

# Связь оценок полигенного риска шизофрении с показателями предрасположенности к психозу в общей популяции: нарративный обзор литературы

Association of polygenic risk scores for schizophrenia with psychosis-proneness indicators in the general population: a narrative review

doi: 10.17816/CP15629

Обзор

Margarita Alfimova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Mental Health Research Center, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Mental-health clinic No. 1 named after N.A. Alexeev, Moscow, Russia

Маргарита Алфимова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Schizotypy (ST) and psychotic-like experiences and negative symptoms (PENS) are commonly used phenotypes in high-risk and early intervention research for schizophrenia and other non-affective psychoses. However, the origin of these phenotypes in the general population is poorly understood and their association with the genetic predisposition to psychoses has not yet been proven.

**AIM:** The aim of this study is to answer the question of whether data on the relations of ST and PENS with polygenic risk scores for schizophrenia (SZ-PRS) support the hypothesis that these phenotypes are subclinical manifestations of genetic liability for schizophrenia.

**METHODS:** Literature describing these relations in the general population was analyzed. The literature search was performed in the PubMed database using the following keywords in English: (“schizotyp\*” OR “psychotic-like experiences” OR “psychosis proneness” OR “psychotic experiences”) AND (“polygenic risk” OR “genetic liability” OR “polygenic score”); the search in eLIBRARY.RU was conducted using the Russian words for “schizotypy”, “schizotypal features”, “psychotic experiences”, “psychotic experience”, “psychotic symptoms”, and “polygenic risk”, covering publications from 2009 to 2024.

**RESULTS:** Of the identified records, 45 publications were found eligible. No expected positive correlations of SZ-PRS with common ST measures have been observed. For PENS, the results are inconsistent. Overall, SZ-PRS correlate more often with the PENS general factor and negative symptoms than with psychotic experiences *per se*.

**CONCLUSION:** The literature does not provide convincing evidence of the association between SZ-PRS and ST/PENS. The search for the substantive psychological meaning of polygenic vulnerability to psychosis captured by SZ-PRS should be expanded to other personality processes and traits.

## АННОТАЦИЯ

**ВВЕДЕНИЕ:** Шизотипия (ШТ), а также переживания, сходные с психотическими и негативными симптомами (ППНС), — это фенотипы, широко используемые в исследованиях высокого риска и ранних вмешательств при шизофрении и других неаффективных психозах. Однако происхождение этих фенотипов в общей популяции остается недостаточно изученным, а их связь с генетической предрасположенностью к психозам пока не доказана.

**ЦЕЛЬ:** Рассмотреть достоверность гипотезы о том, что ШТ и/или ППНС являются субклиническими проявлениями генетической предрасположенности к шизофрении, на основе анализа данных литературы о взаимосвязи психометрической ШТ и ППНС с оценками полигенного риска шизофрении в общей популяции.

**МЕТОДЫ:** Был проведен анализ литературных источников, в которых описаны эти взаимосвязи в общей популяции. Поиск литературы осуществлялся в базах данных PubMed и eLIBRARY.RU с использованием следующего поискового запроса: ((«schizotyp\*» OR «psychotic-like experiences» OR «psychosis proneness» OR «psychotic experiences») AND («polygenic risk» OR «genetic liability» OR «polygenic score»)), а также соответствующих русскоязычных терминов «шизотипия», «шизотипические черты», «психотические переживания», «психотический опыт», «психотические симптомы» и «оценка полигенного риска». Поиск охватывал публикации за период с 2009 по 2024 г.

**РЕЗУЛЬТАТЫ:** Из записей, выявленных в ходе поиска, было отобрано 45 публикаций, соответствующих критериям включения. Ожидаемые положительные корреляции между оценками полигенного риска шизофрении и распространенными показателями ШТ установлены не были. Результаты оценки ППНС неоднозначны. В целом оценки полигенного риска шизофрении чаще коррелируют с общим фактором ППНС и негативными симптомами, чем с психотическими переживаниями как таковыми.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Литературные данные не предоставляют убедительных доказательств связи между оценками полигенного риска шизофрении и ШТ/ППНС. Чтобы лучше понять основное психологическое содержание полигенной предрасположенности к психозу, отражаемой оценками полигенного риска шизофрении, следует расширить поиск и учитывать другие личностные процессы и характеристики помимо ШТ и ППНС.

**Keywords:** *schizophrenia; schizotypy; psychotic-like experiences; PLEs; PENS; polygenic risk scores*

**Ключевые слова:** *шизофрения; шизотипия; психотические переживания; PLEs; PENS; оценка полигенного риска*

## ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения — хроническое инвалидизирующее заболевание, в развитии которого важную роль играет полигенная предрасположенность [1]. Предполагается, что раннее вмешательство снижает риск развития психоза у лиц с генетической предрасположенностью к этому заболеванию. Подходы к выявлению уязвимых лиц в неклинических выборках основаны на концепции континуума предрасположенности к психозу, на одном конце которого находятся пациенты с психозом, а на другом — представители общей популяции с шизофреноподобными чертами личности или переживаниями [2–4].

Шизотипия (ШТ) является ранним концептом субклинического проявления «шизофренического генотипа» [3]. ШТ характеризуется совокупностью черт

личности, напоминающих позитивные, негативные симптомы и симптомы дезорганизации при шизофрении. Эти черты могут проявляться как в виде различных расстройств личности, так и в виде нормальных индивидуальных различий [5]. В последнем случае они измеряются в основном с помощью опросников для оценки шизотипического типа личности и называются психометрическими ШТ. Переживания, подобные психотическим (ППП), — еще одна концептуализация предрасположенности к шизофрении [4]. ППП определяются как субклинические психотические симптомы (бред и галлюцинации), возникающие при отсутствии заболевания, в неклинической популяции, а также у лиц, не обращающихся за психиатрической помощью [4]. Распространенность ППП в общей популяции составляет около 8%, с наибольшей

частотой (до 17%) в детском возрасте [4]. В последнее время было предложено дополнить концепцию ППП когнитивной дезорганизацией и негативными симптомами, расширив ее до более обширной категории, называемой «переживания, сходные с психотическими и негативными симптомами» (ППНС) [6].

Развитие молекулярно-генетических технологий за последние десятилетия позволило напрямую оценить связь между генетической предрасположенностью к шизофрении и показателями склонности к психозу [7–11]. Методологии включают вычисление генетических корреляций между шизофренией и ШТ/ППНС на основе исследований полногеномных ассоциаций (genome-wide association study, GWAS) этих признаков, а также оценку взаимосвязи между ШТ/ППНС и оценками полигенного риска (polygenic risk scores, PRS) шизофрении. PRS шизофрении представляют собой сумму аллелей риска шизофрении в индивидуальном геноме, взвешенных на силу связи каждого аллеля с заболеванием [7]. Весовые коэффициенты являются размерами эффекта, полученными на основе данных GWAS, проведенных Консорциумом психиатрической геномики (Psychiatric Genomics Consortium, PGC) [7–10].

