

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2024.02.3-13>

Роль геномики в прогнозировании нейropsychических расстройств

Миннигалиев В.М.¹, Хамадуллина З.А.¹, Ширинян С.А.², Бакиева А.А.¹, Исламова Э.И.³, Махортых Е.К.³,
Гаязова Г.А.¹, Сагындыкова К.И.¹, Кукасова П.М.¹, Уморина Ю.О.⁴, Чадаева Д.А.⁴, Тишкина Е.В.⁴

- 1 – Башкирский государственный медицинский университет
450008, г.Уфа, Россия, ул. Ленина, д. 3
- 2 – Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)
119048, г. Москва, Россия, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
- 3 – Ростовский государственный медицинский университет
344022, г. Ростов-на-Дону, Россия, пер. Нахичеванский, д. 29
- 4 – Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва
430005, г. Саранск, Россия, ул. Большевикская, д. 68.

Психические расстройства являются одним из важнейших вызовов для современной медицины. Несмотря на то, что психические заболевания не вносят значительного вклада в смертность населения, они оказывают важное влияние на качество жизни пациентов, а также на общественное здоровье и экономику. Согласно данным статистических исследований около 40% населения России имеют симптомы психических расстройств, а 5% нуждаются в лечении. По мере развития психиатрической геномики продолжают развиваться и модели прогнозирования риска заболеваний. Накопление и статистический анализ больших данных, включающих результаты глубокого фенотипирования, картирования траекторий развития, генотипирования большого количества индивидуумов будут способствовать пониманию факторов, которые, в конечном счете, играют важную роль в определении психического здоровья. Полигенные и полиэпигенетические показатели сами по себе, как и любой другой маркер, обладают ограниченной способностью прогнозировать состояние, для которого они были сгенерированы. Следует однако отметить, что оптимальный отбор генетических вариантов и других геномных маркеров, а также агрегирование связанных с ними весовых коэффициентов являются активными областями исследований. Постоянное совершенствование технологии (увеличение размера выборки GWAS и включение различных родословных, более высокое разрешение генотипирования и т.д.) влечет за собой постоянный пересмотр руководящих принципов для их расчета и интерпретации. Из-за недавнего появления нескольких методов, обсуждаемых в этом обзоре, доказательств их клинической полезности по-прежнему недостаточно, но поскольку технологии, лежащие в основе подходов функциональной геномики, продолжают совершенствоваться, необходимы дальнейшие исследования, посвященные оценке клинической полезности в психиатрии. Можно предположить, что некоторые из описанных здесь методов будут заменены более новыми подходами. Однако основная идея заключается в том, чтобы искать функциональные аспекты, а не руководствоваться исключительно подходами, основанными на данных.

Ключевые слова: генетика, геномика, психиатрия, прогнозирование, шизофрения, психические расстройства, болезнь Альцгеймера.

Для цитирования: Миннигалиев В.М., Хамадуллина З.А., Ширинян С.А., Бакиева А.А., Исламова Э.И., Махортых Е.К., Гаязова Г.А., Сагындыкова К.И., Кукасова П.М., Уморина Ю.О., Чадаева Д.А., Тишкина Е.В. Роль геномики в прогнозировании нейropsychических расстройств. *Медицинская генетика* 2024; 23(2): 3-13.

Автор для корреспонденции: Миннигалиев В.М.; **e-mail:** vkomissiya@inbox.ru

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.01.2024

The role of genomics in predicting neuropsychic disorders

Minnigaliev V.M.¹, Khamadullina Z.A.¹, Shirinyan S.A.², Bakieva A.A.¹, Islamova E.I.³, Makhortykh E.K.³, Gayazova G.A.¹, Sagyndykova K.I.¹, Kukasova P.M.¹, Umorina Yu.O.⁴, Chadaeva D.A.⁴, Tishkina E.V.⁴

- 1 – Bashkir state medical university
3, Lenina st., Ufa, 450008, Russian Federation
- 2 – I.M. Sechenov First Moscow state medical university, Moscow, Russian Federation
8-2, Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russian Federation
- 3 – Rostov state medical university
29, Nakhichevsky Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation
- 4 – National Research Ogarev Mordovia State University
68, Bolshevistskaya st., Saransk 430005, Republic of Mordovia, Russian Federation

Today, mental disorders are one of the most important challenges for modern medicine. Despite the fact that mental illnesses do not significantly contribute to the mortality of the population, they have an important impact on the quality of life of each individual patient, as well as on public health and the economy of the country. According to statistical studies, about 40% of the Russian population has symptoms of mental disorders, and 5% need treatment. As psychiatric genomics develops, disease risk prediction models based on biological structures continue to develop. Advances in the accessibility and complexity of big data, deep phenotyping, mapping of developmental trajectories, and the inclusion of large amounts of data on a large number of individuals will contribute to understanding the factors that ultimately play an important role in determining mental health. Polygenic and polyepigenetic indicators themselves, like any other marker, have a limited ability to predict the condition for which they were generated. It should be noted, however, that the optimal selection of genetic variants and other genomic markers, as well as the aggregation of related weights, are active areas of research. Continuous improvement of the technology (increasing the sample size of GWAS and the inclusion of different pedigrees, higher genotyping resolution, etc.) entails a constant revision of the guidelines for their calculation and interpretation. Due to the recent emergence of several methods discussed in this review, there is still insufficient evidence of their clinical usefulness, but as the technologies underlying functional genomics approaches continue to improve, further research is needed to assess clinical usefulness in psychiatry. It can be assumed that some of the methods described here will be replaced by newer approaches. However, the main idea is to include functional aspects rather than being guided solely by data-driven approaches.

Keywords: genetics, genomics, psychiatry, prognosis, schizophrenia, mental disorders, Alzheimer's disease.

For citation: Minnigaliev V.M., Khamadullina Z.A., Shirinyan S.A., Bakieva A.A., Islamova E.I., Makhortykh E.K., Gayazova G.A., Sagyndykova K.I., Kukasova P.M., Umorina Yu.O., Chadaeva D.A., Tishkina E.V. The role of genomics in predicting neuropsychic disorders. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]* 2024; 23(2): 3-13. (In Russian).

Corresponding author: V.M. Minnigaliev; **email:** vkomissiya@inbox.ru

Funding. The study was performed without external funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.01.2024

Введение

Психические расстройства являются одним из важнейших вызовов для современной медицины. Несмотря на то, что психические заболевания не вносят значительного вклада в смертность населения, они оказывают важное влияние на качество жизни каждого конкретного пациента, а также на общественное здоровье и экономику [1]. Согласно данным статистических исследований около 40% населения России имеют симптомы психических расстройств, а 5% нуждаются в лечении [2]. Общий показатель заболеваемости психическими расстройствами в Российской Федерации в 2019 г. составил 2680,5 на 100 тыс. населения. Среди мужчин и женщин аналогичный показатель составил 2193,9 и 3242,4 на

100 тыс. человек [1]. Раннее определение высокого риска развития психических расстройств могло бы значительно улучшить траектории психического здоровья во всем мире, предоставляя возможность для своевременного терапевтического вмешательства, особенно в критические периоды развития нервной системы. Прегравидарное консультирование является важным инструментом для косвенной оценки потенциального наследственного риска [3], однако геномный профиль человека может предоставить более полную информацию по всем системам органов. Истинная ценность геномного профилирования зависит от нашего понимания сложного взаимодействия между генами, окружающей средой и образом жизни [4]. Дальнейшие

исследования в данной области могут помочь разработать инструменты для оценки восприимчивости к заболеваниям до появления симптомов и предпринять соответствующие терапевтические и профилактические меры.

