

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.128.81>

ОБЗОР ПОЛНОГЕНОМНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПОИСКА АССОЦИАЦИЙ (GWAS) ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РАЗВИТИЯ ШИЗОФРЕНИИ

Научная статья

Баранова А.Н.^{1*}, Абраменко А.В.², Смирнов Т.А.³

¹ORCID : 0000-0001-8096-1212;

²ORCID : 0000-0002-8580-9831;

³ORCID : 0000-0002-7144-3277;

^{1,2,3}Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Москва, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (bar.alexandra2015[at]yandex.ru)

Аннотация

Метод полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS) позволяет определить связь между вариантами генов и фенотипом.

Данный метод является новым и эффективным в открытии генов полигенных заболеваний, в частности, шизофрении. Тщательное изучение особенностей наследования шизофрении имеет не только научное, но и прикладное значение, поскольку детальное понимание патогенеза заболевания позволит предложить персонализированные стратегии в определении риска развития заболевания и лечении пациентов. Цель данной статьи состоит в представлении обзора исследований, основанных на применении GWAS в изучении особенностей наследования шизофрении, изучении резистентной к терапии шизофрении, а также перекрывающихся с шизофренией заболеваний.

Ключевые слова: полногеномный поиск ассоциаций, шизофрения, генетика.

A REVIEW OF GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDIES (GWAS) FOR IDENTIFYING GENETIC FACTORS IN SCHIZOPHRENIA

Research article

Baranova A.N.^{1*}, Abramenko A.V.², Smirnov T.A.³

¹ORCID : 0000-0001-8096-1212;

²ORCID : 0000-0002-8580-9831;

³ORCID : 0000-0002-7144-3277;

^{1,2,3}Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

* Corresponding author (bar.alexandra2015[at]yandex.ru)

Abstract

The genome-wide association studies (GWAS) method allows to determine the relationship between gene variants and the phenotype.

The method is new and effective in the discovery of genes for polygenic diseases, particularly schizophrenia. A thorough study of the patterns of schizophrenia inheritance has not only scientific but also applied significance, since a detailed understanding of the pathogenesis of the disease will make it possible to offer personalized strategies in determining the risk of disease development and the treatment of patients. The purpose of this article is to present a review of studies based on the application of GWAS in the study of schizophrenia inheritance patterns, the study of therapy-resistant schizophrenia, and overlapping diseases.

Keywords: genome-wide association studies, schizophrenia, genetics.

Введение

Шизофрения – это прогрессивное эндогенное психическое заболевание, которое характеризуется нарушением мышления, утратой единства психических функций, обеднением эмоциональной сферы, снижением социальных контактов, изменением личности и псевдоастенией. Шизофрения является следствием сочетания генетических, эпигенетических, нейробиологических и экологических факторов. Положительные и отрицательные симптомы шизофрении возникают из-за нарушения функционирования нейронных сетей в головном мозге [1]. Шизофрения поражает почти 1% населения [2].

Продолжительность жизни таких пациентов сокращается приблизительно на 20 лет по сравнению с населением в целом [3]. Изучение характера наследования шизофрении проводится с участием близнецов и семей, страдающих данной патологией. Было показано, что есть генетическая предрасположенность к развитию данного заболевания, причем доказан полигенный характер наследования шизофрении [4], [5], [6]. Ученые установили, что многие локусы генетического риска шизофрении расположены в некодирующей области (в интронах, промоторных областях), что доказывает важную роль регуляции генов в развитии заболевания [7].

Для поиска ассоциированных с шизофренией генов в настоящее время используют метод полногеномного поиска ассоциаций (GWAS).

GWAS – это наблюдательное исследование с участием большого количества людей для выявления связи между геномными вариантами (чаще изучают однонуклеотидные полиморфизмы) и фенотипическими признаками.

Глобальная цель метода полногеномного поиска ассоциаций состоит в определении генетических факторов риска развития болезни для прогнозирования, начала профилактических мероприятий и поиска потенциальных терапевтических мишеней [8]. До изобретения GWAS исследования основывались на подходах по выявлению генов-кандидатов (CGA) и по изучению особенностей сцепления генов. Первый подход направлен на определение аллельных вариаций или однонуклеотидных полиморфизмов, которые проявляются в виде измененной экспрессии и/или функционирования генов при данном заболевании. Второй подход предполагает идентификацию сегментов ДНК в семьях с шизофренией для выявления тех сегментов, которые ассоциированы с заболеванием. Однако эти методы оказались неудачными для обнаружения генов шизофрении, поскольку шизофрения определяется полигенным наследованием [9]. Открытие GWAS сделало возможным использование для анализа данных всего генома и выявление сразу множества мутаций или полиморфизмов, которые увеличивают вероятность развития шизофрении [8], [10].

