

РОЛЬ ГЕНА *CRP* ВО ВЛИЯНИИ НЕВЗГОД ДЕТСТВА НА РИСК СУИЦИДАЛЬНЫХ ПОПЫТОК У БОЛЬНЫХ С РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА¹

© 2023 г. М. В. Алфимова¹ *, Т. В. Лежейко¹, М. В. Габаева¹,
В. В. Плакунова¹, В. А. Михайлова¹, В. Г. Каледа¹, В. Е. Голимбет¹

¹Научный центр психического здоровья, Москва, 115522 Россия

*e-mail: m.alfimova@gmail.com

Поступила в редакцию 23.03.2022 г.

После доработки 05.05.2022 г.

Принята к публикации 26.05.2022 г.

Исследования показывают, что, в отличие от циркулирующего С-реактивного белка (СРБ), генетические варианты, обеспечивающие более высокие уровни СРБ, обладают защитным действием против шизофрении и модифицируют влияние сезона рождения на развитие заболевания. Целью данной работы было установить, влияет ли ген *CRP* также на связь между невзгодами детства и клиническими характеристиками шизофрении. У 921 больного шизофренией были проанализированы взаимосвязи между неблагоприятием в детстве, генотипами в сайте rs2794521 в локусе *CRP*, синдромами, измеряемыми с помощью 5-факторной модели Шкалы позитивных и негативных синдромов с встроеной 2-факторной моделью негативного синдрома, и историей суицидальных попыток. Обнаружено значимое влияние генотипа на суицидальные попытки у пациентов с невзгодами детства. Результат свидетельствует в пользу модифицирующей роли генетических детерминант воспаления в каскаде событий, опосредующих эффекты пережитого в раннем возрасте психологического стресса на последующий риск суицидальных попыток.

Ключевые слова: психоз, ген, С-реактивный белок, невзгоды детства, психопатология, суицидальность.

DOI: 10.31857/S0016675823020029, **EDN:** KWXQKF

Предполагается, что шизофрения является результатом взаимодействия генетических и средовых факторов. Хотя многие из них были идентифицированы [1, 2], механизмы, опосредующие их влияние на заболевание, в значительной степени неизвестны. Однако появляется все больше свидетельств того, что различные генетические и средовые факторы риска сходятся в способности вызывать нейровоспаление [3]. В частности, один из предполагаемых путей влияния такого средового фактора риска как невзгоды детства (НД) на психическое здоровье во взрослом возрасте заключается в том, что гормоны стресса вызывают экспрессию генов, ответственных за легкое хроническое воспаление [4], что может привести к нейровоспалению и нарушению формирования нейронных сетей мозга [3]. Если это так, то генетический полиморфизм иммунной системы может влиять на связь средового стресса с психозом, и его исследование могло бы пролить свет на молекулярные события, лежащие между стрессом и симптомами шизофрении.

С-реактивный белок (СРБ) является широко используемым индикатором хронического системного воспаления. При психозах его концентрация в крови коррелирует с тяжестью симптомов [5] и суицидальными наклонностями [6]. Известно, что уровни СРБ находятся под существенным генетическим контролем; при этом наибольшее влияние оказывает полиморфизм гена *CRP* [7]. *CRP* не является локусом риска шизофрении согласно полногеномным ассоциативным исследованиям (GWAS) [1], тем не менее анализ методом Менделевской рандомизации (MR) показал, что полигенные показатели, ассоциированные с более высокими уровнями СРБ, снижают вероятность развития психоза [7, 8]. На этом основании было высказано предположение, что генетические особенности выработки СРБ могут определять реакцию организма на некоторые средовые воздействия, связанные с риском шизофрении, в частности на перинатальную инфекцию [7]. Чтобы проверить эту гипотезу, мы ранее исследовали влияние взаимодействия *CRP* и сезона рождения на риск и клинические характеристики шизофрении и обнаружили его эффект на возраст начала заболевания [9].

¹ Дополнительная информация для этой статьи доступна по doi 10.31857/S0016675823020029 для авторизованных пользователей.

