

## Эндофенотипы в психиатрической генетике: опыт десяти лет изучения (Обзор литературы)

*Т.М. Марютина*

*доктор психологических наук, профессор, зав. кафедрой дифференциальной психологии и психофизиологии института психологии им. Л.С. Выготского Российского государственного гуманитарного университета, сотрудник Московского городского психолого-педагогического университета, Москва*

Эндофенотипы, наследуемые характеристики организма и психики человека, обнаруживающие связь с поведенческими (психологическими) признаками в норме и при психических нарушениях, рассматриваются как промежуточное звено между действием гена и его проявлением на уровне поведения. Приведены представления о значении эндофенотипов в изучении генетических основ психических заболеваний. Описаны конкретные признаки разных уровней, которые рассматриваются как потенциальные эндофенотипы для ряда заболеваний, в первую очередь шизофрении. Приведены примеры генов, связанных с эндофенотипами шизофрении и некоторыми другими заболеваниями. Представлена оценка интерпретационных возможностей данного понятия.

**Ключевые слова:** геном; генетический полиморфизм; эндофенотип; ген-кандидат; психиатрическая генетика; шизофрения; интеллект.

### Введение

В 2003 г. официально завершился проект по расшифровке генома человека. Термином «геном» в настоящее время обозначают полный состав ДНК клетки, т.е. совокупность всех генов и сопутствующих им компонентов. Принципы построения геномов и их структурно-функциональную организацию изучает новая область знания — геномика. Задача функциональной геномики — идентификация функций конкретных генов в определении различных признаков человека, в том числе психических особенностей в норме и патологии.

Полученные во второй половине XX века многочисленные данные утвердили важную роль генетических факторов в межиндивидуальной вариативности общего интеллекта, отдельных способностей, темперамента, личности. В то же время было установлено, что многие из психических расстройств также имеют наследственную основу [2]; [6]; [7]; [14]; [25]. В настоящий момент усилия исследователей направлены на поиск конкретных генов, отвечающих за вариативность высших психических функций в норме и при расстройствах психики.

Одной из признанных стратегий поиска является изучение генов-кандида-

тов (candidate gene). Речь идет о структурных генах, которые могут быть связаны с проявлением сложного признака или с возникновением заболевания. Распространенным методом изучения функций таких генов является установление ассоциации. Его суть в определении статистической достоверности различий между частотами встречаемости того или иного варианта генетического полиморфизма в выборках больных по сравнению с выборкой здоровых лиц. Выявление подобных различий подтверждает возможную взаимосвязь (ассоциацию) между определенным вариантом (аллелем) гена-кандидата и болезнью. При изучении сложных заболеваний с неясной этиологией (шизофрени, биполярных расстройств, болезни Альцгеймера и др.) в роли кандидатов фигурируют десятки генов [2]; [6]; [14]; [23]. При этом под вопросом нередко остаются как сам факт участия того или иного гена в детерминации заболевания, так и пути распространения его влияния на конечный фенотип — психическое расстройство [2]; [23]; [34]. Иными словами, прямой поиск конкретных генов, отвечающих за предрасположенность к психическим расстройствам, пока не дал значительных результатов.

В связи с этим было предложено использовать промежуточные фенотипы или эндофенотипы (далее ЭФ). Основное допущение здесь состоит в следующем. Являясь менее сложным образованием по сравнению с целевым признаком, ЭФ должен контролироваться меньшим числом генов, что может способствовать установлению генов, отвечающих за формирование данного признака в норме и при психической патологии.

Таким образом, данное понятие стало предметом интенсивных исследований в психиатрической генетике. За последнее десятилетие оно приобрело значительную популярность. По данным ScienceDirect к середине 2013 г. было опубликовано свыше 4000 источников, в названии которых фигурировал термин ЭФ.

Цель обзора проанализировать исследование ЭФ за указанный период времени с акцентом на следующих задачах: 1) охарактеризовать варианты ЭФ, используемые в психиатрической генетике; 2) рассмотреть возможные связи ЭФ с генами-кандидатами; 3) оценить результативность использования данного понятия для решения спорных вопросов психиатрической генетики.

## **Основная часть**

### **Общие представления об эндофенотипах**

Понятие ЭФ, ранее эпизодически встречавшееся в литературе, получило широкое распространение после публикации в 2003г. статьи И. Готтесмана и Т. Гулда [22]. Именно эта статья положила начало потоку эмпирических исследований ЭФ разного типа [3]; [8]; [10]; [15] и др. К настоящему моменту ЭФ определяется как генетически обусловленный, измеряемый показатель, обладающий межиндивидуальной вариативностью, которая согласуется с вариативностью целевого признака более высокого порядка — психического расстройства или нормативной функции (например, интеллекта) [2]; [19]; [24]. Детальный анализ критериев ЭФ дан в предыдущем обзоре автора [3].

Большинство эмпирических исследований ЭФ, как правило, включают оценку соответствия анализируемого ЭФ принятым критериям и анализ его взаимосвязей с репрезентируемым признаком-заболеванием [8]; [10]; [18]; [19]; [20]; [32]. Разнообразие описанных к настоящему времени ЭФ достаточно велико: от относительно элементарных свойств отдельных систем организма до высших психических функций. По источнику происхождения и способу получения показателей ЭФ можно сгруппировать в несколько типов: метаболические, анатомические (морфологические), связанные с развитием, электрофизиологические, сенсорные (сенсомоторные), психологические (когнитивные и нейрокогнитивные) [3]; [4]; [11]; [19]; [27]; [35].

