

Эндофенотипы: разнообразие вариантов и возможности интерпретации

Т.М. Марютина

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

Понятие «эндофенотипа» включает наследуемые характеристики организма и психики человека, коррелирующие с поведенческими (психологическими) проявлениями в норме и при расстройствах психики. Эндофенотипы рассматриваются как промежуточное звено между действием гена и его проявлением на уровне поведения. Приведены представления о значении эндофенотипов в изучении генетических основ психических заболеваний и нормативной психической деятельности и критериях их выделения. Описаны конкретные признаки разных уровней, которые рассматриваются как потенциальные эндофенотипы для ряда психических заболеваний и нормативного интеллекта. Представлена оценка интерпретационных возможностей данного понятия.

Ключевые слова: генотип; фенотип; эндофенотип; психическое расстройство; психиатрическая генетика; шизофрения; интеллект; структура индивидуальности.

Введение

Впервые термин «эндофенотип» (далее сокращенно ЭФ) был предложен в 1972 г. Готтесманом и Шилдсом (Gottesman and Shields), которые заимствовали его из энтомологии с целью обозначения доступных для описания характеристик — внутренних фенотипов, локализованных на пути между генами и болезнью [26]. Дальнейшее развитие понятие ЭФ получило в широко цитируемой статье И. Готтесмана и Т. Гулда, опубликованной в 2003г. [13]. Идея заключалась в том, что ЭФ, будучи менее сложным образованием по сравнению с репрезентируемым психическим расстройством, должен в основе своей контролироваться меньшим числом генов, что облегчит их идентификацию, и

будет способствовать установлению генов, отвечающих за предрасположенность к данному заболеванию. Кроме того, устойчивая связь между психическим расстройством и его ЭФ позволяет использовать последний в качестве дополнительного диагностического средства.

Таким образом, данное понятие вошло в психиатрическую генетику — раздел медицинской генетики, изучающий закономерности наследования психических заболеваний. За последние годы оно приобрело значительную популярность. По данным ScienceDirect к середине 2012 г. было опубликовано около 4000 источников, в названии которых фигурировал термин ЭФ. Основная масса публикаций приходится на годы с 2005 по 2012.

Фактически введение понятия ЭФ представляет собой эвристический прием, суть которого в расчленении глобальной проблемы на части, которые доступны для экспериментального изучения. Действительно, какому бы уровню не принадлежал ЭФ, — это всегда наследуемый, количественно определяемый признак, обладающий межиндивидуальной вариативностью, которая согласуется с вариативностью целевой характеристики более высокого порядка — психического расстройства или нормативной функции (например, интеллекта).

Цель обзора проанализировать понятие ЭФ, рассмотреть варианты ЭФ, принадлежащие разным уровням в структуре индивидуальности, и охарактеризовать возможности интерпретации результатов их применения.

Основная часть

Эндофенотипы в психиатрической генетике

В настоящее время общепризнано, что большинство психических расстройств имеет наследственную основу. Для таких, как аутизм, шизофрения, СДВГ генетически обусловленный риск заболевания оценивается в 65 % — 80 %. Хотя эпидемиологические исследования свидетельствуют, что клинически определяемые психические расстройства имеют семейный характер и наследуются, идентификация конкретных генов, обеспечивающих эту предрасположенность, представляет сложную проблему. Во-первых, синдромы, описываемые диагностическими руководствами, объединяют гетерогенные фенотипы и опреде-

ляются экспертами на основе консенсуса, что делает практически невозможным использование данных фенотипов для генетического анализа. Во-вторых, большинство психических расстройств имеет полигенную природу, т. е. определяется совокупным действием многих генов, каждый из которых вносит сравнительно небольшой вклад. В-третьих, остро стоит проблема непротиворечивости и доказательности результатов идентификации генов, ответственных за нарушения психики. Наконец, при условии успешного обнаружения генов, определяющих подверженность заболеванию, во многих случаях остается неизвестным механизм действия аллелей, повышающих его риск [1]; [3]; [5]; [9]; [16]; [19]; [26].

