

Генетические варианты, связанные с нарушениями когнитивных функций человека, при болезни Альцгеймера

Бочарова А.В.¹, Марусин А.В.¹, Макеева О.А.^{1,2}, Жукова И.А.³, Жукова Н.Г.³, Алифиорова В.М.³, Степанов В.А.^{1,4}

¹ ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт медицинской генетики», г. Томск, anna.bocharova@medgenetics.ru

² Центр клинических исследований «Неббиоло», Томск

³ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск

⁴ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск

Проведено репликативное ассоциативное исследование в дизайне случай-контроль 30 однонуклеотидных полиморфных вариантов генов, показавших высокодостоверную ассоциацию с когнитивными функциями, болезнью Альцгеймера (БА) или шизофренией по данным полногеномных ассоциативных исследований и метаанализам. Была установлена статистически достоверная ассоциация полиморфного варианта rs12922317 гена *SNX29* с фенотипом БА, что в других работах не встречалось. Минорный аллель G rs12922317 гена *SNX29* достоверно чаще встречался среди больных БА по сравнению с контрольной группой (OR = 1,57, 95% CI 1,14–2,16, p = 0,006). В других работах была показана роль полиморфного маркера rs12922317 гена *SNX29* в развитии таких заболеваний, как шизофрения, В-клеточная лимфома яичка и эпителиальная овариальная карцинома.

Ключевые слова: когнитивные функции, болезнь Альцгеймера, полиморфизм, гены, MALDI-TOF масс-спектрометрия.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Исследование выполнено за счет гранта РФФИ № 16-15-00020.

Genetic markers of decline human cognitive functions in Alzheimer`s disease

Bocharova A.V.^{1*}, Marusin A.V.¹, Makeeva O.A.^{1,2}, Zhukova I.A.³, Zhukova N.G.³, Alifirova V.M.³, Stepanov V.A.^{1,4}

¹ Research Institute of Medical Genetics, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia

² Nebbiolo Centre for Clinical Trials, Tomsk, Russia

³ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

⁴ Tomsk State University, Tomsk, Russia

* Corresponding author: anna.bocharova@medgenetics.ru (Anna Bocharova)

We have held a replication associative study in case-control design of 30 SNPs of genes that showed association with cognitive functions or Alzheimer`s disease or schizophrenia according to the data of GWAS. A statistically significant association of the polymorphic variant rs12922317 of *SNX29* gene with the Alzheimer`s disease in the Russian population was established, which was not found in other studies. Minor allele G rs12922317 of *SNX29* gene was significantly more frequent among patients with the Alzheimer`s disease compared with control group (OR = 1.57, 95% CI 1.14–2.16, p = 0.006), and according to GWAS this marker was associated with schizophrenia.

Key words: cognitive functions, Alzheimer`s disease, polymorphism, genes, MALDI-TOF mass spectrometry.

Введение

Процесс рационального познания мира и взаимодействие с ним осуществляется с помощью сложных функций головного мозга, которые называются когнитивными (высшие психические, высшие корковые, познавательные) [1]. Любые процессы, связанные с информацией, получаемой из внешнего мира, относятся к когнитивным функциям. Выделяют несколько основных компонентов: восприятие информации (гнозис), анализ и обработка информации (интеллект), хранение информации (память), передача информации (речь), двигательные навыки (праксис), поддержание оптимального уровня психической активности (внимание).

Если какое-либо заболевание является причиной ухудшения хотя бы одной из этих функций по сравнению с исходным уровнем, то можно говорить о когнитивных нарушениях (КН) [2]. Следует отметить, что нарушения когнитивных функций являются наиболее частым проявлением неврологических заболеваний, многие из которых приводят к деменции [1]. Причинами КН могут быть заболевания, различные по этиологии и патогенезу. Когнитивные расстройства различают по степени тяжести. Наиболее частым видом тяжелых КН является деменция. В 75% случаев причинами деменций становятся болезнь Альцгеймера (БА), смешанная деменция или деменция с тельцами Леви. В основе неде-

ментных состояний, приводящих к умеренным и легким КН, могут быть нарушения сна и бодрствования, эмоциональные и другие психические нарушения, такие как шизофрения, мании, депрессии [2].