Особенность, объединяющая все варианты ЭФ, состоит в том, что ЭФ всегда представляет собой средний компонент триады: гены — ЭФ — целевой признак. В сущности, термин ЭФ — это «ярлык», который может быть присвоен показателю при условии его соответствия установленным критериям [3]; [22]; [35]. Тем не менее, в рамках этой априорной модели сложилась определенная практика исследований, и возник целый ряд проблем интерпретации получаемых результатов. В исходном варианте модель имеет линейный характер: все влияния от генов направлены в сторону ЭФ, и от него к целевому признаку (конечному фенотипу), т. е. к психическому расстройству. Транслируемые через ЭФ генетические влияния в той или иной мере предопределяют индивидуальные особенности конечного фенотипа.

Другие варианты моделей во всех случаях идут по пути увеличения количества компонентов и усложнения связей между компонентами. Например, в одной из них предлагается учитывать ошибку измерения при получении ЭФ и соответственно вводятся два вида ЭФ: измеряемого и скрытого (латентного) ЭФ [18]. Аналогично допускается ошибочность или неточность постановки диагноза, и вводятся два понятия для диагноза — сформулированного врачом и реально существующего (латентного). Таким образом, вместо одного ЭФ и одного диагноза получаются два варианта ЭФ и два варианта диагноза. Между этими пятью компонентами формируются новые варианты связей, усложняющие картину трансляции генетических влияний. При этом не исключается и прямой путь (минуя ЭФ) от генов к целевому признаку [13]; [18]. В таком случае ЭФ выполняет функцию частичной передачи генетических влияний [18]; [35]... Еще один вариант модели предполагает, что в детерминацию ЭФ включается более чем одна группа генов, или, напротив, влияния одной группы генов на каком из этапов реализации расщепляются на два русла: одно русло направляется к ЭФ, другое к целевому признаку. Возможны и более сложные конфигурации в расщеплении генетических влияний. На рис. 1 схематически представлены два варианта ЭФ и направлений картирования от фенотипов к ЭФ и далее к генам. Первый представляет собой идеальную модель, второй отражает один из множества допустимых в реальности случаев, сочетающих умножение промежуточных этапов и усложнение связей между ними.

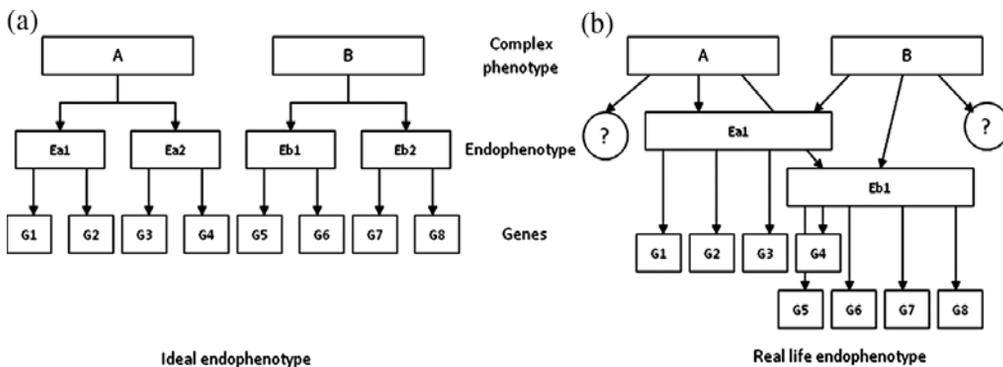


Рис. 1. Схематическая репрезентация идеального (а) и реального (б) вариантов ЭФ. Символами А и В обозначены целевые фенотипы (диагностические категории). Символами Ea1, Ea2, Eb1, Eb2 – эндофенотипы (когнитивные или биологические показатели). Символами G1-8 обозначены связанные с ними гены [13]. Ориентация стрелок иллюстрирует логику анализа, указывая направление исследований от целевого признака (психического расстройства) к ЭФ и от ЭФ к генам.

Как следует из выше изложенного, ЭФ в основе своей не обязательно будут иметь более простую генетическую «архитектуру» по сравнению с заболеванием. Усложнение моделей, связывающих ЭФ с заболеванием, с одной стороны, и генами, с другой, ставит под сомнение исходное допущение, согласно которому применение ЭФ целесообразно, поскольку позволяет перейти от сложного признака к более простому [13]; [18]; [22]; [27]; [35].

По мере расширения круга изучаемых ЭФ возникают и другие проблемы, некоторые из которых будут рассмотрены ниже. Тем не менее, есть, как минимум, одно очевидное преимущество в использовании ЭФ в психиатрической генетике. Поскольку ЭФ – это количественно измеряемые показатели, имеющие содержательную интерпретацию, их можно использовать как инструмент объективной диагностики особенно на ранних стадиях заболевания, а также при обследовании здоровых родственников пациентов [8]; [17].

Как известно, применение общепринятых стандартов диагностики и лечения, статистическая обработка данных относятся к основным понятиям доказательной медицины (evidence-based medicine). В связи с последним можно полагать, что использование количественных показателей в качестве ЭФ в диагностике психических расстройств может внести определенный вклад в формирование такого спорного направления как доказательная психиатрия [30].