На этом фоне понятие ЭФ приобретает особое значение. Согласно И. Готтсману и Т. Гулду, признак может рассматриваться как ЭФ психического расстройства, если он отвечает следующим критериям [13]. ЭФ ассоциирован с заболеванием на уровне популяции (1); это наследуемая черта (2); его проявление не зависит от степени выраженности болезни (3); внутри семей ЭФ и болезнь cosegregируют (4); у непораженных родственников больного ЭФ обнаруживается чаще, чем в общей популяции (5).

Позднее к этому перечню по совокупности исследований были добавлены еще несколько критериев. Так, ЭФ должен быть связан с причиной болезни, но не с её следствием (6); ЭФ должен обладать непрерывной изменчивостью на популяционном уровне (7) и иметь надежные психометрические свойства (8); сохранять стабильность в течение времени (9); наконец ЭФ должен иметь связь с функциями нервной системы [10]; [9]; [16]; [19]; [26].

Предполагается, что каждый ЭФ представляет определенное психическое заболевание. Выделены разные варианты ЭФ для шизофрении [3]; [5]; [8], биполярных расстройств [4]; [9], алкоголизма [7], СДВГ и расстройств аутистического спектра [20]; нарушений пищевого поведения [23] и девиантного поведения [11]. Они представлены показателями, принадлежащими разным уровням в структуре индивидуальности (метаболическому, морфологическому, нейрофизиологическому, психологическому, поведенческому). Практически невозможно охарактеризовать все описанные к настоящему времени варианты ЭФ, поэтому рассмотрим некоторые примеры, в большей или меньшей степени соответствующие приведенным выше критериям.

Большое значение в роли ЭФ придается морфологическим показателям головного мозга. Морфометрический ЭФ — это показатель, отражающий степень отклонения размеров тех или иных образований мозга пациента (объема, площади) от стандартов нормы. За последние 30 лет, благодаря развитию методов структурной и функциональной томографии, расширились морфометрические исследования мозга больных, особенно шизофренией. 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 [3]; [5]; [18]. Однако морфологические варианты ЭФ выделяются и при других заболеваниях, например, биполярных расстройствах [21]. Соответственно возникает необходимость разграничения морфометрических показате-

лей, получаемых на материале одних и тех же структур мозга, но для разных психических расстройств [18]; [26]. Кроме того, трудно установить без специального анализа, являются ли фиксируемые морфологические отклонения причиной или следствием болезни. При шизофрении, например, эта проблема решается за счет сопоставления морфометрических показателей в первом эпизоде болезни и последующих. В обзоре [18] подчеркивается, что морфометрические показатели при шизофрении соответствуют приведенным выше критериям и могут использоваться в качестве её надежных ЭФ. Позитивные результаты дают первые работы, связанные с поиском генов, полиморфизм которых определяет один из ЭФ этого заболевания: а именно, установлена ассоциация между снижением объема серого вещества в префронтальной зоне коры и полиморфизмом гена RGS4 на хромосоме 1 А.

Таким образом, несмотря на некоторые сложности, методы морфометрического анализа при психических расстройствах широко используются, и по мере их совершенствования (в частности, введения технологии 3Д и 4Д) результаты становятся более содержательными [12].

Электрофизиологические ЭФ получают на основе регистрации электроэнцефалограммы, вызванных и событийно-связанных потенциалов. Так признанным ЭФ шизофрении служит амплитуда компонента P50 (электроположительного колебания с латентным периодом 50 мсек) в ответе на второй из двух спаренных слуховых стимулов. В норме испытуемые предвосхищают и подавляют ответы на второй стимул, и амплитуда P50 у них снижается. У больных шизофренией и некоторых их род-

ственников этого снижения не происходит. На второй звук они реагируют так же, как и на первый. Предполагается, что подавление P50 в ответе на второй стимул отражает механизм защиты сенсорного входа от перегрузки [3]; [15].

