

ЛЕКЦИИ. ОБЗОРЫ

УДК 616.89-008.1:616-02:612.6.05:616-056.7:575.113.2:575.113.15:577.175.823

Для цитирования: Кибитов А.О., Шумская Д.С. Современные полногеномные ассоциативные исследования психических расстройств: фокус на механизмы воспаления. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2024. № 4 (125). С. 56-65. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4\(125\)-56-65](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4(125)-56-65)

Современные полногеномные ассоциативные исследования психических расстройств: фокус на механизмы воспаления Кибитов А.О.^{1, 2}, Шумская Д.С.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева 3

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

РЕЗЮМЕ

Цель аналитического обзора – анализ современных данных геномики психических расстройств различной методологии и дизайна с фокусом на результаты, демонстрирующие важную роль механизмов воспаления в формировании и реализации генетического риска наиболее частых психических расстройств. Изучение наиболее важных современных сравнительных геномных исследований нескольких нозологических форм психических расстройств (шизофрения, биполярное аффективное расстройство и депрессия) показало, что механизмы формирования генетических рисков этих нозологических форм в значительной степени связаны с различными аспектами воспаления. В то же время уровень связи и направление эффекта существенно различаются. Большинство генетических маркеров, связанных с С-реактивным белком (СРБ), являющимся важным и информативным индикатором воспалительных процессов, перекрываются с генетическими маркерами психических расстройств. Имеются генетические маркеры, ассоциированные одновременно с СРБ и психическими расстройствами, со смешанными направлениями эффекта. Обнаружен устойчивый и воспроизводимый в нескольких исследованиях причинно-следственный защитный эффект генетически детерминированного уровня СРБ в отношении риска развития шизофрении и, напротив, риск-повышающий эффект в отношении риска развития биполярного аффективного расстройства. Наряду с этим шизофрения и депрессия демонстрируют разнонаправленные геномные ассоциации с воспалением. Крайне важны опубликованные данные о значимой связи уровней СРБ с суицидальным поведением у пациентов с расстройствами настроения и с первым психотическим эпизодом, у которых генетически детерминированные высокие уровни СРБ превышают таковые у лиц с вероятностью суицидального поведения. Результаты современных полногеномных ассоциативных исследований, создание и использование полигенных шкал риска, проведение менделевской рандомизации предоставляют убедительные прямые и косвенные доказательства глубокой связи на уровне генома механизмов формирования генетического риска психических расстройств и воспаления. Использование прямого измерения основных информативных периферийных индикаторов воспалительного процесса, в частности уровня СРБ, демонстрирует широкие возможности для анализа причинно-следственных связей воспаления и психических расстройств, формирование которых происходит на геномном уровне и формирует патофизиологические феномены этиологии и патогенеза психических расстройств. Имеется ряд методологических ограничений при проведении оценки причинно-следственных связей с использованием инструментов геномики, связанных с качеством фенотипирования при оценке клинических фенотипов, а также с особенностями коллекций клинических биобанков.

Ключевые слова: психические расстройства, воспаление, полногеномные ассоциативные исследования, полигенные шкалы риска, менделевский рандомизационный анализ, геномика, генетический риск.

ВВЕДЕНИЕ

Психические расстройства как часть обширного класса заболеваний наследственного предположения мультифакториального характера и полигенной природы характеризуются значи-

тельным уровнем генетического риска, во многом определяющим и общий мультифакториальный индивидуальный уровень риска развития заболевания. В рамках современной трактовки биопсихосоциальной модели этиологии и патогенеза

психических расстройств оценки значительного уровня генетического контроля для всех доменов модели (биологического, личностного и социального) дают веские основания считать генетический фактор важнейшим для формирования, развития и поддержания болезненного процесса [1].

В силу отсутствия возможностей изучения и анализа живого мозга человека среди обширного многообразия методов и подходов в рамках биологической психиатрии именно психиатрическая геномика способна решить две взаимосвязанные проблемы: понимание истинных механизмов этиологии и патогенеза психических расстройств и выявление информативных биологических маркеров риска развития, вариантов течения и эффективности терапии в психиатрии.

Современные широкомасштабные генетические исследования значительных когорт пациентов доказывают тот факт, что большинство психических расстройств имеют значительную долю общих генетических детерминант [2, 3]. Группа трансдиагностических исследований международного Консорциума по психиатрической геномике (Psychiatric Genomics Consortium, PGC) выявила значительный уровень генетических корреляций шизофрении с биполярным аффективным расстройством (БАР) (0,68), депрессивным расстройством (0,43) и аутизмом (0,16), а также между депрессивным расстройством, биполярным расстройством (0,47) и синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) (0,32) [4].

Недавно получены прямые доказательства значительного уровня единства пяти диагностических групп: шизофрения, биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство, расстройства аутистического спектра и СДВГ с учетом степени сходства между всеми парами расстройств на нескольких уровнях анализа: однонуклеотидных полиморфизмов, генов, экспрессии генов, структурных и функциональных связей и нейровизуализации [5]. Совокупность полученных многочисленных результатов в области психиатрической геномики подтверждает мнение о том, что имеется значительное количество общих генетических вариантов для большинства психических расстройств, которые можно обозначить термином «генетическое ядро» большой психиатрии [1]. По мере изучения генетической архитектуры психических расстройств становится всё более очевидным, что «генетическое ядро» формирует базовый уровень риска развития психического расстройства, однако конкретная форма или нозология как клинический фенотип болезни в большей степени индивидуальна; вероятно, именно формирование клинического фенотипа происходит при активном участии личностного и социального доменов биопсихосоциальной модели [1].