Риск развития КН увеличивается с преодолением человеком 65-летнего возраста, и с каждым годом количество страдающих от разных форм нарушений познавательных способностей возрастает. Это связано с тем, что в последние десятилетия во всем мире наблюдается изменение возрастной структуры популяций: с повыше-

нием средней продолжительности жизни населения увеличивается доля пожилых и старых индивидуумов. От этого увеличиваются расходы на медицинскую и социальную помощь для психических и неврологических больных. Большую часть подобных больных составляют люди с деменцией. В настоящее время в мире насчитывается более 36,5 млн чел., которые страдают от деменции, и большинство из этих случаев связаны с БА [3]. Каждый год в популяции регистрируется 5–7 миллионов новых случаев БА [4]. Существенное снижение ка-

Таблица 1

Характеристика изученных генетических маркеров

ОНП	Ген	Аллели	Локализация	Хромосома (GRCh38.p2)	Ассоциации по GWAS [Источник]
rs10273775	<i>CNTNAP2</i>	A/G*	Интрон	7:147200311	БА [12]
rs1031381	<i>NCAPD3</i>	C*/T	Интрон	11:134218788	КФ [13]
rs10489202	<i>MPC2</i>	G*/T	Интрон	1:167933841	ШЗ [14]
rs11064768	<i>CCDC60</i>	A*/G	Интрон	12:119380704	ШЗ [15]
rs11191580	<i>NT5C2</i>	C/T*	Интрон	10:103146454	ШЗ [16]
rs12125971	<i>LOC105378889-PRMT6</i>	C*/T	Межген. участок	1:106921021	Интеллект [17]
rs12140439	<i>LOC101928778-LOC105371627</i>	A/C*	Межген. участок	1:177753772	ШЗ [18]
rs1261117	<i>TCF4</i>	C*/T	Интрон	18:55282426	ШЗ [18]
rs12922317	<i>SNX29</i>	A*/G	Интрон	16:11983775	ШЗ [19]
rs12989701	<i>LOC105373605</i>	A/C*	Интрон	2:127130409	БА [20]
rs138880	<i>BRD1</i>	A/C*	Интрон	22:49824963	ШЗ [18]
rs1466662	<i>DCHS2</i>	A/T*	Интрон	4:154426241	БА [21]
rs1532278	<i>CLU</i>	C*/T	Интрон	8:27608798	БА [22]
rs1635	<i>NKAPL</i>	G*/T	Миссенс	6:28259826	ШЗ [23]
rs16887244	<i>LSM1</i>	A*/G	Интрон	8:38173827	ШЗ [14]
rs16897515	<i>POM121L2</i>	A*/C	Миссенс	6:27310241	ШЗ [18]
rs17203055	<i>ARHGAP31</i>	A*/G	Интрон	3:119365484	ШЗ [18]
rs17512836	<i>TCF4</i>	C*/T	Интрон	18:55527730	ШЗ [24]
rs17594526	<i>TCF4</i>	C*/T	Интрон	18:55391007	ШЗ [25]
rs17693963	<i>GPR89P-TRV-AAC1-5</i>	A*/C	Межген. участок	6:27742386	ШЗ [16]
rs3826656	<i>CD33</i>	A/G*	Интрон	19:51223357	БА [26]
rs433598	<i>ACSM1</i>	C/T*	Интрон	16:20668884	ШЗ [27]
rs4420638	<i>APOC1 – APOC1P1</i>	A*/G	Межген. участок	19:44919689	Возрастные когнитивные нарушения [28]
rs472926	<i>CDON</i>	A/G*	Интрон	11:126035363	БА [29]
rs4765905	<i>CACNA1C</i>	C/G*	Интрон	12:2240418	ШЗ [16]
rs561655	<i>PICALM-FNTAP1</i>	A/G*	Межген. участок	11:86089237	БА [22]
rs6859	<i>PVRL2</i>	A*/G	3' UTR	19:44878777	БА [30]
rs7004633	<i>LOC105375629-LOC105375631</i>	A/G*	Межген. участок	8:88748082	ШЗ [16]
rs7341475	<i>RELN</i>	A*/G	Интрон	7:103764368	ШЗ [31]
rs7561528	<i>LOC105373605</i>	A/G*	Интрон	2:127132061	БА [21]

Примечание. * – обозначен предковый аллель; БА – болезнь Альцгеймера; КФ – когнитивные функции; ШЗ – шизофрения.

