

Индекс УДК 159.9+616.89-02-056.7 + 575.162
 Код ГРНТИ 15.81.61
 DOI: 10.22204/2587-8956-2023-112-01-131-143



**М.В. АЛФИМОВА,
 В.В. ПЛАКУНОВА,
 Н.В. КОНДРАТЬЕВ,
 И.С. ЛЕБЕДЕВА,
 В.Е. ГОЛИМБЕТ***



Психологические и молекулярно-генетические корреляты шизотипии в общей популяции

Долгое время шизотипия рассматривалась как проявление генетической предрасположенности к шизофрении. Однако накопившиеся данные свидетельствуют о сложной, гетерогенной генетической этиологии шизотипических черт. Её изучение должно ответить на вопрос о целесообразности дальнейшего применения психометрической шизотипии для исследования и превенции шизофрении и помочь в организации помощи лицам с высокой выраженностью шизотипических черт, поскольку последняя нередко сочетается с различными признаками дезадаптации. С целью изучения этиологии шизотипии в данной работе мы оценили взаимоотношения между когнитивно-перцептивным, паранойяльным, межперсональным и дезорганизационным факторами шизотипии и личностными ($n = 1115$), мотивационными ($n = 645$), когнитивными процессами ($n = 557$) и полигенными показателями риска шизофрении и связанных с шизотипией психологических особенностей ($n = 417$). Использован регрессионный и сетевой анализы. Исследование показало, что выраженность шизотипических

* **Алфимова Маргарита Валентиновна** — доктор психологических наук, главный научный сотрудник лаборатории клинической генетики Научного центра психического здоровья, руководитель проекта «Генезис шизотипических черт в общей популяции» (20-013-00230).

E-mail: m.alfimova@gmail.com

Плакунова Виктория Валерьевна — младший научный сотрудник лаборатории клинической генетики Научного центра психического здоровья, исполнитель того же проекта.

E-mail: Jackfrost14.12@gmail.com

Кондратьев Николай Витальевич — научный сотрудник лаборатории клинической генетики Научного центра психического здоровья, исполнитель того же проекта.

E-mail: nikolay.quadrat@gmail.com

Лебедева Ирина Сергеевна — доктор биологических наук, заведующая лабораторией нейровизуализации и мультимодального анализа Научного центра психического здоровья.

E-mail: lebedeva-i@yandex.ru

Голимбет Вера Евгеньевна — доктор биологических наук, заведующая лабораторией клинической генетики Научного центра психического здоровья.

E-mail: golimbet@mail.ru

черт не коррелирует с генетическим грузом шизофрении, но в определённой степени связана с полигенной предрасположенностью к нейротизму. Последняя, по-видимому, может влиять на показатели шизотипии как непосредственно, так и через установку на ответ при заполнении опросников. При этом собственно черты тревожного ряда не выступают в качестве медиаторов связи между полигенными показателями нейротизма и шизотипическими чертами. Вместе с литературными данными полученные нами результаты указывают как на необходимость совершенствования инструментов измерения шизотипии – введения в них шкал валидности ответов, так и на генетически обусловленную склонность к высокому нейротизму как на один из источников шизотипии в общей популяции, что требует дальнейшего глубокого изучения.

Ключевые слова: шизотипия, личность, шизофрения, мотивация, когниции, нейротизм, социальная желательность, полигенные показатели риска

Согласно континуальной гипотезе происхождения шизофрении, генетическая предрасположенность к заболеванию может проявляться не только в виде психоза, но и в виде расстройств личности или даже как вариант «нормальной» личности [1]. Последний называется шизотипией и представляет собой индивидуальные особенности, которые напоминают позитивные (бред, галлюцинации), негативные (уплощённый аффект, ангедония, асоциальность) и дезорганизационные (причудливое мышление и поведение) симптомы шизофрении и могут быть измерены психометрически с помощью опросников. Долгое время ожидалось, что психометрически определяемая шизотипия принесёт плоды в выявлении лиц, подверженных риску психоза, и в предотвращении шизофрении. Однако годы исследований вызывают сомнения в отношении этих ожиданий, поскольку самооценка шизотипических черт часто не соответствует объективно измеренным особенностям респондентов [2].

В последние годы, благодаря развитию полногеномных исследований (GWAS), появилась возможность изучать связь между молекулярно-генетическими и психологическими особенностями человека непосредственно. Эти исследования показали, что риск шизофрении объясняется влиянием тысяч общих однонуклеотидных замен

(SNP) с небольшими индивидуальными эффектами [3]. В силу этого для оценки генетического груза шизофрении (как и других полигенных признаков) у конкретного человека применяются полигенные показатели (ПГП) риска, которые объединяют эти SNP с учётом силы связи между каждым SNP и заболеванием. Проведённые пока немногочисленные исследования не выявили корреляций ПГП риска шизофрении с выраженностью шизотипических черт у лиц из общей популяции [4–6]. Показано также, что шизотипия коррелирует с «нормальными» чертами личности и, таким образом, может быть следствием их определённых сочетаний [7, 8].

Сказанное согласуется с предположением о сложной, гетерогенной генетической этиологии шизотипии [9]. Исследование генезиса шизотипических черт в общей популяции представляет интерес с точки зрения целесообразности дальнейшего применения психометрической шизотипии для понимания механизмов развития шизофрении. Кроме того, лица с высокой выраженностью шизотипических черт часто характеризуются субъективным неблагополучием и различными признаками дезадаптации [10], что делает их самостоятельным объектом изучения и помощи, независимо от риска шизофрении.

Целями настоящего исследования были поиск личностных, мотивационных

и когнитивных процессов, которые могут играть роль в формировании шизотипических черт у лиц из общей популяции, и оценка связи шизотипии с ППП риска шизофрении и других фенотипов, которые могут влиять на вариативность шизотипических черт.

