BY 4.0

https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-37-44
УДК 616-056.7-02:616.89-008.45/.48

Современные исследования генетики многофакторных заболеваний, связанных с нарушением когнитивных функций человека

А.В. Бочарова, В.А. Степанов

Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634050, Российская Федерация, Томск, ул. Набережная реки Ушайки, 10

Аннотация

В представленной работе обобщены данные современных исследований, связанных с поиском генетической компоненты широко распространенных социально значимых заболеваний, которые приводят к нарушениям когнитивных функций человека. Основное внимание уделено таким патологиям многофакторной природы, как шизофрения (ШЗ) и болезнь Альцгеймера (БА). В статье приводится подробный анализ широкого спектра методов современной генетики: от близнецовых до эпигенетических исследований.

Ключевые слова:	шизофрения, болезнь Альцгеймера, генетические исследования, когнитивные функции.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование выполнено за счет средств федерального бюджета Научно-исследовательского института медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
Для цитирования:	Бочарова А.В., Степанов В.А. Современные исследования генетики многофакторных заболеваний, связанных с нарушением когнитивных функций человека. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2021;36(4):37–44. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-37-44.

Recent studies of the genetics of complex diseases associated with impaired cognitive functions

Anna V. Bocharova, Vadim A. Stepanov

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
10, Ushaika River Embankment str., Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

The present work summarizes data of recent studies related to the search for the genetic component of complex diseases leading to impaired cognitive functions. The main attention is paid to such pathologies as schizophrenia and Alzheimer's disease. The article provides a detailed analysis of a wide range of modern genetics methods: from twin studies to epigenetic research.

Keywords:	schizophrenia, Alzheimer's disease, genetic research, cognitive function.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study was conducted at the cost of the federal budget of Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
For citation:	Bocharova A.V., Stepanov V.A. Recent studies of the genetics of complex diseases associated with impaired cognitive functions. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2021;36(4):37–44. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-37-44.

Бочарова Анна Владимировна, e-mail: anna.bocharova@medgenetics.ru.

Актуальность

Поиск наследственной компоненты широко распространенных заболеваний остается актуальным направлением современной медицинской генетики. Интерес 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. Особый интерес вызывают МФЗ с фенотипами, связанными с нарушениями когнитивных функций (КФ), такие как шизофрения (ШЗ), болезнь Альцгеймера (БА), биполярное расстройство, болезнь Паркинсона, аутизм, большое депрессивное расстройство. Наиболее распространенными в мире и значимыми в медико-социальной сфере представителями этой группы МФЗ являются ШЗ и БА. Оба эти заболевания представляют собой широко распространенные патологии многофакторной природы, в развитии которых принимают участие генетические и средовые факторы.

Современное изучение генетической архитектуры сложных МФЗ основано на комплексном применении различных методов медицинской генетики: семейного и близнецового, популяционного и молекулярно-генетического, и с помощью моделирования, в том числе с использованием открытых биоинформатических баз данных.

Близнецовые исследования

Близнецовые исследования предоставили важную информацию о высоком генетическом риске многих МФЗ, в том числе и заболеваний, связанных с нарушениями КФ. Так, благодаря близнецовым и семейным исследованиям было установлено, что ШЗ имеет сильный генетический компонент с оценками наследуемости около 80–85% [1]. Научный интерес к подобным исследованиям не угас и в настоящее время. Практически в каждой стране ведется регистр близнецов, где срок наблюдений за такими парами достигает несколько десятилетий [2, 3]. В современных публикациях таких работ в отношении ШЗ, биполярного расстройства, депрессии, деменции наблюдаются методологические усовершенствования, связанные с применением, например метаанализов. Поскольку исследования сложных гетерогенных по клиническим признакам заболеваний обладают ограниченной статистической силой из-за размеров выборки или эффекта, то только тогда, когда результаты нескольких исследований анализируются совместно в метаанализе, малые эффекты могут быть оценены с достаточной степенью достоверности [4, 5].

Популяционные исследования

Генетические факторы риска развития того или иного МФЗ могут быть по-разному представлены в разных популяциях. Это происходит из-за существенных популяционных различий в частотах аллелей генетических маркеров и паттернов неравновесного сцепления и паттернов гаплотипов, что может привести к трудностям при воспроизведении результатов в других популяциях, особенно когда используются ассоциации аллелей с малым эффектом, а не аллели, которые широко представлены в популяциях [6, 7].

На сегодняшний день большинство широкомасштабных исследований в области психиатрической генетики основано на выборках европеоидов. Работы по другим этническим группам не многочисленны, но по их данным, например, риск развития БА у негроидов в 2 раза выше, чем у европеоидов [8], а у американцев латиноамериканского происхождения риск развития БА и других деменций в 1,5 раза выше, чем у европеоидного населения США [9]. В другой работе были проанализированы группы больных ШЗ и контроля с латиноамериканским и африканским происхождением [10]. Была выявлена связь генетического маркера гена *GALNT13* (2q23.3) с риском развития ШЗ в группе латиноамериканских больных. Этот локус кодирует полипептид N-ацетил-галактозаминил-трансферазу 13, которая, как было показано, специфически экспрессируется в нейронах и может отвечать за синтез антигена Tn, 3›-область UTR содержит две последовательности-мишени для микроРНК. Ассоциированный аллель однонуклеотидной замены (SNP) rs776877 в этом локусе имеет значение показателя отношения шансов (OR) около 1,4 (OR = 1,42; 95% CI: 1,272–1,585; p = 9,62 *10^{-9}). В когорте лиц американцев африканского происхождения в этой работе не были найдены статистически значимые ассоциации.