Современные технологии генотипирования позволяют идентифицировать миллионы унаследованных различий ДНК, в основном, однонуклеотидных полиморфизмов (SNP – Single nucleotide polymorphism), быстрыми и доступными способами [5]. На сегодняшний день доступно объективное исследование всего генома человека, при этом постоянное увеличение размеров выборок приводит к выявлению все большего числа генетических локусов, которые могут изменять риск развития конкретного заболевания [6]. Создание нейробиологической основы оценки риска психических заболеваний требует интеграции многомерных данных с целью картирования молекулярных процессов, связывающих геномы и фенотипы, ассоциированные с заболеванием [7]. Такие подходы могут, в конечном счете, помочь улучшить модели прогнозирования риска психических расстройств на основе геномных профилей и предоставить полезную информацию для принятия клинических решений.

Цель исследования: проанализировать литературу, посвященную новым подходам к оценке геномного риска в психиатрии, уделяя особое внимание методам изучения нейробиологических механизмов, с помощью которых геномные сети способствуют формированию психиатрических фенотипов.

Роль полногеномного поиска ассоциаций в идентификации геномных вариантов психических расстройств

На сегодняшний день наиболее распространенным популяционным методом поиска ассоциаций генотип-фенотип является полногеномный поиск ассоциаций (GWAS – genome-wide association studies) [8], который показал эффективность в идентификации геномных вариантов, связанных с повышенным риском развития различных психических расстройств [9-11]. По сути, GWAS представляет собой оценку миллионов вариантов у различных индивидуумов для выявления тех, которые статистически связаны с определенным фенотипом. Первичный результат GWAS обычно включает список протестированных вариантов вместе с соответствующими размерами их эффекта. Затем, после определения взаимосвязи между фенотипической дисперсией и каждым генотипом с использованием

линейной (для непрерывных) или логистической (для бинарных исходов) регрессии, значимые локусы могут быть функционально аннотированы для дальнейшего анализа. Геномные исследования таких состояний, как шизофрения и депрессия выявили >100 устойчиво ассоциированных локусов риска [12-14]. Работа международного и российского национальных консорциумов по психиатрической геномике помогла сделать важные открытия в выявлении вариантов, связанных с риском психических заболеваний, а также понять генетическую архитектуру таких психических расстройств как шизофрения [12,14], депрессия [13], синдром Туретта [15], аутизм [16], посттравматическое стрессовое расстройство [17], анорексия [18], болезнь Альцгеймера [19], а также синдром дефицита внимания [20].

Количественные эффекты общей изменчивости человека, полученные с помощью GWAS, нашли применение в клинической практике. Например, использование данных, полученных в результате генетических исследований, способствовало успешной разработке новых лекарств [21]. Другим важным практическим применением является расчет показателей полигенного риска (PRS – polygenic risk scores), который направлен на прогнозирование вклада геномного профиля индивидуума в конкретный признак или заболевание [22-24]. Возможность установления показателя индивидуального генетического риска для конкретного заболевания или признака вызвала интерес медицинского сообщества, и многие исследователи в настоящее время изучают возможность применения PRS в клинической практике.

В течение многих лет в исследованиях в области психиатрической генетики применялся подход с поиском ассоциаций SNP в генах-кандидатах определенными фенотипами [25]. Однако подобный подход требовал заранее определить анализируемые SNP и гены-кандидаты, и нередко этот выбор был недостаточно обоснованным. Используя этот подход удалось, например, показать влияние полиморфизмов генов, участвующих в поддержании кальциевого гомеостаза на фенотипические проявления моногенной болезни Гентингтона [26], доказать вклад определенных SNP в развитие болезни Альцгеймера (БА), что хорошо продемонстрировано в увеличении риска развития БА у людей с изоформой $\epsilon 4$ белка APOE [27]. Однако при большинстве психиатрических состояний степень полигенности гораздо более выражена, чем при БА, и подход, основанный на генах-кандидатах, в настоящее время считается устаревшим [28]. В современных исследованиях в области психиатрической генетики используется полно-

геномный подход, поскольку постоянно растущее количество фактических данных подтверждает высокую полигенную архитектуру психических расстройств, при этом множество локусов риска с небольшим эффектом распределены по всему геному [29,30]. По мере того, как психиатрия постепенно переходила к вероятностному и ориентированному на риск подходу, начали появляться доказательства концепции, которая могла бы объяснить значительную долю наследуемости в независимых целевых образцах, полностью основанную на унаследованных различиях вариантов ДНК [31].

Современные методологии расчета PRS в психиатрии

В принципе, все методы расчета PRS дают оценку генетической предрасположенности индивида к данному признаку путем суммирования полученных на основе GWAS оценок величин эффектов многих генетических вариантов. Классический метод расчета PRS — метод обрезки и установления порога (метод C/P + T) требует отсека SNP с высоким неравновесием по сцеплению и применения строгих критериев к пороговым значениям p , которые могут быть выше общегеномной значимости для калибровки и максимальной предсказуемости [32]. По сути, SNP со значениями p ниже установленного порогового значения сохраняют первоначальную оценку размера их эффекта, в то время как SNP с более высокими значениями p исключаются из PRS путем уменьшения размеров их эффекта до 0. Этот процесс может выполняться итеративно, используя диапазон пороговых значений p , при этом результирующие PRS тестируются на связь с целевым признаком в тестовой выборке, определяя оптимальное значение p методом прямого отбора [33].

Другие методы расчета PRS основаны на байесовских подходах, в которых отбор SNP основан на предварительной спецификации распределения [34]. Одним из примеров, который, по-видимому, особенно подходит для расчета PRS при психических расстройствах [35], является сводная статистика множественной регрессии Байеса (SBayesR) [36], в которой могут анализироваться общедоступные сводные результаты GWAS, используя предварительные распределения альтернативных генетических эффектов и анализируя все SNP вместе с учетом закономерностей их совместного наследования. Кондратьева О.А. с соавт. модифицировали метод расчета PRS с использованием графа вариации, модифицированный метод показал улучшение прогнозирования признака [37].

В идеале PRS может служить инструментом для стратификации населения по риску развития заболевания, что может помочь принять решение о потенциальных терапевтических и профилактических вмешательствах, а также о проведении более углубленной диагностики. Успешное применение PRS в клинической практике было представлено Международным консорциумом по шизофрении, когда агрегированный PRS, полученный при анализе данных GWAS, смог достоверно предсказать риск как шизофрении, так и биполярного расстройства [31]. По мере увеличения размеров выборок для GWASs шизофрении фенотипическая дисперсия, объясняемая агрегированным PRS, также увеличивалась. Текущие оценки показывают, что по сравнению с группой индивидов с самым низким центилем PRS группа с самым высоким имеет относительный риск шизофрении 39 (95% доверительный интервал = 29–53); при сравнении группы индивидов верхнего центиля PRS с остальными 99% индивидов относительный риск составил 5,6 (доверительный интервал = 4,9–6,5) [12,38]. Другим примером является исследование Desikan R.S. с соавт., которые рассчитали PRS на основе анализа данных 17 008 пациентов с БА с целью определения эффективности PRS в прогнозировании возраста развития заболевания [39]. Объединив эпидемиологические данные о популяционных показателях заболеваемости и PRS, авторы обнаружили, что у лиц с самым высоким квартилем PRS БА развилась в более молодом возрасте. Этот результат был воспроизведен в других независимых когортах, где PRS был ассоциирован с известными маркерами БА и возрастом начала заболевания.

