

## Оценка полигенного риска шизофрении у пациентов с непсихотическими расстройствами и аттенуированными симптомами психоза. Пилотное исследование

Н.В. Кондратьев, М.А. Омельченко, Т.В. Лежейко, В.Г. Каледа, В.Е. Голимбет  
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Вера Евгеньевна Голимбет, [golimbet@mail.ru](mailto:golimbet@mail.ru)

### Резюме

**Обоснование:** существенный вклад генетических факторов в развитие шизофрении является в настоящее время общепризнанным фактом. Показатель полигенного риска для шизофрении (ППРш) оказался эффективным инструментом, позволяющим провести разделяющую линию между шизофренией и психически здоровым контролем с точки зрения генетики. **Цель исследования** — оценить предиктивную способность показателя полигенного риска шизофрении (ППРш) у пациентов юношеского возраста с первым депрессивным эпизодом и наличием аттенуированных психотических симптомов (АПС). **Пациенты и методы:** обследованы 60 больных юношеского возраста, госпитализированных с первым депрессивным эпизодом. На основании наличия АПС при поступлении пациенты были разделены на две группы: группа с АПС и группа без АПС. По результатам катамнестического наблюдения больных первой группы выделены подгруппы больных с манифестацией психоза и/или низким уровнем социального функционирования и больных без манифестации и с высоким уровнем социального функционирования. Для всех участников исследования проведено полногеномное генотипирование и рассчитаны ППРш. В качестве групп сравнения использовали группу больных с диагнозом шизофрении ( $n = 879$ ) и группу психически здоровых людей ( $n = 759$ ), для которых ранее было проведено полногеномное генотипирование и рассчитаны ППРш. **Результаты:** сравнение группы АПС с группами здорового контроля и пациентов с шизофренией по средним значениям ППРш показало, что она занимает промежуточное положение между этими группами, значимо отличаясь от каждой из них. Группа без АПС не отличалась от контрольной группы, при этом по сравнению с группой больных шизофренией показатель ППРш в этой группе был значимо ниже. Сравнение подгрупп больных обнаружило, что ППРш в группе с АПС без манифестации психоза и снижения социального функционирования значимо ниже, чем в группе с манифестацией шизофрении. Подгруппы с АПС с манифестацией психоза и АПС со снижением функционирования не различались как между собой, так и с группой больных шизофренией. **Выводы:** результаты, впервые полученные для российской популяции в представленном исследовании, показали, что ППРш может рассматриваться в качестве инструмента для оценки риска развития психоза или снижения социального функционирования у пациентов с АПС.

**Ключевые слова:** психоз, шизофрения, высокий клинический риск, полигенный риск шизофрении, аттенуированные позитивные симптомы, юношеская депрессия

**Финансирование:** исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ 22-15-00437.

**Для цитирования:** Кондратьев Н.В., Омельченко М.А., Лежейко Т.В., Каледа В.Г., Голимбет В.Е. Оценка полигенного риска шизофрении у пациентов с непсихотическими расстройствами и аттенуированными симптомами психоза. Пилотное исследование. *Психиатрия*. 2024;22(4):93–101. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-93-101>

RESEARCH

UDC 575.162; 616.89-02-056

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-93-101>

## Polygenic Risk Assessment for Schizophrenia in Patients with Nonpsychotic Disorders and Attenuated Symptoms of Psychosis: A Pilot Study

N.V. Kondratyev, M.A. Omelchenko, T.V. Lezheiko, V.G. Kaleda, V.E. Golimbet  
Mental Health Research Centre, Moscow, Russia

Corresponding author: Vera E. Golimbet, [golimbet@mail.ru](mailto:golimbet@mail.ru)

### Summary

**Background:** significant contribution of genetic factors in the development of schizophrenia is a generally recognized fact. Polygenic risk index for schizophrenia turned out to be an effective tool allowing to draw a dividing line between schizophrenia

and mentally healthy control in terms of genetics. **Objective:** to assess the predictive ability of the polygenic risk score for schizophrenia (SZ-PRS) in adolescent patients with a first depressive episode and attenuated psychotic symptoms (APS). **Patients and Methods:** sixty adolescent inpatient with a first depressive episode were examined. Based on the presence of APS at admission, patients were divided into two groups: a group with APS and a group without APS. Subgroups of patients in the first group were identified through follow-up observations: those with psychosis manifestation and/or low social functioning and those without manifestation and with high social functioning. Whole-genome genotyping was performed for all participants, and SZ-PRS were calculated. For comparison, a group of patients diagnosed with schizophrenia ( $n = 879$ ) and a group of mentally healthy individuals ( $n = 759$ ), who had previously undergone whole-genome genotyping and had their SZ-PRS calculated, were used. **Results:** SZ-PRS of the APS group occupy an intermediate position between the healthy control and schizophrenia patients, significantly differing from each of them. The group without APS did not differ from the control group, but compared to the group of schizophrenia patients, the SZ-PRS in this group was significantly lower. Comparing subgroups of patients showed that the SZ-PRS in the APS group without psychosis manifestation and social functioning impairment was significantly lower than in the group with schizophrenia manifestation. The APS subgroups with psychosis manifestation and with functioning impairment did not differ significantly from each other or from the schizophrenia group. **Conclusion:** the results obtained for the first time for the Russian population showed that SZ-PRS can be considered as a tool for assessing the risk of developing psychosis or reduced social functioning in patients with APS.