Еще одна работа, связанная с изучением популяционных различий в генетической архитектуре ШЗ, была проведена в 2019 г. с использованием 22 778 случаев ШЗ и 35 362 контроля у лиц азиатского происхождения [11]. Это исследование показало, что сигналы естественного отбора, в том числе положительные, совпадают в локусах, связанных с ШЗ, в популяциях европеоидного и азиатского происхождения, то есть аллели риска ШЗ действуют стабильно в этих популяциях. Примечательно, что авторами этой работы высказано предположение, что основные средовые факторы риска развития ШЗ, такие как миграция, урбанизация и злоупотребление психоактивными веществами, различающиеся в популяциях, вносят небольшой вклад в общую генетическую предрасположенность к этому заболеванию.

Молекулярно-генетические исследования

Широкогеномные ассоциативные исследования (GWAS)

Широкогеномные ассоциативные исследования (GWAS) были направлены на выявление ассоциаций между SNP и распространенными заболеваниями, такими как болезни сердца, диабет, аутоиммунные заболевания и психические расстройства. Исследования показывают, что частые аллели, полученные с помощью GWAS, объясняют от одной трети до половины генетической предрасположенности к ШЗ. В опубликованном GWAS по ШЗ были установлены независимые ассоциации между генетическими маркерами и заболеванием в 128 генах, которые удалось ограничить 108 локусами, называемыми «локусами риска шизофрении», причем о 83 из них ранее не сообщалось [12]. В 2018 г. международная группа ученых сообщила о новом GWAS ШЗ с 11 260 случаев и 24 542 контроля и метаанализе, с помощью которого идентифицировали еще 50 новых ассоциированных локусов и 145 локусов в общей сложности [13].

Для БА были проведены крупные GWAS с участием 74 046 индивидов [5]. Были идентифицированы 11 новых локусов, связанных с БА, в то время как еще 9 ранее из-

вестных локусов показали статистически значимую взаимосвязь с заболеванием, в том числе *APOE, BIN1, CLU, CR1, PICALM*. Из 11 новых генов, обнаруженных как ассоциированные с БА, *SORL1* и *CASS4* могут быть вовлечены в путь белка предшественника бета-амилоида (APP); *CASS4* и *FERMT2* путь тау; *HLA-DRB5-DRB1*, *INPP5D* и *MEF2C* играют роль в иммунной функции и воспалении, а *SORL1* может участвовать в транспорте липидов и эндоцитозе [5]. Эта работа подтверждает сложную природу БА, определяя 20 генетических локусов, которые влияют на риск, возраст начала и тяжесть заболевания.

Надежная демонстрация даже небольших размеров генетического эффекта выявляет белки, вовлеченные в болезнь, и, таким образом, вносит большой вклад в понимание патофизиологии заболевания [14]. Однако важно отметить, что большая часть генетических маркеров риска развития заболеваний, выявленных до настоящего времени в GWAS, находятся в некодирующих или межгенных областях, в связи с чем не сразу понятна функция маркера, а также по этой же причине не всегда большинство вариантов риска могут быть четко отнесены к генам-мишеням.

Секвенирование следующего поколения (NGS): полногеномное (WGS) и полноэкзомное (WES) секвенирование

Хотя GWAS успешно обнаружили многочисленные гены, предрасполагающие к развитию ШЗ и БА, отношения шансов, связанные с аллелями риска, как правило, низкие и составляют лишь небольшую долю оценочной наследуемости. В том числе до 50% наследуемости БА с поздним началом остаются необъясненными всеми известными генами риска развития этого заболевания, включая *APOE*. Эти результаты указывают на то, что в патогенезе этих заболеваний существуют редкие (присутствующие у менее 5% населения), но функционально значимые варианты, которые обычно имеют большой размер эффекта и не могут быть выявлены в GWAS. Наука в настоящее время располагает новыми мощными инструментами для исследований, которые способны помочь в этом.

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

С уменьшением стоимости технологий NGS полногеномное (WGS) и полноэкзомное секвенирование (WES) дали возможность быстро идентифицировать редкие варианты с большим размером эффекта, а также небольшие инсерции и делеции, что позволило достичь заметного прогресса в понимании основ многих патологических состояний, а также сложных заболеваний.

В 2017 г. была опубликована работа по WGS 817 образцов ДНК больных БА европеоидного происхождения [15]. Основной анализ был направлен на регион гена *APOE* на хромосоме 19, так как аллель *APOE ε4* является наиболее значимым генетическим фактором риска БА с поздним началом. Всего в области локуса *APOE* было обнаружено 3040 редких SNPs (частота редкого аллеля < 0,05) и 294 коротких инделов. Среди этих SNPs были обнаружены 72 редкие несинонимичные замены. Результаты работы показали, что редкие варианты четырех генов в локусе *APOE* (*CBLC, BCAM, APOE* и *RELB*) статистически значимо ассоциированы с концентрациями белка Aβ 1-42, который является ликворологическим биомаркером БА.

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

Спорадические случаи ШЗ, вероятно, будут иметь накопление редких мутаций *de novo*, что является отражением повышенной частоты мутаций. Это мнение согласуется с эпидемиологическими исследованиями, которые показывают, что пожилой отцовский возраст повышает риск развития ШЗ, поскольку частота мутаций увеличивается при гаметогенезе у более старших отцов [16]. Это одно из объяснений, почему ШЗ сохраняется в значительной степени в популяциях, несмотря на сниженную репродуктивную способность.

В 2011 г. была опубликована работа, где сообщалось о 15 мутациях *de novo*, включая четыре нонсенс-мутации в генах *LRP1, KPNA1, ZNF480, ALS2CL*, у восьми пробандов с ШЗ [17]. Авторы предположили, что эти мутации влияют на функцию генов, а в свою очередь, эти гены, вероятно, связаны с фенотипом ШЗ. Интересно, что один из генов, идентифицированных с новым стоп-кодоном, *KPNA1*, влияет на рекомбинацию гена иммуноглобулина. Этот ген представляет интерес, поскольку предполагается, что иммунные факторы играют важную роль в патогенезе ШЗ.

