

КЛІНІКО-БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ОСОБИСТІСНИХ РОЗЛАДІВ

УДК 616.895.8 : 577.21

© .М. Помогайбо, О.І. Березан, А.В. Петрушов, 2019

orcid.org/0000-0002-9828-2565

orcid.org/0000-0002-4959-3594

orcid.org/0000-0002-1269-2978

<http://doi.org/10.5281/zenodo.2560068>

ПОМОГАЙБО Валентин Михайлович

кандидат біологічних наук, професор-консультант кафедри спеціальної освіти і соціальної роботи Полтавського національного педагогічного університету імені В. Г. Короленка

БЕРЕЗАН Олексій Іванович

кандидат медичних наук, доцент кафедри спеціальної освіти і соціальної роботи Полтавського національного педагогічного університету імені В. Г. Короленка

ПЕТРУШОВ Андрій Васильович

кандидат медичних наук, доцент кафедри спеціальної освіти і соціальної роботи Полтавського національного педагогічного університету імені В. Г. Короленка

ШИЗОФРЕНІЯ: ПОШУКИ ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ

Ризик захворювання на шизофренію спричинюється мутаціями генів, які експресуються в головному мозкові. Розрізняють 4 групи таких мутацій: однонуклеотидні поліморфізми, однонуклеотидні варіанти, дрібні інсерції/делеції та зміни кількості копій. Кожен окремий мутантний алель може мати слабкий клінічний ефект, але певні їх сукупності спричинюють спадкову схильність до шизофренії. На цей час ідентифіковано майже 30 алелів з ОНП, але припускається, що їх може бути до кількох тисяч. Показано достовірну причетність до шизофренії групи із 2546 генів у випадку їх ушкодження ОНВ та Індел. Виявлено понад 20 локусів ризику шизофренії, порушеними ЗКК, які розкидані практично по всьому геному.

Констатовано, що генетичний механізм шизофренії надзвичайно складний і далекий від розуміння. Задовільної генетичної моделі цієї хвороби поки-що не існує. Запропонована лише класифікація алелів

ризик шизофренії за їх поширеністю: звичайні, рідкісні та заново виниклі.

Ключові слова: шизофренія, мутації, однонуклеотидні поліморфізми, однонуклеотидні варіанти, зміни кількості копій, спадкова схильність.

Постановка проблеми. Кілька років тому експериментальним шляхом було визначено, що в розвитку мозку людини бере участь до 86% генів геному, що значно більше, ніж потребує формування будь-якої іншого органу її тіла (Kang H. J., Kawasawa Y. I., Cheng F., Zhu Y., Xu X., Li M., Sestan N., 2011). Мутації одного або кількох із цих генів звичайно спричинюють порушення розвитку мозку та появи захворювань ментальної сфери. Одним із таких захворювань є шизофренія. Цією публікацією ми продовжуємо цикл статей, присвячений генетиці ментальних розладів людини і започаткований нашими попередніми публікаціями про генетику синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю та аутизму (Pomahaibo V. M., et al., 2017, 2018).

За сучасними уявленнями визначено три групи основних діагностичних ознак шизофренії (American Psychiatric Publishing, 2013; с 99-105). Перша група об'єднує психози (ілюзії та галюцинації), які найбільше виявляються протягом нападів хвороби. До другої групи належать розлади мислення та поведінки, які тісно пов'язані із психозами. Третя група містить так звані «негативні» симптоми, які полягають у втраті соціальних функцій та вольових актів. В межах цих груп відносна експресивність симптомів досить мінлива. Більшість пацієнтів мають одну або дві групи основних симптомів. На жаль, все ще не визначено механізми зв'язку основних діагностичних ознак шизофренії із біологічними процесами в організмі людини. До того ж, основні симптоми шизофренії виразно перекриваються симптомами інших психічних та медичних розладів і навіть із переживаннями здорових людей (рис. 1).

Поширеність шизофренії варіює в межах 0,3-0,7%, що визначається етнічною приналежністю популяцій. Кількісне співвідношення хворих жінок і чоловіків теж може варіювати

залежно від набору та кількості діагностичних ознак (American Psychiatric Publishing, 2013; с 99-105).

