

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

**ГЕНОМИКА ПОВЕДЕНИЯ:  
ДЕТСКОЕ РАЗВИТИЕ  
И ОБРАЗОВАНИЕ**

*Под редакцией  
С.Б. Малых, Ю.В. Ковас, Д.А. Гайсиной*

Томск  
Издательский Дом Томского государственного университета  
2016

УДК 373.2/3:159.922

ББК 74.1

Г34

*Авторский коллектив:*

Н.Л. Барклей, Ф.И. Барский, М. Брендген, М. Буаван, А.Г. Валиуллина, Д.А. Гайсина, Дж. Генри, Ф. Герман, Е.Д. Гиндина, Э.М. Грегори, С. Дохерти, А.Г. Зайнуллина, А.В. Казанцева, Ю.В. Ковас, Ю.Л.Л. Люо, С.Б. Малых, Р. О'Лири, М.Дж. Парсонс, С.А. Петрилл, Р. Пломин, К. Римфелд, М. Родич, Ф. Селита, Е.Л. Солдатова, Т.Н. Тихомирова, М.Г. Тосто, И.В. Фекличева, Г. Харольд, Э.К. Хуснутдинова, К. Хэвортс, Х. Цай

**Геномика поведения: детское развитие и образование** / под ред.  
**Г34** С.Б. Малых, Ю.В. Ковас, Д.А. Гайсиной. – Томск : Издательский Дом  
Томского государственного университета, 2016. – 442 с.  
ISBN 978-5-94621-585-5

Для исследования сложных процессов детского развития представлены результаты синтеза методологий различных наук – психологии, количественной генетики, молекулярной генетики, эпигенетики, комплекса нейронаук и др.

Книга открывается предисловием ведущего мирового эксперта в области психогенетики Роберта Пломин и включает главы известных международных специалистов, чьи научные интересы охватывают широкий круг исследовательских проблем: детское развитие, когнитивные способности и их нарушения; различные аспекты мотивации; поведенческие и эмоциональные проблемы; особенности социального функционирования, такие как взаимоотношения с родителями и сверстниками; психологическое здоровье и успешность в обучении.

Для педагогов, родителей, психологов и всех исследователей, работающих над проблемами, связанными с детским развитием и образованием.

УДК 373.2/3:159.922  
ББК 74.1

*Издание осуществлено в Томском государственном университете  
при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-48-00043).*

ISBN 978-5-94621-585-5

© Барклей Н.Л., Барский Ф.И., Брендген М., Буаван М., Валиуллина А.Г., Гайсина Д.А., Генри Дж., Герман Ф., Гиндина Е.Д., Грегори Э.М., Дохерти С., Зайнуллина А.Г., Казанцева А.В., Ковас Ю.В., Люо Ю.Л.Л., Малых С.Б., О'Лири Р., Парсонс М.Дж., Петрилл С.А., Пломин Р., Римфелд К., Родич М., Селита Ф., Солдатова Е.Л., Тихомирова Т.Н., Тосто М.Г., Фекличева И.В., Харольд Г., Хуснутдинова Э.К., Хэвортс К., Цай Х., 2016  
© Томский государственный университет, 2016

THE MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE  
OF THE RUSSIAN FEDERATION  
NATIONAL RESEARCH  
TOMSK STATE UNIVERSITY

**BEHAVIOURAL GENOMICS:  
CHILD DEVELOPMENT  
AND EDUCATION**

*Edited by*  
*S.B. Malykh, Y.V. Kovas, D.A. Gaysina*

Tomsk  
Publishing House of Tomsk State University  
2016

**UDC 373.2/3:159.922**

**LBC 74.1**

**Г34**

*Group of authors:*

Nicola L. Barclay, Philipp Barsky, Mara Brendgen, Michel Boivin, Adelina Valiullina, Darya Gaysina, Jeffrey Henry, Philip Gehrman, Elena Gindina, Alice M. Gregory, Sophia Docherty, Aigul Zainullina, Anastasia Kazantseva, Yulia Kovas, Yu L. L. Luo, Sergey Malykh, Rachael E. O'Leary, Michael J. Parsons, Stephen A. Petrill, Robert Plomin, Kaili Rimfeld, Maja Rodic, Fatos Selita, Elena Soldatova, Tatiana Tikhomirova, Maria G. Tosto, Inna Feklicheva, Gordon Harold, Elza Khusnutdinova, Claire M. A. Haworth, Huajian Cai

**Behavioural genomics: child development and education /**

**Г34** ed. by S.B. Malykh, Y.V. Kovas, D.A. Gaysina. Tomsk : Publishing House of Tomsk State University, 2016. – 442 p.

ISBN 978-5-94621-585-5

This book presents the results of synthesis of different methodologies (psychology, quantitative genetics, molecular genetics, neuroscience, and others) for understanding of complex processes of child development. The book opens with the foreword from the leading expert in behavioural genetics, Professor Robert Plomin, and includes chapters by international experts, whose research interests include child development; cognitive abilities and disabilities; aspects of motivation and personality; behavioural and emotional problems; aspects of social functioning, such as peer and parent relations; well-being, and academic achievement.

This book will be of interest to teachers, parents, educational and developmental psychologists, and researchers in different fields working in the area of child development and education.

**UDC 373.2/3:159.922**

**LBC 74.1**

*Published in 2016 by Tomsk State University Press, with support from the Russian Science Foundation (project № 14-48-00043).*

ISBN 978-5-94621-585-5

© Nicola L. Barclay, Philipp Barsky, Mara Brendgen, Michel Boivin, Adelina Valiullina, Darya Gaysina, Jeffrey Henry, Philip Gehrman, Elena Gindina, Alice M. Gregory, Sophia Docherty, Aigul Zainullina, Anastasia Kazantseva, Yulia Kovas, Yu L. L. Luo, Sergey Malykh, Rachael E. O'Leary, Michael J. Parsons, Stephen A. Petrill, Robert Plomin, Kaili Rimfeld, Maja Rodic, Fatos Selita, Elena Soldatova, Tatiana Tikhomirova, Maria G. Tosto, Inna Feklicheva, Gordon Harold, Elza Khusnutdinova, Claire M. A. Haworth, Huajian Cai, 2016  
© Tomsk State University, 2016

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Предисловие</b> ( <i>Пломин Р.</i> ) .....	9
<b>Введение</b> ( <i>Малых С.Б., Ковас Ю.В., Гайсина Д.А.</i> ) .....	14
<b>Глава 1. Психогенетика для образования</b> ( <i>Ковас Ю.В., Тихомирова Т.Н., Селита Ф., Тосто М.Г., Малых С.Б.</i> ) .....	16
<b>Глава 2. Генно-средовое со-действие и индивидуальные психологические особенности</b> ( <i>Барский Ф.И., Гайсина Д.А.</i> ) .....	44
<b>Глава 3. Генно-средовые корреляции в контексте родительского воспитания и взаимоотношений со сверстниками</b> ( <i>Буаван М., Генри Дж., Брендген М.</i> ) .....	64
<b>Глава 4. Психогенетические исследования индивидуальных различий в чтении и математике</b> ( <i>Петрилл С.А.</i> ) .....	97
<b>Глава 5. Изучение редких генетических синдромов как метод исследования природы нормальной изменчивости признаков, связанных с обучением</b> ( <i>Родич М., Гайсина Д.А., Дохерти С., Малых С.Б., Римфелд К., Пломин Р., Ковас Ю.В.</i> ) .....	116
<b>Глава 6. Отражение самоуважения и я-концепции в близнецовых исследованиях</b> ( <i>Люо Ю.Л.Л., Цай Х.</i> ) .....	137
<b>Глава 7. Генетические и средовые источники психологического благополучия</b> ( <i>Хэвортс К.</i> ) .....	157
<b>Глава 8. Молекулярно-генетические исследования свойств личности: от анализа генов-кандидатов к результатам полногеномных анализов ассоциаций</b> ( <i>Казанцева А.В., Малых С.Б., Хуснутдинова Э.К.</i> ) .....	178
<b>Глава 9. Роль генетических, пренатальных и постнатальных средовых факторов в детском развитии</b> ( <i>Харольд Г., Малых С.Б., Ковас Ю.В.</i> ) .....	210
<b>Глава 10. Ранняя среда и развитие: эпигенетические механизмы</b> ( <i>Ковас Ю.В., Генри Дж., Фекличева И.В., Солдатова Е.Л., Малых С.Б.</i> ) ...	226
<b>Глава 11. Психогенетические исследования психопатологии в детском и подростковом возрасте</b> ( <i>Гиндина Е.Д., Гайсина Д.А.</i> ) .....	238

<b>Глава 12. Генетические исследования нарушений сна и связанных с ними психологических проблем в ходе развития</b> (Грегори Э.М., Парсонс М.Дж., Барклей Н.Л., Герман Ф., О'Лири Р.) .....	276
<b>Глава 13. Роль генетических и средовых факторов риска в формировании суицидального поведения в ходе развития</b> (Зайнуллина А.Г., Валиуллина А. Г., Хуснутдинова Э.К.) .....	299
<b>Глава 14. Генетически информативные исследования нейрофизиологических характеристик</b> (Малых С.Б.) .....	332
<b>Заключение: перспективы поведенческой геномики в образовании</b> (Ковас Ю.В., Малых С.Б.) .....	382
<b>Приложения</b> .....	391
<b>Глоссарий</b> .....	406
<b>Аннотации глав на английском языке</b> .....	420
<b>Информация о редакторах / авторах</b> .....	427

# CONTENTS

<b>Foreword</b> ( <i>Robert Plomin</i> ) .....	9
<b>Preface</b> ( <i>Sergey Malykh, Yulia Kovas and Darya Gaysina</i> ) .....	14
<b>Chapter 1. Behavioural Genetics for Education</b> ( <i>Yulia Kovas, Tatiana Tikhomirova, Fatos Selita, Maria G. Tosto, and Sergey Malykh</i> ) .....	16
<b>Chapter 2. Gene-Environment Co-action and Psychological Traits</b> ( <i>Philipp Barsky and Darya Gaysina</i> ) .....	44
<b>Chapter 3. Gene-Environment Correlations in the Context of Parenting and Peer Relationships</b> ( <i>Michel Boivin, Jeffrey Henry and Mara Brendgen</i> ) ....	64
<b>Chapter 4. Behavioural Genetic Studies of Reading and Mathematics Skills</b> ( <i>Stephen A. Petrill</i> ) .....	97
<b>Chapter 5. Studying Rare Genetic Syndromes as a Method of Investigating Aetiology of Normal Variation in Educationally Relevant Traits</b> ( <i>Maja Rodic, Darya Gaysina, Sophia Docherty, Sergey Malykh, Kaili Rimfeld, Robert Plomin, and Yulia Kovas</i> ) .....	116
<b>Chapter 6. Self in the Mirror of Behavioural Genetics: Reflections from Twin Studies on Self-Esteem and Self-Concept</b> ( <i>Yu L. L. Luo and Huajian Cai</i> ) .....	137
<b>Chapter 7. The Nature and Nurture of Wellbeing</b> ( <i>Claire M. A. Haworth</i> ) .....	157
<b>Chapter 8. Molecular Genetic Investigations of Personality: From Candidate Genes to Genome-wide Associations</b> ( <i>Anastasia Kazantseva, Sergey Malykh, and Elza Khusnutdinova</i> ) .....	178
<b>Chapter 9. The Role of Genetic, Prenatal and Postnatal Environmental Factors in Child Development</b> ( <i>Gordon Harold, Sergey Malykh, Yulia Kovas</i> ) .....	210
<b>Chapter 10. Early Environment and Development: Epigenetic Mechanisms</b> ( <i>Yulia Kovas, Jeffrey Henry, Inna Feklicheva, Elena Soldatova, Sergey Malykh</i> ) .....	226

<b>Chapter 11. Behavioural Genetic Studies of Child and Adolescent Psychopathology</b> ( <i>Elena Gindina and Darya Gaysina</i> ) .....	238
<b>Chapter 12. Genetic Research on Sleep, Sleep Disturbances and Associated Difficulties</b> ( <i>Alice M. Gregory, Michael J. Parsons, Nicola L. Barclay, Philip Gehrman, and Rachael E. O’Leary</i> ) .....	276
<b>Chapter 13. The Role of Genetic and Environmental Risk Factors in Aetiology of Suicidal Behaviour</b> ( <i>Aigul Zainullina, Adelina Valiullina, and Elza Khusnutdinova</i> ) .....	299
<b>Chapter 14. Genetically Informative Investigations of Neurophysiological Traits</b> ( <i>Sergey Malykh</i> ) .....	332
<b>Conclusion: Behavioural Genomics and Education</b> ( <i>Yulia Kovas and Sergey Malykh</i> ) .....	382
<b>Application</b> .....	391
<b>Glossary</b> .....	406
<b>Annotation chapters in English</b> .....	420
<b>Information about the editors / authors</b> .....	427



## ПРЕДИСЛОВИЕ

---

Уважаемый читатель, книга, которую вы держите в руках, является свидетельством возрождения психогенетических исследований в России, процесса захватывающего, но в то же время мучительного, принимая во внимание непростую судьбу российской генетики. Российские ученые, такие как Николай Иванович Вавилов, способствовали становлению современной генетики как науки. Их целью было использование генетики для решения продовольственной проблемы в стране. Н.И. Вавилов понимал, что основные законы наследования, открытые Г. Менделем в 1866 г. в опытах с семенами гороха, содержат ключ к выведению более морозоустойчивых растений. К 1940-м гг. генетические исследования ознаменовали начало «зеленой революции» в земледелии на основе скрещивания и селекции. Однако начиная с 1930-х гг. Трофим Лысенко продвигал в России взгляды Жана Батиста Ламарка на наследование приобретенных признаков. Различные подходы в науке – это здоровое явление, если спор разрешается эмпирическим путем, но Лысенко использовал идеологическое противостояние Иосифа Сталина и менделевской генетики для утверждения генетики Ламарка в качестве единственной, официальной точки зрения. Лысенко стал руководителем Института генетики в 1941 г., сменив на этом посту Н.И. Вавилова, который был арестован, осужден, признан виновным в саботаже и приговорен к смерти. Хотя смертный приговор Вавилову был отменен, в 1943 г. он умер в тюрьме от истощения. Многие исследователи, которые подвергали сомнению позицию Лысенко, оставили свои исследования и сменили область научных интересов, а некоторые потеряли свои должности и даже жизни (Joravsky, 1970)<sup>1</sup>.

Влияние Лысенко сохранилось и после смерти Сталина, в 1953 г. он получил поддержку Никиты Хрущева и оставался на посту директора Института генетики Академии наук СССР до 1965 г. Это был серьезный урок, показавший, как опасно смешивать политику и науку; особенно это важно по отношению к генетике и вдвойне – к психогенетике, которая была признана советским правительством идеологически вредной, так как не соотносилась с воззрением, что поведение человека легко изменяется под влиянием среды.

---

<sup>1</sup> Joravsky D. The Lysenko affair. New York : Cambridge University Press, 1970.

Первые системные психогенетические исследования с использованием близнецов начались в России в 1929 г. под руководством С.Г. Левита в Медико-генетическом институте. В работе участвовали и некоторые молодые ученые. Один из них – А.Р. Лурия, который в 1930-е гг. возглавлял психологическое отделение института. В 1930-х гг. большинство российских психологов признали важность генетики (Grigorenko, Ravich-Shcherbo, 1997)<sup>1</sup>. Исследовательская группа под руководством С.Г. Левита создала самый большой (на тот момент) в мире близнецовый регистр, включавший более 1 000 пар близнецов, организовала «близнецовый» детский сад для проведения исследований и опубликовала более 200 научных работ (Levit, 1935)<sup>2</sup>. Однако эти исследования были в значительной степени ограничены в конце 1930-х гг. и полностью запрещены в конце 1940-х по мере укрепления позиций «лысенковщины». В 1938 г. С.Г. Левит был арестован и впоследствии расстрелян.

Как непосредственный результат «лысенковщины» исследования в области генетики поведения в Советском Союзе прекратились на 25 лет. В 1960-х гг. ключевую роль в возрождении психогенетики сыграла профессор И.В. Равич-Щербо (1927–2004), с которой я повстречался 30 лет назад, когда впервые посетил Москву. Даже в 1980-х гг. из-за политической ситуации в России было непросто оставаться настоящим ученым, особенно в такой области, как психогенетика, которая требует серьезного финансирования для создания больших выборок, обеспечивающих достаточную статистическую мощь исследований. Однако И.В. Равич-Щербо удалось добиться создания Лаборатории генетической психофизиологии в учреждении, которое сейчас называется Психологическим институтом Российской академии образования. Она получила международное признание за исследования в сфере генетики поведения; в 2001 г. ей была вручена премия «За вклад в развитие науки» Международного общества близнецовых исследований (International Society for Twin Studies; Segal & Senina, 2002)<sup>3</sup>. В 1993 г. на посту руководителя лаборатории ее сменил профессор С.Б. Малых, один из редакторов настоящей книги; с тех пор лаборатория продолжает работу под новым названием – Лаборатория возрастной психогенетики.

Данная книга, первая в своем роде, знаменует возрождение российской психогенетики. То, что Россия пропустила некоторые этапы станов-

---

<sup>1</sup> Grigorenko E.L., Ravich-Shcherbo I.V. Russian psychogenetics: Sketches for the portrait // Psychology in Russia: Past, present, and future / eds by E.L. Grigorenko, P.M. Ruzgis, R.J. Sternberg. Commack, NY : Nova Science Publishers, 1997. P. 84–121.

<sup>2</sup> Levit S.G. Twin investigations in the U.S.S.R // Journal of Personality. 1935. V. 3. P. 188–193.

<sup>3</sup> Segal N.L., Senina I.N. Russian twin studies: Colleagues, controversies, case studies and current events // Twin Research. 2002. V. 5. P. 53–64.

ления современной генетики поведения, может быть преимуществом для российских ученых, которые смогут избежать ошибок, имевших место в ранних количественных и молекулярных психогенетических исследованиях, и стать ведущими, а не «догоняющими» в указанной области. В количественной генетике поведения одной из таких ошибок было простое вычисление коэффициента наследуемости, часто с использованием маленьких выборок недостаточной статистической мощности. Количественные исследования в генетике поведения должны идти дальше оценки влияния генетических факторов на индивидуальные различия – к пониманию, как именно гены влияют на поведение. Одним из примеров того, как исследования выходят за пределы простого измерения наследуемости и изучают механизмы влияния генов на поведение, является возрастная психогенетика: вместо того, чтобы исследовать разновозрастные выборки методом срезов, лонгитюдные психогенетические исследования помогают ответить на важный вопрос: как генотипы становятся фенотипами в процессе развития. Это направление развивается в российской психогенетике с 1930-х гг. и отражено в новом названии лаборатории: Лаборатория возрастной психогенетики.

Вторым примером может служить использование многомерных подходов для исследования общих и специфических генов, влияющих на различные черты на поведенческом уровне (например, влияние генов на успешность обучения чтению и математике), а также связи между поведенческим и другими уровнями изучения, особенно структурой и функциями мозга.

Третьим примером выхода за рамки измерения наследуемости является изучение генно-средового взаимодействия и генно-средовой корреляции. Российская психогенетика имеет хорошие возможности для изучения взаимодействия генетических и средовых факторов в отношении самого сильного средового вмешательства – образования. Несмотря на огромное количество доказательств того, что гены влияют на когнитивное развитие, генетика редко принимается во внимание при разработке образовательных систем (Asbury & Plomin, 2014)<sup>1</sup>.

Российская психогенетика имеет в этом отношении существенное преимущество благодаря давней традиции изучать процесс обучения в контексте образовательной среды; это подтверждает сам факт появления Лаборатории возрастной психогенетики в стенах Психологического института Российской академии образования. Еще одно направление, в котором российская психогенетика имеет возможность сыграть уникальную

---

<sup>1</sup> Asbury K., Plomin R. G is for Genes: The impact of genetics on education and achievement. Oxford : Wiley Blackwell, 2014.

роль, – это развитие нового типа исследований генно-средового взаимодействия с переходом от изучения индивидуальных различий в пределах одной культуры к сравнениям между разными культурами.

Конечно, количественная психогенетика будет и далее вносить важный вклад в понимание природы индивидуальных различий, однако будущее генетики поведения лежит в сфере молекулярной генетики, цель которой – определение конкретных различий в ДНК, отвечающих за наследуемость. Здесь российские ученые также имеют возможность избежать ошибок прошлого и стать лидерами, а не последователями. Теперь мы знаем, что наследуемость поведенческих особенностей связана с множеством генов, каждый из которых вносит относительно небольшой вклад, что означает необходимость привлечения очень больших выборок для определения их эффектов. Доступность больших выборок в России (население более 140 млн чел. и рождаемость порядка 1,7–1,9 млн в год) может служить преимуществом для проведения молекулярно-генетических исследований. Молекулярная генетика пытается решить проблему «потерянной наследуемости», т.е. разницы между оцененной наследуемостью и ее долей, которую удастся связать с конкретными участками ДНК (Plomin, 2013)<sup>1</sup>. Пока проблема «потерянной наследуемости» не решена, российские психогенетики могут собирать поведенческие данные и ДНК на больших выборках и ждать, когда будут найдены достоверные ассоциации, возможно, с помощью стратегий, которые еще пока не разработаны. Затем они смогут использовать множество генов, возможно, сотни или тысячи, в полигенном сводном индексировании генетических факторов риска и устойчивости к негативным влияниям с целью изучения психического развития, многофакторных связей и генно-средового взаимодействия на уровне ДНК.

Молекулярная генетика так быстро развивается, что имеет смысл подождать массового внедрения метода полногеномного секвенирования. Установление последовательности всех 3 млрд пар нуклеотидов – это финальная точка в вопросе о вариабельности последовательности ДНК: если последовательность всего генома ребенка известна, то нет необходимости в дополнительном генотипировании. Особенно перспективным является то, что с резким снижением цен на полное геномное секвенирование, по прогнозу главы американского Национального института здоровья (Collins, 2010)<sup>2</sup>, последовательность ДНК всех новорожденных детей бу-

---

<sup>1</sup> Plomin R. Child development and molecular genetics: 14 years later // Child Development. 2013. V. 84. P. 104–120.

<sup>2</sup> Collins F.S. The language of life: DNA and the revolution in personalised medicine. New York : Harper Collins, 2010.

дет секвенирована. Это означает, что ученым больше не придется самим собирать ДНК для психогенетических исследований.

Один из признаков возрождения психогенетики в России, как показывает эта книга, – ее международный характер, уход от изоляционизма ранних исследований. Для меня самый чудесный аспект науки – это возможность пренебречь границами между государствами и с помощью современных технологий, таких как Интернет, почувствовать, что мировое научное сообщество действительно едино. Объединение усилий исследователей всего мира – это потрясающий феномен, тем более для ученых, которые ценят в науке сотрудничество, а не конкуренцию. Примером такого сотрудничества является создание близнецовых регистров во многих странах (Hur & Craig, 2013)<sup>1</sup>, включая новый Российский школьный близнецовый регистр, который должен стать одним из крупнейших в мире (Kovas et al., 2013)<sup>2</sup>.

Выход в свет настоящей книги служит подтверждением того, что Россия полностью вернулась в мировую психогенетику, а это взаимно обогатит и российское, и международное научные сообщества.

*Роберт Пломин*

профессор генетики поведения, Кингз Колледж Лондон

---

<sup>1</sup> Hur Y.-M., Craig J.M. Twin registries worldwide: An important resource for scientific research // *Twin Research and Human Genetics*. 2013. V. 16. P. 1–12.

<sup>2</sup> Kovas Y., Galajinsky E.V., Boivin M., Harold G.T., Jones A., Lemelin J.P., Malykh S.B. The Russian School Twin Registry (RSTR): Project progress // *Twin Research and Human Genetics*. 2013. V. 16. P. 126–133.

## ВВЕДЕНИЕ

---

*С.Б. Малых, Ю.В. Ковас, Д.А. Гайсина*

До настоящего времени не создано универсальных, одинаково эффективных для всех детей методов обучения. Факторы образовательной среды взаимодействуют с уникальными генетическими особенностями учащихся, что в конечном счете приводит к огромным индивидуальным различиям в способностях к обучению, мотивации и достижениям в определенных предметных областях даже при обучении у одного учителя, в одной школе, по одной образовательной программе. Наиболее эффективными будут только те образовательные программы, которые максимально учитывают индивидуально-психологические особенности каждого ученика, обусловленные взаимодействием генетических и средовых факторов. В современной науке наиболее значимые результаты дают интердисциплинарные исследования, в которых методы и подходы разных дисциплин объединяются для изучения определенного феномена. Не является исключением и образование – один из важнейших аспектов жизни человека. На сегодняшний день сложились все теоретические, методологические и технологические предпосылки использования интердисциплинарного подхода для изучения образования. Данная книга представляет первое обобщение этого подхода в образовании. В ней представлены результаты синтеза методологий различных наук (психологии, количественной генетики, молекулярной генетики, эпигенетики, комплекса нейронаук и др.) для понимания сложных процессов обучения.

Книга открывается предисловием Роберта Пломина, ведущего мирового эксперта в области психогенетики. Ее разделы подготовлены ведущими международными специалистами, чьи научные интересы охватывают широкий круг исследовательских проблем: детское развитие, когнитивные способности и их нарушения; различные аспекты мотивации и личности; поведенческие и эмоциональные проблемы; особенности социального функционирования, такие как взаимоотношения с родителями и сверстниками; психологическое здоровье и успешность в обучении. Читатель может знакомиться с главами в любой удобной для него последовательности, хотя мы и рекомендуем начать с глав 1 и 2. Для удобства в конце книги приведен глоссарий терминов.