Материал и методы

Выборка

В исследовании участвовали психически здоровые испытуемые ($n = 1468$; средний возраст $26,43 \pm 9,89$ лет; 50% женщин), заполнившие Опросник шизотипической личности А. Рейна (SPQ-74, адаптация А.Г. Ефремова и С.Н. Ениколопова). Критериями включения были: 1) возраст не младше 16 лет; 2) образование не менее 9 классов; 3) отсутствие заболеваний, нарушающих когнитивную деятельность; 4) отсутствие родственников 1-й и 2-й степени родства, страдающих расстройствами шизофренического или аффективно-го спектра. Испытуемыми были студенты различных вузов и сотрудники научных и медицинских учреждений Москвы, знакомые исполнителей исследования. Из этой общей группы для анализа были сформированы подгруппы для изучения личностных, аффективных, когнитивных и молекулярно-генетических параметров, связанных с шизотипией. Численность и характеристики подгрупп даны при описании оценки соответствующих параметров. Исследование одобрено Этическим комитетом НЦПЗ (№ 662/21.07.2020). Все испытуемые подписали информированное согласие на участие в нём.

Психологическая оценка

SPQ-74 состоит из девяти шкал, соответствующих клиническим критериям шизотипического расстройства личности. Для каждого испытуемого были вычислены значения четырёх факторов SPQ согласно модели N. Stefanis, которая, по нашим данным [11], лучше всего описывает структуру SPQ в российской популяции. Когнитивно-перцептивный фактор (CогP) включал

шкалы Необычное восприятие и Магическое мышление; паранойяльный (Par) — Идеи отношения, Подозрительность, Избыточная социальная тревожность; межперсональный (IR) — Избыточная социальная тревожность, Подозрительность, Ограниченный аффект, Отсутствие близких друзей; дезорганизационный (Ds) — Странное поведение и Странная речь.

Оценку связи факторов SPQ с нормальными и психопатологическими личностными чертами проводили в подгруппе из 1115 человек (средний возраст $26,04 \pm 9,42$ лет; 51% женщин). Использовали Опросник темперамента и характера Р. Клонингера (TCI-125, адаптация А.Г. Ефремова и С.Н. Ениколопова) и Миннесотский многофакторный личностный опросник (MMPI, адаптация Ф.Б. Березина с соавт.). TCI оценивает четыре черты темперамента: Поиск новизны (NS), Избегание опасности (NA), Зависимость от поощрения (RD, т.е. привязанность, потребность в одобрении) и Настойчивость (P). Он также включает три шкалы характера: Самонаправленность (SD, т.е. саморегуляция), Сотрудничество (Coop) и Трансцендентность Я (ST, т.е. духовность). Шизотипический склад определяется низкими оценками SD и Coop в сочетании с высокой ST [7]. MMPI состоит из трёх оценочных (L — ложь, F — аггравация, K — социальная желательность/закрытость) и 10 основных шкал, отражающих близость к определённым психопатологическим проявлениям, включая шкалу Шизофрении (Sc).

Мотивационную сферу исследовали в подгруппе из 645 человек (средний возраст $23,18 \pm 6,97$ года; 36% женщин). Применяли Шкалу времени переживания удовольствия Д. Гарда (TEPS, адаптация М.В. Алфимовой с соавт.) и Опросник Карвера и Уайта (BIS/BAS, адаптация Г.Г. Князева). TEPS измеряет склонность к переживанию консуматорного (CON, т.е. в момент получения «награды») и антиципирующего (ANT, т.е. при ожидании «награды») удовольствия. BIS/BAS оценивает нейропсихологические системы торможения (BIS)

и активации (BAS) поведения. BIS отражает чувствительность к отрицательным сигналам, т.е. тревогу. BAS включает три шкалы: Реактивность на стимулы награды (RR), Драйв (Drive) и Поиск развлечений (Fun).

Когнитивное обследование прошли 557 человек (средний возраст 28.18 ± 10.30 лет; 62% женщин). Оно включало оценку вербальной беглости, эпизодической вербальной памяти (Тест слухоречевой памяти Рея), концентрации внимания/рабочей памяти (отсчитывания с переключением от 200 по 2 и 5), функций планирования и контроля (Тест следования по маршруту – часть Б и Цветовой тест Струпа), распознавания эмоций (более подробно см. [12]). Интегральный когнитивный индекс (Cogn M) вычисляли путём усреднения стандартизованных показателей по отдельным тестам. Уровень образования кодировали в соответствии с Международной системой классификации образования (МСКО-2011).

Полигенные показатели

ДНК выделяли из периферической крови фенол-хлороформным методом. Полногеномные данные были получены в ходе выполнения настоящего проекта и совместной работы с консорциумами deCode и ENIGMA с использованием различных микрочипов Illumina¹. Анализ сырых полногеномных данных проводили с помощью программы GenomeStudio 2.0; дальнейший стандартный контроль качества – с помощью программы PLINK 1.9. Последний включал: 1) контроль на отклонение от равновесия Харди-Вайнберга; 2) фильтрацию образцов и генотипов по доле потерянных данных; 3) контроль на гетерозиготность; 4) контроль на соответствие данных анкетному полу; 5) контроль на родственные связи; 6) контроль на популяционную структуру с использованием данных проекта 1000 геномов.

На основе результатов контроля качества в анализ были включены 417 человек

европейского этнического происхождения (средний возраст 30.33 ± 11.37 лет; 59% женщин). После импутирования генотипов (применяли панель референтных генотипов Haplotype Reference Consortium для европейской популяции) с помощью программы LDpred2-auto [13] для них рассчитывали ППП риска шизофрении, используя суммарную статистику самого масштабного GWAS заболевания [3]. С помощью PGS каталога (<https://www.pgscatalog.org/about/>; дата обращения: 13.12.2022) проводили поиск GWAS прокси-показателей черт, коррелирующих с шизотипией, и рассчитывали их ППП.