Особое место в этом ряду занимает компонент P300 (электроположительное колебание с латентным периодом 300 мсек). Он возникает в ответе на стимул, который отличается от текущего контекста. Предполагается, что этот компонент отражает когнитивную операцию считывания контекста в рабочей памяти и генерацию ожиданий, связанных с вероятностным прогнозом появления стимула-мишени. Уменьшение амплитуды P300 рассматривается как ЭФ при ряде расстройств: шизофрении, алкоголизме, потреблении психотропных веществ, а также разных формах девиантного поведения [6]; [11]. Из этого следует, что амплитуда P300 представляет ЭФ широкого спектра действия. Видимо, это закономерно, поскольку функция считывания контекста включается в разные виды психической деятельности.

Наряду с этим есть ЭФ преимущественно одного заболевания: это сенсомоторные варианты, отражающие разные аспекты регуляции двигательной активности при СДВГ и шизофрении. В первом случае в роли ЭФ выступает показатель времени реакции в тестах типа «стоп-сигнал». Имеется в виду время, которое требуется испытуемому для остановки движения по сигналу. У пациентов с СДВГ это время увеличено, что приписывается слабости процессов торможения [20].

Во втором, фиксируются разные формы нарушения глазодвигательной

активности (ГДА). При прослеживаемых движениях глаз показателем ЭФ служит отношение скорости движения глаз к скорости движения мишени. При шизофрении нарушается также деятельность скачкообразных движений глаз — саккад. Соответствующий ЭФ оценивается числом корректирующих и предвосхищающих скачков глаз, а также амплитудой ошибок позиции глаз, предшествующих саккаде. Большое распространение получил тест антисаккад, в котором испытуемому дается инструкция переместить взор в точку, расположенную в противоположном зрительном поле относительно периферического стимула-мишени. В совокупности эти методики и показатели отличают ГДА больных шизофренией от нормы, и отражают нарушения регуляции сенсомоторных процессов [3], [5].

Когнитивные дисфункции рассматриваются как потенциальные варианты ЭФ как для шизофрении, так и других заболеваний (биполярных расстройств, СДВГ, аутизма и др.) [3]; [20]. Известно, что у больных шизофренией и у их непораженных родственников страдают некоторые когнитивные процессы и функции: рабочая память, внимание, вербальная эпизодическая память, произвольная регуляция деятельности, обработка зрительных и слуховых стимулов [3]; [8]. Однако специальное изучение этого вопроса показывает, что негативные изменения перечисленных процессов наблюдаются лишь у части больных, поэтому, несмотря на зафиксированные отличия, когнитивные дисфункции из числа изученных не могут рассматриваться как высокочувствительные ЭФ шизофрении [17].

Наряду с этим есть и более оптимистические прогнозы применения нейро-

когнитивных вариантов ЭФ в изучении шизофрении [24]. Основанием для такого прогноза служат данные о значительном «перекрытии» генетических влияний между заболеванием и показателями теста Векслера. Поскольку данное исследование было проведено методом близнецов (267 пар конкордантных и дискордантных по шизофрении и контрольной группе здоровых), можно было применить методы генетико-статистического анализа для количественной оценки эффектов перекрытия. Он составляет 92 % для показателей интеллекта и заболевания, на втором месте по степени генетической общности с болезнью рабочая память. Именно эти показатели — интеллект и рабочая память могут рассматриваться как ЭФ и сыграть решающую роль в определении генов, вносящих вклад в развитие шизофрении. При близких по содержанию целям авторы двух цитируемых работ используют разные методы и получают результаты, которые приводят к противоположным выводам.

Несмотря на некоторую неопределенность в решении данного вопроса, термин «нейрокогнитивный эндофенотип» (неологизм «endophenocognitурe») утвердился в литературе и используется при описании когнитивных дисфункций в роли ЭФ и при других заболеваниях, в частности, биполярных расстройствах [4]; [10]; [19].