чества жизни страдающих БА сказывается не только на самом пациенте, но и на его близких людях.

Приведенные выше данные указывают на важность изучения причин нарушений когнитивных функций. За последние несколько лет в мировой литературе появились работы, связанные с поиском общих генетических компонент заболеваний, которые приводят к нарушению когнитивных функций, например, БА и болезнь Паркинсона или пограничное расстройство личности, биполярное расстройство и шизофрения [5, 6].

БА является типичным многофакторным заболеванием с полигенной моделью развития [7, 8, 9]. То есть,

инициация, возраст начала и прогрессирование заболевания регулируются не только генетической компонентой, но образ жизни и факторы окружающей среды оказывают значительное влияние на прогрессирование заболевания. БА занимает лидирующее положение по данным ВОЗ в списке причин, которые приводят к инвалидности и дезадаптации человека в повседневной жизни.

Задачей настоящей работы был поиск генетических маркеров БА у русских на основе репликативного анализа маркеров, выявленных в широкогеномных исследованиях БА, шизофрении и когнитивных функций.

Таблица 2

Распределение генотипов и частоты аллелей у больных БА и в контрольной группе

№	ОНП*	МА	Больные					Контроль				
			11	12	22	MAF	p	11	12	22	MAF	p
1	rs10273775	A	42	43	18	0,3834	0,2346	74	123	85	0,5195	0,0339
2	rs1031381	T	42	48	16	0,3773	0,7081	97	129	59	0,4333	0,1859
3	rs10489202	T	62	41	3	0,2216	0,2135	184	92	10	0,1958	0,7170
4	rs11064768	G	89	17	0	0,0801	0,3694	246	40	0	0,0699	0,2035
5	rs11191580	C	85	18	1	0,0961	0,9653	239	43	3	0,0859	0,5004
6	rs12125971	T	88	15	3	0,0990	0,0329	243	43	1	0,0783	0,5325
7	rs12140439	A	58	41	7	0,2594	0,9458	143	117	27	0,2979	0,6661
8	rs12922317	G	35	45	26	0,4575	0,1360	118	137	32	0,3501	0,4075
9	rs12989701	A	82	24	0	0,1132	0,1887	204	80	2	0,1468	0,0492
10	rs138880	C	69	30	7	0,2075	0,1506	177	98	12	0,2125	0,7335
11	rs1466662	A	45	49	12	0,3443	0,8068	129	114	42	0,3473	0,0468
12	rs1532278	T	37	58	11	0,3773	0,0905	106	145	36	0,3780	0,2077
13	rs1635	T	87	18	0	0,0857	0,3367	251	33	2	0,0646	0,4323
14	rs16887244	G	64	33	7	0,2259	0,3434	179	91	15	0,2122	0,4448
15	rs16897515	A	88	16	2	0,0943	0,2296	228	53	4	0,1070	0,6482
16	rs17203055	G	80	26	0	0,1226	0,1501	230	55	1	0,0996	0,2252
17	rs17512836	C	100	1	0	0,0049	0,9601	273	13	0	0,0227	0,6941
18	rs17693963	C	87	16	1	0,0865	0,7838	254	30	1	0,0561	0,9094
19	rs3826656	G	60	38	7	0,2476	0,7685	163	107	16	0,2430	0,7750
20	rs433598	T	46	48	12	0,3396	0,9219	110	141	35	0,3688	0,3197
21	rs4420638	G	71	32	2	0,1714	0,4557	206	68	5	0,1397	0,8220
22	rs472926	G	78	27	1	0,1367	0,4185	197	80	9	0,1713	0,8010
23	rs561655	G	56	36	14	0,3118	0,0455	122	128	35	0,3473	0,8732
24	rs6859	A	27	53	26	0,4952	0,9992	90	149	47	0,4248	0,2639
25	rs7004633	G	70	34	2	0,1792	0,3533	182	83	10	0,1872	0,8880
26	rs7341475	A	75	30	1	0,1509	0,2835	185	93	8	0,1905	0,3604
27	rs7561528	A	50	46	10	0,3113	0,9013	136	122	29	0,3135	0,8313

Примечание. МА — минорный (редкий) аллель. Численности генотипов: 11 — гомозиготы по частому аллелю, 12 — гетерозиготы, 22 — гомозиготы по редкому аллелю. MAF — частота минорного аллеля; p — достигнутый уровень значимости соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при РХВ. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые отклонения от РХВ. * — в таблице не приведены данные для rs1261117 и rs17594526 гена *TCF4*, rs4765905 гена *CACNA1C*, т.к. они показали значение параметра «call rate» меньше 90%.