Статистический анализ

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы JASP 0.16.4.0 [14]. Основным методом оценки связей между признаками служила пошаговая множественная регрессия с полом и возрастом в качестве ковариат. В анализе связей между SPQ факторами и психологическими признаками зависимой переменной был фактор, а независимыми переменными – набор личностных или мотивационных признаков, интегральный когнитивный показатель или уровень образования. В анализе связей фенотипов с ППП зависимой переменной служил фенотипический признак, независимыми – полный набор вычисленных ППП; в качестве дополнительных ковариат вводили две первые главные компоненты генетической дисперсии выборки. Данное число главных компонент было выбрано на основе анализа каменистой осыпи. Доверительные интервалы (с поправкой на смещение) для значений коэффициентов регрессии вычисляли с помощью 1000 бутстреп-выборок. Поскольку факторы шизотипии не являются ортогональными, для дальнейшего изучения структуры выявленных с помощью множественной регрессии связей применяли анализ сетей. При построении сети использовали EBICglasso-регуляризацию, с гиперпараметром $\gamma = 0.05$. Вычисляли

¹ Мы благодарим консорциумы deCode и ENIGMA за предоставленную полногеномную информацию.

Таблица 1

Средние значения психологических признаков и их связь (значимые коэффициенты регрессии) с факторами шизотипии

Признаки		SPQ CogP	SPQ Par	SPQ IR	SPQ Ds
Шкала	M ± SD	2.54 ± 2.83	6.20 ± 4.82	7.79 ± 5.95	3.70 ± 3.42
MMPI L	50.64 ± 12.83				
MMPI F	59.02 ± 16.34				
MMPI K	53.07 ± 12.05	-0.18 (0.051) ^a	-0.36 (0.337)	-0.22 (0.116)	-0.32 (0.248)
MMPI Hs	54.62 ± 11.05		0.07		
MMPI D	50.36 ± 12.22				
MMPI Hy	55.69 ± 10.42		-0.16	-0.10	
MMPI Pd	52.71 ± 10.73	0.06	0.08		
MMPI Mf	51.99 ± 13.23				
MMPI Pa	50.56 ± 12.66				
MMPI Pt	55.09 ± 11.67		0.11 (0.104)		0.08
MMPI Sc	55.56 ± 14.74	0.11 (0.025)	0.11	0.15	0.22 (0.111)
MMPI Ma	60.17 ± 10.52	0.08			
MMPI Si	48.50 ± 11.31			0.26 (0.340)	
TCI NS	8.70 ± 3.17	0.07			0.13
TCI HA	8.67 ± 4.79		0.17	0.18	
TCI RD	8.34 ± 2.69			-0.17	
TCI P	2.30 ± 1.19		0.09	0.07	
TCI SD	15.90 ± 4.72			-0.13 (0.029)	-0.07
TCI Coop	18.61 ± 3.92	-0.05	-0.11		
TCI ST	5.19 ± 3.35	0.41 (0.313)	0.19 (0.030)	0.10	0.17 (0.039)
TEPS ANT	41.77 ± 7.16		0.12		
TEPS CON	37.14 ± 5.61				
BAS RR	16.64 ± 2.30				
BAS Fun	11.65 ± 2.37	0.10			0.18
BAS Drive	12.33 ± 2.35				
BIS	18.96 ± 4.00	0.09	0.26	0.31	0.11
Cogn M	-0.09 ± 0.70	-0.51	-1.30	-1.24	
Образование	5.30 ± 1.57	-0.13	-0.36	-0.42	

Примечание. Коэффициенты регрессии даны для стандартизованных психологических признаков. ^a — для трёх личностных признаков с максимальным вкладом в дисперсию фактора в скобках курсивом после коэффициента регрессии показана доля объясняемой дисперсии R^2_{adj} . Факторы SPQ: CogP — когнитивно-перцептивный, Par — паранойальный, IR — межперсональный и Ds — дезорганизационный. Шкалы MMPI: L — ложь, F — аггравация, K — социальная желательность/закрытость, Hs — ипохондрия, D — депрессия, Hy — истерия, Pd — психопатическая девиация, Mf — мужественность/женственность, Pa — паранойя, Pt — психастения, Sc — шизофрения, Ma — гипомания, Si — социальная интроверсия. Шкалы TCI: NS — Поиск новизны, HA — Избегание опасности, RD — Зависимость от поощрения, P — Настойчивость, SD — Самонаправленность, Coop — Сотрудничество, ST — Трансцендентность Я. Шкалы TEPS: ANT — антиципирующее удовольствие, CON — консуматорное удовольствие. Шкалы BIS/BAS: RR — Реактивность на стимулы награды, Drive — Драйв, Fun — Поиск развлечений, BIS — Система торможения поведения. Cogn M — общий индекс когнитивного функционирования.

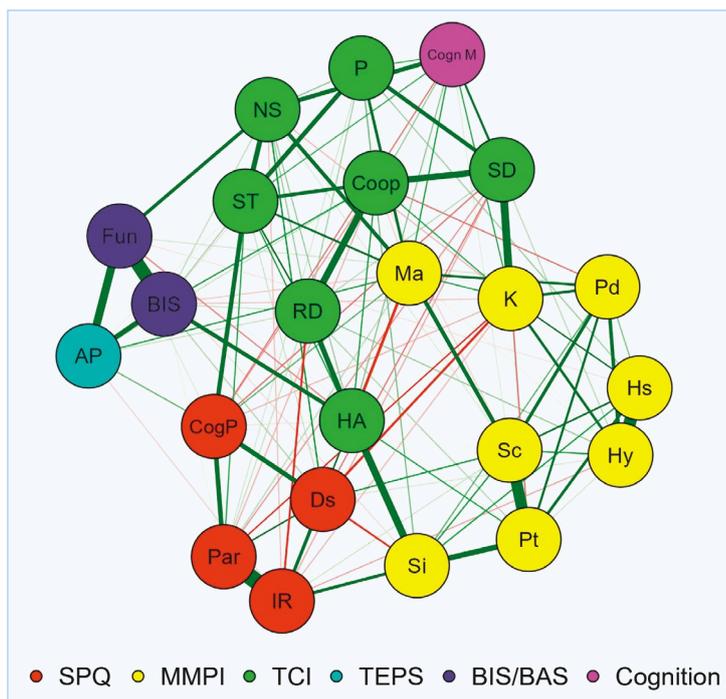


Рис. 1. Сеть психологических признаков. Толщина рёбер отражает силу связи, цвет — направление: зелёный — положительная корреляция, красный — отрицательная. Расшифровка сокращений признаков дана в примечаниях к табл. 1