Важно отметить, что существующие GWAS выполнены преимущественно в когортах лиц европейского происхождения. Генетические эффекты в других популяциях и генетические варианты с очень низкой частотой могут значительно снизить точность PRS [40]. Также было установлено, что эффективность PRS увеличивается при совместном использовании клинических факторов риска, при этом совместная модель улучшает точность прогнозирования, а также идентификацию лиц, которым может помочь ранняя диагностика [41,42].

Чтобы достичь более высоких прогностических характеристик PRS и их дискриминационной способности требуется участие большого количества людей. Некоторые исследователи начали предлагать альтернативы исследованию полигенных сигналов в психиатрии, рассматривая фенотипы, тесно связанные с генетической изменчивостью и, следовательно, более подверженные ее влиянию.

Функциональная геномика в прогнозировании риска психических расстройств

Описанные до сих пор методологии оценки PRS являются полезными инструментами для клиницистов и исследователей, однако биологические процессы, связанные с риском развития заболевания, остаются неизвестными. В классических методах GWAS-PRS первый шаг состоит в выявлении статистически значимых генетических ассоциаций, чтобы впоследствии можно было проанализировать патогенетические механизмы, связанные с этими ассоциациями, и дополнительно изучить их в качестве потенциальных терапевтических мишеней. Другой способ исследовать роль генов в развитии заболеваний (а также ассоциированные с ними транскрипты, белки и эпигеномы), заключается в том, чтобы сначала идентифицировать биологические процессы и функции, связанные с заболеванием, а затем проверить их связь с заболеванием. Перемещая акцент с ассоциации генотипа и заболевания на механизмы регуляции генотипа/гена, рассмотрим новые методологии и ресурсы, используемые исследователями для отбора генетических вариантов и фенотипов. Эти данные могут помочь сгенерировать биологически обоснованные гипотезы о полигенных сигналах, которые, в конечном счете, могут послужить клиническому сообществу в качестве потенциальных биомаркеров предрасположенности к заболеваниям.

Влияние большинства распространенных генетических вариантов невелико, но тот факт, что значительная доля риска заболевания может быть объяснена вариантами, которые модулируют уровни экспрессии генов, может дать ключ к пониманию клеточных и биологических механизмов, лежащих в основе заболевания [43,44]. Методология исследования ассоциаций в масштабах транскриптома была разработана с целью выявления ассоциаций между измеренными или прогнозируемыми уровнями экспрессии генов и конкретными признаками [45]. Например, Girgenti M.J. с соавт., используя данные программы «Million Veteran», провели транскриптомный анализ для оценки экспрессии генов, а также идентификации генов, связанных с риском развития посттравматического стрессового расстройства [46]. Этот метод обеспечивает крайне важные преимущества по сравнению с GWAS. Во-первых, использование транскриптомного подхода упрощает анализ по сравнению с методами, основанными на SNP. Существует приблизительно 20 000 генов, для которых можно определить уровни транскрипта, это значительно меньше нескольких мил-

лионов SNP в типичном GWAS, которые оцениваются на предмет ассоциации с конкретным признаком. Во-вторых, этот подход облегчает интерпретацию полученных данных. Основанный на экспрессии генов сигнал, который включает направление эффекта, хорошо поддается системно-биологическому анализу, поскольку, если повышенная (или пониженная) экспрессия гена связана с определенным признаком, информация может быть легко включена в анализ путей или генных сетей. Это делает интерпретацию результатов более простой, особенно по сравнению с SNP. Однако существуют и ограничения, связанные с доступностью некоторых тканей, в частности, если представляющей интерес тканью является определенная область мозга. Здесь может помочь новая вычислительная система, такая как вероятностное исследование ассоциаций в масштабах всего транскриптома, поскольку она может прогнозировать экспрессию генов по генотипам и исследовать причинно-следственные связи между экспрессией генов, специфичных для ткани или типа клетки, а также сложными признаками [47].

Генотипическое прогнозирование экспрессии генов в конкретных тканях

В недавнее время появилось множество исследований, посвященных разработке инструментов для прогнозирования транскрипционных эффектов генетической изменчивости [48,49]. Одним из наиболее ярких примеров такого рода работ является методология PrediXcan, которая включает алгоритм машинного обучения для прогнозирования тканеспецифической экспрессии генов на основе геномных профилей [50]. Используя данные о генотипе и экспрессии генов из проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) и другие аналогичные наборы данных, генерируется база данных, в которой могут быть спрогнозированы тканеспецифические уровни транскриптов на основе генотипических данных из любого целевого образца. PrediXcan служит для вычисления эндофенотипа (генетически регулируемой экспрессии генов), который, как известно, управляет биологическими процессами, для проверки ассоциаций с определенным признаком. Более новая версия, MultiXcan, может помочь исследовать опосредующую роль экспрессии генов в многих сложных признаках, используя только сводную статистику из общедоступных результатов GWAS [51].

Подобный подход был применен с целью прогнозирования риска развития биполярного расстройства и для выявления новых генов, связанных с гена-

ми *PTPRE* и *BBX*, чьи прогнозируемые уровни транскриптов в цельной крови и в передней поясной коре были связаны с повышенным риском развития этого заболевания [52]. Это исследование подчеркивает важность анализа экспрессии генов в понимании потенциальных механизмов, лежащих в основе риска заболевания. Однако этот подход не позволяет одновременно рассматривать гены, которые регулируются как часть общих биологических процессов, в обход установленной полигенности большинства психиатрических фенотипов.

Сети коэкспрессии генов для информирования о полигенных показателях

Как обсуждалось ранее, большинство выявленных значимых ассоциаций в масштабах всего генома лишены четкой функциональной интерпретации, поскольку ассоциированные SNP лежат в некодирующих частях генома, что требует точного картирования для определения реальных вовлеченных причинно-следственных вариантов. Многие из этих некодирующих вариантов, ассоциированных с заболеванием, являются регуляторными по своей природе, что позволяет предположить, что они, вероятно, влияют на экспрессию ассоциированных с ними генов, в конечном счете, формируя молекулярный фенотип, связывающий генетические изменения и развитие болезни. Однако что еще более важно, гены, связанные с заболеванием, действуют не изолированно, а как часть сложных сетей, которые функционируют с исключительной степенью пространственно-временной специфичности для точности биологических процессов. Исходя из предположения, что функциональные группы генов корегулируются как часть специфических молекулярных путей, идентификация связанных с заболеванием и тканеспецифичных генных сетей обеспечивает основу для отображения процессов, корегулируемых транскрипцией, в виде полигенной оценки. Такой подход потенциально может увеличить вероятность обнаружения психиатрически значимых маркеров заболевания [53].