**Keywords:** psychosis, schizophrenia, high clinical risk, polygenic risk of schizophrenia, attenuated positive symptoms, juvenile depression

**Funding:** The study was supported by RSF Grant No. 22-15-00437.

**For citation:** Kondratyev N.V., Omelchenko M.A., Lezheiko T.V., Kaleda V.G., Golimbet V.E. Polygenic Risk Assessment for Schizophrenia in Patients with Nonpsychotic Disorders and Attenuated Symptoms of Psychosis: A Pilot Study. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(4):93–101. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-4-93-101>

## ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения представляет собой тяжелое хроническое психическое заболевание, для которого характерны высокая частота случаев неблагоприятного прогноза в долгосрочном катамнезе и снижение продолжительности жизни больных. Экономические затраты, связанные с инвалидизацией больных, превышают прямые затраты на их лечение, такое соотношение наблюдается в различных странах и системах здравоохранения. Преодоление этой проблемы невозможно без выявления признаков заболевания на ранних стадиях с помощью клинических и биологических маркеров для раннего начала лечения пациента и снижения риска хронического течения и тяжелого функционального исхода [1, 2].

Существенный вклад генетических факторов в развитие шизофрении в настоящее время общепризнанный факт, многократно подтвержденный как результатами генетико-эпидемиологических исследований близнецовых пар и семей с отягощением по этому заболеванию, так и на уровне популяционных исследований генома [3]. В последнем случае это стало возможным за счет использования полногеномного анализа ассоциаций<sup>1</sup>. Одним из результатов такого исследования стала возможность получить индивидуальную интегративную оценку генетической предрасположенности к заболеванию, выраженную в показателе полигенного риска. Показатель полигенного риска для шизофрении (ППРш) оказался эффективным инструментом, позволяющим провести разделяющую линию между шизофренией и психически здоровым контролем с точки зрения генетики [4]. По данным наиболее масштабных полногеномных анализов шизофрении отношение шан-

сов при сравнении индивидуумов в крайних децилях ППРш составило около 20 (в зависимости от когорты) и около 40 для крайних перцентилей [5, 6]. В работе [6] общая предиктивная способность ППРш составила  $AUC = 0,72$  (площадь под ROC-кривой, которая отражает качество классификации), однако в отдельных исследованиях сообщалось о лучших результатах на отдельных выборках и/или при использовании новых методов расчета ППРш [7, 8].

На данный момент предиктивная способность ППРш не позволяет применять его в клинике для скринирования общей популяции. Однако относительно большой размер эффекта ППРш позволяет предположить, что предиктивной способности ППРш будет достаточно для оценки риска заболевания у лиц, уже относящихся к группе высокого риска по клиническим показателям. В двухлетнем наблюдении за индивидуумами с высоким риском развития психоза было установлено, что ППРш был выше в группе людей, у которых имела место манифестация шизофрении [9]. В ретроспективном исследовании пациентов с первичным диагнозом депрессии, поставленным 20 лет назад, ППРш оказался наиболее высоким в группе, в которой впоследствии наиболее часто отмечалось развитие психотических расстройств [10]. В другой работе установлено, что с помощью ППРш можно провести разграничение между группой высокого риска по этому заболеванию и группой психически здоровых людей [11]. В то же время имеются сообщения об отсутствии связи между ППРш и манифестацией психоза в группах высокого риска [12–14].

Неоднозначность полученных результатов может быть связана с тем, что перечисленные выше работы были неоднородны в плане формирования групп для исследования. В частности, использовали различные критерии включения: включали людей, которые удовлетворяли, по крайней мере, одному из критериев

<sup>1</sup> В отечественной литературе часто используют английскую аббревиатуру GWAS (genome-wide association studies).