В другом исследовании найдено 40 мутаций *de novo* в 27 случаях с предсказанными функциональными эффектами в 40 генах [18]. Мутации у пробандов с ШЗ принадлежали в основном к несинонимичным заменам, что может свидетельствовать о том, что мутации *de novo* могут играть большую роль в риске развития ШЗ.

S.M. Purcell и соавт. в 2014 г. опубликовали результаты своей работы, доказывающие полигенную природу ШЗ. Как описывается в их статье, генетическая составляющая этого заболевания в основном состоит из большого числа крайне редких нонсенс-мутаций, распределенных по множеству генов. Тем не менее они смогли обнаружить несколько небольших и высокообогащенных сетей генов, связанных с кальциевыми каналами и постсинаптическим комплексом ARC, где были сконцентрированы эти редкие варианты генов [19].

Становится также очевидным, что вариации числа копий участков ДНК (CNVs) являются вероятной причиной ШЗ [20]. Делеции или дупликации в последовательности генома могут иметь разное происхождение в популяции: они могут возникать *de novo* при образовании гамет или могут возникать соматически в развивающемся орга-

низме и даже могут объяснять диссонанс между моно-зиготными близнецами. Более того, в настоящее время опубликованы убедительные молекулярно-генетические доказательства вклада CNVs в риск развития ШЗ. В работе по широкогеномному поиску CNVs в выборке из 2160 трио (состоящих из родителей и больного ШЗ) и 5558 родительских пар без заболевания были идентифицированы 66 CNVs, которые возникают *de novo*. Три делеции из них показали статистически значимую взаимосвязь с ШЗ: 1q21.1, 15q11.2 и 15q13.3 [21]. Так, в регионе делеции 15q13.3 находится ген *CHRNA7* (кодирующий субъединицу 7α никотинового холинэргического рецептора), который является кандидатным для ШЗ [22]. Уже идентифицированные CNVs, ассоциированные с ШЗ, могут указывать на основные патогенные пути заболевания. Примечательно, что в регионе 15q13.3, который затрагивает ген *CHRNA7*, была найдена дупликация в образцах больных БА [23], что может указывать на некоторую генетическую общность ШЗ и БА.

Что касается БА, работы по редким CNVs встречаются не так часто, как по ШЗ, биполярному расстройству, аутизму и другим психозам. Но есть исследования, которые показали, что ШЗ и психоз при БА с поздним началом имеют некоторый общий генетический риск [33]. Авторы искали CNVs, ассоциированные с психозом при БА, в 7 регионах, которые были ранее идентифицированы при аутизме и ШЗ [24]. Была выявлена дупликация хромосомы 16p11.2, частота которой при БА (0,46%) была аналогична той, о которой сообщалось ранее при ШЗ (0,46%) [25]. Эта дупликация 16p11.2 была связана с задержкой развития, умственной отсталостью, поведенческими проблемами, аутизмом, ШЗ и биполярным расстройством.

Эпигенетические исследования

Существует три основных категории эпигенетических факторов: метилирование ДНК, посттрансляционные модификации гистонов и некодирующие РНК (нкРНК), которые включают микроРНК (miRNA), небольшие некодирующие РНК (sncRNA) и длинные некодирующие РНК (lncRNA).

Метилирование ДНК является формой эпигенетической регуляции, которая изменяется у пациентов с БА. Эпигеномные исследования выявили общие сайты метилирования, которые характерны при БА, в том числе в локусах *ABCA7* и *BIN1,* которые были идентифицированы в геномных исследованиях, и ассоциации были подтверждены путем измерения экспрессии РНК близлежащих генов, в том числе *ANK1, CDH23, DP2A, RPL13, SERPINF1* и *SERPINF2* [26]. Ген *ANK1* был идентифицирован в исследовании эпигеномных ассоциаций как ген, метилирование которого связано с дисрегуляцией коры при БА.

Большая часть работ по характеристике эпигенома ШЗ была основана на измерении прямого метилирования ДНК с помощью бисульфитного секвенирования и аналогичных методов. На сегодняшний день исследования по метилированию ДНК у больных ШЗ сопоставлены с основными путями нейротрансмиттеров. В частности, промоторы генов рилина (*RELN*) и декарбоксилаза глутаминовой кислоты (*GAD1*), составляющих γ-аминомасляный ацидогенный путь, были гиперметилированы при ШЗ, в то время как промотор гена катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*), который является компонентом дофаминергического пути, был гипометилирован в тканях мозга в образцах больных ШЗ, исследованных посмертно [27, 28]. A. Carrard и соавт. в своей работе продемонстрировали гиперметилирование промотора гена серотонинового рецептора типа 1 (*HTR1A*) в образцах крови пациентов с ШЗ по сравнению с контрольной группой, что еще раз указало на вовлечение серотонинергического пути в развитие ШЗ [29]. При исследовании гаплотип-специфических уровней метилирования отдельных цитозинов в пределах геномной области, включающей гены *BAG5, APOPT1* и *KLC1,* в периферической крови больных ШЗ и контрольной группы был определен профиль метилирования, связанный с гаплотипом риска ШЗ в интроне 4 гена *KLC1* [30].

Ацетилирование гистонов дестабилизирует электростатическое сродство между гистонами и ДНК, облегчая доступ к хроматину, этим способствуя транскрипции. Этот эпигенетический процесс экспрессии генов имеет решающее значение для обучения и памяти. Фосфорилирование гистонов непосредственно наблюдалось в ткани головного мозга у пациентов с БА [31], а на животных моделях БА регистрировалось снижение ацетилирования гистонов из-за увеличения гистондеацетилазы 2 (*HDAC*2) [32].