стандартизованные индексы центральности по посредничеству (доля самых коротких путей, соединяющих каждую пару вершин и проходящих через данную вершину) и силе (учитывает число и величину рёбер, связывающих вершину с другими вершинами в сети). Стабильность параметров сети — рёбер и индексов центральности — оценивали с помощью коэффициентов стабильности, вычисленных с помощью 1000 бутстреп-выборок, сгенерированных методом отбрасывания подмножеств (case-dropping subset bootstrap). Коэффициенты > 0.7 свидетельствовали о высокой стабильности. Анализ сетей позволяет визуализировать корреляции между признаками, вычисленные для каждой пары признаков с учётом их корреляций со всеми другими признаками в сети (сеть частных корреляций), увидеть важные для поведения всей сети признаки, ориентируясь на индексы центральности, а также сформулировать гипотезы о факторах, опосредующих связи между признаками.

Результаты и обсуждение

Значимые психологические предикторы факторов SPQ представлены в таблице 1. Личностные черты в совокупности объясняли около половины вариативности каждого фактора (R^2_{adj} : 0.41; 0.49; 0.55; 0.42), а мотивационные показали малые эффекты (R^2_{adj} : 0.02–0.09). Также CogP, Par и IR слабо отрицательно коррелировали с общим когнитивным индексом и уровнем образования (R^2_{adj} : 0.001–0.03). Все факторы, хотя и в разной степени, были связаны со шкалой К, а также со шкалами, которые традиционно соотносят с шизотипическими чертами, — Трансцендентность Я и Шизофрения. Кроме того, все факторы шизотипии коррелировали с показателем активации системы торможения поведения.

Сеть факторов SPQ и их психологических коррелятов представлена на рис. 1. Согласно результатам сетевого анализа, за пределами группы шизотипических факторов важнейшим положительным коррелятом CogP является Трансцендентность Я, отрицательным — Социальная интроверсия; Par наиболее сильно связан с установкой на ответ (К); IR — с показателями отчуждённости (высокая Социальная интроверсия и низкая Зависимость от поощрения) и тревожности (Избегание опасности); Ds положительно коррелирует с чертами импульсивности и неконформизма (К, Шизофрения, Поиск новизны). Интересно отметить, что Трансцендентность Я и Шизофрения непосредственно связаны с разными факторами шизотипии: CogP и Ds соответственно. Наиболее высокие значения центральности по посредничеству получены для Избегания опасности (2.42) и Социальной интроверсии (1.83), по силе — для Избегания опасности (1.16) и IR (1.58). Это позволяет предположить, что Избегание опасности (компонент супердомана личностных черт «нейротизм») и Социальная интроверсия (компонент

супердомена «экстраверсия») являются признаками, связующими разные уровни и системы описания личностной сферы. Когнитивный индекс находился на периферии сети (посредничество = -1.17 ; сила = -2.04) и из факторов SPQ непосредственно коррелировал только с SocP. Показатели стабильности параметров сети были высокими (> 0.07).

В целом анализ психологических признаков показал, что помимо черт, сходных с шизофренией (шкалы Шизофрения и Трансцендентность Я), факторы SPQ связаны с чертами тревожного ряда/эмоциональной нестабильностью, импульсивностью/снижением саморегуляции и особенностями межличностных взаимодействий. Когнитивные способности также могут в определённой степени влиять на показатели SPQ, хотя, по-видимому, опосредствованно — через установку на ответ и ряд личностных особенностей. Опираясь на эти результаты, мы, помимо ППП шизофрении, рассчитали ещё 10 ППП. В первую группу вошли ППП психических расстройств, тесно связанных с шизофренией — биполярного [15] и большого депрессивного расстройства [16]. Во вторую — ППП эмоциональной нестабильности: ППП нейротизма в узком смысле (согласно Г. Айзенку, беспокойство и депрессивность) [17]; ППП нейротизма как суперфактора личности из большой пятёрки (включает, кроме того, импульсивность, гневливость и уязвимость к стрессу; показатель нейротизма вычислен в соответствующем GWAS на основе различных опросников, в том числе опросников для измерения большой пятёрки личностных черт, TCI и других) [18]; ППП «долгое беспокойство после неловкой ситуации» [19]. Третья группа была представлена ППП межперсональных отношений (ППП «одиночество/изоляция» [19], ППП «посещение социальных досуговых меро-

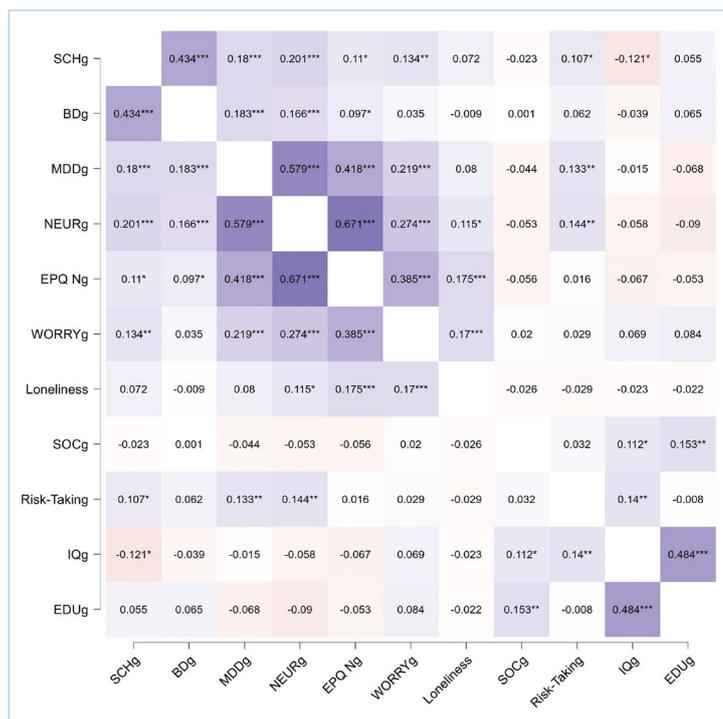


Рис. 2. Частные корреляции Спирмена между полигенными показателями 11 фенотипов, вычисленные с учётом значений первой и второй главной компоненты генетической дисперсии в выборке. Значения p : * — < 0.05 ; ** — < 0.01 ; *** — < 0.001 .