специализированной шкалы комплексной оценки риска психических нарушений (The Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States, CAARMS), среди которых наличие кровного родственника с шизофренией или шизотипическим расстройством личности, обнаружение аттенуированных психотических симптомов (АПС), выявление короткого (менее двух недель) эпизода с симптомами психоза, который регрессировал в течение недели без применения каких-либо антипсихотических препаратов [11]. В ряде работ группу высокого риска выделяли по выраженности или наличию психотического опыта, который оценивали на основании интервью или данных психометрических опросников [14]. Также имели место различия в подходе к формированию группы: психически здоровые люди [9, 11], непогрязенные родственники больных шизофренией [15], пациенты с непсихотическими расстройствами [10]. Важно отметить, что предиктивная способность ППРш зависела также от однородности исследуемой выборки по генетическому происхождению, лучшие результаты были получены для людей из европейских популяций, поскольку изначально ППРш вычисляется с использованием данных, полученных преимущественно для этой популяции [9]. Таким образом, неоднозначность подходов к формированию групп высокого риска может служить возможной причиной противоречивых результатов по оценке предсказательной способности ППРш в отношении развития психоза у пациентов из этой группы, что указывает на необходимость проведения дальнейших исследований.

**Целью** настоящей пилотной работы была оценка предиктивной способности показателя полигенного риска шизофрении у пациентов юношеского возраста с первым депрессивным эпизодом и наличием аттенуированных психотических симптомов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Формирование и характеристика выборки

Выборка для проведения пилотного исследования первоначально включала в себя 62 пациента мужского пола, обратившихся за помощью в клиническое отделение отдела юношеской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ по поводу депрессивного эпизода в 2015–2022 гг. Формирование выборки проводилось сплошным методом. В исследование включали тех пациентов, состояние которых соответствовало критериям включения и они добровольно соглашались на забор крови для генотипирования. **Критерии включения:** юношеский возраст (16–25 лет)<sup>2</sup>; первый депрессивный эпизод (диагноз по МКБ-10 F32.0, F32.1) общей продолжительностью не более 5 лет<sup>3</sup> с уровнем преморбидного функциониро-

вания, соответствующим юношескому возрасту на основании социально-учебных характеристик больных; принадлежность к европейской популяции. **Критерии невключения:** наличие анамнестических данных о нарушениях психического развития; отчетливые психотические симптомы, позволяющие диагностировать психотическую депрессию с конгруэнтным (F32.33) и неконгруэнтным (F32.34) аффекту бредом; очерченный дефицитарный синдром; сопутствующая психическая, соматическая и неврологическая патология, затрудняющая исследование; принадлежность к азиатской популяции. Для оценки психического состояния применялись клинико-психопатологический и психометрический методы (шкала продромальных симптомов (Scale of Prodromal Symptoms, SOPS)), для оценки уровня функционирования на катамнез использовали Шкалу личностного и социального функционирования (Personal and Social Performance scale, PSP).

### Этические аспекты

От всех участников получено письменное информированное согласие на сдачу биологического материала и генетический анализ. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг., и одобрено Локальным Этическим комитетом НЦПЗ (протокол № 98 от 11.09.2007).

### Ethic aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. The research protocol was approved by Local Ethical Committee (protocol # 98 from 11.09.2007). This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2013.

После удаления образцов, не прошедших контроль качества по критериям полногеномного анализа (см. подраздел Оценка полигенного риска), выборка составила 60 пациентов, которые были разделены на две группы. Первая группа включала в себя пациентов, у которых при поступлении отмечены АПС в структуре депрессии ( $n = 48$ ). АПС регистрировали при наличии трех и более баллов, по крайней мере, одному из пунктов подшкалы позитивных симптомов SOPS. Вторая группа (группа без АПС) включала в себя пациентов, не имеющих АПС ( $n = 12$ ). Специальное катамнестическое исследование всех пациентов выборки не проводилось, однако для части из них была доступна информация об изменении диагноза на шизофрению или шизоаффективное расстройство. Сроки от регистрации АПС до манифестации психоза составляли от 4-х месяцев до 6 лет. Показателем снижения социального функционирования было уменьшение суммарного балла PSP в течение нескольких лет до значения менее 55. Манифестация психоза отмечена у 11 пациентов, которые составили группу с АПС и манифестацией психоза, а снижение социального функционирования

<sup>2</sup> Выбор верхней возрастной границы основан на многолетних клинических наработках отдела юношеской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ [16].

<sup>3</sup> Критерий включения «длительность депрессии не более 5 лет» указывает период появления неспецифических психопатологических симптомов и снижения уровня социального функционирования, т.е. инициальный этап депрессии, а также позволяет исключить случаи

раннего начала эндогенного заболевания с нарастанием прогрессивности и негативных расстройств.