### Эндофенотипы и гены психических расстройств

Исследования ЭФ шизофрении по числу публикаций занимают первое место (за последние 10 лет их свыше 350) [4]; [7]; [9]; [10]; [14]; [21]; [23]; [25]; [34] и др. В качестве реальных и потенциальных ЭФ фигурирует широкий круг показателей, начиная от особенностей морфологии мозга и кончая когнитивными процессами и характеристиками, включая интеллект.

Так, например, установлено, что при шизофрении уменьшаются: общий объем мозга и серого вещества, височной доли, гиппокампа, миндалины, префронтальной коры и таламуса, а объем желудочков мозга, напротив, увеличивается [4]; [25]; [29]. Анализ и количественная оценка достоверности изменений позволяет построить морфометрические ЭФ. В качестве ЭФ при шизофрении используются также некоторые показатели ориентировочной реакции. Имеется в виду динамика предстимульного торможения стартл-реакции (реакции вздрагивания на сильный звуковой стимул при условии предъявления относительно слабого предупредительного звукового сигнала); у пациентов эти поведенческие показатели имеют свою специфику. Электрофизиологические ЭФ получают на основе регистрации электроэнцефалограммы, вызванных и событийно-связанных потенциалов. Широко признанными ЭФ шизофрении служат характеристики компонентов вызванных потенциалов P50 и P300. Более подробно результаты применения последних в изучении шизофрении представлены в работах [1]; [4]; [9]; [10]. Наряду с этим в качестве ЭФ фигурируют также количественно оцениваемые варианты нарушения глазодвигательной активности (ГДА) при прослеживающих движениях глаз и скачкообразных — саккадах. Эти методики и показатели отличают ГДА больных шизофренией от нормы и отражают нарушения регуляции сенсомоторных процессов [4]; [10].

При шизофрении как потенциальные варианты ЭФ рассматриваются также когнитивные дисфункции [8]; [25]. Известно, что у больных шизофренией и их родственников страдают исполнитель-

ные функции, рабочая память, внимание, вербальная эпизодическая память, произвольная регуляция деятельности, интеллект [11]; [28].

Таким образом, даже краткий перечень ЭФ, привлекаемых для изучения шизофрении, демонстрирует масштабы включения данного понятия в психиатрическую генетику.

Закономерно, что попытки выделения ЭФ стали распространяться и на другие заболевания. Описаны варианты ЭФ для биполярного расстройства [6]; [19]; [25], болезни Альцгеймера [16], алкоголизма [15], СДВГ и расстройств аутистического спектра [26]; [31], нарушений пищевого поведения [33] и девиантного поведения [20]. Как и в случае с шизофренией эти ЭФ представлены показателями, принадлежащими разным уровням в структуре индивидуальности (метаболическому, морфологическому, нейрофизиологическому, психологическому, поведенческому). В связи с этим при исследовании ЭФ, адресованных разным психическим расстройствам, возникает необходимость установления специфичности используемых показателей применительно к конкретному заболеванию.

Так морфологические варианты ЭФ выделяются не только при шизофрении, но и при биполярном расстройстве [19]; [25]; [29]. Таким образом, возникает необходимость разграничения морфометрических показателей, получаемых на материале одних и тех же структур мозга, но для разных психических расстройств [18]; [26]. Иными словами, задача состоит в том, чтобы выявить те морфометрические позиции, по которым достоверно различаются ЭФ, характеризующие разные заболевания. То же самое касается и

электрофизиологических ЭФ. В первую очередь, имеется в виду часто фигурирующий в этих работах компонент P300 (электроположительное колебание с латентным периодом 300мсек). Он возникает в ответ на стимул, который отличается от текущего контекста, и отражает когнитивную операцию считывания контекста в рабочей памяти. Уменьшение амплитуды P300 рассматривается как ЭФ при ряде расстройств: шизофрении, алкоголизме, употреблении психотропных веществ, а также разных формах девиантного поведения [9]; [19]. Из этого следует, что амплитуда P300 представляет ЭФ широкого спектра действия. Между тем, специфичность ЭФ является важным условием использования их как инструментов диагностики.

Вопрос о специфичности и других проблемных аспектах исследования ЭФ обсуждается в работе [13]. Рассматривая недостатки ЭФ подхода, авторы отмечают следующие:

1) ориентацию на классическую нейропсихологию, которая дает лишь общие представления о мозговых механизмах нарушения психических функций;

2) низкую надежность измерительных процедур;

3) интерпретацию результатов на основе общих принципов переработки информации с использованием нейтральных, не имеющих специального содержания стимулов.

В результате, как утверждается в работе, многие используемые в настоящее время когнитивные ЭФ перекрываются и объединяются с общими когнитивными нарушениями, которые совпадают или оказываются сходными при разных расстройствах. С целью повышения избирательности применения ЭФ при изу-

чении психических заболеваний авторы предлагают:

1) привлекать к использованию так называемые «контент-зависимые» (content-dependent) ЭФ, которые демонстрируют специфические для конкретного стимула, стабильные паттерны и показатели;

2) особое внимание обращать на изучение и уточнение прямых признаков заболевания — «психопатологических эндотипов»;

3) использовать в качестве ЭФ показатели, отражающие деятельность тонких нейрофизиологических механизмов переработки информации, которые занимают промежуточное место между уровнями познания и нейробиологией.

Таким образом, намечаются пути и способы более эффективного использования концепции ЭФ в психиатрической генетике.