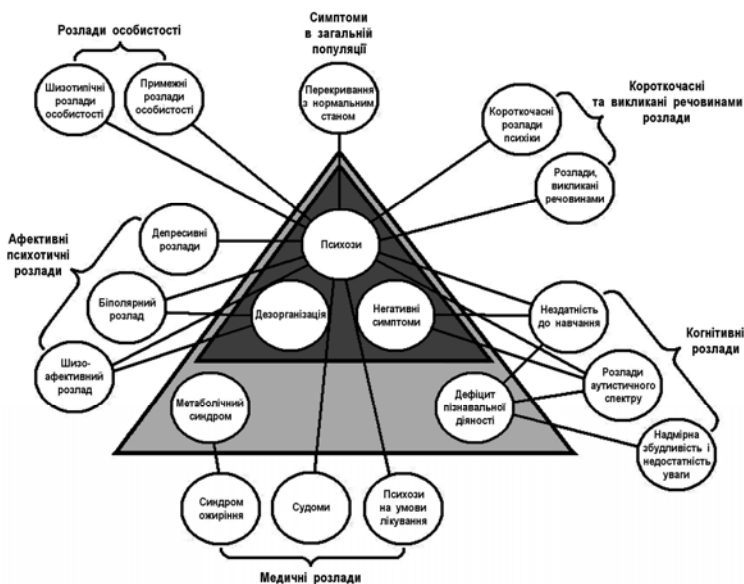


Рис. 1. Спектр симптомів шизофренії (Moore S., Kelleher E. and Corvin A., 2011). У малому трикутнику – основні симптоми шизофренії. У нижньому ряді великого трикутника – додаткові симптоми шизофренії.

На ризик захворювання на шизофренію можуть впливати деякі екологічні чинники. Помічено його зростання при народженні у період пізньої зими та ранньої весни. Хворіють на шизофренію частіше міські діти, ніж сільські (American Psychiatric Publishing, 2013; с 99-105).

Але схильність до шизофренії значно залежить від генетичної складової, про що свідчить величина коефіцієнта її успадкованості, розрахованого на основі значень конкордантності близнят (Lichtermann D., Karbe E., Maier W., 2000), який становить близько 60%.

Гени ризику захворювання на шизофренію, ідентифіковані на цей час, пов'язані також з іншими вадами психіки –

біполярним розладом, депресією та розладом аутичного спектру (American Psychiatric Publishing, 2013; с 99-105).

Мета статті полягає в теоретичному аналізі даних сучасних генетичних досліджень факторів ризику виникнення шизофренії.

Аналіз основних досліджень і публікацій. Раніше у генетичних дослідженнях шизофренії, як і інших спадкових захворювань, дослідники користувалися методом виявлення хромосом та їх фрагментів, які містять гени ризику. Для цього було достатньо мікроскопа, який надавав лише орієнтовні, не відтворювані, а отже і не переконливі результати (Kobrynski L. J., Sullivan K. E., 2007; St. Clair D. et al., 1990). З появою та удосконаленням технології секвенування ДНК стало можливим виявляти гени-кандидати й визначати характер мутацій, що спричинюють спадкову хворобу (Thompson J. F., Oliver J. S., 2012). Такими мутаціями можуть бути однонуклеотидні поліморфізми, однонуклеотидні варіанти і дрібні інсерції/делетції та зміни кількості копій.

Виклад основного матеріалу дослідження.
Однонуклеотидні поліморфізми. Однонуклеотидні поліморфізми (ОНП; single nucleotide polymorphisms, SNPs) є так званими точковими мутаціями генів з частотою понад 1%, які полягають у заміні певного одного нуклеотиду на інший. Дослідження загальногеномних асоціацій показало, що ОНП досить поширені (Ripke S., et al., 2013; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014). Кожен окремих мутантний алель має слабкий клінічний ефект, але в певних сукупностях вони спричинюють від третини до половини випадків спадкової схильності до шизофренії (International Schizophrenia Consortium, Purcell S.M., et al., 2009; Ripke S., et al., 2013). Поки що достовірно ідентифіковано менше 30 таких алелів, хоча результати загальногеномного дослідження асоціацій свідчать, що шизофренія має полігенну природу на рівні тисяч звичайних алелів (International Schizophrenia Consortium, Purcell S. M., et al., 2009; Ripke S., et al., 2013).