**Таблица 1.** Возраст пациентов и возраст к началу манифестации заболевания в исследуемых группах  
**Table 1** Age of patients and age of disease onset in the study groups

Группы пациентов/Patients' groups	Средний возраст (годы)/ Mean age (years)	Средний возраст начала заболевания (годы)/Mean age of disease onset (years)
Группа с АПС/APS group	19,57 (2,12) <sup>2</sup>	18,06 (1,91)
Группа без АПС/Non-APS group	20,77 (3,03)	18,31 (3,82)
Группа с АПС и манифестацией психоза/APS group with psychosis manifestation	20,7 (3,3)	17,5 (2,8)
Группа с АПС и ухудшением функционирования/APS group with social functioning impairment	19,38 (1,67)	17,23 (2,09)

наблюдалось у 13 пациентов (группа с АПС и ухудшением функционирования).

Данные о наследственной отягощенности психическими расстройствами в общей выборке были доступны для 54 человек. Из них у 20 не было сведений о родственниках с какими-либо психическими отклонениями. Другие 16 пациентов сообщили о диагностике среди родственников второй степени родства случаев шизофрении или шизоаффективного расстройства ( $n = 3$ ), алкоголизма ( $n = 4$ ), психопатических и патохарактерологических черт ( $n = 7$ ), суцидов ( $n = 2$ ). Среди родственников первой степени родства у 18 обследованных выявлены случаи шизофрении и расстройств шизофренического спектра у четырех человек, аффективные расстройства — у восьми, алкоголизм или наркомания — у четырех, патохарактерологические особенности и аутизм — по одному случаю.

В качестве групп сравнения использовали группу больных с диагнозом шизофрения ( $n = 879$ ) и группу психически здоровых людей ( $n = 759$ ) без наследственной отягощенности по шизофрении или расстройствам шизофренического спектра из базы данных лаборатории клинической генетики ФГБНУ НЦПЗ. У этих лиц было проведено полногеномное генотипирование и рассчитаны ППРш.

#### Молекулярно-генетическое исследование

Из биологического материала (кровь из локтевой вены, смывы из ротовой полости) выделяли ДНК с применением фенол-хлороформного метода или наборов для выделения ДНК. Образцы ДНК были подготовлены к генотипированию согласно стандартным требованиям (приведение к одинаковой концентрации, оценка чистоты по соотношению OD (A260/A280) (OD — оптическая плотность для раствора ДНК при длинах волн 260 и 280 нм)), оценка целостности ДНК, а также проверка пола (ген *SR*Y на Y-хромосоме) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Генотипирование проводили с использованием чипов Infinium Global Screening Array v3.0 (Illumina, США). Генотипирование заказывали в компании MacroGen Ltd. (Южная Корея).

#### Оценка полигенного риска

Полученные сырые данные были обработаны для дальнейшего анализа. Контроль качества сырых данных генотипирования в координатах  $r10$  GC/Call Rate показал приемлемый уровень качества для

большинства образцов ДНК. Затем сырые данные анализировали с использованием программы PLINK 1.9 по стандартному алгоритму контроля качества данных для полногеномного анализа ассоциаций. Проведены контроль на отклонение от равновесия Харди–Вайнберга и фильтрация образцов и генотипов по доле потерянных данных (параметры: --hwe 1e-6 --geno 0.01 --mind 0.05). Далее проведен контроль на гетерозиготность (--het на ld-независимых генотипах). Распределение F-статистики для теста на гетерозиготность в проанализированной выборке находилось в приемлемом диапазоне трех стандартных отклонений. Далее был сделан контроль на соответствие данных анкетному полу (--check-sex на ld-независимых генотипах, отклонений от анкетных данных не обнаружено). Контроль на дубликаты и родственные связи (--genome на ld-независимых генотипах) показал, что все люди в выборке, по крайней мере до четвертой степени родства, не имели родственных связей друг с другом. Контроль на популяционную структуру с использованием данных проекта 1000 геномов (The 1000 Genomes Project) продемонстрировал, что не все образцы принадлежат европейской суперпопуляции, выявленные этнические аутлаеры были удалены из дальнейшего анализа. Далее данные были подготовлены для импутирования с использованием панели референтных генотипов Haplotype Reference Consortium (европейская суперпопуляция) с помощью Eagle v2.4. Вычисление ППРш проводили на основе суммарной статистики GWAS для шизофрении [6]. Полигенный риск определяли методом LDpred2 в автоматическом режиме.

#### Анализ данных

Для межгрупповых сравнений количественных переменных применяли t-критерий Стьюдента (двусторонний тест для независимых выборок). Для установления связи между категориальными переменными использовали таблицы сопряженности с оценкой различий с помощью критерия Пирсона с поправкой Йетса. Различия считали значимыми при уровне вероятности  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Выделенные группы статистически значимо не различались по возрасту пациентов и их возрасту на момент начала заболевания (табл. 1).