Основная часть

Принципы полногеномного поиска ассоциаций (GWAS)

У каждого человека есть индивидуальный набор «хороших» и «плохих» генов, задействованных в работе головного мозга, в частности, в передаче нервных импульсов и реализации механизмов нейропластичности. В этом контексте «плохой» ген можно рассматривать как генетическую вариацию (однонуклеотидный полиморфизм (SNP)), которая в норме встречается в популяции, но чаще распространена у пациентов с шизофренией. Ранее для выявления «плохого» гена изолированно применялся подход с участием гена-кандидата (CGA). В основе этого метода лежало исследование ассоциаций между генетическими вариациями в заранее определенных генах, представляющих интерес, и фенотипами или болезненными состояниями пациента. Гены-кандидаты отбирались при наличии знаний о функциях гена *a priori*. При отсутствии знания *a priori* пролить свет на конкретные гены было очень сложно. Исследования, основанные на CGA, имели недостаточную статистическую мощность и были довольно трудоемкими. Ситуация резко поменялась в лучшую сторону при изобретении и внедрении полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) [11].

Метод полногеномного поиска ассоциаций впервые был применен в 2005 году для изучения этиологии возрастной макулярной дегенерации [12]. В 2007 году начинается история использования GWAS в психиатрии [13].

GWAS включает несколько этапов:

- a) подбор контингента пациентов и группы контроля, выделение ДНК и уточнение фенотипических особенностей пациентов;
- b) генотипирование каждого участника исследования;
- c) контроль качества предыдущих этапов;
- d) imputation (вменение нетипизированных вариантов с использованием эталонных популяций);
- e) проведение статистической обработки большого объема полученной информации;
- f) мета-анализ;
- g) поиск независимого воспроизведения;
- h) интерпретация результата.

На каждом этапе в исследовании могут возникать ошибки, поэтому требуется тщательное планирование исследования и контроль качества [14].

GWAS часто основывается на относительно больших размерах выборки, что делает исследование более мощным и менее предвзятым по сравнению с методом изучения генов-кандидатов [14].

Результаты исследований с применением GWAS представлены в виде большой базы данных, содержащей информацию о связях между наличием определенных однонуклеотидных полиморфизмов и различных фенотипических особенностях организма, включая не только соматические характеристики, но и психические [15], [16].

На данный момент в GWAS-каталоге содержится информация о 3871 выявленных ассоциаций с шизофренией, а также даны ссылки на 142 исследования, выполненные с помощью GWAS для изучения данного заболевания [17].

Применение GWAS для изучения особенностей наследования шизофрении

Как уже было сказано ранее, в развитии шизофрении принимает участие множество генов, поэтому вклад отдельного гена невелик. Это требует изучение геномов сразу большого числа пациентов для повышения статистической мощности исследования [10]. Над решением данной проблемы работает множество научных групп [18], [20], [22], [23]. Относительно недавно было сформировано широкомасштабное международное сотрудничество, благодаря чему более 40 000 случаев было проанализировано и выявлено 145 значимых локусов [24].

В одном недавнем и крупном исследовании с участием 76 755 человек с шизофренией и 243 649 контрольных лиц сообщалось о вариантах ассоциаций в 287 различных геномных локусах. Ассоциации были сосредоточены в генах, которые экспрессируются в возбуждающих и тормозных нейронах ЦНС. Было выявлено 120 генов, которые, вероятно, лежат в основе ассоциаций в некоторых из этих локусов [25].

Для обозначения вероятности того, что выявленные однонуклеотидные полиморфизмы будут определять структуру шизофрении, им присваиваются коэффициенты вероятности, что позволяет увеличить точность в оценке риска возникновения заболевания [26].