Нещодавно було виявлено 128 генних асоціацій у 108 різних локусах (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014). Найбільш значна генна асоціація, причетна до шизофренії, розташована на короткому плечі хромосоми 6 (6p22.1-p21.3; локалізація генів тут і далі за джерелом The Human Gene Database, 2016) в межах головного комплексу тканинної сумісності (ГКТС). Цей комплекс нараховує понад 200 генів загальним обсягом до 3,6 млн. пар основ (The MHC Sequencing Consortium, 1999), що значно утруднює локалізацію кандидатних генів шизофренії. Оскільки ГКТС причетний до імунітету, порушення функцій імунної системи в результаті мутацій відповідних його генів може зіграти важливу роль у розвитку шизофренії (Corvin A., Morris D. W., 2014).

Показано причетність до шизофренії гена рецептора дофаміну D2 (DRD2; 11q23.2), який є терапевтичною цілью більшості антипсихотичних препаратів (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014). Тож значної ваги набуває виявлення біологічних шляхів генів інших нейрорецепторів, що дасть змогу ідентифікувати нові терапевтичні мішені для лікування шизофренії.

Шизофренія має алелі ризику, спільні з іншими психічними розладами, такими як біполярний розлад (БР), депресивний розлад (ДР), розлад аутичного спектру (РАС), надмірна збудливість і недостатність уваги (НЗНУ) (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2013). Найбільше це виявляється у випадках ОНП, які показують високий рівень генетичного перекриття між шизофренією та БР, помірний рівень між шизофренією та ДР і невеликий, але суттєвий рівень перекриття між шизофренією та РАС (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Lee S.H., et al., 2013; International Schizophrenia Consortium, Purcell S.M., et al., 2009).

Однонуклеотидні варіанти та дрібні інерції / делеції. Найбільше розповсюдженим типом порушення послідовності розташування нуклеотидів у молекулі ДНК є так звані однонуклеотидні варіанти (ОНВ; single nucleotide variants, SNVs), які полягають у інсерції чи делеції одного нуклеотиду.

Дрібні інсерції/делеції (ІнДел) охоплюють незначну кількість нуклеотидів – від кількох до 50 і вважаються рідкісними, специфічними мутаціями (Gonzalez K.D., et al., 2007). У результаті дослідження загальногеномних асоціацій (genome-wide association studies, GWAS) виявилося, що значна частина генів-кандидатів спричинюють ризик шизофренії саме завдяки цим мутаціям (Ripke S., et al., 2013; Sullivan P. F., et al., 2008). Так в одному із таких досліджень було ідентифіковано 14 нових локусів, причетних до шизофренії (Ripke S., et al., 2013). Однак, дослідження у цьому напрямку поки-що не забезпечили достовірності результатів через малі вибірки. На увагу заслуговує лише одне із них, у якому було використано екзомне секвенування великих вибірок (2536 випадків шизофренії та 2543 контрольних осіб) (Purcell S. M., et al., 2014). Автори публікації показали достовірну причетність до шизофренії групи із 2546 генів у випадку їх ушкодження рідкісними ОНВ та ІнДел. Серед них ген *ARC* (8q24.3), який кодує білок, необхідний для забезпечення синаптичної пластичності, від чого залежить формування довготривалої пам'яті, а також група генів рецептора N-метил-D-аспартату (NMDAR).

Недавні секвенування геному показали внесок у розвиток шизофренії нових ОНВ та ІнДел. Такі мутації виявлені в щойно згаданих гені *ARC* та генах із групи NMDAR, а також у генах *TAF13* і *SETD1A*, які можуть бути причетні до розладу (Fromer M., et al., 2014; Takata A., 2014). Ген *TAF13* (1p13.3) кодує субодиницю 13 фактора ініціації транскрипції, а ген *SETD1A* (16p11.2) – фермент гістон-лізин N-метилтрансферазу. Численні гени, які експресуються у мозку, можуть зазнавати нових ОНВ та ІнДел під дією протеїну ламкої Х-хромосоми із затримкою психічного розвитку, який кодується геном *FMRI* (Xq27.3), і бути причетними до шизофренії (Fromer M., et al., 2014).

Зміни кількості копій. Зміни кількості копій (ЗКК; copy number variations, CNVs) трапляються внаслідок делецій чи дуплікацій, які можуть охопити кілька генів, один ген або трапитися в межах окремого гена. Це призведе до порушення кількості копій генетичного матеріалу, що суттєво вплине на ступінь його експресії. Такі мутації в генах-кандидатах

шизофренії є рідкісними з частотою менше 1%. При цьому найсильніший ефект, як правило, мають великі дуплікації та делеції, розміром понад 500 Кб. Оскільки вони не лише великі, а ще й рекурентні, то це свідчить про безліч різних мутаційних подій в одному локусі або поблизу нього. На цей час виявлено понад 20 локусів з такими ЗКК, більшість із яких істотно збільшують ризик розвитку шизофренії. Вони розкидані практично по всьому геному, а в хромосомах 1, 7, 15, 16 та 17 їх по декілька. (Rees E., et al., 2015). Оскільки частота таких мутацій серед пацієнтів переважно менша, ніж 1:500, їх внесок у популяційну схильність до шизофренії незначний (Robinson M. R., et al., 2014).