Johnson M.R. с соавт. использовали неконтролируемый сетевой анализ коэкспрессии в масштабах всего генома в ткани гиппокампа человека с целью выявления модулей коварирующих генов, которые в итоге могут объяснить молекулярные механизмы, определяющие предрасположенность к заболеванию [54]. Исследование выявило модуль из 150 генов, включающий гены, связанные с соответствующими когнитивными

фенотипами, а также с нейронной активностью и синаптическими процессами. Другие авторы выдвинули гипотезу, что гены, отвечающие за риск развития заболевания, должны быть частью корегулируемой генной сети с поддающимся измерению молекулярным фенотипом, который затем может быть ассоциирован с заболеванием [55]. Они анализировали генетическую архитектуру молекулярного пути рецептора D2, поскольку генетические вариации в гене *DRD2* были связаны с фенотипами, ассоциированными с шизофренией, включая ответ на терапию. Авторы идентифицировали префронтальную сеть коэкспрессии *DRD2* на трупном материале, используя анализ взвешенной сети коэкспрессии генов, а затем определили потенциальные SNP в виде EQTL, влияющие на экспрессию генов внутри сети. Авторы обнаружили, что люди с более высокой коэкспрессией *DRD2* в префронтальной коре предрасположены к менее эффективной рабочей памяти, что является известным фенотипом, связанным с риском развития шизофрении. Это исследование является примером того, как идентификация сети генов, относящихся к заболеванию или признаку, может помочь сгенерировать гипотезы для новых типов PRS [55].

Другой инновационный способ выявления корегулируемых биологических процессов, лежащих в основе генетической предрасположенности к психическим расстройствам, заключается в использовании данных GTEx для количественной оценки генотипического эффекта, связанного с экспрессией генов в нескольких тканях. Одним из таких примеров является метод eMAGMA, который объединяет как генетические, так и транскриптомные данные для идентификации генов риска, специфичных для заболевания, и тестирования на предмет их обогащения различными генными модулями [56]. В этом методе может быть использован подход системной биологии для генерации полигенных сигналов, которые, по существу, основаны на тканеспецифичных сетях коэкспрессии генов.

Restrepo-Lozano J.M. с соавт. оценивали взаимосвязь PRS, основанного на экспрессии кортиколимбических специфических сетей коэкспрессии генов, с импульсивными фенотипами у детей [57]. Авторы стремились уловить индивидуальные различия в молекулярных процессах, участвующих в созревании кортиколимбических субстратов, которые, как известно, оказывают ингибирующий контроль. Как и в большинстве исследований с использованием функциональных полигенных сигналов, авторы сравнили прогностическую способность ePRS (expression-based polygenic

score — основанный на экспрессии PRS) с обычным PRS, полученным при анализе результатов GWAS синдрома дефицита внимания/гиперактивности, и обнаружили, что ePRS является лучшим общим предиктором импульсивности. ePRS не имел проблем с обобщаемостью, наблюдаемых в других методологиях оценки полигенности, поскольку эксперимент проводился в трех этнически различных когортах, и все они демонстрировали сходные результаты. Этот подход использует тот факт, что гены участвуют в сложных сетях для выполнения точных тканеспецифичных биологических функций. Основываясь на знаниях о нейробиологических процессах развития мозга, эта оценка была направлена на прогнозирование фенотипов, имеющих отношение к психиатрии.

Количественная оценка воздействий окружающей среды

Одной из самых больших проблем, с которой сталкиваются исследователи, изучающие модели прогнозирования риска заболеваний, является разработка методологии, позволяющей точно представить среду обитания индивида в количественных показателях. Подобно тому, как ePRS может представлять ограниченный набор биологических процессов, связанных с фенотипом, некоторые исследования сузили переменную среды до составной оценки, состоящей из четко определенных конструкций [33,58,59]. Такой подход позволяет изучать взаимодействие между генами и окружающей средой, а также оценивать потенциальные способы взаимодействия генетических эффектов и воздействия окружающей среды. Не относящееся к психиатрии исследование Belsky D.W. с соавт. является хорошим примером анализа, как окружение индивида может оказывать влияние на его социально-экономические достижения [60]. В этом исследовании авторы проверили, может ли PRS, основанный на GWAS для оценки уровня образования (который в настоящее время является одним из PRS с наивысшей прогностической ценностью), прогнозировать социально-экономическую мобильность. Более высокие показатели PRS действительно предсказывали больший социально-экономический успех, чем у родителей, братьев и сестер, но дополнительные исследования показали, что PRS матери связан с уровнем образования детей, даже с поправкой на их собственные полигенные баллы. Это наводит на мысль о генетическом эффекте, опосредованном окружающей средой.

Некоторые исследования начали интегрировать эпигенетические данные в общегеномные оценки с целью выявления лиц, которые могут подвергаться повышенному риску формирования психических фенотипов. Например, учитывая связь между стрессом в раннем возрасте и поведенческими и психиатрическими проблемами в более позднем возрасте, в исследовании Provençal N. с соавт. оценивались участки дифференциального метилирования в линии клеток-предшественников гиппокампа человека после воздействия глюкокортикоидов [61]. Кроме того, повторное воздействие глюкокортикоидов индуцировало важные изменения в транскрипции. Перекрывающиеся дифференциально метилированные сайты затем использовались для расчета взвешенной полиэпигенетической оценки в пуповинной крови новорожденных, которая была предложена в качестве потенциального биомаркера состояний, связанных с пренатальным воздействием глюкокортикоидов. Показатель чувствительности к глюкокортикоидам был в значительной степени связан с уровнями материнской тревоги и депрессии, что позволяет предположить значимое влияние стресса на длительные эпигенетические изменения, которые в конечном итоге могут влиять на уязвимость к воздействию стресса в будущем.

Заключение

По мере развития психиатрической геномики продолжают развиваться и модели прогнозирования риска заболеваний, основанные на биологических закономерностях. Накопление и статистический анализ больших данных, включающих результаты глубокого фенотипирования, картирования траекторий развития, генотипирования большого количества индивидуумов будут способствовать пониманию факторов, которые, в конечном счете, играют важную роль в определении психического здоровья. Полигенные и полиэпигенетические показатели сами по себе, как и любой другой маркер, обладают ограниченной способностью прогнозировать состояние, для которого они были сгенерированы. Следует, однако, отметить, что оптимальный выбор генетических вариантов и других геномных маркеров, а также агрегирование связанных с ними весовых коэффициентов являются активными областями исследований. Постоянное совершенствование технологии исследования (увеличение размера выборок GWAS и включение в анализ различных родословных, более высокое разрешение генотипирования и т.д.) влечет за собой постоянный пересмотр руководящих

принципов для их расчета и интерпретации. Доказательств клинической полезности новых методов, обсуждаемых в этом обзоре недостаточно, но поскольку технологии прогнозирования рисков с использованием подходов функциональной геномики продолжают совершенствоваться необходимы дальнейшие исследования, посвященные оценке их клинической значимости в психиатрии.