Благодаря GWAS были идентифицированы многие гены, вовлеченные в патогенез шизофрении [27]. Прежде всего, это гены, которые кодируют белки, участвующие в передаче сигналов между нейронами: DRD2 (рецептор дофамина D2), CACNA1C, CACNB2 и CACNA1I (субъединицы кальциевых каналов, управляемых напряжением), GRIA1 (рецептор глутамата 1), GRM3 (метаботропный рецептор глутамата 3), GRIN2A (ионотропный глутаматный рецептор, NMDA 2A), SRR (сериновую рацемазу), CLCN3 (транспортер обмена H⁺/Cl⁻) и SLC38A7 (предполагаемый Na⁺-связанный нейтральный аминокислотный транспортер 7). Также были выявлены гены, кодирующие транспортеры всех основных ионов, определяющих мембранный потенциал нейронов (Na⁺, K⁺, Ca²⁺ и Cl⁻) и множественные нейромедиаторные системы при шизофрении [28]. Таким образом, эти данные подтверждают гипотезы о дофамине,

глутамате и ГАМК при шизофрении. С помощью GWAS была определена генетическая ассоциация, локализованная в главном комплексе гистосовместимости (МНС) [29]. Область МНС содержит много генов, связанных с иммунной системой, что подтверждает гипотезу о том, что иммунная система играет определенную роль в этиологии шизофрении. Структурные варианты в гене C4, который кодирует компонент комплемента 4 (C4), лежат в основе ассоциации между областью МНС и шизофренией. C4 является членом классического каскада компонентов, который представляет собой часть врожденной иммунной системы и способствует синаптической реорганизации во время развития. Более того, повышенный риск развития шизофрении связан с повышенной экспрессией C4A, который кодирует изоформу C4, которая присутствует в синапсах человека и нейронных компонентах [30].

Метаанализ данных GWAS, опубликованный в 2018 году, выявил вовлеченность еще шести генов в развитие шизофрении: комплекс 5-гидрокситриптаминового рецептора 2С (5HTR2C), комплексы кальциевых каналов, управляемых напряжением, и три набора генов, связанных с поведенческими и нейрофизиологическими коррелятами обучения. Наиболее ассоциированный набор генов включал белок FMRP (fragile X mental retardation protein). FMRP связывается с мРНК нескольких сотен генов и регулирует разнообразные процессы развития, включая формирование синапсов. Дефицит FMRP вызывает синдром хрупкой X-хромосомы, который является наиболее распространенной наследственной причиной как умственной отсталости, так и расстройства аутистического спектра [31].

Тяжесть симптомов шизофрении

В настоящее время для оценки степени тяжести течения шизофрении применяют ряд шкал и методов, среди них:

- 1) PANSS score (The Positive and Negative Syndrome Scale), необходимая для изменения тяжести симптомов у пациентов с шизофренией [32];
- 2) CGI-S (Clinical Global Impression Scale), которая используется для быстрой оценки тяжести симптомов, реакции на лечение и его эффективность [33];
- 3) Negative and positive Marder score [34];
- 4) MEMD (Multivariate Empirical Mode Decomposition), которая применяется для изучения показателей энтропии сигнала ЭЭГ у пациентов с шизофренией [35].

GWAS расширяет возможности изучения тяжести симптомов шизофрении, внося конкретику в проводимые исследования. Так, в исследовании Okhuijsen-Pfeifer C et al. [36] совместное применение GWAS, CGI-S и PANSS позволило выявить, что активность печеночного фермента CYP2C19 (из семейства цитохрома р450) связана с меньшей тяжестью симптомов среди лиц, получавших клозапин. Данные фармакогенетические аспекты терапии шизофрении является большим шагом в развитии персонализированной медицины, что важно для назначения лекарственных средств с учетом прогноза положительной реакции пациента и минимизации побочных действий терапии.

Li Q et al. провели исследование для выявления общих генетических вариантов, предсказывающих эффективность палиперидона [37], где показали, что генетические вариации в гене ADCK1 потенциально могут предсказывать эффективность палиперидона у пациентов с шизофренией, однако в связи с полигенной этиологией шизофрении и небольшой выборки, данное исследование имеет ограничения.

GWAS в изучении шизофрении, резистентной к терапии

От 20% до 30% людей с шизофренией имеют психотические симптомы, которые не купируются антипсихотическими препаратами первой линии. Причины данной резистентности к лечению и их связь с причинами, лежащими в основе шизофрении, до конца не изучены. В настоящее время проводится множество исследований, направленных на изучение данной проблемы [38], [39], [40].

Pardiñas AF et al. [38] в своем исследовании изучали генетическую природу устойчивой к терапии шизофрении. В исследование было включено 85 490 участников. Была показана фенотипическая связь между наличием резистентной к терапии шизофрении и более низкими когнитивными способностями и уровнем образования у пациентов, а также подтвержден полигенный характер устойчивости шизофрении к терапии.