Біологічні шляхи цих ЗКК залишаються невідомими, бо в них одночасно задіяні численні мутантні гени, причетні до порушень низки регуляторних механізмів нервової системи. Виключенням є нерекурентна ЗКК гена *NRXN1* (2p16.3), який кодує білок пресинаптичної мембрани, відповідальний за адгезію нейронів (Südhof Th. C., 2008). Однак виявлено цілі генні угруповання з відомими раніше біологічними шляхами, які у випадку рідкісних ЗКК стають причетними до шизофренії, наприклад, групи генів рецептора N-метил-D-аспартату та метаболічного глутаматного рецептора 5, які є компонентами цільності постсинаптичної мембрани (Szatkiewicz J. P., et al., 2014).

Майже всі пов'язані із шизофренією ЗКК також причетні до розвитку низки інших психоневрологічних розладів, ризик яких вони підвищують значно в більшій мірі, ніж за шизофренії. Правда, є винятки. Так, дуплікації локусів 15q13.3, 16p11.2 і 16p13.11, а також делеція 3q29 спричинюють більший ризик для шизофренії, ніж для затримки інтелектуального розвитку, розладів аутичного спектру та вроджених вад розвитку нервової системи (Kirov G., et al., 2014). Крім того, виявлено, що при збільшенні кількості патогенних ЗКК у пацієнтів підвищується і ймовірність розвитку вказаних ментальних розладів порівняно із шизофренією (Girirajan S., Eichler E.E., 2010).

ЗКК можуть не лише успадковуватися від батьків, а й виникати заново в уже відомих локусах, причетних до

шизофренії, наприклад, 3q29, 15q11.2, 15q13.3 і 16p11.2 (Kirov G., et al., 2012). Помічена цікава закономірність тривалості існування нових ЗКК у популяції. Виявилося, що вони зникають із популяції швидше, ніж за 5 поколінь (Rees E., et al., 2011).

Висновки та перспективи подальших розвідок. Протягом останніх років дослідниками були здійснені спроби створення генетичної моделі шизофренії, але безуспішно. Необгрунтованими виявилися робочі гіпотези таких моделей: 1) звичайний варіант звичайної хвороби, 2) рідкісний варіант звичайної хвороби та 3) рідкісний варіант рідкісної хвороби. Запропонована також модель на основі співвідношення рівнів пенетрантності та частоти мутантних алелів (Moore S., Kelleher E., Corvin A., 2011), але і вона не дає задовільної медико-генетичної картини цієї патології.

Повне секвенування екзому репрезентативних вибірок хворих і здорових осіб показало, що реальний генетичний механізм шизофренії надзвичайно складний і далекий від розуміння. На цей час лише констатовано, що генетичний ризик шизофренії обумовлюється різноманітними наборами як звичайних (поширених), так і рідкісних та нових мутацій (Purcell S.M., et al., 2014). На підставі цього була запропонована наступна класифікація алелів ризику розвитку шизофренії (рис. 2).

До першого блоку «Звичайні алелі» віднесено поширені одонуклеотидні поліморфізми (ОНП), які трапляються у звичайних генах, загальногеномні зчеплені угруповання генів та гени, спільні для низки ментальних розладів. Другий блок «Рідкісні алелі» об'єднує зміни кількості копій (ЗКК), одонуклеотидні варіанти (ОНВ) та інсерції/делеції (ІнДел).

До третього блоку «Нові алелі» віднесено заново виниклі мутації у вигляді ЗКК, ОНВ та Ін/Дел. Звичайно, результати подальших досліджень генетики шизофренії будуть доповнювати наші уявлення про біологічні шляхи та молекулярні механізми цього поширеного розладу ментальної сфери людини.