Генетическая основа психических расстройств представляет собой сложнейшую систему множественных взаимосвязанных генетических факторов, влияние которых на риск формирования, сроки и варианты манифеста, клиническую картину, исход и ответ на терапию нуждается в количественном анализе и корректной оценке. В современной геномике сложных мультифакториальных полигенных заболеваний, к которым относятся и психические расстройства, наиболее важными инструментами для изучения генетической архитектуры, генетических маркеров риска и механизмов формирования риска являются полногеномные ассоциативные исследования (Genome-Wide Association Studies, GWAS). Проведение GWAS с ростом объемов исследовательских выборок и совершенствованием биоинформатических технологий анализа данных в последние годы предоставляет всё больше качественных и воспроизводимых результатов.

Важным инструментом оценки уровней полигенного риска являются полигенные шкалы (оценки) риска (Polygenic risk scores, PRS). Полигенная оценка риска (PRS) или полигенная оценка (Polygenic scores, PGS) представляет собой оценку генетической предрасположенности индивидуума в виде совокупности генетических вариантов, которые увеличивают риск определенного фенотипа (признака или заболевания) [6]. PRS рассчитывается на основе профиля индивидуального генотипа и соответствующих данных GWAS и объединяет эффекты многих генетических вариантов в единое число, которое прогнозирует генетическую предрасположенность к определенному фенотипу [7]. Потенциально имеется возможность применения PRS в рамках ранней специфической профилактики психических расстройств, так как индивидуумы с высоким уровнем генетического риска могут быть идентифицированы с помощью PRS ещё на доманифестном этапе заболевания в ходе скрининга популяционных групп [8].

Еще одним важным методом, использующим результаты GWAS, является менделевская рандомизация (Mendelian randomization, MR), позволяющая оценивать направление причинно-следственных связей при моделировании различий в исходах (результатах) при оценке эффектов изменяемых (вариабельных) воздействий на основе анализа генетической изменчивости [9].

В последнее время в соответствии с GWAS, построением и анализом PRS, а также с применением MR получено значительное количество данных о том, что генетический риск психических расстройств связан с генетическими рисками значительного числа разнообразных хронических соматических заболеваний [10].

Важнейшим элементом этиологии и патогенеза соматических заболеваний, как хорошо известно, является воспаление, рассматриваемое как мощный, но часто неспецифический и транзиторный механизм патологического процесса. Очевидно, что механизмы воспаления, в достаточной степени изученные в рамках соматической медицины, с учетом значительного уровня генетического перекреста психических расстройств и соматических заболеваний, скорее всего, имеют важное значение и для механизмов формирования и реализации генетического риска психических расстройств. Системное воспаление, как полагают авторы многих работ, играет значительную роль в этиологии и патогенезе психических расстройств, в частности шизофрении [11], депрессии [12] и биполярного аффективного расстройства (БАР) [13]. Вместе с тем причинно-следственные связи и направление эффектов, а также специфичность генетических механизмов развития воспаления в отношении генетических механизмов риска психических расстройств остаются неясными и требуют дальнейшего изучения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ современных данных геномики психических расстройств различной методологии и дизайна с фокусом на результаты, демонстрирующие важную роль механизмов воспаления в формировании и реализации генетического риска наиболее частых психических расстройств.

С учетом значительной генетической общности психических расстройств в настоящем обзоре рассматриваются результаты сравнительных исследований с использованием нескольких диагностических фенотипов, а результаты изучения отдельных нозологических форм нуждаются в отдельном анализе вне рамок данного обзора.

Генетические механизмы риска психических расстройств и воспаления

На основе данных GWAS были обнаружены значимые генетические корреляции между расстройствами, связанными с иммунитетом, в рамках которых хроническое воспаление играет значительную роль, и несколькими психическими расстройствами, включая нервную анорексию, СДВГ, БАР, большую депрессию, обсессивно-компульсивное расстройство, шизофрению, курение и синдром Туретта. Локусы, значительно опосредующие генетические корреляции, были выявлены для шизофрении при аналитическом сопряжении с болезнью Крона, первичным билиарным циррозом, системной красной волчанкой и язвенным колитом [14]. Среди многих психических расстройств именно механизмы генетического риска шизофрении оказались взаимосвязаны с аутоиммунным механизмом воспаления.

Анализ с использованием PRS для депрессии (MDD), шизофрении (SCZ) и БАР (BD) в когорте Британского биобанка ($n=367\,000$, UK Biobank) с оценкой ассоциации PRS с 58 воспалительными, иммунными, гематологическими, костными, сердечно-сосудистыми, гормональными, печеночными, почечными и связанными с диабетом маркерами крови выявил, что все три нозологии имеют как общие, так и различные периферические маркеры, связанные с генетическим риском, специфичным для расстройства. Из этой группы обнаружено 38 ассоциаций для MDD PRS, 32 для SCZ PRS и 20 для BD PRS с уровнями маркеров крови. Из их числа 13 (MDD PRS), 14 (SCZ PRS) и 10 (BD PRS) ассоциаций оставались значимыми после контроля факторов образа жизни. Многие из них были специфичными для каждого нозологического варианта, при этом выявлено 8 уникальных ассоциаций для MDD PRS. Несколько ассоциаций, специфичных для MDD и SCZ, были ассоциированы с иммунитетом, при этом в основном установлены ассоциации: положительные – для MDD PRS, отрицательные – для SCZ PRS. Кроме того, результаты указывают на воспалительную дисфункцию при MDD и SCZ [15]. Очевидно, что несмотря на высокий уровень общности геномных механизмов риска разных нозологий с процессами воспаления, шизофрения и депрессия демонстрируют разнонаправленные ассоциации с воспалением.