Спорным является вопрос о возможном использовании в роду клинических вариантов ЭФ свойств темперамента и черт личности, поскольку эти характеристики находятся на таком же «расстоянии» от генов как и клинические фенотипы и остается неизвестной их нейрофизиологическая основа [20]. В то же

время эти фенотипы более однородны по своей структуре по сравнению с клиническими синдромами, в значительной степени генетически обусловлены (до 60 %), рано проявляются в онтогенезе и относительно стабильны, а также имеют нормальное распределение в популяции, что увеличивает возможности генетического анализа. Перечисленные факты свидетельствуют в пользу их применения в роли ЭФ. Эмпирически на материале известной модели Клонингера было показана возможность использования в качестве ЭФ такого свойства темперамента как избегание ущерба [22]. Возможно, именно эта характеристика, близкая по сути более распространенной черте, — нейротицизму (или негативной аффективности) и может быть использована как ЭФ. Однако нейротицизм имеет высокие значения не только при СДВГ и расстройствах аутистического спектра, но и при многих других психических заболеваниях, в то числе шизофрении. Это неспецифический показатель психопатологии в целом [20]. Таким образом, и в этой сфере мы сталкиваемся с проблемой специфичности ЭФ.

Из сказанного выше очевидно, что само понятие ЭФ нуждается в концептуализации [16]; [26]. Помимо проблемы специфичности, есть еще ряд дискуссионных позиций. Во-первых, важно различать две разных модели: ЭФ как опосредствующее звено в передаче генетических влияний (1) и ЭФ как индикатор риска подверженности заболеванию (2). Феноменологически эти модели практически не различаются. Тем не менее, в первом случае возможна организация корректирующих терапевтических воздействий применительно к ЭФ, что должно повлечь за собой снижение ве-

рочности заболевания. Вторая модель не дает оснований для такого прогноза.

Во-вторых, возможно двухстороннее взаимодействие между ЭФ и заболеванием. Иными словами, не всегда можно однозначно установить характер причинно-следственных отношений между ЭФ и заболеванием. Например, при шизофрении страдают функции внимания. Но трудно ответить на вопрос, нарушения внимания являются ЭФ шизофрении, или они представляют собой результат развития болезни.

В-третьих, исходная модель допускает, что генетические влияния от ЭФ в полном объеме передаются заболеванию, но возможны и другие варианты (частичная передача). Наконец, необходимы модели, позволяющие объединять разные варианты ЭФ одного заболевания [26]. Помимо сказанного, исходное допущение о более простой генетической основе ЭФ по сравнению с заболеванием также в ряде случаев не подтверждается. ЭФ может иметь более высокую надежность при измерении, но не обязательно более простую генетическую «архитектуру» [9]

Важно подчеркнуть, что перечисленные выше проблемы нельзя решить в общем виде: необходим анализ каждого ЭФ. Отсутствие конкретных решений может существенно снизить возможности адекватной интерпретации результатов.

Эндофенотипы интеллекта

В той же логике были сформулированы представления о роли ЭФ в изучении генетических основ нормативной психической деятельности. Нейрофизиологическая основа когнитивных функций основана на взаимодействии ряда структур

мозга, при этом функционирование каждой из них может зависеть от собственного набора генов. Согласно де Геусу с соавторами [6] идентификация генов когнитивных способностей на основе генетических источников межиндивидуальной вариативности — ЭФ представляет собой стратегию исследований, цель которых определение набора генов, объясняющих вариативность интеллекта.

Показатели, претендующие на роль ЭФ когнитивной функции (интеллекта), должны отвечать определенным критериям. Они должны быть надежны и стабильны [1]; наследуемы [2]. Их параметры должны коррелировать с исследуемой когнитивной функцией [3]. ЭФ и когнитивная функция должны иметь общий генетический источник (генетическую корреляцию) [4]. Статистическая связь между ЭФ и когнитивной функцией должна быть теоретически обоснована [5].