Посттрансляционные модификации гистоновых белков также оказывают существенное влияние на эпигенетическую регуляцию психических расстройств и ШЗ. В частности, в одном из таких исследований было отмечено увеличение активности гистондеацетилазы 1 (*HDAC1*) у пациентов с ШЗ, в том числе в префронтальной коре, гиппокампе и медиальной височной доле [33]. В соответствии с этим наблюдением в другой работе сделали предположение, что избыточная экспрессия гена *HDAC1* у мышей связана с поведенческими отклонениями и дефицитом рабочей памяти [34]. Гистондеацетилаза 2 *(HDAC2)* также ассоциируется с риском развития ШЗ, ее влияние обусловлено регуляцией метаботропного рецептора глутамата (*GRM2*) [35]. В исследовании образцов префронтальной коры головного мозга были обнаружены доказательства участия фактора транскрипции *MEF2C* (фактор, усиливающий миоциты 2С) в риске развития ШЗ [36].

МикроРНК (miRNAs) – это короткие некодирующие молекулы РНК длиной 19–23 нуклеотида, которые могут снижать трансляцию белка путем связывания с комплементарной последовательностью мРНК, то есть осуществляющие посттранскрипционную регуляцию экспрессии генов. В частности, в головном мозге в нейронах наблюдается повышенная экспрессия miRNAs, где они играют ключевую роль во время дифференцировки нейронов, синаптогенезе и пластичности. Соответственно, становится все более очевидным, что miRNAs оказывают глубокое влияние на КФ, а при нарушении функционирования эти некодирующие молекулы вовлекаются в этиологию ряда неврологических заболеваний и расстройств, включая БА, болезнь Паркинсона, амиотрофический латеральный склероз (ALS) и хорею Гентингтона [37].

Первое профилирование miRNAs в головном мозге больных БА было выполнено в 2010 г. Работа показала, что уровни miRNA в теменной доле коры головного мозга у пациентов с БА могут положительно или отрицательно коррелировать с их таргетными уровнями мРНК, подчеркивая этим сложность пути от гена к белковому продукту [38]. В работах *in vitro* были обнаружены miRNAs (miR-20a, miR-19, miR-106a, miR-520c, miR-101), непосредственно регулирующие мРНК APP в клетках человека [39, 40]; miRNAs также участвуют в регуляции альтернативного сплайсинга APP. Кроме того, было обнаружено, что

аномальный сплайсинг APP связан с увеличением продукции Aβ [41].

Аномальная экспрессия и дисфункция miRNAs вовлечены в патофизиологию многих психических заболеваний, включая ШЗ. Так, A. Guo и соавт. в 2010 г. подтвердили, что miR-195 участвует в сложной регуляторной сети, где затрагиваются сигнальные пути, связанные с риском развития ШЗ [42]. В другой работе было показано, что ген, кодирующий miR-346, был локализован на глутамат-ионотропном рецепторе дельта-типа субъединицы 1 (*GRID1*), а ген *GRID1* является кандидатным геном для ШЗ [43]. MiR-30a-5p и miR-195 могут регулировать экспрессию генов нейротрофического фактора мозга (*BDNF*), поэтому предполагается, что miR-195 может участвовать в патогенезе ШЗ путем регуляции *BDNF* [44]. В одном из исследований были показаны особенности метилирования ДНК в гене *MIR137HG* в группе больных ШЗ, было высказано предположение о важной роли этого гена в модификации риска ШЗ и когнитивных функций [45].

Многие микроРНК специфически экспрессируются в тех или иных клетках и тканях, и уровни их экспрессии также связаны с патологическими или физиологическими процессами соответствующих клеток или тканей. Аномальная экспрессия miRNAs отражает патологическое состояние организма. Исследования показали, что профили экспрессии некоторых микроРНК значительно различались между болезнью и нормой. Дифференциально экспрессируемые микроРНК в перспективе могут стать новыми точными биомаркерами для диагностики заболеваний.

Эпигенетические механизмы играют значительную роль в заболеваниях человека, но исследование их участия в патологиях со стороны центральной нервной системы было затруднено из-за сложности строения мозга вместе с его уникальной клеточной архитектурой и разнообразием. До недавнего времени ткани и клетки мозга были доступны только в качестве посмертных материалов после многих лет развития болезни. Современные системы *in vitro* индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК), генерируемых путем перепрограммирования соматических клеток от пациентов, обеспечивают ценные модели болезней, повторяющие ключевые патологические молекулярные события. При нейродегенеративных и психических заболеваниях, когда модели на животных не способны полностью воспроизвести ключевые патологические аспекты заболевания, перепрограммирование человеческих фибробластов в ИПСК стало широко используемым методом, позволяющим генерировать специфичные для пациента клетки в практически неограниченных количествах, впоследствии с выяснением механизмов заболевания [46, 47].

Исследования эндофенотипов

Концепция эндофенотипов (ЭФ) была предложена I.I. Gottesman и T.D. Gould для психиатрических заболеваний, в частности, для ШЗ [48], став следствием размышлений авторов над полигенной теорией развития ШЗ. Идея концепции заключается в том, что если фенотипы, связанные с расстройством, являются очень специализированными и представляют относительно простые и более элементарные явления (в отличие от поведенческих синдромов), число генов, необходимых для развития вариаций этих признаков, может быть меньше, чем число генов, которые участвуют в развитии психиатрического расстройства.

Были предложены критерии для идентификации маркеров в психиатрической генетике для применения к ЭФ [48]:

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

Концепция ЭФ в настоящее время применяется не только в отношении психических расстройств (ШЗ, биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство и др.) в связи с их сложным гетерогенным характером клинических проявлений, но и для нейродегенеративных расстройств (БА, болезнь Паркинсона и др.). Интерес к ЭФ со стороны ученых связан с осмыслением механизмов влияния генов, роль которых в развитии заболевания доказана, а также для поиска новых рисковых генов-кандидатов.