В исследовании Gasse C et al. [39] было показано, что полигенный риск развития резистентной к терапии шизофрении варьируется в зависимости от уровня урбанизации, причем данный риск повышается для людей с шизофренией, родившихся в столичных районах (с высоким уровнем урбанизации).

Связь между генетическим фактором и тяжестью заболевания имеет клиническое значение: раннее выявление мутации, ассоциированной с резистентной к терапии шизофрении, может служить показанием для изменения тактики лечения с целью назначения более интенсивной терапии с применением разнообразных подходов [40].

GWAS в изучении перекрывающихся с шизофренией заболеваний

Ряд психиатрических расстройств имеют сходную симптоматику, а существование промежуточных состояний еще больше усложняет классификацию. GWAS позволяет выявить генетическую взаимосвязь между психическими расстройствами. По данным литературы, шизофрения имеет общие генетические особенности с другими психическими состояниями, в частности, с биполярным расстройством и расстройством аутистического спектра [41], [42].

Так, в перекрестных исследованиях было выявлено 32 локуса, ассоциированных как с биполярным расстройством, так и с шизофренией [43].

Визуализационная генетика и GWAS

Одним из развивающихся направлений в изучении шизофрении в пост-GWAS эру является визуализационная генетика, которая исследует влияние генетических вариаций на структуру, функции мозга и риск психопатологий с применением результатов метода полногеномного поиска ассоциаций. Поскольку, как уже было сказано ранее, точных знаний в нейробиологии шизофрении нет, создаются глобальные консорциумы, собирающие коллекции нейровизуализационных данных головного мозга десятков тысяч людей. Например, согласно обзору Gurung R, Prata DP [44] ряд выявленных генетических вариаций может оказывать влияние на объем серого вещества (CACNA1C,

NRGN, TCF4 и ZNF804A), объем желудочков (TCF4), складчатость коры (NCAN), толщину коры (ZNF804A), объем белого вещества (ZNF804A), распознавание эмоций, отражающихся на лице (CACNA1C и ZNF804A).

Развитие новой теории патогенеза шизофрении с помощью GWAS

Mealer RG et al. в своем исследовании [45] продемонстрировали роль гликозилирования в развитии шизофрении. Гликозилирование – это фундаментальный биологический процесс, задействованный во многих клеточных путях и патогенезе ряда заболеваний. Процесс гликозилирования белков с ферментативной активностью регулирует скорость протекания внутриклеточных реакций. По данным литературы, в посмертных исследованиях больных шизофренией пациентов были выявлены изменения, связанные с гликозилированием. Метод GWAS позволил подтвердить роль данного процесса путем изучения вариантов генов, кодирующих ферменты гликозилирования (FUT9, MAN2A1, TMTC1, GALNT10 и B3GAT1), а также генов, кодирующих белки, регулируемые гликозилированием (GRIA1, GRIN2A, DRD2, CACNA1C, CACNA1D, CACNA1I, C4A, C4B, CSMD1) [45].

Заключение

В последние годы стремительный ход научно-технического прогресса позволил широко использовать разнообразные методы оценки генетических рисков. С появлением полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) был сделан значительный скачок в изучении шизофрении. Возможность исследовать действительно огромные выборки позволяет комплексно подойти к поиску значимых локусов. Расширение знаний о генетической архитектуре данной болезни позволит получить более полное и обоснованное патогенетическое представление.