Расшифровка названий полигенных показателей дана в примечаниях к табл. 2

приятый (спортивных залов)» [19]); четвёртая — импульсивности (ППП «склонность к риску» [20]) и пятая — когнитивной сферы (ППП образования [21] и ППП интеллекта [22]). Эти ППП тесно взаимосвязаны (рис. 2), поэтому мы вводили их в каждую регрессионную модель вместе. Дополнительно провели регрессионный анализ, в котором предиктором показателей SPQ был только ППП риска шизофрении. Его результаты были отрицательными.

Результаты основного регрессионного анализа факторов SPQ и связанных с ними психологических признаков с использованием ППП представлены в таблице 2.

Ни общий балл SPQ, ни отдельные факторы не коррелировали с ППП риска шизофрении. Кроме того, ППП риска шизофрении не были связаны со шкалами Шизофрении и Трансцендентности Я. В то же время показатели SPQ коррелировали с ППП эмоциональной нестабильности. Последние были также связаны с установкой

Таблица 2

**Значимые коэффициенты регрессии полигенных показателей
и доля объясняемой ими дисперсии (курсив) в моделях,
предсказывающих психологические признаки**

Признаки	SCHg	MDDg	NEURg	EPQ Ng	WORRYg	Risk-taking	SOCg	IQg	EDUg
SPQ CogP			0.33 (0.008)						
SPQ Par									
SPQ IR					0.69 (0.011)				
SPQ Ds				0.46 (0.014)					
SPQ Общий				1.52 (0.014)					
MMPI K				-1.94 (0.017)					
MMPI Pt				1.71 (0.015)					
MMPI Ma									-1.67 (0.021)
TCI NS			0.47 (0.016)						
TCI HA									0.80 (0.021)
TCI RD		0.49 (0.023)							0.47 (0.022)
TCI SD			-0.68 (0.016)						
TCI Coop							0.41 (0.016)		0.46 (0.012)
BAS Fun	0.68 (0.081)					0.67 (0.032)			
Cogn M						-0.08 (0.015)		0.20 (0.110)	
Образование									0.43 (0.087)

Примечание. Представлены только психологические признаки и ППП, для которых имелись значимые корреляции. В скобках курсивом после коэффициента регрессии показана доля объясняемой дисперсии R^2_{adj} . Расшифровка названий психологических признаков дана в примечаниях к табл. 1. Полигенные показатели: SCHg — риск шизофрении, MDDg — большого депрессивного расстройства, NEURg — нейротизма в широком смысле, EPQ Ng — нейротизма в модели Г. Айзенка, WORRYg — «долгое беспокойство после неловкой ситуации», Risk-taking — «склонность к риску», SOCg — «посещение социальных досуговых мероприятий (спортивных залов)», IQg — интеллекта, EDUg — уровня образования.

на ответ (K) и некоторыми личностными чертами. Учитывая размер выборки, мы включили в анализ сетей, помимо факторов SPQ, только те личностные черты, которые были наиболее тесно и непосредственно связаны с шизотипией (рис. 1)

и коррелирующие с ними ППП, а также ППП шизофрении. Результаты сетевого анализа представлены на рис. 3.

Коэффициенты стабильности были высокими для рёбер и центральности по силе и низкие — для посредничества. Тем не ме-

нее полученные данные позволяют предположить, что ПГП таких компонентов нейротизма, как депрессивность и беспокойство (EPQ Ng) могут оказывать некоторое влияние на факторы SPQ опосредствованно — через установку на ответ (K). В то же время генетические факторы, связанные с другими компонентами этого суперфактора личности — слишком долгого беспокойства после неловкой ситуации и, по-видимому, импульсивности и уязвимости к стрессу — могут оказывать эффект на вариативность факторов шизотипии непосредственно, что не исключает и непрямых эффектов через личностные черты. В отличие от этого, ПГП образования, который отражает генетические предпосылки как интеллекта, так и других свойств, способствующих общей адаптивности [23], очевидно, могут влиять на шизотипию только через Избегание опасности. ПГП шизофрении не оказывают прямого влияния ни на один из факторов SPQ. Однако в целом эффекты ПГП на психологические признаки малы (за исключением связи между когнитивным индексом и ПГП интеллекта, табл. 2), возможно, из-за того, что все существующие ПГП сложных признаков (полигенных заболеваний, психологических черт) объясняют пока лишь небольшую долю генетической дисперсии этих признаков.

Заключение

Таким образом, наше исследование показало, что в русской, как и в других европейских популяциях [4–6], выраженность психометрически измеренных шизотипических черт не коррелирует с генетическим грузом шизофрении или ПГП такой связанной с шизофренией психической патологии, как биполярное расстройство. В то же время полученные данные позволяют предположить, что выраженность

