

Провоцирующий характер генно-средовой корреляции между генетическим риском шизофрении и виктимизацией от буллинга

Виктимизация от буллинга (ВБ) – фактор риска развития психотического опыта и психотических расстройств^{1,2}. Мы использовали данные из TRAILS (TRacking Adolescents' Individual Lives Survey, Анкетирование по Отслеживанию Жизней Подростков), лонгитюдного когортного исследования датских детей препубертатного возраста³. В нем изучалось соотношение между оценкой полигенного риска шизофрении (SCZ-PRS) и ВБ, а также возможная роль ВБ как посредника для эффекта генетического риска шизофрении на развитие психотических симптомов в последующей жизни.

Учитывались три волны обследований TRAILS: T1 (10-12,5 лет), T2 (12,4-14,6 лет) и T3 (14,8-18,3 лет). Мы измеряли IQ с помощью Шкалы Интеллекта Векслера для Детей (Wechsler Intelligence Scale for Children, WISC) в T1; ВБ с помощью балла внутригруппового выбора в T1 и T2; социальную компетентность с помощью Revised Class Play (RCP) в T1; отмеченную учителями агрессию в отношениях с помощью шкалы Ликерта в T2; и психотический опыт на протяжении жизни с помощью Шкалы Общественной Оценки Психического Опыта (Community Assessment of Psychic Experiences Scale) в T3.

Мы обработали данные TRAILS с помощью Sanger Imputation Service (ссылка GRCh37/hg19 3 Фазы Проекта 1000 Геномов (1000 Genomes Project Phase 3)). Мы исключали сиблингов и учеников, находящихся на спецобразовании, проверяли качество генотипирования, выделяли компоненты генома для контроля наследования и вычисляли баллы индивидуального полигенного риска (Polygenic Risk Scores, PRS) шизофрении, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, аутизма, биполярного расстройства, большого депрессивного расстройства и обсессивно-компульсивного расстройства, используя стандартные процедуры⁴. Мы фокусировались на PRS-6 (включая варианты с объединенным значением $p < 0,05$), как на параметре генетического риска, имеющем самую высокую точность предсказания шизофрений⁵. Мы разделили выборку на три группы по PRS, отражающие низкий, средний и высокий риск.

Мы исследовали, распределяется ли ВБ равномерно между генетическими группами и является ли она промежуточным звеном между генетическим риском и психотическим опытом. Для оценки первого вопроса мы рассчитывали ANOVA, используя ВБ отдельно в T1 и T2 как зависимые переменные; группы по PRS как фактор; пол, WISC (шкалу Векслера) и пять геномных компонентов наследования как коварианты (ускоренный метод определения вероятностных распределений с поправкой на предвзятость, 1000 повторений). Для оценки второго вопроса мы использовали анализы медиан для психотического опыта для T3 как зависимой переменной, ВБ в T1 и T2 (отдельно) как переменных-посредников и PRS как мультикатегориального предиктора (последовательный контраст; такие же коварианты, как выше, плюс временной интервал между виктимизацией и психозом; центрирование по среднему; метод определения вероятностных распределений с 5000 повторов; коррекция по Cribari-Neto).

Для учета различий в сообщениях о ВБ мы дополнительно рассчитывали модель медиации, используя итог ранжирования внутригруппового выбора и балл агрессии в отношениях в T2. Для оценки специфичности эффектов мы тестировали другие баллы внутригруппового выбора и генетический риск для других расстройств. В дополнение,

мы исследовали, является ли влияние SCZ-PRS на ВБ опосредованным через социальную компетентность, оцениваемую в T1.

Анализ в T1 показал отсутствие значимых эффектов PRS ($N=650$, везде $p < 0,05$). ANOVA в T2 показал значимый эффект PRS на ВБ ($N=625$, $F_{2,611}=3,4$, $p=0,033$, частичное $\eta^2=0,011$; наблюдаемая мощность=64%). Лица с высоким PRS чаще упоминались во внутригрупповом выборе по сравнению с лицами со средним PRS ($N=417$, $p=0,017$) и с обобщенной выборкой лиц с низким и средним риском ($N=625$, $F_{1,613}=6,3$, $p=0,012$, частичное $\eta^2=0,01$, наблюдаемая мощность=71%). SCZ-PRS был прямо связан с ВБ в T2, без значимой опосредованности через социальную компетентность в T1 ($N=558$, частично стандартизированный эффект=0,011). Анализ медиации в T2 показал значительный непрямой эффект генетического риска на психотический опыт в T3 ($N=610$, частично стандартизированный эффект=0,031). Жертвы страдали от более частого психотического опыта в T3 ($N=610$, $p=0,018$) Данные результаты позволяют предположить, что ВБ частично обусловила эффект SCZ-PRS на частоту психотических симптомов, развившихся в группе T3.

