

Этиология когнитивного дефицита при шизофрении: обзор исследований с использованием полигенных показателей риска

Маргарита Валентиновна Алфимова

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Маргарита Валентиновна Алфимова, m.alfimova@gmail.com

Резюме

Обоснование: долгое время считалось, что когнитивный дефицит при шизофрении отражает влияние генетической предрасположенности к заболеванию. В последнее десятилетие, благодаря полногеномным исследованиям, представилась возможность проверить эту гипотезу. **Цель обзора:** анализ исследований связи когнитивных нарушений при шизофрении с полигенными показателями риска заболевания (Ш-ППР). Дополнительно рассмотрены связь ППР интеллекта с когнитивным дефицитом больных и связь Ш-ППР с когнитивными функциями у здоровых. **Материал и методы:** поиск публикаций проводили в базе PubMed с помощью ключевых слов: (schizophr* OR schizoaffective* OR psychosis) AND (cogn* OR intelligence OR IQ) AND (GWAS OR polygenic). **Результаты и обсуждение:** из работ, опубликованных с января 2015 г. по февраль 2024 г., 40 публикаций соответствовало критериям включения. Их анализ показал, что у больных шизофренией, в отличие от здоровых, корреляционная связь Ш-ППР с текущим когнитивным дефицитом и с преморбидными когнитивными способностями практически отсутствует. Когнитивные функции больных ассоциированы с полигенными показателями когнитивных способностей, однако основная часть дисперсии когнитивного дефицита при шизофрении, за исключением группы с интеллектуальной недостаточностью, по-видимому, связана с негенетическими причинами. Можно предположить, что наиболее важную роль играют факторы болезненного процесса. Будущие исследования должны быть направлены на установление того, связаны ли непосредственно с патофизиологией заболевания, влиянием сопутствующих воздействий (лечения, госпитализации и др.) или когнитивными резервами, что будет способствовать поиску средств коррекции когнитивного дефицита.

Ключевые слова: психоз, когнитивные нарушения, интеллект, полигенный риск, генетические факторы

Для цитирования: Алфимова М.В. Этиология когнитивного дефицита при шизофрении: обзор исследований с использованием полигенных показателей риска. *Психиатрия*. 2024;22(4):43–60. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-43-60>

REVIEW

UDC 616.89-02 + 159.972 + 575.162

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-43-60>

Etiology of Cognitive Deficits in Schizophrenia: a Review of Studies Based on Polygenic Risk Scores

Margarita V. Alfimova

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Margarita V. Alfimova, m.alfimova@gmail.com

Summary

Background: cognitive deficits in schizophrenia have long been believed to reflect the influence of genetic predisposition to the disease. Schizophrenia genome-wide association studies of the last decade have made it possible to test this hypothesis. **The aim:** to analyze studies on the relationship between cognitive impairment in schizophrenia patients and polygenic risk scores for schizophrenia (SZ-PRS). Additionally, the associations of PRS for intelligence with cognitive deficits in patients and the associations of SZ-PRS with cognitive functions in healthy people were considered. **Material and methods:** the literature search was carried out in the PubMed database using the following terms: (schizophr* OR schizoaffective* OR psychosis) AND (cogn* OR intelligence OR IQ) AND (GWAS OR polygenic). **Results and discussion:** from papers published between January 2015 and February 2024, 40 publications met the inclusion criteria. Their analysis indicate that in schizophrenia patients, in contrast to healthy people, the correlation of SZ-PRS with cognitive deficits and premorbid cognitive abilities is absent. Cognitive functions of patients are associated with PRS of intelligence, however, the bulk of the variance in cognitive deficits in schizophrenia, except for the group with intellectual disability, appears to be associated with non-genetic causes. It can be assumed that disease process factors play the most important role. Future studies should be aimed at establishing whether they are directly related

to the pathophysiology of the disease, to the influence of concomitant exposures (treatment, hospitalization, etc.) or cognitive reserve, which will contribute to the correction of cognitive deficits.

Keywords: psychosis, cognitive impairments, intelligence, polygenic risk, genetic factors

For citation: Alfimova M.V. Etiology of Cognitive Deficits in Schizophrenia: a Review of Studies Based on Polygenic Risk Scores. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(4):43–60. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-43-60>

ВВЕДЕНИЕ

Когнитивный дефицит — одно из важных проявлений шизофрении. Когнитивные нарушения обнаруживаются уже в продроме, несколько усиливаются после манифестации заболевания и затем в течение многих лет сохраняют относительную стабильность, в значительной степени определяя качество жизни пациентов [1]. При этом отсутствуют эффективные средства терапии этих нарушений. Фундаментальное значение для решения проблемы коррекции когнитивного дефицита имеет раскрытие причин его возникновения и вариативности. Данные указывают на наличие легких когнитивных нарушений до манифестации заболевания у пациентов и у непораженных родственников больных. В многочисленных исследованиях установлен вклад генетических факторов в детерминацию когнитивного дефицита в семьях больных шизофренией с коэффициентами наследуемости от 15 до 74% для разных когнитивных доменов [1, 2]. На этом основании когнитивные нарушения долгое время рассматривали как эндофенотип заболевания, т.е. признак, лежащий между генами, повышающими риск шизофрении, и ее клиническими проявлениями. В последнее десятилетие, благодаря развитию молекулярно-генетических технологий и проведению многоцентровых полногеномных исследований (GWAS) шизофрении Консорциумом по психиатрической геномике (PGC), открылась возможность проверить эту гипотезу, т.е. оценить связь когнитивного дефицита с генетической этиологией заболевания, что должно способствовать раскрытию биологических механизмов формирования когнитивных нарушений и поиску средств их коррекции.

В отсутствие GWAS когнитивного дефицита при шизофрении основным и достаточно мощным инструментом таких исследований являются полигенные показатели риска шизофрении (Ш-ППР). Ш-ППР представляет собой индивидуальный интегральный показатель генетического риска заболевания и рассчитывается как сумма всех аллелей риска в геноме данного человека, взвешенных на силу связи каждого аллеля с шизофренией, определенную с помощью GWAS. Идея такой интеграции общих генетических вариантов в единый индивидуальный количественный показатель была предложена в 2009 г. и обусловлена тем, что генетическая предрасположенность к шизофрении оказалась связанной с тысячами общих полиморфизмов, вклад каждого из которых в риск заболевания очень мал [3].

После появления Ш-ППР было опубликовано по меньшей мере четыре систематических обзора их связи с когнициями [4–7]. Первый [4], с анализом литературы до 2016 г., включал всего два исследования

больных шизофренией и три исследования здоровых, преимущественно основанных на первых PGC GWAS. В одной из работ была обнаружена отрицательная корреляция Ш-ППР с когнициями больных шизофренией, в другой она не достигала порога статистической значимости. В исследованиях общей популяции в целом имела место отрицательная связь Ш-ППР с интеллектом в разных возрастах, с долей объясняемой дисперсии менее 1%. Обзор S.K. Schaupp и соавт. [5] включал 10 исследований больных психозами и 12 исследований лиц из общей популяции, опубликованных до 2018 г. включительно. Авторы рассмотрели данные для отдельных когнитивных доменов и общих когнитивных показателей и пришли к выводу, что Ш-ППР преимущественно не связаны с когнициями у психических больных, в то время как для общей популяции данные противоречивы. Еще два систематических обзора основаны на работах не позднее 2019 г. Метаанализ J. Mallet и соавт. [6] включил три исследования больных шизофренией и шесть исследований общей популяции. Было показано, что в норме существует значимая негативная корреляция между Ш-ППР и общим когнитивным функционированием, а при шизофрении она отсутствует. В систематическом обзоре J. Taylor и соавт. [7] когниции и уровень образования рассматривались вместе, и был сделан вывод об отсутствии доказательств средней или высокой степени достоверности в пользу вклада Ш-ППР в вариативность когнитивного функционирования пациентов. В последние годы получены новые данные, основанные на использовании для вычисления ППР результатов масштабных GWAS шизофрении и когнитивных способностей, обобщение которых поможет ответить на вопрос об источниках когнитивного дефицита больных и причинах его вариативности.

Целью данного обзора был анализ ППР-исследований связи когнитивных нарушений при шизофрении с полигенным риском заболевания, т.е. с Ш-ППР. Главным объектом обзора стали исследования, в которых оценивали ассоциацию Ш-ППР с когнитивными функциями больных. Мы также рассмотрим связь ППР интеллекта с когнитивным дефицитом больных и связь Ш-ППР с когнитивными способностями у здоровых.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Поиск литературы проводили в базе Medline через PubMed с помощью следующих ключевых слов: (schizophr* OR schizoaffective* OR psychosis) AND (cogn* OR intelligence OR IQ) AND (GWAS OR polygenic). Глубину поиска ограничили 1 января 2015 г. в связи

с тем, что первое мега-GWAS шизофрении достаточной мощности (PGC2 GWAS; 36 989 больных и 11 3075 здоровых) было опубликовано в 2014 г. [8]. Применяли следующие критерии включения: 1) в работе использовали полногеномные Ш-ППР или вычисленные на их основе частные Ш-ППР для отдельных биологических путей; 2) Ш-ППР вычисляли на основе PGC2 GWAS или последующих; 3) не менее половины группы пациентов страдали расстройствами шизофренического спектра; 4) оценка когний проводилась экспериментально-психологическими/нейропсихологическими методами; 5) публикация в рецензируемом журнале. Исключали: 1) обзоры и метаанализы; 2) статьи, опубликованные в виде препринтов; а также исследования, в которых 3) выборка больных насчитывала менее 100 человек; 4) основным объектом исследования была активность мозга; 5) оценивали только социальные когнии; 6) корреляции Ш-ППР с когнициями вычисляли только для объединенной выборки больных и здоровых; 7) использовали методы многомерного анализа (медиаторный, кластерный) без предоставления данных о корреляциях между Ш-ППР и когнитивными фенотипами.

Всего на 25.02.2024 г. было извлечено 828 ссылок, из которых на основании названия и резюме для детального анализа и анализа списков литературы были отобраны 87. Среди соответствующих критериям включения публикаций некоторые представляли одни и те же данные из одних и тех же проектов. В этих случаях использовали только наиболее полную или последнюю публикацию. Список также содержал статьи с выборками из одних и тех же проектов, но с разными методами анализа. В этом случае статьи не исключали. Отобранные для обзора 40 публикаций, отражающие связь Ш-ППР с когнициями у больных шизофренией ($n = 22$) и здоровых ($n = 26$), представлены в табл. 1 и 2 соответственно. В таблицах отмечены статьи, вошедшие в предыдущие обзоры.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование проводилось по следующим основным направлениям.

Связь Ш-ППР с когнитивным функционированием больных шизофренией

Как видно из табл. 1, к настоящему времени проведен ряд масштабных исследований связи Ш-ППР с когнициями больных шизофренией, большинство — в последние пять лет. В основном исследования включали выборки пациентов европейского этнического происхождения без коморбидного диагноза интеллектуальной недостаточности. Фенотипом служил обобщенный показатель текущего когнитивного функционирования, представленный либо суммарным/средним показателем выполнения тестов на интеллект (собственно IQ), либо g , т.е. композитным индексом выполнения различных когнитивных тестов, вычисленным с помощью метода главных компонент; реже изучали показатели

отдельных когнитивных доменов. Ряд авторов оценивали также преморбидный интеллект с помощью предназначенных для этого методик на чтение слов (WTAR, WRAT, NART; расшифровку названий тестов см. в Примечаниях к табл. 1 и 2) или тестов для кристаллизованного интеллекта (например, Словарь). В основном изучали линейные (корреляционные) связи, хотя в некоторых работах применяли также категориальный подход — сравнение гомогенных по когнитивному дефициту или значениям Ш-ППР групп пациентов. Ш-ППР вычисляли с помощью различных методов; для включения генетических вариантов в интегральный показатель использовали разные уровни значимости их связи с шизофренией. В ряде этих исследований помимо Ш-ППР вычисляли и анализировали также ППР интеллекта (IQ-ППР). Эти ППР основаны на GWAS здоровых людей с выборками от около 18 тыс. человек для детского интеллекта до ~300 тыс. человек для взрослого интеллекта [9–14]. Кроме того, использовали суррогатный показатель когнитивных способностей — уровень образования, ППР для которого основан на выборках от ~300 тыс. до более миллиона человек (ППР для уровня образования — ОБ-ППР) [12, 15].

Линейные связи текущего интеллекта с полногеномными Ш-ППР изучали в 12 работах на выборках больных, находившихся на разных этапах болезненного процесса, и в девяти из них результат оказался отрицательным [16–24]. Также корреляции текущего интеллекта с частными Ш-ППР, включавшими полиморфизмы генов, относящихся к определенным биологическим путям, были незначимыми [25, 26]. Аналогичные данные получены и для преморбидного интеллекта: за исключением японского исследования [22], т.е. в 9 из 10 работ, он не был связан с полногеномными или частными Ш-ППР [17, 19, 23, 25–30]. Из отдельных когнитивных функций пациентов большинство авторов оценивали скорость обработки информации, вербальную и зрительную эпизодическую и рабочую память, а также управляющие функции (УФ) [19, 20, 23, 25, 26, 28, 31]. За исключением единичных работ с использованием частных Ш-ППР [20, 25] и исследования проекта GROUP [32], которое подробно рассмотрено ниже, значимых ассоциаций выявлено не было. Напротив, ППР интеллекта в четырех из шести исследований значимо положительно коррелировали с текущими когнитивными показателями больных [21, 23, 28, 29] и в пяти из семи — с преморбидным интеллектом пациентов [23, 27–30] (отрицательные результаты [17, 19, 22]).