Применение PRS кардиометаболических нарушений на основе масштабных GWAS к ограниченной выборке лиц (122 участника, в том числе 86 с психозом, 36 психически здоровых) показало, что кардиометаболический генетический риск может предрасполагать некоторых обследованных с психозом к повышенному воспалению, что неблагоприятно влияет на когнитивные способности, связанные с болезнью [16].

Интерес представляет популяционное GWAS исследование минимального фенотипа «Самооценка усталости и упадка сил/утомление» в виде ответов на вопрос: «За последние две недели как часто вы чувствовали себя уставшим или у вас было мало энергии?», что релевантно для скрининга депрессии. Значимые генетические корреляции были выявлены между усталостью и индексом массы тела, С-реактивным белком, холестерином липопротеинов высокой плотности, объемом форсированного выдоха, силой хвата, HbA1c, долголетием, ожирением, самооценкой здоровья, статусом курения, триглицеридами, диабетом II типа, соотношением талии и бедер, невротизмом, вербально-числовым мышлением, а среди психиатрических фенотипов – с СДВГ, БАР, большим депрессивным расстройством и шизофренией (абсолютные размеры эффекта g между 0,02 и 0,78).

Значимые ассоциации были выявлены между фенотипическими показателями усталости и PRS для индекса массы тела, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности, ишемической болезни сердца, С-реактивного белка, HbA1c, роста, ожирения, статуса курения, триглицеридов, диабета II типа, соотношения талии и бедер, когнитивных способностей в детстве, невротизма, а среди психиатрических фенотипов – БАР, большого депрессивного расстройства и шизофрении (стандартизированные β имели абсолютные значения $<0,03$) [17]. Несомненно, что даже минимальный фенотип, связанный с важным симптомокомплексом психического расстройства, позволяет проанализировать значительный спектр взаимосвязей разных направленностей между психическими расстройствами и широким спектром измеряемых маркеров, в том числе с маркерами, отражающими многообразие воспалительных процессов.

По данным MR на основании GWAS, шизофрения оказывала значительное причинное влияние на синдром раздраженного кишечника (СРК), важнейшим механизмом которого является хроническое воспаление, а между депрессией и СРК обнаружены двусторонние причинные связи: СРК может быть причиной депрессии, так же как и депрессия может быть причиной СРК [18]. В MR-исследовании (FinnGen, $n=342\ 000$) изучались причинно-следственные связи ряда воспалительных заболеваний с оперативными исходами (тонзиллэктомией или аппендэктомией), обусловленные хроническим и острым воспалением лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой, и психических расстройств (депрессия, шизофрения, БАР, тревожное расстройство). Установлено, что между ними нет прямой причинно-следственной связи, однако была обнаружена умеренная обратная генетическая корреляция между тонзиллэктомией и некоторыми характеристиками депрессии ($rg=-0,39$) [19].

Недавнее MR-исследование с использованием данных сводных статистик масштабных GWAS для оценки причинно-следственных связей между 41 системным воспалительным регулятором (потенциальные биомаркеры в крови) и 7 основными психическими расстройствами, включая СДВГ, нервную анорексию (АН), расстройства аутистического спектра (РАС), БАР, большое депрессивное расстройство (БДР), обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) и шизофрению (ШЗ), показало, что в общей сложности 15 уникальных системных воспалительных регуляторов могут быть показателями причинной обусловленности риска заболевания, включая 2 для СДВГ, 4 для АН, 2 для РАС, 2 для БДР, 2 для ОКР и 5 для ШЗ. Среди них генетически предска-

занная концентрация основного фактора роста фибробластов была статистически значимо связана с АН. Кроме того, концентрации 9 системных воспалительных регуляторов может зависеть от наличия психиатрического диагноза, включая 2 для СДВГ, 2 для БАР, 3 для БДР и 2 для ШЗ [20].

Интересное исследование связи воспалительных процессов, в частности иммунного характера в результате инфекций и аутоиммунных заболеваний с шизофренией и БАР, выполнено с использованием PRS для шизофрении (SCZ) и БАР (BD), полученных на основе сводных статистик масштабных GWAS. 7 иммунных маркеров были выбраны на основе предыдущих данных о связи с тяжелыми психическими расстройствами (IL-1Ra, sIL-2R, IL-18, sgp130, sTNFR-1, APRIL, ICAM-1) и измерены в плазме крови пациентов с шизофренией (SCZ, $n=732$), БАР (BD, $n=460$) и здоровых лиц (HC, $n=938$). Частота инфекций различалась между всеми группами (BD>HC>SCZ, во всех случаях $p<0,001$), тогда как аутоиммунные заболевания оказались более частыми в группе BD по сравнению с SCZ ($p=0,004$) и HC ($p=0,003$). Маркер sIL-2R (soluble interleukin-2 receptor, рецептор к интерлейкину тип 2) был положительно связан с аутоиммунным заболеванием ($p=0,001$) и отрицательно связан с PRS SCZ ($p=0,006$), SCZ и HC; однако ассоциации представляли собой лишь небольшие изменения в разнице уровней sIL-2R между SCZ и HC [21].