Когда ВБ оценивалась посредством одновременно и группового рангового выбора сверстников, и отчетов учителей в группе T2, эффект был еще большим, несмотря на меньший размер выборки ($N=390$, $p=0,002$). С ВБ был ассоциирован лишь генетический риск шизофрении, а не других расстройств. Лишь одноранговая номинация в связи с ВБ, а не другие принципы группового выбора, была ассоциирована с поздними психотическими симптомами.

В заключение, мы обнаружили, что подростки 13-14 лет с большим SCZ-PRS переживали более суровый буллинг по сравнению с их сверстниками с более низким SCZ-PRS. Виктимизация буллинга частично обуславливала эффект генетического риска на развитие психотических симптомов в дальнейшем. Возможный механизм такого обуславливания может заключаться в провокационном характере корреляции генов и среды, то есть носитель генетического риска вызывает определенные реакции других лиц, такие как буллинг. Эффект этой связи небольшой (1% дисперсии), но он сочетается с другими обнаруженными эффектами, например, SCZ-PRS объясняет 1,2% отклонений симптомов среди пациентов с шизофренией.

Размер нашей выборки мал для исследования генетики поведения, и мы попытались справиться с этим ограничением, кумулируя группы риска по тертилям PRS. Опросник, основанный на групповом выборе – лишь один способ оценки ВБ, и результаты могут различаться в зависимости от различных респондентов^{6,7}. Однако результаты сохранялись при оценке ВБ, основанной на докладах сверстников/учителей. Стоит отметить, что мы не использовали самоотчеты, на которые могла бы повлиять паранойя. Проспективный сбор данных снизил риск ретроспективных искажений памяти.

Мы исследовали риск шизофрении, но использовали при этом психотические эпизоды как клинические аналоги. Риск шизофрении в реальности может быть связан с риском психоза лишь частично, но факторы риска психоза неизвестны. Поскольку до некоторой степени переход генетического риска в клинические симптомы обуславливается средовым риском⁸, наши результаты призывают к

предпринятию попыток по противостоянию виктимизации буллингом уязвимых лиц в рамках профилактики и предотвращения психических расстройств^{6,9}.

Примечания: авторы хотят выразить благодарность А.Ж. Oldehinkel и консорциуму TRAILS за предоставление данных, G.Arceigo и Т. Quarto за проникательную дискуссию и Р. Di Carlo за советы по методологии. Исследование финансировалось программой Европейского союза Горизонт 2000 (European Union's Horizon 2000) в составе программы действий Марии Складовской-Кюри FLOURISH (№ 798181).

Giulio Pergola^{1,2}, Marco Papalino¹, Barbara Gelao¹, Leonardo Sportelli¹, Wilma Vollerbergh³, Ignazio Grattagliano⁴ и Alessandro Bertolino^{1,5}

¹Department of Basic Medical Science, Neuroscience and Sense Organs, University of Bari Aldo Moro, Bari, Italy,

²Lieber Institute for Brain Development, Johns Hopkins Medical Campus, Baltimore, MD, USA,

³Department of Interdisciplinary Social Science, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands,

⁴Department of Educational Sciences, Psychology and Communication, University of Bari Aldo Moro, Bari, Italy,

⁵Psychiatry Unit, Bari University Hospital, Bari, Italy

Перевод: Скугаревская Т.О. (Минск)

Редактура: к.м.н. Северова Е.А. (Смоленск)

Pergola G et al. Evocative gene-environment correlation between genetic risk for schizophrenia and bullying victimization. 2019;18 (3):366-367.

Библиография

1. Singham T, Viding E, Schoeler T et al. JAMA Psychiatry 2017;74:1112–9.
2. Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis JPA et al. World Psychiatry 2018;17:49–66.
3. Oldehinkel AJ, Rosmalen JGM, Buitelaar JK et al. Int J Epidemiol 2015;44:76–76n.
4. Chen Q, Ursini G, Romer AL et al. Brain 2018;141:1218–28.
5. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Nature 2014;511:421–7.
6. Bowes L, Maughan B, Ball H et al. Dev Psychopathol 2013;25:333–46.
7. Shakoor S, McGuire P, Cardno AG et al. Schizophr Bull 2015;41:754–63.
8. Uher R, Zwickler A. World Psychiatry 2017;16:121–9.
9. Arseneault L. World Psychiatry 2017;16:27–8.

DOI: 10.1002/wps.20685