima A.L.F., Irgang R., Baldi F. Runs of homozygosity: current knowledge and applications in livestock // *Anim. Genet.* 2017. V. 48. N 3. P. 255-271. DOI: 10.1111/age.12526
40. Махиянова Е., Древаль И. Полный медицинский справочник: [авторитетное медицинское руководство для современной семьи]: пер. с англ. / пер.: Е. Махиянова, И. Древаль; ред. Т. Карпенко. Москва: АСТ, Астрель, 2006. 1104 с.
41. Kendler K.S. A history of the DSM-5 scientific review committee // *Molecular Psychiatry*. 2015. V. 43. N 9. P. 1793-1800. DOI: 10.1017/S0033291713001578
42. Karafet T.M., Bulayeva K.B., Bulayev O.A., Gurganova F., Omarova J. et al. Extensive genome-wide autozygosity in the population isolates of Daghestan // *Eur. J. Hum. Genet.* 2015. V. 23. N 10. P. 1405-12. DOI: 10.1038/ejhg.2014.299
43. Karafet T.M., Bulayeva K.B., Nichols J., Bulayev O.A., Omarova J. et al. Coevolution of genes and languages and high levels of population structure among the highland populations of Daghestan // *J. Hum. Genet.* 2016. V. 61. N 3. P. 181-191. DOI: 10.1038/jhg.2015.132
44. Lee S.H., DeCandida T.R., Ripke S. et al. Genomic Dissection of Bipolar Disorder and Schizophrenia, Including 28 Subphenotypes // *Cell*. 2018. V. 173. N 7. P. 1705-1715.e16. DOI: 10.1016/j.cell.2018.05.046
45. Lee S.H., Hur M.H., Lee E.A., Hong K.C., Kim J.M. Genomic characterization of the porcine CRT3 and the effects of a non-synonymous mutation p.V515F on lean meat production and belly fat // *Meat. Sci.* 2018. V. 137. P. 211-215. DOI: 10.1016/j.meatsci.2017.11.019
46. Lencz T., Lambert C., DeRosse P., Burdick K.E., Morgan T.V. et al. Runs of homozygosity reveal highly penetrant recessive loci in schizophrenia // *Proc. Nat. Acad. Sci. U S A*. 2007. V. 104. N 50. P. 19942-19947. DOI: 10.1073/pnas.0710021104
47. Need A.C., Goldstein D.B. Schizophrenia genetics comes of age // *Neuron*. 2014. V. 83(4). P. 760-763. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.08.015
48. Yusuff T., Jensen M., Yennawar S., Pizzo L., Karthikeyan S. et al. Drosophila models of pathogenic copy-number variant genes show global and non-neuronal defects during development // *PLoS Genet.* 2020. V. 16. N 6. Article number: e1008792. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008792
49. Witt S.H., Streit F., Jungkunz M., Frank J., Awasthi S., Reinbold C.S. et al. Genome-wide association study of borderline personality disorder reveals genetic overlap with bipolar disorder, major depression and schizophrenia // *Transl. Psychiatry*. 2017. V. 7. N 6. Article number: e1155. DOI: 10.1038/tp.2017.115
50. Ramos J., Proven M., Halvardson J., Hagelskamp F., Kuchinskaya E. et al. Identification and rescue of a tRNA wobble inosine deficiency causing intellectual disability disorder // *RNA*. 2020. V. 26. N 11. P. 1654-1666. DOI: 10.1261/rna.076380.120
51. Coleman J.R.I., Gaspar H.A., Bryois J. Bipolar Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Breen G. The Genetics of the Mood Disorder Spectrum: Genome-wide Association Analyses of More Than 185,000 Cases and 439,000 Controls // *Biol Psychiatry*. 2020. V. 88. N 2. P. 169-184. DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.10.015
52. Green E.K., Rees E., Walters J.T., Smith K.G., Forty L., Grozeva D. et al. Copy number variation in bipolar disorder // *Mol. Psychiatry*. 2016. V. 21. N 1. P. 89-93. DOI: 10.1038/mp.2014.174
53. Etemadikhah M., Niazi A., Wetterberg L., Feuk L. Transcriptome analysis of fibroblasts from schizophrenia patients reveals differential expression of schizophrenia-related genes // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. N 1. Article number: 630. DOI: 10.1038/s41598-020-57467-z
54. Iyer J., Girirajan S. Gene discovery and functional assessment of rare copy-number variants in neurodevelopmental disorders // *Brief Funct. Genomics*. 2015. V. 14. N 5. P. 315-328. DOI: 10.1093/bfpgp/elt018
55. Iyer J., Singh M.D., Jensen M., Patel P., Pizzo L. et al. Pervasive genetic interactions modulate neurodevelopmental defects of the autism-associated 16p11.2 deletion in *Drosophila melanogaster* // *Nat. Commun.* 2018. V. 9. N 1. Article number: 2548. DOI: 10.1038/s41467-018-04882-6
56. Szatkiewicz J.P. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium // *Nature*. 2014. V. 511. N 7510. P. 421-427. DOI: 10.1038/nature13595
57. Thuresson A.C., Soussi Zander C., Zhao J.J., Halvardson J. et al. Whole genome sequencing of consanguineous families reveals novel pathogenic variants in intellectual disability // *Clin. Genet.* 2019. V. 95. N 3. P. 436-439. DOI: 10.1111/cge.13470
58. Watson H.J., Yilmaz Z., Thornton L.M., Hübel C., Coleman J.R.I., Gaspar H.A. et al. Genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabo-psychiatric origins for anorexia nervosa // *Nat. Genet.* 2019. V. 51. N 8. P. 1207-1214. DOI: 10.1038/s41588-019-0439-2
59. Hassfurther A., Komini E., Fischer J., Leipoldt M. Clinical and Genetic Heterogeneity of the 15q13.3 Microdeletion Syndrome // *Mol. Syndromol.* 2016. V. 6. N 5. P. 222-228. DOI: 10.1159/000443343
60. Аульченко Ю.С., Аксенович Т.И. Методологические подходы и стратегии картирования генов, контролирующих комплексные признаки человека // *Вестник ВОГиС*. 2006. N 10. C. 189-202. DOI: 10.17816/ecogen933-14