Результаты исследования общих генетических основ шизофрении и БАР с 28 признаками кардиометаболических нарушений (КМ) с использованием PRS на основе крупномасштабных метаанализов GWAS и с применением MR выявили предварительные полигенные ассоциации PRS SCZ со множеством фенотипов: нарушениями метаболизма глюкозы, неблагоприятными профилями адипокинов, повышенным соотношением талии к бедрам и висцеральным ожирением, но наблюдалась обратная связь с индексом массы тела. В отношении PRS BD обнаружено несколько ассоциаций с благоприятными профилями КМ. Анализ MR показал, что SCZ может быть причинно связана с повышенным уровнем триглицеридов, а более низкий уровень глюкозы натощак может быть связан с BD. Были обнаружены многочисленные однонуклеотидные полиморфизмы и биологические пути, общие для SCZ/BD с признаками КМ, некоторые из которых связаны с воспалением или иммунной системой. Авторы делают заключение о том, что пациенты с SCZ могут быть генетически предрасположены к нескольким аномалиям КМ независимо от побочных эффектов лекарств. С другой стороны, аномалии КМ при BD с большей вероятностью могут быть вторичными [22].

Полногеномные ассоциативные исследования психических расстройств и уровня С-реактивного белка как простого и информативного маркера воспаления

С-реактивный белок связан не только с иммунными и кардиометаболическими нарушениями, но и с психическими расстройствами, повышенные уровни СРБ являются надежным индикатором воспаления, уровень СРБ имеет тенденцию к повышению у лиц с психическими расстройствами, в частности у пациентов с шизофренией [23], депрессией [24], БАР [25].

В одном из первых масштабных метаанализов GWAS по фенотипу уровня СРБ ($n=204\,402$) с менделевской рандомизацией было идентифицировано 66 наборов генов, которые были организованы в 2 существенно коррелированных кластера, один из них в основном состоял из иммунных путей, а другой характеризовался метаболическими путями в печени. Среди множества сложных заболеваний менделевский рандомизационный анализ выявил причинно-следственный защитный эффект СРБ в отношении риска шизофрении и риск-повышающий эффект в отношении риска БАР [10], что вновь подчеркивает существенные различия между механизмами формирования генетического риска двух нозологий даже с учетом их значительной генетической близости и максимальных для психических расстройств показателей наследуемости (81% для шизофрении и 85% для БАР). Крупнейшее на сегодня GWAS исследование по фенотипу уровня СРБ ($n=575\,531$) идентифицировало 266 независимых маркеров риска, из которых 211 ранее не были описаны, и 42 набора генов, связанных с уровнями СРБ ($p \leq 3,2 \times 10^{-6}$). Анализ экспрессии этих генов в тканях показал сильную связь генов, связанных с СРБ, с экспрессией генов печени и цельной крови. Выявлено 27 клинических исходов, связанных с генетически детерминированным уровнем СРБ, а MR-анализ подтвердил причинно-следственную связь с шизофренией, хронической обструкцией дыхательных путей и раком простаты [26].

В масштабном исследовании с помощью MR был проведен анализ причинно-следственных связей между уровнем СРБ и значительным количеством медицинских фенотипов (заболевания и симптомы) на когортах Британского биобанка (UK Biobank, 879 медицинских фенотипов) и финского биобанка (FinnGen, 821 фенотип). Генетически детерминированный СРБ был надежно связан с 15 заболеваниями в UK Biobank и с 11 заболеваниями в популяции FinnGen, в том числе с БАР, однако авторы не обнаружили перекрывающихся причинно-следственных связей между популяциями, что предполагает гетерогенные и неповторяющиеся эффекты СРБ в разных популяциях [27].

Другое исследование с использованием менделевской рандомизации продемонстрировало, что генетически повышенные уровни СРБ показали значительную потенциально защитную причинно-следственную связь с риском шизофрении, но не с БАР [28].

В недавнем масштабном исследовании изучались общие генетические основы психических расстройств и вариации уровней СРБ. GWAS для СРБ ($n=575\,531$), БАР ($n=413\,466$), депрессии ($n=480\,359$) и шизофрении ($n=130\,644$) использовались в моделях выявления причинно-следственной связи на основе полигенности, выявляемости и генетического перекрытия по всему геному. СРБ оказался в 6-10 раз менее полигенным и имел выявляемость на 1-2 порядка выше, чем психические расстройства. Большинство вариантов, связанных с СРБ, перекрывались с генетическими маркерами психических расстройств; был идентифицирован 401 генетический локус, совместно связанный с СРБ и психическими расстройствами со смешанными направлениями эффекта. Анализ обогащения наборов генов идентифицировал преимущественно наборы генов, связанных с ЦНС, для СРБ и депрессии и для СРБ и шизофрении, а также основные клеточные процессы для СРБ и БАР. Авторы полагают, что общие генетические локусы в большей степени влияют на процессы, связанные с ЦНС, чем на иммунные процессы, что может иметь значение для того, как именно можно концептуализировать причинно-следственные связи между СРБ и психическими расстройствами [29].

Важные данные о связи суицидального поведения с СРБ были получены в масштабном систематическом обзоре, включавшем 21 исследование ($n=7\,682$, из них 7 445 с расстройствами настроения или первым психотическим эпизодом, 237 здоровых лиц). Выявлена значимая связь уровней СРБ с суицидальным поведением: уровни СРБ были выше у лиц с наличием суицидального поведения в целом ($p < 0,001$), высокой выраженностью суицидальных мыслей ($p = 0,010$), наличием суицидальных попыток ($p < 0,001$), чем у лиц без признаков суицидального поведения (либо пациентов, либо здоровых лиц) [30].

ОБСУЖДЕНИЕ

Обзор наиболее важных современных сравнительных геномных исследований нескольких нозологических форм психических расстройств (шизофрения, биполярное аффективное расстройство и депрессия) с фокусом на механизмы воспаления показал, что механизмы формирования генетических рисков всех нозологических форм в значительной степени связаны с различными аспектами воспаления.