Таким образом, только в трех исследованиях были получены значимые корреляции Ш-ППР с текущим когнитивным функционированием больных шизофренией [29, 32–33]. Во всех случаях они были отрицательными. При этом К.Г. Jonas и соавт. [33] нашли корреляции как на первых этапах исследования, так и при повторном тестировании через 20 лет, однако их выборка почти наполовину состояла из пациентов с аффективными психозами, что могло повлиять на результат. Также корреляции Ш-ППР с текущим когнитивным

функционированием обнаружены в исследовании S.E. Legge и соавт. [29], включавшем пациентов из коллекции CardiffCOGS ($n = 697$), Ш-ППР для которых были вычислены на основе крупнейшего GWAS шизофрении — PGC3 GWAS [34]. Результат S.E. Legge и соавт. [29] противоречит данным более раннего и мощного исследования с общей выборкой в 3034 больных шизофренией, составленной из 11 групп, включая 648 человек из CardiffCOGS, в котором не было найдено корреляций Ш-ППР с текущим интеллектом, но при использовании Ш-ППР, вычисленных с помощью PGC2 GWAS [21]. Также результаты S.E. Legge и соавт. [29] отличаются от данных H.D.J. Creeth и соавт. [23]; последние использовали ту же выборку CardiffCOGS ($n = 648$) и те же Ш-ППР, что и S.E. Legge и соавт. [29], но при контроле IQ-ППР и нагрузки со стороны других генетических факторов — ультраредких мутаций и вариаций числа копий (CNV) — не нашли корреляции Ш-ППР с текущим интеллектом. Наконец, связь Ш-ППР с когнитивными больных шизофренией обнаружена в лонгитюдном голландском проекте GROUP, включавшем более 1000 больных шизофренией [32]. Ш-ППР номинально значимо отрицательно коррелировали с общим интеллектом и показателями отдельных методик, кроме проб на эпизодическую вербальную память. Можно предположить, что выявлению корреляций способствовал большой размер выборки пациентов, рекрутированных и обследованных в рамках одного национального проекта, однако нужно учитывать, что авторы не применяли поправку на множественность сравнений.

Помимо корреляционных исследований, опубликованы также работы с использованием категориального подхода. В трех из них пациенты были разделены на группы с разным уровнем когнитивного дефицита [32, 35, 36]. W.R. Reay и соавт. [35] не нашли различий по Ш-ППР между группой пациентов с выраженным когнитивным дефицитом и без такового. В рамках уже упоминавшегося проекта GROUP [32] по результатам шестилетнего лонгитюдного исследования было выделено пять кластеров больных шизофренией с разным когнитивным уровнем: тяжелым, средним, мягким дефицитом, а также с нормальным и высоким уровнем когнитивного функционирования. Все кластеры, кроме кластера с умеренным дефицитом, показали некоторую динамику когнитивных показателей, которая заключалась в небольшом улучшении когнитивных функций через три года после первой оценки и тенденцией к возвращению к прежнему уровню через 6 лет. При этом различия между кластерами по уровню когнитивного функционирования сохранялись на всех этапах исследования. Было показано: кластеры пациентов с нарушенными когнитивными функциями (средним и тяжелым дефицитом) имели значимо более высокие Ш-ППР, чем кластеры с нормальным и высоким уровнем когнитивного функционирования, что перекликается с найденными авторами линейными корреляциями Ш-ППР с когнитивными. D. Dickinson и соавт. [36] при выделении кластеров больных учитывали траекторию развития

когнитивных нарушений не в ходе течения болезни, а как изменения по сравнению с преморбидным уровнем. Как показано в предыдущих работах [37], такой подход дает наиболее устойчивое разделение на гомогенные по когнитивному дефициту группы больных шизофренией: самую многочисленную группу составляют лица, у которых после начала заболевания наблюдается отчетливое снижение с нормального преморбидного уровня до степени когнитивного дефицита; еще две группы не имеют выраженной динамики и включают пациентов с высоким/нормальным уровнем преморбидного и текущего интеллекта (сохранные), и пациентов с низкими уровнями преморбидного и текущего интеллекта (стабильно низкие). D. Dickinson и соавт. [36] получили ожидаемые группы с помощью кластерного анализа и сравнили их между собой и со здоровыми по Ш-ППР, ОБ-ППР, IQ-ППР и ППР для синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ-ППР). Сохранные пациенты имели самый благополучный полигенный профиль: они отличались от нормы небольшим, хотя и значимым повышением Ш-ППР и ОБ-ППР; группа с формированием когнитивного дефицита после манифестации заболевания отличалась от сохранной и здоровых выраженным повышением Ш-ППР и некоторым снижением IQ-ППР; стабильно низкие пациенты находились между двумя другими группами больных по значениям Ш-ППР, при этом они характеризовались самыми низкими ОБ-ППР и IQ-ППР и самыми высокими СДВГ-ППР, значимо отличаясь от нормы по всем ППР, что может указывать на наличие специфических источников когнитивных нарушений в группе пациентов с преморбидно низким интеллектом относительно общей выборки больных шизофренией.

В двух работах авторы выделяли гомогенные группы больных на основании Ш-ППР. В испанском исследовании первого психотического эпизода больные были разделены на лиц с наиболее высокими Ш-ППР (верхние 25% распределения Ш-ППР) и прочих [38]. Авторы не нашли различий между этими группами по g или отдельным когнитивным доменам ни в начале исследования — после первичной стабилизации состояния, ни через два года. В отличие от этого в японской выборке больные с высокими Ш-ППР (из верхнего дециля распределения Ш-ППР) имели более значительные отличия по когнитивным показателям от здоровых с низкими Ш-ППР, чем больные с низкими Ш-ППР [39].

В целом приведенные данные позволяют заключить, что если эффект Ш-ППР на степень когнитивного дефицита или преморбидное когнитивное функционирование больных шизофренией существует, то он очень мал и требует значительных выборок для своего обнаружения, и состояние когнитивных больных в большей степени определяется генетической вариативностью их когнитивных способностей.

Связь Ш-ППР с когнитивными функциями у здоровых

Для ответа на вопрос о связи Ш-ППР и когнитивных важно оценить эту связь в общей популяции, где она

Таблица 1. Связь когнитивных показателей с ППР шизофрении и ППР интеллекта у больных психозами
Table 1 Relations of cognitive variables with schizophrenia poligenic risk scores (SZ-PRS) and IQ/Education-PRS (IQ/EA-PRS) in psychotic patients

Источник/ Author(s)	Выборка/ Size	ППР/PRS (polygenic risk scores)	Фенотип/Phenotype	Связь с Ш-ППР/ Correlations with SZ-PRS	Связь с IQ/ ОБ-ППР/ Correlations with IQ/ Education-PRS
B. Stepniak и соавт., 2014 ^d [16]	750 БШ, GRAS, ФРГ	Ш-ППР	g из тестов на мышление, УФ, эпизодическую вербальную память	ns	NA
V. Bansal и соавт., 2018 ^{c,d} [27]	917 БШ, GRAS, ФРГ	Ш-ППР ОБ-ППР	IQпремб (Словарь)	ns	Корр. (+)
D. Cosgrove и соавт., 2017 ^{c,d} [25]	808 БП (72% БШ) Ирландия	Ш _{MIR137} -ППР	IQтек (WAIS), IQпремб (WTAR), вербальная и пространственная рабочая память, эпизодическая память	Номинальные корр. (-) с памятью на лица и рабочей у БШ; с логической у БП	NA
E. Corley и соавт., 2021 [26]	908 БП (74% БШ) Ирландия	Ш _{микрогл} -ППР, Ш _{астрогл} -ППР, Ш _{нейрон} -ППР	IQтек (WAIS), IQпремб (WTAR), вербальная и пространственная рабочая память, эпизодическая память	ns у БШ; у БП корр. (-) Ш _{микрогл} - ППР с эпизодической памятью	NA
R. Shafee и соавт., 2018 ^{b,c,d} [17]	314 БП (54% БШ) B-SNIP, США	Ш-ППР ОБ-ППР	IQтек (BACS), IQпремб (WRAT)	ns	Корр. (+) с IQпремб; ns с IQтек
R.M. Xavier и соавт., 2018 ^{b,d} [18]	741 БШ, CATIE, США	Ш-ППР	g из тестов на эпизодическую и рабочую вербальную память, внимание, скорость обработки информации, мышление	ns	NA
A.L. Comes и соавт., 2019 [28]	730 БП (56% БШ) PsyCourse ФРГ — Австрия	Ш-ППР ОБ-ППР БР-ППР	IQпремб (MWT-B), тесты на скорость обработки информации, УФ, эпизодическую и рабочую вербальную память	ns	Корр. (+) с IQпремб, эпизодической и рабочей памятью
K.G. Jonas и соавт., 2019 [33]	249 БП (53% БШ) SCMHP, США	Ш-ППР	g из тестов на скорость обработки информации, УФ, вербальную и зрительную память, кристаллизованный IQ (Словарь WRAT)	Корр. (-) с g на первом этапе и через 20 лет, ns с динамикой g на протяжении 20 лет	NA
D. Dickinson и соавт., 2020 [36]	540 БШ, США	Ш-ППР ОБ-ППР IQ-ППР СДВГ-ППР	Три кластера БШ: сохранные (высокие IQтек (WAIS) и IQпремб (NART); со снижением (высокий IQпремб и низкий IQтек), стабильно низкие (оба IQ низкие)	Ш-ППР выше в группе со снижением, чем у сохранных и стабильно низких	IQ-ППР и ОБ-ППР выше у сохранных
M.J. Engen и соавт., 2020 [19]	731 БП (71% БШ) Норвегия	Ш-ППР IQ-ППР	Тесты на скорость обработки информации, УФ, эпизодическую и рабочую вербальную память, g, IQпремб (NART)	ns у БШ; у БП корр. (-) с вербальной эпизодической памятью	ns
T.D. Habtewold и соавт., 2020 [32]	1136 БШ, GROUPE, шестилетний лонгитюд, Нидерланды	Ш-ППР	Тесты на скорость обработки информации, эпизодическую вербальную память, внимание, осведомленность, арифметические и пространственные способности; g	Номинальные корр. (-) с g и тестами, кроме эпизодической памяти и внимания; различия между группами с разным уровнем и динамикой g	NA
S.K. Kirchner и соавт., 2020 ^{c,d} [20]	127 БШ, ФРГ	Ш-ППР Ш _{SNAP25} - ППР Ш _{РМА} -ППР	Тесты на вербальную беглость, УФ, вербальную и зрительную эпизодическую и рабочую память	ns для Ш-ППР; корр. (+) Ш _{РМА} -ППР с УФ	NA
W.R. Reay и соавт., 2020 [35]	392 БШ, ASRB, Австралия	Ш-ППР Ш _{ретиноид} - ППР	Дефицитарная и сохранная группы БШ выделены на основе 9 показателей (WTAR, WASI и др.)	ns	NA
A.L. Richards и соавт., 2020 ^c [21]	3034 БШ, PGC2, Irish, EU-GEI, Cardiff-COGS	Ш-ППР ОБ-ППР IQ-ППР БР-ППР Д-ППР	g из разных тестов в разных выборках	ns	Корр. (-) с ОБ-ППР и IQ-ППР

Источник/ Author(s)	Выборка/ Size	ППР/PRS (polygenic risk scores)	Фенотип/Phenotype	Связь с Ш-ППР/ Correlations with SZ-PRS	Связь с IQ/ ОБ-ППР/ Correlations with IQ/ Education-PRS
S.E. Legge и соавт., 2021 [29]	697 БШ, Cardiff-COGS, Британия	Ш-ППР IQ-ППР БР-ППР Д-ППР СДВГ-ППР РАС-ППР	IQтек (MATRICS), IQпремб (NART)	Корр. (–) с IQтек; ns с IQпремб	Корр. (+) с IQтек и IQпремб; ns с IQтек при учете IQпремб
H.D.J. Creeth и соавт., 2022 [23]	648 БШ, Cardiff-COGS, Британия	Ш-ППР IQ-ППР	IQтек и отдельные домены (MATRICS), IQпремб (NART)	ns (при учете ультраредких мутаций и CNV)	Корр. (+) с обоими IQ; с IQтек при учете IQпремб
K. Ohi и соавт., 2021 [22]	130 БШ, SNARP, Япония	(Ш-БР)-ППР IQ _д - ППР IQ-ППР	IQтек (WAIS), IQпремб (NART), снижение IQ	Корр. (–) (Ш-БР)-ППР с IQпремб	ns с IQпремб; NA с IQтек
K. Ohi и соавт., 2023 [39]	173 БШ vs 196 ЗК, SNARP, Япония	Ш-ППР (Ш-БР)- ППР БР-ППР	Тесты BACS	Различия между ЗК с низкими Ш-ППР и БШ с высокими Ш-ППР больше, чем между ЗК и БШ с низкими Ш-ППР	NA
J. Song и соавт., 2022 [30]	3021 БШ мужчин, шведская когорта	Ш-ППР ОБ-ППР IQ-ППР БР-ППР	IQпремб (тесты для призывников в 18–19 лет)	ns	Корр. (+) с ОБ-ППР и IQ-ППР
A.G. Segura и соавт., 2023 [38]	232 больных с первым эпизодом (84% с неаффек- тивным), PEPs, Испания	Ш-ППР ОБ-ППР IQ-ППР БР-ППР Д-ППР	g и 4 домена из 5 тестов на вербальную и рабочую память, УФ, внимание	ns (сравнивали группу с верхними 25% Ш-ППР с остальными)	Корр. (+) ОБ-ППР и IQ-ППР с рабочей памятью в начале и с двухлетней динамикой
L. Sideli и соавт., 2023 [24]	488 больных с первым эпизодом, EU-GEI, Европа	Ш-ППР	IQтек (WAIS)	ns	NA
B. Wang и соавт., 2023 [31]	633 БП (77% БШ) PEIC, Европа- Австралия	Ш-ППР БР-ППР 378 частных Ш/ БР-ППР	Пространственное мышление и рабочая память, эпизодическая вербальная память	ns	NA

Примечание: ^{a, b, c, d} — исследование ранее рассматривалось в обзоре Mistry и соавт. (a), Schaurp и соавт. (b), Mallet и соавт. (c), Taylor и соавт. (d).