Ранее в систематическом обзоре, учитывающем совокупность полногеномных данных (разного характера) по ППНС, полученных к 2018 г., был сделан вывод о том, что ППНС в общей популяции имеют генетическую связь с шизофренией, при этом негативные симптомы также разделяют генетические влияния с большим депрессивным расстройством [6]. Если говорить о взаимосвязи ППНС и PRS шизофрении, авторы обзора обнаружили 10 релевантных статей, в 4 из которых были выявлены значимые ассоциации; однако доля дисперсии ППНС, объясняемая PRS шизофрении, не превышала 1%. Результаты, полученные в разных возрастных группах и с использованием разных инструментов, были более последовательными в случае негативного измерения, чем в случае ППП. Примечательно, что только одна из рассмотренных в обзоре статей касалась ШТ [6]. С тех пор были проведены новые крупномасштабные исследования как ШТ, так и ППНС, часть из которых использовали PRS шизофрении на основе сводной статистики последнего и наиболее мощного GWAS шизофрении (PGC3 GWAS [10]). Тем не менее они еще не были рассмотрены.

Целью настоящего исследования было рассмотреть достоверность гипотезы о том, что ШТ и/или ППНС являются субклиническими проявлениями генетической предрасположенности к шизофрении, на основе анализа данных литературы о взаимосвязи психометрической ШТ и ППНС с PRS шизофрении в общей популяции.

Формирование точного представления о взаимосвязи генетической предрасположенности к шизофрении с ШТ/ППНС имеет важное значение для концептуализации склонности к психозу и может помочь в профилактике психотических расстройств.

## МЕТОДЫ

### Критерии соответствия

В обзор включены статьи, содержащие эмпирические исследования взаимосвязи в общей популяции психометрической ШТ и ППНС с PRS шизофрении.

### Источники информации

Поиск литературы проводился в базах данных PubMed и eLIBRARY.RU.

### Стратегия поиска

Поиск в PubMed за период с 1 января 2009 г. по 30 декабря 2024 г. был выполнен с использованием следующего запроса: («schizotyp\*» OR «psychotic-like experiences» OR «psychosis proneness» OR «psychotic experiences») AND («polygenic risk» OR «genetic liability» OR «polygenic score»). Нижний временной порог присутствовал, поскольку концепция PRS на основе GWAS появилась в 2009 г. [7]. Поиск в eLIBRARY.RU осуществлялся с использованием русскоязычных терминов «шизотипия», «шизотипические черты», «психотические переживания», «психотический опыт», «психотические симптомы» и «полигенный риск». Библиографии выявленных статей были изучены вручную для поиска дополнительных релевантных публикаций.

### Процесс отбора

Первичный отбор потенциально релевантных статей проводился путем анализа их названий и аннотаций, а также предварительной оценки их соответствия критериям отбора. Отобранные статьи были представлены для дальнейшего анализа полных текстов и отбора релевантных исследований,

соответствующих всем запланированным критериям включения и исключения.

Критерии исключения были следующими: 1) клинические выборки или выборки родственников пациентов с психозом; 2) использование базовых черт личности (например, открытость опыту) в качестве показателя ШТ/ППНС; 3) использование PRS шизофрении как модифицирующего фактора без представления данных о его прямом влиянии на ШТ/ППНС; 4) материалы конференций, диссертационные работы или препринты.

На язык публикации или возраст участников исследования ограничения не возлагали. Работы с перекрывающимися или почти идентичными выборками из одних и тех же проектов не исключали, чтобы продемонстрировать уровень согласованности/несогласованности результатов, а также в связи с тем, что разные публикации в рамках одного и того же проекта могли освещать разные аспекты ШТ/ППНС.

Затем полученные публикации были отобраны для анализа на основе следующих критериев включения: 1) исследовательские статьи; 2) статьи, содержащие данные о связи PRS шизофрении с ШТ или ППНС, измеренной у представителей общей популяции с помощью опросников или диагностических интервью; 3) PRS шизофрении на основе GWAS, проведенного в 2009 г. или позже; 4) статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах.

### **Анализ результатов**

Из отобранных для рассмотрения публикаций автор извлек следующую информацию: 1) о доступных демографических характеристиках выборки (возраст, пол, этническая принадлежность, родственные связи между участниками); 2) методах измерения ШТ/ППНС; 3) GWAS для построения PRS шизофрении; 4) наличии статистически значимой связи между ШТ/ППНС и PRS шизофрении; 5) ассоциациях между ШТ/ППНС и PRS других психических заболеваний или психологических черт.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ**

### **Характеристики статей**

Поиск в PubMed выявил 87 статей, из которых 35 соответствовали критериям, и одна релевантная публикация (принадлежащая авторам [12]) была найдена в базе данных eLIBRARY.RU. Анализ

библиографических списков дал еще 9 статей. Таким образом, для анализа было отобрано 45 публикаций, из которых 9 были посвящены изучению ассоциаций PRS шизофрении с ШТ, 4 — с ШТ и ППНС, 32 — с ППНС (см. табл. S1 в Приложении).

Большинство из отобранных исследований [12–56] были выполнены в рамках нескольких крупных лонгитюдных проектов, которые располагали полными данными своих участников. В основном они включали выборку европейского происхождения, использовали PGC2 GWAS [8] для расчета PRS шизофрении и были сбалансированы по полу участников. Наиболее популярным инструментом для оценки ШТ (5 публикаций из 13) был «Опросник шизотипических черт личности» (Schizotypal Personality Questionnaire, SPQ) или его краткая форма SPQ-B, оценивающие когнитивно-перцептивный (позитивный), межличностный (негативный) и дезорганизационный факторы ШТ. ППНС в первую очередь оценивали с помощью разработанных в рамках конкретных проектов интервью и опросников, которые изучали отдельные пункты из распространенных инструментов клинической диагностики [26–39]. Исключением стал опросник «Оценка психического опыта в сообществе» (Community Assessment of Psychic Experience, CAPE), состоящий из позитивной, негативной и депрессивной шкал, который является широко используемым международным инструментом для оценки ППНС [13, 20–23, 31–33, 42–46, 48, 49]. Основное различие между инструментами для измерения ШТ и ППНС заключалось в том, что первый оценивал стабильные характеристики (черты личности), а второй — состояния (наличие ППНС, их частоту и степень стрессогенности этих переживаний). Кроме того, характеристики ППНС были сформулированы более психопатологически, то есть касались симптомов. Однако четкой границы между показателями ППНС и ШТ не было ни с точки зрения временной стабильности характеристик, ни с точки зрения их содержания. В частности, опросник CAPE был создан на основе элементов клинических шкал («Шкала оценки текущего состояния», «Шкала оценки негативных симптомов», «Шкала субъективного опыта негативных симптомов» и «Шкала депрессии Калгари»), но также оценивает стабильные характеристики личности (например, магическое мышление), а его позитивная и негативная шкалы значимо коррелируют с аналогичными шкалами

из «Пересмотренного структурированного интервью для оценки шизотипии» (Structured Interview for Schizotypy, Revised, SIS-R) [13].