В то же время уровень связи и направление эффекта существенно различаются. Большинство генетических маркеров, связанных с СРБ, перекрываются с генетическими маркерами психических расстройств, а также имеются генетические маркеры, ассоциированные одновременно с СРБ и психическими расстройствами, со смешанными направлениями эффекта. Так, именно механизмы генетического риска шизофрении оказались связаны с аутоиммунными механизмами воспаления, хотя частота аутоиммунных заболеваний выше у пациентов с БАР.

Обнаружен устойчивый и воспроизводимый в ряде исследований причинно-следственный защитный эффект генетически детерминированного уровня СРБ в отношении риска шизофрении и, напротив, риск-повышающий эффект в отношении риска БАР, при этом шизофрения и депрессия демонстрируют разнонаправленные ассоциации с воспалением. Например, шизофрения оказывала значительное причинное влияние на синдром раздраженного кишечника (СРК), а между депрессией и СРК обнаружены двусторонние причинные связи. Пациенты с шизофренией, вероятно, имеют высокий генетический риск развития кардиометаболических нарушений, в которых воспаление также играет важную роль, а подобные нарушения у пациентов с БАР, скорее всего, имеют вторичный характер без существенного генетического влияния. Анализ обогащения наборов генов идентифицировал в основном наборы генов, связанных с ЦНС, в отношении СРБ и депрессии, СРБ и шизофрении, а для СРБ и БАР – основные клеточные процессы вне ЦНС. Ассоциация геномных маркеров риска БАР и СРБ в значительной степени зависит от популяционной структуры, что может говорить о слабом уровне такой связи. Крайне важны данные о значимой связи уровней СРБ с суицидальным поведением у пациентов с расстройствами настроения или с первым эпизодом психоза, где генетически детерминированные высокие уровни СРБ были выше у лиц с наличием суицидального поведения в целом и его вариантами.

Имеется ряд методологических ограничений при проведении оценки причинно-следственных связей с использованием инструментов геномики. Одно из них связано с фенотипированием когорт, когда близкие нозологические варианты могут быть классифицированы недостаточно адекватно, что может приводить к существенным искажениям. Например, менделевское рандомизированное исследование с использованием общедоступной сводной статистики GWAS для оценки связи между СРБ и ССЗ обнаружило, что причинно-следственное влияние СРБ на риск гипертонической болезни сердца было статистически значимым, однако не выявлено значимой причинно-

следственной связи между СРБ и риском инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности или атеросклероза [31]. Очевидно, что в данном случае клинические фенотипы существенно связаны между собой, и формальный анализ в рамках MR может дать трудно объяснимые результаты, которые нуждаются в корректной оценке.