Сокращения: БШ — больные шизофренией/шизоаффективным расстройством; БП — больные психозами, включая аффективные; ЗК — здоровый контроль; Ш-ППР — полигенные показатели риска шизофрении, БР-ППР — биполярного расстройства, Д-ППР — депрессии, СДВГ-ППР — синдрома нарушений внимания с гиперактивностью, РАС-ППР — расстройств аутистического спектра, ОБ-ППР — уровня образования, Ш_{MIR137}-ППР — ППР из вариантов риска шизофрении, связанных с MIR-137; Ш_{микрогл}-ППР, Ш_{астрогл}-ППР, Ш_{нейрон}-ППР — из вариантов риска шизофрении в генах, экспрессирующихся в клетках микроглии, астроглии и в нейронах соответственно; Ш_{SNAP25}-ППР — из вариантов риска шизофрении из коннектома SNAP25; Ш_{рмА}-ППР — из вариантов риска шизофрении в генах, регулируемых форболмиристатацетатом; (Ш-БР)-ППР — Ш-ППР, из которых удалены локусы риска БР; IQтек — текущий интеллект; IQпремб — преморбидный интеллект; УФ — управляющие (регуляторные) функции; Корр — корреляция, знак отмечен в скобках; ns — нет значимых связей; NA — неприложимо.

Тесты: WAIS/WASI/WMS — батареи Векслера; WTAR — Wechsler Test of Adult Reading; WRAT — Wide Range Achievement Test; MWT-B — Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz test; MATRICS — Measurement and Treatment Research to Improve Cognition.

Проекты: GRAS — Göttingen Research Association for Schizophrenia; B-SNIP — Bipolar — Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes; CATIE — Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness; SCMHP — Suffolk County Mental Health Project; GROUP — Genetic Risk and Outcome of Psychosis; ASRB — Australian Schizophrenia Research Bank; PGC2 — EU-GEI — European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions; CardiffCOGS — Cardiff Cognition in Schizophrenia; SNARP — Schizophrenia Non-Affected Relative Project; PEPs — primer episodio psicótico; PEIC — Psychosis Endophenotypes International Consortium.

не замаскирована и не подавлена другими факторами болезненного процесса. Самые значительные исследования по объемам выборок проведены на материале британского биобанка (UK Biobank, всего 463 тыс. лиц от 40 до 69 лет с генетическими данными). Испытуемые

выполняли модифицированные когнитивные методики для компьютера. В частности, флюидный интеллект измеряли с помощью нескольких оригинальных заданий на вербальное мышление и операции с числами. На подвыборках Биобанка были получены устойчивые

данные об отрицательных корреляциях Ш-ППР и положительных корреляциях IQ-ППР с когнитивными тестами, с наибольшими эффектами для скорости обработки информации и флюидного интеллекта [26, 40–45]. В частности, А. Socrates и соавт. [43] сообщили об отрицательной корреляции Ш-ППР с этими когнитивными показателями у лиц европейского происхождения, не страдающих шизофренией ($n = 99\,466$ для флюидного интеллекта и $n = 307\,395$ для скорости обработки информации).

Негативные корреляции Ш-ППР с общим когнитивным функционированием и отдельными доменами были выявлены и в других когортах здоровых взрослых людей из разных стран [17, 19, 32, 46–51], хотя имеются и отрицательные результаты [24, 30, 31, 52] (табл. 2). При этом существует расхождение относительно того, какие именно когнитивные показатели связаны с Ш-ППР, и не все выявленные связи выдерживали поправку на множественность сравнений. Важно, в частности, отметить несовпадение данных о корреляциях Ш-ППР с общим когнитивным функционированием. Так, сообщается как о негативной связи Ш-ППР с интеллектом у здоровых [17, 19, 47, 49–51], так и об отсутствии значимых корреляций [22, 24, 30–32, 49]. Отсутствие значимых результатов в ряде случаев может объясняться недостаточной мощностью исследования. Так, например, для 850 здоровых лиц из проекта EU-GEI была найдена лишь слабая тенденция к негативной корреляции между Ш-ППР и интеллектом [24], в то время как для выборки в 1208 человек из этого же проекта она достигала номинальной статистической значимости [49].

В некоторых из описанных выше исследований участвовали здоровые взрослые родственники больных шизофренией. R. Safee и соавт. [17] у 243 родственников выявили отрицательные корреляции Ш-ППР с интеллектом только когда учли уровень образования и показатели WRAT. У больных в этом исследовании не было подобных корреляций, а у здорового контроля они были выражены сильнее и проявлялись даже без учета образования и WRAT. Van Os и соавт. [49] изучили две выборки сиблингов ($n = 649$ и $n = 1106$) и нашли значимые отрицательные корреляции Ш-ППР с интеллектом в большей выборке, что соответствовало результатам здоровых испытуемых из того же исследования. В проекте GROUP [32] сиблинги больных ($n = 1045$) были сходны с пробандами и контролем относительно корреляций между Ш-ППР и отдельными когнитивными показателями, однако в отличие от пробандов у них, как и в контроле, Ш-ППР не были связаны с общим когнитивным индексом или с принадлежностью к группе с определенным уровнем и динамикой когнитивного функционирования. Наконец, В. Wang и соавт. [31] не нашли корреляций Ш-ППР с когнитивными ни у больных, ни у здоровых, ни у родственников ($n = 854$).

Отдельно стоит отметить исследования, в которых связь Ш-ППР с когнитивными изучали на ранних

и поздних этапах жизни, используя выборки численностью в несколько тысяч человек из общей популяции. Так, L. Hubbard и соавт. [53] (те же данные представлены L. Riglin и соавт. [54]) у восьмилетних детей из английского проекта (Лонгитюдное исследование родителей и детей Avon; Avon Longitudinal Study of Parents and Children, ALSPAC) с использованием набора тестов на оценку разных когнитивных доменов, нарушенных при шизофрении, а также теста Векслера (WISC) нашли отрицательные корреляции Ш-ППР с невербальным интеллектом. Менее надежные данные были получены ими для общего интеллекта, и связей с отдельными когнитивными доменами установлено не было. В другой выборке из Великобритании [55] были найдены отрицательные корреляции Ш-ППР с вербальным мышлением в 11-летнем возрасте. У 16-летних подростков из английского исследования TEDS [56] флюидный и кристаллизованный интеллект, а также их общий фактор не коррелировали с Ш-ППР. В австралийском исследовании 16-летних подростков нашли отрицательные корреляции с невербальным, но не вербальным или общим интеллектом [57]. Было также опубликовано несколько исследований Филадельфийской выборки (проект PNC, США), состоящей из детей и подростков (8–21 год), заполнивших когнитивные тесты из батареи CNB и субтеста Чтение из теста WRAT, который, как уже упоминалось, в случае больных шизофренией рассматривается в качестве индикатора преморбидного интеллекта. В исследовании когнитивных доменов из батареи CNB были выявлены отрицательные корреляции Ш-ППР со скоростью вербального мышления (тест Аналогии) [58]. А. Córdova-Palomera и соавт. [59] сообщили о положительной, а не ожидаемой отрицательной связи Ш-ППР с WRAT, а R. Shafee и соавт. [17] — об ее отсутствии. Затем были опубликованы работы с отрицательными результатами в этой выборке для композитных когнитивных индексов (g). R. Kjelkenes и соавт. [60] не установили корреляций Ш-ППР с g, отражавшим преимущественно вербальное мышление (CNB) и чтение (WRAT). А. Alexander-Bloch и соавт. [61] не обнаружили связи Ш-ППР с точностью выполнения отдельных задач и с g, отражающим точность выполнения всех тестов CNB одновременно. Эти авторы при анализе корреляций учитывали также потенциальное влияние на когниции других генетических (CNV, ППР нарушений нейроразвития) и средовых факторов.

В пожилом возрасте обнаружены корреляции Ш-ППР с когнитивными функциями, но не с их снижением. Так, А.Р. Kępińska и соавт. [62] нашли у мужчин старше 50 лет корреляции Ш-ППР с вербальной беглостью и вербальной памятью, но не с динамикой этих функций на протяжении 10 последующих лет. В 10-летнем исследовании пожилых людей из проекта HRS Ш-ППР коррелировали с нарушением когнитивных функций, преимущественно внимания и ориентировки, но ухудшение когниции с возрастом было связано не с Ш-ППР, а с БР-ППР [63]. Наконец, S.J. Ritchie и соавт.

Таблица 2. Связь когнитивных показателей с ППР шизофрении в общей популяции
Table 2 Relations of cognitive variables with schizophrenia polygenic risk scores (SZ-PRS) in the general population

Источник/ Author(s)	Выборка/Size	ППР/PRS (polygenic risk scores)	Фенотип/Phenotype	Связь с Ш-ППР/Correlations with SZ-PRS
A. Hatzimanolis и соавт., 2015 ^{a,b,c} [46]	1079 молодых мужчин, ASPIS, Греция	Ш-ППР IQ- ППР	Тесты на внимание, вербальную и зрительную рабочую память, невербальный IQ (матрицы Равена)	Номинальные корр. (–) с вниманием и зрительной рабочей памятью
C.E. Benca и соавт., 2016 ^{b,c} [47]	387 взрослых, близнецовые проекты Колорадо, США	Ш-ППР 4 ППР болезней	IQ (тесты Векслера), три компонента УФ из 9 тестов и общий УФ-фактор	Корр. (–) с IQ; ns с УФ
L. Germine и соавт., 2016 ^{b,c} [58]	4303 лиц 8–21 года, PNC, США	Ш-ППР	26 показателей скорости и точности выполнения 14 тестов CNB на мышление, память, УФ, психомоторные функции, социальные когниции	Корр. (–) со скоростью вербального мышления (Аналогии)
A. Córdova-Palomera и соавт., 2018 ^{b,c} [59]	4183 лиц 8–22 лет, PNC, США	Ш-ППР	IQ (WRAT)	Корр. (+) с WRAT
R. Shafee и соавт., 2018 ^{cd} [17]	180 взрослых, B-SNIP, США; 4511 лиц 8–21 года, PNC, США	Ш-ППР ОБ- ППР	B-SNIP: IQ (BACS), IQ (WRAT) PNC: IQ (WRAT)	Корр. (–) с BACS; ns с WRAT
A. Alexander-Bloch и соавт., 2022 [61]	4482 лиц 8–21 года, PNC, США	Ш-ППР IQ-ППР 4 ППР болезней	CNB: 14 тестов, домены и g	ns при контроле CNV и средовых факторов
R. Kjelkenes и соавт., 2023 [60]	3175 лиц 8–21 года, PNC, США	Ш-ППР три ППР болезней	g из CNB и WRAT	ns
L. Hubbard и соавт., 2016 ^{a,b,c} [53]	5109–5556 детей 8 лет, ALSPAC, Британия	Ш-ППР ППР когнитивных доменов	Скорость обработки информации, рабочая и эпизодическая вербальная память, внимание, пространственные способности, IQ (WISC, TEACH, Nonword Repetition Test).	Корр. (–) с невербальным IQ
E. Krapohl и соавт., 2016 ^{b,c} [56]	3152 лица 16 лет, TEDS, Британия	Ш-ППР 12 ППР черт	Матрицы Равена, Mill Hill Словарь, g из этих тестов	ns
D.T. Liebers и соавт., 2016 ^{b,c} [63]	8616 лиц от 50 лет, HRS, США	Ш-ППР 3 ППР болезней.	g из тестов на эпизодическую вербальную память, внимание/ориентацию	Корр. (–) с g, вниманием и памятью
A.P. Miller и соавт., 2018 [48]	429 взрослых, США	Ш-ППР	Факторы УФ — общий, обновления и переключения — из 9 тестов	Корр. (–) с переключением
M.J. Engen и соавт., 2020 [19]	851 взрослых, Норвегия	Ш-ППР IQ- ППР	Тесты на скорость обработки информации, УФ, эпизодическую и рабочую вербальную память, g; NART	Корр. (–) с рабочей памятью; номинально значимые корр (–) с g и NART
T.D. Habtewold и соавт., 2020 [32]	583 взрослых, GROUP, Голландия	Ш-ППР	Тесты на внимание, скорость обработки информации, эпизодическую вербальную память, осведомленность, арифметический тест, пространственные способности, g; шестилетний лонгитюд	Номинальные корр. (–) со скоростью обработки информации, памятью и арифметическим тестом; ns с принадлежностью к группе с определенным уровнем и динамикой g
A.P. Kerpińska и соавт., 2020 [62]	6817 лиц старше 50 лет, ELSA, Британия	Ш-ППР	Эпизодическая вербальная память и вербальная беглость; 10-летний лонгитюд	Корр. (–) с вербальной памятью и беглостью, ns с их снижением у мужчин
S.J. Ritchie и соавт., 2020 [55]	1091 лиц 70 лет, LBC1936, Британия	Ш-ППР ОБ- ППР 12 ППР черт	g из 13 тестов на пространственные способности, кристаллизованный IQ, вербальную память и скорость обработки информации, 9-летний лонгитюд; в 11 лет — тест на вербальное мышление (Moray House Test No. 12)	Корр. (–) с IQ в 11 лет и с g в 70 лет; ns для изменений от 11 до 70 лет и номинально значимые для снижения после 70 лет
J. Van Os и соавт., 2020 ^b [49]	336 взрослых из GROUP; 1208 — из EU- GEI, Европа	Ш-ППР	IQ (WAIS)	Номинальные корр. (–) в EU-GEI; ns в GROUP
E. Corley и соавт., 2021 [26]	330 взрослых, Ирландия; 134 827 лиц из UK Biobank	Ш _{микрогл} -ППР, Ш _{астрогл} -ППР, Ш _{нейрон} -ППР	Ирландия: IQ (WAIS и WRAT), вербальная и пространственная рабочая и эпизодическая память; тесты UK Biobank	ns в выборке Ирландии; корр. (–) всех ППР с g, флюидным IQ и скоростью обработки информации в UK Biobank