При эмпирическом изучении возможных вариантов ЭФ интеллекта привлекаются те же функции и показатели, как и в психиатрической генетике (метаболические, морфометрические, электрофизиологические психологические), но интерпретация их выглядит иначе. Так, например, электрофизиологические ЭФ интеллекта рассматриваются в контексте так называемой «миелиновой гипотезы» и концепции нейрональной эффективности. Согласно им, информация в нервных сетях у индивидов с высоким уровнем интеллекта обрабатывается быстро и безошибочно. Более детально эти концепции и эмпирические данные, касающиеся применения электрофизиологических показателей в качестве ЭФ в контексте генетической психофизиологии, представлены в [2]; [6].

Наряду с этим идея ЭФ интеллекта и других функций такого плана получает

отчетливое расширение в сторону собственно психологических конструктов [25]. Так, например, при психогенетическом анализе социальной компетентности — интегральной характеристики, определяющей эффективность социального взаимодействия — в качестве ЭФ выделяются психологические переменные такие как социальность (как свойство темперамента), способность распознавать мимику лица, способность идентифицировать эмоции, уровень развития имплицитных представлений о чувствах, мыслях и верованиях других людей (theory of mind) [14]. Все перечисленные переменные обнаруживают ту или иную степень наследуемости. По этой причине можно ставить вопрос о наличии общей генетической основы между показателями социальной компетентности и потенциальными вариантами ее ЭФ. Целью такого анализа является установление генетических факторов, влияющих на формирование межличностной вариативности по этим характеристикам (ЭФ) и, в конечном счете, по социальной компетентности.

Таким образом, выстраивается системная иерархическая модель, вершиной которой могут служить показатели интеллекта (социальной компетентности), промежуточными уровнями перечисленные нейрофизиологические и психологические переменные (ЭФ), а в основе модели лежат гипотетические факторы генотипа. Преемственность генетических влияний представляется как средство, связывающее все названные компоненты, а принцип системности выступает в этом случае как методологическое основание интеграции компонентов в модели, имеющей очевидное междисциплинарное содержание.

Заключение

ЭФ в большинстве случаев хорошо известные наследуемые функции и показатели, предположительно выполняющие функцию ретрансляции генетических влияний с биохимического уровня на уровень целевого поведенческого и/или психологического признака в норме и при психических заболеваниях. Широкий спектр исследований подтверждает продуктивность применения данного конструкта в психиатрической генетике и генетике индивидуально-психологических различий.

Активное использование данного понятия оставляет много дискуссионных вопросов. Во многих случаях остаются неизвестными генетические и нейрохимические механизмы, которые лежат в основе уже описанных ЭФ. Существование целого ряда ЭФ разных уровней, адресованных одному и тому же признаку, ставит вопрос о вкладе каждого из них в формирование целевого признака и их взаимодействию, а также о том, является ли данный ЭФ опосредующим звеном в передаче генетических влияний или это только индикатор риска.