Анализ ассоциаций генетических маркеров с БА в русской популяции

№	ОНП	Ген	МА	OR	95% CI	p-value
1	rs1031381	<i>NCAPD3</i>	T	0,79	0,57–1,10	0,16
2	rs10489202	<i>MPC2</i>	T	1,17	0,80–1,72	0,42
3	rs11064768	<i>CCDC60</i>	G	1,16	0,64–2,09	0,62
4	rs11191580	<i>NT5C2</i>	C	1,13	0,66–1,95	0,66
5	rs12140439	<i>LOC101928778</i> <i>-LOC105371627</i>	A	0,83	0,58–1,18	0,29
6	rs12922317	<i>SNX29</i>	G	1,57	1,14–2,16	0,006
7	rs138880	<i>BRD1</i>	C	0,97	0,66–1,43	0,88
8	rs1532278	<i>CLU</i>	T	1,00	0,72–1,38	0,99
9	rs1635	<i>NKAPL</i>	T	1,36	0,75–2,44	0,31
10	rs16887244	<i>LSM1</i>	G	1,08	0,74–1,59	0,68
11	rs16897515	<i>POM121L2</i>	A	0,87	0,51–1,48	0,61
12	rs17203055	<i>ARHGAP31</i>	G	1,26	0,77–2,07	0,35
13	rs17512836	<i>TCF4</i>	C	0,21	0,03–1,65	0,1
14	rs17693963	<i>GPR89P-TRV-AAC1-5</i>	C	1,59	0,87–2,90	0,13
15	rs3826656	<i>CD33</i>	G	1,03	0,71–1,48	0,89
16	rs433598	<i>ACSM1</i>	T	0,88	0,63–1,23	0,45
17	rs4420638	<i>APOC1</i>	G	1,27	0,83–1,96	0,27
18	rs472926	<i>CDON</i>	G	0,77	0,49–1,20	0,24
19	rs6859	<i>PVRL2</i>	A	1,33	0,97–1,82	0,08
20	rs7004633	<i>LOC105375629-LOC105375631</i>	G	0,95	0,63–1,43	0,8
21	rs7341475	<i>RELN</i>	A	0,76	0,49–1,16	0,2
22	rs7561528	<i>LOC105373605</i>	A	0,99	0,70–1,39	0,95

Примечание. МА – минорный (редкий) аллель, OR – отношение шансов для минорного (редкого) аллеля, p-value – уровень значимости OR, жирным шрифтом выделены уровни значимости <0,05.

Материалы и методы

Группу обследуемых составили 106 больных БА и 287 здоровых в отношении психоневрологических заболеваний пожилых индивидов контрольной группы русского происхождения. В состав группы больных вошли пациенты кафедры неврологии и нейрохирургии Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск) с диагнозом *болезнь Альцгеймера* (код G.30 по МКБ-10). Средний возраст больных составил $72,1 \pm 7,8$ года. Диагноз устанавливали в соответствии с критериями МКБ-10, DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, четвертое издание) и NINCDS/ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) [10, 11]. Все больные прошли стандартные психоневрологические обследования. В контрольную группу вошли индивиды, не имеющие в анамнезе психоневрологических заболеваний (средний возраст $70,8 \pm 5,3$ года). Исследование было одобрено биоэтическим комитетом НИИ медицинской

генетики ТНИМЦ. При сборе материала от каждого участника исследования (или его представителя) было получено добровольное информированное согласие.

ДНК для генотипирования выделяли методом фенол-хлороформной экстракции из лейкоцитов венозной крови стандартным методом.

Для репликативного анализа ассоциаций нами было выбрано 30 однонуклеотидных генетических маркеров, для которых была выявлена высокодостоверная ($p \leq 5 \times 10^{-6}$); ассоциация с когнитивными функциями, или БА, или шизофренией по данным полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) или метаанализам [12–31]. Формирование мультиплекса для MALDI-TOF масс-спектрометрии проводилось с использованием Assay Design Suite v2.0 (<https://www.mysequenom.com/Tools>). В результате был сгенерирован мультиплекс, содержащий 30 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) локализованных в 21 гене и 6 межгенных регионах. Краткая характеристика 30 ОНП, формирующих мультиплекс, представлена в табл. 1.