REFERENCES

- Aulchenko Y. S., Ripatti S., Lindqvist I., Boomsma D., Heid I. M. et al. Loci influencing lipid levels and coronary heart disease risk in 16 European population cohorts. *Nat. Genet.*, 2009, vol. 41, no. 1, pp. 47-55. DOI: 10.1038/ng.269
- Vasan R.S., Glaser N.L., Felix J.F., Lieb W., Wild P.S. et al. Genetic variants associated with cardiac structure and function: a meta-analysis and replication of genome-wide association data. *JAMA*, 2009, vol. 302, no. 2, pp. 168-178. DOI: 10.1001/jama.2009.978-a
- Dietz H.C. New therapeutic approaches to Mendelian disorders. *N. Engl. J. Med.*, 2010, vol. 363, no. 9, pp. 852-863. DOI: 10.1056/NEJMr0907180
- Puzyrev V.P. Genetic view on the phenomenon of combined pathology in humans. *Meditinskaya genetika [Medical genetics]*. 2008, vol. 8, no. 9, pp. 3-9. (In Russian)
- Baranov V.S. *Geneticheskii pasport — osnova individual'noi i prediktivnoi meditsiny* [The genetic passport is the basis of individual and predictive medicine]. St. Petersburg, N-L Publ., 2009, 528 p. (In Russian)
- Baranov V.S. The evolution of predictive medicine. Old ideas, new concepts. *Meditinskaya genetika [Medical genetics]*. 2017, vol. 16, no. 5, pp. 4-9. (In Russian)
- Riggs E.R., Andersen E.F., Cherry A.M., Kantarci S., Kearney H., Patel A. et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genet. Med.*, 2020, vol. 22, no. 2, pp. 245-257. DOI: 10.1038/s41436-019-0686-8
- Harrison P.J. Recent genetic findings in schizophrenia and their therapeutic relevance. *Journal of Psychopharmacology*, 2015, vol. 29, no. 2, pp. 85-96. DOI: 10.1177/0269881114553647
- Kendler K.S. A joint history of the genetic variation & the nature of schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 2015, no. 20, pp. 77-83. DOI: 10.1038/mp.2014.94
- Bodrova T.A., Kostyushev D.S., Antonova E.N. et al. Introduction to predictive preventive medicine: experience of the