*Глава 1* посвящена анализу возможностей психогенетических методов исследования индивидуальных различий в психологических признаках, важ-

ных для образования (например, в обучении различным академическим дисциплинам), и обзору современных психогенетических исследований в этой области. В *главе 2* рассмотрены роль средовых факторов и их комплексное взаимодействие с генетическими факторами (генно-средовое содействие). *Глава 3* продолжает тему генно-средовых содействий и представляет собой обзор исследований генно-средовой корреляции при изучении роли родительского воспитания и взаимоотношений со сверстниками в социозэмоциональном развитии. В *главе 4* представлен обзор психогенетических исследований способностей / расстройств в обучении, таких как чтение и математика, а также коморбидности этих расстройств. Описаны и перспективы изучения нейробиологических маркеров для понимания генетических и средовых основ способностей / нарушений в обучении. *Глава 5* посвящена молекулярно-генетическим исследованиям признаков, связанных с обучением. Обозначен новый подход к исследованию молекулярно-генетических основ сложных признаков с использованием данных о редких генетических расстройствах. Следующие три главы представляют обзоры психогенетических исследований яконцепции и самооценки (*глава 6*), психологического благополучия (*глава 7*), личностных черт и темперамента (*глава 8*) – сложных признаков, которые связаны между собой и с академической успешностью. В *главе 9* описаны исследования с участием семей, воспользовавшихся вспомогательными репродуктивными технологиями. Эти исследования позволяют разделить генетические, пре- и постнатальные средовые влияния на детское развитие. *Глава 10* посвящена эпигенетическим исследованиям. Здесь рассматриваются эпигенетические процессы, которые могут являться конкретными биологическими механизмами, связывающими средовые особенности раннего развития ребенка с его последующим развитием.

*Главы 11–13* содержат обсуждение природы индивидуальных различий в психологических нарушениях, таких как психопатология в детском и подростковом возрасте (*глава 11*), нарушения сна (*глава 12*) и патологии, связанные со стрессом (*глава 13*). В *главе 14* рассматриваются психогенетические исследования нейрофизиологических процессов, важных для образования. В *заключении* обсуждаются перспективы применения результатов психогенетических исследований в практике образования.

Эта книга будет интересна педагогам, родителям, психологам и исследователям, работающим над проблемами, связанными с детским развитием и образованием. Мы надеемся, что она станет базой для дальнейших международных интердисциплинарных исследований и привлечет специалистов из разных стран и научных областей, способствуя прогрессу в образовании.

# Глава 1. ПСИХОГЕНЕТИКА ДЛЯ ОБРАЗОВАНИЯ

---

*Ю.В. Ковас, Т.Н. Тихомирова, Ф. Селита, М.Г. Тосто, С.Б. Малых*

## Введение

Индивидуальные различия во всех психологических процессах, важных для образования, таких как способность к обучению, когнитивные, мотивационные и эмоциональные характеристики учеников, формируются в условиях сложных процессов генно-средового со-действия. Исследования показывают, что факторы образовательной среды взаимодействуют с уникальными генетическими особенностями учеников, что приводит к огромным индивидуальным различиям между ними (Kovas et al., 2007).

Одной из основных целей большинства образовательных систем является повышение уровня академических достижений всех учеников. Психогенетические исследования в области образования вносят важный вклад в понимание индивидуальных различий в способностях к обучению и академических достижениях. Понимание этиологии индивидуальных различий может стать основой при разработке персонализированных образовательных технологий и методов обучения, направленных на улучшение образовательных достижений всех учеников.

Исследования природы индивидуальных различий в обучении часто не учитывают роль генетических факторов, генетические факторы игнорируются даже в сложных многоуровневых моделях развития, включающих в себя различные методы и теоретические конструкты (см., напр.: Tommerdahl, 2010). Одной из причин, вероятно, является неверное представление о том, что генетическая информация может использоваться для отбора и таким образом увеличивать социальное неравенство (Pinker, 2002; Малых и др., 2012).

Большая часть исследований в области образования посвящена поиску универсальных методов преподавания для всех учеников. Этот факт кажется парадоксальным, потому что учителя и другие специалисты, работающие в сфере образования, лучше, чем кто-либо, знают, что у каждого ученика есть уникальный когнитивный, мотивационный и эмоциональный профиль. Исследования эффективности обучения по различным



учебно-методическим комплексам показали, что независимо от того, какая учебная программа выбрана школой, учитель в каждом классе должен адаптировать ее к особенностям конкретных учеников (Krasa, Shunkwiler, 2009). Предполагается, что для повышения успешности в обучении учитель должен учитывать индивидуальный профиль ученика, включающий особенности когнитивного и метакогнитивного функционирования. Так, в США принципы и стандарты школьного курса математики Национального совета преподавателей математики (National Council of Teachers of Mathematics, 2008) требуют, чтобы учителя математики обладали знаниями содержания предмета, методами преподавания, а также способностью выявить сильные и слабые стороны когнитивного развития каждого ученика, его интересы и мотивацию (Krasa, Shunkwiler, 2009). В настоящее время в России также уделяется большое внимание индивидуализации образования.

Однако исследования, направленные на поиск индивидуально ориентированных методов обучения в области, например, математического образования, находятся в зачаточном состоянии. В США, где отсутствует единая национальная учебная программа, школы стремятся выбрать лучшие программы для своих учеников, но при недостаточном понимании источников индивидуальных различий в академической успешности процесс выбора и применения учебных программ имеет хаотичный характер (Krasa, Shunkwiler, 2009, p. 185). В странах с более централизованной образовательной системой, таких как, например, Великобритания и Россия, «хаос» заключается в действии этой централизованной системы, поскольку один метод не может подходить для всех. В 2008 г. Американская Национальная математическая консультативная группа (US National Mathematics Advisory Panel) проанализировала огромное количество исследований в области образования и пришла к выводу, что нет единого идеального метода, подходящего для всех учеников. Результаты анализа показали, что успех образовательного процесса зависит от множества взаимодействующих факторов, таких как способности и мотивация учеников, личностные и профессиональные качества учителей, образовательные методы и учебные программы (Krasa, Shunkwiler, 2009). Таким образом, чтобы подобрать наиболее эффективные образовательные методы для конкретного ученика по конкретному предмету в конкретных условиях обучения, необходимо понимание природы индивидуальных различий.

В этой главе представлены возможности и преимущества психогенетических методов изучения когнитивных, мотивационных и эмоциональных факторов, лежащих в основе индивидуальных различий в успешности в обучении. В недавно опубликованной книге «Нейронауки в образовании. Хорошее, плохое и ужасное» авторы характеризуют потенциаль-

ный вклад генетики в образование как «хорошее», бытующее общественное мнение о генетике в образовании – как «плохое», а медленный прогресс с идентификацией генетических факторов, участвующих в успешности в обучении, – как «ужасное» (Kovas, Plomin, 2012). В настоящей главе показано «хорошее»: приведено множество примеров, проясняющих этиологию индивидуальных различий в обучении различным академическим дисциплинам, а также описаны возможности использования результатов психогенетических исследований при формировании образовательной политики. Результаты подобных исследований помогут изменить «плохое» отношение к психогенетике на «хорошее», развеяв мифы о неизменности и детерминизме генетических эффектов. Также представлены результаты современных молекулярно-генетических исследований в области образования, свидетельствующие о прогрессе исследований по идентификации генетических факторов, участвующих в процессах обучения.

## **1.1. Основы психогенетических исследований**

Психогенетика, или генетика поведения, является междисциплинарной научной областью, в которой используются достижения и методы различных научных дисциплин, включая психологию, генетику и нейронауки. Предметом изучения психогенетики является взаимодействие генетических и средовых факторов в формировании индивидуальных различий в психологических особенностях человека. Количественные генетические исследования основаны на сравнениях между разными типами родственников, в том числе между близнецами, биологическими и приемными родственниками и др. (подробнее см.: Plomin et al., 2012). Целью молекулярно-генетических исследований является определение конкретных ДНК-маркеров, участвующих в формировании индивидуальных различий.

### ***Количественный подход в психогенетике***

Близнецовый метод, наиболее часто используемый в психогенетике, основан на сравнительном анализе монозиготных (МЗ, однойцевые) и дизиготных (ДЗ, двуйцевые) близнецов (см. подробнее о близнецовом методе в прил. 1). Близнецы могут считаться идеальным естественным экспериментом, так как МЗ близнецы генетически идентичны, в то время как ДЗ близнецы разделяют только 50% сегрегирующей (изменчивой) ДНК.

Вследствие того, что близнецы растут вместе, у них объективно совпадают многие из аспектов среды, в частности родители, школа, класс, учителя, сверстники и в целом социально-экономические условия проживания (Plomin et al., 2012). Близнецовый метод позволяет оценить два типа среды: общую среду – факторы, увеличивающие сходство

близнецов по определенному признаку, и индивидуальную среду – факторы, приводящие к различиям между близнецами. Многие исследования в психогенетике направлены на изучение вопроса о том, почему дети в одной семье сильно отличаются друг от друга (Plomin, Daniels, 1987; см. также Plomin et al., 2001). Одним из результатов указанных исследований является то, что очень часто объективно общие факторы могут «действовать» как индивидуальные средовые факторы, т.е. приводить к различиям этих детей по определенным признакам (Там же). Например, низкий социально-экономический статус семьи, объективно общий для близнецов, может реально приводить к различиям между ними, если они воспринимают или реагируют на такой статус по-разному. Низкий социально-экономический статус может повышать уровень мотивации к достижениям у одного близнеца и снижать у другого. Подобные субъективные восприятия объективной среды могут формироваться под влиянием многих факторов, включая генетические.

Помимо влияний общей и индивидуальной среды, близнецовый метод дает возможность оценить роль наследуемости – роль генетических факторов в индивидуальных различиях в конкретном психологическом признаке определенной популяции. Наследуемость рассчитывается как удвоенная разность между МЗ и ДЗ корреляциями по изучаемому признаку (см. прил. 1). Влияние общей среды оценивается как разница между МЗ корреляцией и оценкой наследуемости. Другими словами, оценивается, насколько корреляция между ДЗ близнецами превышает уровень корреляции, ожидаемый на основе их генетического сходства. В современных близнецовых исследованиях, помимо сравнения корреляций, широко используются методы линейно-структурного моделирования (Neale, 1997; Neale, Maes, 2003) (см. прил. 1).

Уникальным ресурсом для исследования генетических и средовых влияний на сложные психологические признаки в контексте развития являются близнецовые регистры. Существуют близнецовые регистры, включающие в себя многотысячные выборки близнецов, и регистры, в которых одни и те же участники изучаются на протяжении многих лет. В многочисленных мировых научных центрах Европы, Америки и Азии функционируют национальные близнецовые регистры, на базе которых проводятся интердисциплинарные исследования взаимодействия генетических и средовых факторов, участвующих в формировании индивидуальных различий в когнитивных характеристиках и успешности в обучении.

Ниже приведены примеры наиболее крупных близнецовых регистров, которые на протяжении многих лет вносят вклад в изучение психологических процессов, связанных с обучением и образованием (см. также: Polderman et al., 2015; <http://match.ctglab.nl/#/home>).

*Близнецовое исследование раннего развития (Twins Early Development Study, TEDS), Великобритания.* Одним из наиболее ярких примеров является близнецовый регистр TEDS – продолжающееся уже 20 лет лонгитюдное исследование развития детей на репрезентативной выборке более 10 000 близнецовых пар с момента рождения. Целью данного проекта является изучение различных аспектов психического развития ребенка, таких, например, как когнитивные способности, способности к обучению и их нарушения (Haworth et al., 2013).

*Квебекское исследование новорожденных близнецов (The Quebec Newborn Twin Study, QNTS), Канада,* также является лонгитюдным проектом, включающим в себя изучение когорты близнецов (662 пары), родившихся между 1995 и 1998 гг. в Монреале и пригородах. Целями этого близнецового регистра являются анализ индивидуальных различий в когнитивных, поведенческих и социально-эмоциональных аспектах развития на протяжении всего детства; выявление ранних биосоциальных факторов, а также их роли в дальнейшей социально-эмоциональной адаптации к школьному обучению (Boivin et al., 2013).

*Датский близнецовый регистр (The Danish Twin Registry, DTR), Дания,* является старейшим в мире и включает в себя 86 398 близнецовых пар, родившихся в Дании в период с 1870 по 1996 г. В центре внимания данного проекта – когнитивное развитие, особенности поведения, процессы старения и этиология различных болезней (Skytthe et al., 2013).

*Близнецовый проект «Когнитивные способности, самооценка мотивации и учебные достижения» (Cognitive Ability, Self-Reported Motivation, and School Achievement, CoSMoS), Германия.* Это лонгитюдное исследование на 408 близнецовых парах направлено на изучение природы взаимосвязей когнитивных способностей, мотивации и успеваемости в школе (Hahn et al., 2013).

*Нидерландский молодежный близнецовый регистр (The Young Netherlands Twin Register, YNTR), Нидерланды.* В этом близнецовом регистре содержатся данные более 70 000 пар близнецов, родившихся в Нидерландах с 1985 г. Исследования ориентированы на изучение когнитивного развития, нейрофизиологических процессов, физического здоровья, успешности в обучении и школьных достижений (van Beijsterveldt et al., 2013).

*Южнокорейский близнецовый регистр (The South Korean Twin Registry, SKTR), Южная Корея,* был создан в 2001 г. и в настоящее время насчитывает около 10 000 пар близнецов в возрасте до 30 лет. Исследования направлены на изучение эффектов взаимодействия генетических и средовых факторов в формировании индивидуальных различий в психическом здоровье, личностных чертах и когнитивных способностях (Hur et al., 2013).

*Колорадский близнецовый регистр (The Colorado Twin Registry, CTR), США*, включает в себя 17 136 пар близнецов, родившихся в Колорадо (США) начиная с 1968 г. В состав регистра входят четыре близнецовые выборки: 1) общая близнецовая выборка; 2) младенческая близнецовая выборка; 3) лонгитюдная близнецовая выборка; 4) выборка для исследования раннего развития чтения. Проект направлен на изучение раннего когнитивного развития, ранних способностей к чтению, особенностей когнитивных процессов и склонностей к антисоциальному поведению (Rhea et al., 2013).

*Российский Школьный Близнецовый Регистр (РШБР), Россия*, создан в 2011 г. (<http://www.prot-wins.ru/>). Целью данного проекта является изучение механизмов со-действия генетических и средовых факторов в формировании индивидуальных различий успешности обучения различным дисциплинам, а также в когнитивных, эмоциональных и мотивационных характеристиках школьников (Kovas et al., 2013; Малых и др., 2012).

Все перечисленные и многие другие близнецовые регистры являются уникальным ресурсом для исследований в области образования и ценным источником теоретических и практических знаний для педагогов, психологов, родителей и школьников. Проведение совместных исследований на базе данных регистров открывает новое перспективное научное направление – кросс-культурную психогенетику. Использование сопоставимых исследовательских методов и инструментов в близнецовых выборках из разных стран предоставляет возможность оценить роль различных аспектов культуры в этиологии индивидуальных различий в важных для образования признаках (Ковас и др., 2011).

### *Молекулярно-генетический подход в психогенетике*

За последние годы произошел значительный прогресс в понимании сложных процессов влияния генетических факторов на формирование индивидуальных различий. Приведем краткую информацию о том, как генетическая вариабельность связана с наблюдаемыми индивидуально-психологическими различиями между людьми, и более подробно опишем молекулярно-генетические основы индивидуальных различий (см. гл. 5).

В книге представлены примеры молекулярно-генетических исследований, которые демонстрируют некорректность бытующих представлений о детерминирующем и статичном характере генетических эффектов.

Каждый человек имеет свойственный только ему индивидуальный генетический профиль, который в свою очередь вносит вклад в формирование индивидуально-психологических особенностей. Индивидуальный генетический профиль включает в себя уникальные последовательность

ДНК-кода и паттерн экспрессии генов, а также неповторимый вариант гено-средового со-действия.

Геном человека состоит из трех миллиардов пар нуклеотидов, из которых примерно 2% являются генами. Размер генома, набор генов и последовательность нуклеотидов у всех людей практически одинаковы, лишь менее 1% этой последовательности различается. Однако даже такое небольшое количество различий в ДНК означает, что существует много участков генома, которые различаются у разных людей. Например, примерно каждая тысячная буква в генетическом тексте (нуклеотид) различна у разных людей – однонуклеотидный полиморфизм (ОНП), а с учетом редких полиморфизмов различается примерно каждая сотая буква. Кроме того, в геноме встречаются и другие типы вариативности, например замены, вставки и удаления участков генома (Plomin et al., 2012). Это разнообразие ДНК вносит вклад в наблюдаемые индивидуальные различия между людьми.

Каждый из миллионов полиморфизмов (вариантов) в геноме человека может вносить свой вклад в индивидуальные различия в определенном психологическом признаке. Кроме того, каждый полиморфизм может вносить небольшой вклад в большое количество психологических признаков. Данный факт заметно усложняет исследование взаимосвязей между генами и индивидуально-психологическими особенностями, но современные технологии делают эту задачу выполнимой. В настоящее время во многих научных центрах проводятся молекулярно-генетические исследования, направленные на понимание роли таких геномных различий в способностях к обучению (Plomin et al., 2012).

В будущем результаты проведенных исследований, вероятно, смогут обеспечить возможность ранней диагностики нарушений способностей к обучению, так как последовательность ДНК не изменяется в результате развития, поведения или опыта (экспрессия генов, конечно, меняется, но это другой вопрос). Обнаружение этих генов сможет содействовать подбору наиболее подходящих методов преподавания и обучения детей с определенными когнитивными и мотивационными профилями. Однако прогресс в исследованиях по идентификации генов оказался более медленным, чем изначально ожидалось, поскольку, как теперь уже широко признано, генетическое влияние на способности в обучении и их нарушения обусловлено влиянием множества генетических вариантов с небольшими эффектами (феномен носит название «полигенность»).

Ответы на вопросы «Как много генов?» и «Насколько малы эффекты?» требуют больших исследовательских усилий, так как чрезвычайно трудно обнаружить реплицируемые небольшие эффекты. Если бы нарушение в способности к обучению было обусловлено влиянием одного ге-

на, то было бы легко определить его место в хромосоме, а затем – его конкретный геномный адрес. Действительно, конкретные генетические мутации уже определены для тысяч моногенных заболеваний, как правило, тяжелых и очень редких, встречающихся у одного из 10 000, а не у 1 из 10 или 20, как в случаях большинства нарушений способностей в обучении. Симптоматика более 250 моногенных заболеваний включает в себя когнитивные трудности (Inlow, Restifo, 2004). Например, болезнь Хантингтона определяется мутацией только в одном гене, независимо от иных генетических или средовых эффектов. Вероятно, будут обнаружены многие другие моногенные заболевания с подобными «когнитивными симптомами» (Raymond, Tarpey, 2006). Тем не менее вместе эти моногенные заболевания, а также многочисленные хромосомные аномалии объясняют проблемы в когнитивном функционировании у менее 1% детей с трудностями в обучении (Plomin et al., 2012). Поскольку встречаемость трудностей в обучении достигает 5–10%, подавляющее большинство подобных трудностей не может быть объяснено известными моногенными заболеваниями или хромосомными нарушениями.

Теоретически возможно, что и другие, пока еще не установленные моногенные и хромосомные нарушения объясняют некоторые из наблюдаемых трудностей в обучении. Однако, как уже упоминалось ранее, большинство генетиков приходят к мнению, что распространенные нарушения – медицинские и поведенческие – вызваны множеством генетических факторов с малыми размерами эффектов. Эти генетические факторы называют локусами количественных признаков (Quantitative Trait Loci, QTLs). Если признак находится под влиянием нескольких генетических факторов, то они распределены количественно как кривая нормального распределения, независимо от критериев пороговых значений для нарушений (например, пороговое значение для нарушения способности к обучению) (Plomin et al., 2009). Таким образом, низкий уровень способностей может рассматриваться как нижний или верхний край континуума, а локусы количественных признаков носят скорее вероятностный характер, чем определяющий.

Идентификация генетических факторов, связанных с количественными признаками, осуществляется при помощи ДНК-маркеров, таких как, например, однонуклеотидный полиморфизм. Если один аллель (одна из форм ОНП) увеличивает уровень развития одного вида способностей, а другой уменьшает уровень развития данного признака, то частота двух аллелей может отличаться в группах людей с низкими и высокими показателями этой способности. Несмотря на то, что большинство ОНП имеет очень небольшой эффект, путем агрегирования десятков или сотен таких маркеров в совокупный показатель (полигенный индекс) в буду-

щем, вероятно, появится возможность прогнозировать степень генетического риска для определенных нарушений в обучении (например, дислексии) и подбирать наиболее подходящие программы по профилактике или коррекции.

Одной из последних разработок в области молекулярно-генетических методов является полногеномный анализ ассоциаций, который тестирует одновременно сотни тысяч ДНК-маркеров на взаимосвязь с различными признаками (Hirschhorn, Daly, 2005). Использование этого метода на больших выборках (тысячи участников) дает возможность определить множество генетических вариантов с небольшими эффектами. К 2010 г. с помощью полногеномного анализа ассоциаций было выявлено 779 значимых взаимосвязей между часто встречающимися генетическими вариантами (полиморфизмами) и 148 признаками (Hindorf et al., 2010), а за последние годы идентифицировано еще больше полиморфизмов (с непрерывно обновляемым каталогом можно ознакомиться: <http://www.genome.gov/gwastudies>). Поскольку многие из обнаруженных связей не воспроизводились в последующих исследованиях (McCarthy et al., 2008), любая выявленная связь требует репликации (воспроизведения) в независимых выборках. Противоречия в результатах исследований могут быть связаны как с наличием ложноположительных связей, так и с объективными факторами, маскирующими эти связи, такими как статистическая мощность, различия в выборках по возрасту, этническая принадлежность, а также использование различных методов измерения признаков (Manolio et al., 2009).

Полногеномный анализ ассоциаций стал возможным благодаря разработке ДНК-чипов, на которых в строго определенном порядке размещены ячейки, содержащие одноцепочечные полинуклеотиды одной определенной последовательности оснований. На одном ДНК-чипе может размещаться миллион различных отрезков нуклеотидной последовательности, что делает генотипирование относительно недорогим и быстрым процессом (Plomin, Schalkwyk, 2007). Данный метод необходим, поскольку существуют сотни и тысячи ДНК-маркеров, которые могут быть связаны с различными аспектами способностей к обучению и их нарушений. Современные технологии уже позволили создать специализированные ДНК-чипы, связанные с определенным признаком (например, с сердечно-сосудистой патологией), позволяющие относительно дешево и быстро прогенотипировать человека на все определенные ДНК-маркеры, связанные с конкретным фенотипом. Это открывает возможность создания специализированных ДНК-чипов, важных для образования (например, когнитивный чип, чип для диагностики дислексии и т.д.).



Установление последовательности всех трех миллиардов пар нуклеотидов постепенно становится дешевле, в настоящее время цена секвенирования генома составляет примерно 1 000 долларов США (Wetterstrand, 2015; [www.genome.gov/sequencingcosts](http://www.genome.gov/sequencingcosts)). В ближайшем будущем станет возможным секвенирование геномов всех людей. Эти технологические достижения могут привести к беспрецедентным возможностям для получения важных научных открытий и их применения на благо всех людей.

### *Генно-средовое со-действие*

Влияние генетических и средовых факторов на психическое развитие реализуется в сложных процессах их со-действия. Выделяют два основных вида генно-средового со-действия: генно-средовое взаимодействие и генно-средовая корреляция (ковариация).

Генно-средовое взаимодействие (GxE) – феномен, отражающий статистическое совместное действие генетических и средовых факторов. Суть этого явления в том, что различия между носителями различных генов могут и не проявиться без «присутствия» определенных средовых условий. Иными словами, только при наличии определенных социокультурных (образовательных, семейных и т.д.) условий генотипические различия у людей могут проявляться в реальной жизни. И наоборот, только при наличии определенных генетических вариантов конкретное средовое условие может оказывать влияние. Такой вариант генно-средового со-действия может частично объяснять большие различия в академических достижениях детей, обучающихся в одном классе (Тихомирова, Ковас, 2013; Ковас и др., 2011; Малых и др., 1998). В исследовании на выборке около 2 000 школьников рассматривался вопрос, зависят ли взаимосвязи между 10 полиморфизмами и математическими достижениями от особенностей семейных и образовательных условий (Docherty et al., 2011). Эти 10 ОНП были более тесно связаны с математическими достижениями в менее благоприятных семейных условиях (при высоком уровне хаотичности домашней среды и негативного родительского отношения) (Docherty et al., 2011).

Генно-средовая корреляция (rGE) – феномен, отражающий неравномерность распределения генотипов по разным средам. Генно-средовая корреляция отражает степени соответствия среды человека его генотипу (см. Глоссарий). Подобные процессы могут наблюдаться в образовании, например, в тех случаях, когда одаренные дети отбираются для обучения в специализированной образовательной среде, соответствующей профилю их одаренности (например, математические школы); в свою очередь, эта среда способствует дальнейшему развитию ученика. При этом ребенок

может сам выбирать или организовывать соответствующие средовые условия (Ковас и др., 2011). Известны три вида генно-средовой корреляции (Plomin et al., 1977):

– *пассивная корреляция (пассивная rGE)*: члены одной семьи имеют и общую наследственность, и общую среду; в частности, математически способные родители могут предоставить своим детям гены и среду, стимулирующую к занятиям математикой;

– *реактивная корреляция (реактивная rGE)*: поведение (частично обусловленное генетическими факторами) вызывает определенную реакцию среды; в частности, ученик, который агрессивно ведет себя по отношению к окружающим (частично под влиянием генетических факторов), вызывает специфическое отношение к себе учителей и одноклассников;

– *активная ковариация (активная rGE)*: человек активно ищет либо создает среду, которая в наибольшей степени отвечает его генетическим особенностям; например, математически одаренные дети могут активно участвовать в математических олимпиадах и включаться в реальные или виртуальные сообщества сверстников, интересующихся математикой.

Роль каждого из этих видов может быть доминирующей в определенном возрастном периоде. Например, показано, что на первых этапах развития ребенка преобладает первый тип корреляции (Малых, 2009). В следующих главах данной книги представлены более подробная информация и примеры различных типов генно-средового со-действия (см. гл. 2, 3).