В данном исследовании мы сосредоточились на роли *CRP* в связи между НД и проявлениями шизофрении. НД, определяемые как жестокое обращение в детстве или дисфункциональная родительская семья, являются твердо установленным, хотя и неспецифическим фактором риска заболевания [2]. Многочисленные обзоры и метаанализы связывают НД с симптомами шизофрении [10], а также с депрессией, тревогой и суицидальными наклонностями [11]. Повышенные уровни СРБ в крови у переживших НД взрослых, в том числе у лиц, страдающих психозом [12], позволяют предположить, что ген *CRP* может играть роль в каскаде событий, опосредующих эту взаимосвязь.

Мы использовали полиморфный сайт rs2794521 (A > G), расположенный выше кодирующей последовательности гена *CRP*, в качестве показателя генетических особенностей выработки белка. Этот сайт находится в неравновесии по сцеплению с rs2794520 ($D' = 0.99$; $R^2 = 0.15$; [13]), для которого был получен наиболее сильный сигнал в самом большом GWAS уровней СРБ в плазме крови [7]. Минорный аллель rs2794521 G связан с более низкими уровнями СРБ в крови [14], а также сниженной транскрипционной активностью и связыванием белка *in vitro* [15].

Цель работы заключалась в исследовании влияния rs2794521 гена *CRP* на симптоматику и суицидальные попытки при шизофрении в контексте НД. Для оценки симптоматики мы использовали пятифакторную модель, которая включает позитивный, негативный, когнитивно-дезорганизационный, депрессивно-тревожный синдромы и синдром враждебности. При этом негативный синдром был разбит на два подсиндрома – социальной амотивации и ослабленной экспрессии [16]. Учитывая наше предыдущее исследование [9], в анализ также включили возраст начала заболевания. Мы предполагали, что G-аллель будет коррелировать с более тяжелыми проявлениями заболевания у пациентов с НД, в то время как у пациентов без НД такой корреляции не будет.

В исследовании принял участие 921 пациент из двух психиатрических стационаров Москвы. Критериями включения были: 1) диагноз одного из расстройств шизофренического спектра по Международной классификации болезней (МКБ-10, F2); 2) возраст 16 лет или старше; 3) европеоидное этническое происхождение; 4) отсутствие сопутствующих заболеваний, ведущих к интеллектуальной недостаточности; 5) наличие информации об НД пациента. Эта выборка на 47% перекрывалась с выборкой нашего предыдущего исследования об ассоциации *CRP* и сезона рождения [9].

Настоящее исследование одобрено Этическим комитетом НЦПЗ (№ 98/11.09.2007). Все участники подписали информированное согласие, сдали ве-

нозную кровь для выделения ДНК и прошли стандартное клиническое обследование.

Для сбора информации об НД и суицидальных попытках были проанализированы истории болезни пациентов. Кроме того, пациентам задавали серию вопросов для заполнения специально разработанной анкеты о социально-демографических характеристиках больного. В соответствии с литературой [17], список НД включал: 1) категорию жестокого обращения в детстве (а именно: физическое или сексуальное насилие, виктимизацию сверстниками и изъятие ребенка у биологических родителей для воспитания в интернате или приемной семье), а также 2) семейную дисфункцию, включая наличие у родителей психического заболевания, злоупотребления психоактивными веществами, суицидальных наклонностей, криминальной истории, а также насилие в семье. Информация считалась достаточной для включения кандидата в выборку при наличии доказательств присутствия любого из перечисленных событий или отсутствия всех этих событий. Данные о суицидальном поведении были получены на 875 из 921 пациента с информацией об НД.

Симптоматика оценивалась с использованием Шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS [18]); баллы для факторов и субфакторов рассчитывали в соответствии с недавним метаанализом 5-факторных моделей PANSS (табл. П1 Приложения; [16]).

ДНК из крови выделяли стандартным фенолхлороформным методом. Генотипирование проводили с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с флуоресцентными зондами. Праймеры и условия реакции описаны ранее [9].