- past and the realities of tomorrow. Vestnik RAN [Bulletin of the Russian Academy of Sciences]. 2013, no. 1, pp. 58-64. (In Russian)
11. Weiss K.M., Terwilliger J.D. How many diseases does it take to map a gene with SNPs? *Nature genetics*, 2000, vol. 26, no. 2, pp. 151-157. DOI: 10.1038/79866
 12. Zubkov E.A., Zorkina Ya.A., Reznik A.M., Kostyuk G.P., Chekhonin V.P. Genetic aspects of schizophrenia. Zhurnal neurologii i psikiatrii [Journal of Neurology and Psychiatry]. 2017, no. 6, pp. 126-132. (In Russian)
 13. Gorbunova V.N. Genetics and epigenetics of syntropic diseases. *Ecological Genetics*, 2010, vol. 8, no. 4, pp. 39-43. (In Russian) DOI: 10.17816/ecogen8439-43
 14. Zeller T., Blankenberg S., Diemert P. Genomewide association studies in cardiovascular disease – an update 2011. *Clin. chemistry*, 2012, vol. 58, no. 1, pp. 92-103. DOI: 10.1373/clinchem.2011.170431
 15. Fahed A.C., Wang M., Homburger J.R., Patel A.P., Bick A.G., Neben C.L. et.al. Polygenic background modifies penetrance of monogenic variants for tier 1 genomic conditions. *Nat. Commun.*, 2020, vol. 11, article number: 3635. DOI: 10.1038/s41467-020-17374-3
 16. Glotov A.S., Vashukova E.S., Danilova M.M., Pakin V.S., Masharsky A.E., Fedotov P.V., Zainulina M.S., Arzhanova O.N., Mozgovaya E.V., Baranov. B.C. New generation sequencing (NGS) to study the ACVR2A gene in pregnant women with preeclampsia. Molekulyarnaya meditsina [Molecular Medicine]. 2014, vol. 5. pp. 33-40. (In Russian)
 17. Svishcheva G.R., Belonogova N.M., Zorkoltseva I.V., Kirichenko A.V., Axenovich T.I. Gene-based association tests using GWAS summary statistics. *Bioinformatics*, 2019, vol. 35, no. 19, pp. 3701-3708. DOI: 10.1093/bioinformatics/btz172
 18. Zuk O., Hechter E., Sinyav S.R., Lander E.S. The mystery of missing heritability: Genetic interaction create phantom heritability. *PNAS*, 2012, vol. 109, no. 4, pp. 1193-1198. DOI: 10.1073/pnas.1119675109
 19. Gratten J., Wray N.R., Keller M.C. et al. Large-scale genomics unveils the genetic architecture of psychiatric disorders. *Nat. Neurosci.*, 2014, vol. 17, no. 6, pp. 782-790. DOI: 10.1038/nn.3708
 20. Rotroff D.M. A Bioinformatics Crash Course for Interpreting Genomics Data. *Chest.*, 2020, vol. 158, iss. 1, pp. 113-123. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.004
 21. Bulayeva K.B., Jorde L., Watkins S., Ostler C., Pavlova T.A., Bulayev O.A. et.al. Ethnogenomic diversity of Caucasus, Daghestan. *Am. J. Hum. Biol.*, 2006, vol. 18, no. 5, pp. 610-620. DOI: 10.1002/ajhb.20531
 22. Bulayeva K., Lesch K.P., Bulayev O., Walsh C., Glatt S., Gurganova F., Omarova J. et.al. Genomic structural variants are linked with intellectual disability. *J. Neural. Transm.*, 2015, vol. 122, no. 9, pp. 1289-1301. DOI: 10.1007/s00702-015-1366-8
 23. Singh M.D., Jensen M., Lasser M., Huber E., Yusuf T. et.al. NCBP2 modulates neurodevelopmental defects of the 3q29 deletion in Drosophila and Xenopus laevis models. *PLoS Genet.*, 2020, vol. 16, no. 2, article number: e1008590. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008590
 24. Omarova D.K., Gurganova F.R., Maksimova T.N., Bulaeva K.B., Bulaev O.A. Structural variations of the genome in mentally retarded patients. Vestnik Dagestanskogo nauchnogo tsentra [Bulletin of the Dagestan Scientific Center]. 2015, no. 58, pp. 38-48. (In Russian)
 25. Pagani L., Ayub Q., MacArthur D.G., Xue Y. et.al. High altitude adaptation in Daghestani populations from the Caucasus. *Hum. Genet.*, 2012, vol. 131, no. 3, pp. 423-433. DOI: 10.1007/s00439-011-1084-8
 26. Wang T., Hoekzema K., Vecchio D., Wu H., Sulovari A. et.al. Large-scale targeted sequencing identifies risk genes for neurodevelopmental disorders. *Nat. Commun.*, 2020, vol. 11, no. 1, article number: 4932. DOI: 10.1038/s41467-020-18723-y
 27. Satizabal C.L., Adams H.H., Hibar D.P., White C.C. et.al. Genetic architecture of subcortical brain structures in 38,851 individuals. *Nat. Genet.*, 2019, vol. 51, no. 11, pp. 1624-1636. DOI: 10.1038/s41588-019-0511-y
 28. Thompson C.C., Chimento L., Edwards R.A., Swings J., Stackebrandt E., Thompson F.L. Microbial genomic taxonomy. *BMC Genomics*, 2013, vol. 14, no. 913, pp.1-8. DOI: 10.1186/1471-2164-14-913
 29. Thompson P.M., Andreassen O.A., Arias-Vasquez A., Bearden C.E. et.al. ENIGMA and the individual: Predicting factors that affect the brain in 35 countries worldwide. *Neuroimage*, 2017, vol. 145, part B, pp. 389-408. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.11.057