Таким образом, психогенетические исследования уже привели к некоторым важным выводам о влиянии генетических и средовых факторов. Очевидно, что генетические эффекты, как и эффекты среды, не являются детерминирующими. Одни и те же гены могут иметь совершенно различные эффекты в зависимости от тех или иных средовых условий. Так, один и тот же признак (например, интеллект) может быть в большей степени подвержен влиянию генетических факторов в одной социокультурной среде, а в другой – быть в большей степени зависимым от средовых факторов (например, от доступа к качественному образованию). В свою очередь генетические эффекты могут опосредовать средовые эффекты (например, когда конкретная среда оказывает влияние на носителей определенного генотипа). Следовательно, сложные психологические признаки не могут быть объяснены каким-либо одним генетическим или средовым фактором.

Очевидно также, что генетические эффекты не являются статичными. Согласно исследованиям, одни и те же психологические черты могут быть под более сильным или более слабым генетическим влиянием на разных этапах развития, а некоторые генетические факторы становятся

активными только в определенном возрасте (Kovas et al., 2007). Так, индивидуальные различия в интеллекте в раннем детстве в значительной мере находятся под влиянием средовых, а в зрелом возрасте – под влиянием генетических факторов (Haworth et al., 2010; Kovas et al., 2013, Plomin, Deary, 2014).

***Интердисциплинарный подход: генетика, нейронаука и образование***

В настоящее время большинство нейрофизиологических исследований (см. прил. 2) в области образования в основном направлено на сравнение между группами людей, их цель заключается в выявлении нейрофизиологических механизмов конкретных психологических функций. Например, исследование нейронных основ математических способностей показало, что выполнение ряда математических заданий (например, операции с символически и несимволически выраженными количествами) связано с повышенной активацией во внутритеменной борозде и верхней лобной извилине (Stanescu-Cosson et al., 2000; Venkatraman et al., 2005; Dehaene et al., 2003; Piazza et al., 2007; Cantlon et al., 2006). Эти области коры головного мозга были также связаны с различиями между группами с высокими и низкими математическими способностями. Поэтому можно предположить, что низкий уровень способностей может быть результатом повреждений или дисфункций в указанных корковых зонах. Вместе с тем необходимо проявлять осторожность в интерпретации направления причинно-следственных связей в подобных исследованиях. Действительно, любая аномальная активация мозга в этих кортикальных областях может быть результатом, а не причиной низких математических способностей. К сожалению, неверные выводы из нейрофизиологических исследований могут быть неправильно использованы в образовательных программах. Так, например, в педагогической практике США образовательные методы, основанные на физиологических принципах работы мозга (brain-based learning), первоначально были приняты с большим энтузиазмом всеми участниками образовательного процесса – от обучающихся в школах и университетах до их родителей и педагогов (Alferink, Farmer-Dougan, 2010). Однако недавно Американская Национальная математическая консультативная группа предупредила, что попытки использовать выводы нейрофизиологических исследований для повышения успешности обучения студентов в области математики являются преждевременными. Учебные программы, которые, по словам разработчиков, основаны на последних достижениях нейронауки, требуют верификации (Krasa, Shunkwiler, 2009). Более того, необходимо изучить, как различные методы обучения и образовательные программы

по разным дисциплинам связаны с индивидуальными различиями в функционировании мозга.

Только недавно в нейрофизиологических исследованиях стали анализироваться нейронные основы наблюдаемых индивидуальных (а не групповых) различий в признаках, важных для образования (см. прил. 3 для сравнения индивидуальных и групповых различий). Более того, в нейронауке происходит сдвиг от изучения отдельных областей мозга к изучению мозга как единой функциональной системы. Примером такого подхода может служить метод сетевого анализа структурных и функциональных связей, целью которого является описание организации мозговых сетей – кластеризации, иерархии и взаимосвязанности различных участков коры головного мозга. Подобные методы требуют больших выборок участников, новейших технологий и опыта исследователей, что делает их очень дорогими. Тем не менее будущее нейронауки требует такого перехода от группового анализа конкретных областей коры головного мозга к выявлению индивидуальных нейронных профилей и процессов (Menon, 2011).

Сложность и многофакторность генетической и средовой этиологии индивидуальных различий в обучении предполагают такую же сложность и многофакторность на уровне нейронных процессов (Kovas, Plomin, 2006). Идентификация генетических полиморфизмов, участвующих в индивидуальных различиях в обучении, приведет к развитию образовательной нейрогеномики. Образовательная нейрогеномика в свою очередь позволит более точно прогнозировать индивидуальные особенности развития и подбирать оптимальные образовательные траектории (см. напр.: Gabrieli, 2009). Кроме того, использование генетических данных поможет решить проблему оценки направления причинно-следственных связей между мозговой активностью и поведением. Таким образом, интеграция образовательных, генетических и нейрофизиологических исследований приведет к оптимизации процесса образования.

Однако нейрогеномика будет полезной обществу только в случае, если участники образовательного процесса будут готовы к пониманию и принятию результатов подобных исследований. Для этого исследователям необходимо популяризировать данные нейрогеномики в сотрудничестве с педагогами, администраторами образования и журналистами.

## **1.2. Результаты психогенетических исследований в области образования**

Множество психогенетических исследований было проведено для анализа индивидуальных различий в признаках, важных для образования,

таких как способность к обучению, мотивация и академические достижения. В этих исследованиях способности к обучению измеряются с помощью специальных когнитивных тестов. Академические достижения в различных областях (например, чтение или математика) анализируются как на основе оценок учителей, так и с помощью тестов достижений (Kovas et al., 2007; Малых и др., 2012).

*Природа индивидуальных различий в обучении,  
мотивации и достижениях*

Значение генетических и средовых факторов, определяющих индивидуальные различия в школьной успеваемости, стало предметом анализа целого ряда психогенетических исследований. Например, в одном из таких исследований школьной успеваемости детей от 6 до 12 лет наследуемость и общая среда объясняли по 40% наблюдаемых различий (Thompson et al., 1991). Похожие оценки вклада генетических факторов и факторов общей среды в индивидуальные различия в школьных достижениях получены на выборках США (Loehlin, Nichols, 1976), Германии (Bartels et al., 2002) и Австралии (Wainwright et al., 2005).

Ряд психогенетических исследований посвящен анализу индивидуальных различий в способностях к обучению и школьной успеваемости по отдельным предметам. Так, для способности к чтению получены оценки наследуемости около 40%, а оценки влияния общей среды варьируют от 25 до 45% (Light, DeFries, Olson, 1998; Stromswold, 2001). Вклад генетических факторов в дисперсию индивидуальных различий по математике выше – около 70% – при невысоком вкладе факторов общей среды (Light et al., 1998).

В рамках исследований на базе близнецового регистра TEDS получены следующие оценки вклада генетических факторов и факторов общей среды в дисперсию школьных достижений: 64 и 15% – для оценки по родному языку, 68 и 10% – для оценки по математике (Kovas et al., 2007). В этой работе одновременно оценивались показатели общего интеллекта ( $g$ ) и школьной успеваемости (учительские оценки и результаты выполнения учебных тестов). Интересно, что в начальной школе вклад генетических факторов в индивидуальные различия в школьной успеваемости оказался более высоким, чем в уровне общего интеллекта (Kovas et al., 2007; Kovas et al., 2013).

Относительный вклад генетических и средовых факторов может различаться в популяциях с разными социодемографическими характеристиками, такими как возраст, и разной доступностью качественного образования. Так, образовательная среда с использованием унифицированных

программ может приводить к тому, что индивидуальные различия в школьной успеваемости в основном объясняются генетическими факторами. Данным обстоятельством могут объясняться более высокие оценки наследуемости способности к обучению в Великобритании, чем, например, в США. Система образования в Великобритании строго регламентирована, основывается на обязательных образовательных стандартах и поэтому является достаточно однородной. Американская система образования представляет собой одну из наиболее децентрализованных в мире, и высокая разнородность образовательной среды может быть причиной более высоких оценок влияния общесредовых факторов на индивидуальные различия в обучении (Kovas et al., 2007).

Образовательный процесс служит ярким примером влияния среды на психическое развитие. Учебные программы, педагогическое мастерство учителей, методы обучения, особенности классных коллективов, образовательно-культурные нормы учреждений – это примеры факторов среды, которые могут оказывать воздействие на способности в обучении в различных предметных областях. В последнее время в фокусе внимания психогенетики оказываются такие важнейшие аспекты образовательной практики, как влияние учителя и класса на индивидуальные различия в мотивации и академической успешности.

В частности, в ряде исследований изучается «эффект учителя»: является ли «эффект учителя» общим средовым фактором для всех детей в классе или же он проявляется у каждого ученика индивидуально. Под общим положительным эффектом учителя подразумевается, что у всех детей в классе показатели оказываются лучше, чем они были бы при обучении у другого педагога (Kovas et al., 2007; Вугне et al., 2010). Под индивидуальным эффектом понимается, что один и тот же учитель может как повышать, так и понижать результаты разных учеников в одном классе.

Так, эффект учителя был оценен на базе близнецового регистра TEDS с использованием классического близнецового метода при учете фактора учитель / класс. В Великобритании родители близнецов сами выбирают, будут ли их дети-близнецы учиться в одном или в разных классах и даже в школах. Анализ данных установил, что обучение у разных учителей (в разных классах) не приводит к увеличению различий между близнецами ни по одному из изучаемых показателей, таких как способности к чтению, математике, дисциплинам естественно-научного цикла, общие когнитивные способности и интерес к конкретным учебным дисциплинам (напр.: Kovas et al., 2007; Coventry et al., 2009).

Часто результаты психогенетических проектов в области образования неожиданны. Например, было показано, что самооценка математических достижений и наличие интереса к математике обусловлены генетическими

факторами и факторами индивидуальной среды, а не влиянием общей среды (Luo, Kovas, Haworth, Plomin, 2011). Более того, этот результат не является специфичным для математики. Проведенные на базе близнецового регистра TEDS исследования успешности в иных академических дисциплинах продемонстрировали, что индивидуальные различия в мотивации и самооценке способностей обусловлены генетическими факторами и факторами индивидуальной среды. Интересно, что связь мотивации и самооценки способностей с реальными достижениями объясняется в основном генетическими факторами (напр.: Greven et al., 2009).

В недавнем масштабном исследовании получены новые результаты о природе индивидуальных различий в академической мотивации (Kovas et al., 2015). Показатели удовольствия от процесса обучения и самооценки способностей в различных академических дисциплинах были измерены у 13 000 9–16-летних близнецов из 6 стран мира – Великобритании, Канады, Японии, Германии, США и России. Кроме того, на выборке Великобритании была также доступна информация об обучении близнецов в одном или разных классах. Полученные результаты констатировали поразительную согласованность в этиологии индивидуальных различий в удовольствии от учебы и самооценке способностей для разных школьных предметов, возрастных периодов и стран. В целом все анализируемые признаки были умеренно наследуемыми. Факторы индивидуальной, а не общей среды объясняли вариативность в удовольствии от процесса обучения и самооценке способностей в анализируемых дисциплинах. Иными словами, результаты показали, что сходство между родственниками по академической мотивации в основном объясняется генетическими факторами, а их различия – факторами индивидуальной среды.

Более того, в этой работе не обнаружено общего эффекта учителя или класса: различия по показателям удовольствия от процесса обучения и самооценки между близнецами, обучающимися у разных учителей, не превышали различий между близнецами, обучающимися у одного учителя (Kovas et al., 2015). Данные результаты подтверждают тот факт, что, вопреки распространенному мнению, удовольствие от процесса обучения и самооценка способностей обусловлены генетическими факторами не меньше, чем когнитивные способности. Также подчеркивается важность факторов индивидуальной (а не общей) среды в развитии академической мотивации (Там же).

Полученные результаты требуют серьезного осмысления. На первый (и ошибочный!) взгляд, кажется, что роль школы и учителя сводится к минимуму. Однако наблюдаемое отсутствие влияния факторов общей среды, возможно, связано с тем, что роль учителя, школы, класса должна рассматриваться как индивидуальная среда. Так, с одной стороны, роди-

тели, учителя, сверстники, братья и сестры могут относиться к детям в одной семье / классном коллективе по-разному (Harris, Morgan, 1991; Babad, 1993); с другой стороны, дети могут воспринимать своих родителей, учителей, одноклассников и школу по-разному (Zhou et al., 2012). Необходимы дальнейшие исследования, чтобы идентифицировать конкретные аспекты индивидуальной среды в формировании индивидуальных различий в академической мотивации.

Молекулярно-генетические исследования в области образования только начались, но уже определено несколько генетических вариантов, потенциально важных для психологических признаков, связанных с образовательными достижениями. Например, в недавно опубликованном исследовании определена связь между ОНП на хромосоме 3q29 и государственным экзаменом (GCSE) у 15-летних школьников Великобритании (Baron-Cohen et al., 2014). В другом исследовании на выборке близнецового регистра TEDS с использованием технологии ДНК-чипов выявлены 10 ОНП, связанных с математической успешностью в возрасте 10 лет (Docherty et al., 2010). Самый масштабный полногеномный анализ был недавно проведен для такого показателя, как количество лет обучения (Okbay, Beauchamp, Fontana et al., 2016). В исследовании использовали данные 329 тысяч человек и идентифицировали 74 полиморфизма, связанных с количеством лет обучения. В другом недавнем исследовании с участием выборки TEDS полиморфизмы, идентифицированные в предыдущем исследовании, были объединены в полигенные индексы (см. Глоссарий), кроме того, проанализированы ассоциации с целым рядом фенотипов. Полигенный индекс, основанный на полиморфизмах, связанных со временем обучения, объяснил до 9% вариативности академической успешности в этой независимой выборке. На настоящий момент это наибольший процент дисперсии сложного поведенческого признака, объясняемого полигенным индексом (Selzam et al., 2016).

### ***Этиология взаимосвязи между способностями к обучению различным дисциплинам в контексте развития***

Психогенетический метод дает возможность не только оценить относительный вклад генетических и средовых факторов в конкретные способности к обучению, но и понять природу взаимосвязей между способностями к обучению различным дисциплинам в контексте развития. Так, многомерный анализ (см. подробнее о методе в прил. 1) позволяет изучить, в какой степени генетические и средовые факторы, влияющие, например, на способности к чтению, влияют и на другие способности, например к языку. Генетические и средовые корреляции, получаемые



этим методом, отражают степень, в которой одни и те же генетические и средовые факторы влияют на два признака.

Исследования показали высокие генетические корреляции для признаков, связанных с образованием: 0,67–1,00 между чтением и способностями к обучению (Stromswold, 2001); 0,47–0,98 между чтением и математикой (Kovas et al., 2007); 0,59–0,98 между родным языком и математикой (Plomin, Kovas, 2005). В недавнем исследовании изучались генетические и средовые влияния на связи между результатами обязательных экзаменов по разным учебным предметам на выборке 16-летних британских школьников (Rimfeld et al., 2015). Результаты установили значительные генетические корреляции для всех предметов даже после учета уровня интеллекта (Там же).

Высокие генетические корреляции свидетельствуют о том, что во многом один и тот же набор универсальных генов влияет на широкий круг способностей и академических достижений («гипотеза универсальных генов»; см.: Plomin, Kovas, 2005; Kovas, Plomin, 2007). Кроме того, показатели успешности в обучении различным предметам коррелируют между собой сильнее, чем с общим интеллектом ( $g$ ). Так, в исследовании Kovas et al. (2007) обнаружено, что 1/3 генетических факторов, связанных с индивидуальными различиями в математике, также связана с индивидуальными различиями в чтении и интеллекте ( $g$ ), еще около 1/3 является общей для чтения и математики, но не для  $g$ , а оставшаяся 1/3 специфична для математики. «Универсальные» гены также во многом объясняют явление коморбидности – наличия у одного человека двух или более когнитивных / поведенческих расстройств (Butterworth, Kovas, 2013).

Как и генетические корреляции, корреляции, относимые к факторам общей среды, в среднем очень высоки: 0,74 – для показателей успешности в чтении и математике (Kovas et al., 2005) и 0,86 – для показателей успешности в освоении различных аспектов математики (Kovas et al., 2007). Другими словами, факторы общей среды тоже до определенной степени «универсальны» в том смысле, что одни и те же факторы влияют на широкий спектр когнитивных показателей и показателей успешности в обучении различным предметам. Такие результаты выглядят логичными, поскольку факторы общей среды, возможно, включающие в себя социоэкономический статус, особенности семейной среды, различные аспекты образовательной системы, скорее влияют на способности к обучению в целом, а не на отдельные показатели. Вместе с тем для более глубокого понимания этих факторов необходимы масштабные кросс-культурные исследования.

Факторы индивидуальной среды, оказывающие влияние на показатели в одной предметной области, в основном отличны от факторов инди-

видуальной среды, связанных с успешностью в другой области. Иными словами, именно факторы индивидуальной среды, возможно, приводят к дифференциации в уровне различных когнитивных показателей и успешности в обучении одного ребенка. Например, уровень школьных достижений ребенка может быть ниже уровня развития его когнитивных способностей или уровень его математических достижений может значительно превышать уровень его достижений по другим предметам.

Многомерный анализ также позволяет оценить, в какой степени генетические и средовые факторы объясняют наблюдаемую (фенотипическую) корреляцию между двумя признаками (см. прил. 1). Согласно исследованиям, генетические факторы объясняют большую часть ковариации между различными видами способностей к обучению; общая среда объясняет в среднем около 16% ковариации, а вклад индивидуальной среды еще меньше (Kovas et al., 2007). Эти результаты также подтверждают значение факторов индивидуальной среды в дифференциации способностей и академических достижений, что необходимо принимать во внимание при проведении исследований в области образования и организации процесса обучения.

Современные психогенетические методы дают возможность оценить, в какой степени различные средовые и генетические факторы действуют на разных этапах развития. Генетические и средовые влияния на способности к обучению и академическую успешность могут меняться на протяжении жизни по ряду причин. Во-первых, меняется содержательно сам предмет (например, математика для учащихся 7 лет значительно отличается от математики для 16-летних учеников). Во-вторых, различные когнитивные и социальные процессы могут быть вовлечены в способности к обучению в разных возрастных периодах (например, смена интересов и социальных влияний в подростковом возрасте). Эти различные когнитивные и социальные процессы могут быть связаны с действием различных групп генов и средовых факторов. При этом относительный вклад генов и среды может оставаться тем же самым или изменяться. Для точной оценки генетических и средовых влияний в процессе развития необходимы масштабные генетически информативные лонгитюдные исследовательские проекты.

### ***Феноменология и механизмы генетических влияний***

Одним из примеров динамичных процессов генетических и средовых влияний служит постепенное увеличение генетического вклада в индивидуальные различия в интеллекте – с 20% в период младенчества до 40% в детском возрасте и 60% (и более) у взрослых (Haworth et al., 2010).

Полученный результат стабильно воспроизводится во многих работах. Более того, исследование монозиготных близнецов, воспитывавшихся раздельно, показало, что наследуемость интеллекта может достигать 80% в зрелом возрасте (Plomin, 2003). На основе этих данных построена *теория амплификации*, т.е. усиления действия генотипа в онтогенезе (напр.: Plomin et al., 2012; Plomin, 2003). Такая динамика показателя наследуемости на протяжении жизни особенно интересна потому, что противоречит часто ожидаемому возрастанию роли средовых влияний. Причины роста показателя наследуемости неизвестны, но, вероятнее всего, одной из них представляется генно-средовая корреляция. Суть этого явления состоит в том, что на протяжении всей жизни человек активно участвует в формировании своей среды, выбирая и изменяя ее элементы в соответствии со своими генетически обусловленными индивидуальными особенностями (Plomin, 2003).

На базе близнецового регистра TEDS исследователи получили доказательства того, что стабильность когнитивных способностей на протяжении жизни в основном опосредована генетически, тогда как индивидуальная среда вносит основной вклад в изменения от возраста к возрасту (Kovas et al., 2007). В частности, получены генетические корреляции порядка 0,60–0,72 для показателей интеллекта и способностей к обучению у школьников в разных возрастах. Высокая генетическая корреляция означает, что во многом те же генетические факторы, которые влияли на способности в обучении в одном возрасте, продолжают влиять на показатели способностей в другом. При этом лонгитюдные корреляции для факторов индивидуальной среды оказываются более слабыми (0,03–0,26). Иными словами, динамика показателей способностей может быть связана с факторами индивидуальной среды, которые не только делают двух детей из одной семьи отличающимися друг от друга; они также делают детей одного возраста отличающимися от них самих в другом возрасте (Там же).

Генетические связи между отдельными когнитивными показателями, успешностью в различных академических областях, а также между отдельными признаками в разных возрастах могут объясняться *плейотропией*, суть которой заключается в том, что один и тот же ген оказывает влияние на разные признаки (Kovas, Plomin, 2006; Lighthart, Boomsma, 2012). Например, одни и те же гены могут вносить вклад в развитие способности воспринимать количество объектов без счета – чувство числа – и способность к точным вычислениям, возможно, за счет влияний на одни и те же мозговые процессы. Объяснение генетических связей механизмом *плейотропии* предполагает, что улучшение уровня развития одного когнитивного показателя или навыка (например, сравнение несимволически выраженных множеств) не обязательно приведет к улучшению взаимосвя-

занного признака (например, успешности в математике). Напротив, средовое воздействие, направленное на улучшение одного из признаков, может привести к снижению корреляционных взаимосвязей между этими признаками.

Еще одним возможным объяснением генетических связей является механизм каузальности, при котором один признак непосредственно влияет на другой на уровне когнитивных или иных процессов (Lighthart, Boomsma, 2012). Таким образом, генетические факторы, влияющие на первый признак, влияют и на второй. Например, определенный набор генетических факторов вносит вклад в вариативность в чувство числа. В свою очередь уровень развития чувства числа влияет на развитие точности математических вычислений и других математических навыков. Следовательно, генетические факторы, влияющие на чувство числа, косвенно влияют на уровень развития математических способностей в целом.

К настоящему моменту накоплены знания, объясняющие взаимосвязи между способностями на поведенческом, когнитивном, нейрофизиологическом и генно-средовом уровнях, однако пока невозможно разделить действие плейотропных, каузальных и других механизмов, лежащих в основе таких связей. При недостаточном понимании подобных механизмов множество предположений о развитии требует научно обоснованных доказательств. Так, различные базовые навыки часто рассматриваются как основа для последующего успешного приобретения более сложных умений и знаний. На основании этого предположения разрабатываются учебные программы, цель которых – повышение уровня раннего когнитивного развития и базовых навыков, что, в свою очередь, должно привести к улучшению академических достижений. Например, в некоторых образовательных системах подчеркивается важность «школьной готовности». Для математики готовность к школе включает в себя сформированность определенного уровня развития таких базовых когнитивных процессов и навыков, как чувство числа, рабочая память, вербальный интеллект, знание цифр и счет (Mazzocco et al., 2011; Krasa, Shunkwiler, 2009). Тем не менее требуются дополнительные исследования, чтобы с уверенностью сказать, какие базовые когнитивные процессы лежат в основе дальнейшего развития способностей.

Молекулярно-генетические исследования вносят вклад в понимание этой проблемы путем выявления специфических генетических маркеров, которые участвуют во взаимосвязях между различными признаками, связанными с успешностью в обучении. В настоящее время опубликовано всего лишь несколько подобных работ. Так, идентификация десяти полиморфизмов, связанных с успешностью в математике в 10-летнем возрасте (описана ранее: Docherty et al., 2009), привела к дальнейшему мно-

гомерному анализу лонгитюдных данных по проверке гипотезы универсальных генов (описана выше: Plomin, Kovas, 2005). В частности, на выборке 5 000 детей идентифицированные полиморфизмы были проанализированы на ассоциации с другими математическими фенотипами в разных возрастах. Результаты показали: полиморфизмы, связанные с общим баллом по математике в 10-летнем возрасте, были также связаны с разными аспектами математических достижений, что подтверждает гипотезу «универсальных» генов. Было также установлено, что полиморфизмы, связанные с общим баллом по математике в 10-летнем возрасте, значимо (хотя и слабее) связаны с успешностью в математике в возрасте 7, 9 и 12 лет. Этот факт подтверждает, что одни и те же генетические факторы вносят вклад в математическую успешность на протяжении всего развития, однако некоторые новые генетические эффекты могут «присутствовать» на каждом возрастном этапе. Кроме того, обнаружено, что тот же самый набор полиморфизмов был значимо (и с той же величиной эффекта) связан с успешностью в чтении и общими когнитивными способностями в возрасте 10 лет, что также подтверждает гипотезу «универсальных» генов (Docherty et al., 2010).

После того как будут определены универсальные и специализированные гены, связанные с важными для обучения признаками, начнутся исследования в области поведенческой геномики с целью понимания фактических причинных механизмов, через которые каждый ген влияет на поведение: от экспрессии под влиянием среды через специфику нейрофизиологических процессов к особенностям функционирования на уровне поведения. Понимание этих механизмов сделает возможным проведение профилактических и коррекционных мероприятий при нарушениях когнитивного развития. Кроме того, станет возможным точное определение генетических и средовых факторов риска, что позволит разработать эффективные меры по раннему выявлению поведенческих проблем. Это особенно важно, потому что к тому времени, когда сильные и слабые стороны в когнитивном развитии ребенка становятся очевидными, развитие, возможно, уже движется по аномальной траектории.

## **Заключение**

Генетически информативные исследования в области образования являются мощным инструментом в понимании того, каким образом повысить уровень академической успешности всех обучающихся. Психогенетические исследования показывают, что индивидуальные различия в психологических признаках, важных для обучения, формируются через сложные процессы генно-средового со-действия. Результаты исследова-

ний, представленные в настоящей главе, демонстрируют, что генетические различия взаимодействуют с факторами окружающей среды; это создает ситуации, когда одни и те же образовательные условия приводят к совершенно разным образовательным достижениям учеников. В геномных исследованиях началась идентификация специфических генов и средовых условий, которые вносят вклад в формирование конкретных образовательных процессов (Baron-Cohen et al., 2014; Docherty et al., 2010; Meaburn et al., 2008). Также начались исследования этиологии связей между способностями обучения в различных академических дисциплинах и причинно-следственных механизмов, лежащих в основе этих связей.