Генотипирование проводили методами мультиплексирующей ПЦР и масс-спектрометрии MALDI-TOF на платформе Sequenom MassArray 4 (Agena Bioscience, США), как описано ранее [32]. Экспериментальные исследования проведены в Центре коллективного пользования научно-исследовательским оборудованием и экспериментальным биологическим материалом «Медицинская геномика» (НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ). Тестирование равновесия Харди—Вайнберга (РХВ) и расчёт ожидаемой гетерозиготности выполняли общепринятыми методами популяционной биометрии. Сравнение частот аллелей и генотипов в группах проводили с помощью критерия χ^2 . Силу ассоциаций оценивали с использованием показателя отношения шансов OR и его 95% доверительного интервала (95% CI).

Результаты и обсуждение

Три ОНП (*TCF4* rs1261117 и rs17594526, rs4765905 гена *SACNA1C*) были исключены из окончательного анализа в группах больных БА и контроле, потому что они показали значение параметра «call rate» (доля определенных генотипов из всех возможных) меньше 90%. Показатель «call rate» для других маркеров был выше 96%. Распределение генотипов по 3 локусам (*CNTNAP2* rs10273775, *LOC105373605* rs12989701, *DCHS2* rs1466662) не соответствовало РХВ в контрольной группе. В группе больных распределение генотипов по 2 маркерам (rs12125971 межгенного участка *LOC105378889-PRMT6*, rs561655 межгенного участка *PICALM-FNTA1*) не соответствовало РХВ. Поэтому все пять генетических вариантов были исключены из дальнейшего анализа.

Небольшое отклонение от РХВ по локусам как в группе больных БА, так и в группе контроля может быть объяснено тем, что популяции не являются идеальными и на них действуют факторы популяционной динамики, эффекты которых могут быть разнонаправленными. В группе больных БА отклонение от РХВ может быть также связано с недостаточным количеством образцов в исследованной выборке. Общее количество локусов, в которых наблюдалось отклонение от РХВ, не превышает 10%.

Численности генотипов, частоты минорных аллелей и достигнутый уровень значимости соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при РХВ у больных БА и в контрольной группе представлены в табл. 2.

Для одного из 22 ОНП при сравнении исследованных выборок выявлена статистически значимая ассоциация с БА. Минорный аллель G rs12922317 гена *SNX29* достоверно чаще встречался среди больных БА по сравнению с контрольной группой (OR = 1,57, 95% CI 1,14—2,16, $p = 0,006$). Сравнение отношения шансов развития БА приведены в табл. 3.

Продуктом гена *SNX29* является белок, который относится к семейству сортирующих нексинов. Это группа клеточных белков переноса, локализованных в цитоплазме, имеющих общий фосфолипид-связывающий

участок. Белки этого семейства могут связывать специфические фосфолипиды и формировать мембранно-ассоциированные белковые комплексы через белок-белковые взаимодействия. Сортирующий нексин 29 присутствует во внеклеточных экзосомах и цитозоле и, по всей видимости, принимает участие в регуляции переноса через мембрану и сортировке белков. Высокий уровень экспрессии этого гена наблюдается в тканях почек, сердца, селезенки [33, 34].

По данным Borglum A.D. с соавторами, которые первыми обнаружили ассоциацию этого полиморфизма в GWAS, связанном с материнской инфекцией цитомегаловирусом у больных шизофренией, аллель G показал статистически достоверную взаимосвязь маркера rs12922317 гена *SNX29* с шизофренией (OR = 1,17, $p = 9,04 \cdot 10^{-7}$) [19]. В цитогенетической работе 2015 года Twa D.D. с соавторами выяснили, что в регионе, где находится ген *SNX29*, происходит перестройка, затрагивающая и соседние гены (*IGHG4*, *FLJ45248*, *RFX3*, *SMARCA2*). В результате этого увеличивается уровень белка-лиганда запрограммированной клеточной смерти (PDL), что приводит к развитию В-клеточной лимфомы яичка [35]. Этот белок является мембранным протеином надсемейства иммуноглобулинов и играет роль в клеточной дифференцировке иммунных клеток. В другой работе при анализе профиля экспрессии генов в эпителиальных клеточных линиях карциномы яичника ген *SNX29* был отмечен как дифференциально экспрессирующийся (DEG) и входил в группу потенциальных DEG, которые, возможно, играют важную роль в процессе метастазирования и химиорезистентности рака яичника [36]. Но данных по ассоциации этого гена с БА в литературе не представлено.