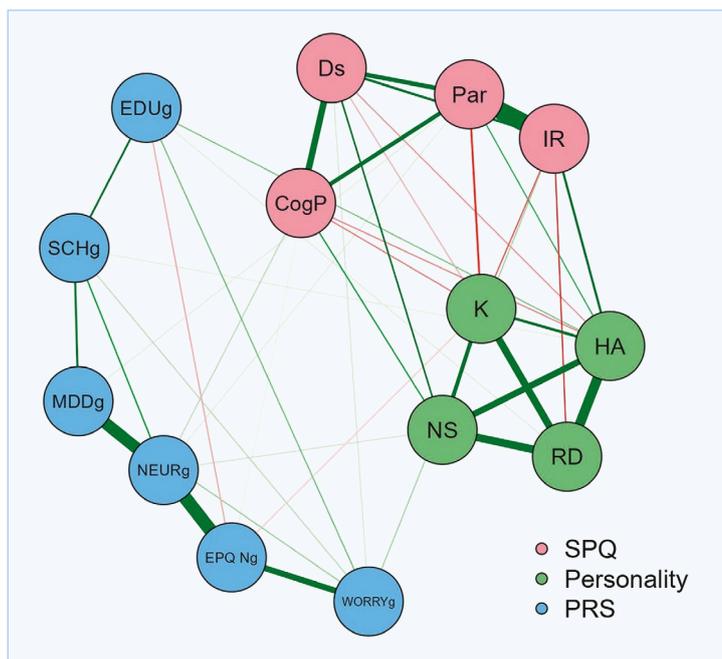


Рис. 3. Сеть психологических признаков и полигенных показателей. Толщина рёбер отражает силу связи, цвет — направление: зелёный — положительная корреляция, красный — отрицательная. Расшифровка сокращений признаков и полигенных показателей дана в примечаниях к табл. 1 и 2

шизотипии зависит от генетических факторов, предрасполагающих к эмоциональной нестабильности. Последние, по-видимому, могут действовать как непосредственно, так и влияя на то, как респондент отвечает на вопросы тестов. Генетически обусловленная склонность к беспокойству может вести к более открытым, самокритичным ответам, способствуя тем самым повышению показателей по шкалам шизотипии. Однако мы не можем исключить и обратное: что усиление выраженности шизотипических черт обуславливает меньшую закрытость и большую неконвенциальность ответов на вопросы тестов. При этом собственно черты тревожного ряда не выступают в качестве медиаторов связи ПГП нейротизма и шизотипических черт.

Следует отметить, что генетическая связь шизотипии с нейротизмом обнаруживалась и ранее. Так, в близнецовом исследовании было показано, что более половины общей дисперсии позитивной (т.е. когнитивно-перцептивной) шизоти-

пии и нейротизма, измеренного с помощью шкалы Г. Айзенка, объясняется общими генетическими факторами [9]. Связь шизотипии с ППП нейротизма была обнаружена в большой выборке из Шотландии [5]. Вместе с этими предшествующими данными полученные нами результаты указывают как на необходимость совер-

шенствования инструментов измерения шизотипии – введения в них шкал валидности ответов, так и на генетически обусловленную склонность к высокому нейротизму как на один из источников шизотипии в общей популяции, и механизм этой связи должен быть исследован более глубоко.

ЛИТЕРАТУРА

1. Grant P., Green M.J., Mason O.J. Models of Schizotypy: The Importance of Conceptual Clarity. *Schizophr. Bull.* 2018. № 44 (2). S. 556–563. DOI: 10.1093/schbul/sby012.
2. Cohen A.S., Mitchell K.R., Beck M.R., Hicks J.L. The Subjective-Objective Disjunction in Psychometrically-Defined Schizotypy: What it is and Why it is Important? // *J. Exp. Psychopathol.* 2017. № 8 (4). Pp. 347–363. DOI:10.5127/jep.056316.
3. Trubetskoy V., Pardiñas A.F., Qi T. et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia // *Nature.* 2022. № 604 (7906) Pp. 502–508. DOI: 10.1038/s41586-022-04434-5.
4. Hatzimanolis A., Avramopoulos D., Arking D.E. et al. Stress-Dependent Association Between Polygenic Risk for Schizophrenia and Schizotypal Traits in Young Army Recruits // *Schizophr. Bull.* 2018. № 44 (2). Pp. 338–347. DOI:10.1093/schbul/sbx074.
5. Docherty A.R., Shabalín A.A., Adkins D.E. et al. Molecular Genetic Risk for Psychosis Is Associated With Psychosis Risk Symptoms in a Population-Based UK Cohort: Findings From Generation Scotland // *Schizophr. Bull.* 2020. № 46 (5). Pp. 1045–1052. DOI: 10.1093/schbul/sbaa042.
6. Nenadić I., Meller T., Schmitt S. et al. Polygenic risk for schizophrenia and schizotypal traits in non-clinical subjects // *Psychol. Med.* 2022. № 52 (6). Pp. 1069–1079. DOI:10.1017/S0033291720002822.
7. Giakoumaki S.G., Karagiannopoulou L., Rózsa S., Zouraraki C., Karamaouna P., Cloninger C.R. Psychometric properties of the Greek TCI-R and its clinical correlates: schizotypy and the self-regulation of affective and cognitive functioning // *PeerJ.* 2016. № 4. e1830. DOI: 10.7717/peerj.1830.
8. Kwopil T.R., Gross G.M., Burgin C.J., Raulin M.L., Silvia P.J., Barrantes-Vidal N. Validity of the Multidimensional Schizotypy Scale: Associations with schizotypal traits and normal personality // *Personal. Disord.* 2018. № 9 (5). Pp. 458–466. DOI: 10.1037/per0000288.
9. Macare C., Bates T.C., Heath A.C., Martin N.G., Etinger U. Substantial Genetic Overlap Between Schizotypy and Neuroticism: A Twin Study // *Behav. Genet.* 2012. № 42. Pp. 732–742. DOI: 10.1007/s10519-012-9558-6
10. Rbeiz K.S., Clark H.E., Kemp K.C. et al. The association of multidimensional schizotypy with symptoms and impairment across racial groups // *Personal. Ment. Health.* 2022. № 16 (1). Pp. 79–89. DOI: 10.1002/pmh.1528.
11. Алфимова М.В., Лежейко Т.В., Сергеев Н.В., Плакунова В.В., Голимбет В.Е. Структура шизотипических черт в российской популяции // *Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова.* 2020. № 120 (7). Pp. 94–101. DOI: 10.17116/jnevro202012007194.
12. Лежейко Т.В., Алфимова М.В. Эпигенетические исследования когнитивного дефицита при шизофрении: некоторые методологические проблемы // *Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова.* 2017. № 117 (10). Pp. 76–80. DOI: 10.17116/jnevro201711710176-80.
13. Privé F., Aschard H., Carmi S. et al. Portability of 245 polygenic scores when derived from the UK Biobank and applied to 9 ancestry groups from the same cohort // *Am. J. Hum. Genet.* 2022. № 109 (1). Pp. 12–23. DOI: 10.1016/j.ajhg.2021.11.008.
14. JASP Team. JASP (Version 0.16) [Computer software]. 2022. <https://jasp-stats.org/> (дата обращения: 01.12.2022).