В будущем станет возможным анализировать последовательность ДНК конкретного человека на наличие потенциальных факторов риска в релевантных образованию признаках. Эта информация может быть использована для того, чтобы подобрать лучшие методы, компенсационные стратегии и подходы к обучению для каждого человека, как это уже начинает происходить в персонализированной медицине (Collins, 2010). Следовательно, целью образовательного учреждения будет являться разработка индивидуальных учебных планов, использующих сильные и учитывающих слабые стороны конкретного ученика. Важным становится тесное сотрудничество ученых, специалистов-практиков, социальных и иных работников.

При проведении психогенетических и молекулярно-генетических исследований часто поднимаются этические вопросы, связанные с социальным неравенством. Вместе с тем знания сами по себе не подразумевают принятия каких-либо социальных и политических решений. Более того, и справедливые, и несправедливые решения могут приниматься и на основе научных знаний, и без их учета. Научный поиск роли генетических факторов в способностях к обучению не означает, что все образовательные ресурсы, в том числе информационные и финансовые, должны быть направлены в сторону обучения и воспитания способных, «ярких» детей. В контексте общечеловеческих ценностей генетические знания могут быть использованы с целью оптимизации процесса обучения различным академическим дисциплинам всех детей: и успешных, и имеющих трудности в обучении вне зависимости от их социодемографических характеристик. Генетически информативные исследования позволяют адекватно объяснить причины индивидуальных различий и выявить факторы влияния, избегая одномерных псевдонаучных высказываний о том, что в неуспеваемости ученика «виноваты» исключительно факторы образовательной или семейной среды. Эти исследования способны раскрыть сложные причинно-следственные механизмы формирования индивидуальных различий в академической успешности, позволяющие прогнозировать и предотвращать возможные проблемы в обучении. Геномные ис-

следования, учитывающие запросы специалистов-практиков, помогут избежать неверных предположений о детском развитии и позволят разработать оптимальные государственные стратегии повышения академической успешности всех детей.

## Литература

- Alferink L.A., Farmer-Dougan V.* Brain-(not) based education: Dangers of misunderstanding and misapplication of neuroscience research // *Exceptionality: A Special Education Journal*. 2010. Vol. 18 (1). P. 42–52.
- Badad E.* Teachers' differential behavior // *Educational Psychology Review*. 1993. Vol. 5 (4). P. 347–376.
- Baron-Cohen et al.* A genome wide association study of mathematical ability reveals an association at chromosome 3q29, a locus associated with autism and learning difficulties: a preliminary study // *PloS ONE*. 2014. Vol. 5. P. e96374.
- Bartels M., Rietveld M.J., van Baal G.C., Boomsma D.I.* Heritability of educational achievement in 12-year-olds and the overlap with cognitive ability // *Twin Research*. 2002. Vol. 5. P. 544–553.
- Boivin M., Brendgen M., Dionne G., Dubois L., Pérusse D., Robaey Ph., Tremblay R.E., Vitaro F.* The Quebec Newborn Twin Study into adolescence: 15 Years later // *Twin Research and Human Genetics*. 2013. Vol. 16, special is. 01. P. 64–69.
- Butterworth B., Kovas Y.* Understanding neurocognitive developmental disorders can improve education for all // *Science*. 2013. Vol. 340. P. 300–305.
- Byrne B., Coventry W.L., Olson R.K., Wadsworth S.J., Samuelsson S., Petrill S.A., Willcutt E.G., Corley R.* «Teacher Effects» in Early Literacy Development: Evidence from a Study of Twins // *Journal of Educational Psychology*. 2010. Vol. 102 (1). P. 32–42.
- Cantlon J.F., Brannon E.M., Carter E.J., Pelphrey K.A.* Functional Imaging of Numerical Processing in Adults and 4-y-Old Children // *PLOS biology*. 2006. Vol. 4 (5). P. e125. DOI: 10.1371/journal.pbio.0040125
- Collins F.* Has the revolution arrived? // *Nature*. 2010. Vol. 464 (7289). P. 674–675.
- Coventry W.L., Byrne B., Coleman M., Olson R.K., Corley R., Willcutt E.G.* Does classroom separation affect twins' reading ability in the early years of school? // *Twin Research and Human Genetics*. 2009. Vol. 12 (5). P. 455–461.
- Davies G., Tenesa A., Payton A., Yang J., Harris S.E., Liewald D., Ke X., Le Hellard S., Christoforou A., Luciano M., McGhee K., Lopez L., Gow A.J., Corley J., Redmond P., Fox H.C., Haggarty P., Whalley L.J., McNeill G., Goddard M.E., Espeseth T., Lundervold A.J., Reinvang I., Pickles A., Steen V.M., Ollier W., Porteous D.J., Horan M., Starr J.M., Pendleton N., Visscher P.M., Deary I.J.* Genome-wide association studies establish that human intelligence is highly heritable and polygenic // *Molecular Psychiatry*. 2011. Vol. 16. P. 996–1005.
- Dehaene S., Piazza M., Pinel P., Cohen L.* Three parietal circuits for number processing // *Cognitive Neuropsychology*. 2003. Vol. 20 (3–6). P. 487–506.
- Docherty S.J., Davis O.S., Kovas Y., Maeburn E.L., Dale P.S., Petrill S.A., Schalkwyk L.C., Plomin R.* A genome-wide association study identifies multiple loci associated with mathematics ability and disability // *Genes Brain Behavior*. 2009. Vol. 9 (2). P. 234–247.
- Docherty S.J., Kovas Y., Plomin R.* Gene-environment interaction in the etiology of mathematical ability using SNP sets // *Behavior Genetics*. 2011. Vol. 41 (1). P. 141–154.

- Docherty S.J., Kovas Y., Petrill S.A., Plomin R.* Generalist genes analysis of DNA markers associated with mathematical ability and disability reveals shared influence across ages and abilities // *BMC GENETICS*. 2010. Vol. 11, [61]. DOI: 10.1186/1471-2156-11-61.
- Gabrieli J.D.E.* Dyslexia: A new synergy between education and cognitive neuroscience // *Science*. 2009. Vol. 325 (5938). P. 280–283.
- Greven C.U., Harlaar N., Kovas Y., Chatorro-Premuzic T., Plomin R.* More than just IQ: school achievement is predicted by self-perceived abilities-but for genetic rather than environmental reasons // *Psychological Science*. 2009. Vol. 20. P. 753–762.
- Hahn E., Gottschling J., Spinath F.M.* Current Twin Studies in Germany: Report on CoSMoS, SOEP, and ChronoS // *Twin Research and Human Genetics*. 2013. Vol. 16, special is. 01. P. 173–178.
- Harris K.M., Morgan S.Ph.* Fathers, Sons, and Daughters: Differential Paternal Involvement in Parenting // *Journal of Marriage and Family*. 1991. Vol. 53 (3). P. 531–544.
- Haworth C.M.A., Wright M.J., Luciano M., Martin N.G., de Geus E.J.C, van Beijsterveldt C.E.M., Bartels M., Posthuma D., Boomsma D.I., Davis O.S.P., Kovas Y., Corley R.P., DeFries J.C., Hewitt J.K., Olson R.K., Rhea S.-A., Wadsworth S.J., Iacono W.G., McGue M., Thompson L.A., Hart S.A., Petrill S.A., Lubinski D., Plomin R.* The heritability of general cognitive ability increases linearly from childhood to young adulthood // *Molecular Psychiatry*. 2010. Vol. 15. P. 1112–1120.
- Haworth C.M.A., Davis O.S.P., Plomin R.* Twins Early Development Study (TEDS): A genetically sensitive investigation of cognitive and behavioral development from childhood to young adulthood // *Twin Research and Human Genetics*. 2013. Vol. 16, special is. 01. P. 117–125.
- Hindorff L.A., Junkins H.A., Hall P.N., Mehta J.P., Manolio T.A.* Catalog of Published Genome-Wide Association Studies. URL: [www.genome.gov/gwastudies](http://www.genome.gov/gwastudies) (accessed: September, 2010).
- Hirschhorn J.N., Daly M.J.* Genome-wide association studies for common diseases and complex traits // *Nature Reviews Genetics*. 2005. Vol. 6. P. 95–108.
- Hur Y.-M., Jeong H.-U., Chung K.W., Shin J.S., Song T.-B.* The South Korean Twin Registry: An Update // *Twin Research and Human Genetics*. 2013. Vol. 16, special is. 01. P. 237–240.
- Inlow J.K., Restifo L.L.* Molecular and Comparative Genetics of Mental Retardation // *Genetics*. 2004. Vol. 166 (2). P. 835–881.
- Kovas Y., Haworth C.M.A., Dale P.S., Plomin R.* The genetic and environmental origins of learning abilities and disabilities in the early school years. London : SRCD, 2007.
- Kovas Y., Plomin R.* Generalist genes: implications for the cognitive sciences // *Trends in Cognitive Sciences*. 2006. Vol. 10 (5). P. 198–203.
- Kovas Y., Plomin R.* Learning abilities and disabilities: Generalist genes, specialist environments // *Current Directions in Psychological Science*. 2007. Vol. 16. P. 284–288.
- Kovas Y., Galajinsky E.V., Boivin M., Harold G.T., Jones A., Lemelin J.-P., Luo Y., Petrill S.A., Plomin R., Tikhomirova T., Zhou X., Malykh S.* The Russian School Twin Registry (RSTR): Project PROGRESS // *Twin Research and Human Genetics*. 2013. Vol. 16, special is. 01. P. 126–133.
- Kovas Y., Plomin R.* Genetics and genomics: good, bad and ugly // *Neuroscience in education. The good, the bad and the ugly* / ed. by Della Sala S., Anderson M. Oxford : Oxford University Press, 2012.
- Kovas Y., Garon-Carrier G., Boivin M., Petrill S.A., Plomin R., Malykh S.B., Spinath F., Murayama K., Ando J., Bogdanova O.Y., Brendgen M., Dionne G., Forget-Dubois N., Galajinsky E.V., Gottschling J., Guay F., Lemelin J.-P., Logan J.A.R., Yamagata S., Shikishima C., Spinath B., Thompson L.A., Tikhomirova T.N., Tosto M.G., Tremblay R.,*



- Vitaro F. Why children differ in motivation to learn: Insights from over 13,000 twins from 6 countries // *Personality and Individual Differences*. 2015. Vol. 80. P. 51–63.
- Kovas Y., Harlaar N., Petrill S.A., Plomin R. ‘Generalist genes’ and mathematics in 7-year-old twins // *Intelligence*. 2005. Vol. 5. P. 473–489.
- Kovas Y., Voronin I., Kaydalov A., Malykh S.B., Dale P.S., Plomin R. Literacy and Numeracy Are More Heritable Than Intelligence in Primary School // *Psychological Science*. 2013. Vol. 24 (10). P. 2048–2056.
- Ковас Ю.В., Тухомирова Т.Н., Мальных С.Б. Проблема стабильности и изменчивости общих способностей в психогенетике // *Вопросы психологии*. 2011. № 6. С. 44–54.
- Krasa N., Shunkwiler S. *Number Sense and Number Nonsense: Understanding the Challenges of Learning Math*. Baltimore : Paul H. Brookes Publishing Company, 2009.
- Light J.G., DeFries J.C., Olson R.K. Multivariate behavioral genetic analysis of achievement and cognitive measures in reading-disabled and control twin pairs // *Human Biology*. 1998. Vol. 70. P. 215–237.
- Lighthart L., Boomsma D.I. Causes of Comorbidity: Pleiotropy or Causality? Shared Genetic and Environmental Influences on Migraine and Neuroticism // *Twin Research and Human Genetics*. 2012. Vol. 15 (2). P. 158–165.
- Loehlin J.C., Nichols J. *Heredity, environment and personality: A study of 850 sets of twins*. Austin, TX : University of Texas Press, 1976.
- Luo Y.L.L., Kovas Y., Haworth C.M.A., Plomin R. The etiology of mathematical self-evaluation and mathematics achievement: Understanding the relationship using a cross-lagged twin study from ages 9 to 12 // *Learning and Individual Differences*. 2011. Vol. 6. P. 710–718.
- Мальных С.Б. Проблема развития интеллекта в психогенетике // *Когнитивные исследования: проблема развития* : сб. науч. тр. / под ред. Д.В. Ушакова. М. : Ин-т психологии РАН, 2009. Вып. 3. С. 287–302.
- Мальных С.Б., Егорова М.С., Мешкова Т.А. *Основы психогенетики*. М. : Эпидавр, 1998.
- Мальных С.Б., Тухомирова Т.Н., Ковас Ю.В. Индивидуальные различия в способностях к обучению: возможности и перспективы психогенетических исследований // *Вопросы образования*. 2012. № 4. С. 186–199.
- Manolio T.A. et al. Finding the missing heritability of complex diseases // *Nature*. 2009. Vol. 461. P. 747–753.
- Mazzocco M.M.M., Feigenson L., Halberda J. Preschoolers' Precision of the Approximate Number System Predicts Later School Mathematics Performance // *PLoS ONE*. 2011. V. 6 (9). P. e23749. DOI: 10.1371/journal.pone.0023749.
- McCarthy M.I., Abecasis G.R., Cardon L.R., Goldstein D.B., Little J., Ioannidis J.P., Hirschhorn J.N. Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges // *Nature Reviews Genetics*. 2008. Vol. 9 (5). P. 356–369.
- Meaburn E.L., Harlaar N., Craig I.W., Schalkwyk L.C., Plomin R. Quantitative trait locus association scan of early reading disability and ability using pooled DNA and 100K SNP microarrays in a sample of 5760 children // *Molecular Psychiatry*. 2008. Vol. 13. P. 729–740.
- Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model // *Trends in cognitive sciences*. 2011. Vol. 15 (10). P. 483–506.
- Meta-Analysis of twin correlations and heritability*. URL: <http://match.ctglab.nl/#/home>
- Neale M.C., Maes H.H.M. *Methodology for genetic studies of twins and families*. Dordrecht, NL : Kluwer Academic Publishers, 2003.
- Neale M.C. *Mx: Statistical Modeling (Version 1.1)*. 4<sup>th</sup> ed. Richmond, VA : Department of Psychiatry, University of Virginia, 1997.

- Okbay A., Beauchamp J.P., Fontana M.A., Lee J.J., Pers T.H., Rietveld C.A. et al.* Genome-wide association study identifies 74 loci associated with educational attainment // *Nature*. 2016. Vol. 533. P. 539–542.
- Piazza M., Pinel P., Le Bihan D., Dehaene S.A.* Magnitude Code Common to Numerosities and Number Symbols in Human Intraparietal Cortex // *Neuron*. 2007. Vol. 53 (2). P. 293–305.
- Pinker S.* *The Blank Slate: The Modern Denial of Human Nature*. New York: Viking, 2002.
- Plomin R., Daniels D.* Children in the same family are very different from each other, but why? // *Behavioral and Brain Sciences*. 1987. Vol. 10. P. 44–54.
- Plomin R., Kovas Y.* Generalist genes and learning disabilities // *Psychological Bulletin*. 2005. Vol. 131. P. 592–617.
- Plomin R., Schalkwyk L.S.* Microarrays // *Developmental Science*. 2007. Vol. 10 (1). P. 19–23.
- Plomin R.* Genetics, genes, genomics and g // *Molecular Psychiatry*. 2003. Vol. 8. P. 1–5.
- Plomin R., Asbury K., Dunn J.F.* Why are children in the same family so different? Non-shared environment a decade later // *Canadian Journal of Psychiatry*. 2001. Vol. 46. P. 225–233.
- Plomin R., DeFries J.C., Loehlin J.C.* Genotype-environment interaction and correlation in the analysis of human behavior // *Psychological Bulletin*. 1977. Vol. 84. P. 309–322.
- Plomin R., DeFries J.C., Knopik V.S., Neiderhiser J.M.* *Behavioral genetics*. 6<sup>th</sup> edition. New York: Worth, 2012.
- Plomin R., Haworth C.M.A., Davis O.S.P.* Common disorders are quantitative traits // *Nature Reviews Genetics*. 2009. Vol. 10. P. 872–878.
- Plomin R., Deary I.J.* Genetics and intelligence differences: five special findings // *Molecular psychiatry*. 2015. Vol. 20 (1). P. 98–108. DOI: 10.1038/mp.2014.105; Epub 2014 Sep 16.
- Polderman T.J.C., Benyamin B., de Leeuw C.A., Sullivan P.F., van Bochoven A., Visscher P.M., Posthuma D.* Meta-Analysis of the Heritability of Human Traits based on Fifty Years of Twin Studies // *Nature Genetics*. DOI: 10.1038/ng.3285, published online May 18, 2015.
- Raymond F.L., Tarpey P.* The genetics of mental retardation // *Human Molecular Genetics*. 2006. Vol. 15 (2). P. 110–116.
- Rhea S.-A., Gross A.A., Haberstick B.C., Corley R.P.* Colorado Twin Registry: An Update // *Twin Research and Human Genetics*. 2013. Vol. 16, special is. 01. P. 351–357.
- Rykhlevskaia E.I., Uddin L.Q., Kondos L., Menon V.* Structural Brain Connectivity Deficits in Young Children with Math Disability // *NeuroImage*. 2009. Vol. 47, suppl. 1. P. S39–S41.
- Selzam S., Krapohl E., von Stumm S., O'Reilly P.F., Rimfeld K., Kovas Y., Dale P.S., Lee J.J., Plomin R.* Predicting educational achievement from DNAMolecular // *Psychiatry*. 2016. 00. P. 1–6.
- Skytthe A., Christiansen L., Kyvik K.O., Bødker F.L., Hvidberg L., Petersen I., Nielsen M.M.F., Bingley P., Hjelmberg J., Tan Q., Holm N.V., Vaupel J.W., McGue M., Christensen K.* The Danish Twin Registry: Linking Surveys, National Registers, and Biological Information // *Twin Research and Human Genetics*. 2013. Vol. 16, special is. 01. P. 104–111.
- Stanescu-Cosson R., Pinel P., van de Moortele P.-F., Le Bihan D., Cohen L., Dehaene S.* Understanding dissociations in dyscalculia. A brain imaging study of the impact of number size on the cerebral networks for exact and approximate calculation // *Brain*. 2000. Vol. 123 (11). P. 2240–2255.

- Stromswold K.* The heritability of language: A review and metaanalysis of twin, adoption and linkage studies // *Language*. 2001. Vol. 77. P. 647–723.
- The National Human Genome Research Institute.* URL: <http://www.genome.gov/gwastudies/>
- Thompson L.A., Detterman D.K., Plomin R.* Associations between cognitive abilities and scholastic achievement: Genetic overlap but environmental differences // *Psychological Science*. 1991. Vol. 2. P. 158–165.
- Тихомирова Т.Н., Ковас Ю.В.* Взаимосвязь аспектов социальной среды с показателями интеллекта и креативности детей старшего дошкольного возраста // *Психологический журнал*. 2013. Т. 34, № 1. С. 63–73.
- Tommerdahl J.* A model for bridging the gap between neuroscience and education // *Oxford Review of Education*. 2010. Vol. 36 (1). P. 97–109.
- van Beijsterveldt C.E.M., Groen-Blokhuis M., Hottenga J.J., Franić S., Hudziak J.J., Lamb D., Huppertz C., de Zeeuw E., Nivard M., Schutte N., Swagerman S., Glasner T., van Fulpen M., Brouwer C., Stroet T., Nowotny D., Ehli E.A., Davies G.E., Scheet P., Orlebeke J.F., Kan K.-J., Smit D., Dolan C.V., Middeldorp C.M., de Geus E.J.C., Bartels M., Boomsma D.I.* The Young Netherlands Twin Register (YNTR): Longitudinal Twin and Family Studies in Over 70,000 Children // *Twin Research and Human Genetics*. 2013. Vol. 16, special is. 01. P. 252–267.
- Venkatraman V., Ansari D., Chee M.V.L.* Neural correlates of symbolic and non-symbolic arithmetic // *Neuropsychologia*. 2005. Vol. 43 (5). P. 744–753.
- Wainwright M.A., Wright M.J., Luciano M., Geffen G.M., Martin N.G.* Multivariate genetic analysis of academic skills of the Queensland core skills test and IQ highlight the importance of genetic g // *Twin Research and Human Genetics*. 2005. Vol. 8. P. 602–608.
- Wetterstrand K.A.* DNA Sequencing Costs: Data from the NHGRI Genome Sequencing Program (GSP). 2015. URL: [www.genome.gov/sequencingcosts](http://www.genome.gov/sequencingcosts) (accessed: 09.11.2016).
- Zhou N., Lam S.-F., Chan K.C.* The Chinese classroom paradox: A cross-cultural comparison of teacher controlling behaviors // *Journal of Educational Psychology*. 2012. Vol. 104 (4). P. 1162–1174.

## Глава 2. ГЕННО-СРЕДОВОЕ СО-ДЕЙСТВИЕ И ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

---

*Ф.И. Барский, Д.А. Гайсина*

### Введение

Время противопоставления «двух факторов» в поведении человека – генов и среды – прошло. Основываясь на результатах многочисленных психогенетических исследований, можно утверждать, что психологические особенности личности формируются при совокупном влиянии факторов среды и генома человека.

Генетические факторы, безусловно, играют важную роль в развитии любых поведенческих признаков, однако в подавляющем большинстве случаев наличие определенного генотипа не играет жестко детерминирующую роль, а служит фактором предрасположенности. Кроме того, каждый генетический фактор, как правило, вовлечен во множественные нейрональные пути в различных отделах головного мозга, приводя к формированию широкого спектра поведенческих реакций (см. гл. 1). К тому же роль генетических факторов в выраженности того или иного сложного признака будет в большинстве случаев зависеть от целого ряда внешних и внутренних факторов.

Данная глава посвящена анализу роли средовых факторов и их комплексному взаимодействию с генетическими факторами. Анализируются ключевые термины, связанные с определением среды и средовой изменчивости в психогенетике; представлен обзор исследований роли средовых факторов в развитии поведенческих признаков с помощью методов психогенетики. Приведены примеры исследований, демонстрирующих, что широкий спектр средовых факторов играет важную роль в формировании различных поведенческих признаков. Обсуждается также перспективность психогенетических исследований для определения причинных механизмов в развитии форм психопатологии. В заключении рассматриваются два основных типа сложных взаимодействий между средовыми и генетическими факторами – генно-средовые корреляции (ГС-корреляции,  $rGE$ ) и генно-средовые взаимодействия (ГС-взаимодействия,  $G \times E$ ).

## 2.1. Среда в психогенетических исследованиях

Среда в психогенетике понимается как совокупность всех негенетических условий, необходимых (вместе с генотипом) для проявления того или иного фенотипа и участвующих в формировании индивидуальных различий в популяции по данному фенотипу. Такое понимание среды значительно шире, чем рассмотрение набора факторов, традиционно называемых в психологии средовыми: в него включаются такие условия, как семейные или другие социальные отношения, физиологические условия пренатального периода, особенности питания, перенесенные организмом болезни и др. (Plomin, Caspi, 1990).

В количественной психогенетике традиционно выделяют два вида средовых факторов: общие и индивидуальные. Наиболее простым способом средовые влияния в психогенетике можно оценить путем вычитания суммарного вклада генетической изменчивости из общей фенотипической изменчивости (приравниваемой к единице). В результате средовая изменчивость выступает в виде разности общей фенотипической и генетической изменчивости. Поскольку относительный вклад генетических и средовых факторов в индивидуальные различия в количественной генетике оценивается на основе сравнения пар родственников между собой, любые средовые влияния могут приводить либо к увеличению внутрипарного сходства родственников в одной семье (общая среда), либо к его уменьшению (индивидуальная среда) (подробнее см.: Мазер, 1985). Как и коэффициент наследуемости, эти два компонента среды оценивают количественно без обращения к реальным средовым условиям (см. процедуру оценки компонентов изменчивости в Глоссарии); в современных публикациях результатов близнецовых исследований приводят статистические оценки вкладов индивидуальной (неразделенной, несистематической) и общей (разделенной, систематической) среды в общую фенотипическую изменчивость признака.

Общая среда (*shared environment*) – это результат воздействия любых негенетических влияний, которые увеличивают сходство между родственниками в одной семье. Показатель общей среды в близнецовых исследованиях определяют путем вычитания показателя наследуемости из корреляции между монозиготными близнецами (общая фенотипическая изменчивость). Индивидуальная среда (*non-shared environment*) – это результат воздействия любых негенетических влияний, которые увеличивают различия между родственниками в одной семье. В этот показатель также входит ошибка измерения. Одним из простейших способов оценки индивидуальной среды является вычитание корреляции между монозиготными близнецами из единицы – общей фенотипической изменчивости (Neale, Cardon, 1992).

Следует подчеркнуть, что в психогенетике понятия общей и индивидуальной среды относят не к средовым факторам как таковым, а к оценкам результатов их предполагаемых воздействий на индивидуальные различия фенотипа в популяции. Иными словами, средовые влияния здесь не измеряются напрямую, а вычисляются на основе измерений фенотипа.

Компоненты фенотипической изменчивости (как генетические, так и средовые) сами по себе ничего не говорят о реальных процессах, приводящих к этой изменчивости (Goldsmith, 1993). В литературе некоторыми исследователями используются термины объективной и субъективной среды. Под объективными средовыми факторами (objective environment) следует подразумевать все то, что может быть доступно для наблюдения исследователям.

Эффективные средовые факторы (effective environment) определяются по результату их воздействия (например, на детей в семье). Таким образом, если некий фактор, который является объективно общим для членов одной семьи (например, родители или социально-экономический статус семьи), оказывает воздействие на членов семьи по-разному, то его эффективный вклад будет включен в индивидуальную среду. Например, развод родителей является объективным средовым фактором риска низкой школьной успеваемости и психопатологии (Harold et al., 2007; D'Onofrio et al., 2007). Однако он может восприниматься детьми в одной семье по-разному и таким образом вносить вклад в их различия по данному признаку, а не в сходство, т.е. являться фактором индивидуальной среды (McGuire, 2003; Reiss et al., 2001; Rutter, 2006; Turkheimer, Waldron, 2000).