Другая проблема заключается в особенностях формирования выборок в рамках накопления значительных по объему когорт в системах клинических или национальных биобанков. На материале выборки (24 153 участника европейского происхождения) в Биобанке Массачусетса General Brigham (MGB) с использованием PRS для шизофрении, биполярного расстройства и депрессии, построенных на основе данных крупнейших GWAS [32], показано, что регистрируемые частоты этих расстройств на основе PRS существенно сдвинуты относительно когорт из больших популяционных исследований. При этом имеет место неслучайный отбор лиц, чьи геномные и клинические данные попадают в биобанк. Авторы справедливо полагают, что биобанки на базе больниц все чаще рассматриваются как ресурс для перевода шкал полигенного риска в клиническую практику. Поскольку эти биобанки исходят из популяций пациентов, существует вероятность смещения в оценке полигенного риска из-за чрезмерной репрезентативности пациентов с более высокой частотой взаимодействия со службами здравоохранения. Неслучайный отбор участников в добровольные биобанки может вызывать клинически значимое смещение отбора, которое может повлиять на внедрение PRS в исследования и клинические условия. По мере расширения усилий по интеграции PRS в медицинскую практику следует рассмотреть возможность распознавания и смягчения этих смещений, возможно, их необходимо оптимизировать в зависимости от контекста [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты современных полногеномных ассоциативных исследований, а также построение полигенных шкал риска и менделевской рандомизации предоставляют важные прямые и косвенные доказательства глубокой связи на уровне генома механизмов формирования генетического риска психических расстройств и воспаления. Возможность прямого измерения основных информативных индикаторов воспалительного процесса, в частности уровня С-реактивного белка, открывает широкие возможности для анализа причинно-следственных связей воспаления и психических расстройств, формирование которых происходит на геномном уровне и формирует патофизиологические феномены этиологии и патогенеза психических расстройств.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки, выполнялось в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России 2024-2026 гг. (XSOZ 2024- 0012).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование обзорного характера не требует одобрения локальным этическим комитетом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Незнанов Н.Г., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Филиппов Д.С., Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Биопсихосоциальная модель в психиатрии как оптимальная парадигма для современных биомедицинских исследований. Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2020. № 2. С. 3-15. Neznanov NG, Rukavishnikov GV, Kasyanov ED, Filippov DS, Kibitov AO, Mazo GE. Biopsychosocial model in psychiatry as an optimal paradigm for modern biomedical research. *Review of Psychiatry and Medical Psychology named after V.M. Bekhterev.* 2020;2:3-15. doi: 10.31363/2313-7053-2020-2-3-15 (in Russian).
- Docherty AR, Moscati AA, Fanous AH. Cross-Disorder Psychiatric Genomics. *Curr Behav Neurosci Rep.* 2016 Sep;3(3):256-263. doi: 10.1007/s40473-016-0084-3. Epub 2016 Jul 2. PMID: 28042526; PMCID: PMC5198908.
- Zhao H, Nyholt DR. Gene-based analyses reveal novel genetic overlap and allelic heterogeneity across five major psychiatric disorders. *Hum Genet.* 2017 Feb;136(2):263-274. doi: 10.1007/s00439-016-1755-6. Epub 2016 Dec 29. PMID: 28035465.
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium; Lee SH, Ripke S, Neale BM, Faraone SV, Purcell SM, Perlis RH, Mowry BJ, Thapar A. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet.* 2013 Sep;45(9):984-94. doi: 10.1038/ng.2711. Epub 2013 Aug 11. PMID: 23933821; PMCID: PMC3800159.
- Bourque VR, Poulain C, Proulx C, Moreau CA, Joobor R, Forgeot d'Arc B, Huguet G, Jacquemont S. Genetic and phenotypic similarity across major psychiatric disorders: a systematic review and quantitative assessment. *Transl Psychiatry.* 2024 Mar 30;14(1):171. doi: 10.1038/s41398-024-02866-3. PMID: 38555309; PMCID: PMC10981737.
- Choi SW, Mak TS, O'Reilly PF. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nat Protoc.* 2020 Sep;15(9):2759-2772. doi: 10.1038/s41596-020-0353-1.
- Lewis CM, Vassos E. Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. *Genome Med.* 2020 May 18;12(1):44. doi: 10.1186/s13073-020-00742-5.
- Martin AR, Daly MJ, Robinson EB, Hyman SE, Neale BM. Predicting polygenic risk of psychiatric disorders. *Biol Psychiatry.* 2019 Jul 15;86(2):97-109. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.12.015. Epub 2018 Dec 28. PMID: 30737014; PMCID: PMC6599546.
- Sanderson E, Glymour MM, Holmes MV, Kang H, Morrison J, Munafò MR, Palmer T, Schooling CM, Wallace C, Zhao Q, Smith GD. Mendelian randomization. *Nat Rev Methods Primers.* 2022 Feb 10;2:6. doi: 10.1038/s43586-021-00092-5. PMID: 37325194; PMCID: PMC7614635.
- Ligthart S, Vaez A, Vösa U, Stathopoulou MG, de Vries PS, Prins BP, Van der Most PJ, Tanaka T, Naderi E, Rose LM, et al. Genome analyses of >200,000 individuals identify 58 loci for chronic inflammation and highlight pathways that link inflammation and complex disorders. *Am J Hum Genet.* 2018 Nov 1;103(5):691-706. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.09.009. PMID: 30388399; PMCID: PMC6218410.
- Warren N, O'Gorman C, Horgan I, Weeratunga M, Halstead S, Moussiopoulou J, Campana M, Yakimov V, Wagner E, Siskind D. Inflammatory cerebrospinal fluid markers in schizophrenia spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis of 69 studies with 5710 participants. *Schizophr Res.* 2024 Apr;266:24-31. doi: 10.1016/j.schres.2024.02.001. Epub 2024 Feb 15. PMID: 38364730.
- Toenders YJ, Laskaris L, Davey CG, Berk M, Milaneschi Y, Lamers F, Penninx BWJH, Schmaal L. Inflammation and depression in young people: a systematic review and proposed inflammatory pathways. *Mol Psychiatry.* 2022 Jan;27(1):315-327. doi: 10.1038/s41380-021-01306-8. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34635789.
- Sayana P, Colpo GD, Simões LR, Giridharan VV, Teixeira AL, Quevedo J, Barichello T. A systematic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients. *J Psychiatr Res.* 2017 Sep;92:160-182. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.03.018. Epub 2017 Mar 29. PMID: 28458141.
- Tylee DS, Sun J, Hess JL, Tahir MA, Sharma E, Malik R, Worrall BB, Levine AJ, Martinson JJ, Nejntsev S, Speed D, et al. Genetic correlations among psychiatric and immune-related phenotypes based on genome-wide association data. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2018 Oct;177(7):641-657. doi: 10.1002/ajmg.b.32652. Epub 2018 Oct 16. PMID: 30325587; PMCID: PMC6230304.
- Sewell MDE, Jiménez-Sánchez L, Shen X, Edmondson-Stait AJ, Green C, Adams MJ, Rifai OM, McIntosh AM, Lyall DM, Whalley HC, Lawrie SM. Associations between major psychiatric disorder polygenic risk scores and blood-based markers in UK biobank. *Brain Behav Immun.* 2021 Oct;97:32-41. doi: 10.1016/j.bbi.2021.06.002. Epub 2021 Jun 6. PMID: 34107350.