Проблема специфичности действия существует не только для ЭФ, но и для генов. Так, например, есть особая категория генов широкого спектра действия — «универсальные» гены (generalist gene). Эти гены оказывают влияния на широкий круг разнообразных способностей, как в норме, так и при дефектах когнитивного функционирования (нарушения обучения, чтения или математических способностей) [12]. Предполагается, что универсальные гены контролируют фундаментальные процессы морфологии мозга (объем мозга и его отдельных структур), а также общие параметры информационных процессов (скорость и точность обработки информации). Соответственно эти гены экспрессируются в мозге достаточно широко, распространяя свое влияние — во многие его отделы.

Однако в большинстве случаев предпринимаются попытки установить специфические варианты ассоциаций конкретных генов-кандидатов и ЭФ психических заболеваний [1]; [8]; [15]; [23]; [30]. Одним из наиболее ярких примеров здесь служит исследование Т. Гринвуд с соавторами [23], в котором изучалась связь 94 генов-кандидатов и шести первичных нейрофизиологических и когнитивных ЭФ шизофрении, уже утвердившихся в этом качестве. Это были показатели: 1) предстимульного торможения стартл-реакции; 2) подавление амплитуды компонента вызванных потенциалов P50; 3) показатели теста антисаккад; 4) показатели объема буквенно-числовой памяти; 5) показатели калифорнийского теста вербального научения и 6) висконсинского текста сортировки карт. Кроме того, еще 8 вторичных кандидатов в ЭФ, полученных на основе этих тестов, привлекались к анализу. Весьма значительной была выборка пациентов: 219 больных в Европе и 76 в Африке. При сравнении с нормой пациенты продемонстрировали достоверные изменения 10 из 14 анализируемых ЭФ. Из 94 генов только 38 обнаружили достоверную ассоциацию как минимум с одним из показателей анализируемых ЭФ. Было установлено, что многие из этих 38 генов взаимодействуют между собой на молекулярном уровне, а 11 обнаружили связь с тремя и более показателями ЭФ. Среди последних были выделены два гена ERBB4 и NRG1, подтвердив ранее уже отмечавшуюся их роль в развитии шизофрении. Хотя значение этих генов в полном объеме пока не установлено, известно, что они имеют отношение к регуляции процессов роста нейронов и межнейронных контактов

[23]. В этом исследовании было показано, что путем анализа взаимосвязей установленного ЭФ болезни и генов можно выделить гены, ответственные за подверженность заболеванию. Нельзя, однако, полагать, что такой вариант исследования полностью исчерпывает решение проблемы. Возможны другие варианты ЭФ, не исследованные в данной работе, которые могли бы обнаружить связь с генами, оставшимися за пределами анализа и еще неизученными.

Другой подход к изучению связи генов, ЭФ и заболевания — в данном случае СДВГ — представлен в обзоре [26]. Авторы провели мета-анализ 47 исследований. По совокупности данных наиболее исследуемыми оказались следующие гены-кандидаты: DRD4, DAT1, COMT, MAOA, DBH. Самые надежные результаты оказались связаны с геном DRD4 (его аллелем 7-R), который образует ассоциацию с таким признанным ЭФ данного заболевания как вариативность времени реакции. Другие варианты ЭФ, приписываемые СДВГ, такие как: скорость обработки информации, сдвиг установки, когнитивная импульсивность также обнаружили тенденцию к неблагоприятным изменениям у носителей аллеля 7-R. Таким образом, несколько в ином виде, но мы опять получаем подтверждение целесообразности изучения триады «гены — ЭФ — заболевание». Однако изучение генов-кандидатов не единственная линия анализа связей между тремя составляющими.

В последнее время проявилась общая тенденция перехода от изучения отдельных генов-кандидатов к анализу генных сетей (карты всех активных генов в ЦНС в данный момент времени) или генных продуктов, анализу метаболических пу-

тей и ряду других инноваций. Видное место в этом ряду занимает разработка и применение методов полногеномного анализа генетических ассоциаций сложных признаков (Genome-wide association studies — GWAS). При этом подходе для поиска локусов, контролирующих признак, используется большое количество маркеров, охватывающих весь геном. Этот метод открывает значительно больше возможностей по сравнению с изучением генов-кандидатов, поскольку позволяет обнаруживать ранее неизвестные гены, имеющие отношение к изучаемому заболеванию. Недавно созданный Психиатрический консорциум полногеномного анализа (Psychiatric GWAS Consortium; PGC: <https://pgc.unc.edu/pgc/index.php>) ставит своей целью объединение многих исследований с целью идентификации надежных ассоциаций генотипов и фенотипов психических заболеваний [14]; [24].

Полногеномный анализ позволяет надежно идентифицировать гены, ответственные за предрасположенность к заболеванию, но во многих случаях остается неясным, какого рода патологические изменения они вызывают в работе конкретных структур мозга и психических функций. В этом контексте новое значение приобретает понятие ЭФ. Например, при полногеномном анализе были выделены два гена (ANKK1; CACNA1C), которые с высоким уровнем достоверности ассоциированы с подверженностью биполярным расстройствам, но их функциональное значение на основе ассоциации установить нельзя. Эту роль должны выполнить ЭФ (как промежуточные звенья между генами и заболеванием), значение которых уже установлено или может быть установлено на основе исследова-

ний функций мозга или параметров психического функционирования. Для обозначения этой роли ЭФ был предложен термин «эндофенотипное картирование» [24]. Задача ЭФ картирования — выделение специфических регионов и функций мозга и психики, которые будут связаны с выделенными генами, с одной стороны, и психическим заболеванием, с другой. Восстановление всех латентных связей и механизмов позволит выстроить полноценную картину распространения влияния вновь выявленных генов на развитие заболевания. Таким образом, при смене парадигмы — переходе от изучения отдельных генов-кандидатов к полногеномному анализу ассоциаций — использование ЭФ приобретает дополнительное значение.