ЭФ могут быть различны по своей природе: нейрофизиологические, нейроанатомические, когнитивные, нейропсихологические, метаболические и другие. В настоящее время примерами когнитивных ЭФ ШЗ являются ухудшение рабочей памяти, снижение внимания и исполнительской функции, нарушение эмоционального восприятия и познавательной способности, расстройство мышления, ангедония, ментализация и другие [49–53]. К когнитивным ЭФ БА относятся повышенная тревожность, а также снижение рабочей памяти, которые наблюдаются у молодых лиц с генетической подверженностью к БА уже на преклинической стадии заболевания. Так, было показано у молодых испытуемых влияние гена кластерина (*CLU*) на функцию рабочей памяти и объем серого вещества в областях коры головного мозга, поддерживающих рабочую память [54]. Было обнаружено, что изменение объема серого вещества в теменной области связано с влиянием *CLU* на производительность рабочей памяти. Другим показателем являлась повышенная тревожность, которая наблюдалась у женщин среднего возраста и была связана с риском развития БА, а деструктивный стресс, испытанный в среднем возрасте, идентифицирован как промежуточное звено, приводящее к развитию БА в старческом возрасте [55].

Примером электрофизиологического ЭФ служит сенсомоторный дефицит, который характеризуется специфическими особенностями энцефалограммы у больных ШЗ [56] и больных БА [57]. Кроме того, снижение модуляции блуждающего нерва, приводящее к увеличению смертных случаев среди больных ШЗ, в настоящее время рассматривается как ЭФ данного заболевания [58]. Примером нейрофизиологического ЭФ является нарушение у больных ШЗ способности к плавному слежению глазами за движущимися предметами [59]. Нарушения преимпульсного торможения описаны в исследованиях, посвященных ШЗ, расстройствам аутистического спектра, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, БА [60, 61].

Метаболические ЭФ стали использоваться для ранней диагностики БА и разработки методов профилактики и лечения этого заболевания. В частности, уровни концентрации β-амилоидного белка (Aβ42) и гиперфосфо-

рилированного тау-белка (ptau181) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) являются хорошо установленными ЭФ для БА. Так, уменьшение концентрации Aβ42, вероятно, происходит в результате его отложения в мозге с образованием сенильных бляшек, в то время как повышение содержания ptau181 положительно коррелируют с числом нейрофибриллярных клубков. Этот ЭФ помог выявлению таких генетических факторов риска, как полиморфный маркер rs1868402 в гене *PPP3R1*, который кодирует регулярный участок фосфатазы B, и полиморфный маркер rs3785883 в гене *MAPT*, который кодирует связанный с микротрубочками белок [62]. Увеличение содержания ptau181 в ЦСЖ является прогностическим фактором снижения КФ и показателем прогрессирования от легкого ухудшения КФ до БА. Метаболические ЭФ используют для изучения основных патогенетических механизмов БА, связанных с амилоидным каскадом.

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

Заключение

Обобщая вышесказанное, необходимо отметить, что к настоящему моменту пришло понимание, что более весомых данных в области МФЗ можно ожидать в результате сотрудничества научных групп, объединенных одной целью. В результате появилось множество консорциумов, которые накапливают материал по той или иной группе заболеваний, чтобы в дальнейшем анализировать большие массивы данных. Благодаря таким совместным усилиям многих специалистов в разных областях биологических и медицинских наук были сделаны значительные находки, которые вносят вклад в общее понимание этиологии и патогенеза различных заболеваний, связанных с нарушением КФ. Кроме того, стал использоваться системный подход в исследованиях наследственных основ заболеваний, нарушающих КФ человека. Таким образом, независимо от того, какие из существующих ныне и вновь возникших направлений окажутся решающими на пути познания природы МФЗ, в том числе и заболеваний с нарушениями КФ, очевидно, что общая концепция возникает при сочетании мультидисциплинарных подходов к рассматриваемой проблеме.