 30. Andreassen O.A., Thompson W.K., Schork A.J. et al. Improved detection of common variants associated with schizophrenia and bipolar disorder using pleiotropy-informed conditional false discovery rates. *PLoS Genet.*, 2013, vol. 9, no. 4, article number: e1003455. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003455
 31. Barkus C., Sanderson D.J., Walton M.E. et al. What causes aberrant salience in schizophrenia? A role for impaired short-term habituation and the GluA1 AMPA receptor. *Mol. Psychiatry*, 2014, vol. 19, no. 10, pp. 1060-1070. DOI: 10.1038/mp.2014.91
 32. Williams H.J., Norton N., Dwyer S. et.al. Fine mapping of ZNF804A and genome-wide significant evidence for its involvement in schizophrenia and bipolar disorder. *Mol. Psychiatry*, 2011, vol. 16, no. 4, pp. 429-441. DOI: 10.1038/mp.2010.36
 33. Schneider M., Debbane M., Bassett A.S. et al. Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: Results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am. J. Psychiatry*, 2014, vol. 171, no. 6, pp. 627-639. DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.13070864
 34. Stankiewicz P., Lupski J.R. Molecular-evolutionary mechanisms for genomic disorders. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 2002, vol. 12, no. 3, pp. 312-319. DOI: 10.1016/s0959-437x(02)00304-0
 35. Stankiewicz P., Lupski J.R. Genome architecture, rearrangements and genomic disorders. *Trends Genet.*, 2002, vol. 18, no. 2, pp. 74-82. DOI: 10.1016/s0168-9525(02)02592-1
 36. Busby G.B., Hellenthal G., Montinaro F., Tofanelli S., Bulayeva K., Rudan I. et.al. The Role of Recent Admixture in Forming the Contemporary West Eurasian Genomic Landscape. *Curr. Biol.*, 2015, vol. 25, no. 19, pp. 2518-2526. DOI: 10.1016/j.cub.2015.08.007
 37. Joseph C.G., Darrah E., Shah A.A., Skora A.D. et.al. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. *Science*, 2014, vol. 343, no. 6167, pp. 152-157. DOI: 10.1126/science.1246886
 38. Purfield D.C., Berry D., McParland S., Bradley D.G. Runs of homozygosity and population history in cattle. *BMC Genet.*, 2012, vol. 13, article number: 70. DOI: 10.1186/1471-2156-13-70
 39. Peripolli E., Munari D.P., Silva M.V., Lima A.L.F., Irgang R., Baldi F. Runs of homozygosity: current knowledge and applications in livestock. *Anim. Genet.*, 2017, vol. 48, no. 3, pp. 255-271. DOI: 10.1111/age.12526
 40. Makhiyanova E., Dreval' I. *Polnyi meditsinskii spravochnik: avtoritetnoe meditsinskoe rukovodstvo dlya sovremennoi sem'i* [Complete medical reference book: authoritative medical guide for the modern family]. Moscow, AST, Astrel Publ., 2006, 1104 p. (In Russian)
 41. Kendler K.S. A history of the DSM-5 scientific review committee. *Molecular Psychiatry*, 2015, vol. 43, no. 9, pp. 1793-1800. DOI: 10.1017/S0033291713001578
 42. Karafet T.M., Bulayeva K.B., Bulayev O.A., Gurganova F., Omarova J. et.al. Extensive genome-wide autozygosity in the population isolates of Daghestan. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2015, vol. 23, no. 10, pp. 1405-12. DOI: 10.1038/ejhg.2014.299
 43. Karafet T.M., Bulayeva K.B., Nichols J., Bulayev O.A., Omarova J. et.al. Coevolution of genes and languages and high levels of population structure among the highland populations of Daghestan. *J. Hum. Genet.*, 2016, vol. 61, no. 3, pp. 181-191. DOI: 10.1038/jhg.2015.132
 44. Lee S.H., DeCandida T.R., Ripke S. et al. Genomic Dissection of Bipolar Disorder and Schizophrenia, Including 28 Subphenotypes. *Cell*, 2018, vol. 173, no. 7, pp. 1705-1715.e16. DOI: 10.1016/j.cell.2018.05.046
 45. Lee S.H., Hur M.H., Lee E.A., Hong K.C., Kim J.M. Genomic characterization of the porcine CRTC3 and the effects of a non-synonymous mutation p.V515F on lean meat production and belly fat. *Meat. Sci.*, 2018, vol. 137, pp. 211-215. DOI: 10.1016/j.meatsci.2017.11.019
 46. Lencz T., Lambert C., DeRosier P., Burdick K.E., Morgan T.V. et.al. Runs of homozygosity reveal highly penetrant recessive loci in schizophrenia. *Proc. Nat. Acad. Sci. U S A*, 2007, vol. 104, no. 50, pp. 19942-19947. DOI: 10.1073/pnas.0710021104
 47. Need A.C., Goldstein D.B. Schizophrenia genetics comes of age. *Neuron*, 2014, vol. 83(4), pp. 760-763. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.08.015
 48. Yusuf T., Jensen M., Yennawar S., Pizzo L., Karthikeyan S. et.al. Drosophila models of pathogenic copy-number variant genes show global and non-neuronal defects during development. *PLoS Genet.*, 2020, vol. 16, no. 6, article number: e1008792. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008792