Тем не менее, очевидно, что теоретические и эмпирические ресурсы использования данного понятия не исчерпаны. Дальнейшие исследования могут привести в психиатрии к уточнению диагностических критериев и пересмотру существующей классификации болезней. В дифференциальной психологии использование данного понятия может способствовать выяснению механизмов межуровневого взаимодействия и преемственности влияний в структуре индивидуальности, и, наконец, механизмов формирования аутентичности личности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григоренко Е.Л. Биологическая природа дизлексии: Краткий обзор литературы и примеры исследований // Психология. Журнал Высшей школы экономики. 2010. Т. 7, № 4. С.20—44.
2. Марютина Т.М. Промежуточные фенотипы интеллекта в контексте генетической психофизиологии // Психология. Журнал Высшей школы экономики. 2007. Т. 4, № 2. С.22—47.
3. Allen A.J. Endophenotypes in schizophrenia: A selective review / M.E. Griss, B.S. Folley et al // Schizophrenia Research. 2009. Vol. 109, № 1—3. P. 24—37.
4. Balanza-Martinez V. Neurocognitive endophenotypes (Endophenocognities) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: A systematic review / Balanza-Martinez V., Rubio C., Selva-Vera G. et al. // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. 2008. Vol. 32, № 8. P. 1426—1438.
5. 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, № 9. P. 1199—1215.
6. De Geus E.J.C. Genetics of Brain Function and Cognition / E.J.C. De Geus, M.J. Wright, N.G. Martin et al // Behavior Genetics. 2001. Vol. 31, № 6. P. 489—495.
7. Dick D.M., Jones K., Saccone N. et al. 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.
8. Egan M.F., Goldberg T.E, Gscheidle T. et al. 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, № 2. P. 98—107.
9. Flint J., Munafò M.R. The endophenotype concept in psychiatric genetics // Psychological Medicine. 2007. Vol. 37, № 2. P. 163—180.
10. Frantom L.V., Allen D.N., Cross C.L. Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder // Bipolar Disorders. 2008. Vol. 10, № 3. P. 387—399.
11. Gilmore C.S., Malone S.M., Iacono W.G. Brain Electrophysiological Endophenotypes for Externalizing Psychopathology: A Multivariate Approach // Behavior Genetics. 2010. Vol. 40, № 2. P. 186—200.
12. Gogtay N., Thompson P. M. Mapping gray matter development: Implications for typical development and vulnerability to psychopathology // Brain and Cognition. 2010. Vol.72, № 1. P. 6—15.
13. 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.
14. Iarocci G., Yager J., Elfers T. What gene-environment interactions can tell us about social competence in typical and atypical populations // Brain and Cognition. 2007. Vol. 65, Iss. 1, P. 112—127.
15. 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.

16. *Kendler K.S., Neale M.C.* Endophenotype: a conceptual analysis // *Molecular Psychiatry*. 2010. Vol. 15. P. 789—797.
17. *Kerri S., Janka Z.* Critical evaluation of cognitive dysfunctions as endophenotypes of schizophrenia // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2004. Vol. 110, № 2, P. 83—91.
18. *Keshavan M.S., Prasad K.M., Pearlson G.* Are brain structural abnormalities useful as endophenotypes in schizophrenia? // *International Review of Psychiatry*. 2007. Vol. 19, Iss. 4. P. 399—408.
19. *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.
20. *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.
21. *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.
22. *Smith M.J.* Temperament and character as schizophrenia-related endophenotypes in non-psychotic siblings / M.J. Smith, C.R. Cloninger, M.R. Harms et al // *Schizophrenia Research*. 2008. Vol. 104, № 1—3, P. 198—205.
23. *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.
24. *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.
25. *Van Leeuwen M.* Endophenotypes for intelligence in children and adolescents / M. Van Leeuwen, S.M. van den Berg, R.A. Hoekstra et. al. // *Intelligence*. 2007. Vol. 35, № 4. P. 369—370.
26. *Walters J.T.R., Owen M.J.* Endophenotypes in psychiatric genetics // *Molecular Psychiatry*. 2007. Vol. 12. P. 886—890.

Endophenotypes: multiplicity of variants and possible interpretations

T.M. Maryutina

doctor of psychology, professor, head of the chair of differential psychology and psychophysiology in Psychology Institute named after L.S. Vygotsky, Russian State Humanitarian University; staff member of Moscow State University of Psychology and Education, Moscow

The concept of endophenotype comprises hereditary characteristics of human body and psyche, correlating with behavioral (psychological) displays of normal functioning and mental disorders. Endophenotypes are regarded as mediators between gene action and its display at the level of behavior. The review gives an idea of the role endophenotypes play in study of genetic basis of mental diseases and normal psychic activity as well as the criteria according to which they can be detected. The article describes the definite signs of the levels, which can be regarded as potential endophenotypes for a number of psychic diseases and for a normal intellect. It also provides the estimation of interpretation capacities of this notion.

Keywords: genotype; phenotype; endophenotype; psychic disorder; psychiatric genetics; schizophrenia; intellect; structure of individuality.