Источник/ Author(s)	Выборка/Size	ППР/PRS (polygenic risk scores)	Фенотип/Phenotype	Связь с Ш-ППР/Correlations with SZ-PRS
E. Koch и соавт., 2021 [50]	1459 лиц 25–100 лет, Betula Prospective Cohort Study, Швеция	Ш-ППР IQ- ППР	g, эпизодическая память, вербальная беглость, пространственные способности	Корр. (–) с g, вербальной памятью и беглостью у мужчин; ns для 25-летней динамики
K. Ohi и соавт., 2021 [22]	146 взрослых, SNARP, Япония	(Ш-БАР)-ППР IQ _a -ППР IQ-ППР	IQ (NART), IQ (WAIS)	Корр. (–) с NART; ns с WAIS
A. Socrates и соавт., 2021 [43]	307 395 взрослых, UK Biobank, Британия	Ш-ППР	Тесты UK Biobank	Корр. (–) со скоростью обработки информации и флюидным IQ
B.L. Mitchell и соавт., 2022 [57]	2335 лиц 16 лет, BLTS, Австралия	Ш-ППР IQ-ППР ОБ-ППР 6 ППР болезней	Общий, вербальный, невербальный IQ (MAB)	Корр. (–) с невербальным IQ
J. Song и соавт., 2022 [30]	3052 мужчины, Шведский регистр	Ш-ППР IQ- ППР ОБ-ППР	IQ (тесты для призывников в 18–19 лет)	ns
M. Oraki Kohshour и соавт., 2023 [52]	466 взрослых, PsyStudy, ФРГ– Австрия	Ш-ППР из генов митохондрий	Кристаллизованный IQ (Словарь, MWT-B), УФ, вербальная рабочая память, скорость обработки информации	ns
L. Sideli и соавт., 2023 [24]	850 взрослых, EU-GEI, Европа	Ш-ППР	IQ (WAIS)	ns
J. Tiego и соавт., 2023 [51]	446 взрослых, Австралия	Ш-ППР	кристаллизованный и флюидный IQ (WASI)	Корр. (–) с обоими IQ
B. Wang и соавт., 2023 [31]	2008 взрослых, PEIC, Европа и Австралия	Ш-ППР БР- ППР 378 частных Ш/ БР-ППР	пространственное мышление и рабочая память, эпизодическая вербальная память	ns

Примечание: ^{a, b, c, d} — исследование ранее рассматривалось в обзоре Mistry и соавт. (a), Schaupp и соавт. (b), Mallet и соавт. (c), Taylor и соавт. (d).
Сокращения/Abbreviations:
БШ — больные шизофренией и шизоаффективным расстройством/schizophrenia and schizoaffective patients; БП — больные психозами, включая аффективные/patients with psychoses including affective; Ш-ППР — полигенные показатели риска шизофрении/sch-PRS; БАР-ППР — биполярного расстройства/BD-PRS; ОБ-ППР — уровень образования/level of education-PRS, Ш_{микрогл}-ППР/sch — microglia-PRS, Ш_{астрогл}-ППР/sch — astroglia-PRS, Ш_{нейрон}-ППР/sch neuron — PRS (ППР из вариантов риска шизофрении, в генах, экспрессирующихся в клетках микроглии, астроглии и в нейронах, соответственно); (Ш-БР)-ППР — Ш-ППР, из которых удалены локусы риска БР/PRS of variant of schizophrenia in genes expressed in cells of microglia, astroglia and in neurons from which risk loci of BD are deleted; УФ — управляющие (регуляторные) функции/control (regulatory) functions.
Корр./Corr. — корреляции, знак отмечен в скобках/in parentheses; ns — нет значимых связей/no significant relations; NA — неприложимо/not applicable.
Тесты/Tests: WAIS/WASI/WMS — батареи Векслера, CNB — Penn computerized neurocognitive battery; WRAT — Wide Range Achievement Test; BACS — Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia; TEACH — Test of Everyday Attention for Children; NART — National Adult Reading Test; MAB-Multiple Aptitude Battery; MWT-B — Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenz test.
Проекты/Projects: ASPIS — Athens First-Episode Psychosis Research Study; PNC — Philadelphia Neurodevelopmental Cohort; B-SNIP — Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes; ALSPAC — Avon Longitudinal Study of Parents and Children; TEDS — Twins Early Development Study; HRS — Health and Retirement Study; GROUP — Genetic Risk and Outcome of Psychosis; ELSA — English Longitudinal Study of Ageing; LBC1936 — Lothian Birth Cohort 1936; EU-GEI — European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions; SNARP — Schizophrenia Non-Affected Relative Project; BLTS — Brisbane Longitudinal Twin study; PEIC — Psychosis Endophenotypes International Consortium.

[55] выявили негативные корреляции Ш-ППР с интеллектом у 70-летних людей, но не нашли доказательств влияния Ш-ППР на динамику когний от 11 до 70 и от 70 до 79 лет, хотя в последнем случае наблюдалась слабая связь между повышением Ш-ППР и степенью когнитивного снижения.

Таким образом, в большинстве работ у здоровых лиц зрелого возраста выявлены отрицательные корреляции Ш-ППР с когнитивными функциями, в то время как в отношении детей и подростков данные противоречивы. Следует также отметить, хотя это не было предметом настоящего обзора, что в общей популяции, как и у больных шизофренией, с когнитивными способностями коррелировали ППР интеллекта.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние пять лет проведен ряд исследований с высокой мощностью и с использованием для расчета ППР данных многотысячных GWAS для шизофрении и когний. Тем не менее результаты в целом сходны с теми, что были получены на первых этапах использования Ш-ППР, и указывают, что при шизофрении корреляционная (линейная) связь Ш-ППР с текущим когнитивным дефицитом и с преморбидными когнитивными способностями практически отсутствует, в то время как у здоровых связь имеет место. Особый интерес представляет группа здоровых родственников больных шизофренией. Она характеризуется более высокими

Ш-ППР, чем лица из общей популяции [32, 49], и нередко мягкими когнитивными нарушениями, сходными с таковыми у пробандов [2, 31, 32], при этом в ней отсутствует влияние факторов, сопряженных с течением болезненного процесса. В связи с этим можно было бы ожидать, что у родственников связь Ш-ППР с когнитивными будет наиболее отчетливой, т.е. больше, чем у пробандов или в норме. Однако, хотя данные пока можно считать предварительными, такого паттерна не наблюдается, и в целом результаты для родственников более сходны с таковыми для здорового контроля, чем для пациентов.

Фенотипические корреляции Ш-ППР с когнитивными функциями у здоровых являются ожидаемыми ввиду наличия генетических корреляций (rg) между риском шизофрении и когнитивными способностями: rg составляют около 0,2; в основном включают варианты, которые связаны с риском шизофрении и когнитивными способностями в противоположном направлении (т.е. аллели, увеличивающие риск шизофрении, связаны со снижением когнитивных способностей) и, по-видимому, преимущественно затрагивают гены, вовлеченные в раннее нейроразвитие [13, 14, 64, 65].

Различия в данных для шизофрении и общей популяции важно учитывать при интерпретации положительных результатов для выборок, объединяющих больных и здоровых [25, 66–68], так как связь может отражать закономерности только для непораженных индивидов. Следует с осторожностью относиться к данным выборок, в которых объединены больные с расстройствами шизофренического и аффективного спектра [69], поскольку в нескольких работах показано, что корреляции Ш-ППР в общей психотической группе и в подгруппе больных шизофренией различаются [19, 25–26].

Интерес представляют положительные, т.е. указывающие на роль Ш-ППР в вариативности когнитивного дефицита, данные исследований, в которых использовали категориальный подход. Они позволяют предположить, что Ш-ППР все же вносят некоторый вклад в формирование когнитивных нарушений, наряду с другими генетическими факторами. К последним, в частности, могут быть отнесены разные генетические предпосылки когнитивных способностей, возможно, обеспечивающие устойчивость организма к действию патогенетических механизмов шизофрении, а также генетические варианты, нарушающие нейроразвитие. Однако соответствующих данных о группах больных с разной генетической природой когнитивного дефицита пока недостаточно, и выявленные закономерности могут быть опровергнуты в дальнейших исследованиях. В этой связи следует упомянуть недавнюю публикацию L. Ferraro и соавт. [70]. В работе участвовали 802 пациента с первым эпизодом из многоцентрового европейского проекта EU-GEI. Для кластеризации пациентов, помимо текущего интеллекта, были использованы данные о школьной успеваемости (преморбидном академическом функционировании)

и преморбидной социальной адаптации. Полученные четыре кластера напоминали когнитивно сохраненных пациентов, стабильно низких (две группы — с существенными и чуть менее выраженными нарушениями когний) и пациентов со снижением после начала заболевания, выявленных D. Dickinson и соавт. [36]. Однако эти кластеры значимо не различались между собой ни по Ш-ППР, ни по IQ-ППР, хотя относительно нормы все они показали более высокие Ш-ППР, а стабильно низкие пациенты с выраженным дефицитом еще и снижение IQ-ППР.