Литература

- Скрипов В.С., Есина К.М. Комплексная оценка заболеваемости психическими расстройствами и расстройствами поведения в динамике за период 2015–2019 гг. в Российской Федерации. *Социальные аспекты здоровья населения* 2021; 67(4): 8.
- Олейникова Т.А., Барыбина Е.С. Региональные различия показателей общей и первичной заболеваемости психическими расстройствами в России. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики* 2022; (3): 679–692.
- Боровкова Е.И. Планирование семьи и прекоцепционное консультирование. *РМЖ. Мать и дитя* 2019; 2(2): 131–134.
- Marigorta U.M., Gibson G. A simulation study of gene-by-environment interactions in GWAS implies ample hidden effects. *Front Genet.* 2014;5:225. doi: 10.3389/fgene.2014.00225.
- Zhang J., Yang J., Wen C. A. New SNP Genotyping Technology by Target SNP-Seq. *Methods Mol Biol.* 2023; 2638: 365–371. doi: 10.1007/978-1-0716-3024-2_26.
- Duncan L.E., Ostacher M., Ballon J. How genome-wide association studies (GWAS) made traditional candidate gene studies obsolete. *Neuropsychopharmacology* 2019; 44(9): 1518–1523. doi: 10.1038/s41386-019-0389-5.
- Subramanian I., Verma S., Kumar S., Jere A., Anamika K. Multi-omics Data Integration, Interpretation, and Its Application. *Bioinform Biol Insights* 2020; 14: 1177932219899051. doi: 10.1177/1177932219899051.
- Баранова А.Н., Абраменко А.В., Смирнов Т.А. Обзор полногеномных исследований поиска ассоциаций (GWAS) для выявления генетических факторов развития шизофрении. *Международный научно-исследовательский журнал* 2023; 2 (128): 81.
- Watanabe K., Stringer S., Frei O., et al. A global overview of pleiotropy and genetic architecture in complex traits. *Nat Genet.* 2019;51(9):1339–1348. doi: 10.1038/s41588-019-0481-0.
- Buniello A., MacArthur J.A.L., Cerezo M., et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(D1):1005–1012. doi: 10.1093/nar/gky1120.
- Visscher P.M., Wray N.R., Zhang Q., Sklar P., McCarthy M.I., Brown M.A., Yang J. 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *Am J Hum Genet.* 2017;101(1):5–22. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.06.005.
- Trubetskoy V., Pardiñas A.F., Qi T., et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature.* 2022;604(7906):502–508. doi: 10.1038/s41586-022-04434-5.
- Howard D.M., Adams M.J., Clarke T.K., et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci.* 2019;22(3):343–352. doi: 10.1038/s41593-018-0326-7.
- Кибитов А.О., Рукавишников Г.В., Мазо Г.Э., Крупицкий Е. М. Современные достижения и направления перспективного развития генетики и фармакогенетики психических заболеваний. *Социальная и клиническая психиатрия* 2020; 30(3): 100–112.
- Yu D., Sul J.H., Tsetsos F., et al. Interrogating the Genetic Determinants of Tourette's Syndrome and Other Tic Disorders Through Genome-Wide Association Studies. *Am J Psychiatry* 2019; 176(3): 217–227. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.18070857
- Nievergelt C.M., Maihofer A.X., Klengel T., et al. International meta-analysis of PTSD genome-wide association studies identifies sex- and ancestry-specific genetic risk loci. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 4558. doi: 10.1038/s41467-019-12576-w
- Watson H.J., Yilmaz Z., Thornton L.M., et al. Genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabo-psychiatric origins for anorexia nervosa. *Nat Genet.* 2019; 51(8): 1207–1214. doi: 10.1038/s41588-019-0439-2
- Jansen I.E., Savage J.E., Watanabe K., et al. Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing Alzheimer's disease risk. *Nat Genet.* 2019; 51(3): 404–413. doi: 10.1038/s41588-018-0311-9
- Demontis D., Walters R.K., Martin J., et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet.* 2019; 51(1): 63–75. doi: 10.1038/s41588-018-0269-7
- Grove J., Ripke S., Als T.D., et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nat Genet.* 2019; 51(3): 431–444. doi: 10.1038/s41588-019-0344-8.
- Ochoa D., Karim M., Ghousaini M., Hulcoop D.G., McDonagh E.M., Dunham I. Human genetics evidence supports two-thirds of the 2021 FDA-approved drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21(8):551. doi: 10.1038/d41573-022-00120-3.
- Лимонова А.С., Ершова А.И., Киселева А.В., Раменский В.Е., Вяткин Ю.В., Куценко В.А., Мешков А.Н., Драпкина О.М. Оценка полигенного риска артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022; 21(12): 3464. doi:10.15829/1728-8800-2022-3464
- Киселева А.В., Сопленкова А.Г., Куценко В.А., и др. Валидация шкал генетического риска ожирения на выборке населения регионов России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2023; 22(10): 3755. doi:10.15829/1728-8800-2023-3755.
- Wray N.R., Lin T., Austin J., McGrath J.J., Hickie I.B., Murray G.K., Visscher P.M. From Basic Science to Clinical Application of Polygenic Risk Scores: A Primer. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(1):101–109. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3049
- Bevilacqua L., Doly S., Kaprio J., et al. A population-specific HTR2B stop codon predisposes to severe impulsivity. *Nature.* 2010;468(7327):1061–6. doi: 10.1038/nature09629.
- Колобокова Ю.А., Вигонт В.А., Шалыгин А.В., Казначеева Е.В. Болезнь Хантингтона: нарушения кальциевой сигнализации и модели для изучения развития патологии. *Acta Naturae (русскоязычная версия).* 2017; 9(2): 35–49.
- Кузнецов К.О., Хайдарова Р.Р., Хабибуллина Р.Х., и др. Тестостерон и болезнь Альцгеймера. *Проблемы Эндокринологии.* 2022;68(5):97–107. doi:10.14341/probl13136
- Duncan L.E., Ostacher M., Ballon J. How genome-wide association studies (GWAS) made traditional candidate gene studies obsolete. *Neuropsychopharmacology* 2019; 44(9): 1518–1523. doi: 10.1038/s41386-019-0389-5.
- Zhang Y., Qi G., Park J.H., Chatterjee N. Estimation of complex effect-size distributions using summary-level statistics from genome-wide association studies across 32 complex traits. *Nat Genet.* 2018; 50(9): 1318–1326. doi: 10.1038/s41588-018-0193-x.
- Boyle E.A., Li Y.I., Pritchard J.K. An Expanded View of Complex Traits: From Polygenic to Omnigenic. *Cell* 2017; 169(7): 1177–1186. doi: 10.1016/j.cell.2017.05.038.
- International Schizophrenia Consortium; Purcell S.M., Wray N.R., Stone J.L., Visscher P.M., O'Donovan M.C., Sullivan P.F., Sklar P.

- Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009; 460(7256): 748–52. doi: 10.1038/nature08185.
32. Chatterjee N., Shi J., Garcia-Closas M. Developing and evaluating polygenic risk prediction models for stratified disease prevention. *Nat Rev Genet.* 2016; 17(7): 392–406. doi: 10.1038/nrg.2016.27.
 33. Batra A., Chen L.M., Wang Z., et al. Early Life Adversity and Polygenic Risk for High Fasting Insulin Are Associated With Childhood Impulsivity. *Front Neurosci.* 2021; 15: 704785. doi: 10.3389/fnins.2021.704785.
 34. Ge T., Chen C.Y., Ni Y., Feng Y.A., Smoller J.W. Polygenic prediction via Bayesian regression and continuous shrinkage priors. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 1776. doi: 10.1038/s41467-019-09718-5.
 35. Ni G., Zeng J., Revez J.A., et al. A Comparison of Ten Polygenic Score Methods for Psychiatric Disorders Applied Across Multiple Cohorts. *Biol Psychiatry* 2021; 90(9): 611–620. doi: 10.1016/j.biopsych.2021.04.018.
 36. Lloyd-Jones L.R., Zeng J., Sidorenko J., et al. Improved polygenic prediction by Bayesian multiple regression on summary statistics. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 5086. doi: 10.1038/s41467-019-12653-0.
 37. Кондратьева О.А., Карпулевич Е.А. Модификация метода расчета полигенных рисков с использованием графа вариации. *Труды Института системного программирования РАН* 2022; 34(2): 191–200. doi: 10.15514/ISPRAS-2022-34(2)-15
 38. Ripke S., PGC SCZ WORKGROUP. GWAS with over 70,000 cases and 100,000 controls. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2019; 29: S814
 39. Desikan R.S., Fan C.C., Wang Y., et al. Genetic assessment of age-associated Alzheimer disease risk: Development and validation of a polygenic hazard score. *PLoS Med.* 2017; 14(3): e1002258. doi: 10.1371/journal.pmed.1002258
 40. Mester R., Hou K., Ding Y., et al. Impact of cross-ancestry genetic architecture on GWASs in admixed populations. *Am J Hum Genet.* 2023; 110(6): 927–939. doi: 10.1016/j.ajhg.2023.05.001
 41. Perkins D.O., Olde Loohuis L., Barbee J., et al. Polygenic Risk Score Contribution to Psychosis Prediction in a Target Population of Persons at Clinical High Risk. *Am J Psychiatry* 2020; 177(2): 155–163. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.18060721.
 42. Byrne J.F., Mongan D., Murphy J., et al. Prognostic models predicting transition to psychotic disorder using blood-based biomarkers: a systematic review and critical appraisal. *Transl Psychiatry* 2023; 13(1): 333. doi: 10.1038/s41398-023-02623-y
 43. Hernandez L.M., Kim M., Hoftman G.D., et al. Transcriptomic Insight Into the Polygenic Mechanisms Underlying Psychiatric Disorders. *Biol Psychiatry* 2021; 89(1): 54–64. doi: 10.1016/j.biopsych.2020.06.005
 44. Uffelmann E., Posthuma D. Emerging Methods and Resources for Biological Interrogation of Neuropsychiatric Polygenic Signal. *Biol Psychiatry* 2021; 89(1): 41–53. doi: 10.1016/j.biopsych.2020.05.022
 45. Bhattacharya A., Vo D.D., Jops C. et al. Isoform-level transcriptome-wide association uncovers genetic risk mechanisms for neuropsychiatric disorders in the human brain. *Nat Genet.* 2023. doi: 10.1038/s41588-023-01560-2
 46. Girgenti M.J., Wang J., Ji D., et al. Transcriptomic organization of the human brain in post-traumatic stress disorder. *Nat Neurosci.* 2021; 24(1): 24–33. doi: 10.1038/s41593-020-00748-7
 47. Zhang Y., Quick C., Yu K., et al. PTWAS: investigating tissue-relevant causal molecular mechanisms of complex traits using probabilistic TWAS analysis. *Genome Biol.* 2020; 21(1): 232. doi: 10.1186/s13059-020-02026-y
 48. Alpay B.A., Demetci P., Istrail S., Aguiar D. Combinatorial and statistical prediction of gene expression from haplotype sequence. *Bioinformatics* 2020; 36(1): 194–202. doi: 10.1093/bioinformatics/btaa318
 49. Koch L. Predicting mRNA levels from genome sequence. *Nat Rev Genet.* 2020; 21(8): 446–447. doi: 10.1038/s41576-020-0253-9.
 50. Li B., Verma S.S., Veturi Y.C., Verma A., Bradford Y., Haas D.W., Ritchie M.D. Evaluation of PrediXcan for prioritizing GWAS associations and predicting gene expression. *Pac Symp Biocomput.* 2018; 23: 448–459.
 51. Barbeira A.N., Pividori M., Zheng J., Wheeler H.E., Nicolae D.L., Im H.K. Integrating predicted transcriptome from multiple tissues improves association detection. *PLoS Genet.* 2019; 15(1): e1007889. doi: 10.1371/journal.pgen.1007889
 52. Shah K.P., Wheeler H.E., Gamazon E.R., Nicolae D.L., Cox N.J., Im H.K. Genetic predictors of gene expression associated with risk of bipolar disorder. *bioRxiv.* 2016 doi: 10.1101/043752
 53. Yates D. Gene networking. *Nat Rev Neurosci.* 2021; 22(10): 589. doi: 10.1038/s41583-021-00522-z
 54. Johnson M.R., Shkura K., Langley S.R., et al. Systems genetics identifies a convergent gene network for cognition and neurodevelopmental disease. *Nat Neurosci.* 2016; 19(2): 223–232. doi: 10.1038/nn
 55. Pergola G., Di Carlo P., D'Ambrosio E., et al. DRD2 co-expression network and a related polygenic index predict imaging, behavioral and clinical phenotypes linked to schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2017; 7(1): e1006. doi: 10.1038/tp.2016.253
 56. Gerring Z.F., Gamazon E.R., Derks E.M., Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. A gene co-expression network-based analysis of multiple brain tissues reveals novel genes and molecular pathways underlying major depression. *PLoS Genet.* 2019; 15(7): e1008245. doi: 10.1371/journal.pgen.1008245
 57. Restrepo-Lozano J.M., Pokhvisneva I., Wang Z., Patel S., Meaney M.J., Silveira P.P., Flores C. Corticolimbic DCC gene co-expression networks as predictors of impulsivity in children. *Mol Psychiatry* 2022; 27(6): 2742–2750. doi: 10.1038/s41380-022-01533-7
 58. Mucignat-Caretta C., Soravia G. Positive or negative environmental modulations on human brain development: the morpho-functional outcomes of music training or stress. *Front Neurosci.* 2023; 17: 1266766. doi: 10.3389/fnins.2023.1266766
 59. McGill M.G., Pokhvisneva I., Clappison A.S., et al. Maternal Prenatal Anxiety and the Fetal Origins of Epigenetic Aging. *Biol Psychiatry* 2022; 91(3): 303–312. doi: 10.1016/j.biopsych.2021.07.025
 60. Belsky D.W., Domingue B.W., Wedow R., et al. Genetic analysis of social-class mobility in five longitudinal studies. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115(31): 7275–7284. doi: 10.1073/pnas.1801238115
 61. Provençal N., Arloth J., Cattaneo A., et al. Glucocorticoid exposure during hippocampal neurogenesis primes future stress response by inducing changes in DNA methylation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020; 117(38): 23280–23285. doi: 10.1073/pnas.1820842116

References

1. Skripov V.S., Esina K.M. Kompleksnaya otsenka zabolevayemosti psikhicheskimi rasstroystvami i rasstroystvami povedeniya v dinamike za period 2015–2019 gg. v Rossiyskoy Federatsii [Comprehensive assessment of mental disorders and behavioral disorders in the dynamics for the period 2015–2019. in Russian Federation]. *Sotsial'nye aspekty zdorov'a naseleniya [Social aspects of population health [serial online].* 2021; 67(4):8. (In Russ.).
2. Oleinikova T.A., Barybina E.S. Regional'nyye razlichiya pokazateley obshchey i pervichnoy zabolevayemosti psikhicheskimi rasstroystvami v Rossii [Regional differences in the indicators of general and primary morbidity of mental disorders in Russia]. *Sovremennyye problemy zdoravookhraneniya i meditsinskoy statistiki [Modern problems of*