Данные исследования прокладывают путь для разработки таргетной персонализированной терапии, в том числе с учетом резистентности.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Kim J.S. Power spectral aspects of the default mode network in schizophrenia: an MEG study / J.S. Kim, K.S. Shin, W.H. Jung et al. // BMC Neurosci. — 2014. — 15. — p. 104.
2. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators // Lancet. — 2016. — 388(10053). — p. 1545-1602.
3. Laursen T.M. Excess early mortality in schizophrenia / T.M. Laursen, M. Nordentoft, P.B. Mortensen // Annu Rev Clin Psychol. — 2014. — 10. — p. 425-448.
4. Hilker R. Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register / R. Hilker, D. Helenius, B. Fagerlund et al. // Biol Psychiatry. — 2018. — 83(6). — p. 492-498.
5. Lichtenstein P. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study / P. Lichtenstein, B.H. Yip, C. Björk et al. // Lancet. — 2009. — 373(9659). — p. 234-239.
6. Loh P.R. Contrasting genetic architectures of schizophrenia and other complex diseases using fast variance-components analysis / P.R. Loh, G. Bhatia, A. Gusev et al. // Nat Genet. — 2015. — 47(12). — p. 1385-1392.
7. Mendizabal I. Cell type-specific epigenetic links to schizophrenia risk in the brain / I. Mendizabal, S. Berto, N. Usui et al. // Genome Biol. — 2019. — 20(1). — p. 135.
8. Dennison C.A. Genome-wide association studies in schizophrenia: Recent advances, challenges and future perspective / C.A. Dennison, S.E. Legge, A.F. Pardiñas et al. // Schizophr Res. — 2020. — 217. — p. 4-12.
9. MaMathieson I. Meta-analysis indicates that common variants at the DISC1 locus are not associated with schizophrenia / I. Mathieson, M.R. Munafò, J. Flint // Mol Psychiatry. — 2012. — 17(6). — p. 634-641.
10. Sullivan P.F. Psychiatric Genomics: An Update and an Agenda / P.F. Sullivan, A. Agrawal, C.M. Bulik et al. // Am J Psychiatry. — 2018. — 175(1). — p. 15-27.
11. Arslan A. Imaging genetics of schizophrenia in the post-GWAS era / A. Arslan // Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. — 2018. — 80(Pt B). — p. 155-165.
12. Yan W.L. Genome-wide association study on complex diseases: study design and genetic markers / W.L. Yan // Nature. — 2008. — 30(4). — p. 400-406.
13. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls / Wellcome Trust Case Control Consortium // Nature. — 2007. — 447(7145). — p. 661-678.
14. Uffelmann E. Genome-wide association studies / E. Uffelmann, D. Posthuma, Q.Q. Huang et al. // Nat Rev Methods Primers. — 2021. — 1. — p. 59.
15. Horwitz T. A decade in psychiatric GWAS research / T. Horwitz, K. Lam, Y. Chen et al. // Mol Psychiatry. — 2019. — 24(3). — p. 378-389.
16. GWAS Catalog. — URL: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/home> (accessed: 14.01.2023).
17. Trait: schizophrenia // GWAS Catalog. — URL: https://www.ebi.ac.uk/gwas/efotraits/MONDO_0005090 (accessed: 24.09.2022).