В целом полученные к настоящему времени данные позволяют предположить, что высокая генетическая отягощенность по шизофрении, видимо, вносит вклад в формирование когнитивного дефицита у больных, однако он значительно меньше вклада других факторов. Так, уровень когнитивного функционирования после начала болезни продолжает зависеть от генетических предпосылок общих когнитивных способностей. Среди других факторов, определяющих наличие когнитивного дефицита при шизофрении, необходимо отметить влияние на когниции больных редких/ультраредких мутаций и CNV, особенно тех, которые связаны с риском заболевания [23, 71–73]. Известно, что ультраредкие мутации играют важную роль в наличии у больных шизофренией коморбидной интеллектуальной недостаточности, но могут вносить некоторый вклад и в умеренно выраженный когнитивный дефицит [71]. Однако H.D.J. Creeth и соавт. [23] показали, что при совместном анализе все генетические факторы, включая Ш-ППР и IQ-ППР, ультраредкие мутации и CNV, объясняют около 10% вариативности показателя преморбидного интеллекта больных и около 2% текущего когнитивного дефицита при учете преморбидного IQ (6% — без учета). При этом наибольший вклад наблюдается со стороны IQ-ППР (преморбидный интеллект — 9%, текущий интеллект — 1%), для остальных генетических факторов он составляет менее 1%, причем вклад Ш-ППР не является статистически значимым. Таким образом, основная часть дисперсии когнитивного дефицита при шизофрении, за исключением группы с интеллектуальной недостаточностью, по-видимому, связана с негенетическими причинами. Хотя имеются данные и гипотезы о вкладе преморбидных средовых вредностей в когнитивные нарушения пациентов [1], можно предположить, что наиболее важную роль играют факторы болезненного процесса. Связаны они непосредственно с патофизиологией заболевания или с влиянием сопутствующих воздействий — лечения, госпитализации, незанятости на конкурентном рынке труда и др., — или выступают в виде когнитивных резервов еще предстоит установить. Такой анализ будет иметь важнейшее значение для перехода к научно-информированному поиску и созданию средств коррекции когнитивных нарушений при шизофрении, установлению баланса между медикаментозными и психокоррекционными методами воздействия.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. McCutcheon RA, Keefe RSE, McGuire PK. Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment. *Mol Psychiatry*. 2023;28(5):1902–1918. doi: 10.1038/s41380-023-01949-9
2. Blokland GAM, Meshulam-Gately RI, Touloupoulou T, Del Re EC, Lam M, DeLisi LE, Donohoe G, Walters JTR; GENUS Consortium; Seidman LJ, Petryshen TL. Heritability of Neuropsychological Measures in Schizophrenia and Nonpsychiatric Populations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2017;43(4):788–800. doi: 10.1093/schbul/sbw146
3. International Schizophrenia Consortium; Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, Sullivan PF, Sklar P. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*. 2009;460(7256):748–752. doi: 10.1038/nature08185
4. Mistry S, Harrison JR, Smith DJ, Escott-Price V, Zammit S. The use of polygenic risk scores to identify phenotypes associated with genetic risk of schizophrenia: Systematic review. *Schizophr Res*. 2018;197:2–8. doi: 10.1016/j.schres.2017.10.037
5. Schaupp SK, Schulze TG, Budde M. Let's Talk about the Association between Schizophrenia Polygenic Risk Scores and Cognition in Patients and the General Population: A Review. *J Psychiatry Brain Sci*. 2018;3(6):12. doi: 10.20900/jpbs.20180012
6. Mallet J, Le Strat Y, Dubertret C, Gorwood P. Polygenic Risk Scores Shed Light on the Relationship between Schizophrenia and Cognitive Functioning: Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020;9(2):341. doi: 10.3390/jcm9020341
7. Taylor J, de Vries YA, van Loo HM, Kendler KS. Clinical characteristics indexing genetic differences in schizophrenia: a systematic review. *Mol Psychiatry*. 2023;28(2):883–890. doi: 10.1038/s41380-022-01850-x
8. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014;511(7510):421–427. doi: 10.1038/nature13595
9. Benyamin B, Pourcain B, Davis OS, Davies G, Hansell NK, Brion MJ, Kirkpatrick RM, Cents RA, Franić S, Miller MB, Haworth CM, Meaburn E, Price TS, Evans DM, Timpson N, Kemp J, Ring S, McArdle W, Medland SE, Yang J, Harris SE, Liewald DC, Scheet P, Xiao X, Hudziak JJ, de Geus EJ; Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2); Jaddoe VW, Starr JM, Verhulst FC, Pennell C, Tiemeier H, Iacono WG, Palmer LJ, Montgomery GW, Martin NG, Boomsma DI, Posthuma D, McGue M, Wright MJ, Davey Smith G, Deary IJ, Plomin R, Visscher PM. Childhood intelligence is heritable, highly polygenic and associated with FBNP1L. *Mol Psychiatry*. 2014;19(2):253–258. doi: 10.1038/mp.2012.184
10. Trampush JW, Yang ML, Yu J, Knowles E, Davies G, Liewald DC, Starr JM, Djurovic S, Melle I, Sundet K, Christoforou A, Reinvang I, DeRosse P, Lundervold AJ, Steen VM, Espeseth T, Rääkkönen K, Widen E, Palotie A, Eriksson JG, Giegling I, Konte B, Roussos P, Giakoumaki S, Burdick KE, Payton A, Ollier W, Horan M, Chiba-Falek O, Attix DK, Need AC, Cirulli ET, Voineskos AN, Stefanis NC, Avramopoulos D, Hatzimanolis A, Arking DE, Smyrnis N, Bilder RM, Freimer NA, Cannon TD, London E, Poldrack RA, Sabb FW, Congdon E, Conley ED, Scult MA, Dickinson D, Straub RE, Donohoe G, Morris D, Corvin A, Gill M, Hariri AR, Weinberger DR, Pendleton N, Bitsios P, Rujescu D, Lahti J, Le Hellard S, Keller MC, Andreassen OA, Deary IJ, Glahn DC, Malhotra AK, Lencz T. GWAS meta-analysis reveals novel loci and genetic correlates for general cognitive function: a report from the COGENT consortium. *Mol Psychiatry*. 2017;22(3):336–345. doi: 10.1038/mp.2016.244
11. Sniekers S, Stringer S, Watanabe K, Jansen PR, Coleman JRI, Krapohl E, Taskesen E, Hammerschlag AR, Okbay A, Zabaneh D, Amin N, Breen G, Cesarini D, Chabris CF, Iacono WG, Ikram MA, Johannesson M, Koellinger P, Lee JJ, Magnusson PKE, McGue M, Miller MB, Ollier WER, Payton A, Pendleton N, Plomin R, Rietveld CA, Tiemeier H, van Duijn CM, Posthuma D. Genome-wide association meta-analysis of 78,308 individuals identifies new loci and genes influencing human intelligence. *Nat Genet*. 2017;49(7):1107–1112. doi: 10.1038/ng.3869
12. Lee JJ, Wedow R, Okbay A, Kong E, Maghziyan O, Zacher M, Nguyen-Viet TA, Bowers P, Sidorenko J, Karlsson Linnér R, Fontana MA, Kundu T, Lee C, Li H, Li R, Royer R, Timshel PN, Walters RK, Willoughby EA, Yengo L; 23andMe Research Team; COGENT (Cognitive Genomics Consortium); Social Science Genetic Association Consortium; Alver M, Bao Y, Clark DW, Day FR, Furlotte NA, Joshi PK, Kemper KE, Kleinman A, Langenberg C, Mägi R, Trampush JW, Verma SS, Wu Y, Lam M, Zhao JH, Zheng Z, Boardman JD, Campbell H, Freese J, Harris KM, Hayward C, Herd P, Kumari M, Lencz T, Luan J, Malhotra AK, Metspalu A, Milani L, Ong KK, Perry JRB, Porteous DJ, Ritchie MD, Smart MC, Smith BH, Tung JY, Wareham NJ, Wilson JF, Beauchamp JP, Conley DC, Esko T, Lehrer SF, Magnusson PKE, Oskarsson S, Pers TH, Robinson MR, Thom K, Watson C, Chabris CF, Meyer MN, Laibson DI, Yang J, Johannesson M, Koellinger PD, Turley P, Visscher PM, Benjamin DJ, Cesarini D. Gene discovery and polygenic prediction from a genome-wide association study of educational attainment in 1.1 million individuals. *Nat Genet*. 2018;50(8):1112–1121. doi: 10.1038/s41588-018-0147-3
13. Davies G, Lam M, Harris SE, Trampush JW, Luciano M, Hill WD, Hagenaars SP, Ritchie SJ, Marioni RE, Fawns-Ritchie C, Liewald DCM, Okely JA, Ahola-Olli AV, Barnes CLK, Bertram L, Bis JC, Burdick KE, Christoforou A, DeRosse P, Djurovic S, Espeseth T,

- Giakoumaki S, Giddaluru S, Gustavson DE, Hayward C, Hofer E, Ikram MA, Karlsson R, Knowles E, Lahti J, Leber M, Li S, Mather KA, Melle I, Morris D, Oldmeadow C, Palviainen T, Payton A, Pazoki R, Petrovic K, Reynolds CA, Sargurupremraj M, Scholz M, Smith JA, Smith AV, Terzikhan N, Thalamuthu A, Trompet S, van der Lee SJ, Ware EB, Windham BG, Wright MJ, Yang J, Yu J, Ames D, Amin N, Amouyel P, Andreassen OA, Armstrong NJ, Assareh AA, Attia JR, Attix D, Avramopoulos D, Bennett DA, Böhmer AC, Boyle PA, Brodaty H, Campbell H, Cannon TD, Cirulli ET, Congdon E, Conley ED, Corley J, Cox SR, Dale AM, Dehghan A, Dick D, Dickinson D, Eriksson JG, Evangelou E, Faul JD, Ford I, Freimer NA, Gao H, Giegling I, Gillespie NA, Gordon SD, Gottesman RF, Griswold ME, Gudnason V, Harris TB, Hartmann AM, Hatzimanolis A, Heiss G, Holliday EG, Joshi PK, Kähönen M, Kardina SLR, Karlsson I, Kleindam L, Knopman DS, Kochan NA, Konte B, Kwok JB, Le Hellard S, Lee T, Lehtimäki T, Li SC, Lill CM, Liu T, Koini M, London E, Longstreth WT Jr, Lopez OL, Loukola A, Luck T, Lundervold AJ, Lundquist A, Lyytikäinen LP, Martin NG, Montgomery GW, Murray AD, Need AC, Noordam R, Nyberg L, Ollier W, Papenberg G, Pattie A, Polasek O, Poldrack RA, Psaty BM, Reppermund S, Riedel-Heller SG, Rose RJ, Rotter JI, Roussos P, Rovio SP, Saba Y, Sabb FW, Sachdev PS, Satizabal CL, Schmid M, Scott RJ, Scult MA, Simino J, Slagboom PE, Smyrnis N, Soumaré A, Stefanis NC, Stott DJ, Straub RE, Sundet K, Taylor AM, Taylor KD, Tzoulaki I, Tzourio C, Uitterlinden A, Vitar V, Voineskos AN, Kaprio J, Wagner M, Wagner H, Weinhold L, Wen KH, Widen E, Yang Q, Zhao W, Adams HHH, Arking DE, Bilder RM, Bitsios P, Boerwinkle E, Chiba-Falek O, Corvin A, De Jager PL, Dobbins S, Donohoe G, Elliott P, Fitzpatrick AL, Gill M, Glahn DC, Hägg S, Hansell NK, Hariri AR, Ikram MK, Jukema JW, Vuoksimaa E, Keller MC, Kremen WS, Launer L, Lindenberg U, Palotie A, Pedersen NL, Pendleton N, Porteous DJ, Räikkönen K, Raitakari OT, Ramirez A, Reinvang I, Rudan I, Dan Rujescu, Schmidt R, Schmidt H, Schofield PW, Schofield PR, Starr JM, Steen VM, Trollor JN, Turner ST, Van Duijn CM, Villringer A, Weinberger DR, Weir DR, Wilson JF, Malhotra A, McIntosh AM, Gale CR, Seshadri S, Mosley TH Jr, Bressler J, Lencz T, Deary IJ. Study of 300,486 individuals identifies 148 independent genetic loci influencing general cognitive function. *Nat Commun*. 2018;9(1):2098. doi: 10.1038/s41467-018-04362-x
14. Savage JE, Jansen PR, Stringer S, Watanabe K, Bryois J, de Leeuw CA, Nagel M, Awasthi S, Barr PB, Coleman JRI, Grasby KL, Hammerschlag AR, Kaminski JA, Karlsson R, Krapohl E, Lam M, Nygaard M, Reynolds CA, Trampush JW, Young H, Zabaneh D, Hägg S, Hansell NK, Karlsson IK, Linnarsson S, Montgomery GW, Muñoz-Manchado AB, Quinlan EB, Schumann G, Skene NG, Webb BT, White T, Arking DE, Avramopoulos D, Bilder RM, Bitsios P, Burdick KE, Cannon TD, Chiba-Falek O, Christoforou A, Cirulli ET, Congdon E, Corvin A, Davies G, Deary IJ, DeRosier P, Dickinson D, Djurovic S, Donohoe G, Conley ED, Eriksson JG, Espeseth T, Freimer NA, Giakoumaki S, Giegling I, Gill M, Glahn DC, Hariri AR, Hatzimanolis A, Keller MC, Knowles E, Koltai D, Konte B, Lahti J, Le Hellard S, Lencz T, Liewald DC, London E, Lundervold AJ, Malhotra AK, Melle I, Morris D, Need AC, Ollier W, Palotie A, Payton A, Pendleton N, Poldrack RA, Räikkönen K, Reinvang I, Roussos P, Rujescu D, Sabb FW, Scult MA, Smeland OB, Smyrnis N, Starr JM, Steen VM, Stefanis NC, Straub RE, Sundet K, Tiemeier H, Voineskos AN, Weinberger DR, Widen E, Yu J, Abecasis G, Andreassen OA, Breen G, Christiansen L, Debrabant B, Dick DM, Heinz A, Hjerling-Leffler J, Ikram MA, Kendler KS, Martin NG, Medland SE, Pedersen NL, Plomin R, Polderman TJC, Ripke S, van der Sluis S, Sullivan PF, Vrieze SI, Wright MJ, Posthuma D. Genome-wide association meta-analysis in 269,867 individuals identifies new genetic and functional links to intelligence. *Nat Genet*. 2018;50(7):912–919. doi: 10.1038/s41588-018-0152-6
 15. Okbay A, Beauchamp JP, Fontana MA, Lee JJ, Pers TH, Rietveld CA, Turley P, Chen GB, Emilsson V, Meddens SF, Oskarsson S, Pickrell JK, Thom K, Timshel P, de Vlaming R, Abdellaoui A, Ahluwalia TS, Bacelis J, Baumbach C, Björnsdóttir G, Brandsma JH, Pina Concas M, Derringer J, Furlotte NA, Galesloot TE, Girotto G, Gupta R, Hall LM, Harris SE, Hofer E, Horikoshi M, Huffman JE, Kaasik K, Kalafati IP, Karlsson R, Kong A, Lahti J, van der Lee SJ, deLeeuw C, Lind PA, Lindgren KO, Liu T, Mangino M, Marten J, Mihailov E, Miller MB, van der Most PJ, Oldmeadow C, Payton A, Pervjakova N, Peyrot WJ, Qian Y, Raitakari O, Rueedi R, Salvi E, Schmidt B, Schraut KE, Shi J, Smith AV, Poot RA, St Pourcain B, Teumer A, Thorleifsson G, Verweij N, Vuckovic D, Wellmann J, Westra HJ, Yang J, Zhao W, Zhu Z, Alizadeh BZ, Amin N, Bakshi A, Baummeister SE, Biino G, Bønnelykke K, Boyle PA, Campbell H, Cappuccio FP, Davies G, De Neve JE, Deloukas P, Demuth I, Ding J, Eibich P, Eisele L, Eklund N, Evans DM, Faul JD, Feitosa MF, Forstner AJ, Gandin I, Gunnarsson B, Halldórsson BV, Harris TB, Heath AC, Hocking LJ, Holliday EG, Homuth G, Horan MA, Hottinger JJ, de Jager PL, Joshi PK, Jugessur A, Kaakinen MA, Kähönen M, Kanoni S, Keltigangas-Järvinen L, Kiemeny LA, Kolcic I, Koskinen S, Kraja AT, Kroh M, Kutalik Z, Latvala A, Launer LJ, Lebreton MP, Levinson DF, Lichtenstein P, Lichtner P, Liewald DC; LifeLines Cohort Study; Loukola A, Madden PA, Mägi R, Mäki-Opas T, Marioni RE, Marques-Vidal P, Meddens GA, McMahon G, Meisinger C, Meitinger T, Milaneschi Y, Milani L, Montgomery GW, Myhre R, Nelson CP, Nyholt DR, Ollier WE, Palotie A, Paternoster L, Pedersen NL, Petrovic KE, Porteous DJ, Räikkönen K, Ring SM, Robino A, Rostapshova O, Rudan I, Rustichini A, Salomaa V, Sanders AR, Sarin AP, Schmidt H, Scott RJ, Smith BH, Smith JA, Staessen JA, Steinhaugen-Thiessen E, Strauch K, Terracciano A, Tobin MD,