### **Заключение**

Психиатрическая генетика — новое научное направление, цель которого — изучение генетических основ предрасположенности к расстройствам психики. Изучение эндофенотипов (ЭФ) разных психических заболеваний — один из аспектов этого направления. ЭФ в большинстве случаев хорошо известные наследуемые функции и показатели, предположительно выполняющие функцию ретрансляции генетических влияний с биохимического уровня на уровень целевого психологического признака в норме и при психических заболеваниях. К настоящему моменту описаны десятки ЭФ шизофрении, биполярного расстройства и других нарушений психики. Они охватывают широкий спектр характеристик: от биохимических, морфологических и электрофизи-

зиологических показателей до высших психических функций. Для некоторых из них установлены гены-кандидаты, позволяющие судить о путях распространения генетических влияний на уровень ЭФ и выше к целевому признаку — расстройству психики.

Тем не менее, активное использование данного понятия оставляет много дискуссионных вопросов. Так, усложнение моделей ЭФ ставит под сомнение исходное допущение о необходимости их изучения по причине более простой генетической основы. Предметом обсуждения также является проблема специфичности ЭФ, т. е. уточнения специфики их показателей применительно к разным заболеваниям.

Несмотря на некоторые сложности, есть очевидное достоинство эндофенотипного подхода: поскольку ЭФ представляют количественно измеряемые

показатели, функциональное значение которых имеет содержательную интерпретацию, особенности ЭФ пациентов (в совокупности с установленными генами) могут быть использованы в психиатрии с целью уточнения и верификации диагнозов, имеющих, как правило, описательную характеристику.

Появление новой стратегии исследования — полногеномного анализа генетических ассоциаций повышает интерес к изучению ЭФ. Развитие «эндофенотипного картирования» предполагает выделение специфических регионов и функций мозга и психики, которые будут связаны с выделенными генами, с одной стороны, и психическим расстройством, с другой. Таким образом, при переходе от изучения отдельных генов-кандидатов к полногеномному анализу ассоциаций изучение и использование ЭФ приобретает дополнительное значение.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алфимова М.В., Голимбет В.Е. Гены и нейрофизиологические показатели когнитивных процессов: обзор исследований // Журнал высшей нервной деятельности. 2011. Т. 61, № 4. С. 389—401.
2. Балашов А.М. Перспективы генетики и фармакогенетики в психиатрии // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2006. Т. 8, № 6. С. 3—9. URL: [http://con-med.ru/magazines/psikhiatriya\\_i\\_psikhofarmakoterapiya\\_im\\_p\\_b\\_ganushkina/214285/214273/](http://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/214285/214273/) (дата обращения: 27.09.2013).
3. Марютина Т.М. Эндофенотипы [Электронный ресурс]: Разнообразие вариантов и возможности интерпретации // Современная зарубежная психология. 2012, № 3. С. 50—61. URL: <http://psyjournals.ru/jmfp/2012/n3/56558.shtml> (дата обращения: 27.09.2013).
4. Allen A.J. Endophenotypes in schizophrenia: A selective review / A.J. Allen, M.E. Griss, B.S. Folley et al. // Schizophrenia Research. 2009. Vol. 109, № 1—3. P. 24—37.
5. Balanza-Martinez V. Neurocognitive endophenotypes (Endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: A systematic review / V. Balanza-Martinez, C. Rubio, G. Selva-Vera et al. // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2008. Vol. 32. P. 1426—1438.
6. Barnett J.H., Smoller J.W. The genetics of bipolar disorder // Neuroscience. 2009. Vol. 164. P. 331—343.