- healthcare and medical statistics]. 2022; (3): 679-692. (In Russ.) doi: 10.24412/2312-2935-2022-3-679-692
3. Borovkova E.I. Planirovaniye sem'i i prekontseptsionnoye konsul'tirovaniye [Family planning and preconception consultation]. *RMZH. Mat' i ditya [Russian Journal of Woman and Child Health]* 2019; 2(2): 131-134. (In Russ.)
4. Marigorta U.M., Gibson G. A simulation study of gene-by-environment interactions in GWAS implies ample hidden effects. *Front Genet.* 2014;5:225. doi: 10.3389/fgene.2014.00225.
5. Zhang J., Yang J., Wen C. A. New SNP Genotyping Technology by Target SNP-Seq. *Methods Mol Biol.* 2023; 2638: 365-371. doi: 10.1007/978-1-0716-3024-2_26.
6. Duncan L.E., Ostacher M., Ballon J. How genome-wide association studies (GWAS) made traditional candidate gene studies obsolete. *Neuropsychopharmacology* 2019; 44(9): 1518-1523. doi: 10.1038/s41386-019-0389-5.
7. Subramanian I., Verma S., Kumar S., Jere A., Anamika K. Multi-omics Data Integration, Interpretation, and Its Application. *Bioinform Biol Insights* 2020; 14: 1177932219899051. doi: 10.1177/1177932219899051.
8. Baranova A.N., Abramenko A.V., Smirnov T.A. Obzor polnogenomnykh issledovaniy poiska assotsiatsiy (GWAS) dlya vyavleniya geneticheskikh faktorov razvitiya shizofrenii [Review of genome-wide association search (WAS) studies to identify genetic factors in the development of schizophrenia]. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal [International Scientific Research Journal]*. 2023; 2 (128): 81 (In Russ.).
9. Watanabe K., Stringer S., Frei O., et al. A global overview of pleiotropy and genetic architecture in complex traits. *Nat Genet.* 2019;51(9):1339-1348. doi: 10.1038/s41588-019-0481-0.
10. Buniello A., MacArthur J.A.L., Cerezo M., et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(D1):1005-1012. doi: 10.1093/nar/gky1120.
11. Visscher P.M., Wray N.R., Zhang Q., Sklar P., McCarthy M.I., Brown M.A., Yang J. 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *Am J Hum Genet.* 2017;101(1):5-22. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.06.005.
12. Trubetskoy V., Pardiñas A.F., Qi T., et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature.* 2022;604(7906):502-508. doi: 10.1038/s41586-022-04434-5.
13. Howard D.M., Adams M.J., Clarke T.K., et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci.* 2019;22(3):343-352. doi: 10.1038/s41593-018-0326-7.
14. Kibitov A.O., Rukavishnikov G.V., Mazo G.E., Krupitsky E. M. Sovremennyye dostizheniya i napravleniya perspektivnogo razvitiya genetiki i farmakogenetiki psikhicheskikh zabolevaniy [Modern achievements and directions of promising development of genetics and pharmacogenetics of mental diseases]. *Social'naya i klinicheskaya psichiatriya [Social and clinical psychiatry]*. 2020; 30(3): 100-112. (In Russ.)
15. Yu D., Sul J.H., Tsetsos F., et al. Interrogating the Genetic Determinants of Tourette's Syndrome and Other Tic Disorders Through Genome-Wide Association Studies. *Am J Psychiatry* 2019; 176(3): 217-227. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.18070857
16. Nievergelt C.M., Maihofer A.X., Klengel T., et al. International meta-analysis of PTSD genome-wide association studies identifies sex- and ancestry-specific genetic risk loci. *Nat Commun.* 2019; 10(1): 4558. doi: 10.1038/s41467-019-12576-w
17. Watson H.J., Yilmaz Z., Thornton L.M., et al. Genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabo-psychiatric origins for anorexia nervosa. *Nat Genet.* 2019; 51(8): 1207-1214. doi: 10.1038/s41588-019-0439-2
18. Jansen I.E., Savage J.E., Watanabe K., et al. Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing Alzheimer's disease risk. *Nat Genet.* 2019; 51(3): 404-413. doi: 10.1038/s41588-018-0311-9
19. Demontis D., Walters R.K., Martin J., et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nat Genet.* 2019; 51(1): 63-75. doi: 10.1038/s41588-018-0269-7
20. Grove J., Ripke S., Als T.D., et al. Identification of common genetic risk variants for autism spectrum disorder. *Nat Genet.* 2019; 51(3): 431-444. doi: 10.1038/s41588-019-0344-8.
21. Ochoa D., Karim M., Ghoussaini M., Hulcoop D.G., McDonagh E.M., Dunham I. Human genetics evidence supports two-thirds of the 2021 FDA-approved drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21(8):551. doi: 10.1038/d41573-022-00120-3.
22. Limonova A.S., Ershova A.I., Kiseleva A.V., Ramensky V.E., Vyatkin Yu.V., Kutsenko V.A., Meshkov A.N., Drapkina O.M. Otsenka poligenogo riska arterial'noy gipertenzii [Assessment of polygenic risk of hypertension]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2022;21(12):3464. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3464
23. Kiseleva A.V., Soplenkova A.G., Kutsenko V.A., et al. Validatsiya shkal geneticheskogo riska ozhireniya na vyborke naseleniya regionov Rossii [Validation of genetic risk scores for obesity on a sample of the population of Russian regions]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2023;22(10):3755. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2023-3755.
24. Wray N.R., Lin T., Austin J., McGrath J.J., Hickie I.B., Murray G.K., Visscher P.M. From Basic Science to Clinical Application of Polygenic Risk Scores: A Primer. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(1):101-109. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3049
25. Bevilacqua L., Doly S., Kaprio J., et al. A population-specific HTR2B stop codon predisposes to severe impulsivity. *Nature.* 2010;468(7327):1061-6. doi: 10.1038/nature09629.
26. Kolobkova Yu.A., Vigant V.A., Shalygin A.V., Kaznacheeva E.V. Bolezn' Khantingtona: narusheniya kal'tsiyevoy signalizatsii i modeli dlya izucheniya razvitiya patologii [Huntington's disease: calcium signaling disorders and models for studying the development of pathology]. *Acta Naturae (Russian version)*. 2017; 9 (2 (33): 35-49. (In Russ.).
27. Kuznetsov K.O., Khaidarova R.R., Khabibullina R.H., et al. Testosteron i bolezni' Al'tsgeymera. [Testosterone and Alzheimer's disease]. *Problemy Endokrinologii [Problems of Endocrinology]*. 2022;68(5):97-107. (In Russ.) doi:10.14341/probl13136
28. Duncan L.E., Ostacher M., Ballon J. How genome-wide association studies (GWAS) made traditional candidate gene studies obsolete. *Neuropsychopharmacology.* 2019;44(9):1518-1523. doi: 10.1038/s41386-019-0389-5.
29. Zhang Y., Qi G., Park J.H., Chatterjee N. Estimation of complex effect-size distributions using summary-level statistics from genome-wide association studies across 32 complex traits. *Nat Genet.* 2018;50(9):1318-1326. doi: 10.1038/s41588-018-0193-x.
30. Boyle E.A., Li Y.L., Pritchard J.K. An Expanded View of Complex Traits: From Polygenic to Omnigenic. *Cell.* 2017;169(7):1177-1186. doi: 10.1016/j.cell.2017.05.038.
31. International Schizophrenia Consortium; Purcell S.M., Wray N.R., Stone J.L., Visscher P.M., O'Donovan M.C., Sullivan P.F., Sklar P. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature.* 2009;460(7256):748-52. doi: 10.1038/nature08185.