**Таблица 2.** Психические расстройства и отклонения у родственников первой степени родства  
**Table 2** Mental disorders and abnormalities in the first-degree relatives in the study groups

Группы пациентов/Patients' groups	Психические расстройства у родственников первой степени родства/Mental disorders in first-degree relatives				
	Сведения отсутствуют/Information is absent	Шизофрения и расстройства спектра/Schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders	Аффективные расстройства/Affective disorders	Другие психические расстройства и отклонения/Other mental disorders and abnormalities	Всего/Total
Группа с АПС/APS group (n = 42)	15	3	7	4	14
Группа без АПС/Non-APS group (n = 12)	5	1	1	2	4
Группа с АПС и манифестацией психоза/APS group with psychosis manifestation (n = 10)	2	2	1	3	6
Группа с АПС и ухудшением функционирования/APS group with social functioning impairment (n = 13)	7	2	1	1	4

**Таблица 3.** Психические расстройства и отклонения у родственников второй степени родства в исследуемых группах  
**Table 3** Mental disorders and abnormalities in the second-degree relatives in the study groups

Группы пациентов/Patients' groups	Психические расстройства у родственников второй степени родства/Mental disorders in second-degree relatives				
	Сведения отсутствуют/Information is absent	Шизофрения и расстройства спектра/Schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders	Аффективные расстройства/Affective disorders	Другие/Other	Всего/Total
Группа с АПС/APS group (n = 42)	15	3	0	10	13
Группа без АПС/Non-APS group (n = 12)	5	0	0	3	3
Группа с АПС и манифестацией психоза/APS group with psychosis manifestation (n = 10)	2	1	0	1	2
Группа с АПС и ухудшением функционирования/APS group with social functioning impairment (n = 13)	7	0	0	2	2

Данные о наследственной отягощенности в этих группах представлены в табл. 2 и 3. Психические отклонения у родственников 1-й или 2-й степени родства имели место у 65,9% пациентов с АПС, а в группе пациентов без АПС эта величина составляла 58,3%. В группах с манифестацией психоза и снижением функционирования показатели наследственной отягощенности составляли 80,0 и 46,2% соответственно.

Схожее распределение наблюдалось при рассмотрении родственников только 1-й степени родства — 33,3; 33,3; 60,0 и 30,7 соответственно. Несмотря на то что в группе с манифестацией психоза доля семейной отягощенности была выше в количественном выражении, межгрупповые различия не достигали статистической значимости, что может быть связано с небольшой численностью групп.

Сравнение группы пациентов с АПС с группами здорового контроля и пациентов с шизофренией по средним значениям ППРш показало, что она занимает промежуточное положение между группами сравнения, при этом значительно отличается от каждой из них — 0,57 (1,1)<sup>4</sup> vs 0,21 (0,84),  $p = 0,0009$  и 0,57 (1,1) vs 1,23 (1,05),

$p = 0,0002$  соответственно. Группа пациентов без АПС не отличалась от контрольной группы (0,17 (0,87) vs 0,21 (0,84)), при этом по сравнению с группой больных шизофренией показатель ППРш в этой группе был значительно ниже ( $p = 0,0014$ ).

Мы предположили, что значимые различия по ППРш между группой больных шизофренией и группой пациентов с АПС обусловлены тем, что последняя может включать в себя пациентов, у которых наличие АПС не приведет к развитию шизофрении. Для проверки этого предположения мы сравнили все три группы пациентов — с АПС и манифестацией шизофрении, с АПС и снижением функционирования в сопоставлении с группой пациентов с АПС, но без манифестации психоза и снижения социального функционирования ( $n = 24$ ). Оказалось, что в последней группе ППРш значительно ниже, чем в группе с манифестацией шизофрении (0,34 (0,89) vs 0,57 (0,84),  $p = 0,041$ ). Также отмечена тенденция к уменьшению ППРш по сравнению с группой со снижением социального функционирования ( $p = 0,067$ ). Группа пациентов с АПС без манифестации психоза и снижения социального функционирования не отличалась по средним ППРш от группы без АПС, но на уровне тенденции ( $p = 0,077$ ) наблюдалось ее

<sup>4</sup> Здесь и далее в скобках приведено стандартное отклонение.

отличие от группы психически здоровых людей. Отмечены различия при высоком уровне значимости ( $p = 6,4e-05$ ) между группой с АПС без манифестации психоза и снижения социального функционирования и группой больных шизофренией. Группы с АПС с манифестацией психоза и с АПС со снижением функционирования не различались как между собой, так и с группой больных шизофренией. Данные приведены на рис. 1.