15. Mullins N., Forstner A.J., O'Connell K.S. et al. Genome-wide association study of more than 40,000 bipolar disorder cases provides new insights into the underlying biology // Nat. Genet. 2021. № 53 (6). Pp. 817–829. DOI:10.1038/s41588-021-00857-4.
16. Howard D.M., Adams M.J., Clarke T.K. et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions // Nat. Neurosci. 2019. № 22 (3). Pp. 343–352. DOI: 10.1038/s41593-018-0326-7.
17. Weissbrod O., Kanai M., Shi H. et al. Leveraging fine-mapping and multipopulation training data to improve cross-population polygenic risk scores // Nat. Genet. 2022. № 54. Pp. 450–458. DOI:10.1038/s41588-022-01036-9.
18. Baselmans B.M.L., Jansen R., Ip H.F. et al. Multivariate genome-wide analyses of the well-being spectrum // Nat. Genet. 2019. № 51 (3). Pp. 445–451. DOI: 10.1038/s41588-018-0320-8.
19. Tanigawa Y., Qian J., Venkataraman G. et al. Significant sparse polygenic risk scores across 813 traits in UK Biobank // PLoS Genet. 2022. № 18 (3). e1010105. DOI: 10.1371/journal.pgen.1010105.
20. Barr P.B., Ksinan A., Su J. et al. Using polygenic scores for identifying individuals at increased risk of substance use disorders in clinical and population samples // Transl. Psychiatry. 2020. № 10. P. 196. DOI: 10.1038/s41398-020-00865-8.
21. Savage J.E., Jansen P.R., Stringer S. et al. Genome-wide association meta-analysis in 269,867 individuals identifies new genetic and functional links to intelligence // Nat. Genet. 2018. № 50 (7). Pp. 912–919. DOI: 10.1038/s41588-018-0152-6.
22. Okbay A., Wu Y., Wang N. et al. Polygenic prediction of educational attainment within and between families from genome-wide association analyses in 3 million individuals // Nat. Genet. 2022. № 54 (4). Pp. 437–449. DOI: 10.1038/s41588-022-01016-z.
23. Demange P.A., Malanchini M., Mallard T.T. et al. Investigating the genetic architecture of non-cognitive skills using GWAS-by-subtraction // Nat. Genet. 2021. № 53. Pp. 35–44. DOI: 10.1038/s41588-020-00754-2.

Psychological and Molecular Genetic Correlates of Schizotypy in the General Population

Margarita Valentinovna Alfimova – Dr. habil. (Psychology), chief researcher at the Clinical Genetics Laboratory at the Mental Health Research Center, head of the project ‘Genesis of Schizotypal Traits in the General Population’ (20-013-00230).

E-mail: m.alfimova@gmail.com

Viktoria Valerievna Plakunova – junior researcher at the Clinical Genetics Laboratory at the Mental Health Research Center, executor of the same project.

E-mail: Jackfrost14.12@gmail.com

Nikolay Vitalievich Kondratyev – researcher at the Clinical Genetics Laboratory at the Mental Health Research Center, executor of the same project.

E-mail: nikolay.quadrat@gmail.com

Irina Sergeevna Lebedeva – Dr. habil. (Biology), head of the Laboratory of Neuroimaging and Multimodal Analysis at the Research Center for Mental Health.

E-mail: lebedeva-i@yandex.ru

Vera Evgenievna Golimbet – Dr. habil. (Biology), head of the Clinical Genetics Laboratory at the Mental Health Research Center.

E-mail: golimbet@mail.ru

For a long time, schizotypy was regarded as a manifestation of a genetic predisposition to schizophrenia. However, accumulated data suggest a complex, heterogeneous genetic etiology of schizotypal traits. This study is intended to answer the question of whether psycho-

metric schizotypy should be further applied to the study and prevention of schizophrenia and to help provide care for individuals with high schizotypal severity, as the latter is often coupled with various signs of maladaptation. To explore the etiology of schizotypy, in this study the authors assessed the relations between cognitive & perceptual, paranoid, interpersonal and disorganizational factors in schizotypy and personality ($n = 1,115$), motivational ($n = 645$), cognitive processes ($n = 557$) and polygenic risk scores (PRS) of schizophrenia and schizotypy-related psychological traits ($n = 417$). The researchers used regression and network analyses. The study demonstrated that the severity of schizotypal traits does not correlate with the genetic burden of schizophrenia, but to a certain extent is associated to the polygenic predisposition to neuroticism. The latter could apparently influence schizotypal traits both directly and through the response set. However, the anxiety traits themselves do not mediate the relation between polygenic scores of neuroticism and schizotypal traits. Together with the source data, findings of this study point to the need to improve schizotypy assessment tools by introducing validity scales, and to adopt a genetically determined tendency to high neuroticism as a source of schizotypy in the general population, which requires further in-depth investigation.