7. *Bassett A.S.* Genetic insights into the neurodevelopmental hypothesis of Schizophrenia / Bassett A.S., Chow E.W.C., O'Neill S. et al. // *Schizophrenia Bulletin*, 2001. Vol. 27, № 3. P. 417—431.
8. *Bender S., Weisbrod M., Resch F.* Which perspectives can endophenotypes and biological markers offer in the early recognition of schizophrenia? // *Journal of Neural Transmission*. 2007. Vol. 114. P. 1199—1215.
9. *Bestelmeyer P.E.G.* The P300 as a possible endophenotypes for schizophrenia and bipolar disorder: evidence from twin and patient studies / Bestelmeyer P.E.G., Phillips L.H., Crombie C. et al. // *Psychiatry research*. 2009. Vol. 169. P. 212—219. DOI:10.1016/j.psychres.2008.06.035.
10. *Braff D.L.* Deconstructing Schizophrenia: An Overview of the Use of Endophenotypes in Order to Understand a Complex Disorder / D.L. Braff, R. Freedman, J. Nicholas, N.J. Schork et al. // *Schizophrenia Bull.* 2007 Vol. 33, № 1. P. 21—32. DOI: 10.1093/schbul/sbl049.
11. *Burdick K.E.* The role of general intelligence as an intermediate phenotype for neuropsychiatric disorders / Burdick K.E., Gunawardane N., Woodberry K. et al. // *Cognitive Neuropsychiatry*. 2009. Vol. 14. № 4. P. 299—311. DOI: 10.1080/13546800902805347.
12. *Butcher L.M., Kennedy J.K.J., Plomin R.* Generalist genes and cognitive neuroscience // *Current opinion in Neurobiology*. 2006. Vol. 16. P. 145—151.
13. *Chen E.Y.H.* Phenotyping psychosis: Room for neurocomputational and content-dependent cognitive endophenotypes? / E.Y.H. Chen, G.H.Y. Wong, C.L.M. Hui et al. // *Cognitive neuropsychiatry*. 2009. Vol. 14. № 4/5. P. 451—472. DOI: 10.1080/13546800902965695.
14. *Corvin A.P.* Two patients walk into a clinic ... a genomic perspective on the future of schizophrenia [Electronic resource] // *BMC Biology*. 2011. 9: 77. Published online 2011 November 11. DOI: 10.1186/1741-7007-9-77. URL: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1741-7007-9-77.pdf> (дата обращения: 27.09.2013).
15. *Dick D.M.* Endophenotypes Successfully Lead to Gene Identification: Results from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism / D.M. Dick, K. Jones, N. Saccone et al. // *Behavior Genetics*. 2006. Vol. 36, № 1. P. 112—126. During E.H. The concept of FDG-PET endophenotype in Alzheimer disease / E.H. During, R.S. Osorio, F.M. Elahi et al. // *Neurol Science*. 2011. Vol. 32. P. 559—569. DOI: 10.1007/s10072-011-0633-1.
17. *Egan M.F.* Relative risk for cognitive impairments in siblings of patients with schizophrenia / M.F. Egan, T.E. Goldberg, T. Gscheidle et al. // *Biological Psychiatry*. 2001. Vol. 50. P. 98—107.
18. *Flint J., Munafò M.R.* The endophenotype concept in psychiatric genetics // *Psychological Medicine*. 2007. Vol. 37. P. 163—180.
19. *Frantom L.V., Allen D.N., Cross C.L.* Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder // *Bipolar Disorders*. 2008. Vol. 10. P. 387—399.
20. *Gilmore C.S., Malone S.M., Iacono W.G.* Brain Electrophysiological Endophenotypes for Externalizing Psychopathology: A Multivariate Approach // *Behavior Genetics*. 2010. Vol. 40. P. 186—200.
21. *Gogtay N., Thompson P.M.* Mapping gray matter development: Implications for typical development and vulnerability to psychopathology // *Brain and Cognition*. 2010. Vol. 72. P. 6—15.

22. *Gottesman I.I., Gould F.R.C.* The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. // *American Journal of Psychiatry*. 2003. Vol. 160, № 4. P. 636—645.
23. *Greenwood T.A.* Association Analysis of 94 Candidate Genes and Schizophrenia-Related Endophenotypes / *Greenwood T.A., Light G.A., Neal R., Swerdlow N.R et al.* // *PLoS ONE*. 2012. Vol. 7, № 1. DOI:10.1371 /journal.pone.0029630.
24. *Hall M-H., Smoller W.* A new role for Endophenotypes in the GWAS era: functional characterization of risk variants. // *Harvard Revue Psychiatry*. 2010. Vol. 18. P. 67—74.
25. *Ivleva E.I.* Genetics and intermediate phenotypes of the schizophrenia-bipolar disorder boundary / *E.I. Ivleva, D.W. Morris, A.F. Moates et al.* // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2010. Vol. 34, № 6. P. 897—921.
26. *Kebir O., Joober R.* Neuropsychological endophenotypes in attention-deficit/ hyperactivity disorder: a review of genetic association studies // *Eur Arch Psychiatry Clinical Neuroscience*. 2011. Vol. 261. P. 583—594. DOI 10.1007/s00406-011-0207-5.
27. *Kendler K.S., Neale M.C.* Endophenotype: A conceptual analysis // *Molecular Psychiatry*. 2010. Vol. 15. P. 789—797.
28. *Kerri S., Janka Z.* Critical evaluation of cognitive dysfunctions as endophenotypes of schizophrenia. // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2004. Vol. 110. P. 83—91.
29. *Keshavan M.S., Prasad K.M., Pearlson G.* Are brain structural abnormalities useful as endophenotypes in schizophrenia? // *International Review of Psychiatry*. 2007. Vol. 19. Issue 4 P. 399—408.
30. *Robbins T.W.* Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: towards dimensional psychiatry / *T.W. Robbins, C.M. Gillan, D.G. Smith et al.* // *Trends in Cognitive Sciences. Special Issue: Cognition in Neuropsychiatric*. 2012. Vol. 16, № 1. P. 81—91.
31. *Rommelse N.N.J.* A review on cognitive and brain endophenotypes that may be common in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder and facilitate the search for pleiotropic genes / *N.N.J. Rommelse, H.M. Geurts, B. Franke et al.* // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2011. Vol. 35, № 6. P. 1363—1396.
32. *Ruocco A.C., Amirthavasagam S., Zakzanis K.K.* Amygdala and hippocampal volume reductions as candidate endophenotypes for borderline personality disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies // *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2012. Vol. 201, № 3. P. 245—252. DOI: 10.1016/j.psychresns.2012.02.012.
33. *Steiger H., Bruce K.R.* Phenotypes, Endophenotypes, and Genotypes in Bulimia Spectrum Eating Disorders // *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2007. Vol. 52. № 4. P. 220—227.
34. *Toulopoulou T.* Substantial genetic overlap between neurocognition and schizophrenia / *T. Toulopoulou, M. Picchioni, F. Rijdsdijk et al.* // *Archives of General Psychiatry*. 2007. Vol. 4. № 12. P. 1348—1355.
35. *Walters J.T.R., Owen M.J.* Endophenotypes in psychiatric genetics // *Molecular Psychiatry*. 2007. Vol. 12. P. 886—890.