16. Zhang L, Lizano P, Guo B, Xu Y, Rubin LH, Hill SK, Alliey-Rodriguez N, Lee AM, Wu B, Keedy SK, Tamminga CA, Pearlson GD, Clementz BA, Keshavan MS, Gershon ES, Sweeney JA, Bishop JR. Inflammation subtypes in psychosis and their relationships with genetic risk for psychiatric and cardiometabolic disorders. *Brain Behav Immun Health*. 2022 Apr 8;22:100459. doi: 10.1016/j.bbih.2022.100459. PMID: 35496776; PMCID: PMC9046804.
17. Deary V, Hagenaars SP, Harris SE, Hill WD, Davies G, Liewald DCM; International Consortium for Blood Pressure GWAS; CHARGE Consortium Aging and Longevity Group; CHARGE Consortium Inflammation Group; McIntosh AM, Gale CR, Deary IJ. Genetic contributions to self-reported tiredness. *Mol Psychiatry*. 2018 Mar;23(3):609-620. doi: 10.1038/mp.2017.5. Epub 2017 Feb 14. Erratum in: *Mol Psychiatry*. 2018 Mar;23(3):789-790. doi: 10.1038/mp.2017.70. PMID: 28194004; PMCID: PMC5822465.
18. Wang F, Liu YL, Jiang CH, Wu HY, Jin J, Sun YW, He ZX, Kang L, Fang X. Association between psychiatric disorders and irritable bowel syndrome: A bidirectional Mendelian randomization study. *J Affect Disord*. 2025 Jan 1;368:865-871. doi: 10.1016/j.jad.2024.09.030. Epub 2024 Sep 10. PMID: 39260576.
19. Georgiou AN, Voskarides K, Zanos P, Chatzittofis A. Investigating the shared genetic basis and causal relationships between mucosa-associated lymphoid tissue inflammation and psychiatric disorders. *Front Psychiatry*. 2024 Apr 29;15:1379922. doi: 10.3389/fpsy.2024.1379922. PMID: 38742127; PMCID: PMC11089192.
20. Chen X, Yao T, Cai J, Fu X, Li H, Wu J. Systemic inflammatory regulators and 7 major psychiatric disorders: A two-sample Mendelian randomization study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2022 Jun 8;116:110534. doi: 10.1016/j.pnpbp.2022.110534. Epub 2022 Feb 9. PMID: 35150783.
21. Werner MCF, Wirgenes KV, Shadrin AA, Lunding SH, Rødevand L, Hjell G, Ormerod MBEG, Haram M, Agartz I, Djurovic S, Melle I, Aukrust P, Ueland T, Andreassen OA, Steen NE. Limited association between infections, autoimmune disease and genetic risk and immune activation in severe mental disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2022 Jun 8;116:110511. doi: 10.1016/j.pnpbp.2022.110511. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35063598.
22. So HC, Chau KL, Ao FK, Mo CH, Sham PC. Exploring shared genetic bases and causal relationships of schizophrenia and bipolar disorder with 28 cardiovascular and metabolic traits. *Psychol Med*. 2019 Jun;49(8):1286-1298. doi: 10.1017/S0033291718001812. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30045777.
23. Lestra V, Romeo B, Martelli C, Benyamina A, Hamdani N. Could CRP be a differential biomarker of illness stages in schizophrenia? A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2022 Aug;246:175-186. doi: 10.1016/j.schres.2022.06.026. Epub 2022 Jul 1. PMID: 35785580.
24. Fatemian H, Moslemi H, Hosseini Y, Moshfeghinia R. C-reactive protein (CRP) level in depressed patients with suicidal behavior: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2024 Dec 1;366:423-433. doi: 10.1016/j.jad.2024.08.135. Epub 2024 Aug 24. PMID: 39187188.
25. Solmi M, Suresh Sharma M, Osimo EF, Fornaro M, Bortolato B, Croatto G, Miola A, Vieta E, Pariante CM, Smith L, Fusar-Poli P, Shin JI, Berk M, Carvalho AF. Peripheral levels of C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and interleukin-1 β across the mood spectrum in bipolar disorder: A meta-analysis of mean differences and variability. *Brain Behav Immun*. 2021 Oct;97:193-203. doi: 10.1016/j.bbi.2021.07.014. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34332041.
26. Said S, Pazoki R, Karhunen V, Vösa U, Ligthart S, Bodinier B, Koskeridis F, Welsh P, Alizadeh BZ, Chasman DI, Sattar N, Chadeau-Hyam M, Evangelou E, Jarvelin MR, Elliott P, Tzoulaki I, Dehghan A. Genetic analysis of over half a million people characterises C-reactive protein loci. *Nat Commun*. 2022 Apr 22;13(1):2198. doi: 10.1038/s41467-022-29650-5. Erratum in: *Nat Commun*. 2022 Jul 5;13(1):3865. doi: 10.1038/s41467-022-31706-5. PMID: 35459240; PMCID: PMC9033829.
27. Si S, Li J, Tewara MA, Xue F. Genetically determined chronic low-grade inflammation and hundreds of health outcomes in the UK biobank and the finngen population: A phenome-wide mendelian randomization study. *Front Immunol*. 2021 Jul 27;12:720876. doi: 10.3389/fimmu.2021.720876. PMID: 34386016; PMCID: PMC8353321.
28. Prins BP, Abbasi A, Wong A, Vaez A, Nolte I, Franceschini N, Stuart PE, Gutierrez Achury J, Mistry V, Bradfield JP, et al. Investigating the causal relationship of c-reactive protein with 32 complex somatic and psychiatric outcomes: A large-scale cross-consortium mendelian randomization study. *PLoS Med*. 2016 Jun 21;13(6):e1001976. doi: 10.1371/journal.pmed.1001976. PMID: 27327646; PMCID: PMC4915710.
29. Hindley G, Drange OK, Lin A, Kutrolli G, Shadrin AA, Parker N, O'Connell KS, Rødevand L, Cheng W, Bahrami S, Karadag N, Holen B, Jaholkowski P, Woldeyohannes MT, Djurovic S, Dale AM, Frei O, Ueland T, Smeland OB, Andreassen OA. Cross-trait genome-wide association analysis of C-reactive protein level and psychiatric disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 2023 Nov;157:106368. doi: 10.1016/j.psyneuen.2023.106368. Erratum in: *Psychoneuroendocrinology*. 2024 Apr;162:106980. doi: 10.1016/j.psyneuen.2024.106980. PMID: 37659117; PMCID: PMC10802833.