49. Witt S.H., Streit F., Jungkunz M., Frank J., Awasthi S., Reinbold C.S. et.al. Genome-wide association study of borderline personality disorder reveals genetic overlap with bipolar disorder, major depression and schizophrenia. *Transl. Psychiatry*, 2017, vol. 7, no. 6, article number: e1155. DOI: 10.1038/tp.2017.115
50. Ramos J., Proven M., Halvardson J., Hagelskamp F., Kuchinskaya E. et.al. Identification and rescue of a tRNA wobble inosine deficiency causing intellectual disability disorder. *RNA*, 2020, vol. 26, no. 11, pp. 1654-1666. DOI: 10.1261/rna.076380.120
51. Coleman J.R.I., Gaspar H.A., Bryois J. Bipolar Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Breen G. The Genetics of the Mood Disorder Spectrum: Genome-wide Association Analyses of More Than 185,000 Cases and 439,000 Controls. *Biol Psychiatry*, 2020, vol. 88, no. 2, pp. 169-184. DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.10.015
52. Green E.K., Rees E., Walters J.T., Smith K.G., Forty L., Grozeva D. et.al. Copy number variation in bipolar disorder. *Mol. Psychiatry*, 2016, vol. 21, no. 1, pp. 89-93. DOI: 10.1038/mp.2014.174
53. Etemadikhah M., Niazi A., Wetterberg L., Feuk L. Transcriptome analysis of fibroblasts from schizophrenia patients reveals differential expression of schizophrenia-related genes. *Sci. Rep.*, 2020, vol. 10, no. 1, article number: 630. DOI: 10.1038/s41598-020-57467-z
54. Iyer J., Girirajan S. Gene discovery and functional assessment of rare copy-number variants in neurodevelopmental disorders. *Brief Funct. Genomics*, 2015, vol. 14, no. 5, pp. 315-328. DOI: 10.1093/bfgp/elv018
55. Iyer J., Singh M.D., Jensen M., Patel P., Pizzo L. et.al. Pervasive genetic interactions modulate neurodevelopmental defects of the autism-associated 16p11.2 deletion in *Drosophila melanogaster*. *Nat. Commun.*, 2018, vol. 9, no. 1, article number: 2548. DOI: 10.1038/s41467-018-04882-6
56. Szatkiewicz J.P. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. *Nature*, 2014, vol. 511, no. 7510, pp. 421-427. DOI: 10.1038/nature13595
57. Thuresson A.C., Soussi Zander C., Zhao J.J., Halvardson J. et.al. Whole genome sequencing of consanguineous families reveals novel pathogenic variants in intellectual disability. *Clin. Genet.*, 2019, vol. 95, no. 3, pp. 436-439. DOI: 10.1111/cge.13470
58. Watson H.J., Yilmaz Z., Thornton L.M., Hübel C., Coleman J.R.I., Gaspar H.A. et.al. Genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabo-psychiatric origins for anorexia nervosa. *Nat. Genet.*, 2019, vol. 51, no. 8, pp. 1207-1214. DOI: 10.1038/s41588-019-0439-2
59. Hassfurther A., Komini E., Fischer J., Leipoldt M. Clinical and Genetic Heterogeneity of the 15q13.3 Microdeletion Syndrome. *Mol. Syndromol.*, 2016, vol. 6, no. 5, pp. 222-228. DOI: 10.1159/000443343
60. Aulchenko Yu.S., Aksenovich T.I. Methodological approaches and strategies for mapping genes that control complex human traits. *Vestnik VOGIS*, 2006, no. 10, pp. 189-202. (In Russian) DOI: 10.17816/ecogen933-14