32. Chatterjee N., Shi J., García-Closas M. Developing and evaluating polygenic risk prediction models for stratified disease prevention. *Nat Rev Genet.* 2016;17(7):392-406. doi: 10.1038/nrg.2016.27.
33. Batra A., Chen L.M., Wang Z., et al. Early Life Adversity and Polygenic Risk for High Fasting Insulin Are Associated With Childhood Impulsivity. *Front Neurosci.* 2021;15:704785. doi: 10.3389/fnins.2021.704785.
34. Ge T., Chen C.Y., Ni Y., Feng Y.A., Smoller J.W. Polygenic prediction via Bayesian regression and continuous shrinkage priors. *Nat Commun.* 2019;10(1):1776. doi: 10.1038/s41467-019-09718-5.
35. Ni G., Zeng J., Revez J.A., et al. A Comparison of Ten Polygenic Score Methods for Psychiatric Disorders Applied Across Multiple Cohorts. *Biol Psychiatry.* 2021;90(9):611-620. doi: 10.1016/j.biopsych.2021.04.018.
36. Lloyd-Jones L.R., Zeng J., Sidorenko J., et al. Improved polygenic prediction by Bayesian multiple regression on summary statistics. *Nat Commun.* 2019;10(1):5086. doi: 10.1038/s41467-019-12653-0.
37. Kondratieva O.A., Karpulevich E.A. Modifikatsiya metoda rascheta poligennykh riskov s ispol'zovaniyem grafa variatsii [Modification of the Method for Calculating Polygenic Risks With Variation Graph]. *Trudy Instituta sistemnogo programmirovaniya RAN [Proceedings of the Institute for System Programming of the RAS (Proceedings of ISP RAS)]*. 2022;34(2):191-200. (In Russ.) doi:10.15514/ISPRAS-2022-34(2)-15
38. Ripke S., PGC SCZ WORKGROUP GWAS with over 70,000 cases and 100,000 controls. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2019;29:S814
39. Desikan R.S., Fan C.C., Wang Y., et al. Genetic assessment of age-associated Alzheimer disease risk: Development and validation of a polygenic hazard score. *PLoS Med.* 2017;14(3):e1002258. doi: 10.1371/journal.pmed.1002258.
40. Mester R., Hou K., Ding Y., et al. Impact of cross-ancestry genetic architecture on GWASs in admixed populations. *Am J Hum Genet.* 2023;110(6):927-939. doi: 10.1016/j.ajhg.2023.05.001.
41. Perkins D.O., Olde Loohuis L., Barbee J., et al. Polygenic Risk Score Contribution to Psychosis Prediction in a Target Population of Persons at Clinical High Risk. *Am J Psychiatry.* 2020;177(2):155-163. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.18060721.
42. Byrne J.F., Mongan D., Murphy J., et al. Prognostic models predicting transition to psychotic disorder using blood-based biomarkers: a systematic review and critical appraisal. *Transl Psychiatry.* 2023;13(1):333. doi: 10.1038/s41398-023-02623-y.
43. Hernandez L.M., Kim M., Hoftman G.D., et al. Transcriptomic Insight Into the Polygenic Mechanisms Underlying Psychiatric Disorders. *Biol Psychiatry.* 2021 Jan 1;89(1):54-64. doi: 10.1016/j.biopsych.2020.06.005.
44. Uffelmann E., Posthuma D. Emerging Methods and Resources for Biological Interrogation of Neuropsychiatric Polygenic Signal. *Biol Psychiatry.* 2021;89(1):41-53. doi: 10.1016/j.biopsych.2020.05.022.
45. Bhattacharya A., Vo D.D., Jops C., et al. Isoform-level transcriptome-wide association uncovers genetic risk mechanisms for neuropsychiatric disorders in the human brain. *Nat Genet.* 2023. doi: 10.1038/s41588-023-01560-2.
46. Girgenti M.J., Wang J., Ji D., et al. Transcriptomic organization of the human brain in post-traumatic stress disorder. *Nat Neurosci.* 2021;24(1):24-33. doi: 10.1038/s41593-020-00748-7.
47. Zhang Y., Quick C., Yu K., et al. PTWAS: investigating tissue-relevant causal molecular mechanisms of complex traits using probabilistic TWAS analysis. *Genome Biol.* 2020;21(1):232. doi: 10.1186/s13059-020-02026-y.
48. Alpay B.A., Demetci P., Istrail S., Aguiar D. Combinatorial and statistical prediction of gene expression from haplotype sequence. *Bioinformatics.* 2020;36(1):194-202. doi: 10.1093/bioinformatics/btaa318.
49. Koch L. Predicting mRNA levels from genome sequence. *Nat Rev Genet.* 2020;21(8):446-447. doi: 10.1038/s41576-020-0253-9.
50. Li B., Verma S.S., Veturi Y.C., Verma A., Bradford Y., Haas D.W., Ritchie M.D. Evaluation of PrediXcan for prioritizing GWAS associations and predicting gene expression. *Pac Symp Biocomput.* 2018;23:448-459
51. Barbeira A.N., Pividori M., Zheng J., Wheeler H.E., Nicolae D.L., Im H.K. Integrating predicted transcriptome from multiple tissues improves association detection. *PLoS Genet.* 2019;15(1):e1007889. doi: 10.1371/journal.pgen.1007889
52. Shah K.P., Wheeler H.E., Gamazon E.R., Nicolae D.L., Cox N.J., Im H.K. Genetic predictors of gene expression associated with risk of bipolar disorder. *bioRxiv.* 2016 doi: 10.1101/043752
53. Yates D. Gene networking. *Nat Rev Neurosci.* 2021;22(10):589. doi: 10.1038/s41583-021-00522-z.
54. Johnson M.R., Shkura K., Langley S.R., et al. Systems genetics identifies a convergent gene network for cognition and neurodevelopmental disease. *Nat Neurosci.* 2016;19(2):223-232. doi: 10.1038/nn.
55. Pergola G., Di Carlo P., D'Ambrosio E., et al. DRD2 co-expression network and a related polygenic index predict imaging, behavioral and clinical phenotypes linked to schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2017;7(1):e1006. doi: 10.1038/tp.2016.253.
56. Gerring Z.F., Gamazon E.R., Derks E.M., Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. A gene co-expression network-based analysis of multiple brain tissues reveals novel genes and molecular pathways underlying major depression. *PLoS Genet.* 2019;15(7):e1008245. doi: 10.1371/journal.pgen.1008245.
57. Restrepo-Lozano J.M., Pokhvisneva I., Wang Z., Patel S., Meaney M.J., Silveira P.P., Flores C. Corticolimbic DCC gene co-expression networks as predictors of impulsivity in children. *Mol Psychiatry.* 2022;27(6):2742-2750. doi: 10.1038/s41380-022-01533-7.
58. Mucignat-Caretta C., Soravia G. Positive or negative environmental modulations on human brain development: the morpho-functional outcomes of music training or stress. *Front Neurosci.* 2023;17:1266766. doi: 10.3389/fnins.2023.1266766.
59. McGill M.G., Pokhvisneva I., Clappison A.S., et al. Maternal Prenatal Anxiety and the Fetal Origins of Epigenetic Aging. *Biol Psychiatry.* 2022;91(3):303-312. doi: 10.1016/j.biopsych.2021.07.025
60. Belsky D.W., Domingue B.W., Wedow R., et al. Genetic analysis of social-class mobility in five longitudinal studies. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(31):7275-7284. doi: 10.1073/pnas.1801238115.
61. Provençal N., Arloth J., Cattaneo A., et al. Glucocorticoid exposure during hippocampal neurogenesis primes future stress response by inducing changes in DNA methylation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(38):23280-23285. doi: 10.1073/pnas.1820842116.