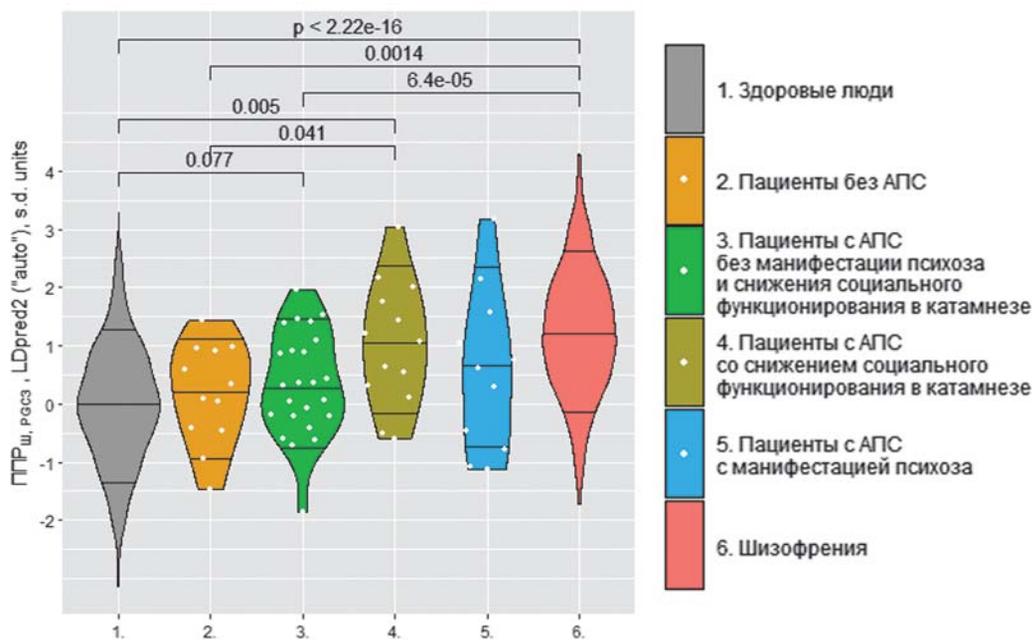
## ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном исследовании группа высокого риска была сформирована на основании наличия аттенуированных психотических симптомов у больных юношеского возраста с депрессивным эпизодом. Гомогенизация группы высокого риска по одному критерию отличает данную работу от других [9, 11], где группа риска могла одновременно включать в себя лиц, имеющих родственника, больного шизофренией, и пациентов с АПС. С помощью ППРш мы показали, что группа пациентов с АПС отличается по этому показателю от больных шизофренией и психически здоровых людей, т.е. гетерогенна по своей структуре и может включать пациентов как с высокой, так и с низкой генетической предрасположенностью к развитию этого заболевания. При этом, после исключения из нее пациентов, у которых имела место манифестация шизофрении

и пациентов со снижением функционирования, отличия от группы здоровых сохранились, хотя и на уровне тенденции, что указывает на то, что в этой группе могут быть пациенты с повышенным риском развития шизофрении.

Мы также сделали попытку проследить, как ППРш влияют на траекторию развития заболевания у пациентов с депрессией и АПС. В исследованной выборке манифестация шизофрении была выявлена у 23% пациентов из группы высокого риска. Эта величина сопоставима с имеющимися в литературе данными. В частности, последний метаанализ, включающий в себя 130 работ и более 9 тыс. человек из группы высокого риска, показал, что манифестация психоза в течение трех лет наблюдалась в среднем в 25% случаев [17]. Как оказалось, в изученной нами группе пациентов, у которых в дальнейшем имела место манифестация шизофрении, ППРш были выше, чем у психически здоровых и не отличались от этого показателя в группе больных шизофренией. Ту же закономерность мы отметили и в группе пациентов с АПС и снижением функционирования. Нужно отметить, что такого рода группу ранее не выделяли для оценки предиктивной способности ППРш.

Полученные нами результаты расширяют возможности предиктивной способности ППРш в отношении нарастания неблагоприятных признаков течения заболевания без манифестации психоза. В этом аспекте



**Рис. 1.** Распределение значений ППРш для исследуемых групп

*Примечания:* указаны  $p$ -уровни для двустороннего теста Стьюдента, все остальные не подписанные сравнения не достигают стандартного уровня статистической значимости ( $p > 0,05$ ). Горизонтальными чертами обозначены медиана и крайние децили, белые точки в группах 2–5 означают отдельные наблюдения.

### Fig 1 Distribution of PRSsh values for the study groups

*Notes:* P-levels for two-tailed Student's t tests are indicated; all other unsigned comparisons did not reach the standard level of statistical significance ( $p > 0.05$ ). Horizontal lines indicate the median and extreme deciles, white dots in groups 2–5 indicate individual observations. Groups from left to right (1–6) are healthy controls, non-APS group, APS group without psychosis manifestation and social functioning impairment, APS group with social functioning impairment, APS group with psychosis manifestation, schizophrenia group.