30. Miola A, Dal Porto V, Tadmor T, Croatto G, Scocco P, Manchia M, Carvalho AF, Maes M, Vieta E, Sambataro F, Solmi M. Increased C-reactive protein concentration and suicidal behavior in people with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2021 Dec;144(6):537-552. doi: 10.1111/acps.13351. Epub 2021 Aug 25. PMID: 34292580; PMCID: PMC9290832.
31. Kuppa A, Tripathi H, Al-Darraji A, Tarhuni WM, Abdel-Latif A. C-Reactive protein levels and risk of cardiovascular diseases: A two-sample bidirectional mendelian randomization study. *Int J Mol Sci.* 2023 May 23;24(11):9129. doi: 10.3390/ijms24119129. PMID: 37298077; PMCID: PMC10252732.
32. Lee YH, Thaweethai T, Sheu YH, Feng YA, Karlson EW, Ge T, Kraft P, Smoller JW. Impact of selection bias on polygenic risk score estimates in healthcare settings. *Psychol Med.* 2023 Nov;53(15):7435-7445. doi: 10.1017/S0033291723001186. Epub 2023 May 25. PMID: 37226828.
- Поступила в редакцию 04.07.2024
Утверждена к печати 02.12.2024

Кибитов Александр Олегович, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения геномики психических расстройств, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, заведующий лабораторией клинической фармакологии аддиктивных состояний Института фармакологии им А.В. Вальдмана, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID iD 0000-0002-8771-625X. Author ID Scopus 9739331800. ResearcherID R-5872-2016. Author ID РИНЦ 341470. SPIN-код РИНЦ 3718-6729.

Шумская Диана Сергеевна, м.н.с. отделения геномики психических расстройств, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. ORCID iD 0009-0009-2859-8626. Author ID Scopus 58884043600. ResearcherID JDC-7468-2023. Author ID РИНЦ 1239836. SPIN-код РИНЦ 3612-3989. shumskaya.diana@yandex.ru

✉ Кибитов Александр Олегович, druggen@mail.ru

UDC 616.89-008.1:616-02:612.6.05:616-056.7:575.113.2:575.113.15:577.175.823

For citation: Kibitov A.O., Shumskaya D.S. Modern genome-wide association studies of mental disorders: focus on the mechanisms of inflammation. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2024; 4 (125): 56-65. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4\(125\)-56-65](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2024-4(125)-56-65)

Modern genome-wide association studies of mental disorders: focus on the mechanisms of inflammation

Kibitov A.O.^{1,2}, Shumskaya D.S.¹

¹ Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation
Bekhterev Street 3, 192019, St. Petersburg, Russian Federation

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "First Saint Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov" of the Ministry of Health of the Russian Federation
Lev Tolstoy Street 6-8, 197022, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

The objective of the analytical review is to analyze modern data on the genomics of mental disorders of various methodologies and designs with a focus on the results demonstrating the important role of inflammation mechanisms in the formation and implementation of genetic risk for the most common mental disorders. The analysis of the most important modern comparative genomic studies of several nosological forms of mental disorders (schizophrenia, bipolar disorder, and depression) showed that the mechanisms of formation of genetic risks for those nosological forms were largely associated with various aspects of inflammation. At the same time, the level of association and the direction of the effect differed significantly. Most genetic markers associated with C-reactive protein (CRP), which is an important and informative indicator of inflammatory processes, overlap with genetic markers of mental disorders. There are genetic markers associated simultaneously with CRP and mental disorders with mixed directions of effect. A stable and reproducible causal protective effect of genetically determined CRP level on the risk for developing schizophrenia and, conversely, a risk-increasing effect on the risk for developing bipolar disorder was found in several studies. In addition, schizophrenia and depression demonstrate opposite genomic associations with inflammation. Of extreme importance are the published data on a significant association of CRP levels with suicidal behavior in patients with mood disorders and with the first psychotic episode, in whom genetically determined high CRP levels exceed those in individuals with the probability of suicidal behavior. The results of modern genome-wide association studies, the creation and use of polygenic risk scores, and Mendelian randomization provide convincing direct and indirect evidence of a deep link at the genomic level between the mechanisms of formation of genetic risk of mental disorders and inflammation. The use of direct measurement of the main informative peripheral indicators of the inflammatory process, in particular the level of CRP, demonstrates broad possibilities for the analysis of cause-and-effect relationships between inflammation and mental disorders, the formation of which occurs at the genomic level and forms the pathophysiological phenomena of the etiology and pathogenesis of mental disorders. There is a number of methodological limitations in assessing the cause-and-effect relationships using genomic tools associated with the quality of phenotyping in assessing the clinical phenotypes, as well as with the characteristics of clinical biobank collections.

Keywords: mental disorders, inflammation, genome-wide association studies, polygenic risk scores, Mendelian randomization analysis, genomics, genetic risk.

Received July 04, 2024

Accepted December 02, 2024

Kibitov Alexander O., D. Sc. (Medicine), chief researcher, head of the Department of Genomics of Mental Disorders, Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation, head of the Laboratory of Clinical Pharmacology of Addictive States, A.V. Waldman Institute of Pharmacology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "First Saint Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-8771-625X. Author ID Scopus 9739331800. ResearcherID R-5872-2016. Author ID RSCI 341470. SPIN-code RSCI 3718-6729.

Shumskaya Diana S., junior research fellow of the Department of Genomics of Mental Disorders, Federal State Budgetary Institution "V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation. ORCID iD 0009-0009-2859-8626. Author ID Scopus 58884043600. ResearcherID JDC-7468-2023. Author ID RSCI 1239836. SPIN-code RSCI 3612-3989. shumskaya.diana@yandex.ru

✉ Kibitov Alexander O., druggen@mail.ru