Обобщение результатов ряда крупных близнецовых исследований позволило заключить, что для большинства изученных психологических характеристик суммарный вклад средовых факторов не менее значим, чем вклад генетических факторов. Тем не менее характер влияния среды на индивидуальные различия оказался довольно неожиданным. По результатам этих исследований средовые влияния в целом, как правило, приводят к возникновению различий между членами семьи, тогда как их сходство связано в основном с общими генетическими факторами (Hanscombe et al., 2011; Plomin, Daniels, 1987).

В настоящее время многие исследования направлены на определение конкретных средовых факторов, приводящих к сходствам или различиям по поведенческим признакам (Goldsmith, 1993; Reiss, et al., 2003; Turkheimer, Waldron, 2000). В этих работах используются психогенетические методы и стратегии, включая дизайны исследований, учитывающие генетическую информацию (генетически информативные дизайны).

## 2.2. Роль средовых факторов в развитии поведенческих признаков

Для установления объективных средовых источников изменчивости признаков используют различные исследовательские методы (Moffitt et al., 2005; Reiss et al., 2003; Rutter et al., 2001; Turkheimer, Waldron, 2000). Например, одним из подходов является использование в качестве информантов не только тех людей, чьи индивидуальные показатели рассматриваются как фенотип, но и различных наблюдателей – родителей и других членов семьи, сверстников, учителей, исследователей-психологов. Значительное число исследований, проведенных в этом направлении, фокусировалось на измерении средовых факторов, предположительно «уникальных» для каждого из детей в семье: особенностей структуры семьи, детско-родительских отношений, отношений сибсов друг с другом, со сверстниками и с учителями.

Генетические и средовые факторы могут коррелировать между собой (подробнее см. разд. 2.3). Для определения, насколько тот или иной фактор является именно средовым, необходимы методы психогенетики, которые позволяют отделить средовые факторы от генетических (Plomin, Bergeman, 1991; Rutter, 2006).

Результаты метаанализа данных 43 исследований говорят в целом об очень незначительной связи измеряемых показателей среды («объективной» среды) с показателями индивидуальной среды («эффективной» среды), получаемыми с использованием количественных психогенетических методов. Установлено, что вклады индивидуальной средовой изменчивости составляли в среднем около 50%, а объективные измерения среды объясняли менее 2% дисперсии фенотипа (Turkheimer, Waldron, 2000).

С момента этого метаанализа появился ряд новых исследований, посвященных поиску объективных факторов индивидуальной среды. Некоторые из этих исследований использовали данные близнецов раннего возраста и их родителей (Asbury et al., 2003; Deater-Deckard et al., 2001), тогда как другие использовали данные близнецов-подростков (Asbury, et al., 2003; Liang, Eley, 2005). Например, в одной из работ, где объектом исследования были дискордантные монозиготные близнецы, показано, что родительское воспитание объясняет 3% различий социоэмоциональных проблем детей. В условиях негативной среды (например, низкий социоэкономический статус семьи), а также при наличии экстремальных различий в отношении родителя к близнецам наблюдалось увеличение размера эффекта родительского воспитания до 11% (Asbury et al., 2003).

Масштабный лонгитюдный проект NEAD (Nonshared Environment and Adolescent Development, «Индивидуальная среда и развитие подрост-

ков»), включающий данные более 700 семей, осуществляет исследовательскую программу по изучению индивидуальной среды. Используемые в данном проекте методики позволяют оценить различия в средовом опыте у детей из одной семьи, установить связи между этими различиями и поведенческими показателями, определить причинно-следственную направленность связей. Исследования направлены на три области: психопатологические проявления у подростков, различные виды занятий и способностей, а также оценки всех подсистем отношений между членами семьи (см.: Spotts et al., 2001). В рамках этой программы изучались различные аспекты окружения детей, их отношения с учителями, сверстниками и близкими друзьями. Результаты исследований выявили, что индивидуальная средовая изменчивость оказалась значимым компонентом для пяти из семи обобщенных характеристик поведения подростков. Однако ни индивидуально-специфичные отношения ребенка с родителями, ни асимметричные отношения сибсов, ни измеренные показатели отношений со сверстниками не были значительными факторами индивидуальной среды (Spotts et al., 2001).

Вклад общей и индивидуальной среды может быть различным для разных признаков. Для целого ряда психологических признаков «общая среда» оказалась ведущей. Это – антисоциальное и агрессивное поведение (Marceau et al., 2012; Miles, Carey, 1997; Rhee, Waldman, 2002), социальная позиция (Abrahamson et al., 2002), проявления положительной эмоциональности (Riemann et al., 1997), личностные черты (Horwitz et al., 2003; Rose et al., 2003). Высокие значения фактора общей среды были получены при изучении процессов семейного взаимодействия (Reiss et al., 2003; Spotts et al., 2005) и особенностей адаптации подростков (Loehlin et al., 2003). В недавнем метаанализе 490 психогенетических исследований эмоциональных и поведенческих проблем у подростков было установлено, что роль общей среды составляет от 10 до 30% вариативности целого ряда психопатологий, за исключением синдрома дефицита внимания и гиперактивности, который оказался в основном под влиянием генетических факторов (Burt, 2009).

Исследования также демонстрируют, что показатели вкладов общей среды могут быть разными в зависимости от методов оценки признаков. Например, в работах, где уровень агрессивности оценивался путем наблюдения в лаборатории, вклад генетических факторов оказался ниже, а общей среды – выше, чем в работах с использованием опросников (Miles, Carey, 1997). Психогенетические исследования с использованием метода наблюдения установили нетипично высокие для психогенетики вклады общей среды в черты личности (Borkenau et al., 2000, 2001). Лонгитюдные данные проекта NEAD, полученные с помощью метода наблюдения, также выявили относи-



тельно высокие вклады общей среды (более 30%) в такие показатели, как «решение проблем в ситуации социального взаимодействия» и «антисоциальное поведение», причем эти оценки оказались стабильными для двух измерений с разницей в 3 года (Loehlin et al., 2003; Spotts et al., 2001).

Таким образом, лабораторные исследования обнаруживают более высокие вклады общей среды, чем результаты исследований с помощью самоотчетов. Возможно, генетические влияния на особенности поведения выявляются только на «высоких» уровнях обобщения исследуемых поведенческих черт. Чем более «конкретным», контекстуальным является наблюдаемый поведенческий признак (например, реакции ребенка в лабораторной ситуации), тем выше вероятность выявления факторов общей среды (Vorkenau et al., 2000).

Так как относительный вклад генетических и средовых факторов может меняться на протяжении жизни, результаты исследований одного и того же признака на выборках разных возрастов могут быть противоречивыми. Результаты привязанности у близнецов в возрасте 12–14 мес. в лабораторном контексте «ситуации с незнакомцем» оказались нетипичными: одна половина вариативности объяснялась вкладом общей среды, вторая – индивидуальной, тогда как влияния генетических факторов выявлено не было (Bokhorst et al., 2003). Сходные результаты получены в исследовании привязанности у близнецов дошкольного возраста с использованием той же методики (Deater-Deckard et al., 2001).

Следует также учитывать, что относительный вклад генетических и средовых факторов может меняться в зависимости как от среды, так и от процессов, связанных с деятельностью самого человека (Rowe et al., 1999; Turkheimer et al., 2003). Например, в экспериментальном исследовании когнитивных характеристик 6–7-летних близнецов было установлено, что до обучения значимыми компонентами вариативности в решении задач были генетические факторы (53%) и факторы индивидуальной среды (47%), а после обучения – факторы индивидуальной (48%) и общей среды (52%) (Малых, 2004).

Таким образом, количественные психогенетические исследования позволяют лучше понять процессы влияния средовых факторов на индивидуальные различия в психологических признаках. Однако проблему идентификации конкретных средовых факторов можно обозначить как проблему «потерянной среды» по аналогии с проблемой «потерянной наследуемости» – идентификацией конкретных генетических факторов, вносящих вклад в фенотипическую дисперсию сложных признаков. Предполагается, что вклад каждого средового фактора может быть небольшим и факторы среды работают по принципу кумулятивного эффекта. Однако специфические средовые факторы до сих пор не установлены, что не опровергает ги-

потезу о значимости средовых факторов, а лишь указывает на то, что причинные механизмы средовой изменчивости могут быть более сложными, чем предполагалось ранее (Rutter, 2001, 2006, 2007).

### **2.3. Изучение генно-средового со-действия**

Генетические и средовые факторы действуют во взаимодействии друг с другом – генно-средовое со-действие. Генно-средовое со-действие включает в себя генно-средовые корреляции (rГС) и генно-средовые взаимодействия (ГхС).

#### ***Генно-средовые корреляции (rГС)***

Средовые влияния на человека могут коррелировать с особенностями его генотипа. Многие факторы среды могут находиться под влиянием генетических факторов. Для того чтобы определить вклад генетических факторов в средовые показатели, последние рассматривают как фенотипы в генетически информативных исследованиях. В ряде психогенетических исследований роли родительского воспитания с помощью близнецового метода и метода приемных детей было установлено, что индивидуальные различия в оценке родительской теплоты являются наследуемыми (Rowe, 1981; Vokhorst et al., 2003). Умеренные генетические вклады в 15 комплексных показателей особенностей семейного окружения и взаимодействия членов семьи были выявлены в лонгитюдном исследовании NEAD при использовании данных шести типов семей: с МЗ и ДЗ близнецами, с обычными sibсами, а также несколько видов семей со сводными братьями и сестрами (Plomin et al., 1994; Spotts et al., 2001).

Кроме использования оценок родительского воспитания, даваемых детьми, распространенной стратегией является ретроспективное оценивание воспоминаний взрослых людей об их жизненном опыте в детском возрасте. Эта стратегия использовалась в рамках Шведского исследования приемных детей и близнецов пожилого возраста (Plomin et al., 1990). Данные (оценивались воспоминания почти 50-летней давности), полученные от пожилых МЗ и ДЗ близнецов, воспитывавшихся вместе и отдельно, свидетельствовали о возможном вкладе генотипа в вариативность фактора теплоты и некоторых других параметров семейного окружения. Сходные результаты получены на ретроспективных отчетах взрослых близнецов о семейной обстановке в детстве в Миннесотском исследовании разлученных близнецов (Krueger et al., 2003).

Большая часть психогенетических исследований среды опирается на самоотчеты. Редкие работы с использованием непосредственного наблю-

дения взаимоотношений в семье (например, с помощью видеозаписей), таких как взаимодействия матерей и младенцев, sibсов и различных диад родственников, также свидетельствуют о вкладе генетических факторов в изменчивость средовых влияний (Dunn & Plomin, 1986; Rende et al., 1992; Deater-Deckard et al., 2001; Spotts et al., 2001).

Генетические факторы могут также влиять на вероятность тех или иных жизненных событий. В серии исследований вклада генотипа в вероятность жизненных событий было найдено, что коэффициенты наследуемости различаются в зависимости от степени контроля над событиями со стороны человека: для более контролируемых жизненных событий (например, развод) коэффициент наследуемости выше, чем для менее контролируемых (например, болезнь близкого родственника), для которых он низок или незначителен (Billig et al., 1996; Kendler et al., 1993; Plomin et al., 1990). Недавний систематический обзор 55 исследований различных средовых влияний (включая стрессовые события жизни, родительское воспитание, семейную среду, социальную поддержку, взаимодействие со сверстниками и качество брака) показал, что данные влияния частично объясняются генетическими факторами с коэффициентами наследуемости, варьирующими от 7 до 39% (Kendler, Baker, 2007).

Каким образом генотип может влиять на средовые условия? Результаты психогенетических исследований свидетельствуют, что факторы среды находятся под воздействием наследственных факторов, поскольку генотип влияет на поведение человека, связанное с выбором, изменением и созданием определенных средовых условий. Таким образом, среда, менее подверженная изменениям в результате поведения, менее наследуема. Принято выделять три типа ГС-корреляций: пассивную, реактивную и активную (Jaffee, Price, 2008; Plomin, Bergeman, 1991; Rutter, 2006, 2007; Rutter et al., 2001).

*Пассивная ГС-корреляция* представляет собой феномен, при котором родители, обладая определенными наследственными характеристиками, формируют такую среду для ребенка, которая отражает их генотип и, соответственно, генотип ребенка, поскольку ребенок наследует их гены. Положительная ГС-корреляция характеризует ситуацию двойного преимущества или двойного риска для носителя определенного генотипа. Так, дети композитора Иоганна Себастьяна Баха будучи наследственно музыкально одаренными выросли в обогащенной музыкальной среде, поскольку отец посвящал много времени их музыкальным занятиям. Математическая одаренность, передаваемая из поколения в поколение в семье математиков Бернулли, возможно, связана как с наследственными факторами, так и с «математизированной» семейной средой (Copp, 1916; Lick, 1969). Кроме того, было показано, что родительская психопатология, частично генетически обусловленная, связана с разногласиями и конфлик-

тами в семье (Quinton, Rutter, 1988). Таким образом, дети и наследуют генетические факторы, связанные с психопатологией, и подвергаются воздействию стресса семейных конфликтов (Rutter, 2006; Rutter et al., 1997).

Наличие пассивной ГС-корреляции может быть определено методами психогенетики. Так, исследование семей близнецов обнаружило, что имеется генетическая ассоциация между антисоциальным поведением родителей и негативной семейной обстановкой, при этом эффект негативной семейной обстановки на поведение детей является значимым средовым (Meyer et al., 2000). Данное исследование демонстрирует один из возможных путей опосредованного генетического влияния. В приведенном примере генетические факторы, предрасполагающие к антисоциальному поведению, не влияют на поведение ребенка напрямую, но оказывают на него косвенное воздействие через средовые факторы (негативную семейную обстановку).

Другой метод психогенетики – метод приемных детей, основанный на том, что приемные родители и их приемные дети не являются генетическими родственниками, – также активно используется для изучения роли средовых факторов при контроле пассивной ГС-корреляции. Преимущество данного метода состоит в том, что он исключает влияние общих генетических факторов (а точнее – исключает роль пассивной ГС-корреляции) на факторы семейной среды (Leve et al., 2010). Например, на данных лонгитюдного исследования приемных детей и их родителей (приемных и биологических) Early Growth and Development Study (EGDS) было установлено, что враждебное отношение родителей к ребенку является средовым фактором риска агрессивного поведения у маленьких детей (Stover et al., 2012).

Классический метод приемных детей («усыновление при рождении») не подходит для изучения средовых эффектов пренатальных факторов, таких как, например, курение или депрессия матери во время беременности, на психологическое развитие ребенка, поскольку биологическая мать предоставляет и генетические факторы, и пренатальную среду ребенку (пассивная ГС). Для разделения влияний пренатальной среды и генетических факторов применяется модификация классического метода приемных детей с использованием современной технологии экстракорпорального оплодотворения (ЭКО, «зачатие в пробирке»), которая получила название «усыновление при зачатии» (Rice et al., 2009; Thapar et al., 2007). Метод основан на сравнении пар родителей и детей: оба родителя являются генетически родственными ребенку; только отец является генетически родственником ребенку (донорство яйцеклетки); только мать является генетически родственной ребенку (донорство спермы); ни один из родителей не является генетически родственником ребенку (донорство эмбрио-

на). Если фактор пренатальной среды ассоциирован с признаком у ребенка только среди генетически родственных пар родителей и детей, то данное влияние не является средовым, а объясняется пассивной ГС-корреляцией. Если же влияние фактора пренатальной среды наблюдается как среди генетически родственных, так и среди генетически неродственных пар родителей и детей, то данный фактор, скорее всего, является средовым. Например, было найдено, что ассоциация между влиянием курения матери во время беременности на антисоциальное поведение (Rice et al., 2009) и дефицит внимания с гиперактивностью (Thapar et al., 2009) у ребенка связаны с действием общих генетических факторов, а не со средовым влиянием курения матери. В то же время эффект курения матери во время беременности на вес ребенка при рождении имел прямое влияние на данный признак (Rice et al., 2009).

Приведенные выше примеры наглядно иллюстрируют сложности, возникающие при изучении роли факторов пренатального и постнатального периодов развития ребенка, и показывают необходимость изучения данных факторов с использованием генетически информативных дизайнов.

*Активная ГС-корреляция* выражается в том, что человек оказывает активное влияние на свою среду, включая отношения с людьми; таким образом, различные аспекты среды могут коррелировать с генетическими особенностями человека (Scarr, McCartney, 1983).

*Реактивная ГС-корреляция* наблюдается, когда человек своим поведением, которое формируется частично под влиянием генов, вызывает ответную реакцию людей. Примером может служить ассоциация между наличием конфликта в семье и развитием депрессии у одного из супругов. Такая связь может быть вызвана не причинно-следственным воздействием семейного конфликта на риск развития депрессии, а тем, что семейный конфликт провоцируется или усугубляется супругом, склонным к депрессии (South, Krueger, 2008; Spotts et al., 2004).

В лонгитюдном исследовании усыновленных детей, их биологических и приемных родителей изучались влияния наследственных особенностей приемных детей на способы воспитания, применяемые приемными родителями (Ge et al., 1996). Наличие психического расстройства у биологических родителей было ассоциировано и с антисоциальным поведением их ребенка, и с поведением приемных родителей. Данная ассоциация была опосредована антисоциальным поведением приемных детей, т.е. дети с генетической предрасположенностью к антисоциальному поведению были склонны провоцировать определенный тип поведения у своих приемных родителей. Сходные результаты, свидетельствующие о важной роли ГС-корреляций в развитии антисоциального поведения, были получены и в ряде других исследований (Jaffee, Strait, Odgers, 2012).

В отличие от количественных методов психогенетики, которые используют семейные корреляции для определения роли всей совокупности генетических факторов, молекулярно-генетические методы позволяют осуществлять прямое исследование генотипа. В настоящее время молекулярно-генетические исследования ГС-корреляций относительно редки. Статистически достоверные ассоциации были обнаружены между геном рецептора  $\alpha 2$   $\gamma$ -аминомасляной кислоты А и семейным положением (Dick et al., 2006), между геном рецептора 2А серотонина и рейтингом популярности в среде сверстников (Burt, 2008), между геном BDNF и детской неблагополучной средой (Wichers et al., 2008), между геном рецептора D2 дофамина и родительским воспитанием (Lucht et al., 2006) и семейным положением (Waldman, 2007). Указанные результаты требуют подтверждения в независимых исследованиях, хотя на предварительной стадии позволяют предположить, что идентификация конкретных генетических факторов, коррелирующих со средовыми факторами, возможна. Предполагается, что генетические ассоциации с поведением, которое опосредует ГС-корреляции, имеют небольшой эффект (Jaffee, Price, 2008).

Следует отметить, что генотип может также влиять на восприятие окружающей обстановки через особенности личности. Опросники, которые используются для измерения среды, отражают индивидуальные характеристики респондентов, поскольку человеческое восприятие мира «профильтрывается» сквозь опыт, черты личности и когнитивные структуры» (Plomin, Bergeman, 1991). В ряде работ получены данные о посреднической роли личностных черт во влиянии генетических и средовых факторов на изменчивость таких фенотипов, как супружеские отношения (Spotts et al., 2005), восприятие жизненных событий (Saudino et al., 1997), и на особенности воспоминаний о семейных отношениях (Krueger et al., 2003). Таким образом, посредническая роль личностных черт во влиянии генотипа на восприятие среды, возможно, играет роль в ГС-корреляциях. Для определения средовых факторов, свободных от влияния ГС-корреляций, необходимо использование информации, полученной более чем из одного источника или в результате опроса нескольких респондентов.

Генно-средовые корреляции часто получают неадекватную интерпретацию в публикациях психогенетических исследований: если для некоего «средового» фенотипа зафиксирована связь с генотипом, то ее иногда автоматически причисляют к «генетическим» эффектам. Следовательно, смешиваются актуальные причины явления, которые могут иметь средовый характер (к примеру, доступ к наркотикам), и генетические риски подверженности воздействию средового фактора (например, риск развития наркотической зависимости), которые способствуют определенным влияниям среды, но не порождают их (Rutter, 2006; Rutter et al., 2001). Для

описания данного влияния может использоваться термин «фенотип-средовая корреляция», точнее отражающий сложную природу изучаемых со-действий между генами и средой (Turkheimer & Waldron, 2000).

### ***Генно-средовые взаимодействия (ГС-взаимодействия)***

ГС-взаимодействие отражает взаимозависимость влияния генов и средовых факторов на фенотип. В данном случае влияние генов на признак зависит от определенных условий среды или наоборот, влияние того или иного средового фактора на признак модифицируется наличием определенных вариантов генов. Известны следующие типы ГС-взаимодействий:

*1. Гены влияют на ответ человека на стрессовые условия среды.* Данный тип ГС-взаимодействий подразумевает, что существует генетически обусловленная восприимчивость к стрессовым условиям среды. Наследственная предрасположенность является фактором риска, она определяет вероятность манифестации психопатологии под влиянием стрессовой ситуации (например, тяжелых социальных проблем, семейных кризисов и т.д.). Этот тип ГС-взаимодействий исследуется весьма широко. Например, в исследовании приемных детей с генетической предрасположенностью к антисоциальному поведению (имевших биологических родителей с антисоциальным поведением) и детей без генетической предрасположенности к антисоциальному поведению (не имевших биологических родителей с антисоциальным поведением) было продемонстрировано, что негативный стиль воспитания имеет прямую связь с антисоциальным поведением только у приемных детей с генетической предрасположенностью, но этот же воспитательный стиль оказывает минимальное действие на детей без генетической предрасположенности (Cadoret et al., 1995).

Молекулярно-генетическое исследование, проведенное на лонгитюдной выборке из Новой Зеландии, обнаружило ГС-взаимодействие гена моноаминоксидазы А (МАОА) и среды (жестокое обращение с ребенком) в развитии риска антисоциального поведения: дети, испытавшие жестокое обращение, имели более высокие шансы развития антисоциальных проблем, если они были носителями аллеля с низким уровнем экспрессии МАОА, чем дети с высоким уровнем экспрессии данного гена (Caspi et al., 2002). После этой публикации несколько независимых исследователей предприняли попытку реплицировать данное ГС-взаимодействие; попытки оказались как успешными (Foley et al., 2004; Nilsson et al., 2006; Fergusson et al., 2011), так и безуспешными (Haberstick et al., 2005; Young et al., 2006).

*2. Гены усиливают чувствительность человека как к положительным, так и к отрицательным условиям среды.* Эта гипотеза получила название «дифференцированная предрасположенность» (Belsky, Pluess,

2009). В основе данной идеи лежит существование «пластичных генов» (Differential susceptibility); определенные варианты данных генов в зависимости от условий среды связаны как с наибольшим преимуществом в положительной среде, так и с наибольшим риском в отрицательной среде. Так, молекулярно-генетическое исследование роли полиморфизма гена DRD4 в ассоциации между материнской чувствительностью и поведенческими проблемами детей в 47 семьях (Van Ijzendoorn, Bakermans-Kranenburg, 2006) позволило установить, что низкая материнская чувствительность связана с поведенческими проблемами, но только у детей с полиморфным вариантом DRD4-7R. У детей с таким же вариантом гена и с чувствительной матерью выявлялось наименьшее количество поведенческих проблем, тогда как материнская чувствительность не оказывала никакого влияния на детей без варианта DRD4-7R.

*3. Наследственные характеристики лучше подходят к одним условиям среды, чем к другим.* Ярким примером, демонстрирующим данный тип ГС-взаимодействий, является ген алкогольдегидрогеназы 1B (ADH1B) – фермента, отвечающего за метаболизм этанола в организме и ассоциированного с риском алкоголизма (Edenberg, 2007). Полиморфный вариант гена ADH1B (Arg48His, rs1229984), связанный с его ферментативной активностью, широко изучался в различных популяциях в мире. Показано, что у народов, в традициях которых распространено употребление алкогольных напитков (большинство стран Европы), частота встречаемости варианта гена ADH1B с высокой активностью (His48: метаболизирует алкоголь 70–80 раз быстрее, чем Arg48) гораздо ниже, чем у народов, которые в своей культуре ограничивают употребление алкоголя (ряд стран Азии) (Borinskaya et al., 2009; Lietal, 2007; Lietal, 2011). Подобное географическое распространение вариантов гена ADH связывают с действием естественного отбора в популяциях человека, который закрепил в генофонде варианты гена, оказавшиеся наиболее благоприятными в определенных условиях среды.

*4. Наследственные способности проявляются только в определенных стимулирующих условиях среды.* В качестве примера можно привести музыкальную одаренность. Исследования с использованием методов психогенетики выявили, что наличие музыкального слуха на 80% определяется генетическими факторами (Drauna et al., 2001). Однако разовьется ли данная наследственная способность в музыкальный талант, зависит от наличия благоприятных условий среды (например, доступность музыкального инструмента, уроки музыки).

Главная ценность изучения со-действия между генами и средой, как ГС-корреляций, так и ГС-взаимодействий, состоит в потенциале таких исследований к установлению причинных связей между факторами риска



и психологическими признаками, в том числе и психопатологией. Подобные исследования способны также пролить свет на процессы, лежащие в основе этих связей, включая пути, через которые гены вовлечены в риск развития того или иного признака, и пути, через которые конкретные факторы среды влияют на риск.

## **Заключение**

Обобщая, можно заключить, что методы психогенетики, как количественные, так и молекулярно-генетические, представляют собой ценный инструмент для изучения со-действия конкретных средовых условий с индивидуальными свойствами человека (в свою очередь, связанными с генотипом) в развитии. Особую ценность представляют кросс-культурные и кросс-популяционные исследования, в которых варьируют факторы генетического и средового контекста (см. гл. 1), а также экспериментальные исследования, в которых средовые факторы непосредственно контролируются и конструируются (Малых, 2004).