В заключение хочется отметить, что установленная в данной работе статистически достоверная связь аллеля G и генотипа GG полиморфного варианта rs12922317 гена *SNX29* с фенотипом БА у русских, возможно, является общим фактором риска для заболеваний, которые приводят к нарушениям когнитивных функций человека разной степени тяжести, таких, как шизофрения и БА.

Список литературы

1. Яхно НН. Деменции: руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 272 с.
2. Яхно НН. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврол. журн. 2006;11:4-12.
3. Robinson M, Lee BY, Hane FT. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 2: Genetics and Epidemiology. J Alzheimers Dis. 2017;57(2):317-330. doi: 10.3233/JAD-161149.
4. Sosa-Ortiz AL, Acosta-Castillo I, Prince MJ. Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. Arch Med Res. 2012;43:600-608.
5. Liu G, Bao X, Jiang Y et al. Identifying the Association Between Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Using Genome-Wide Association Studies and Protein-Protein Interaction Network. Mol Neurobiol. 2015;52:1629-1636. doi: 10.1007/s12035-014-8946-8.
6. Witt SH, Streit F, Jungkunz M et al. Genome-wide association study of borderline personality disorder reveals genetic overlap

with bipolar disorder, major depression and schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2017 Jun 20;7(6):e1155. doi: 10.1038/tp.2017.115.

7. Medway C, Morgan K. Review: The genetics of Alzheimer's disease; putting flesh on the bones. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2014;40(2):97-105. doi: 10.1111/nan.12101.

8. Karch CM, Goate AM. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biol Psychiatry*. 2015 Jan 1;77(1):43-51. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.05.006.

9. Lord J, Cruchaga C. The epigenetic landscape of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci*. 2014 Sep;17(9):1138-40. doi: 10.1038/nn.3792.

10. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association; 2010.

11. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34 (7):939-44. doi: 10.1212/wnl.34.7.939.

12. Logue MW, Schu M, Vardarajan BN et al. A comprehensive genetic association study of Alzheimer disease in African Americans. *Archives of Neurology*. 2011 Dec 01;68(12):1569-1579. doi: 10.1001/archneurol.2011.646.

13. Seshadri S, DeStefano AL, Au R et al. Genetic correlates of brain aging on MRI and cognitive test measures: a genome-wide association and linkage analysis in the Framingham Study. *BMC Medical Genetics*. 2007 Sep 19; 8 Suppl 1:S15. doi: 10.1186/1471-2350-8-S1-S15.

14. Shi Y, Li Z, Xu Q et al. Common variants on 8p12 and 1q24.2 confer risk of schizophrenia. *Nature Genetics*. 2011 Oct 30;43(12):1224-1227. doi: 10.1038/ng.980.

15. Kirov G, Zaharieva I, Georgieva L et al. A genome-wide association study in 574 schizophrenia trios using DNA pooling. *Mol Psychiatry*. 2009 Aug;14(8):796-803. doi: 10.1038/mp.2008.33.

16. Bergen SE, O'Dushlaine CT, Ripke S et al. Genome-wide association study in a Swedish population yields support for greater CNV and MHC involvement in schizophrenia compared with bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*. Jun 2012 Jun 12;17(9):880-886. doi: 10.1038/mp.2012.73.

17. Loo SK, Shtir C, Doyle AE et al. Genome-wide association study of intelligence: additive effects of novel brain expressed genes. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2012 Feb 28;51(4):432-440.e2. doi: 10.1016/j.jaac.2012.01.006.

18. Aberg KA, Liu Y, Bukszar J et al. A comprehensive family-based replication study of schizophrenia genes. *JAMA Psychiatry*. 2013 Jun 01;70(6):573-581. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.288.

19. Buurglum A, Demontis D, Grove J et al. Genome-wide study of association and interaction with maternal cytomegalovirus infection suggests new schizophrenia loci. *Mol Psychiatry*. 2014;19:325-333.