Keywords: schizotypy, personality, schizophrenia, motivation, cognitions, neuroticism, social desirability, polygenic risk scores

REFERENCES

1. Grant P., Green M.J., Mason O.J. Models of Schizotypy: The Importance of Conceptual Clarity. *Schizophr. Bull.* 2018. № 44 (2). S. 556–563. DOI: 10.1093/schbul/sby012.
2. Cohen A.S., Mitchell K.R., Beck M.R., Hicks J.L. The Subjective-Objective Disjunction in Psychometrically-Defined Schizotypy: What it is and Why it is Important? // *J. Exp. Psychopathol.* 2017. № 8 (4). Pp. 347–363. DOI:10.5127/jep.056316.
3. Trubetskoy V., Pardiñas A.F., Qi T. et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia // *Nature.* 2022. № 604 (7906) Pp. 502–508. DOI: 10.1038/s41586-02204434-5.
4. Hatzimanolis A., Avramopoulos D., Arking D.E. et al. Stress-Dependent Association Between Polygenic Risk for Schizophrenia and Schizotypal Traits in Young Army Recruits // *Schizophr. Bull.* 2018. № 44 (2). Pp. 338–347. DOI:10.1093/schbul/sbx074.
5. Docherty A.R., Shabalina A.A., Adkins D.E. et al. Molecular Genetic Risk for Psychosis Is Associated With Psychosis Risk Symptoms in a Population-Based UK Cohort: Findings From Generation Scotland // *Schizophr. Bull.* 2020. № 46 (5). Pp. 1045–1052. DOI: 10.1093/schbul/sbaa042.
6. Nenadić I., Meller T., Schmitt S. et al. Polygenic risk for schizophrenia and schizotypal traits in non-clinical subjects // *Psychol. Med.* 2022. № 52 (6). Pp. 1069–1079. DOI:10.1017/S0033291720002822.
7. Giakoumaki S.G., Karagiannopoulou L., Rózsa S., Zouraraki C., Karamaouna P., Cloninger C.R. Psychometric properties of the Greek TCI-R and its clinical correlates: schizotypy and the self-regulation of affective and cognitive functioning // *PeerJ.* 2016. № 4. e1830. DOI: 10.7717/peerj.1830.
8. Kwapil T.R., Gross G.M., Burgin C.J., Raulin M.L., Silvia P.J., Barrantes-Vidal N. Validity of the Multidimensional Schizotypy Scale: Associations with schizotypal traits and normal personality // *Personal. Disord.* 2018. № 9 (5). Pp. 458–466. DOI: 10.1037/per0000288.
9. Macare C., Bates T.C., Heath A.C., Martin N.G., Etinger U. Substantial Genetic Overlap Between Schizotypy and Neuroticism: A Twin Study // *Behav. Genet.* 2012. № 42. Pp. 732–742. DOI: 10.1007/s10519-012-9558-6

10. Rbeiz K.S., Clark H.E., Kemp K.C. et al. The association of multidimensional schizotypy with symptoms and impairment across racial groups // *Personal. Ment. Health*. 2022. № 16 (1). Pp. 79–89. DOI: 10.1002/pmh.1528.
11. Alfimova M.V., Lezheiko T.V., Sergeev N.V., Plakunova V.V., Golimbet V.E. Struktura shizotipicheskikh chert v rossiiskoi populyatsii // *Zhurn. nevrol. psikiatr. im. S.S. Korsakova*. 2020. № 120 (7). Pp. 94–101. DOI: 10.17116/jnevro20201200719 (in Russian).
12. Lezheiko T.V., Alfimova M.V. Epigeneticheskie issledovaniya kognitivnogo defitsita pri shizofrenii: nekotorye metodologicheskie problemy // *Zhurn. nevrol. psikiatr. im. S.S. Korsakova*. 2017. № 117 (10). Pp. 76–80. DOI: 10.17116/jnevro201711710176-80 (in Russian).
13. Privé F., Aschard H., Carmi S. et al. Portability of 245 polygenic scores when derived from the UK Biobank and applied to 9 ancestry groups from the same cohort // *Am. J. Hum. Genet.* 2022. № 109 (1). Pp. 12–23. DOI: 10.1016/j.ajhg.2021.11.008.
14. JASP Team. JASP (Version 0.16) [Computer software]. 2022. <https://jasp-stats.org/> (data obrashcheniya: 01.12.2022).
15. Mullins N., Forstner A.J., O'Connell K.S. et al. Genome-wide association study of more than 40,000 bipolar disorder cases provides new insights into the underlying biology // *Nat. Genet.* 2021. № 53 (6). Pp. 817–829. DOI:10.1038/s41588-021-00857-4.
16. Howard D.M., Adams M.J., Clarke T.K. et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions // *Nat. Neurosci.* 2019. № 22 (3). Pp. 343–352. DOI: 10.1038/s41593-018-0326-7.
17. Weissbrod O., Kanai M., Shi H. et al. Leveraging fine-mapping and multipopulation training data to improve cross-population polygenic risk scores // *Nat. Genet.* 2022. № 54. Pp. 450–458. DOI:10.1038/s41588-022-01036-9.
18. Baselmans B.M.L., Jansen R., Ip H.F. et al. Multivariate genome-wide analyses of the well-being spectrum // *Nat. Genet.* 2019. № 51 (3). Pp. 445–451. DOI: 10.1038/s41588-018-0320-8.
19. Tanigawa Y., Qian J., Venkataraman G. et al. Significant sparse polygenic risk scores across 813 traits in UK Biobank // *PLoS Genet.* 2022. № 18 (3). e1010105. DOI: 10.1371/journal.pgen.1010105.
20. Barr P.B., Ksinan A., Su J. et al. Using polygenic scores for identifying individuals at increased risk of substance use disorders in clinical and population samples // *Transl. Psychiatry*. 2020. № 10. P. 196. DOI: 10.1038/s41398-020-00865-8.
21. Savage J.E., Jansen P.R., Stringer S. et al. Genome-wide association meta-analysis in 269,867 individuals identifies new genetic and functional links to intelligence // *Nat. Genet.* 2018. № 50 (7). Pp. 912–919. DOI: 10.1038/s41588-018-0152-6.
22. Okbay A., Wu Y., Wang N. et al. Polygenic prediction of educational attainment within and between families from genome-wide association analyses in 3 million individuals // *Nat. Genet.* 2022. № 54 (4). Pp. 437–449. DOI: 10.1038/s41588-022-01016-z.
23. Demange P.A., Malanchini M., Mallard T.T. et al. Investigating the genetic architecture of non-cognitive skills using GWAS-by-subtraction // *Nat. Genet.* 2021. № 53. Pp. 35–44. DOI: 10.1038/s41588-020-00754-2.