- Uliivi S, Vaccargiu S, Quaye L, van Rooij FJ, Venturini C, Vinkhuyzen AA, Völker U, Völzke H, Vonk JM, Vozzi D, Waage J, Ware EB, Willemsen G, Attia JR, Bennett DA, Berger K, Bertram L, Bisgaard H, Boomsma DI, Borecki IB, Bültmann U, Chabris CF, Cucca F, Cusi D, Deary IJ, Dedoussis GV, van Duijn CM, Eriksson JG, Franke B, Franke L, Gasparini P, Gejman PV, Gieger C, Grabe HJ, Gratten J, Groenen PJ, Gudnason V, van der Harst P, Hayward C, Hinds DA, Hoffmann W, Hyppönen E, Iacono WG, Jacobsson B, Järvelin MR, Jöckel KH, Kaprio J, Kardia SL, Lehtimäki T, Lehrer SF, Magnusson PK, Martin NG, McGue M, Metspalu A, Pendleton N, Penninx BW, Perola M, Pirastu N, Pirastu M, Polasek O, Posthuma D, Power C, Province MA, Samani NJ, Schlessinger D, Schmidt R, Sørensen TI, Spector TD, Stefansson K, Thorsteinsdottir U, Thurik AR, Timpson NJ, Tiemeier H, Tung JY, Uitterlinden AG, Vitart V, Vollenweider P, Weir DR, Wilson JF, Wright AF, Conley DC, Krueger RF, Davey Smith G, Hofman A, Laibson DI, Medland SE, Meyer MN, Yang J, Johannesson M, Visscher PM, Esko T, Koellinger PD, Cesarini D, Benjamin DJ. Genome-wide association study identifies 74 loci associated with educational attainment. *Nature*. 2016;533(7604):539–542. doi: 10.1038/nature17671
16. Stepniak B, Papiol S, Hammer C, Ramin A, Everts S, Hennig L, Begemann M, Ehrenreich H. Accumulated environmental risk determining age at schizophrenia onset: a deep phenotyping-based study. *Lancet Psychiatry*. 2014;1(6):444–453. doi: 10.1016/S2215-0366(14)70379-7
 17. Shafee R, Nanda P, Padmanabhan JL, Tandon N, Alliey-Rodriguez N, Kalapurakel S, Weiner DJ, Gur RE, Keefe RSE, Hill SK, Bishop JR, Clementz BA, Tamminga CA, Gershon ES, Pearlson GD, Keshavan MS, Sweeney JA, McCarroll SA, Robinson EB. Polygenic risk for schizophrenia and measured domains of cognition in individuals with psychosis and controls. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1):78. doi: 10.1038/s41398-018-0124-8
 18. Xavier RM, Dungan JR, Keefe RSE, Vorderstrasse A. Polygenic signal for symptom dimensions and cognitive performance in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res Cogn*. 2018;12:11–19. doi: 10.1016/j.scog.2018.01.001
 19. Engen MJ, Lyngstad SH, Ueland T, Simonsen CE, Vaskinn A, Smeland O, Bettella F, Lagerberg TV, Djurovic S, Andreassen OA, Melle I. Polygenic scores for schizophrenia and general cognitive ability: associations with six cognitive domains, premorbid intelligence, and cognitive composite score in individuals with a psychotic disorder and in healthy controls. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):416. doi: 10.1038/s41398-020-01094-9
 20. Kirchner SK, Ozkan S, Musil R, Spellmann I, Kannayian N, Falkai P, Rossner M, Papiol S. Polygenic analysis suggests the involvement of calcium signaling in executive function in schizophrenia patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2020;270(4):425–431. doi: 10.1007/s00406-018-0961-8
 21. Richards AL, Pardiñas AF, Frizzati A, Tansey KE, Lynham AJ, Holmans P, Legge SE, Savage JE, Agartz I, Andreassen OA, Blokland GAM, Corvin A, Cosgrove D, Degenhardt F, Djurovic S, Espeseth T, Ferraro L, Gayer-Anderson C, Giegling I, van Haren NE, Hartmann AM, Hubert JJ, Jönsson EG, Konte B, Lennertz L, Olde Loohuis LM, Melle I, Morgan C, Morris DW, Murray RM, Nyman H, Ophoff RA; GROUP Investigators; van Os J; EUGEI WP2 Group; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Petryshen TL, Quattrone D, Rietschel M, Rujescu D, Rutten BPF, Streit F, Strohmaier J, Sullivan PF, Sundet K, Wagner M, Escott-Price V, Owen MJ, Donohoe G, O'Donovan MC, Walters JTR. The Relationship Between Polygenic Risk Scores and Cognition in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2020;46(2):336–344. doi: 10.1093/schbul/sbz061
 22. Ohi K, Nishizawa D, Sugiyama S, Takai K, Kuramitsu A, Hasegawa J, Soda M, Kitaichi K, Hashimoto R, Ikeda K, Shioiri T. Polygenic Risk Scores Differentiating Schizophrenia from Bipolar Disorder are Associated with Premorbid Intelligence in Schizophrenia Patients and Healthy Subjects. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2021;24(7):562–569. doi: 10.1093/ijnp/pyab014
 23. Creeth HDJ, Rees E, Legge SE, Dennison CA, Holmans P, Walters JTR, O'Donovan MC, Owen MJ. Ultra-rare Coding Variants and Cognitive Function in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2022;79(10):963–970. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.2289
 24. Sideli L, Aas M, Quattrone D, La Barbera D, La Cascia C, Ferraro L, Alameda L, Velthorst E, Trotta G, Tripoli G, Schimmenti A, Fontana A, Gayer-Anderson C, Stilo S, Seminerio F, Sartorio C, Marrazzo G, Lasalvia A, Tosato S, Tarricone I, Berardi D, D'Andrea G; EU-GEI WP2 Group; Arango C, Arrojo M, Bernardo M, Bobes J, Sanjuán J, Santos JL, Menezes PR, Del-Ben CM, Jongasma HE, Jones PB, Kirkbride JB, Llorca PM, Tortelli A, Pignon B, de Haan L, Selten JP, Van Os J, Rutten BP, Bentall R, Di Forti M, Murray RM, Morgan C, Fisher HL. The relationship between genetic liability, childhood maltreatment, and IQ: findings from the EU-GEI multicentric case-control study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2023;58(10):1573–1580. doi: 10.1007/s00127-023-02513-0
 25. Cosgrove D, Harold D, Mothersill O, Anney R, Hill MJ, Bray NJ, Blokland G, Petryshen T; Wellcome Trust Case Control Consortium; Richards A, Mantripragada K, Owen M, O'Donovan MC, Gill M, Corvin A, Morris DW, Donohoe G. MiR-137-derived polygenic risk: effects on cognitive performance in patients with schizophrenia and controls. *Transl Psychiatry*. 2017;7(1):e1012. doi: 10.1038/tp.2016.286
 26. Corley E, Holleran L, Fahey L, Corvin A, Morris DW, Donohoe G. Microglial-expressed genetic risk variants, cognitive function and brain volume in patients

- with schizophrenia and healthy controls. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):490. doi: 10.1038/s41398-021-01616-z
27. Bansal V, Mitjans M, Burik CAP, Linnér RK, Okbay A, Rietveld CA, Begemann M, Bonn S, Ripke S, de Vlamming R, Nivard MG, Ehrenreich H, Koellinger PD. Genome-wide association study results for educational attainment aid in identifying genetic heterogeneity of schizophrenia. *Nat Commun*. 2018;9(1):3078. doi: 10.1038/s41467-018-05510-z
 28. Comes AL, Senner F, Budde M, Adorjan K, Anderson-Schmidt H, Andlauer TFM, Gade K, Hake M, Heilbronner U, Kalman JL, Reich-Erkelenz D, Klöhn-Saghatolislam F, Schaupp SK, Schulte EC, Juckel G, Dannowski U, Schmauß M, Zimmermann J, Reimer J, Reininghaus E, Anghelescu IG, Arolt V, Baune BT, Konrad C, Thiel A, Fallgatter AJ, Nieratschker V, Figge C, von Hagen M, Koller M, Becker T, Wigand ME, Jäger M, Dietrich DE, Stierl S, Scherk H, Spitzer C, Folkerts H, Witt SH, Degenhardt F, Forstner AJ, Rietschel M, Nöthen MM, Wiltfang J, Falkai P, Schulze TG, Papirol S. The genetic relationship between educational attainment and cognitive performance in major psychiatric disorders. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):210. doi: 10.1038/s41398-019-0547-x
 29. Legge SE, Cardno AG, Allardyce J, Dennison C, Hubbard L, Pardiñas AF, Richards A, Rees E, Di Florio A, Escott-Price V, Zammit S, Holmans P, Owen MJ, O'Donovan MC, Walters JTR. Associations Between Schizophrenia Polygenic Liability, Symptom Dimensions, and Cognitive Ability in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(10):1143–1151. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.1961
 30. Song J, Yao S, Kowalec K, Lu Y, Sariaslan A, Szatkiewicz JP, Larsson H, Lichtenstein P, Hultman CM, Sullivan PF. The impact of educational attainment, intelligence and intellectual disability on schizophrenia: a Swedish population-based register and genetic study. *Mol Psychiatry*. 2022;27(5):2439–2447. doi: 10.1038/s41380-022-01500-2
 31. Wang B, Irizar H, Thygesen JH, Zartaloudi E, Austin-Zimmerman I, Bhat A, Harju-Seppänen J, Pain O, Bass N, Gkofa V, Alizadeh BZ, van Amelsvoort T, Aranz MJ, Bender S, Cahn W, Stella Calafato M, Crespo-Facorro B, Di Forti M; Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Study; Giegling I, de Haan L, Hall J, Hall MH, van Haren N, Iyegbe C, Kahn RS, Kravariti E, Lawrie SM, Lin K, Luykx JJ, Mata I, McDonald C, McIntosh AM, Murray RM; Psychosis Endophenotypes International Consortium (PEIC); Picchioni M, Powell J, Prata DP, Rujescu D, Rutten BPF, Shaikh M, Simons CJP, Touloupoulou T, Weisbrod M, van Winkel R, Kuchenbaecker K, McQuillin A, Bramon E. Psychosis Endophenotypes: A Gene-Set-Specific Polygenic Risk Score Analysis. *Schizophr Bull*. 2023;49(6):1625–1636. doi: 10.1093/schbul/sbad088
 32. Habtewold TD, Liemburg EJ, Islam MA, de Zwarte SMC, Boezen HM; GROUP Investigators; Bruggeman R, Alizadeh BZ. Association of schizophrenia polygenic risk score with data-driven cognitive subtypes: A six-year longitudinal study in patients, siblings and controls. *Schizophr Res*. 2020;223:135–147. doi: 10.1016/j.schres.2020.05.020
 33. Jonas KG, Lencz T, Li K, Malhotra AK, Perlman G, Fochtmann LJ, Bromet EJ, Kotov R. Schizophrenia polygenic risk score and 20-year course of illness in psychotic disorders. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):300. doi: 10.1038/s41398-019-0612-5
 34. Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T, Panagiotaropoulou G, Awasthi S, Bigdeli TB, Bryois J, Chen CY, Dennison CA, Hall LS, Lam M, Watanabe K, Frei O, Ge T, Harwood JC, Koopmans F, Magnusson S, Richards AL, Sidorenko J, Wu Y, Zeng J, Grove J, Kim M, Li Z, Vouloudakis G, Zhang W, Adams M, Agartz I, Atkinson EG, Agerbo E, Al Eissa M, Albus M, Alexander M, Alizadeh BZ, Alptekin K, Als TD, Amin F, Arolt V, Arrojo M, Athanasiu L, Azevedo MH, Bacanu SA, Bass NJ, Begemann M, Belliveau RA, Bene J, Benyamin B, Bergen SE, Blasi G, Bobes J, Bonassi S, Braun A, Bressan RA, Bromet EJ, Bruggeman R, Buckley PF, Buckner RL, Bybjerg-Grauholm J, Cahn W, Cairns MJ, Calkins ME, Carr VJ, Castle D, Catts SV, Chambert KD, Chan RCK, Chaumette B, Cheng W, Cheung EFC, Chong SA, Cohen D, Consoli A, Cordeiro Q, Costas J, Curtis C, Davidson M, Davis KL, de Haan L, Degenhardt F, Delisi LE, Demontis D, Dickerson F, Dikeos D, Dinan T, Djurovic S, Duan J, Ducci G, Dudbridge F, Eriksson JG, Fañanás L, Faraone SV, Fiorentino A, Forstner A, Frank J, Freimer NB, Fromer M, Frustaci A, Gadelha A, Genovese G, Gershon ES, Giannitelli M, Giegling I, Giusti-Rodríguez P, Godard S, Goldstein JI, González Peñas J, González-Pinto A, Gopal S, Gratten J, Green MF, Greenwood TA, Guillin O, Gülöksüz S, Gur RE, Gur RC, Gutiérrez B, Hahn E, Hakonarson H, Haroutunian V, Hartmann AM, Harvey C, Hayward C, Henskens FA, Herms S, Hoffmann P, Howrigan DP, Ikeda M, Iyegbe C, Joa I, Julià A, Kähler AK, Kam-Thong T, Kamatani Y, Karachanak-Yankova S, Kebir O, Keller MC, Kelly BJ, Khrunin A, Kim SW, Klovins J, Kondratiev N, Konte B, Kraft J, Kubo M, Kučinskis V, Kučinskiene ZA, Kusumawardhani A, Kuzelova-Ptackova H, Landi S, Lazzeroni LC, Lee PH, Legge SE, Lehrer DS, Lencer R, Lerer B, Li M, Lieberman J, Light GA, Limborska S, Liu CM, Lönnqvist J, Loughland CM, Lubinski J, Luykx JJ, Lynham A, Macek M Jr, Mackinnon A, Magnusson PKE, Maher BS, Maier W, Malaspina D, Mallet J, Marder SR, Marsal S, Martin AR, Martorell L, Mattheisen M, McCarley RW, McDonald C, McGrath JJ, Medeiros H, Meier S, Melegh B, Melle I, Meshulam-Gately RI, Metspalu A, Michie PT, Milani L, Milanova V, Mitjans M, Molden E, Molina E, Molto MD, Mondelli V, Moreno C, Morley CP, Muntané G, Murphy KC, Myin-Germeyns I, Nenadić I, Nestadt G, Nikitina-Zake L, Noto C, Nuechterlein KH, O'Brien NL, O'Neill FA, Oh SY, Olincy A, Ota VK, Pantelis C, Papadimitriou GN, Parellada M, Paunio T, Pellegriano R,