18. O'Donovan M.C. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up / M.C. O'Donovan, N. Craddock, N. Norton et al. // *Nat Genet.* — 2008. — 40(9). — p. 1053-1055.
19. Stefansson H. Common variants conferring risk of schizophrenia / H. Stefansson, R.A. Ophoff, S. Steinberg et al. // *Nature.* — 2009. — 460(7256). — p. 744-747.
20. Shi J. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia / J. Shi, D.F. Levinson, J. Duan et al. // *Nature.* — 2009. — 460(7256). — p. 753-757.
21. Rietschel M. Association between genetic variation in a region on chromosome 11 and schizophrenia in large samples from Europe / M. Rietschel, M. Mattheisen, F. Degenhardt et al. // *Mol Psychiatry.* — 2012. — 17(9). — p. 906-917.
22. Genome-wide association study implicates HLA-C*01:02 as a risk factor at the major histocompatibility complex locus in schizophrenia / Irish Schizophrenia Genomics Consortium and the Wellcome Trust Case Control Consortium 2 // *Biol Psychiatry.* — 2012. — 72(8). — p. 620-628.
23. Hamshere M.L. Genome-wide significant associations in schizophrenia to ITIH3/4, CACNA1C and SDCCAG8, and extensive replication of associations reported by the Schizophrenia PGC / M.L. Hamshere, J.T. Walters, R. Smith et al. // *Mol Psychiatry.* — 2013. — 18(6). — p. 708-712.
24. Pardiñas A.F. Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection / A.F. Pardiñas, P. Holmans, A.J. Pocklington et al. // *Nat Genet.* — 2018. — 50(3). — p. 381-389.
25. Trubetsky V. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia / V. Trubetsky, A.F. Pardiñas, T. Qi et al. // *Nature.* — 2022. — 604(7906). — p. 502-508.
26. Dennison C.A. Genome-wide association studies in schizophrenia: Recent advances, challenges and future perspective / C.A. Dennison, S.E. Legge, A.F. Pardiñas et al. // *Schizophr Res.* — 2020. — 217. — p. 4-12.
27. Smeland O.B. The polygenic architecture of schizophrenia - rethinking pathogenesis and nosology / O.B. Smeland, O. Frei, A.M. Dale et al. // *Nat Rev Neurol.* — 2020. — 16(7). — p. 366-379.
28. Wang Y. Leveraging Genomic Annotations and Pleiotropic Enrichment for Improved Replication Rates in Schizophrenia GWAS / Y. Wang, W.K. Thompson, A.J. Schork et al. // *PLoS Genet.* — 2016. — 12(1). — p. e1005803.
29. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci / Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium // *Nature.* — 2014. — 511(7510). — p. 421-427.
30. Sekar A. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4 / A. Sekar, A.R. Bialas, H. de Rivera et al. // *Nature.* — 2016. — 530(7589). — p. 177-183.
31. Verkerk A.J. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome / A.J. Verkerk, M. Pieretti, J.S. Sutcliffe et al. // *Cell.* — 1991. — 65. — p. 905-914.
32. Leucht S. What does the PANSS mean? / S. Leucht, J.M. Kane, W. Kissling et al. // *Schizophr Res.* — 2005. — 79(2-3). — p. 231-238.
33. Busner J. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice / J. Busner, S.D. Targum // *Psychiatry (Edgmont).* — 2007. — 4(7). — p. 28-37.
34. Ismail Z. Aripiprazole Once-Monthly in the Treatment of Acute Psychotic Episodes in Schizophrenia: Post Hoc Analysis of Positive and Negative Syndrome Scale Marder Factor Scores / Z. Ismail, T. Peters-Strickland, M. Miguez et al. // *J Clin Psychopharmacol.* — 2017. — 37(3). — p. 347-350.
35. Krishnan P.T. Schizophrenia detection using Multivariate Empirical Mode Decomposition and entropy measures from multichannel EEG signal / P.T. Krishnan, A. Raj, P. Balasubramanian et al. // *Biocybern Biomed Eng.* — 2020. — 40(3). — p. 1124-1139.
36. Okhuijsen-Pfeifer C. Genome-wide association analyses of symptom severity among clozapine-treated patients with schizophrenia spectrum disorders / C. Okhuijsen-Pfeifer, M.Z. van der Horst, C.A. Bousman et al. // *Transl Psychiatry.* — 2022. — 12(1). — p. 145.
37. Li Q. Genome-wide association study of paliperidone efficacy / Q. Li, N.E. Wineinger, D.J. Fu et al. // *Pharmacogenet Genomics.* — 2017. — 27(1). — p. 7-18.
38. Pardiñas A.F. Interaction Testing and Polygenic Risk Scoring to Estimate the Association of Common Genetic Variants With Treatment Resistance in Schizophrenia / A.F. Pardiñas, S.E. Smart, I.R. Willcocks et al. // *JAMA Psychiatry.* — 2022. — 79(3). — p. 260-269.
39. Gasse C. Schizophrenia polygenic risk scores, urbanicity and treatment-resistant schizophrenia / C. Gasse, T. Wimberley, Y. Wang et al. // *Schizophr Res.* — 2019. — 212. — p. 79-85.
40. Zoghbi A.W. High-impact rare genetic variants in severe schizophrenia / A.W. Zoghbi, R.S. Dhindsa, T.E. Goldberg et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* — 2021. — 118(51). — p. e2112560118.
41. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder / International Schizophrenia Consortium; S.M. Purcell, N.R. Wray et al. // *Nature.* — 2009. — 460(7256). — p. 748-752.
42. Meta-analysis of GWAS of over 16,000 individuals with autism spectrum disorder highlights a novel locus at 10q24.32 and a significant overlap with schizophrenia / Autism Spectrum Disorders Working Group of The Psychiatric Genomics Consortium // *Mol Autism.* — 2017. — 8:21.
43. Genomic Dissection of Bipolar Disorder and Schizophrenia, Including 28 Subphenotypes / Bipolar Disorder and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium // *Cell.* — 2018. — 173(7). — p. 1705-1715.e16.
44. Gurung R. What is the impact of genome-wide supported risk variants for schizophrenia and bipolar disorder on brain structure and function? A systematic review / R. Gurung, D. P. Prata // *Psychol Med.* — 2015. — 45(12). — p. 2461-2480.
45. Mealer R.G. Glycobiology and schizophrenia: a biological hypothesis emerging from genomic research / R.G. Mealer, S.E. Williams, M.J. Daly et al. // *Mol Psychiatry.* — 2020. — 25(12). — p. 3129-3139.