REFERENCES

1. *Grigorenko E.L.* Biologicheskaya priroda dizleksii: Kratkiy obzor literatury i primery issledovaniy // *Psichologiya. Zhurnal Vyshey shkoly ekonomiki*. 2010. T. 7, № 4. S. 20—44.
2. *Maryutina T.M.* Promezhutochniye fenotipy intellekta v kontekste geneticheskoy psichofiziologii // *Psichologiya. Zhurnal Vyshey shkoly ekonomiki*. 2007. T. 4, № 2. S. 22—47.
3. *Allen A.J.* Endophenotypes in schizophrenia: A selective review / M.E. Griss, B.S. Folley et al // *Schizophrenia Research*. 2009. Vol. 109, № 1—3. P. 24—37.
4. *Balanza-Martinez V.* Neurocognitive endophenotypes (Endophenocognotypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: A systematic review / Balanza-Martinez V., Rubio C., Selva-Vera G. et al. // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2008. Vol. 32, № 8. P. 1426—1438.
5. *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, № 9. P. 1199—1215.
6. *De Geus E.J.C.* Genetics of Brain Function and Cognition / E.J.C. De Geus, M.J. Wright, N.G. Martin et al // *Behavior Genetics*. 2001. Vol. 31, № 6. P. 489—495.
7. *Dick D.M., Jones K., Saccone N.* et al. 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.

8. *Egan M.F., Goldberg T.E., Gscheidle T.* et al. 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, № 2. P. 98—107.
9. *Flint J., Munafò M.R.* The endophenotype concept in psychiatric genetics // *Psychological Medicine*. 2007. Vol. 37, № 2. P. 163—180.
10. *Frantom L.V., Allen D.N., Cross C.L.* Neurocognitive endophenotypes for bipolar disorder // *Bipolar Disorders*. 2008. Vol. 10, № 3. P. 387—399.
11. *Gilmore C.S., Malone S.M., Iacono W.G.* Brain Electrophysiological Endophenotypes for Externalizing Psychopathology: A Multivariate Approach // *Behavior Genetics*. 2010. Vol. 40, № 2. P. 186—200.
12. *Gogtay N., Thompson P. M.* Mapping gray matter development: Implications for typical development and vulnerability to psychopathology // *Brain and Cognition*. 2010. Vol. 72, № 1. P. 6—15.
13. *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.
14. *Iarocci G., Yager J., Elfers T.* What gene-environment interactions can tell us about social competence in typical and atypical populations // *Brain and Cognition*. 2007. Vol. 65, Iss. 1, P. 112—127.
15. *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.
16. *Kendler K.S., Neale M.C.* Endophenotype: a conceptual analysis // *Molecular Psychiatry*. 2010. Vol. 15. P. 789—797.
17. *Kerri S., Janka Z.* Critical evaluation of cognitive dysfunctions as endophenotypes of schizophrenia // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2004. Vol. 110, № 2, P. 83—91.
18. *Keshavan M.S., Prasad K.M., Pearson G.* Are brain structural abnormalities useful as endophenotypes in schizophrenia? // *International Review of Psychiatry*. 2007. Vol. 19, Iss. 4. P. 399—408.
19. *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.
20. *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.
21. *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.
22. *Smith M.J.* Temperament and character as schizophrenia-related endophenotypes in non-psychotic siblings / M.J. Smith, C.R. Cloninger, M.R. Harms et al // *Schizophrenia Research*. 2008. Vol. 104, № 1—3, P. 198—205.

23. *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.
24. *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.
25. *Van Leeuwen M.* Endophenotypes for intelligence in children and adolescents / *M. Van Leeuwen, S.M. van den Berg, R.A. Hoekstra et. al.* // *Intelligence*. 2007. Vol. 35, № 4. P. 369—370.
26. *Walters J.T.R., Owen M.J.* Endophenotypes in psychiatric genetics // *Molecular Psychiatry*. 2007. Vol. 12. P. 886—890.