Статистический анализ осуществляли с помощью JASP 0.16 [19]. Главные эффекты и эффект взаимодействия генотипа и НД на четыре синдрома и два негативных субсиндрома, а также на возраст начала заболевания оценивали с использованием анализа ковариации (ANCOVA) с учетом пола и возраста. Для анализа суицидальных попыток применяли χ^2 Пирсона и логистическую регрессию. Уровень значимости был установлен на уровне $\alpha = 0.05$ (двусторонний критерий), с поправкой Бонферрони на восемь анализируемых параметров. Анализ мощности с использованием Quanto (<http://www.mybiosoftware.com/quanto-1-2-4-computes-sample-size-power-association-studies.htm>) показал, что при $\alpha = 0.05$, аддитивной модели, частоте минорного аллеля 0.24 и размерах эффектов генотипа и среды $R^2 = 0.01$ мощности выборки будет достаточно (>85%) для выявления даже небольших эффектов генотип-средового взаимодействия $R^2 \geq 0.01$.

Частоты генотипов составили: AA = 0.58, AG = 0.36 и GG = 0.06, что соответствовало равнове-

Таблица 1. Клинические и демографические характеристики групп с невзгодами детства (НД+) и без таковых (НД–)

Параметр	НД–	НД+
<i>n</i>	468	453
Пол (% женщин)	58%	63%
Возраст (годы)	34.55 ± 13.67	34.39 ± 12.39
Образование (% высшего) ^а	60%	45%
Возраст начала болезни (годы)	24.96 ± 10.01	23.98 ± 9.24
Длительность болезни (годы)	9.56 ± 10.79	10.28 ± 10.50
% диагнозов “шизофрения” (F20)	85%	86%
Синдромы PANSS		
позитивный	21.95 ± 6.25	22.01 ± 6.51
негативный, ослабленная экспрессия	11.48 ± 4.21	11.81 ± 4.33
негативный, социальная амотивация	9.02 ± 3.89	9.42 ± 4.00
когнитивно-дезорганизационный	23.60 ± 6.92	23.98 ± 6.85
депрессивно-тревожный	7.18 ± 3.29	7.40 ± 3.49
враждебности	12.67 ± 5.43	12.72 ± 5.12
% лиц с суицидальными попытками ^б	16.48	21.67

Примечание. ^а – полная информация об уровне образования имела для 876 пациентов, разница в уровне образования между больными с НД и без таковых значима ($\chi^2 = 18.89$, $df = 1$, $n = 876$, $p < 0.001$); ^б информация о суицидальном поведении имела для 455 пациентов из группы без НД и 420 пациентов из группы с НД.

сию Харди–Вайнберга; частота *G*-аллеля была равна 0.24. Хотя бы одно событие, относящееся к НД, имелось в анамнезе 49% пациентов. В табл. 1 представлены клинические и демографические характеристики групп с НД и без них. Группы не различались по полу и возрасту, а также по частотам генотипов (см. табл. П4 Приложения). Последнее предполагает отсутствие генотип–средовой корреляции. При этом в группе с НД значительно меньше участников имели или получали высшее образование.

ANCOVA не выявил достоверных главных эффектов или эффектов взаимодействия генотипа и среды на какой-либо синдром/субсиндром или возраст начала заболевания (табл. П2 и П3 Приложения). В то же время влияние генотип–средового взаимодействия на суицидальные попытки было значимым ($\chi^2 = 19.44$, $df = 5$, $n = 875$, $p_{\text{корр}} = 0.016$). Апостериорный анализ показал, что генотип влиял на суицидальность только в группе с НД ($\chi^2 = 12.80$, $df = 2$, $n = 420$, $p = 0.002$); при этом самая большая доля лиц с суицидальными попытками обнаружилась у носителей гомозиготного генотипа *GG*