### **Связь оценок полигенного риска шизофрении с шизотипией**

Первое исследование самооценки ШТ с использованием PRS шизофрении, основанных на GWAS, было проведено на двух выборках греческих призывников [14]. Участники из первой выборки прошли тестирование по SPQ и «Шкале перцептивных искажений» (Perceptual Aberrations Scale, PAS). Вместо ожидаемых положительных корреляций между PRS шизофрении и показателями ШТ авторы обнаружили отрицательные, достигавшие уровня значимости в случае позитивной и дезорганизационной ШТ [14]. При повторном тестировании через 18 месяцев 121 человека из исходной когорты (875 участников) эти взаимосвязи исчезли. Авторы объяснили данный факт снижением уровня дистресса у призывников. Во второй выборке для оценки параноидального и магического мышления, а также необычных переживаний использовали «Шкалу шизотипической личности» (Schizotypal Personality Scale, STA). Кроме того, личностную тревожность измеряли с помощью «Шкалы реактивной и личностной тревожности» (State-Trait Anxiety Inventory, STAI). PRS шизофрении не коррелировали с показателями ШТ, но были связаны с уровнем личностной тревожности [14].

Последующие исследования также не выявили положительных корреляций PRS шизофрении со стандартными показателями SPQ или других опросников, оценивающих ШТ [12, 15–20]. В недавней публикации [21] сообщалось о связи PRS шизофрении с позитивной шкалой «Многомерной шкалы шизотипии» (Multidimensional Schizotypy Scale, MSS) у мужчин. Однако не было обнаружено никаких связей PRS шизофрении с позитивной шкалой MMS у женщин и в объединенной группе, а также с негативной шкалой MSS ни в одной из групп.

В некоторых вышеупомянутых исследованиях авторы пытались разработать нестандартные индикаторы ШТ, с которыми могли бы коррелировать PRS шизофрении [16, 18, 19]. Nenadić и соавт. [18] изучали некоррелированную 4-факторную модель SPQ-B, чтобы исключить влияние нейротизма на ответы, и не выявили связи между факторами ШТ и PRS шизофрении.

Docherty и соавт. [16] провели факторный анализ данных, полученных с помощью SPQ-B, во всей выборке из более чем 9000 участников, а также отдельно в группах мужчин и женщин и обнаружили, что у мужчин первый фактор был связан с PRS шизофрении. Этот фактор включал 4 пункта, отражающих трудности в социальном взаимодействии. Первый фактор, выделенный для группы женщин, содержал пункты из различных шкал SPQ-B и не коррелировал с PRS шизофрении. Tiego и соавт. [19] использовали факторный анализ и «Современную теорию тестирования» (Item Response Theory, IRT) для построения бифакторной модели ШТ на основе 12 различных шкал. Данная модель включала 9 специфических факторов (бред, галлюцинации и др.) и 3 фактора высшего порядка (общий, позитивный и негативный). PRS шизофрении положительно коррелировали с фактором бреда и фактором сниженного социального интереса и вовлеченности, без различий по полу. Эти корреляции не были обусловлены влиянием факторов высшего порядка.

Два проекта — Европейская сеть национальных сетей, изучающих взаимодействие генов и среды при шизофрении (European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia, EU-GEI), и «Генетический риск и исход при психозе» (Genetic Risk and Outcome for Psychosis, GROUP) — для оценки ШТ использовали интервью SIS-R. Первое исследование выявило в когорте лиц из проекта GROUP положительные корреляции PRS шизофрении с позитивным фактором, определенным с помощью SIS-R [13]. Однако в репликационном исследовании данных проектов EU-GEI и GROUP корреляции PRS шизофрении со всеми анализируемыми показателями SIS-R (общая оценка, позитивные и негативные факторы) оказались отрицательными. При этом в более крупной выборке (EU-GEI) они достигали уровня значимости в случае общей оценки и оценки по шкале позитивных симптомов [22]. Важно подчеркнуть, что у здоровых родственников пациентов с психозами в тех же проектах оценки SIS-R положительно коррелировали с PRS шизофрении [13, 22]. Позже для выборки EU-GEI разработали бифакторную модель, включающую общий фактор и 3 специфических фактора (когнитивно-перцептивный, параноидальный и негативный), и обнаружили ожидаемую положительную корреляцию PRS шизофрении с общим

фактором; связи со специфическими факторами в данной работе не оценивались [23].

Также стоит упомянуть исследование Schaefer и соавт. [24], проведенное на выборках близнецов в возрасте 24 и 34 лет с использованием шкалы психотизма из «Личностного опросника для DSM-5» (Personality Inventory for DSM-5, PID-5) (общая оценка психотизма и шкал «Необычные убеждения и переживания», «Эксцентричность», «Нарушения восприятия»). Авторы обнаружили корреляции между PRS шизофрении и всеми показателями психотизма, даже с учетом употребления каннабиса в подростковом возрасте. Следует отметить, что формулировка пунктов данного инструмента имеет более выраженный психопатологический характер по сравнению с аналогичными пунктами личностных опросников ШТ.

В целом, несмотря на некоторые положительные результаты, совокупные данные указывают на отсутствие значимых воспроизводимых связей между психометрической ШТ и PRS шизофрении в общей популяции. В то же время отдельные исследования [12, 14, 16, 18] выявили положительные корреляции стандартных и нестандартных показателей ШТ с PRS эмоциональной дисрегуляции (нейротизм, тревожность, депрессия), что может свидетельствовать о влиянии генетически обусловленной негативной аффективности на самооценку ШТ.

### **Связь оценок полигенного риска шизофрении с переживаниями, сходными с психотическими и негативными симптомами**

#### ***Детский, юношеский и молодой возраст***

Особый интерес представляет связь генетической предрасположенности к шизофрении с ППНС у молодых людей, то есть у лиц, приближающихся к возрасту или достигших возраста максимального риска развития психоза. Данная связь была изучена в нескольких исследовательских проектах [25–46].