КРИТЕРИИ АВТОРСТВА

Джамиля К. Омарова разработала концепцию, написала рукопись. Айна А. Адиева систематизировала и обобщила результаты различных исследований, собрала, проанализировала и интерпретировала данные в этой и в смежных областях. Казима Б. Булаева выявила основные спорные вопросы изучаемой проблемы в регионе. Надира О. Гусейнова описала основные достижения за последние 15 лет, редактировала статью. Ирина В. Амирханова выявила новые тенденции развития и перспективы. Светлана А. Джамалова систематизировала и структурировала материалы. Все авторы в равной степени несут ответственность при обнаружении плагиата, самоплагиата или других неэтических проблем.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объекта исследований.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Dzhamilya K. Omarova developed the concept of the research and wrote the manuscript. Aina A. Adieva undertook the systematisation and generalisation of the results of a range of studies, collected, analysed and interpreted data in this and related fields. Kazima B. Bulaeva identified the main controversial issues in the region. Nadira O. Guseynova described the main achievements over the past 15 years and edited the article. Irina V. Amirkhanova identified emerging issues of development and the prospects for their solution. Svetlana A. Dzhamalova systematised and structured the material. All authors are equally responsible for plagiarism and self-plagiarism and other ethical transgressions.

NO CONFLICT OF INTEREST DECLARATION

The authors declare no conflict of interest.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

This article does not include any studies involving humans and animals as the object of research.

ORCID

Джамиля К. Омарова / Dzhamilya K. Omarova <https://orcid.org/0000-0002-4985-3480>
 Айна А. Адиева / Aina A. Adieva <https://orcid.org/0000-0001-8868-4782>
 Казима Б. Булаева / Kazima B. Bulaeva <https://orcid.org/0000-0003-4830-5383>
 Надира О. Гусейнова / Nadira O. Guseynova <https://orcid.org/0000-0003-3979-4293>
 Ирина В. Амирханова / Irina V. Amirkhanova <https://orcid.org/0000-0002-3436-6276>
 Светлана А. Джамалова / Svetlana A. Dzhamalova <http://orcid.org/0000-0002-7215-5453>