важно подчеркнуть отсутствие различий по семейной отягощенности между группами больных из сформированной для исследования выборки, что также свидетельствует в пользу того, что ППРш лучше дифференцируют генетическую предрасположенность к развитию шизофрении, чем наличие родственников с психическими расстройствами.

Исследование имеет существенное ограничение, связанное с размером выборки. Небольшой объем выборки (в особенности это касалось группы пациентов без АПС) не позволяет провести количественную оценку предиктивной способности ППРш, поэтому полученные на этом этапе исследования данные нужно рассматривать как предварительные.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что группа пациентов с АПС значительно отличается по ППРш от группы психического здорового контроля и пациентов с депрессивным эпизодом без АПС, что подтверждает имеющиеся клинико-эпидемиологические данные о том, что пациентов с непсихическими расстройствами, у которых выявлены АПС, следует рассматривать как группу ультравысокого риска шизофрении. На основании первых полученных для российской популяции результатов можно сделать заключение, что ППРш является эффективным инструментом для оценки риска развития психоза или снижения социального функционирования у пациентов с АПС.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Westhoff MLS, Ladwig J, Heck J, Schülke R, Groh A, Deest M, Bleich S, Frieling H, Jahn K. Early Detection and Prevention of Schizophrenic Psychosis — A Review. *Brain Sci.* 2021;12(1):11. doi: 10.3390/brainsci12010011
- Worthington MA, Cannon TD. Prediction and Prevention in the Clinical High-Risk for Psychosis Paradigm: A Review of the Current Status and Recommendations for Future Directions of Inquiry. *Front Psychiatry.* 2021;12:770774. doi: 10.3389/fpsy.2021.770774
- Baselmans BML, Yengo L, van Rheenen W, Wray NR. Risk in Relatives, Heritability, SNP-Based Heritability, and Genetic Correlations in Psychiatric Disorders: A Review. *Biol Psychiatry.* 2021;89(1):11–19. doi: 10.1016/j.biopsych.2020.05.034
- 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
- 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
- Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T, Panagiotaropoulou G, Awasthi S, Bigdeli TB, Bryois J, Chen CY, Denison 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, Begeemann 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 et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature.* 2022;604(7906):502–508. doi: 10.1038/s41586-022-04434-5
- Albiñana C, Zhu Z, Schork AJ, Ingason A, Aschard H, Brikell I, Bulik CM, Petersen LV, Agerbo E, Grove J, Nordentoft M, Hougaard DM, Werge T, Børghlum AD, Mortensen PB, McGrath JJ, Neale BM, Privé F, Vilhjálmsson BJ. Multi-PGS enhances polygenic prediction by combining 937 polygenic scores. *Nat Commun.* 2023;14(1):4702. doi: 10.1038/s41467-023-40330-w
- Zheng Z, Liu S, Sidorenko J, Wang Y, Lin T, Yengo L, Turley P, Ani A, Wang R, Nolte IM, Snieder H; Lifelines Cohort Study; Yang J, Wray NR, Goddard ME, Visscher PM, Zeng J. Leveraging functional genomic annotations and genome coverage to improve polygenic prediction of complex traits within and between ancestries. *Nat Genet.* 2024 May;56(5):767–777. doi: 10.1038/s41588-024-01704-y
- Perkins DO, Olde Loohuis L, Barbee J, Ford J, Jeffries CD, Addington J, Bearden CE, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt BA, Matalon DH, McGlashan TH, Seidman LJ, Tsuang M, Walker EF, Woods SW. Polygenic Risk Score Contribution to Psychosis Prediction in a Target Population of Persons at Clinical High Risk. *Am J Psychiatry.* 2020;177(2):155–163. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.18060721
- Musliner KL, Krebs MD, Albiñana C, Vilhjálmsson B, Agerbo E, Zandi PP, Hougaard DM, Nordentoft M, Børghlum AD, Werge T, Mortensen PB, Østergaard SD. Polygenic Risk and Progression to Bipolar or Psychotic Disorders Among Individuals Diagnosed with Unipolar Depression in Early Life. *Am J Psychiatry.* 2020;177(10):936–943. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.19111195