В двух лонгитюдных исследованиях, проведенных в США, ППП у молодых людей оценивали с помощью диагностических интервью. В исследованиях когнитивного развития мозга у подростков (Adolescent Brain Cognitive Development, ABCD) PRS шизофрении в когорте среднего детского возраста (9–10 лет) коррелировали с наличием стрессогенных ППП, но не с их общим количеством, тогда как

общее количество ППП положительно коррелировало с трансдиагностическими PRS психических нарушений и отрицательно — с PRS образования [25]. Эти результаты позволяют предположить, что среди ППП только наиболее выраженные психотические переживания могут указывать на генетическую предрасположенность к шизофрении. Однако Hernandez и соавт. [26] не выявили различий в PRS шизофрении между детьми (в возрасте 9–12 лет) из проекта ABCD с тяжелыми и/или стрессогенными ППП и без них. Затем Ku и соавт. [27], оценив не только тяжесть, но и рецидивы ППП в течение 4 лет после первого обследования, обнаружили в этой когорте положительную корреляцию PRS шизофрении с наличием стрессогенных рецидивирующих, но не транзиторных ППП, что частично согласовывалось с первоначальной гипотезой Karcher и соавт. [25]. В филаделфийском когортном исследовании психического развития (Philadelphia Neurodevelopmental Cohort, PNC) не было выявлено связи между наличием ППП и PRS шизофрении или PRS эмоциональных характеристик у молодых людей (8–22 лет) европейского или афроамериканского происхождения. В то же время наличие ППП, особенно у детей младше 12 лет, было связано с PRS синдрома дефицита внимания и гиперактивности [28, 29].

В лонгитюдном исследовании с участием родителей и детей, проведенном в графстве Эйвон, Соединенное Королевство (Avon Longitudinal Study of Parents and Children, ALSPAC), ППП (бред, галлюцинации и нарушение мышления) оценивали с помощью интервью (Psychosis-Like Symptoms interview, PLIKSi) или соответствующего опросника (Psychosis-Like Symptoms questionnaire, PLIKS-Q), а негативные симптомы измеряли с использованием шкалы негативных симптомов опросника CAPE [30–34]. У участников в возрасте 12, 18 и 20 лет взаимосвязей между PRS шизофрении и ППП не выявили [30–32]. PRS шизофрении коррелировали с негативными симптомами, а также с тревожными расстройствами у участников в возрасте 16 лет [31]. Позже данные 16-летних участников были проанализированы с применением двух моделей ППНС: модели 4 скоррелированных факторов (позитивный, негативный, депрессивный и тревожный) и бифакторной модели (общий фактор и 4 специфических фактора) [33]. В модели с корреляцией PRS шизофрении были статистически значимо

положительно связаны со всеми факторами. В бифакторной модели PRS шизофрении положительно коррелировали с общим и негативным факторами. Кроме того, общий фактор был связан с PRS нейротизма. Также не продемонстрировано различий PRS шизофрении у лиц с различной тяжестью и возрастными траекториями ППНС [34]. Примечательно, что в последнем исследовании была выявлена высокая коморбидность ППНС с генерализованным тревожным расстройством и депрессивным эпизодом, достигающая 80% в группе с множественными рецидивирующими ППНС [34].

В другом британском проекте, изучающем раннее развитие близнецов (Twins Early Development Study, TEDS), 16-летних близнецов оценивали с помощью «Опросника специфических психотических переживаний» (Specific Psychotic Experiences Questionnaire, SPEQ) (паранойя, галлюцинации, когнитивная дезорганизация, идеи величия, ангедония), а также родительской оценки негативных симптомов [35–38]. Положительные корреляции между PRS шизофрении и наличием, тяжестью или возрастной динамикой компонентов ППНС выявлены не были [35–38]. Однако были обнаружены связи между ППНС и PRS других психических заболеваний и черт, главным образом PRS депрессии и PRS образования [37, 38]. Аналогичным образом в британском лонгитюдном исследовании средового риска у близнецов (Environmental Risk (E-Risk) Longitudinal Twin Study) количество ППНС у участников в возрасте 12–18 лет было значимо связано с PRS депрессии и лишь на уровне тенденции — с PRS шизофрении [39]. Напротив, в шведском исследовании с участием близнецов детского и подросткового возраста (Child and Adolescent Twin Study in Sweden, CATSS) наблюдались положительные корреляции между ППП и PRS шизофрении [40]. Следует отметить, что авторы не проводили скрининг выборки на шизофрению из-за молодого возраста участников (18 лет). В метаанализе данных трех упомянутых проектов (TEDS, ALSPAC и CATSS), опубликованном в 2019 г., Raïn и соавт. [41] выявили значимые связи PRS шизофрении с когнитивной дезорганизацией, ангедонией и негативными симптомами. Ассоциации PRS шизофрении с галлюцинациями и бредом были значимыми только в подгруппе подростков, у которых наблюдались эти ППП: чем выше были PRS

шизофрении, тем более выраженными оказывались бредовые идеи и галлюцинации. Ангедония и негативные симптомы, кроме того, положительно коррелировали с PRS депрессии, тогда как бред и галлюцинации были отрицательно связаны с PRS биполярного расстройства [41].

Результаты, полученные на основании опросника CAPE, также неоднозначны. У бразильских детей и подростков не было обнаружено связи между PRS шизофрении и оценками этого опросника, который был немного модифицирован в контексте данного исследования [42]. Разные авторы установили корреляции PRS шизофрении с различными показателями CAPE у подростков и молодых взрослых — участников европейских проектов IMAGEN и голландского UCC (Dutch Utrecht Cannabis Cohort). Marchi и соавт. [43] обнаружили положительные связи PRS шизофрении с общими баллами CAPE в выборке UCC, которая включала значимое число лиц, употреблявших каннабис (последнее является фактором риска ППП), но не смогли воспроизвести эту связь в выборке IMAGEN. Elkrief и соавт. [44] выявили положительные связи PRS шизофрении с общими баллами CAPE в обеих выборках. При оценке шкал опросника CAPE оказалось, что в выборке IMAGEN PRS шизофрении коррелировали со шкалами позитивных симптомов и депрессии, а в выборке UCC — со шкалами негативных симптомов и депрессии. Ранее Velthorst и соавт. [45] установили положительную корреляцию шкалы позитивных симптомов CAPE с PRS шизофрении в подвыборке UCC, однако об использовании других шкал опросника CAPE авторы не сообщали. В подвыборке IMAGEN, в возрастной группе 21–22 года, PRS шизофрении прогнозировали более высокие общие баллы по шкале CAPE как напрямую (значимое прямое влияние в медиаторном анализе), так и косвенно, через возрастные изменения личностных черт и виктимизацию (значимое косвенное влияние). Однако в большой репликационной выборке подростков из другого проекта было подтверждено только косвенное влияние [46].