- Periyasamy S, Perkins DO, Pfuhlmann B, Pietiläinen O, Pimm J, Porteous D, Powell J, Quattrone D, Quested D, Radant AD, Rampino A, Rapaport MH, Rautanen A, Reichenberg A, Roe C, Roffman JL, Roth J, Rothermundt M, Rutten BPF, Saker-Delye S, Salomaa V, Sanjuan J, Santoro ML, Savitz A, Schall U, Scott RJ, Seidman LJ, Sharp SI, Shi J, Siever LJ, Sigurdsson E, Sim K, Skarabis N, Slominsky P, So HC, Sobell JL, Söderman E, Stain HJ, Steen NE, Steixner-Kumar AA, Stögmänn E, Stone WS, Straub RE, Streit F, Strengman E, Stroup TS, Subramaniam M, Sugar CA, Suvisaari J, Svrakic DM, Swerdlow NR, Szatkiewicz JP, Ta TMT, Takahashi A, Terao C, Thibaut F, Toncheva D, Tooney PA, Torretta S, Tosato S, Tura GB, Turetsky BI, Üçok A, Vaaler A, van Amelsvoort T, van Winkel R, Veijola J, Waddington J, Walter H, Waterreus A, Webb BT, Weiser M, Williams NM, Witt SH, Wormley BK, Wu JQ, Xu Z, Yolken R, Zai CC, Zhou W, Zhu F, Zimprich F, Atbaşoğlu EC, Ayub M, Benner C, Bertolino A, Black DW, Bray NJ, Breen G, Buccola NG, Byerley WF, Chen WJ, Cloninger CR, Crespo-Facorro B, Donohoe G, Freedman R, Galletly C, Gandal MJ, Gennarelli M, Hougaard DM, Hwu HG, Jablensky AV, McCarroll SA, Moran JL, Mors O, Mortensen PB, Müller-Myhsok B, Neil AL, Nordentoft M, Pato MT, Petryshen TL, Pirinen M, Pulver AE, Schulze TG, Silverman JM, Smoller JW, Stahl EA, Tsuang DW, Vilella E, Wang SH, Xu S; Indonesia Schizophrenia Consortium; PsychENCODE; Psychosis Endophenotypes International Consortium; SynGO Consortium; Adolfsson R, Arango C, Baune BT, Belangero SI, Børglum AD, Braff D, Bramon E, Buxbaum JD, Campion D, Cervilla JA, Cichon S, Collier DA, Corvin A, Curtis D, Forti MD, Domenici E, Ehrenreich H, Escott-Price V, Esko T, Fanous AH, Gareeva A, Gawlik M, Gejman PV, Gill M, Glatt SJ, Golimbet V, Hong KS, Hultman CM, Hyman SE, Iwata N, Jönsson EG, Kahn RS, Kennedy JL, Khusnutdinova E, Kirov G, Knowles JA, Krebs MO, Laurent-Levinson C, Lee J, Lencz T, Levinson DF, Li QS, Liu J, Malhotra AK, Malhotra D, McIntosh A, McQuillin A, Menezes PR, Morgan VA, Morris DW, Mowry BJ, Murray RM, Nimgaonkar V, Nöthen MM, Ophoff RA, Paciga SA, Palotie A, Pato CN, Qin S, Rietschel M, Riley BP, Rivera M, Rujescu D, Saka MC, Sanders AR, Schwab SG, Serretti A, Sham PC, Shi Y, St Clair D, Stefánsson H, Stefansson K, Tsuang MT, van Os J, Vawter MP, Weinberger DR, Werge T, Wildenauer DB, Yu X, Yue W, Holmans PA, Pocklington AJ, Roussos P, Vassos E, Verhage M, Visscher PM, Yang J, Posthuma D, Andreassen OA, Kendler KS, Owen MJ, Wray NR, Daly MJ, Huang H, Neale BM, Sullivan PF, Ripke S, Walters JTR, O'Donovan MC; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*. 2022;604(7906):502–508. doi: 10.1038/s41586-022-04434-5
35. Reay WR, Atkins JR, Quidé Y, Carr VJ, Green MJ, Cairns MJ. Polygenic disruption of retinoid signalling in schizophrenia and a severe cognitive deficit subtype. *Mol Psychiatry*. 2020;25(4):719–731. doi: 10.1038/s41380-018-0305-0
36. Dickinson D, Zaidman SR, Giangrande EJ, Eisenberg DP, Gregory MD, Berman KF. Distinct Polygenic Score Profiles in Schizophrenia Subgroups with Different Trajectories of Cognitive Development. *Am J Psychiatry*. 2020;177(4):298–307. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.19050527
37. Weickert TW, Goldberg TE, Gold JM, Bigelow LB, Egan MF, Weinberger DR. Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(9):907–913. doi: 10.1001/archpsyc.57.9.907
38. Segura AG, Mezquida G, Martínez-Pinteño A, Gassó P, Rodríguez N, Moreno-Izco L, Amoretti S, Bioque M, Lobo A, González-Pinto A, García-Alcon A, Roldán-Bejarano A, Vieta E, de la Serna E, Toll A, Cuesta MJ, Mas S, Bernardo M; PEPs Group. Link between cognitive polygenic risk scores and clinical progression after a first-psychotic episode. *Psychol Med*. 2023;53(10):4634–4647. doi: 10.1017/S0033291722001544
39. Ohi K, Nishizawa D, Sugiyama S, Takai K, Fujikane D, Kuramitsu A, Hasegawa J, Soda M, Kitaichi K, Hashimoto R, Ikeda K, Shioiri T. Cognitive performances across individuals at high genetic risk for schizophrenia, high genetic risk for bipolar disorder, and low genetic risks: a combined polygenic risk score approach. *Psychol Med*. 2023;53(10):4454–4463. doi: 10.1017/S0033291722001271
40. Hagenaars SP, Harris SE, Davies G, Hill WD, Liewald DC, Ritchie SJ, Marioni RE, Fawns-Ritchie C, Cullen B, Malik R; METASTROKE Consortium, International Consortium for Blood Pressure GWAS; SpiroMeta Consortium; CHARGE Consortium Pulmonary Group, CHARGE Consortium Aging and Longevity Group; Worrall BB, Sudlow CL, Wardlaw JM, Gallacher J, Pell J, McIntosh AM, Smith DJ, Gale CR, Deary IJ. Shared genetic aetiology between cognitive functions and physical and mental health in UK Biobank (N = 112 151) and 24 GWAS consortia. *Mol Psychiatry*. 2016;21(11):1624–1632. doi: 10.1038/mp.2015.225
41. Richardson TG, Harrison S, Hemani G, Davey Smith G. An atlas of polygenic risk score associations to highlight putative causal relationships across the human phenotype. *Elife*. 2019;8:e43657. doi: 10.7554/eLife.43657
42. Leppert B, Millard LAC, Riglin L, Davey Smith G, Thapar A, Tilling K, Walton E, Stergiakouli E. A cross-disorder PRS-pheWAS of 5 major psychiatric disorders in UK Biobank. *PLoS Genet*. 2020;16(5):e1008185. doi: 10.1371/journal.pgen.1008185
43. Socrates A, Maxwell J, Glanville KP, Di Forti M, Murray RM, Vassos E, O'Reilly PF. Investigating the effects of genetic risk of schizophrenia on behavioural traits. *NPJ Schizophr*. 2021;7(1):2. doi: 10.1038/s41537-020-00131-2