20. Hu X, Pickering E, Liu YC et al. Meta-analysis for genome-wide association study identifies multiple variants at the BIN1 locus associated with late-onset Alzheimer's disease. *PloS one*. 2011 Feb 24;6(2):e16616. doi: 10.1371/journal.pone.0016616.

21. Kamboh MI, Barmada MM, Demirci FY et al. Genome-wide association analysis of age-at-onset in Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 2012;17(12):1340-1346. doi: 10.1038/mp.2011.135.

22. Naj AC, Jun G, Beecham GW et al. Common variants at MS4A4/MS4A6E, CD2AP, CD33 and EPHA1 are associated with

late-onset Alzheimer's disease. *Nature Genetics*. 2011 Apr 03;43(5):436-441. doi: 10.1038/ng.801.

23. Yue WH, Wang HF, Sun LD et al. Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for schizophrenia in Han Chinese at 11p11.2. *Nature Genetics*. 2011 Oct 30;43(12):1228-1231. doi: 10.1038/ng.979.

24. Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet*. 2011;43(10):969-976. doi: 10.1038/ng.940.

25. International Schizophrenia Consortium, Purcell SM, Wray NR et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*. 2009 Jul 01;460(7256):748-752. doi: 10.1038/nature08185.

26. Bertram L, Lange C, Mullin K et al. Genome-wide association analysis reveals putative Alzheimer's disease susceptibility loci in addition to APOE. *American Journal of Human Genetics*. 2008 Oct 630;83(5):623-632. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.10.008.

27. Athanasiu L, Mattingsdal M, Kahler AK et al. Gene variants associated with schizophrenia in a Norwegian genome-wide study are replicated in a large European cohort. *Journal of Psychiatric Research*. 2010 Feb 24;44(12):748-753. doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.02.002.

28. He L, Kernogitski Y, Kulminskaya I et al. Pleiotropic Meta-Analyses of Longitudinal Studies Discover Novel Genetic Variants Associated with Age-Related Diseases. *Frontiers in Genetics*. 2016 Oct 13; 7:179.

29. Cummings AC, Jiang L, Velez Edwards DR et al. Genome-wide association and linkage study in the Amish detects a novel candidate late-onset Alzheimer disease gene. *Annals of Human Genetics*. 2012 Sep 01;76(5):342-351. doi: 10.1111/j.1469-1809.2012.00721.x.

30. Abraham R, Moskvina V, Sims R et al. A genome-wide association study for late-onset Alzheimer's disease using DNA pooling. *BMC Medical Genomics*. 2008 Sep 29;1:44. doi: 10.1186/1755-8794-1-44.

31. Shifman S, Johannesson M, Bronstein M et al. Genome-wide association identifies a common variant in the reelin gene that increases the risk of schizophrenia only in women. *PLoS Genetics*. 2008 Feb 01;4(2):e28. doi: 10.1371/journal.pgen.0040028.

32. Степанов ВА, Трифонова ЕА. Мультиплексное генотипирование однонуклеотидных полиморфных маркеров методом MALDI-TOF масс-спектрометрии: частоты 56 SNP в генах иммунного ответа в популяциях человека. *Молекуляр. биология*. 2013;(47):976-986. (Stepanov VA, Trifonova EA. Multiplex genotyping of single nucleotide polymorphisms by MALDI-TOF mass-spectrometry: frequencies of 56 SNP in immune response genes in human populations. *Mol. Biol. (Mosk.)*. 2013;(47):952-962.)

33. Fagerberg L, Hallstrom BM, Oksvold P et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Mol Cell Proteomics*. 2014 Feb;13(2):397-406. doi: 10.1074/mcp.M113.035600.

34. Szabo L, Morey R, Palpant NJ et al. Statistically based splicing detection reveals neural enrichment and tissue-specific induction of circular RNA during human fetal development. *Genome Biol*. 2015 Jun 16;16:126. doi: 10.1186/s13059-015-0690-5.

35. Twa DD, Mottok A, Chan FC et al. Recurrent genomic rearrangements in primary testicular lymphoma. *J. Pathol*. 2015;236(2):136-41. doi: 10.1002/path.4522.

36. Zhu L, Hu Z, Liu J et al. Gene expression profile analysis identifies metastasis and chemoresistance-associated genes in epithelial ovarian carcinoma cells. *Med. Oncol*. 2015;32(1):426. doi: 10.1007/s12032-014-0426-5.