Литература / References

1. Cardno A.G., Gottesman I.I. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am. J. Med. Genet.* 2000;97(1):12–17.
2. Hilker R., Helenius D., Fagerlund B., Skytthe A., Christensen K., Werge T.M. et al. Heritability of schizophrenia and schizophrenia spectrum based on the Nationwide Danish Twin Register. *Biol. Psychiatry*. 2018;83(6):492–498. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.08.017.
3. Besteher B., Brambilla P., Nenadić I. Twin studies of brain structure and cognition in schizophrenia. Neurosci. *Biobehav. Rev.* 2020;109:103–113. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.12.021.
4. Sullivan P.F., Kendler K.S., Neale M.C. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2003;6(12):1187–1192. DOI: 10.1001/archpsyc.60.12.1187.
5. Lambert J.C., Ibrahim-Verbaas C.A., Harold D., Naj A.C., Sims R., Bellenguez C. et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat. Genet.* 2013;45(12):1452–1458. DOI: 10.1038/ng.2802.
6. Степанов В.А., Бочарова А.В., Марусин А.В., Жукова Н.Г., Алифирова В.М., Жукова И.А. Репликативный анализ ассоциаций генетических маркеров когнитивных признаков с болезнью Альцгеймера в российской популяции. *Молекулярная биология.* 2014;48(6):952–962. DOI: 10.7868/S0026898414060160.
   Stepanov V.A., Bocharova A.V., Marusin A.V., Zhukova N.G., Alifirova V.M., Zhukova I.A. Replicative association analysis of genetic markers of cognitive traits with Alzheimer's disease in the Russian population. *Molecular Biology*. 2014;48(6):952–962 (In Russ.). DOI: 10.1134/S0026893314060168.
7. Бочарова А.В., Степанов В.А., Марусин А.В., Харьков В.Н., Вагайцева К.В., Федоренко О.Ю. и др. Анализ ассоциаций генетических маркеров шизофрении и ее когнитивных эндофенотипов. *Генетика*. 2017;53(1):100–108. DOI: 10.7868/S0016675817010039.
   Bocharova A.V., Stepanov V.A., Marusin A.V., Kharkov V.N., Vagaitseva K.V., Fedorenko O.Yu. et al. Association study of genetic markers of schizophrenia and its cognitive endophenotypes. *Russian Journal of Genetics*. 2017;53(1):139–146 (In Russ.). DOI: 10.1134/S1022795417010033.
8. Rajan K.B., Weuve J., Barnes L.L., Wilson R.S., Evans D.A. Prevalence and incidence of clinically diagnosed Alzheimer's disease dementia from 1994 to 2012 in a population study. *Alzheimers Dement*. 2019;15(1):1–7. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.07.216.
9. Samper-Ternent R., Kuo Y.F., Ray L.A., Ottenbacher K.J., Markides K.S., Al Snih S. Prevalence of health conditions and predictors of mortality in oldest old Mexican Americans and non-Hispanic whites. *J. Am. Med. Dir. Assoc*. 2012;13(3):254–259. DOI: 10.1016/j.jamda.2010.07.010.
10. Bigdeli T.B., Genovese G., Georgakopoulos P., Meyers J.L., Peterson R.E., Iyegbe C.O. et al. Contributions of common genetic variants to risk of schizophrenia among individuals of African and Latino ancestry. *Mol. Psychiatry*. 2019(10):2455–2467. DOI: 10.1038/s41380-019-0517-y.
11. Lam M., Chen C.Y., Li Z., Martin A.R., Bryois J., Ma X. et al. Comparative genetic architectures of schizophrenia in East Asian and European populations. *Nat. Genet*. 2019;51(12):1670–1678. DOI: 10.1038/s41588-019-0512-x.
12. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014;511(7510):421–427. DOI: 10.1038/nature13595.
13. Pardiñas A.F., Holmans P., Pocklington A.J., Escott-Price V., Ripke S., Carrera N. et al. Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection. *Nat. Genet*. 2018;50(3):381–389. DOI: 10.1038/s41588-018-0059-2.
14. Федоренко О.Ю., Иванова С.А. Новый взгляд на генетику нейро-когнитивного дефицита при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8):183–192. DOI: 10.17116/jnevro2020120081183.
    Fedorenko O.Y., Ivanova S.A. A new look at the genetics of neurocognitive deficits in schizophrenia. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova*. 2020;120(8):183–192 (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2020120081183.
15. Nho K., Kim S., Horgusluoglu E., Risacher S.L., Shen L., Kim D. et al. Association analysis of rare variants near the APOE region with CSF and neuroimaging biomarkers of Alzheimer's disease. *BMC Medical Genomics*. 2017;10(1):29. DOI: 10.1186/s12920-017-0267-0.
16. Kong A., Frigge M.L., Masson G., Besenbacher S., Sulem P., Magnusson G. et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*. 2012; 488(7412):471–475. DOI: 10.1038/nature11396.
17. Girard S.L., Gauthier J., Noreau A., Xiong L., Zhou S., Jouan L. et al. Increased exonic *de novo* mutation rate in individuals with schizophrenia. *Nat. Genet*. 2011;43(9):860–863. DOI: 10.1038/ng.886.
18. Xu B., Roos J.L., Dexheimer P., Boone B., Plummer B., Levy S. et al. Exome sequencing supports a de novo mutational paradigm for schizophrenia. *Nat. Genet*. 2011;43(9):864–868. DOI: 10.1038/ng.902.
19. Purcell S.M., Moran J.L., Fromer M., Ruderfer D., Solovieff N., Roussos P. et al. A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature.* 2014;506(7487):185–190. DOI: 10.1038/nature12975.
20. Vega-Sevey J.G., Martínez-Magaña J.J., Genis-Mendoza A.D., Escamilla M., Lanzagorta N., Tovilla-Zarate C.A. et al. Copy number variants in siblings of Mexican origin concordant for schizophrenia or

bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2020;291:113018. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113018.
21. Stefansson H., Rujescu D., Cichon S., Pietiläinen O.P., Ingason A., Steinberg S. et al. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature.* 2008;455(7210):232–236. DOI: 10.1038/nature07229.
22. International Schizophrenia Consortium. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature*. 2008;455(7210):237–241. DOI: 10.1038/nature07239.
23. Heinzen E.L., Need A.C., Hayden K.M., Chiba-Falek O., Roses A.D., Strittmatter W.J. et al. Genome-wide scan of copy number variation in late-onset Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis*. 2010;19(1):69–77. DOI: 10.3233/JAD-2010-1212.
24. Zheng X., Demirci F.Y., Barmada M.M., Richardson G.A., Lopez O.L., Sweet R.A. et al. A rare duplication on chromosome 16p11.2 is identified in patients with psychosis in Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2014;9(11):e111462. DOI: 10.1371/journal.pone.0111462.
25. Hollingworth P., Sweet R., Sims R., Harold D., Russo G., Abraham R. et al. Genomewide association study of Alzheimer's disease with psychotic symptoms. *Mol. Psychiatry*. 2012;17(12):1316–1327. DOI: 10.1038/mp.2011.125.
26. De Jager P.L., Srivastava G., Lunnon K., Burgess J., Schalkwyk L.C., Yu L. et al. Alzheimer's disease: Early alterations in brain DNA methylation at ANK1, BIN1, RHBDF2 and other loci. *Nat. Neurosci*. 2014;17(9):1156–1163. DOI: 10.1038/nn.3786.
27. Abdolmaleky H.M., Cheng K.H., Russo A., Smith C.L., Faraone S.V., Wilcox M. et al. Hypermethylation of the reelin (RELN) promoter in the brain of schizophrenic patients: A preliminary report. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet*. 2005; 134B(1):60–66. DOI: 10.1002/ajmg.b.30140.
28. Huang H.S., Akbarian S. GAD1 mRNA expression and DNA methylation in prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *PLoS One*. 2007;2(8):e809. DOI: 10.1371/journal.pone.0000809.
29. Carrard A., Salzmann A., Malafosse A., Karege F. Increased DNA methylation status of the serotonin receptor 5HTR1A gene promoter in schizophrenia and bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 2011;132(3):450–453. DOI: 10.1016/j.jad.2011.03.018.
30. Alfimova M., Kondratyev N., Golov A., Golimbet V. Profiling haplotype specific CpG and CpH methylation within a schizophrenia GWAS locus on chromosome 14 in schizophrenia and healthy subjects. *Sci. Rep*. 2020;10(1):4704. DOI: 10.1038/s41598-020-61671-2.
31. Rao J.S., Keleshian V.L., Klein S., Rapoport S.I. Epigenetic modifications in frontal cortex from Alzheimer's disease and bipolar disorder patients. *Transl. Psychiatry*. 2012;2(7):e132. DOI: 10.1038/tp.2012.55.
32. Gräff J., Rei D., Guan J.S., Wang W.Y., Seo J., Hennig K.M. et al. An epigenetic blockade of cognitive functions in the neurodegenerating brain. *Nature.* 2012;483(7388): 222–226. DOI: 10.1038/nature10849.
33. Benes F.M., Lim B., Matzilevich D., Walsh J.P., Subburaju S., Minns M. Regulation of the GABA cell phenotype in hippocampus of schizophrenics and bipolars. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007;104(24):10164–10169. DOI: 10.1073/pnas.0703806104.
34. Jakovcevski M., Bharadwaj R., Straubhaar J., Gao G., Gavin D.P., Jakovcevski I. et al. Prefrontal cortical dysfunction after overexpression of histone deacetylase 1. *Biol. Psychiatry*. 2013;74(9):696–705. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.03.020.
35. Kurita M., Holloway T., García-Bea A., Kozlenkov A., Friedman A.K., Moreno J.L. et al. HDAC2 regulates atypical antipsychotic responses through the modulation of mGlu2 promoter activity. *Nat. Neurosci*. 2012;15(9):1245–1254. DOI: 10.1038/nn.3181.
36. Mitchell A.C., Javidfar B., Pothula V., Ibi D., Shen E.Y., Peter C.J. et al. MEF2C transcription factor is associated with the genetic and epigenetic risk architecture of schizophrenia and improves cognition in mice. *Mol. Psychiatry*. 2018;23(1):123–132. DOI: 10.1038/mp.2016.254.
37. Fiore R., Khudayberdiev S., Saba R., Schratt G. MicroRNA function in the nervous system. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci*. 2011;102:47–100. DOI: 10.1016/B978-0-12-415795-8.00004-0.
38. Nunez-Iglesias J., Liu C.C., Morgan T.E., Finch C.E., Zhou X.J. Joint genome-wide profiling of miRNA and mRNA expression in Alzheimer's disease cortex reveals altered miRNA regulation. *PLoS One*. 2010;5(2):e8898. DOI: 10.1371/journal.pone.0008898.
39. Fan X., Liu Y., Jiang J., Ma Z., Wu H., Liu T. et al. miR-20a promotes proliferation and invasion by targeting APP in human ovarian cancer cells. *Acta Biochim. Biophys. Sin.* 2010;42(5):318–324. DOI: 10.1093/abbs/gmq026.
40. Vilardo E., Barbato C., Ciotti M., Cogoni C., Ruberti F. MicroRNA-101 regulates amyloid precursor protein expression in hippocampal neurons. *J. Biol. Chem*. 2010;285(24):18344–18351. DOI: 10.1074/jbc.M110.112664.
41. Smith P., Al Hashimi A., Girard J., Delay C., Hébert S.S. *In vivo* regulation of amyloid precursor protein neuronal splicing by microRNAs. *J. Neurochem*. 2011;116(2):240–247. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2010.07097.x.
42. Guo A., Sun J., Jia P., Zhao Z. A novel microRNA and transcription factor mediated regulatory network in schizophrenia. *BMC Syst. Biol*. 2010;4:10. DOI: 10.1186/1752-0509-4-10.
43. Zhu Y., Kalbfleisch T., Brennan M.D., Li Y. A microRNA gene is hosted in an intron of a schizophrenia-susceptibility gene. *Schizophr. Res*. 2009;109(1–3):86–89. DOI: 10.1016/j.schres.2009.01.022.
44. Mellios N., Huang H.S., Baker S.P., Galdzicka M., Ginns E., Akbarian S. Molecular determinants of dysregulated GABAergic gene expression in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. 2009;65(12):1006–1014. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.11.019.
45. Алфимова М.В., Кондратьев Н.В., Голов А.К., Голимбет В.Е. Метилирование ДНК в локусе MIR137HG, ассоциированном с шизофренией и интеллектом, может быть связано с заболеванием и когнитивными функциями. *Генетика.* 2019;55(2):207–213. DOI: 10.1134/S0016675819020036.
Alfimova M.V., Kondratiev N.V., Golov A.K., Golimbet V.E. DNA methylation at the schizophrenia and intelligence GWAS-implicated MIR137HG locus may be associated with disease and cognitive functions. *Russian Journal of Genetics*. 2019;55(2):232–237 (In Russ.). DOI: 10.1134/S0026898418050026.
46. Hoffmann A., Ziller M., Spengler D. Childhood-onset schizophrenia: Insights from induced pluripotent stem cells. *Int. J. Mol. Sci*. 2018;19(12):3829. DOI: 10.3390/ijms19123829.
47. Lee K.M., Hawi Z.H., Parkington H.C., Parish C.L., Kumar P.V., Polo J.M. et al. The application of human pluripotent stem cells to model the neuronal and glial components of neurodevelopmental disorders. *Mol. Psychiatry*. 2020;25(2):368–378. DOI: 10.1038/s41380-019-0495-0.
48. Gottesman I.I., Gould T.D. The endophenotype concept in psychiatry: etymology & strategic intentions. *Am. J. Psychiatry*. 2003;160:636–645. DOI: 10.1176/appi.ajp.160.4.636.
49. Greenwood T.A., Swerdlow N.R., Gur R.E., Cadenhead K.S., Calkins M.E., Dobie D.J. et al. Genome-wide linkage analyses of 12 endophenotypes for schizophrenia from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*. 2013;170(5):521–532. DOI: 10.1176/appi.ajp.2012.12020186.
50. Manoach D.S., Agam Y. Neural markers of errors as endophenotypes in neuropsychiatric disorders. *Front. Hum. Neurosci*. 2013;7:350. DOI: 10.3389/fnhum.2013.00350.
51. Knowles E.E., Carless M.A., de Almeida M.A., Curran J.E., McKay D.R., Sprooten E. et al. Genome-wide significant localization for working and spatial memory: Identifying genes for psychosis using models of cognition. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet*. 2014;165B(1):84–95. DOI: 10.1002/ajmg.b.32211.
52. Zhang P., Zhang N., Fang S., He J., Fan L., Luo X. et al. Factor structure and measurement invariance of the Chinese version of the Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) in non-clinical and clinical populations. *J. Affect. Disord*. 2021;281:759–766. DOI: 10.1016/j.jad.2020.11.068.
53. Bradley E.R., Tai M., Hankin M., Woolley J.D. Preliminary evidence that oxytocin does not improve mentalizing in women with schizophrenia. *Horm. Behav*. 2021;128:104915. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2020.104915.
54. Stevens B.W., DiBattista A.M., William Rebeck G., Green A.E. A gene-brain-cognition pathway for the effect of an Alzheimer's risk gene on working memory in young adults. *Neuropsychologia*. 2014;61:143–149. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.06.021.
55. Johansson L. Can stress increase Alzheimer's disease risk in women? *Expert. Rev. Neurother*. 2014;4(2):123–125. DOI:10.1586/14737175.2014.878651.
56. Киренская А.В., Сторожева З.И., Ткаченко А.А. Нейрофизиологические эндофенотипы шизофрении как инструмент для изучения внимания и контроля поведения: перспективы исследований и диагностики. СПб.: Нестор-История; 2015:336.
Kirenskaya A.V., Storozheva Z.I., Tkachenko A.A. Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia as a tool for studying attention and behavior control: research and diagnostic perspectives. St. Petesburg: Nestor-History; 2015:336 (In Russ.).
57. Macedo A., Gómez C., Rebelo M.Â., Poza J., Gomes I., Martins S. et al. Risk variants in three Alzheimer's disease genes show association with EEG endophenotypes. *J. Alzheimers Dis*. 2021;80(1):209–223. DOI: 10.3233/JAD-200963.
58. Refisch A., Chung H.Y., Komatsuzaki S., Schumann A., Mühleisen T.W., Nöthen M.M. et al. A common variation in HCN1 is associated with heart rate variability in schizophrenia. *Schizophr. Res*. 2021;229:73–79. DOI: 10.1016/j.schres.2020.11.017.