(рис. 1; табл. П4 Приложения). Пошаговая логистическая регрессия с учетом пола и возраста подтвердила этот результат: наилучшая модель включала пол и эффект генотип–средового взаимодействия; значимые различия имели место между пациентами с генотипом *GG* с НД и пациентами с генотипом *AA* без НД ($OR = 5.37$; 95% CI : 2.10–13.70; $p < 0.001$). Следует отметить, что суицидальность была слабо связана со злоупотреблением психоактивными веществами самим пациентом (вся выборка: $\chi^2 = 2.86$, $df = 1$, $n = 875$, $p = 0.091$; группы с НД и без них: $p = 0.170$ и $p = 0.519$ соответственно; данные о злоупотреблении психоактивными веществами получены из анализа историй болезни), что позволяет предположить, что злоупотребление психоактивными веществами не является посредником в отношениях между НД, *CRP* и суицидальными наклонностями.

В данной работе мы проверяли гипотезу о том, что генетические детерминанты уровней СРБ могут модифицировать влияние НД на тяжесть различных групп симптомов, возраст начала заболевания и суицидальные попытки при шизофрении. Наши данные подтвердили эту гипотезу только для

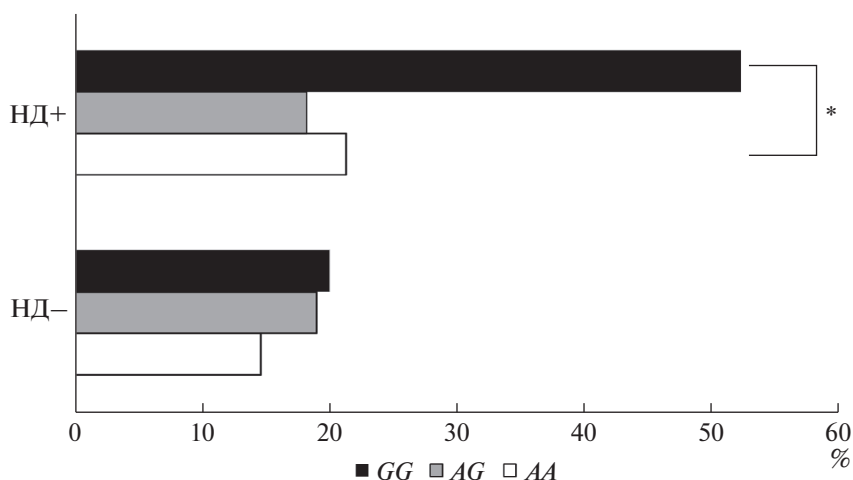


Рис. 1. Процент лиц с суицидальными попытками в группах с различными генотипами *CRP* rs2794521 в выборках больных шизофренией с невзгодами детства (НД+) и без таковых (НД-). * – разница между генотипами в пределах выборки с НД значима, $p = 0.002$.

суицидальных наклонностей. Аллель *G*, ассоциированный с низкой транскрипционной активностью гена, был связан с более высоким уровнем суицидальных попыток в группе с НД. Этот результат согласуется с данными GWAS о протективном действии генотипов, обеспечивающих более высокий уровень СРБ, относительно развития шизофрении [7], с нашими предыдущими данными о корреляции *G*-аллеля с более ранним началом заболевания у пациентов, рожденных в зимний период [9], а также с результатами недавнего анализа методом MR, согласно которому генетические маркеры, которые определяют более низкие уровни СРБ, связаны с повышенным риском членовредительства (независимо от суицидального намерения) в неклинической популяции [20]. Последнее предполагает кросс-диагностическую роль *CRP* в суицидальных наклонностях, несмотря на то что *CRP* не является локусом риска суицидальности по данным GWAS [21]. Следует отметить, что в упомянутой работе [20] не обнаружили связи СРБ с суицидальными попытками, однако уровень суицидальных попыток в использованной выборке оказался намного ниже ожидаемого. Интересно, эти авторы также показали, что связь между НД и членовредительством во взрослом возрасте не была опосредована периферическим уровнем СРБ, измеренным в детстве [22]. Это подтверждает данные, указывающие на несовпадение эффектов циркулирующего в крови СРБ и генетических детерминант СРБ на психиатрические и неклинические фенотипы, и подчеркивает важность дальнейших исследований молекулярных механизмов, лежащих в основе эффектов *CRP* на риск шизофрении и суицидальность.