В целом исследования с участием детей и подростков не дали убедительных доказательств связи между PRS шизофрении и бредовыми или галлюцинаторными переживаниями. В некоторых случаях были выявлены связи PRS шизофрении с общим фактором ППНС и негативными симптомами.

### **Широкие возрастные группы взрослых участников**

Значительную часть исследований ППНС проводили на широких возрастных группах, состоящих преимущественно из взрослых лиц (16–65 лет). В исследовании Derk и соавт. [47] принимали участие 148 человек в возрасте 18–50 лет (начальный этап набора участников для выборки исследования GROUP), при этом корреляций PRS шизофрении с ППНС не обнаружено. Mas-Bermejo и соавт. [20, 21] не установили значимых корреляций между PRS шизофрении и показателями CAPE у испанских студентов в возрасте 18–62 лет. Из исследований GROUP и EU-GEI первое касалось когорты GROUP и не выявило значимых корреляций PRS шизофрении с показателями CAPE [13], при этом репликационное исследование когорт GROUP и EU-GEI показало отрицательные корреляции [22]. Однако в последующих публикациях проекта EU-GEI сообщалось о положительных корреляциях PRS шизофрении со шкалой позитивных симптомов CAPE [48], а также с позитивными, негативными, депрессивными [49] и общим факторами бифакторной модели CAPE [23, 49].

В некоторых исследованиях при рассмотрении связи ППНС с PRS шизофрении учитывали контекст, в котором эти ППНС возникали. Так, Johnson и соавт. [50] оценивали связанные с употреблением каннабиса ППНС у лиц европейского и африканского происхождения с аддиктивными расстройствами. Авторы выявили положительные ассоциации PRS шизофрении со всеми симптомами, измеренными с помощью «Полуструктурированного интервью для оценки влияния генетических факторов на алкоголизм» (Semi-Structured Assessment for the Genetics of Alcoholism interview, SSAGA) (паранойя, депрессия-ангедония, снижение социальных контактов и когнитивные трудности), за исключением галлюцинаций. В репликационной выборке, состоящей преимущественно из лиц с опиоидной зависимостью, связи не достигли уровня значимости.

В лонгитюдном голландском проекте NEMESIS-2 Hasmi и соавт. [51] проверяли гипотезу о том, что ППП, возникающие вне контекста психических расстройств непсихотического характера (аффективных, тревожных расстройств и расстройств, связанных с употреблением наркотиков), возможно, не представляют интереса для прогнозирования развития психоза. С помощью клинического интервью они

оценивали наличие 20 бредовых и галлюцинаторных симптомов у людей из общей популяции в течение 9-летнего периода наблюдения, разделив симптомы на изолированные и проявляющиеся в контексте непсихотических расстройств. Авторы сравнили лиц с изолированными ППП и ППП, проявляющимися в контексте непсихотических расстройств, с контрольной группой участников без ППП по частоте высоких значений PRS шизофрении (из верхнего квартиля распределения PRS шизофрении). В соответствии с гипотезой только группа с непсихотическими расстройствами отличалась от контрольной группы.

Pries и соавт. [52] изучали подозрительность, страх потери контроля, навязчивые и беспорядочные мысли, а также трудности с выражением мыслей в бельгийской выборке из 593 человек в возрасте 15–35 лет с использованием метода экологической моментальной оценки. Авторы также оценивали повседневный стресс. Исследуемые симптомы коррелировали с детской травмой и повседневным стрессом, но не с PRS шизофрении. Авторы обнаружили лишь слабое положительное влияние взаимодействия PRS шизофрении и детской травмы на психотические симптомы. При этом PRS шизофрении положительно коррелировали с положительными эмоциями и не были связаны с негативным аффектом или стресс-реактивностью.

В нескольких публикациях была представлена взаимосвязь между PRS шизофрении и ППП в когорте британского биобанка (UK BioBank, UKB), включавшей людей старше 40 лет, то есть тех, кто уже прошел возрастной период риска [53–56]. «Опросник психического здоровья» (Mental Health Questionnaire, MHQ) UKB заполнили онлайн 157 387 человек из почти полумиллионной выборки биобанка. Опросник MHQ включал по одному вопросу о наличии и частоте зрительных и слуховых галлюцинаций, бреда преследования и бреда отношения [53]. Кроме того, оценивался дистресс, связанный с каждым симптомом. Результаты изучения корреляций между ППП и PRS шизофрении во всей группе, включавшей не только здоровых людей, но и лиц, ранее обращавшихся за психиатрической помощью, были неоднозначными [53, 54]. При изучении только здоровых неродственных лиц британского или ирландского происхождения Legge и соавт. [55] выявили положительные корреляции PRS шизофрении с наличием каждого симптома, при этом наиболее сильные связи наблюдались для



стрессогенных переживаний и бреда преследования. Аналогичные данные авторы получили при использовании PRS для биполярного аффективного расстройства, депрессии, синдрома дефицита внимания и гиперактивности и аутизма, что свидетельствует о нозологически неспецифической связи между ППП и генетической предрасположенностью к психическим расстройствам. Позднее Varbu и соавт. [56] при использовании PRS шизофрении, основанных на новом и более мощном GWAS шизофрении (PGC3 GWAS), подтвердили для этой выборки связь психотических симптомов с PRS шизофрении.

В целом данные о связи PRS шизофрении с ППНС у взрослых людей из общей популяции демонстрируют неоднородность. Важно отметить расхождение результатов, полученных при использовании различных факторных моделей одних и тех же инструментов в практически идентичных или пересекающихся выборках.

## ОБСУЖДЕНИЕ

С момента внедрения PRS было проведено множество исследований, посвященных вкладу PRS шизофрении в фенотипические проявления предрасположенности к психозу в форме ШТ или ППНС. Их результаты не предоставляют убедительных доказательств связи между PRS шизофрении и исследуемыми фенотипами. Ожидаемые положительные корреляции между PRS шизофрении и распространенными показателями ШТ установлены не были. Данные, касающиеся ППНС, оказались более сложными для интерпретации. Среди немногих положительных результатов отмечено больше корреляций PRS шизофрении с общим фактором ППНС и с негативными симптомами, чем с позитивными. Исключением являются результаты, полученные у лиц старше 40 лет, у которых выявлена значимая связь между PRS шизофрении и ППП [55]. Однако эти данные были получены в рамках одного биобанка и могут быть подвержены систематической ошибке стратификации популяции. Примечательно, что при отсутствии воспроизводимой связи с PRS шизофрении показатели предрасположенности к психозу коррелируют с PRS других расстройств и черт личности, особенно с PRS большого депрессивного расстройства и нейротизма. Как обсуждалось ранее [12, 16], это отчасти ожидаемо, учитывая высокую распространенность

симптомов депрессии и тревоги в популяции, их потенциальное влияние на достоверность самоотчета участников, а также исследования близнецов, связывающие ШТ и нейротизм. Вместе с тем для механистического понимания взаимосвязи между нейротизмом и подверженностью психозу необходимы дальнейшие исследования, учитывающие половые различия. Примечательно, что результаты для PRS пересекаются с другими типами генетических данных (генетические корреляции, менделевская рандомизация) из некоторых проектов, описанных выше. Согласно этим данным, 1) ШТ не демонстрирует значительного генетического сходства с шизофренией, но генетически связана с депрессией; 2) генетические корреляции ППНС с большим депрессивным расстройством сильнее, чем с шизофренией; 3) ППНС у подростков не имеют генетической связи с ППНС и ШТ у взрослых; 4) генетические ассоциации ППНС с шизофренией и депрессией выражены сильнее в зрелом возрасте, чем в подростковом [57].