Рис. 2. Алелі ризику шизофренії (Rees E., O'Donovan M.C. and Owen M.J., 2015): БР – біполярний розлад, ЗКК – зміна кількості копій, ІнДел – інсерції/делеції, НЧА – низька частота алелів, ОНВ – одонуклеотидні варіанти, РАС – розлад аутичного спектру, СШ – показник співвідношення шансів, ТДР – тяжкий депресивний розлад, ARC – протеїн регуляції активності цитоскелету, FMRP – білок ламкої X-хромосоми із затримкою психічного розвитку, NMDAR – рецептор N-метил-D-аспартату

Список використаних джерел

- Corvin A., Morris D.W. (2014). Genome-wide association studies: findings at the major histocompatibility complex locus in psychosis. *Biol Psychiatry*. 75(4): 276-83. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.03.033.
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2013). Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet*. 381(9875): 1371-9. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62129-1.
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Lee S.H., Ripke S., Faraone B.M., Faraone S.V., Purcell S.M... Wray N.R. (2013). Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet*. 45(9): 984-94. doi: 10.1038/ng.2711.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). 5th ed. (2013). Washington, DC: Am. Psychiatric Publishing. 992 p. doi.org/10.1176/appi.books.
- Fromer M., Pocklington A.J., Kavanagh D.H., Williams H.J., Dwyer S., Gormley P... O'Donovan M.C. (2014). De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks. *Nature*. Feb 13; 506(7487): 179-84. doi: 10.1038/nature12929.

- Girirajan S., Eichler E.E. (2010). Phenotypic variability and genetic susceptibility to genomic disorders. *Hum Mol Genet.*; 19(R2): R176–R187. doi: 10.1093/hmg/ddq366.
- Gonzalez K.D., Hill K.A., Li K., Li W., Scaringe W.A., Wang J.C... Sommer S.S. (2007). Somatic microindels: analysis in mouse soma and comparison with the human germline. *Hum Mutat.* 28(1): 69–80. doi: 10.1002/humu.20416.
- International Schizophrenia Consortium, Purcell S.M., Wray N.R., Stone J.L., Visscher P.M., O'Donovan M.C... Sklar P. (2009). Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature.* 460(7256): 748–52. doi: 10.1038/nature08185.
- Kang H.J., Kawasawa Y.I., Cheng F., Zhu Y., Xu X., Li M., Sestan N. (2011). Spatio-temporal transcriptome of the human brain. *Nature.* 478(7370):483–9. doi: 10.1038/nature10523.
- Kirov G., Pocklington A.J., Holmans P., Ivanov D., Ikeda M., Ruderfer D... Owen M.J. (2012). De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 17(2): 142–53. doi: 10.1038/mp.2011.
- Kirov G., Rees E., Walters J.T., Escott-Price V., Georgieva L., Richards A.L... Owen M.J. (2014). The penetrance of copy number variations for schizophrenia and developmental delay. *Biol Psychiatry.* 75(5): 378–85. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.07.022.
- Kobrynski L.J., Sullivan K.E. (2007). Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet.* 370(9596): 1443–52. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61601-8
- Lichtermann D., Karbe E., Maier W. (2000). The genetic epidemiology of schizophrenia and of schizophrenia spectrum disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 250: 304–10. doi: 10.1007/s004060070005.
- Moore S., Kelleher E., Corvin A. (2011). The shock of the new: progress in schizophrenia genomics. *Current Genomics.* 12(7): 516–24. doi: 10.2174/138920211797904089
- Pomohaibo, V.M., Berezan, O.I. & Petrushov A.V. (2017). Henetyka rozladiv autystychnoho spektru [Genetics of autism spectrum disorders]. *Svit medycyny ta biologii [World of Medicine and Biology]*, 1(59), 208–212.
- Pomohaibo, V.M., Berezan, O.I. & Petrushov A.V. (2018). Henetyka syndromu defitsytu uvahy z hiperaktyvnistiu [Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder]. *Psykholohiia i osobystist [Psychology and personality]*, 1(13), 171–182.
- Pomohaibo, V.M., Berezan, O.I. & Petrushov A.V. (2018). Henetyka spetsyficchnoho rozladu navchannia [Genetics of Specific learning disorder]. *Psykholohiia i osobystist [Psychology and personality]*, 2(14), 197–207. <http://doi.org/10.5281/zenodo.1342361>
- Pomohaibo, V.M. & Berezan, O.I. (2017). Psvkhohenetvchni aspekty pidhotovky spetsialnykh pedahohiv i sotsialnykh pratsivnykiv do