## Endophenotypes in psychiatric genetics: Experience of ten years long study (Literature overview)

*T.M. Mariutina*

*Doctor of psychological sciences, professor. head of the chair of differential psychology and psycho-physiology at the Institute of Psychology named after L.S. Vygotsky, Russian State Humanitarian University, Moscow State University of Psychology and Education*

Endophenotypes, as innate characteristics of human organism and psyche, disclosing links with behavioral (psychological) signs in norm and in mental impairments, are regarded as an intermediate link between the action of the gene and its display at the behavioral level. The article presents the role of endophenotypes in study of genetic foundation of psychic diseases. It describes the specific signs of various levels regarded as potential endophenotypes for a number of diseases, primarily schizophrenia. The review provides examples of genes connected with endophenotypes of schizophrenia and some other diseases. It also provides estimation of interpreting potentials of the given notion.

**Keywords:** genome; genetic polymorphism; endophenotype; candidate gene, psychiatric genetics; schizophrenia, intellect.

### REFERENCES

1. *Alfimova M.V., Golimbet V.E.* Geny i neirofiziologicheskie pokazateli kognitivnykh protsessov: obzor issledovaniy // Zhurnal vysshei nervnoi deiatel'nosti. 2011. T. 61, № 4. S. 389—401.
2. *Balashov A.M.* Perspektivy genetiki i farmakogenetiki v psikhiiatrii // Psikhiiatriia i psikhofarmakoterapiia im. P.B. Gannushkina. 2006. T. 8, № 6. S. 3-9. URL: [http://con-med.ru/magazines/psikhiiatriya\\_i\\_psikhofarmakoterapiya\\_im\\_p\\_b\\_ganushkina/214285/214273/](http://con-med.ru/magazines/psikhiiatriya_i_psikhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/214285/214273/) (data obrashcheniia: 27.09.2013).
3. *Mariutina T.M.* Endofenotipy [Elektronnyi resurs]: Raznoobrazie variantov i vozmozhnosti interpretatsii // Sovremennaia zarubezhnaia psikhologiiia. 2012, № 3. S. 50—61. URL: <http://psyjournals.ru/jmfp/2012/n3/56558.shtml> (data obrashcheniia: 27.09.2013).
4. *Allen A.J.* Endophenotypes in schizophrenia: A selective review / A.J. Allen, M.E. Griss, B.S. Folley et al. // Schizophrenia Research. 2009. Vol. 109, № 1—3. P. 24—37.
5. *Balanza-Martinez V.* Neurocognitive endophenotypes (Endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: A systematic review / V. Balanza-Martinez, C. Rubio, G. Selva-Vera et al. // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2008. Vol. 32. P. 1426—1438.
6. *Barnett J.H., Smoller J.W.* The genetics of bipolar disorder // Neuroscience. 2009. Vol. 164. P. 331—343.