Основными ограничениями настоящего исследования были использование одного иммун-

ного маркера (СРБ) и одного полиморфного варианта в кодирующем его гене. СРБ оказывает как противовоспалительное, так и провоспалительное действие. Более того, повышенные уровни СРБ могут существовать в отсутствие воспаления. Учитывая это, исследователи отмечают желательность проведения работ с использованием других факторов воспаления, направленных на сравнение эффектов белков, обладающих исключительно про- или противовоспалительным действием [20]. Кроме того, на основании наших результатов можно предположить, что взаимосвязь между НД, *CRP* и суицидальными наклонностями не опосредована тяжестью симптомов, включая те, которые образуют фактор депрессии/тревоги, или злоупотреблением психоактивными веществами. Однако в дальнейших работах следует принимать во внимание больше конфаундеров и потенциальных медиаторов эффектов генотип–средового взаимодействия, например, таких как импульсивность и исполнительно-регуляторные функции.

В целом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о модифицирующей роли *CRP* во влиянии НД на риск суицидальных попыток у больных шизофренией. Таким образом они расширяют данные о защитном эффекте генетических вариантов, обеспечивающих более высокие уровни СРБ, на риск и течение шизофрении.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, *Ripke S., Walters J.T.R., O'Donovan M.C.* Mapping genomic loci prioritises genes and implicates synaptic biology in schizophrenia // medRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.09.12.20192922>
2. *Radua J., Ramella-Cravaro V., Ioannidis J.P.A. et al.* What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors // World Psychiatry. 2018. V. 17. № 1. P. 49–66. <https://doi.org/10.1002/wps.20490>
3. *Comer A.L., Carrier M., Tremblay M.È., Cruz-Martín A.* The inflamed brain in schizophrenia: the convergence of genetic and environmental risk factors that lead to uncontrolled neuroinflammation // Front. Cell. Neurosci. 2020. V. 14. e274. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00274>
4. *Singh B., Chaudhuri T.K.* Role of C-reactive protein in schizophrenia: An overview // Psychiatry Res. 2014. V. 216. P. 277–285. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.02.004>
5. *Fond G., Lançon C., Auquier P., Boyer L.* C-reactive protein as a peripheral biomarker in schizophrenia. An updated systematic review // Front. Psychiatry. 2018. V. 9. e392. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00392>
6. *Miola A., Dal Porto V., Tadmor T. et al.* Increased C-reactive protein concentration and suicidal behavior in people with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis // Acta Psychiatr. Scand. 2021. V. 144. P. 537–552. <https://doi.org/10.1111/acps.13351>
7. *Lighthart S., Vaez A., Vösa U. et al.* Genome analyses of >200000 individuals identify 58 loci for chronic inflammation and highlight pathways that link inflammation and complex disorders // Am. J. Hum. Genet. 2018. V. 103. P. 691–706. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.09.009>
8. *Lin B.D., Alkema A., Peters T. et al.* Assessing causal links between metabolic traits, inflammation and schizophrenia: a univariable and multivariable, bidirectional Mendelian-randomization study // Int. J. Epidemiol. 2019. V. 48. P. 1505–1514. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz176>
9. *Alfimova M.V., Lezheiko T.V., Smirnova S.V. et al.* Effect of the C-reactive protein gene on risk and clinical characteristics of schizophrenia in winter-born individuals // Eur. Neuropsychopharmacol. 2020. V. 35. P. 81–88. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.03.014>
10. *Popovic D., Schmitt A., Kaurani L. et al.* Childhood trauma in schizophrenia: Current findings and research perspectives // Front. Neurosci. 2019. V. 13. e274. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00274>
11. *Sahle B.W., Reavley N.J., Li W. et al.* The association between adverse childhood experiences and common mental disorders and suicidality: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses // Eur. Child Adolesc. Psychiatry. 2021. V. 31. P. 1489–1499. <https://doi.org/10.1007/s00787-021-01745-2>
12. *Baumeister D., Akhtar R., Ciufolini S. et al.* Childhood trauma and adulthood inflammation: A meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α // Mol. Psychiatry. 2016. V. 21. P. 642–649. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.67>
13. The 1000 Genomes Project Consortium, *Auton A., Brooks L.D. et al.* A global reference for human genetic variation // Nature. 2015. V. 526. № 7571. P. 68–74. <https://doi.org/10.1038/nature15393>
14. *Kotlega D., Białecka M., Kurzawski M. et al.* Risk factors of stroke and 717A>G (rs2794521) CRP gene polymorphism among stroke patients in West Pomerania province of Poland // Neurol. Neurochir. Pol. 2014. V. 48. P. 30–34. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2013.12.001>
15. *Wang L., Lu X., Li Y. et al.* Functional analysis of the C-reactive protein (CRP) gene –717A>G polymorphism associated with coronary heart disease // BMC Med. Genet. 2009. V. 10. e73. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-10-73>
16. *Lim K., Peh O.H., Yang Z. et al.* Large-scale evaluation of the positive and negative syndrome scale (PANSS) symptom architecture in schizophrenia // Asian J. Psychiatr. 2021. V. 62. e102732. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2021.102732>
17. *Afifi T.O., Salmon S., Garcés I. et al.* Confirmatory factor analysis of adverse childhood experiences (ACEs) among a community-based sample of parents and adolescents // BMC Pediatrics. 2020. V. 20. e178. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02063-3>
18. *Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A.* The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia // Schizophr. Bull. 1987. V. 13. P. 261–276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
19. JASP Team. JASP (Version 0.16)(Computer software). 2021. <https://jasp-stats.org/> [accessed 1 February 2022].
20. *Russell A.E., Ford T., Gunnell D. et al.* Investigating evidence for a causal association between inflammation and self-harm: A multivariable mendelian randomisation study // Brain Behav. Immun. 2020. V. 89. P. 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.065>
21. *Erlangsen A., Appadurai V., Wang Y. et al.* Genetics of suicide attempts in individuals with and without mental disorders: A population-based genome-wide association study // Mol. Psychiatry. 2020. V. 25. P. 2410–2421. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0218-y>
22. *Russell A.E., Heron J., Gunnell D. et al.* Pathways between early-life adversity and adolescent self-harm: The mediating role of inflammation in the avon longitudinal study of parents and children // J. Child. Psychol. Psychiatry. 2019. V. 60. P. 1094–1103. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13100>