Отсутствие взаимосвязи между PRS шизофрении и показателями предрасположенности к психозу может частично объясняться методологией исследований. Большинство исследований использовали данные, собранные в рамках многоцентровых лонгитюдных проектов, направленных на решение различных научных задач. В связи с этим исследования имеют недостатки, связанные с составом выборки. В частности, в когорты некоторых проектов были включены родственные участники (братья и сестры/близнецы), что не всегда учитывалось при анализе. В исследовании UK Biobank применяли минимальное фенотипирование. Существенное число исследований включало значительным образом перекрывающиеся выборки. Наконец, некоторые исследования включали участников в широком возрастном диапазоне. Возраст может играть ключевую роль для фенотипического проявления генетической предрасположенности к психозу. Однако широкий возрастной диапазон вряд ли полностью объясняет отсутствие корреляций между ППНС и PRS шизофрении, поскольку такие корреляции не наблюдались в большинстве исследований с жесткими возрастными ограничениями.

Настоящий обзор имеет ряд ограничений, включая анализ только двух баз данных и отсутствие соавторов для обсуждения процесса и результатов поиска

литературы. Будущая количественная оценка на основе метаанализа должна предоставить более строгие доказательства наличия или отсутствия корреляций между PRS шизофрении и ППНС по сравнению с качественным анализом, а также может прояснить причины гетерогенности результатов, связанные с составом выборки и используемыми инструментами измерения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют сделать предварительные выводы о взаимосвязи между PRS шизофрении и поведенческими показателями предрасположенности к психозу, опровергнуть ранее высказанные гипотезы и предоставить основания для новых, которые следует проверить в будущих исследованиях. Во-первых, результаты не подтвердили адекватность текущей оценки ШТ для выявления лиц, находящихся в группе риска развития психоза, и указали на необходимость пересмотра существующих инструментов измерения ШТ. Во-вторых, ранее было высказано предположение, что оценки предрасположенности к психозу могут быть отражением как специфического психотического фактора, так и общего (трансдиагностического) психопатологического фактора  $p$  [2, 58]. Объединенные данные и данные, полученные с использованием бифакторных моделей ШТ и ППНС, подтверждают идею трансдиагностической генетической природы ШТ/ППНС и гипотезу о том, что фактор  $p$  может в некоторой степени быть следствием генетически обусловленной негативной эмоциональности/аффективной дисрегуляции. В то же время полученные результаты не подтверждают связь специфического психотического фактора с PRS шизофрении. Далее, только наиболее тяжелые, рецидивирующие и стрессогенные психотические переживания, по-видимому, отражают генетическую предрасположенность к шизофрении, что ставит под сомнение идею генетического континуума ШТ и психотических переживаний в неклинических и клинических популяциях. Вместе с тем, учитывая расхождение данных, полученных у лиц молодого и старшего зрелого возраста, можно предположить, что природа ШТ и ППНС в разных возрастных группах различается. Наконец, отсутствие корреляций между PRS шизофрении и ШТ/ППНС перекликается с отсутствием корреляций между PRS шизофрении и конкретными клиническими

характеристиками шизофрении [59]. Таким образом, чтобы лучше понять основное психологическое содержание полигенной предрасположенности к психозу, отражаемой PRS шизофрении, следует расширить поиск и учитывать другие личностные процессы и характеристики помимо ШТ и ППНС.

## История публикации

**Рукопись поступила:** 09.02.2025

**Рукопись принята:** 02.06.2025

**Опубликована онлайн:** 29.06.2025

**Финансирование:** Данная работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий на 2019–2030 годы, соглашение № 075-15-2025-474 от 29.05.2025).

**Конфликт интересов:** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Дополнительная информация

Дополнительный материал к этой статье можно найти в онлайн-версии:

Таблица S1: 10.17816/CP15629-145468

## Цитировать:

Алфимова М.В. Связь оценок полигенного риска шизофрении с показателями предрасположенности к психозу в общей популяции: нарративный обзор литературы // *Consortium PSYCHIATRICUM*. 2025. Т. 6, № 2. CP15629. doi: 10.17816/CP15629

## Сведения об авторе

**\*Маргарита Валентиновна Алфимова — доктор психологических наук**, главный научный сотрудник лаборатории клинической генетики ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; главный научный сотрудник отдела психических расстройств при нейродегенеративных заболеваниях головного мозга Научно-клинического исследовательского центра нейropsихиатрии ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»; eLibrary SPIN-код: 4904-6320, ResearcherID: E-4472-2016, Scopus Author ID: 7003626286, ORCID: 0000-0003-0155-8412  
E-mail: m.alfimova@gmail.com