59. Kohl S., Heekeren K., Klosterkötter J., Kuhn J. Prepulse inhibition in psychiatric disorders-apart from schizophrenia. *J. Psychiatr. Res*. 2013;47(4):445–452. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2012.11.018.
60. Kim Y., Noh Y.W., Kim K., Kim E. Hyperactive ACC-MDT pathway suppresses prepulse inhibition in mice. *Schizophr. Bull*. 2021;47(1):31–43. DOI: 10.1093/schbul/sbaa090.
61. Fagan A.M., Mintun M.A., Mach R.H., Lee S.Y., Dence C.S., Shah A.R. et al. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann. Neurol*. 2006;59(3):512–519. DOI: 10.1002/ana.20730.
62. Cruchaga C., Kauwe J.S., Mayo K., Spiegel N., Bertelsen S., Nowotny P. et al. SNPs associated with cerebrospinal fluid phospho-tau levels influence rate of decline in Alzheimer's disease. *PLoS Genet*. 2010;6(9):e1001101. DOI: 10.1371/journal.pgen.1001101.

Информация о вкладе авторов

Бочарова А.В. – подбор и интерпретация источников литературы, написание и корректировка статьи, полная ответственность за содержание.
Степанов В.А. – контроль интеллектуального содержимого статьи.

Information on author contributions

Bocharova A.V. – selection and interpretation of literature sources, writing and revising the article, and full responsibility for the content.
Stepanov V.A. – control over the intellectual content of the article.

Сведения об авторах

Бочарова Анна Владимировна, младший научный сотрудник, лаборатория эволюционной генетики, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2690-8802.
E-mail: anna.bocharova@medgenetics.ru.

Степанов Вадим Анатольевич, д-р биол. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук; профессор кафедры генетики и клеточной биологии, Институт биологии, экологии, почвоведения, сельского и лесного хозяйства, Национальный исследовательский Томский государственный университет. ORCID 0000-0002-5166-331X.
E-mail: vadim.stepanov@medgenetics.ru.

Бочарова Анна Владимировна, e-mail: anna.bocharova@medgenetics.ru.

Поступила 30.04.2021

Information about the authors

Anna V. Bocharova, Junior Research Scientist, Laboratory of Evolutionary Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-2690-8802.
E-mail: anna.bocharova@medgenetics.ru.

Vadim A. Stepanov, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Genetics and Cell Biology, Institute of Biology, Ecology, Soil Science, Agriculture, and Forestry, National Research Tomsk State University. ORCID 0000-0002-5166-331X.
E-mail: vadim.stepanov@medgenetics.ru.

Anna V. Bocharova, e-mail: anna.bocharova@medgenetics.ru.

Received April 30, 2021