Учитывая почти вековой опыт психогенетики, можно с уверенностью утверждать, что невозможно полностью понять связи между генотипом и фенотипом, не принимая во внимание роль средовых факторов. Кроме того, чисто средовые объяснения в психологии во многих случаях также оказываются неадекватными. Таким образом, психогенетические исследования обязательно должны включать в себя измерения релевантных изучаемому признаку средовых условий, а психологические исследования индивидуальных различий – учитывать генетические факторы.

Наиболее перспективными направлениями исследования, с нашей точки зрения, становятся такие подходы к изучению формирования психологических фенотипов, которые позволяют идентифицировать процессы генно-средового со-действия, развертывающиеся в ходе развития человека, а также такие теоретические модели, которые предусматривают в своей структуре различные его типы. Исключительную ценность в этой связи представляют лонгитюдные генетически информативные исследования. Отдельный акцент следует сделать на выявлении генетических факторов, влияющих тем или иным образом на формирование или восприятие среды, релевантной для определенных признаков. Надежное выявление таких факторов сопряжено с трудностями в плане методологии, однако потенциальный результат очень ценен, поскольку позволит не просто констатировать влияние генов на признак, но уточнить психологические теории развития, которые, как правило, лишь номинально обращаются в своих объяснениях к генетическим основам психологических процессов.

Отдельный интерес представляют наиболее современные исследования эпигенетических процессов (Meaney, 2010). Зафиксированные на сегодня факты влияния средовых условий на экспрессию генов и последующее развитие организма открывают перед исследователями целый пласт ранее неизученных феноменов на пересечении генетики, нейробиологии и психологии (Mill, Petronis, 2008; Rutten, Mill, 2009; Unternaehrer et al., 2012).

Надо отметить также перспективы практического использования результатов исследования средовых влияний с точки зрения генетики поведения и процессов генно-средового со-действия: уже в недалеком будущем станет реальностью разработка точно направленных (ориентированных на семью или конкретного человека) программ предотвращения поведенческих проблем и снижения риска психопатологии, основанных на данных индивидуальной генетической (а точнее – генно-средовой) диагностики. Можно ожидать, что выявленные в настоящих и будущих исследованиях гены, связанные с риском нарушений, или же наоборот, представляющие собой факторы защиты от тех или иных форм стресса, помогут в разработке научно обоснованной психологической помощи и индивидуализированных образовательных программ.

## **Литература**

- Мазер К., Джинкс Дж.* Биометрическая генетика. М. : Мир, 1985. 463 с.
- Малых С.Б.* Психогенетика: теория, методология, эксперимент. М. : Эпидавр, 2004. 420 с.
- Abrahamson A.C., Baker L.A., Caspi A.* Rebellious teens? Genetic and environmental influences on the social attitudes of adolescents // *Journal of Personality and Social Psychology*. 2002. Vol. 83 (6). P. 1392–1408.
- Asbury K., Dunn J.F., Pike A., Plomin R.* Nonshared environmental influences on individual differences in early behavioral development: A monozygotic twin differences study // *Child Development*. 2003. Vol. 74 (3). P. 933–943.
- Belsky J., Pluess M.* Beyond diathesis stress: differential susceptibility to environmental influences // *Psychol. Bull.* 2009. Vol. 135 (6). P. 885–908. DOI: 10.1037/a0017376.
- Billig J.P., Hershberger S.L., Iacono W.G., McGue M.* Life events and personality in late adolescence: genetic and environmental relations // *Behavior Genetics*. 1996. Vol. 26 (6). P. 543–554.
- Bokhorst C.L., Bakermans-kranenburg M.J., Fonagy P., Schuengel C.* The importance of shared environment in mother-infant attachment security: A behavioral genetic study // *Child Development*. 2003. Vol. 74 (6). P. 1769–1782.
- Borinskaya S., Kal'ina N., Marusin A., Faskhutdinova G., Morozova I., Kutuev I., Rogaev E.* Distribution of the alcohol dehydrogenase ADH1B\*47His allele in Eurasia // *American Journal of Human Genetics*. 2009. Vol. 84 (1). P. 89–92.
- Borkenau P., Riemann R., Angleitner A., Spinath F.M.* Genetic and environmental influences on observed personality: Evidence from the German Observational Study of

- Adult Twins // *Journal of Personality and Social Psychology*. 2001. Vol. 80 (4). P. 655–668.
- Borkenau P., Riemann R., Spinath F., Angleitner A. Behavior genetics of personality: The case of observational studies // *Advances in Personality Psychology*. 2000. Vol. 1. P. 107–137.
- Burt S.A. Genes and Popularity Evidence of an Evocative Gene-Environment Correlation // *Psychological Science*. 2008. Vol. 19 (2). P. 112–113.
- Burt S.A. Rethinking environmental contributions to child and adolescent psychopathology: a meta-analysis of shared environmental influences // *Psychological Bulletin*. 2009. Vol. 135 (4). P. 608–637.
- Cadoret R.J., Yates W.R., Woodworth G., Stewart M.A. Genetic-environmental interaction in the genesis of aggressivity and conduct disorders // *Archives of General Psychiatry*. 1995. V. 52 (11). P. 916–924.
- Caspi A., McClay J., Moffitt T.E., Mill J., Martin J., Craig I.W., Poulton R. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children // *Science*. 2002. Vol. 297 (5582). P. 851–854.
- Copp E.F. Musical Ability. Bases of it Inherited by Nearly Everyone – Difference in Ability Due More to Training Than to Heredity – Means for Bringing Latent Ability Into Expression // *Journal of Heredity*. 1916. Vol. 7 (7). P. 297–305.
- Deater-Deckard K., Pike A., Petrill S.A., Cutting A.L., Hughes C., O'Connor T.G. Nonshared environmental processes in social-emotional development: An observational study of identical twin differences in the preschool period // *Developmental Science*. 2001. Vol. 4 (2). P. F1–F6.
- Dick D.M., Agrawal A., Schuckit M.A., Bierut L., Hinrichs A., Fox L., Nurnberger J.I. Marital status, alcohol dependence, and GABRA2: evidence for gene-environment correlation and interaction // *Journal of Studies on Alcohol*. 2006. Vol. 67 (2). P. 185–194.
- D'Onofrio B.M., Turkheimer E., Emery R.E., Maes H.H., Silberg J., Eaves L.J. A children of twins study of parental divorce and offspring psychopathology // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2007. Vol. 48 (7). P. 667–675.
- Drayna D., Manichaikul A., de Lange M., Snieder H., Spector T. Genetic correlates of musical pitch recognition in humans // *Science*. 2001. Vol. 291 (5510). P. 1969–1972.
- Dunn J., Plomin R. Determinants of maternal behaviour towards 3-year-old siblings // *British Journal of Developmental Psychology*. 1986. Vol. 4 (2). P. 127–137.
- Edenberg H.J. The genetics of alcohol metabolism: role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants // *Alcohol Research & Health*. 2007. Vol. 30 (1). P. 5–13.
- Fergusson D.M., Boden J.M., Horwood L.J., Miller A.L., Kennedy M.A. MAOA, abuse exposure and antisocial behaviour: 30-year longitudinal study // *British Journal of Psychiatry*. 2011. Vol. 198 (6). P. 457–463.
- Foley D.L., Eaves L.J., Wormley B., Silberg J.L., Maes H.H., Kuhn J., Riley B. Childhood adversity, monoamine oxidase a genotype, and risk for conduct disorder // *Archives of General Psychiatry*. 2004. Vol. 61 (7). P. 738–744.
- Ge X., Conger R.D., Cadoret R.J., Neiderhiser J.M., Yates W., Troughton E., Stewart M.A. The developmental interface between nature and nurture: a mutual influence model of child antisocial behavior and parent behaviors // *Developmental Psychology*. 1996. Vol. 32 (4). P. 574–589.
- Goldsmith H. Nature–nurture issues in the behavioral genetics context: Overcoming barriers to communication // *Nature, Nurture & Psychology* / ed. by R. Plomin, G.E. McClearn. Washington, DC : American Psychological Association, 1993. P. 325–340.

- Haberstick B.C., Lessem J.M., Hopfer C.J., Smolen A., Ehringer M.A., Timberlake D., Hewitt J.K.* Monoamine oxidase A (MAOA) and antisocial behaviors in the presence of childhood and adolescent maltreatment // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2005. Vol. 135 (1). P. 59–64.
- Hanscombe K.B., Haworth C.M., Davis O.S., Jaffee S.R., Plomin R.* Chaotic homes and school achievement: a twin study // *J. Child Psychol. Psychiatry*. 2011. Vol. 52 (11). P. 1212–1220.
- Harold G.T., Aitken J.J., Shelton K.H.* Inter-parental conflict and children's academic attainment: a longitudinal analysis // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2007. Vol. 48 (12). P. 1223–1232.
- Horwitz A.V., Videon T.M., Schmitz M.F., Davis D.* Rethinking twins and environments: possible social sources for assumed genetic influences in twin research // *Journal of Health and Social Behavior*. 2003. Vol. 44 (2). P. 111–129.
- Jaffee S.R., Price T.S.* Genotype-environment correlations: implications for determining the relationship between environmental exposures and psychiatric illness // *Psychiatry*. 2008. Vol. 7 (12). P. 496–499.
- Jaffee S.R., Strait L.B., Odgers C.L.* From correlates to causes: can quasi-experimental studies and statistical innovations bring us closer to identifying the causes of antisocial behavior? // *Psychological Bulletin*. 2012. Vol. 138 (2). P. 272–295.
- Kendler K.S., Baker J.H.* Genetic influences on measures of the environment: a systematic review // *Psychol. Med*. 2007. Vol. 37 (5). P. 615–626. DOI: 10.1017/S0033291706009524.
- Kendler K.S., Neale M., Kessler R., Heath A., Eaves L.* A twin study of recent life events and difficulties // *Archives of General Psychiatry*. 1993. Vol. 50 (10). P. 789–796.
- Krueger R.F., Markon K.E., Bouchard Jr. T.J.* The extended genotype: The heritability of personality accounts for the heritability of recalled family environments in twins reared apart // *Journal of Personality*. 2003. Vol. 71 (5). P. 809–833.
- Leve L.D., Neiderhiser J.M., Scaramella L.V., Reiss D.* The Early Growth and Development Study: Using the prospective adoption design to examine genotype-environment interplay // *Behavior Genetics*. 2010. Vol. 40 (3). P. 306–314.
- Li D., Zhao H., Gelernter J.* Strong association of the alcohol dehydrogenase 1B gene (ADH1B) with alcohol dependence and alcohol-induced medical diseases // *Biological Psychiatry*. 2011. V. 70 (6). P. 504–512.
- Li H., Mukherjee N., Soundararajan U., Tárnok Z., Barta C., Khaliq S., Kidd K.K.* Geographically separate increases in the frequency of the derived ADH1B\* 47His allele in eastern and western Asia // *American Journal of Human Genetics*. 2007. Vol. 81 (4). P. 842–846.
- Liang H., Eley T.C.* A monozygotic twin differences study of nonshared environmental influence on adolescent depressive symptoms // *Child Development*. 2005. Vol. 76 (6). P. 1247–1260.
- Lick D.W.* The Remarkable Bernoulli Family // *The Mathematics Teacher*. 1969. Vol. 62 (5). P. 401–409.
- Loehlin J.C., Neiderhiser J.M., Reiss D.* The behavior genetics of personality and the NEAD study // *Journal of Research in Personality*. 2003. Vol. 37 (5). P. 373–387.
- Lucht M., Barnow S., Schroeder W., Grabe H.J., Finckh U., John U., Herrmann F.H.* Negative perceived paternal parenting is associated with dopamine D2 receptor exon 8 and GABA (A) alpha 6 receptor variants: An explorative study // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2006. Vol. 141 (2). P. 167–172.
- Marceau K., Humbad M.N., Burt S.A., Klump K.L., Leve L.D., Neiderhiser J.M.* Observed externalizing behavior: a developmental comparison of genetic and environmental influences across three samples // *Behavior Genetics*. 2012. Vol. 42 (1). P. 30–39.

- McGuire S. Nonshared Environment Research // *Marriage & Family Review*. 2003. Vol. 33 (1). P. 31–56.
- Meaney M.J. Epigenetics and the biological definition of gene x environment interactions // *Child Development*. 2010. Vol. 81 (1). P. 41–79.
- Meyer J., Rutter M., Silberg J., Maes H., Simonoff E., Shillady L., Eaves L. Familial aggregation for conduct disorder symptomatology: the role of genes, marital discord and family adaptability // *Psychological Medicine*. 2000. Vol. 30 (4). P. 759–774.
- Miles D.R., Carey G. Genetic and environmental architecture on human aggression // *Journal of Personality and Social Psychology*. 1997. Vol. 72 (1). P. 207–217.
- Mill J., Petronis A. Pre- and peri-natal environmental risks for attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): the potential role of epigenetic processes in mediating susceptibility // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2008. Vol. 49 (10). P. 1020–1030.
- Moffitt T.E., Caspi A., Rutter M. Strategy for investigating interactions between measured genes and measured environments // *Archives of General Psychiatry*. 2005. Vol. 62 (5). P. 473–481.
- Neale M., Cardon L. Methodology for genetic studies of twins and families. Springer Science & Business Media, 1992. (Series Vol. 67).
- Nilsson K.W., Sjöberg R.L., Damberg M., Leppert J., Öhrvik J., Alm P.O., Oreland L. Role of monoamine oxidase A genotype and psychosocial factors in male adolescent criminal activity // *Biological Psychiatry*. 2006. Vol. 59 (2). P. 121–127.
- Plomin R., DeFries J.C., Knopik V.S., Neiderhiser J.M. Behavioral genetics. 6<sup>th</sup> edition. New York : Worth, 2013.
- Plomin R. Commentary: Why are children in the same family so different? Non-shared environment three decades later // *International Journal of Epidemiology*. 2011. Vol. 40 (3). P. 582–592.
- Plomin R., Bergeman C.S. The nature of nurture: Genetic influence on “environmental” measures // *Behavioral and Brain Sciences*. 1991. Vol. 14 (03). P. 373–386.
- Plomin R., Caspi A. Behavioral genetics and personality // *Handbook of personality: Theory and research* / eds. by L.A. Pervin, O.P. John. 2<sup>nd</sup> ed. New York : Guilford Press, 1999. P. 251–276.
- Plomin R., Daniels D. Why are children in the same family so different from one another? // *Behavioral and Brain Sciences*. 1987. Vol. 10 (1). P. 1–16.
- Plomin R., Asbury K., Dunn J. Why are children in the same family so different? Nonshared environment a decade later // *Canadian Journal of Psychiatry*. 2001. Vol. 46 (3). P. 225–233.
- Plomin R., Lichtenstein P., Pedersen N.L., McClearn G.E., Nesselroade J.R. Genetic influence on life events during the last half of the life span // *Psychology and Aging*. 1990. Vol. 5 (1). P. 25–30.
- Plomin R., Reiss D., Hetherington E.M., Howe G.W. Nature and nurture: genetic contributions to measures of the family environment // *Developmental Psychology*. 1994. Vol. 30 (1). P. 32–43.
- Quinton D., Rutter M. Parenting breakdown: The making and breaking of inter-generational links. Avebury Gower Publishing, UK, 1988.
- Reiss D., Neiderhiser J.M., Hetherington E.M., Plomin R. The relationship code: Deciphering genetic and social influences on adolescent development. Harvard University Press, 2003. Book 1.
- Rende R.D., Slomkowski C.L., Stocker C., Fulker D.W., Plomin R. Genetic and environmental influences on maternal and sibling interaction in middle childhood: A sibling adoption study // *Developmental Psychology*. 1992. Vol. 28 (3). P. 484–490.

- Rhee S.H., Waldman I.D.* Genetic and environmental influences on antisocial behavior: a meta-analysis of twin and adoption studies // *Psychological Bulletin*. 2002. Vol. 128 (3). P. 490–529.
- Rice F., Harold G.T., Boivin J., Hay D.F., van den Bree M., Thapar A.* Disentangling prenatal and inherited influences in humans with an experimental design // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009. Vol. 106 (7). P. 2464–2467.
- Riemann R., Angleitner A., Strelau J.* Genetic and Environmental Influences on Personality: A Study of Twins Reared Together Using the Self-and Peer Report NEO-FFI Scales // *Journal of Personality*. 1997. Vol. 65 (3). P. 449–475.
- Rose R.J., Viken R.J., Dick D.M., Bates J.E., Pulkkinen L., Kaprio J.* It Does Take a Village Nonfamilial Environments and Children's Behavior // *Psychological Science*. 2003. Vol. 14 (3). P. 273–277.
- Rowe D.C.* Environmental and genetic influences on dimensions of perceived parenting: A twin study // *Developmental Psychology*. 1981. Vol. 17 (2). P. 203–208.
- Rowe D.C., Jacobson K.C., Van den Oord E.J.C.G.* Genetic and environmental influences on vocabulary IQ: Parental education level as moderator // *Child Development*. 1999. Vol. 70 (5). P. 1151–1162.
- Rutten B.P., Mill J.* Epigenetic mediation of environmental influences in major psychotic disorders // *Schizophrenia Bulletin*. 2009. Vol. 35 (6). P. 1045–1056.
- Rutter M.* Genes and behaviour: Nature-nurture interplay explained. Wiley-Blackwell Publishing, 2006.
- Rutter M.* Proceeding from observed correlation to causal inference: The use of natural experiments // *Perspectives on Psychological Science*. 2007. Vol. 2 (4). P. 377–395.
- Rutter M., Dunn J., Plomin R., Simonoff E., Pickles A., Maughan B., Eaves L.* Integrating nature and nurture: Implications of person-environment correlations and interactions for developmental psychopathology // *Development and Psychopathology*. 1997. Vol. 9 (02). P. 335–364.
- Rutter M., Pickles A., Murray R., Eaves L.* Testing hypotheses on specific environmental causal effects on behavior // *Psychological Bulletin*. 2001. Vol. 127 (3). P. 291–324.
- Saudino K.J., Pedersen N.L., Lichtenstein P., McClearn G.E., Plomin R.* Can personality explain genetic influences on life events? // *Journal of Personality and Social Psychology*. 1997. Vol. 72 (1). P. 196–206.
- Scarr S., McCartney K.* How people make their own environments: A theory of genotype environment effects // *Child Development*. 1983. Vol. 54 (2). P. 424–435.
- South S.C., Krueger R.F.* Marital quality moderates genetic and environmental influences on the internalizing spectrum // *Journal of Abnormal Psychology*. 2008. Vol. 117 (4). P. 826–837.
- Spotts E.L., Lichtenstein P., Pedersen N., Neiderhiser J.M., Hansson K., Cederblad M., Reiss D.* Personality and marital satisfaction: A behavioural genetic analysis // *European Journal of Personality*. 2005. Vol. 19 (3). P. 205–227.
- Spotts E.L., Neiderhiser J.M., Hetherington E.M., Reiss D.* The relation between observational measures of social problem solving and familial antisocial behavior: Genetic and environmental influences // *Journal of Research on Adolescence*. 2001. Vol. 11 (4). P. 351–374.
- Spotts E.L., Neiderhiser J.M., Towers H., Hansson K., Lichtenstein P., Cederblad M., Reiss D.* Genetic and environmental influences on marital relationships // *Journal of Family Psychology*. 2004. Vol. 18 (1). P. 107–119.
- Stover C.S., Connell C.M., Leve L.D., Neiderhiser J.M., Shaw D.S., Scaramella L.V., Reiss D.* Fathering and mothering in the family system: linking marital hostility and

- aggression in adopted toddlers // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2012. Vol. 53 (4). P. 401–409.
- Thapar A., Harold G., Rice F., Ge X.J., Boivin J., Hay D., Lewis A.* Do intrauterine or genetic influences explain the foetal origins of chronic disease? A novel experimental method for disentangling effects // *BMC Medical Research Methodology*. 2007. Vol. 7 (1). P. 25. DOI: 10.1186/1471-2288-7-25.
- Thapar A., Rice F., Hay D., Boivin J., Langley K., van den Bree M., Harold G.* Prenatal smoking might not cause attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from a novel design // *Biological Psychiatry*. 2009. Vol. 66 (8). P. 722–727.
- Turkheimer E., Waldron M.* Nonshared environment: A theoretical, methodological, and quantitative review // *Psychological Bulletin*. 2000. Vol. 126 (1). P. 78–108.
- Turkheimer E., Haley A., Waldron M., D'Onofrio B., Gottesman I.I.* Socioeconomic status modifies heritability of IQ in young children // *Psychological Science*. 2003. Vol. 14 (6). P. 623–628.
- Unternaehrer E., Luers P., Mill J., Dempster E., Meyer A.H., Staehli S., Meinschmidt G.* Dynamic changes in DNA methylation of stress-associated genes (OXTR, BDNF) after acute psychosocial stress // *Translational Psychiatry*. 2012. Vol. 2 (8). P. e150. doi: 10.1038/tp.2012.77.
- Van Ijzendoorn M.H., Bakermans-Kranenburg M.J.* DRD4 7-repeat polymorphism moderates the association between maternal unresolved loss or trauma and infant disorganization // *Attachment & Human Development*. 2006. Vol. 8 (4). P. 291–307.
- Waldman I.D.* Gene-environment interactions reexamined: Does mother's marital stability interact with the dopamine receptor D2 gene in the etiology of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder? // *Development and Psychopathology*. 2007. Vol. 19 (4). P. 1119–1128.
- Wichers M., Kenis G., Jacobs N., Mengelers R., Derom C., Vlietinck R., van Os J.* The BDNF Val66Met  $\times$  5-HTTLPR  $\times$  child adversity interaction and depressive symptoms: An attempt at replication // *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2008. Vol. 147B (1). P. 120–123.
- Young S., Smolen A., Hewitt J., Haberstick B., Stallings M., Corley R., Crowley T.* Interaction between MAO-A genotype and maltreatment in the risk for conduct disorder: failure to confirm in adolescent patients // *American Journal of Psychiatry*. 2006. Vol. 163 (6). P. 1019–1025.

# Глава 3. ГЕННО-СРЕДОВЫЕ КОРРЕЛЯЦИИ В КОНТЕКСТЕ РОДИТЕЛЬСКОГО ВОСПИТАНИЯ И ВЗАИМООТНОШЕНИЙ СО СВЕРСТНИКАМИ

---

*М. Буаван, Дж. Генри, М. Брендген*

## Введение

Теоретические модели развития человека выдвинули на первый план роль средового опыта в объяснении индивидуальных различий в поведении и социоэмоциональном развитии (например, Bowlby, 1982). Отчасти это было вызвано появлением многочисленных эмпирических данных о значимых связях между характеристиками окружения ребенка в раннем возрасте (например, родительское воспитание, социоэкономический статус семьи) и различными аспектами последующего развития ребенка (например, Bradley, Corwin, 2007; De Wolff, Van IJzendoorn, 1997). Однако в настоящее время появилось достаточно доказательств того, что не только средовые, но и генетические факторы влияют на указанные связи (Turkheimer, 2000). Изначально предполагалось наличие независимого влияния генов и среды на развитие, но сейчас становится все очевиднее, что эти два класса факторов сложным образом взаимодействуют между собой и влияют друг на друга посредством различных механизмов генно-средового со-действия (ГС со-действие; gene-environment interplay, G-E interplay) (Plomin et al., 1977; Scarr, McCartney, 1983).

Различные формы генно-средового со-действия могут быть изучены с помощью разнообразных генетически информативных методов, таких как близнецовые исследования и исследования приемных детей. В частности, близнецовые исследования хорошо подходят для изучения детских и семейных особенностей в развитии, особенно когда они включают в себя лонгитюдные данные. Несмотря на то, что они не позволяют сделать вывод о причинно-следственной связи как таковой, лонгитюдные близнецовые исследования играют важную роль при проверке гипотез о роли средовых факторов в развитии. Они сочетают в себе эвристическую ценность лонгитюдных данных (предсказание и информацию о последовательности событий) и уникальную способность разделять роль детских и семейных факторов в развитии.



Основное преимущество близнецовых исследований заключается в двух особенностях: 1) способности оценить внутрисемейные сходства и различия при помощи сравнения близнецов, рожденных в одно и то же время в одной и той же семье, чего нельзя сделать в исследованиях одиночно рожденных детей; 2) возможности рассматривать эти внутрисемейные и межсемейные сходства / различия как функцию генетической общности. Близнецы могут рассматриваться как естественный эксперимент, в котором некие случайные биологические процессы приводят к появлению монозиготных близнецов (МЗ), имеющих 100% общих генов (за исключением очень редких случаев), или дизиготных (ДЗ) близнецов, имеющих в среднем 50% сегрегирующих генов. В классическом близнецовом методе эта естественная вариация в генетической общности внутри семей используется для того, чтобы статистически разделить влияния генетических и средовых факторов на изменчивость фенотипа. Генетические, общие средовые и индивидуальные средовые источники изменчивости фенотипа оценивают путем сравнения внутрипарного сходства МЗ и ДЗ близнецов (в идеале – на репрезентативной выборке). Более высокое фенотипическое сходство МЗ близнецов предположительно отражает генетический источник изменчивости (наследуемость), в то время как равное фенотипическое сходство на всех уровнях генетической общности отражает общесредовые факторы изменчивости. Влияния индивидуальной среды на изменчивость (например, общение со сверстниками, уникальное для каждого близнеца) вносят вклад в индивидуализацию траекторий развития близнецов, увеличивая различия между близнецами в одной семье.