- roboty z deviantamy [Psycho-genetical aspects of training of special educators and social workers to work with deviants]. In N. H. Pakhomova & V. A. Pohrebniak (Eds.). *Spetsialna osvita i sotsialna robota: teoriia i praktyka pidhotovky fakhivtsia: monohrafiia* [Special Education and Social Work: Theory and Practice of Specialist Training: Monograph] (pp. 227-245). Poltava: TOV «ASMI».
- Purcell S.M., Moran J.L., Fromer M., Ruderfer D., Solovieff N., Roussos P... Sklar P. (2014). A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature*. 506(7487): 185–190. doi: 10.1038/nature12975.
- Rees E., Moskvina V., Owen M.J., O'Donovan M.C., Kirov G. (2011). De novo rates and selection of schizophrenia-associated copy number variants. *Biol Psychiatry*. 70: 1109–14. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.07.011.
- Rees E., O'Donovan M.C., Owen M.J. (2015). Genetics of schizophrenia. *Current Opinion in Behav Scien*. 2: 8–14. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2014.07.001>.
- Ripke S., O'Dushlaine C., Chambert K., Moran J.L., Kähler A.K., Akterin S... Sullivan P.F. (2013). Genome-wide association analysis identifies 14 new risk loci for schizophrenia. *Nat Genet*. 45(10): 1150-9. doi: [10.1038/ng.2742]
- Robinson M.R., Wray N.R., Visscher P.M. (2014) Explaining additional genetic variation in complex traits. *Trends Genet*. 30(4): 124-32. doi: 10.1016/j.tig.2014.02.003.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 511(7510): 421-7. doi:10.1038/nature13595.
- St Clair D., Blackwood D., Muir W., Carothers A., Walker M., Spowart G... Evans H.J. (1990). Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet*. 336(8706): 13-6.
- Südhof Th.C. (2008). Neuroligins and neuroligins link synaptic function to cognitive disease. *Nature*. 455(7215): 903–11. doi: [10.1038/nature07456]
- Sullivan P.F., Lin D., Tzeng J.Y., van den Oord E., Perkins D., Stroup T.S... Close S.L. (2008). Genomewide association for schizophrenia in the CATIE study: results of stage 1. *Mol Psychiatry*. 13(6): 570-84. doi: 10.1038/mp.2008.25.
- Szatkiewicz J.P., O'Dushlaine C., Chen G., Chambert K., Moran J.L., Neale B.M... Sullivan P.F. (2014). Copy number variation in schizophrenia in Sweden. *Mol Psychiatry*. 19(7): 762-73. doi: 10.1038/mp.2014.40.
- Takata A., Xu B., Ionita-Laza I., Roos J.L., Gogos J.A., Karayiorgou M. (2014). Loss-of-function variants in schizophrenia risk and SETD1A as a candidate susceptibility gene. *Neuron*. 82(4): 773-80. doi: 10.1016/j.neuron.2014.04.043.

- The Human Gene Database [Internet]. (2016) [cited 2018 Jan 21]. Available from: <http://www.genecards.org/>
- The MHC Sequencing Consortium (1999). Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. *Nature*. 401(6756): 921-3. doi: 10.1038/44853.
- Thompson J.F., Oliver J.S. (2012). Mapping and sequencing DNA using nanopores and nanodetectors. *Electrophoresis*. 33(23): 3429-36. doi: 10.1002/elps.201200136.

V. Pomohaibo, O. Berezan, A. Petrushov

SCHIZOPHRENIA: THE SEARCH FOR GENETIC RISK FACTORS

The risk of schizophrenia is caused by mutations in brain expressed genes. Four groups of mutations are distinguished: single-nucleotide polymorphisms, single-nucleotide variants, small insertions/deletions and copy number variations. Each individual disruptive allele has a weak clinical effect, but their certain complex causes schizophrenia hereditary liability. Currently almost 30 alleles with SNPs were identified, but theirs can be several thousands. It was showed that 2546 genes with SNVs and InDel have a higher probability of being associated with schizophrenia. It was identified more than 20 schizophrenia risk loci with CNVs that are distributed over the genome-wide.

It was noted that the genetic mechanism of schizophrenia is extremely complex and far from understanding. Satisfactory genetic model of this disease does not exist for the present. It is proposed a classification of schizophrenia risk alleles according to their frequency: common, rare and de novo.

Keywords: *schizophrenia, mutations, single-nucleotide polymorphisms, single-nucleotide variants, copy number variations, hereditary liability.*

Надійшла до редакції 3.11.2018 р.