\*автор, ответственный за переписку

## Список литературы

- Owen MJ, Legge SE, Rees E, et al. Genomic findings in schizophrenia and their implications. *Mol Psychiatry*. 2023;28(9):3638–3647. doi: 10.1038/s41380-023-02293-8
- van Os J, Reininghaus U. Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. *World Psychiatry*. 2016;15(2):118–124. doi: 10.1002/wps.20310
- Grant P, Green MJ, Mason OJ. Models of Schizotypy: The Importance of Conceptual Clarity. *Schizophr Bull*. 2018;44(suppl 2):S556–S563. doi: 10.1093/schbul/sby012
- Staines L, Healy C, Coughlan H, et al. Psychotic experiences in the general population, a review; definition, risk factors, outcomes and interventions. *Psychol Med*. 2022;52(15):1–12. doi: 10.1017/S0033291722002550
- Reznik AM, Kostyuk GP, Hannanova AN. [Vulnerability for Schizophrenia on the Basis of Molecular Genetics Investigations]. *Social and clinical psychiatry*. 2016;26(3):101–108.
- Ronald A, Pain O. A systematic review of genome-wide research on psychotic experiences and negative symptom traits: new revelations and implications for psychiatry. *Hum Mol Genet*. 2018;27(R2):R136–R152. doi: 10.1093/hmg/ddy157
- International Schizophrenia Consortium; Purcell SM, Wray NR, Stone JL, et al. 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
- Pardiñas AF, Holmans P, Pocklington AJ, et al. Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection. *Nat Genet*. 2018;50(3):381–389. doi: 10.1038/s41588-018-0059-2
- Trubetsky V, Pardiñas AF, Qi T, et al.; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. *Nature*. 2022;604(7906):502–508. doi: 10.1038/s41586-022-04434-5
- Lysaker PH, Chernov N, Moiseeva T, et al. Contrasting metacognitive profiles and their association with negative symptoms in groups with schizophrenia, early psychosis and depression in a Russian sample. *Psychiatry Res*. 2020 Sep;291:113177. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113177. Epub 2020 Jun 7. PMID: 32615314
- Alfimova MV, Plakunova VV, Kondrat'ev NV, et al. [Psychological and molecular genetic correlates of schizotypy in the general population]. *Vestnik RFFI. Gumanitarnye i obshchestvennye nauki*. 2023;(1):131–143. Russian. doi: 10.22204/2587-8956-2023-112-01-131-143
- van Os J, van der Steen Y, Islam MA, et al.; GROUP Investigators. Evidence that polygenic risk for psychotic disorder is expressed in the domain of neurodevelopment, emotion regulation and attribution of salience. *Psychol Med*. 2017;47(14):2421–2437. doi: 10.1017/S0033291717000915
- Hatzimanolis A, Avramopoulos D, Arking DE, et al. Stress-Dependent Association Between Polygenic Risk for Schizophrenia and Schizotypal Traits in Young Army Recruits. *Schizophr Bull*. 2018;44(2):338–347. doi: 10.1093/schbul/sbx074
- Liuhanen J, Suvisaari J, Kajantie E, et al. Interaction between compound genetic risk for schizophrenia and high birth weight contributes to social anhedonia and schizophrenia in women. *Psychiatry Res*. 2018;259:148–153. doi: 10.1016/j.psychres.2017.10.020
- Docherty AR, Shabalin AA, Adkins DE, 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):1045–1052. doi: 10.1093/schbul/sbaa042
- Smigielski L, Papiol S, Theodoridou A, et al. Polygenic risk scores across the extended psychosis spectrum. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):600. doi: 10.1038/s41398-021-01720-0
- Nenadić I, Meller T, Schmitt S, et al. Polygenic risk for schizophrenia and schizotypal traits in non-clinical subjects. *Psychol Med*. 2022;52(6):1069–1079. doi: 10.1017/S0033291720002822
- Tiego J, Thompson K, Arnatkeviciute A, et al. Dissecting Schizotypy and Its Association With Cognition and Polygenic Risk for Schizophrenia in a Nonclinical Sample. *Schizophr Bull*. 2023;49(5):1217–1228. doi: 10.1093/schbul/sbac016
- Mas-Bermejo P, Papiol S, Via M, et al. Schizophrenia polygenic risk score in psychosis proneness. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2023;273(8):1665–1675. doi: 10.1007/s00406-023-01633-7
- Mas-Bermejo P, Papiol S, Torrecilla P, et al. Sex-specific association between schizophrenia polygenic risk and subclinical schizophrenia-related traits. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2025;136:111161. doi: 10.1016/j.pnpbp.2024.111161
- van Os J, Pries LK, Delespaul P, et al. Replicated evidence that endophenotypic expression of schizophrenia polygenic risk is greater in healthy siblings of patients compared to controls, suggesting gene-environment interaction. The EUGEI study. *Psychol Med*. 2020;50(11):1884–1897. doi: 10.1017/S003329171900196X
- D'Andrea G, Quattrone D, Malone K, et al. Variation of subclinical psychosis across 16 sites in Europe and Brazil: findings from the multi-national EU-GEI study. *Psychol Med*. 2024;54(8):1810–1823. doi: 10.1017/S0033291723003781
- Schaefer JD, Jang SK, Vrieze S, et al. Adolescent cannabis use and adult psychoticism: A longitudinal co-twin control analysis using data from two cohorts. *J Abnorm Psychol*. 2021;130(7):691–701. doi: 10.1037/abn0000701
- Karcher NR, Paul SE, Johnson EC, et al. Psychotic-like Experiences and Polygenic Liability in the Adolescent Brain Cognitive Development Study. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2022;7(1):45–55. doi: 10.1016/j.bpsc.2021.06.012
- Hernandez LM, Kim M, Zhang P, et al. Multi-ancestry phenome-wide association of complement component 4 variation with psychiatric and brain phenotypes in youth. *Genome Biol*. 2023;24(1):42. doi: 10.1186/s13059-023-02878-0
- Ku BS, Yuan Q, Arias-Magnasco A, et al. Associations Between Genetic Risk, Physical Activities, and Distressing Psychotic-like Experiences. *Schizophr Bull*. 2024:sbae141. doi: 10.1093/schbul/sbae141