11. Lim K, Lam M, Huang H, Liu J, Lee J. Genetic liability in individuals at ultra-high risk of psychosis: A comparison study of 9 psychiatric traits. *PlosOne*. 2020;15(12):e0243104. doi: 10.1371/journal.pone.0243104 eCollection 2020.
12. He Q, Jantac Mam-Lam-Fook C, Chaignaud J, Danset-Alexandre C, Iftimovici A, Gradels Hauguel J, Houle G, Liao C; ICAAR study group; Dion PA, Rouleau GA, Kebir O, Krebs MO, Chaumette B. Influence of polygenic risk scores for schizophrenia and resilience on the cognition of individuals at-risk for psychosis. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):518. doi: 10.1038/s41398-021-01624-z
13. Nenadić I, Meller T, Schmitt S, Stein F, Brosch K, Mosebach J, Ettinger U, Grant P, Meinert S, Opel N, Lemke H, Fingas S, Förster K, Hahn T, Jansen A, Andlauer TFM, Forstner AJ, Heilmann-Heimbach S, Hall ASM, Awasthi S, Ripke S, Witt SH, Rietschel M, Müller-Myhsok B, Nöthen MM, Dannlowski U, Krug A, Streit F, Kircher T. Polygenic risk for schizophrenia and schizotypal traits in non-clinical subjects. *Psychol Med*. 2022;52(6):1069–1079. doi: 10.1017/S0033291720002822
14. Mas-Bermejo P, Papiol S, Via M, Rovira P, Torrecilla P, Kwapil TR, Barrantes-Vidal N, Rosa A. Schizophrenia polygenic risk score in psychosis proneness. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2023;273(8):1665–1666. Jun 10. doi: 10.1007/s00406-023-01633-7
15. Ohi K, Nishizawa D, Sugiyama S, Takai K, Fujikane D, Kuramitsu A, Hasegawa J, Soda M, Kitaichi K, Hashimoto R, Ikeda K, Shioiri 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
16. Цуцельковская МЯ, Копейко ГИ, Олейчик ИВ, Владимирова ТВ. Роль психобиологических характеристик юношеского возраста в формировании клинической картины депрессий и особенностях терапии. *Психиатрия*. 2003;1(5):21–23. Tsutsulkovskaya MYa, Kopeiko GI, Oleychik IV, Vladimirova TV. The role of psychobiological characteristics of adolescence in the formation of the clinical picture of depression and characteristics of therapy. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2003;1(5):21–23. (In Russ.).
17. Salazar de Pablo G, Radua J, Pereira J, Bonoldi I, Arienti V, Besana F, Soardo L, Cabras A, Fortea L, Catalan A, Vaquerizo-Serrano J, Coronelli F, Kaur S, Da Silva J, Shin JI, Solmi M, Brondino N, Politi P, McGuire P, Fusar-Poli P. Probability of Transition to Psychosis in Individuals at Clinical High Risk: An Updated Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(9):970–978. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0830

#### **Сведения об авторах**

*Николай Витальевич Кондратьев*, научный сотрудник, лаборатория клинической генетики, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-5134-6007>

[nikolay.quadrat@gmail.com](mailto:nikolay.quadrat@gmail.com)

*Мария Анатольевна Омельченко*, доктор медицинских наук, заведующий отделом по подготовке специалистов в области психиатрии (отдел ординатуры и аспирантуры), ведущий научный сотрудник, отдел юношеской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0001-8343-168X>

[omelchenko-ma@yandex.ru](mailto:omelchenko-ma@yandex.ru)

*Татьяна Викторовна Лежейко*, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория клинической генетики, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-7873-2039>

[lezheiko@list.ru](mailto:lezheiko@list.ru)

*Василий Глебович Каледа*, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела, отдел юношеской психиатрии, заместитель директора, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>

[kaleda-vg@yandex.ru](mailto:kaleda-vg@yandex.ru)

*Вера Евгеньевна Голимбет*, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией, лаборатория клинической генетики, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<https://orcid.org/0000-0002-9960-7114>

[golimbet@mail.ru](mailto:golimbet@mail.ru)

**Information about the authors**

*Nikolay V. Kondratyev*, Researcher, Clinical Genetics Laboratory, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0002-5134-6007>

[nikolay.quadrat@gmail.com](mailto:nikolay.quadrat@gmail.com)

*Maria A. Omelchenko*, Dr. Sci. (Med.). Head of Psychiatric Education department (residency and postgraduate study), Leading researcher, Department of youth psychiatry, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0001-8343-168X>

[omelchenko-ma@yandex.ru](mailto:omelchenko-ma@yandex.ru)

*Tatyana V. Lezheiko*, Cand. Sci. (Biol.), Leading researcher, Clinical Genetics Laboratory, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0002-7873-2039>

[lezheiko@list.ru](mailto:lezheiko@list.ru)

*Vasilii G. Kaleda*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Department of youth psychiatry, Deputy Director, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>

[kaleda-vg@yandex.ru](mailto:kaleda-vg@yandex.ru)

*Vera E. Golimbet*, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of Laboratory, Clinical Genetics Laboratory, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

<https://orcid.org/0000-0002-9960-7114>

[golimbet@mail.ru](mailto:golimbet@mail.ru)

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflicts of interest.*

Дата поступления 11.05.2024 Received 11.05.2024	Дата рецензирования 31.05.2024 Revised 31.05.2024	Дата принятия 24.06.2024 Accepted for publication 24.06.2024
--	--	---