The *CRP* Gene's Role in the Relations between Childhood Adversity and History of Suicide Attempts in Schizophrenia

M. V. Alfimova^{a, *}, T. V. Lezheiko^a, M. V. Gabaeva^a,
V. V. Plakunova^a, V. A. Mikhailova^a, V. G. Kaleda^a, and V. E. Golimbet^a

^a*Mental Health Research Center, Moscow, 115522 Russia*

^{*}*e-mail: m.alfimova@gmail.com*

Research suggests that, in contrast to circulating C-reactive protein (CRP), genetic variants conferring higher CRP levels have protective effects against schizophrenia and moderate influences of season of birth on the development of the disease. This study aimed to explore whether the *CRP* gene also moderates the relations between childhood adversity and clinical characteristics of schizophrenia. The relations between childhood adversity, genotypes at rs2794521 within the *CRP* locus, syndromes measured as five factors and two negative sub-factors of the Positive and Negative Syndrome Scale, and history of suicide attempts were analyzed in 921 schizophrenia patients using analyses of covariances, Pearson's chi-squared test, and logistic regression. A significant effect of genotype on suicide attempts in patients exposed to childhood adversity was found. The result suggests a moderating role of genetic determinants of inflammation in translating early life psychological stress effects into risk of suicide attempts in schizophrenia.

Keywords: psychosis, gene, C-reactive protein, adverse childhood experiences, psychopathology, suicidality.