7. *Bassett A.S.* Genetic insights into the neurodevelopmental hypothesis of Schizophrenia / Bassett A.S., Chow E.W.C., O'Neill S. et al. // *Schizophrenia Bulletin*, 2001. Vol. 27, № 3. P. 417—431.
8. *Bender S., Weisbrod M., Resch F.* Which perspectives can endophenotypes and biological markers offer in the early recognition of schizophrenia? // *Journal of Neural Transmission*. 2007. Vol. 114. P. 1199—1215.
9. *Bestelmeyer P.E.G.* The P300 as a possible endophenotypes for schizophrenia and bipolar disorder: evidence from twin and patient studies / Bestelmeyer P.E.G., Phillips L.H., Crombie C. et al. // *Psychiatry research*. 2009. Vol. 169. P. 212—219. DOI:10.1016/j.psychres.2008.06.035.
10. *Braff D.L.* Deconstructing Schizophrenia: An Overview of the Use of Endophenotypes in Order to Understand a Complex Disorder / D.L. Braff, R. Freedman, J. Nicholas, N.J. Schork et al. // *Schizophrenia Bull.* 2007 Vol. 33, № 1. P. 21—32. DOI: 10.1093/schbul/sbl049.
11. *Burdick K.E.* The role of general intelligence as an intermediate phenotype for neuropsychiatric disorders / Burdick K.E., Gunawardane N., Woodberry K. et al. // *Cognitive Neuropsychiatry*. 2009. Vol. 14. № 4. P. 299—311. DOI: 10.1080/13546800902805347.
12. *Butcher L.M., Kennedy J.K.J., Plomin R.* Generalist genes and cognitive neuroscience // *Current opinion in Neurobiology*. 2006. Vol. 16. P. 145—151.
13. *Chen E.Y.H.* Phenotyping psychosis: Room for neurocomputational and content-dependent cognitive endophenotypes? / E.Y.H. Chen, G.H.Y. Wong, C.L.M. Hui et al. // *Cognitive neuropsychiatry*. 2009. Vol. 14. № 4/5. P. 451—472. DOI: 10.1080/13546800902965695.
14. *Corvin A.P.* Two patients walk into a clinic ... a genomic perspective on the future of schizophrenia [Electronic resource] // *BMC Biology*. 2011. 9: 77. Published online 2011 November 11. DOI: 10.1186/1741-7007-9-77. URL: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1741-7007-9-77.pdf> (дата обращения: 27.09.2013).
15. *Dick D.M.* Endophenotypes Successfully Lead to Gene Identification: Results from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism / D.M. Dick, K. Jones, N. Saccone et al. // *Behavior Genetics*. 2006. Vol. 36, № 1. P. 112—126. During E.H. The concept of FDG-PET endophenotype in Alzheimer disease / E.H. During, R.S. Osorio, F.M. Elahi et al. // *Neurol Science*. 2011. Vol. 32. P. 559—569. DOI: 10.1007/s10072-011-0633-1.
17. *Egan M.F.* Relative risk for cognitive impairments in siblings of patients with schizophrenia / M.F. Egan, T.E. Goldberg, T. Gscheidle et al. // *Biological Psychiatry*. 2001. Vol. 50. P. 98—107.
18. *Flint J., Munafò M.R.* The endophenotype concept in psychiatric genetics // *Psychological Medicine*. 2007. Vol. 37. P. 163—180.
19. *Frantom L.V., Allen D.N., Cross C.L.* Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder // *Bipolar Disorders*. 2008. Vol. 10. P. 387—399.
20. *Gilmore C.S., Malone S.M., Iacono W.G.* Brain Electrophysiological Endophenotypes for Externalizing Psychopathology: A Multivariate Approach // *Behavior Genetics*. 2010. Vol. 40. P. 186—200.
21. *Gogtay N., Thompson P.M.* Mapping gray matter development: Implications for typical development and vulnerability to psychopathology // *Brain and Cognition*. 2010. Vol. 72. P. 6—15.

22. *Gottesman I.I., Gould F.R.C.* The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. // *American Journal of Psychiatry*. 2003. Vol. 160, № 4. P. 636—645.
23. *Greenwood T.A.* Association Analysis of 94 Candidate Genes and Schizophrenia-Related Endophenotypes / *Greenwood T.A., Light G.A., Neal R., Swerdlow N.R et al.* // *PLoS ONE*. 2012. Vol. 7, № 1. DOI:10.1371 /journal.pone.0029630.
24. *Hall M-H., Smoller W.* A new role for Endophenotypes in the GWAS era: functional characterization of risk variants. // *Harvard Revue Psychiatry*. 2010. Vol. 18. P. 67—74.
25. *Ivleva E.I.* Genetics and intermediate phenotypes of the schizophrenia-bipolar disorder boundary / *E.I. Ivleva, D.W. Morris, A.F. Moates et al.* // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2010. Vol. 34, № 6. P. 897—921.
26. *Kebir O., Joobor R.* Neuropsychological endophenotypes in attention-deficit/ hyperactivity disorder: a review of genetic association studies // *Eur Arch Psychiatry Clinical Neuroscience*. 2011. Vol. 261. P. 583—594. DOI 10.1007/s00406-011-0207-5.
27. *Kendler K.S., Neale M.C.* Endophenotype: A conceptual analysis // *Molecular Psychiatry*. 2010. Vol. 15. P. 789—797.
28. *Kerri S., Janka Z.* Critical evaluation of cognitive dysfunctions as endophenotypes of schizophrenia. // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2004. Vol. 110. P. 83—91.
29. *Keshavan M.S., Prasad K.M., Pearlson G.* Are brain structural abnormalities useful as endophenotypes in schizophrenia? // *International Review of Psychiatry*. 2007. Vol. 19. Issue 4 P. 399—408.
30. *Robbins T.W.* Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: towards dimensional psychiatry / *T.W. Robbins, C.M. Gillan, D.G. Smith et al.* // *Trends in Cognitive Sciences. Special Issue: Cognition in Neuropsychiatric*. 2012. Vol. 16, № 1. P. 81—91.
31. *Rommelse N.N.J.* A review on cognitive and brain endophenotypes that may be common in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder and facilitate the search for pleiotropic genes / *N.N.J. Rommelse, H.M. Geurtsc, B. Franke et al.* // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2011. Vol. 35, № 6. P. 1363—1396.
32. *Ruocco A.C., Amirthavasagam S., Zakzanis K.K.* Amygdala and hippocampal volume reductions as candidate endophenotypes for borderline personality disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies // *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2012. Vol. 201, № 3. P. 245—252. DOI: 10.1016/j.psychresns.2012.02.012.
33. *Steiger H., Bruce K.R.* Phenotypes, Endophenotypes, and Genotypes in Bulimia Spectrum Eating Disorders // *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2007. Vol. 52. № 4. P. 220—227.
34. *Toulopoulou T.* Substantial genetic overlap between neurocognition and schizophrenia / *T. Toulopoulou, M. Picchioni, F. Rijsdijk et al.* // *Archives of General Psychiatry*. 2007. Vol. 4. № 12. P. 1348—1355.
35. *Walters J.T.R., Owen M.J.* Endophenotypes in psychiatric genetics // *Molecular Psychiatry*. 2007. Vol. 12. P. 886—890.