44. Kochunov P, Ma Y, Hatch KS, Gao S, Jahanshad N, Thompson PM, Adhikari BM, Bruce H, Van der Vaart A, Goldwaser EL, Sotiras A, Kvarta MD, Ma T, Chen S, Nichols TE, Hong LE. Brain-wide versus genome-wide vulnerability biomarkers for severe mental illnesses. *Hum Brain Mapp.* 2022;43(16):4970–4983. doi: 10.1002/hbm.26056
45. Rodrigue AL, Mathias SR, Knowles EEM, Mollon J, Almasy L, Schultz L, Turner J, Calhoun V, Glahn DC. Specificity of Psychiatric Polygenic Risk Scores and Their Effects on Associated Risk Phenotypes. *Biol Psychiatry Glob Open Sci.* 2022;3(3):519–529. doi: 10.1016/j.bpsgos.2022.05.008
46. Hatzimanolis A, Bhatnagar P, Moes A, Wang R, Roussos P, Bitsios P, Stefanis CN, Pulver AE, Arking DE, Smyrnis N, Stefanis NC, Avramopoulos D. Common genetic variation and schizophrenia polygenic risk influence neurocognitive performance in young adulthood. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2015;168B(5):392–401. doi: 10.1002/ajmg.b.32323
47. Benca CE, Derringer JL, Corley RP, Young SE, Keller MC, Hewitt JK, Friedman NP. Predicting Cognitive Executive Functioning with Polygenic Risk Scores for Psychiatric Disorders. *Behav Genet.* 2017;47(1):11–24. doi: 10.1007/s10519-016-9814-2
48. Miller AP, Gizer IR, Fleming Iii WA, Otto JM, Deak JD, Martins JS, Bartholow BD. Polygenic liability for schizophrenia predicts shifting-specific executive function deficits and tobacco use in a moderate drinking community sample. *Psychiatry Res.* 2019;279:47–54. doi: 10.1016/j.psychres.2019.06.025
49. van Os J, Pries LK, Delespaul P, Kenis G, Luykx JJ, Lin BD, Richards AL, Akdede B, Binbay T, Altınayaz V, Yalınçetin B, Gümüş-Akay G, Cihan B, Soygür H, Ulaş H, Cankurtaran EŞ, Kaymak SU, Mihaljevic MM, Petrovic SA, Mirjanic T, Bernardo M, Cabrera B, Bobes J, Saiz PA, García-Portilla MP, Sanjuan J, Aguilar EJ, Santos JL, Jiménez-López E, Arrojo M, Caracado A, López G, González-Peñas J, Parellada M, Maric NP, Atbaşoğlu C, Uçok A, Alptekin K, Saka MC; Genetic Risk and Outcome Investigators (GROUP); Arango C, O'Donovan M, Rutten BPF, Guloksuz S. Replicated evidence that endophenotypic expression of schizophrenia polygenic risk is greater in healthy siblings of patients compared to controls, suggesting gene-environment interaction. The EUGEI study. *Psychol Med.* 2020;50(11):1884–1897. doi: 10.1017/S003329171900196X
50. Koch E, Nyberg L, Lundquist A, Pudas S, Adolfsson R, Kauppi K. Sex-specific effects of polygenic risk for schizophrenia on lifespan cognitive functioning in healthy individuals. *Transl Psychiatry.* 2021;11(1):520. doi: 10.1038/s41398-021-01649-4
51. Tiego J, Thompson K, Arnatkeviciute A, Hawi Z, Finlay A, Sabarodin K, Johnson B, Bellgrove MA, Fornito A. Dissecting Schizotypy and Its Association with Cognition and Polygenic Risk for Schizophrenia in a Nonclinical Sample. *Schizophr Bull.* 2023;49(5):1217–1228. doi: 10.1093/schbul/sbac016
52. Oraki Kohshour M, Schulte EC, Heilbronner U, Budde M, Kalman JL, Senner F, Heilbronner M, Reich-Erkelenz D, Schaupp SK, Vogl T, Adorjan K, Anghelescu IG, Arolt V, Baune BT, Dannlowski U, Dietrich D, Fallgatter A, Fige C, Jäger M, Lang FU, Juckel G, Konrad C, Reimer J, Reininghaus EZ, Schmauß M, Spitzer C, von Hagen M, Wiltfang J, Zimmermann J, Andlauer TFM, Nöthen MM, Degenhardt F, Forstner AJ, Rietschel M, Witt SH, Fischer A, Falkai P, Papiol S, Schulze TG. Association between mitochondria-related genes and cognitive performance in the PsyCourse Study. *J Affect Disord.* 2023;325:1–6. doi: 10.1016/j.jad.2023.01.013
53. Hubbard L, Tansey KE, Rai D, Jones P, Ripke S, Chamberlain KD, Moran JL, McCarroll SA, Linden DE, Owen MJ, O'Donovan MC, Walters JT, Zammit S. Evidence of Common Genetic Overlap Between Schizophrenia and Cognition. *Schizophr Bull.* 2016;42(3):832–842. doi: 10.1093/schbul/sbv168
54. Riglin L, Collishaw S, Richards A, Thapar AK, Maughan B, O'Donovan MC, Thapar A. Schizophrenia risk alleles and neurodevelopmental outcomes in childhood: a population-based cohort study. *Lancet Psychiatry.* 2017;4(1):57–62. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30406-0
55. Ritchie SJ, Hill WD, Marioni RE, Davies G, Hagenaars SP, Harris SE, Cox SR, Taylor AM, Corley J, Pattie A, Redmond P, Starr JM, Deary IJ. Polygenic predictors of age-related decline in cognitive ability. *Mol Psychiatry.* 2020;25(10):2584–2598. doi: 10.1038/s41380-019-0372-x
56. Krapohl E, Euesden J, Zabaneh D, Pingault JB, Rimfeld K, von Stumm S, Dale PS, Breen G, O'Reilly PF, Plomin R. Phenome-wide analysis of genome-wide polygenic scores. *Mol Psychiatry.* 2016;21(9):1188–1193. doi: 10.1038/mp.2015.126
57. Mitchell BL, Hansell NK, McAloney K, Martin NG, Wright MJ, Renteria ME, Grasby KL. Polygenic influences associated with adolescent cognitive skills. *Intelligence.* 2022;94:101680. doi: 10.1016/j.intell.2022.101680
58. Germine L, Robinson EB, Smoller JW, Calkins ME, Moore TM, Hakonarson H, Daly MJ, Lee PH, Holmes AJ, Buckner RL, Gur RC, Gur RE. Association between polygenic risk for schizophrenia, neurocognition and social cognition across development. *Transl Psychiatry.* 2016;6(10):e924. doi: 10.1038/tp.2016.147
59. Córdova-Palomera A, Kaufmann T, Bettella F, Wang Y, Doan NT, van der Meer D, Alnæs D, Rokicki J, Moberget T, Søndersby IE, Andreassen OA, Westlye LT. Effects of autozygosity and schizophrenia polygenic risk on cognitive and brain developmental trajectories. *Eur J Hum Genet.* 2018;26(7):1049–1059. doi: 10.1038/s41431-018-0134-2
60. Kjelkenes R, Wolfers T, Alnæs D, van der Meer D, Pedersen ML, Dahl A, Voldsbakk I, Moberget T, Tamnes CK, Andreassen OA, Marquand AF, Westlye LT.

- Mapping Normative Trajectories of Cognitive Function and Its Relation to Psychopathology Symptoms and Genetic Risk in Youth. *Biol Psychiatry Glob Open Sci.* 2022;3(2):255–263. doi: 10.1016/j.bpsgos.2022.01.007
61. Alexander-Bloch A, Huguet G, Schultz LM, Huffnagle N, Jacquemont S, Seidlitz J, Saci Z, Moore TM, Bethlehem RAI, Mollon J, Knowles EK, Raznahan A, Merikangas A, Chaiyachati BH, Raman H, Schmitt JE, Barzilay R, Calkins ME, Shinohara RT, Satterthwaite TD, Gur RC, Glahn DC, Almasy L, Gur RE, Hakonarson H, Glessner J. Copy Number Variant Risk Scores Associated with Cognition, Psychopathology, and Brain Structure in Youths in the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort. *JAMA Psychiatry.* 2022;79(7):699–709. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.1017
 62. Kępińska AP, MacCabe JH, Cadar D, Steptoe A, Murray RM, Ajnakina O. Schizophrenia polygenic risk predicts general cognitive deficit but not cognitive decline in healthy older adults. *Transl Psychiatry.* 2020;10(1):422. doi: 10.1038/s41398-020-01114-8
 63. Liebers DT, Pirooznia M, Seiffudin F, Musliner KL, Zandi PP, Goes FS. Polygenic Risk of Schizophrenia and Cognition in a Population-Based Survey of Older Adults. *Schizophr Bull.* 2016;42(4):984–991. doi: 10.1093/schbul/sbw001
 64. Lam M, Hill WD, Trampush JW, Yu J, Knowles E, Davies G, Stahl E, Huckins L, Liewald DC, Djurovic S, Melle I, Sundet K, Christoforou A, Reinvang I, DeRosse P, Lundervold AJ, Steen VM, Espeseth T, Rääkkönen K, Widen E, Palotie A, Eriksson JG, Giegling I, Konte B, Hartmann AM, Roussos P, Giakoumaki S, Burdick KE, Payton A, Ollier W, Chiba-Falek O, Attix DK, Need AC, Cirulli ET, Voineskos AN, Stefanis NC, Avramopoulos D, Hatzimanolis A, Arking DE, Smyrnis N, Bilder RM, Freimer NA, Cannon TD, London E, Poldrack RA, Sabb FW, Congdon E, Conley ED, Scult MA, Dickinson D, Straub RE, Donohoe G, Morris D, Corvin A, Gill M, Hariri AR, Weinberger DR, Pendleton N, Bitsios P, Rujescu D, Lahti J, Le Hellard S, Keller MC, Andreassen OA, Deary IJ, Glahn DC, Malhotra AK, Lencz T. Pleiotropic Meta-Analysis of Cognition, Education, and Schizophrenia Differentiates Roles of Early Neurodevelopmental and Adult Synaptic Pathways. *Am J Hum Genet.* 2019;105(2):334–350. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.06.012
 65. Smeland OB, Bahrami S, Frei O, Shadrin A, O'Connell K, Savage J, Watanabe K, Krull F, Bettella F, Steen NE, Ueland T, Posthuma D, Djurovic S, Dale AM, Andreassen OA. Genome-wide analysis reveals extensive genetic overlap between schizophrenia, bipolar disorder, and intelligence. *Mol Psychiatry.* 2020;25(4):844–853. doi: 10.1038/s41380-018-0332-x
 66. Nakahara S, Medland S, Turner JA, Calhoun VD, Lim KO, Mueller BA, Bustillo JR, O'Leary DS, Vaidya JG, McEwen S, Voyvodic J, Belger A, Mathalon DH, Ford JM, Guffanti G, Macciardi F, Potkin SG, van Erp TGM. Polygenic risk score, genome-wide association, and gene set analyses of cognitive domain deficits in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2018;201:393–399. doi: 10.1016/j.schres.2018.05.041
 67. Ramlund S, Calafato S, Thygesen JH, Lin K, Cahn W, Crespo-Facorro B, de Zwart SMC, Díez Á, Di Forti M; GROUP; Iyegbe C, Jablensky A, Jones R, Hall MH, Kahn R, Kalaydjieva L, Kravariti E, McDonald C, McIntosh AM, McQuillin A; PEIC; Picchioni M, Prata DP, Rujescu D, Schulze K, Shaikh M, Touloupoulou T, van Haren N, van Os J, Vassos E, Walshe M; WTCCC2; Lewis C, Murray RM, Powell J, Bramon E. A polygenic risk score analysis of psychosis endophenotypes across brain functional, structural, and cognitive domains. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2018;177(1):21–34. doi: 10.1002/ajmg.b.32581
 68. Touloupoulou T, Zhang X, Cherny S, Dickinson D, Bertram KF, Straub RE, Sham P, Weinberger DR. Polygenic risk score increases schizophrenia liability through cognition-relevant pathways. *Brain.* 2019;142(2):471–485. doi: 10.1093/brain/awy279
 69. Harvey PD, Sun N, Bigdeli TB, Fanous AH, Aslan M, Malhotra AK, Lu Q, Hu Y, Li B, Chen Q, Mane S, Miller P, Rajeevan N, Sayward F, Cheung KH, Li Y, Greenwood TA, Gur RE, Braff DL; Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS); Brophy M, Pyarajan S, O'Leary TJ, Gleason T, Przygodzki R, Muralidhar S, Gaziano JM, Concato J, Zhao H, Siever LJ. Genome-wide association study of cognitive performance in U.S. veterans with schizophrenia or bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2020;183(3):181–194. doi: 10.1002/ajmg.b.32775
 70. Ferraro L, Quattrone D, La Barbera D, La Cascia C, Morgan C, Kirkbride JB, Cardno AG, Sham P, Tripoli G, Sideli L, Seminerio F, Sartorio C, Szoke A, Tarricone I, Bernardo M, Rodriguez V, Stilo SA, Gayer-Anderson C, de Haan L, Velthorst E, Jongsma H, Bart BBP, Richards A, Arango C, Menezes PR, Lasalvia A, Tosato S, Tortelli A, Del Ben CM, Selten JP, Jones PB, van Os J; WP2 EU-GEI Group; Di Forti M, Vassos E, Murray RM. First-Episode Psychosis Patients Who Deteriorated in the Premorbid Period Do Not Have Higher Polygenic Risk Scores Than Others: A Cluster Analysis of EU-GEI Data. *Schizophr Bull.* 2023;49(1):218–227. doi: 10.1093/schbul/sbac100
 71. Singh T, Walters JTR, Johnstone M, Curtis D, Suvisaari J, Torniainen M, Rees E, Iyegbe C, Blackwood D, McIntosh AM, Kirov G, Geschwind D, Murray RM, Di Forti M, Bramon E, Gandal M, Hultman CM, Sklar P; INTERVAL Study; UK10K Consortium; Palotie A, Sullivan PF, O'Donovan MC, Owen MJ, Barrett JC. The contribution of rare variants to risk of schizophrenia in individuals with and without intellectual disability. *Nat Genet.* 2017;49(8):1167–1173. doi: 10.1038/ng.3903
 72. Hubbard L, Rees E, Morris DW, Lynham AJ, Richards AL, Pardiñas AF, Legge SE, Harold D, Zammit S, Corvin AC, Gill MG, Hall J, Holmans P, O'Donovan MC, Owen MJ, Donohoe G, Kirov G, Pocklington A,

Walters JTR. Rare Copy Number Variants Are Associated with Poorer Cognition in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2021;90(1):28–34. doi: 10.1016/j.biopsych.2020.11.025

73. Thygesen JH, Presman A, Harju-Seppänen J, Irizar H, Jones R, Kuchenbaecker K, Lin K, Alizadeh BZ, Austin-Zimmerman I, Bartels-Velthuis A, Bhat A, Bruggeman R, Cahn W, Calafato S, Crespo-Facorro B, de Haan L, de Zwart SMC, Di Forti M, Díez-Revuelta Á, Hall J, Hall MH, Iyegbe C, Jablensky A, Kahn R, Kalaydjieva L, Kravariti E, Lawrie S,

Luykx JJ, Mata I, McDonald C, McIntosh AM, McQuillin A, Muir R, Ophoff R, Picchioni M, Prata DP, Ramlund S, Rujescu D, Rutten BPF, Schulze K, Shaikh M, Schirmbeck F, Simons CJP, Touloupoulou T, van Amelsvoort T, van Haren N, van Os J, van Winkel R, Vassos E, Walshe M, Weisbrod M, Zartaloudi E, Bell V, Powell J, Lewis CM, Murray RM, Bramon E. Genetic copy number variants, cognition and psychosis: a meta-analysis and a family study. *Mol Psychiatry*. 2021;26(9):5307–5319. doi: 10.1038/s41380-020-0820-7

Сведения об авторе

Маргарита Валентиновна Алфимова, доктор психологических наук, главный научный сотрудник, лаборатория клинической генетики, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0003-0155-8412>

m.alfimova@gmail.com

Information about the author

Margarita V. Alfimova, Dr. of Sci. (Psychol.), Principal Investigator, Clinical Genetics Lab, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0003-0155-8412>

m.alfimova@gmail.com

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

There is no conflict of interests.

Дата поступления 24.04.2024
Received 24.04.2024

Дата рецензирования 18.06.2024
Revised 18.06.2024

Дата принятия 25.06.2024
Accepted for publication 25.06.2024