Аддитивная генно-средовая модель, описанная выше, имеет некоторые ограничения. В частности, оценки генетической и средовой изменчивости являются приблизительными, они подвержены ошибкам и основаны на определенных методологических допущениях; они могут варьировать в зависимости от ситуации и контекста (см.: Turkheimer, Gottesman, 1996). Эти оценки не определяют, какие гены включены в формирование фенотипа и не устанавливают причинно-следственных связей во влиянии генов и среды (то же можно сказать и об исследованиях генетической ассоциации, что возможно только при помощи эксперимента или корректирующего вмешательства). Однако лонгитюдные близнецовые исследования предоставляют уникальную информацию о природе процессов развития путем описания внутри- и межсемейных различий и оценки того, насколько, когда и где гены и среда играют роль. Такие преимущества не тривиальны, когда нужно расшифровать сложный, многофакторный процесс развития. В частности, разделение генетического и средового источников изменчивости представляет собой полезную форму статистического контроля генетических факторов при оценке предполагаемого вкла-

да детской среды в траекторию развития. Например, в Квебекском исследовании новорожденных близнецов (Québec Newborn Twin Study, QNTS) мы обнаружили, что когнитивная готовность дошкольников к школе обусловлена больше факторами общей и индивидуальной среды, чем генетическими факторами (Lemelin et al., 2007). Это средовое опосредование также распространяется на прогнозирование школьной успеваемости в начальных классах, равно как и на семейные процессы (т.е. раннее обучение грамоте в семье), обуславливающие связь между социально-экономическим статусом семьи и готовностью к школе (Forget-Dubois et al., 2009). Когда конкретные факторы среды, оценки влияния которых могут включать и генно-средовое взаимодействие, измеряются напрямую, эвристические возможности близнецового метода увеличиваются. Тогда данный метод позволяет проверить конкретные гипотезы о происхождении и направлении связи между конкретными средовыми факторами и различными аспектами последующего развития ребенка. В данной главе описана одна из форм рассматриваемых связей – генно-средовая корреляция (rГС; gene-environment correlation – rGE), которая постулирует направленную связь от генов к среде.

### **3.1. Генно-средовая корреляция (rГС)**

Генно-средовая корреляция обнаруживается, когда вариация генов ребенка связана с неслучайной вариацией специфических средовых факторов (Jaffee, Price, 2007). Были выделены различные формы rГС (Plomin et al., 1977; Scarr, McCartney, 1983). О пассивной rГС говорят, когда, к примеру, родители обеспечивают ребенку среду, конгруэнтную их собственным генотипам (и, соответственно, генотипу ребенка); rГС может быть вызванной, или реактивной, если, например, человек заставляет окружающих его людей реагировать на его генетически обусловленные характеристики; наконец, rГС может быть избирательной, или активной, если человек выбирает среду на основе генетической предрасположенности (см. гл. 2).

Таким образом, логика близнецового анализа может быть распространена на измеряемые характеристики среды, как присутствующие в семье (например, родительское воспитание), так и вне семьи (например, взаимодействие со сверстниками), если они оцениваются на уровне ребенка (независимо у каждого близнеца в паре). Цель таких исследований – оценка того, в какой степени эти измеряемые факторы среды являются общими или индивидуально пережитыми каждым из близнецов в паре и связаны ли они с генетически обусловленными характеристиками ребенка. Влияние таких «генетически обусловленных эффектов ребенка» на

специфические свойства среды с последующим учетом опосредствования генетического вклада некоторыми особенностями ребенка может свидетельствовать о генно-средовой корреляции. Например, если мы можем определить, в какой степени виктимизация со стороны сверстников (измеряемая средовая характеристика) объясняется генетическими факторами, а затем с помощью двумерного анализа оценить, насколько измеренная характеристика ребенка (например, поведенческие проблемы) предсказывает данный негативный опыт, и понять, обусловлена ли эта прогностическая связь генетическими факторами. Если генетические эффекты будут найдены, то можно говорить о наличии вызванного / реактивного гГС процесса, основанного на наследственных личностных чертах ребенка (хотя этот процесс может принимать различные формы, как показано дальше). Психогенетические исследования позволяют также проверить другие формы ГС со-действий, такие как генно-средовые взаимодействия (см.: Brendgen, Boivin, 2015; Brendgen et al., 2008).

*Цель авторов – рассмотреть в данной главе исследования гГС на близнецах в детский и подростковый периоды, которым уделяется все большее внимание в современной литературе о развитии ребенка. Значительное количество работ посвящено исследованию взаимодействия генетических и средовых факторов уязвимости ребенка в семейной среде (Bakermans-Kranenburg, van Ijzendoorn, 2006; Jaffee et al., 2004) и в среде сверстников (Harden, Hill, Turkheimer, Emery, 2008; Rose, 2002) в процессе развития.*

Представим краткий обзор последних сведений в этих областях исследований и продемонстрируем, как различные формы гГС могут лежать в основе родительского поведения в раннем возрасте ребенка и в основе опыта взаимодействия со сверстниками. Начнем с рассмотрения роли гГС в основе родительского поведения, а затем представим обзор аналогичных данных для девиантного поведения со сверстниками и для виктимизации. Покажем, как близнецовые исследования могут помочь в выявлении различных форм гГС. В заключительной части главы обсудим методологические ограничения и перспективные направления в психогенетической литературе о развитии ребенка.

### **3.2. Генно-средовые корреляции: родительское воспитание в раннем возрасте**

Традиционные модели раннего воспитания, в частности теория привязанности (Bowlby, 1982) и модель социализации (Thompson, 1998; Parke, Buriel, 1998), утверждают, что индивидуальные различия в развитии ребенка возникают из-за вариации родительского поведения в раннем возрасте

(т.е. имеют средовую обусловленность). В частности, теория привязанности утверждает, что детско-родительская привязанность устанавливается при взаимодействии родителя и ребенка в течение первых 18 месяцев жизни. Специфические аспекты поведения и психологические репрезентации, связанные с привязанностью, предположительно, служат прототипом для последующих социальных отношений (Ainsworth, 1985).

Основной постулат теории привязанности состоит в том, что паттерны привязанности главным образом отражают историю реакций родителя на потребности ребенка. Согласно этой концепции родительская чувствительность, или восприимчивость, – умение воспитателя определять потребности ребенка и реагировать на них соответствующим образом – способствует формированию надежных детско-родительских отношений, тем самым создавая положительный контекст для последующей социоэмоциональной адаптации ребенка (Bowlby, 1982; Bretherton, Waters, 1985; De Wolff, Van Ijzendoorn, 1997). И наоборот, нечувствительность родителей, характеризующаяся противоречивыми родительскими реакциями, тенденцией к агрессивному поведению, ограничениями и наказаниями по отношению к ребенку, может привести к развитию ненадежной привязанности и последующим проблемам социоэмоциональной адаптации у ребенка.

Предположение о средовой опосредованности привязанности основано на эмпирических данных, связывающих наблюдаемое чувствительное и отзывчивое поведение при уходе за ребенком в домашних условиях с поведением ребенка, характерным для надежной привязанности, в лабораторных условиях «Незнакомая ситуация» (Ainsworth et al., 1978). Данное предположение также поддерживается более общими выводами о том, что некоторые методы воспитания, особенно включающие в себя наказания, гиперопеку и /или недостаточную восприимчивость, связаны с нарушениями привязанности (Bretherton, Waters, 1985; De Wolff, Van Ijzendoorn, 1997), а также с более широкими последствиями, включая поведенческие проблемы (Bradley, Corwin, 2007; Campbell et al., 2007) и эмоциональную психопатологию (Becker et al., 2010; Gray et al., 2011). Многие исследования подтвердили значимую связь между характеристиками ухода за ребенком в раннем возрасте и привязанностью, но они значительно разнятся в оценке уровня этой связи. Де Вольф и ван Ийзендорн (De Wolff, van Ijzendoorn, 1997) рассмотрели 66 исследований и оценили усредненный уровень связи между чуткостью родителя и привязанностью. Они показали, что чуткость, как бы она ни была измерена, была далеко не единственной детерминантой качества привязанности (величина эффекта колебалась от 0,24 до 0,32). Обнаружено, что не менее важную роль играли другие характеристики родительского поведения по отноше-

нию к ребенку, такие как взаимность, синхронность поведения, позитивное отношение, эмоциональная поддержка и стимуляция (De Wolff, van Ijzendoorn, 1997).

Таким образом, в то время как теоретическая значимость родительской чувствительности как предпосылки формирования привязанности вполне оправдана, эмпирические данные свидетельствуют о том, что в этот процесс могут быть вовлечены и другие факторы. При всестороннем изучении раннего воспитания необходимо рассматривать различные классы факторов, связанных с ребенком, родителем и семейной средой в их взаимодействии во времени (см., напр.: Belsky, Jaffee, 2006). Данная идея предполагает множественную причинность, допуская значительный вклад ребенка в процесс воспитания.

Связь между детским и родительским поведением отражает вклад в социоэмоциональное развитие ребенка не только среды, но и общих для родителя и ребенка генетических особенностей (Collins et al., 2000). Например, вспыльчивые родители, склонные к нечувствительному, жесткому поведению, могут иметь детей, склонных к раздражительности и неорганизованному поведению, вследствие общих генетических факторов. Однако помимо этих «пассивных» генетических связей, здесь могут быть включены другие процессы гГС. В контексте детско-родительского взаимодействия гипотеза об гГС может быть проверена путем определения, в какой степени генетические факторы ребенка частично объясняют: 1) поведение родителей и 2) связь между ранними особенностями ребенка и более поздним родительским поведением. Такой тип двумерного анализа особенно важен, поскольку он дает представление не только о роли особенностей ребенка в процессе воспитания, но и приводит нас к пересмотру и переосмыслению природы механизмов связи между воспитанием и особенностями последующего развития ребенка. За последние 30 лет все большее количество близнецовых исследований включает оценку генетических и средовых вкладов в определение качества детско-родительского взаимодействия, в том числе отношений привязанности.

### **3.3. Близнецовые исследования детско-родительской привязанности и их аналогов**

«Незнакомая ситуация» является стандартной 7-этапной процедурой, в которой ребенок использует родителя как надежную базу для своих исследований окружающей среды (Ainsworth et al., 1978). Большинство исследователей считает эту процедуру золотым стандартом исследования привязанности. Детско-родительская привязанность, как правило, оценивается в результате наблюдения за поведением ребенка после разлучения

и воссоединения с родителем – обычно матерью. В исследовании (O'Connor, Croft, 2000) описана указанная процедура на выборке 110 пар 42–45-месячных близнецов (и их матерей). Поведенческие проявления привязанности кодировались и оценивались на основе непрерывной шкалы надежной привязанности (secure attachment). Внутригрупповые корреляции по этой шкале составили 0,48 и 0,38 для МЗ и ДЗ пар соответственно, что свидетельствует о низкой наследуемости и значимом вкладе общей среды (Там же). В другом исследовании, также использовавшем «Незнакомую ситуацию», оценивались 57 МЗ и 81 ДЗ пар в возрасте от 12 до 14 месяцев (Bokhorst et al., 2003). В классификации надежной / ненадежной привязанности 52% дисперсии приходится на факторы общей среды и 48% – на факторы индивидуальной среды. Индивидуальная среда в основном объясняла принадлежность к организованному / дезорганизованному типу диад «мать–ребенок». Различия в реактивности темперамента, которые были наследственными на 77%, не были связаны с различиями в привязанности у близнецов (Bokhorst et al., 2003).

В первом близнецовом исследовании привязанности отец–ребенок матери 14–16-месячных МЗ (N = 21) и ДЗ (N = 91) близнецовых пар заполняли Опросник «Attachment Q-sort» (Vaughn, Waters, 1990) о поведении младенца в присутствии отца (Bakermans-Kranenburg et al., 2004). Опросник «Attachment Q-Sort» также дает стандартизованную оценку привязанности, в нем взаимодействие родителя и ребенка анализируется посредством классификации определенного количества признаков и их сравнения с нормативным описанием надежной привязанности (Vaughn, Waters, 1990). Надежность привязанности объяснялась факторами общей (59%) и индивидуальной (41%) среды и не коррелировала с зависимостью ребенка (противоположный конструкт, оцениваемый Опросником «Attachment Q-Sort»), которая была наследуемой на 66% (Bakermans-Kranenburg et al., 2004).

Таким образом, исследования, которые использовали стандартные оценки привязанности, указывают на отсутствие гГС в феномене привязанности. Несколько других близнецовых исследований были посвящены конструктам, смежным с детско-родительской привязанностью. Например, более 30 лет назад непосредственные наблюдения взаимодействия родителей и близнецов (только мужского пола) привели Литтона (Lytton, 1977) к следующим выводам относительно гГС: 1) родители относятся к МЗ близнецам более сходным образом, чем к ДЗ близнецам; 2) родители не ведут себя более сходно в отношении МЗ близнецов в действиях, которые они сами (родители) иницируют; 3) большая однородность в воспитании МЗ близнецов, когда она присутствует, соответствует их реальной, а не воспринимаемой, зиготности; 4) родители действительно реагируют

на различия между близнецами и сами создают их. Эти выводы были проверены во второй работе, в которой систематически исследовалось взаимодействие матерей с их 24-месячными близнецами мужского пола, наблюдаемое дома и в лаборатории (Lytton et al., 1977). Данное исследование показало, что привязанность (потребность во внимании, помощи и близости) и послушное поведение главным образом объяснялись средовыми факторами. Наиболее подходящие модели ACE, как правило, включали в себя только индивидуальные и общие средовые факторы, за исключением инструментальной независимости и темпа речи, для которых наблюдались значимые показатели наследуемости (Lytton et al., 1977).

В одном из самых ранних близнецовых исследований потенциальных генетических вкладов в ранние паттерны привязанности, в соответствии с процедурой «Луисвилльского Близнецового Исследования» (the Louisville Twin Study Procedure), которая является модифицированной версией методики «Незнакомая ситуация», был вычислен коэффициент детско-родительской привязанности (Matheny et al., 1984). Как и в «Незнакомой ситуации», каждый близнец дважды разлучался и воссоединялся с матерью. В первом исследовании видеозаписи 34 пары МЗ и 26 пар ДЗ близнецов оценивались в возрасте 18 и 24 месяца (Finkel et al., 1998). Конкордантность (сходство по генотипу) привязанности у МЗ составила 67,6%, т.е. значительно выше, чем у ДЗ (38,5%), что свидетельствует о значимом вкладе наследственных факторов (Finkel et al., 1998). В другой работе использовались архивные данные выборки 99 пар МЗ и 108 пар ДЗ (средний возраст 24 месяца) из исследования (Finkel et al., 1998). Было показано, что конкордантность привязанности у МЗ составила 62,6%, т.е. значительно выше, чем у ДЗ (44,4%); большая часть изменчивости в привязанности объяснялась факторами индивидуальной среды, а остальная часть была связана с генетическими факторами (Finkel, Matheny, 2000).

В двух исследованиях также была продемонстрирована наследуемость взаимности (совместные положительные эмоции, отзывчивость и сотрудничество) в диаде «родитель–ребенок» (Deater-Deckard, O'Connor, 2000). Первое исследование включало в себя 62 МЗ и 58 ДЗ пар близнецов (средний возраст 3 года). Факторы наследуемости и индивидуальной среды объясняли по 50% дисперсии взаимности в диаде «мать–ребенок» без вклада факторов общей среды. Такие результаты были воспроизведены во втором исследовании, основанном на наблюдении 102 пар приемных и биологических sibсов в подобранных для сравнения семьях (Deater-Deckard, O'Connor, 2000).

Следовательно, указанные работы свидетельствуют о том, что, изучая конструкты, имеющие отношение к привязанности, мы сталкиваемся с некоторой формой гГС. Тем не менее это не всегда так. Ройзман и Фрэйли

(Roisman and Fraley, 2006) оценивали качество отношений матери с младенцем в выборке 127 МЗ и 333 ДЗ 9-месячных близнецовых пар с использованием Шкалы оценки научения ребенка (Nursing Child Assessment Teaching Scale; Summer, Spietz, 1995). Одного из родителей, обычно проводящего больше времени с ребенком, просили учить ребенка чему-то, что немного превосходило его способности. Итоговая оценка получалась путем суммирования всех баллов по отдельным пробам в пределах одного показателя и характеризовала, насколько успешно родитель и ребенок конструируют «цикл обучения», в котором родитель имеет адекватные ожидания, поддерживает ситуацию, а также дает ребенку адекватную обратную связь. В объяснении качества взаимодействия ребенка с родителем общие и индивидуальные средовые вклады были значимыми, в то время как генетические – незначимыми (Roisman, Fraley, 2006). В другом исследовании (DiLalla, Bishop, 1996) получены аналогичные результаты относительно дифференцированного материнского поведения, когда мать пыталась вызвать вокализации у близнецов в 7 и 9 месяцев. Как правило, матери вели себя сходным образом по отношению к своим близнецам, независимо от их зиготности, что предполагает наличие материнского влияния и отсутствие вызванной гГС.

Наконец, последние работы в рассматриваемой области также обсуждали генно-средовое происхождение ковариации между родительским поведением и детско-родительской привязанностью. Этот тип двумерного анализа может внести особенный вклад в понимание природы процесса детско-родительского взаимодействия, в том числе гГС. В одном из таких исследований материнская чувствительность оценивалась дома в 9–10 месяцев, и затем надежность детской привязанности наблюдалась в лаборатории в 12 месяцев (Fearon et al., 2006). Общая среда в изменчивости материнской чувствительности частично объясняла изменчивость в надежности привязанности, а вклад генетических факторов был незначимым (Fearon et al., 2006). Во втором исследовании выборка из 485 24-месячных однополых близнецовых пар была использована для проверки генно-средовой связи между наблюдаемым качеством воспитания и надежностью детской привязанности (Roisman, Fraley, 2008). Согласно Ферону и соавт. (Fearon et al., 2006), оба конструкта, а также ковариация между ними объяснялись факторами общей (85%) и индивидуальной (15%) среды (Roisman, Fraley, 2008).

Итак, результаты близнецовых исследований детско-родительского взаимодействия неоднозначны. За рядом исключений, оценки генетического вклада в надежность детско-родительской привязанности были очень низкими. В большинстве работ представлены данные о значительном вкладе факторов общей и индивидуальной среды в надежность и дез-



организацию детско-родительской привязанности. Лишь несколько исследований, применявших альтернативные методы оценки привязанности (Deater-Deckard, O'Connor, 2000; Finkel et al., 1998; Finkel, Matheny, 2000), обнаружили вклад генетических факторов в надежность детско-родительской привязанности, предполагающий наличие гГС. Взятые вместе, эти результаты показывают, что поведение ребенка по отношению к матери и отцу как к надежной базе в основном зависит от среды, которая различается в разных семьях (например, стиль воспитания, семейное окружение).

Однако некоторые особенности вышеупомянутых исследований не позволяют сделать утвердительных выводов. Во-первых, одним из главных ограничений исследований является использование выборок небольшого размера с неизвестной репрезентативностью, за исключением (Roisman, Fraley, 2006, 2008), что может исказить оценки ACE непредсказуемым образом (оценки ACE всегда зависят от дисперсии каждого компонента в выборке). Во-вторых, результаты многих опубликованных работ были получены на одной и той же выборке или ее подвыборках, что частично объясняет их относительную однородность. В-третьих, в некоторых случаях особенности метода наблюдения, возможно, приводят к программирующему эффекту контекста, который может частично объяснить выводы о вкладе факторов общей среды. Поскольку контекст может направлять поведение человека, особенно в стрессовых условиях, процедура, в которой матери в течение короткого периода времени выполняют стрессовую интерактивную задачу, может вызвать сходное поведение, независимо от того, с кем они взаимодействуют. Это могло дать завышенные оценки фактора общей среды в условиях наблюдения в «Незнакомой ситуации».

Наряду с исследованиями в рамках парадигмы привязанности некоторые близнецовые исследования рассматривали возможность наличия гГС, включающей в себя различные аспекты раннего воспитания. Например, в Квебекском исследовании новорожденных близнецов мы просили родителей ответить на вопросы, касающиеся воспитания их 5-месячных близнецов. Были исследованы такие аспекты, как родительская самоэффективность, воспринимаемое родительское воздействие, враждебное / реактивное поведение и гиперопека (Voivin et al., 2005). Каждую из этих четырех переменных в основном объясняли факторы общей среды. Однако материнское враждебное / реактивное поведение также имело умеренный коэффициент наследуемости, а в двумерном анализе мы установили, что такая связь в основном опосредована проблемным поведением ребенка (Voivin et al., 2005). В следующей части рассматриваемого исследования мы провели лонгитудный анализ самоотчетов 292 матерей о враж-

дебном / реактивном поведении по отношению к каждому из своих близнецов в возрасте 6, 20 и 32 месяцев (Forget-Dubois et al., 2007). Наследуемость материнского враждебного / реактивного поведения была небольшой, но значимой в возрасте 6 и 32 месяца, но не в 20 месяцев. Лонгитюдный анализ выявил, что показатели наследуемости в возрасте 5 и 30 месяцев коррелируют. Общая среда была основным источником вариации в трех замерах, и оценки общей среды сильно коррелировали в ходе развития (Forget-Dubois et al., 2007). Следовательно, стабильность в самоотчетах о враждебном / реактивном воспитании практически полностью объясняется общей средой. Это, возможно, связано с тем, что матери давали ответы в отношении обоих близнецов. Иными словами, наследуемые качества ребенка могли вызвать враждебное / реактивное поведение у матери в определенное время, но не были связаны с его стабильностью в период от младенчества до раннего детства (Forget-Dubois et al., 2007).

Потенциальные гГС также исследовались для объяснения связи между физическим насилием по отношению к ребенку и антисоциальным поведением ребенка в более позднем возрасте. Исследование выборки 1 116 5–7-летних близнецовых пар установило, что асоциальное поведение ребенка в 5 лет не объяснило связи между физическим насилием по оценке матери в 5 лет и асоциальным поведением ребенка по оценке учителя в 7 лет (Jaffee et al., 2004). Эти данные позволяют предположить, что жестокое обращение с ребенком в раннем возрасте может играть уникальную роль в последующем развитии асоциального поведения, в дополнение к «эффекту ребенка». Во втором исследовании были изучены размеры «эффектов ребенка» на поведение родителей, которое варьировало от нормативного (телесные наказания, например шлепки) до ненормативного (физическое насилие) (Jaffee et al., 2004). Общая среда объясняла большую часть вариации обоих типов поведения. Однако телесные наказания, а не физическое насилие отчасти были генетически обусловлены, и эти генетические факторы были в основном теми же, которые объясняли асоциальное поведение ребенка, предполагая «эффект ребенка» (Jaffee et al., 2004). Таким образом, факторы риска жестокого обращения с ребенком навряд ли связаны с самим ребенком, скорее всего, они связаны с различиями между семьями, хотя поведение родителей, использующих телесные наказания, может быть частично функцией «эффекта ребенка» или общих генов.

В других работах с двумерным анализом было обнаружено, что гГС вносит вклад в связь между негативными формами раннего воспитания (жестокость, негативизм) и проблемами поведения ребенка, такими как поведенческие проблемы (только у мальчиков; Voeltd et al., 2012), антисоциальное поведение (Larsson et al., 2008; хотя средовая обусловленность также была показана), низкий уровень просоциального поведения (Knafo, Plomin,

2006). Выявляемый негативный цикл контрастирует с положительным циклом адаптации, который также наблюдался в исследованиях. Действительно, для привязанности (Fearon et al., 2006; Roisman, Fraley, 2008) общая среда вносит вклад в защитный цикл – от высокой родительской позитивности к просоциальному поведению (Knafo, Plomin, 2006) и низкому уровню поведенческих проблем у ребенка (только у девочек; Voeltdt et al., 2012).

Таким образом, результаты генетически информативных исследований, в которых изучалась возможность гГС в воспитании в раннем возрасте, позволяют сделать следующие пять выводов.

Во-первых, разнообразие методов раннего воспитания, обеспечивающих положительный контекст для развития ребенка, является характеристикой среды и едва ли объясняется связанными с ним генетическими предрасположенностями ребенка. Таким образом, защитные факторы для некоторых аспектов дальнейшего развития ребенка могут лежать в свойствах среды, которые различаются между семьями. Однако хотя адаптивное воспитание детей не зависит от «эффекта ребенка», оно не может быть лишено влияния генетических факторов, так как может быть вызвано родительским генотипом (напр.: Kaitz et al., 2010). Только путем изучения близнецов в качестве родителей мы можем по-настоящему оценить наследуемость методов воспитания.

Во-вторых, неблагоприятное, но нормативное воспитание (например, негативность, телесные наказания) частично связано с «генетическими эффектами ребенка», которые, вероятнее всего, связаны с особенностями его темперамента, однако эти эффекты могут считаться эпизодами в развитии (специфичные для определенного времени и не обязательно стабильные во времени). Тем не менее более широкий диапазон родительских восприятий и методов воспитания, особенно адаптивных, обусловлен характеристиками среды, включая родителей (Voivin et al., 2005).

В-третьих, экстремальные формы негативного воспитания не могут возникнуть в результате нормального хода развития, поскольку физическое насилие не вызывается самим ребенком (отсутствие реактивной гГС). Следовательно, влияние ребенка на неадекватное воспитание весьма ограничено, такое воспитание может быть вызвано (в наиболее экстремальных формах) особенностями семей.

В-четвертых, индивидуальная среда (т.е. различия внутри семьи) действует независимо от генетики или общей среды в объяснении связи между средой в раннем развитии (особенно в форме широких показателей социального риска) и особенностями поведения ребенка.

В-пятых, возрастные и половые различия могут внести корректировки в вышеупомянутые выводы, но на данный момент подобные исследования слишком малочисленны.

### 3.4. Генно-средовые корреляции: отрицательный опыт общения со сверстниками

В настоящее время многие дети посещают детские дошкольные учреждения, проводя гораздо больше времени в компании сверстников, чем со своей семьей. Общение со сверстниками, можно предположить, играет роль в развитии с очень раннего возраста. И это действительно так! Взаимоотношения со сверстниками выполняют важные функции в развитии каждого ребенка. С раннего до среднего детского возраста они создают контекст, в рамках которого дети учатся самоконтролю и новым социальным навыкам, в том числе гибким и социально приемлемым способам решения межличностных конфликтов.

К сожалению, несмотря на приведенные положительные стороны, опыт общения со сверстниками может быть негативным. Значительное число детей, от 5 до 10%, по разным оценкам, испытывают хронические трудности в отношениях со сверстниками, такие как отвержение сверстниками и виктимизацию (Voivin et al., 1995; Juvonen et al., 2003; Kochenderfer, Ladd, 1996).