28. Taylor JH, Asabere N, Calkins ME, et al. Characteristics of youth with reported family history of psychosis spectrum symptoms in the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort. *Schizophr Res.* 2020;216:104–110. doi: 10.1016/j.schres.2019.12.021
29. Olde Loohuis LM, Mennigen E, Ori APS, et al. Genetic and clinical analyses of psychosis spectrum symptoms in a large multiethnic youth cohort reveal significant link with ADHD. *Transl Psychiatry.* 2021;11(1):80. doi: 10.1038/s41398-021-01203-2
30. Zammit S, Hamshere M, Dwyer S, et al. A population-based study of genetic variation and psychotic experiences in adolescents. *Schizophr Bull.* 2014;40(6):1254–1262. doi: 10.1093/schbul/sbt146
31. Jones HJ, Stergiakouli E, Tansey KE, et al. Phenotypic Manifestation of Genetic Risk for Schizophrenia During Adolescence in the General Population. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(3):221–228. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.3058
32. Fonville L, Drakesmith M, Zammit S, et al. MRI Indices of Cortical Development in Young People With Psychotic Experiences: Influence of Genetic Risk and Persistence of Symptoms. *Schizophr Bull.* 2019;45(1):169–179. doi: 10.1093/schbul/sbx195
33. Jones HJ, Heron J, Hammerton G, et al. Investigating the genetic architecture of general and specific psychopathology in adolescence. *Transl Psychiatry.* 2018;8(1):145. doi: 10.1038/s41398-018-0204-9
34. Rammos A, Sullivan SA, Kounali D, et al. Precursors and correlates of transient and persistent longitudinal profiles of psychotic experiences from late childhood through early adulthood. *Br J Psychiatry.* 2021;220(6):1–9. doi: 10.1192/bjp.2021.145
35. Sieradzka D, Power RA, Freeman D, et al. Are genetic risk factors for psychosis also associated with dimension-specific psychotic experiences in adolescence? *PLoS One.* 2014;9(4):e94398. doi: 10.1371/journal.pone.0094398
36. Krapohl E, Euesden J, Zabaneh D, et al. Phenome-wide analysis of genome-wide polygenic scores. *Mol Psychiatry.* 2016;21(9):1188–1893. doi: 10.1038/mp.2015.126
37. Havers L, von Stumm S, Cardno AG, et al. Psychotic experiences and negative symptoms from adolescence to emerging adulthood: developmental trajectories and associations with polygenic scores and childhood characteristics. *Psychol Med.* 2023;53(12):5685–5697. doi: 10.1017/S0033291722002914
38. Maxwell J, Ronald A, Cardno AG, et al. Genetic and Geographical Associations With Six Dimensions of Psychotic Experiences in Adolescence. *Schizophr Bull.* 2023;49(2):319–328. doi: 10.1093/schbul/sbac149
39. Newbury JB, Arseneault L, Caspi A, et al. Association between genetic and socioenvironmental risk for schizophrenia during upbringing in a UK longitudinal cohort. *Psychol Med.* 2022;52(8):1527–1537. doi: 10.1017/S0033291720003347
40. Taylor MJ, Martin J, Lu Y, et al. Association of Genetic Risk Factors for Psychiatric Disorders and Traits of These Disorders in a Swedish Population Twin Sample. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(3):280–289. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.3652
41. Pain O, Dudbridge F, Cardno AG, et al. Genome-wide analysis of adolescent psychotic-like experiences shows genetic overlap with psychiatric disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2018;177(4):416–425. doi: 10.1002/ajmg.b.32630
42. Navarro GOSV, Fonseca L, Talarico F, et al. Polyenvironmental and polygenic risk scores and the emergence of psychotic experiences in adolescents. *J Psychiatr Res.* 2021;142:384–388. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.07.057
43. Marchi M, Elkrief L, Alkema A, et al. Childhood maltreatment mediates the effect of the genetic background on psychosis risk in young adults. *Transl Psychiatry.* 2022;12(1):219. doi: 10.1038/s41398-022-01975-1
44. Elkrief L, Lin B, Marchi M, et al.; IMAGEN consortium. Independent contribution of polygenic risk for schizophrenia and cannabis use in predicting psychotic-like experiences in young adulthood: testing gene × environment moderation and mediation. *Psychol Med.* 2023;53(5):1759–1769. doi: 10.1017/S0033291721003378
45. Velthorst E, Froudust-Walsh S, Stahl E, et al. Genetic risk for schizophrenia and autism, social impairment and developmental pathways to psychosis. *Transl Psychiatry.* 2018;8(1):204. doi: 10.1038/s41398-018-0229-0
46. Antonucci LA, Raio A, Kikidis GC, et al. Personality changes during adolescence predict young adult psychosis proneness and mediate gene-environment interplays of schizophrenia risk. *Psychol Med.* 2024;54(14):1–11. doi: 10.1017/S0033291724002198
47. Derks EM, Vorstman JA, Ripke S, et al.; Schizophrenia Psychiatric Genomic Consortium. Investigation of the genetic association between quantitative measures of psychosis and schizophrenia: a polygenic risk score analysis. *PLoS One.* 2012;7(6):e37852. doi: 10.1371/journal.pone.0037852
48. Pignon B, Peyre H, Ayrolles A, et al. Genetic and psychosocial stressors have independent effects on the level of subclinical psychosis: findings from the multinational EU-GEI study. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2022;31:e68. doi: 10.1017/S2045796022000464
49. Quattrone D, Reininghaus U, Richards AL, et al. The continuity of effect of schizophrenia polygenic risk score and patterns of cannabis use on transdiagnostic symptom dimensions at first-episode psychosis: findings from the EU-GEI study. *Transl Psychiatry.* 2021;11(1):423. doi: 10.1038/s41398-021-01526-0
50. Johnson EC, Colbert SMC, Jeffries PW, et al. Associations Between Cannabis Use, Polygenic Liability for Schizophrenia, and Cannabis-related Experiences in a Sample of Cannabis Users. *Schizophr Bull.* 2023;49(3):778–787. doi: 10.1093/schbul/sbac196
51. Hasmi L, Pries LK, Ten Have M, et al. What makes the psychosis ‘clinical high risk’ state risky: psychosis itself or the co-presence of a non-psychotic disorder? *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2021;30:e53. doi: 10.1017/S204579602100041X
52. Pries LK, Klingenberg B, Menne-Lothmann C, et al. Polygenic liability for schizophrenia and childhood adversity influences daily-life emotion dysregulation and psychosis proneness. *Acta Psychiatr Scand.* 2020;141(5):465–475. doi: 10.1111/acps.13158
53. Alloza C, Blesa-Cábez M, Bastin ME, et al. Psychotic-like experiences, polygenic risk scores for schizophrenia, and structural properties of the salience, default mode, and central-executive networks in healthy participants

- from UK Biobank. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):122. doi: 10.1038/s41398-020-0794-x
54. García-González J, Ramírez J, Howard DM, et al. The effects of polygenic risk for psychiatric disorders and smoking behaviour on psychotic experiences in UK Biobank. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):330. doi: 10.1038/s41398-020-01009-8
55. Legge SE, Jones HJ, Kendall KM, et al. Association of Genetic Liability to Psychotic Experiences with Neuropsychotic Disorders and Traits. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(12):1256–1265. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.2508
56. Barbu MC, Viejo-Romero M, Thng G, et al. Pathway-Based Polygenic Risk Scores for Schizophrenia and Associations with Reported Psychotic-like Experiences and Neuroimaging Phenotypes in the UK Biobank. *Biol Psychiatry Glob Open Sci*. 2023;3(4):814–823. doi: 10.1016/j.bpsgos.2023.03.004
57. Barkhuizen W, Pain O, Dudbridge F, et al. Genetic overlap between psychotic experiences in the community across age and with psychiatric disorders. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):86. doi: 10.1038/s41398-020-0765-2
58. Smith GT, Atkinson EA, Davis HA, et al. The General Factor of Psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol*. 2020;16:75–98. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-071119-115848
59. Taylor J, de Vries YA, van Loo HM, et al. Clinical characteristics indexing genetic differences in schizophrenia: a systematic review. *Mol Psychiatry*. 2023;28(2):883–890. doi: 10.1038/s41380-022-01850-x
-