Дети, которые испытывают эти проблемы, не только лишены социальной поддержки и обучения, но также испытывают или находятся под угрозой дальнейших проблем с адаптацией, в том числе депрессии, плохой успеваемости, делинквентного поведения и злоупотребления психоактивными веществами (Voivin et al., 2005; Rubin et al., 2006). Таким образом, крайне важно знать как можно больше о процессах развития, лежащих в основе указанных трудностей, чтобы более точно определить детей, относящихся к группам риска, и разработать план профилактических мер.

*Трудности в отношениях со сверстниками*, как правило, оцениваются с двух точек зрения (Voivin et al., 2001). Один подход фокусируется на детях, которые нелюбимы и негативно воспринимаются сверстниками. Эта форма отвержения сверстниками (или отрицательный статус среди сверстников) может привести к различным негативным последствиям: и когда ребенка чрезмерно дразнят и активно притесняют сверстники, и когда отвержение проявляется в более неявных формах остракизма и изоляции. Виктимизация сверстниками – связанный, но отличающийся тип негативного опыта отношений со сверстниками – заключается в том, что ребенок неоднократно подвергается негативному воздействию со стороны одного или нескольких детей. Следовательно, виктимизация представляет собой класс негативных действий со стороны сверстников, в то время как отвержение ребенка сверстниками отражает отношение всей группы сверстников, которое может вызывать определенный тип поведения сверстников, в том числе открытую виктимизацию (Voivin et al., 2001).

Было обнаружено, что обе формы трудностей в отношениях со сверстниками могут предсказывать такие эмоциональные проблемы, как одиночество, депрессия, тревога и суицидальные мысли, а также ухудшение физического здоровья, поведенческие проблемы и проблемы с успеваемостью в школе (Arseneault et al., 2008; Boivin et al., 1995; Boulton, Underwood, 1992; Brendgen, Vitaro, 2008; Dodge et al., 2003; Nishina et al., 2005; Rigby, 1999; Rubin et al., 2006). Эти ассоциации подчеркивают важность двух аспектов трудностей в отношениях со сверстниками в психопатологии развития.

*гГС в трудностях в отношениях со сверстниками.* Понимание связи между трудностями в отношениях со сверстниками и различными проблемами в развитии ограничено той же методологической проблемой, с которой сталкиваются все работы по раннему воспитанию: чрезмерное доверие к корреляционному дизайну, который является неинформативным относительно происхождения и направления указанной связи. Однако в последнее время психогенетические исследования предоставили важную информацию о том, как генетические факторы взаимодействуют с негативным опытом общения со сверстниками через различные механизмы генно-средового со-действия (в том числе гГС).

Как указывалось ранее, гГС возникает тогда, когда наследуемые черты ребенка влияют на отношения сверстников к нему. Такие черты могут быть связаны с опытом общения со сверстниками через пассивный, активный или реактивный процессы гГС (Plomin et al., 1977; Scarr, McCartney, 1983). Пассивная гГС происходит, если наследуемые характеристики родителей естественным образом влияют на качество среды сверстников их детей. Например, родители с историей преступного поведения с большей вероятностью, чем другие родители, могут проживать в неблагополучных районах с высоким уровнем преступности, что увеличивает риск того, что их дети попадут в преступную компанию.

В отличие от пассивной гГС, активная и реактивная гГС включают в себя непосредственный вклад наследственных характеристик ребенка в его средовой опыт. Активная (или селективная) гГС возникает, когда человек активно выбирает окружение на основе своих генетически предопределенных личностных характеристик. Например, делинквентные подростки могут сознательно выбрать общение с делинквентными сверстниками. Такая активная гГС могла бы объяснить хорошо описанную в литературе тенденцию детей с асоциальным поведением (например, с агрессивным стилем поведения, делинквентным поведением) объединяться друг с другом. Это один из двух основных типов проблематичного опыта общения со сверстниками; второй тип связан с трудностями в отношениях со сверстниками, т.е. отвержением сверстниками и виктимиза-

цией (Voivin et al., 2005). Данный феномен был объектом пристального внимания психогенетических исследований, в том числе Квебекского исследования новорожденных близнецов (Brendgen et al., 2007; Van Lier et al., 2007). Результаты перечисленных исследований в основном показывают, что общение с асоциальными друзьями зависит от активной гГС в подростковом возрасте, но слабо связано с генетической предрасположенностью ребенка до подросткового возраста. Такой паттерн предполагает, что гГС возникает постепенно в промежутке между началом и серединой подросткового возраста (вклады генетических факторов обычно составляют 20–42% дисперсии девиантных отношений в этом возрасте) (Brendgen, Voivin, 2015). Детальное рассмотрение генно-средового действия в отношениях с девиантными сверстниками выходит за рамки настоящей главы. Заинтересованные читатели могут обратиться к недавним публикациям, где мы обсуждаем данный вопрос более подробно (Brendgen, Voivin, 2015).

Активная гГС не может применяться для объяснения опыта общения со сверстниками, который не определяется активным выбором, например, связанным с отвержением сверстниками и виктимизацией. В этих случаях, вероятно, задействован реактивный (evocative) механизм гГС, который возникает, когда характеристики ребенка вызывают специфическую реакцию со стороны сверстников. Например, ребенок, который ведет себя импульсивно и агрессивно, может вызвать негативную реакцию и, как следствие, стать отвергнутым и / или жертвой для своих сверстников. Средовая переменная (в данном случае – трудности в отношениях со сверстниками), таким образом, коррелирует с генетическими факторами риска, лежащими в основе импульсивного и агрессивного поведения.

### **3.5. Исследования гГС в трудностях в отношениях со сверстниками**

В отличие от активной гГС, связанной с девиантной аффилиацией со сверстниками, которая, как кажется, возникает только при переходе к подростковому возрасту, реактивная гГС в трудностях в отношениях со сверстниками может проявляться в более раннем возрасте. Несмотря на то, что было опубликовано относительно небольшое число генетически информативных исследований данного феномена, их выводы сходятся в том, что к моменту поступления в школу (и, вероятно, до поступления в школу) генетические факторы начинают играть значительную роль в виктимизации и отвержении ребенка сверстниками.

Данные об этой связи были получены в серии работ Квебекского исследования новорожденных близнецов. Исследование основано на репре-

зентативной лонгитюдной выборке близнецов, развитие которых отслеживается с рождения и для которых были получены оценки статуса от их одноклассников несколько раз в ходе развития (см.: Voivin et al., 2012). Одноклассники каждого близнеца оценивали его статус в классе. Используя буклеты с фотографиями, дети выбирали трех одноклассников для каждой серии поведенческих и социальных дескрипторов.

Исходя из полученной информации, оценивалось, насколько близнецы были популярны / не популярны среди сверстников или виктимизированы ими. В исследовании среди дошкольников участвовали 569 групп из 325 детских садов (в среднем 14 «оценщиков» на группу), среди первоклассников – 636 классов из 362 школ (в среднем 14 «оценщиков» на класс), среди учащихся четвертого класса – 581 класс из 348 школ (в среднем 19 «оценщиков» на класс). Такая подробная информация является отличительной особенностью Квебекского исследования новорожденных близнецов и дает уникальную возможность оценить качество общения близнецов со сверстниками.

В первоначальном исследовании (в детском саду) определение статуса близнецов в классе использовалось для оценки их отвержения в группе сверстников (Brendgen et al., 2009). Всем детям предлагали выбрать трех одноклассников, с которыми им больше всего нравилось играть (положительный выбор), и трех одноклассников, с которыми им меньше всего нравилось играть (отрицательный выбор). В соответствии с широко используемым критерием оценки отвержения сверстниками (Coie et al., 1982) было подсчитано общее количество принятых положительных выборов для каждого участника; они были стандартизированы внутри группы, чтобы создать общий критерий популярности.

Аналогичным образом было рассчитано и стандартизировано общее число отрицательных выборов, чтобы создать общий критерий непопулярности. Затем критерий популярности вычитался из критерия непопулярности для каждого ученика; так создавалась непрерывная шкала, на которой высокий балл соответствовал высокому уровню отвержения со стороны сверстников. Одномерный ACE анализ показал, что 30% дисперсии отвержения сверстниками объяснялись наследственными факторами, 15% – факторами общей среды, а оставшиеся 55% дисперсии приходились на факторы индивидуальной среды.

Представленные результаты свидетельствуют о том, что генетические факторы связаны с трудностями в отношениях со сверстниками. Тем не менее этот вывод имеет ограничения. Во-первых, как уже говорилось ранее, отвержение дает лишь косвенную оценку трудностей в отношениях со сверстниками, тогда как фактическая виктимизация сверстниками играет главную роль в проблемах социальной адаптации ребенка (Voivin,

Hymel, 1997). В то время как отвержение отражает негативные чувства группы сверстников к ребенку, виктимизация относится к фактическому негативному поведению со стороны одного или нескольких сверстников (Voivin et al., 2001). Оценка указанных аспектов предоставляет более полный охват различных форм трудностей в отношениях со сверстниками. Во-вторых, это изначальное исследование опирается только на один источник информации (сверстников) для оценки трудностей в отношениях со сверстниками. Поскольку сверстники участвуют и наблюдают за общественной жизнью, их оценки можно рассматривать как золотой стандарт, когда дело доходит до оценки трудностей в отношениях со сверстниками (Rubin et al., 2006). Тем не менее оценки сверстников могут быть предвзятыми как следствие социальной репутации и групповой динамики.

Другие потенциально полезные источники информации включают самого ребенка или членов его социального окружения (например, учителя или мать). Потенциальный недостаток самоотчетов состоит в том, что они частично отражают самооощущения (Voivin, Hymel, 1997) и поэтому могут давать искаженные оценки генно-средового вклада в трудности в отношениях со сверстниками. Матери и учителя обладают ограниченной информацией о трудностях ребенка в отношениях со сверстниками (Fekkes et al., 2005; Houndoumadi, Pateraki, 2001). Каждый метод измерения имеет свои ограничения, когда используется отдельно. Одним из способов преодоления таких ограничений является использование нескольких источников информации для более надежного «латентного» измерения этого феномена.

Наконец, важным ограничением указанного изначального исследования, как и многих других исследований, служит то, что они дают неполное представление о процессах развития, поскольку отношения со сверстниками оцениваются только один раз. Относительный вклад генетических факторов в трудности в отношениях со сверстниками может меняться на протяжении развития. Например, в работе (Ball et al., 2008) описан генетический вклад в виктимизацию сверстниками в младшем школьном возрасте, но результат не был реплицирован на детях дошкольного возраста (Brendgen et al., 2008). Такое различие паттернов может быть связано с использованием разных методов оценки виктимизации (оценки матерей / сверстников). Оно может также отражать увеличивающуюся с возрастом связь между генетическими факторами и трудностями в отношениях со сверстниками, что обусловлено усилением реактивной ГС, как было описано ранее.

Таким образом, в Квебекском исследовании новорожденных близнецов мы использовали лонгитюдный подход с множественными оценками для изучения генно-средового вклада в феномен трудностей в отноше-



ниях со сверстниками в первые годы школы (Voivin et al., 2012). С этой целью мы проанализировали вклад генетических и средовых факторов в трудности в отношениях со сверстниками, используя отвержение, оцениваемое сверстниками, и виктимизацию со стороны сверстников в детском саду, в первом и четвертом классах, оцениваемую сверстниками, учителями и самими близнецами. Результаты были поразительны. Начиная с детского сада, а затем в более старшем возрасте генетические факторы составляли большую часть дисперсии в трудностях в отношениях со сверстниками, как показал латентный фактор, объединивший оценки сверстников, учителей и самооценки. В частности, генетические факторы объясняли 73, 73 и 94% индивидуальных различий в трудностях в отношениях со сверстниками в детском саду, первом и четвертом классах, соответственно, и 27, 27 и 6% приходилось на индивидуальную среду. Таким образом, высокое сходство близнецов из одной семьи в их трудностях в отношениях со сверстниками в основном объяснялось их генетическим родством. Генетические факторы также объясняли наблюдаемую стабильность в трудностях в отношениях со сверстниками на протяжении младшего школьного возраста (фенотипические корреляции для латентного конструкта трудностей в отношениях со сверстниками:  $r = 0,73$  между детским садом и первым классом и  $r = 0,69$  между первым и четвертым классами).

Преимущество такого подхода с несколькими информантами подтвердилось и далее, когда сравнивались параметры многомерных и одномерных моделей. В то время как многомерные модели продемонстрировали высокий генетический вклад в трудности в отношениях со сверстниками в детском саду и в стабильность этих трудностей в последующих возрастах, результаты одномерного анализа были более противоречивыми и различались по возрасту. В самом деле, для большинства измерений паттерн семейного сходства в детском саду в целом был низким и противоречивым для разных информантов.

Результаты для более старших классов были более четкими, и одномерные модели указывали на увеличение ГС для трудностей в отношениях со сверстниками (на уровне измерений) в последующих классах. На одномерном уровне генетические вклады появлялись постепенно, как и растущая согласованность среди информантов в отношении тех детей, которые испытывали трудности со сверстниками. Таким образом, лонгитюдный подход с несколькими информантами показал устойчивость генетических факторов, лежащих в основе трудностей в отношениях со сверстниками: по мере того как одни и те же дети (с генетической предрасположенностью) регулярно сталкиваются с негативным отношением со стороны сверстников, они вовлекаются в хронический цикл отрица-

тельного опыта общения со сверстниками. Хотя для подтверждения таких выводов необходимы дальнейшие исследования, тем не менее они констатируют, что в соответствии с реактивной ГС наследственные характеристики ребенка могут вызвать негативное отношение со стороны сверстников. Это наблюдается особенно отчетливо, когда используются оценки целого ряда информантов.

Значительное генетическое влияние на отвержение сверстниками и виктимизацию свидетельствует о наличии реактивной ГС; подразумевается, что наследственные характеристики могут частично объяснить, почему некоторые дети скрыто или явно презираются своими сверстниками. Таким образом, возникает вопрос, что это за наследственные характеристики? Значительное количество исследований свидетельствует о том, что помимо социального контекста и групповых процессов (Boivin et al., 1995; Hymel et al., 1990; Salmivalli, Voeten, 2004; Wright et al., 1986), а также нетипичных физических качеств – проблемы с речью, физическая неуклюжесть и ожирение (Boivin et al., 2005; Cramer, Steinwert, 1998; Rubin et al., 2006), социальное поведение является одним из основных источников трудностей в отношениях со сверстниками (Boivin et al., 2005; Rubin et al., 2006). Дети с проблемами поведения, такими как, например, агрессивное, гиперактивное / импульсивное поведение, чаще испытывают трудности в отношениях со сверстниками в школе (Coie, Kupersmidt, 1983; Dodge, 1983; Erhardt, Hindshaw, 1995; Hoza, 2007; Hoza et al., 2005) либо в дошкольный период (Barker et al., 2008; Boivin et al., 2005). Обусловленность проблем поведения в раннем возрасте генетическими факторами (Rhee, Waldman, 2002) предполагает, что риск трудностей в отношениях со сверстниками можно в значительной степени предсказать по генетической предрасположенности ребенка к таким формам поведения. До недавнего времени эти гипотезы не проверялись эмпирически.

В первом опубликованном исследовании обсуждаемого вопроса (Ball et al., 2008) были использованы данные Лонгитюдного близнецового исследования E-Risk с выборкой более 1 000 МЗ и ДЗ близнецовых пар. Агрессивное поведение участников, т.е. издевательства по отношению к другим ученикам, и виктимизация, т.е. подверженность издевательствам со стороны сверстников, оценивались в возрасте 10 лет матерями и учителями. Около 75% дисперсии виктимизации объяснялось генетическими факторами и 24% – факторами индивидуальной среды. Двумерные модели установили, что статистически значимая, хотя и небольшая часть генетических влияний на виктимизацию была общей с генетическими влияниями на агрессивное поведение, что свидетельствует о возможном наличии ГС, но это не является единственным объяснением данного феномена.

Аналогичные результаты были получены на данных четвертых классов в выборке Квебекского исследования новорожденных близнецов. Исследование было основано на детских самоотчетах о виктимизации и отчетах сверстников о вербальной и физической агрессии близнецов и индексе генетического риска агрессии. Этот индекс рассчитывался на основе показателей агрессивного поведения у со-близнеца. Например, наиболее высокий индекс риска приписывается участнику, чей монозиготный близнец имеет высокий показатель агрессивности. Повышенный генетический риск агрессивного поведения был связан с более высоким уровнем виктимизации ( $r = 0,32$ ,  $p = 0,001$ ) (Brendgen, Vovin, 2015). Выводы, основанные на данных первых классов, также показали, что генетическая склонность к агрессии может быть важным фактором риска виктимизации у детей младшего возраста (Brendgen et al., 2011). Генетические факторы объясняли более половины (53%) дисперсии агрессии и значительную часть (25%) дисперсии виктимизации. Результаты применения моделей Холецкого подтвердили, что 100% генетического влияния на виктимизацию было связано с генетическими факторами, отвечающими за агрессию. Эти выводы также были ограничены особенностями метода поперечных срезов (агрессивное поведение и трудности в общении со сверстниками были оценены одновременно). Концепция гГС подразумевает, что существует «направленное влияние» особенностей ребенка (т.е. агрессивного поведения) на социальный опыт (т.е. трудности в отношениях со сверстниками). В таком контексте использование близнецового лонгитюда обеспечивает подробное описание генно-средовой динамики, связывающей проблемы поведения и трудности в отношениях со сверстниками.

В недавнем исследовании мы изучали наличие гГС в связи с деструктивным поведением и трудностями в отношениях со сверстниками в период с детского сада до первого класса, используя данные Квебекского исследования новорожденных близнецов. С этой целью мы применяли биометрический перекрестный анализ, изначально предложенный в работе (Burt et al., 2005). Данный метод использует преимущества лонгитюдного перекрестного анализа и основ близнецового метода, чтобы более точно оценить направление связей и лежащую в их основе генно-средовую архитектуру, связывающую деструктивное поведение и трудности в отношениях со сверстниками. В этом исследовании спектр деструктивных форм поведения был расширен за счет включения импульсивного / гиперактивного поведения в дополнение к агрессивному. Импульсивное / гиперактивное поведение часто подразумевает грубые и непредсказуемые реакции, неприятные для сверстников, и действительно предсказывает негативное восприятие сверстниками и статус ребенка в новых образующихся группах (Erhardt, Hinshaw, 1994).

Деструктивные формы поведения были связаны с трудностями в отношениях со сверстниками в одном возрасте и предсказывали эти трудности в более позднем возрасте; генетические факторы объясняли значительную часть таких связей, тем самым подтверждая гГС. В частности, о роли генетических факторов в этой связи свидетельствовали три характеристики модели. Во-первых, общие генетические влияния на деструктивные формы поведения и трудности в отношениях со сверстниками наблюдались уже в детском саду. Во-вторых, генетические факторы также частично объясняли «новую» связь между деструктивными формами поведения и трудностями в отношениях со сверстниками в первом классе при контроле измерений в детском саду, т.е. помимо исходной ситуации в детском саду, генетические факторы также объясняли новые развивающиеся взаимосвязи между деструктивными формами поведения и трудностями в отношениях со сверстниками в первом классе, что является признаком устойчивости целевого процесса гГС. Наконец, агрессивное поведение в детском саду независимо предсказывало трудности в отношениях со сверстниками в первом классе (с ограничениями для ранее существовавших связей), и этот уникальный вклад был в основном функцией генетических факторов.

Перечисленные результаты не только согласуются с результатами предыдущих исследований, основанных на аналогичных данных (Ball et al., 2008; Brendgen et al., 2011), но и расширяют их в нескольких направлениях. Благодаря преимуществам лонгитюдного метода данное исследование позволило более точно оценить направление связи и базовую генно-средовую архитектуру, связывающую деструктивные формы поведения и трудности в отношениях со сверстниками на протяжении определенного времени. Результаты данного исследования также позволили оценить причинно-следственные пути от деструктивного поведения к трудностям в отношениях со сверстниками и показать, что аддитивные генетические факторы объясняли все типы ассоциаций между деструктивными формами поведения и трудностями в отношениях со сверстниками. Такие результаты подтверждают то, что реактивные гГС связи деструктивных форм поведения и трудностей в отношениях со сверстниками устанавливаются в первый год школы, если не раньше (Barker et al., 2008), и имеют тенденцию сохраняться в течение долгого времени. Следовательно, дети с агрессивными и импульсивными / гиперактивными тенденциями, возможно, из-за проблем саморегуляции не только способны спровоцировать агрессию у потенциальных задира, но и могут не вызывать сочувствия и поддержку у одноклассников, когда они отвержены и находятся в позиции жертвы. Окружающие воспринимают этих детей как ответственных за свою судьбу и не выказывают особого желания защищать их, тем самым

подкрепляя их репутацию социально отверженных и способствуя продолжающемуся циклу насилия (Boivin et al., 2001; Schuster, 2001; Teräsahjo, Salmivalli, 2003).

Ранняя гГС может быть также задействована в других формах личностных трудностей. Например, предыдущие исследования на подростках показали, что люди с генетической предрасположенностью к депрессии подвергаются повышенному риску проблем в детско-родительских отношениях, а также риску негативных социальных событий в жизни (например, разрыв дружеских или романтических отношений, плохая успеваемость, потеря работы; Lau et al., 2006; Pike et al., 1996; Rice et al., 2003; Silberg et al., 1999). Результаты двух других работ, использовавших данные Квебекского исследования новорожденных близнецов, установили, что этот феномен может проявиться уже в детском саду и распространиться на трудности в отношениях со сверстниками, в том числе отвержение и виктимизацию (Brendgen et al., 2009; Brendgen, Boivin, 2015).

### **Заключение**

Целью настоящей главы являлось рассмотрение роли гГС для родительского воспитания в раннем возрасте и трудностей в отношениях со сверстниками. Приведенные нами данные свидетельствуют о том, что генетические факторы частично объясняют неблагоприятное родительское воспитание в рамках нормы, а также трудности в отношениях со сверстниками в первые годы в школе. Что касается отношений со сверстниками, некоторые дети генетически предрасположены к раннему агрессивному поведению и гиперактивности, и этот генетический риск увеличивает вероятность их отвержения сверстниками и виктимизации начиная с детского сада. Характеристики ребенка, ответственные за гГС для раннего родительского воспитания, не столь очевидны, хотя некоторые результаты указывают на сложный темперамент как возможный фактор.

Эти данные имеют важное значение для понимания процессов развития. Сильная гГС (например, выявленная для трудностей в отношениях со сверстниками) является признаком того, что гены и среда работают вместе в динамическом режиме, это может усугубить исходные предрасположенности ребенка (например, деструктивное поведение). Проявление гиперактивного / импульсивного и агрессивного поведения создает враждебную среду, которая может способствовать увеличению проблем поведения и дальнейшему развитию асоциального поведения (Boivin, Vitaro, 1995; Patterson et al., 1992). Другими словами, некоторые дети находятся под влиянием двойного риска: изначальная генетическая предрасположенность к деструктивности, усиленная циклом отрицательного опыта,

связанного со сверстниками в школе, может усилить дезадаптацию. В недавнем исследовании мы обнаружили, что физическое агрессивное поведение в 17 месяцев ведет к высокому уровню хронической виктимизации в дошкольном возрасте и предсказывает аналогичный негативный опыт при поступлении в школу (Barker et al., 2008). В будущих генетически информативных лонгитюдных исследованиях детей с раннего детства следует изучать генно-средовую природу этой прогностической связи. Также надо исследовать природу раннего опыта общения со сверстниками в его связи с отрицательным опытом в раннем школьном и раннем подростковом возрасте. Существует возрастной сдвиг в поведенческих коррелятах трудностей в отношениях со сверстниками: связь между этим негативным опытом и замкнутым поведением усиливается, а связь с агрессивным поведением ослабляется (Voivin et al., 2010; Hanish, Guerra, 2004). Необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить, в какой степени характер результатов подтвердится на более взрослых детях, когда выраженность, природа и корреляты трудностей в отношениях со сверстниками могут измениться.

Свидетельство о наличии гГС также имеет важные последствия для интерпретации оценок наследуемости. Когда гГС являются значимыми, оценки наследуемости могут скрывать вклады средовых факторов в развитие. Таким образом, всегда следует объяснять их с осторожностью, когда они оцениваются в определенный момент времени. Поскольку свойства среды, такие как воспитание и трудности в отношениях со сверстниками, входят в траектории развития, связанные с генетическими факторами, они должны быть приняты во внимание при анализе процессов развития, ведущих к дезадаптации.

Другое предостережение касается высокого уровня наследуемости конструкта трудностей в отношениях со сверстниками (Voivin et al., 2012), так как они намного превышают показатели, полученные на отдельных измерениях (см.: Arseneault et al., 2003, для аналогичных результатов при асоциальном поведении). Стоит отметить, что конструкт трудностей в отношениях со сверстниками был создан на основе корреляций между оценками информантов. Поскольку согласованность оценок информантов увеличивается с возрастом, получающийся конструкт, возможно, не отражает одну и ту же реальность в проблемах в отношениях со сверстниками в разных возрастах. В частности, более низкая согласованность между информантами в детском саду могла привести к латентному фактору, который центрируется на трудностях в отношениях со сверстниками в верхней части распределения популяции. В этом случае латентный фактор характеризует наиболее экстремальные и ярко выраженные случаи, возможно, связанные с более сильными генетическими влияниями на проблемы по-

ведения. Другими словами, генетические факторы особенно важны, когда у детей наблюдается множество признаков трудностей в отношениях со сверстниками. Такие дети, определенные множественными источниками (включая самооценку), особенно если оценки информантов только умеренно коррелируют, могут представлять собой уникальный тип, находящийся под наибольшим риском по множеству причин, включая и генетические факторы (о значении многомерной оценки см.: Crick, Bigbee, 1998). Эти случаи могут иметь большее клиническое значение, чем те, о которых сообщает только один источник, и должны быть предметом дальнейших исследований.

Каскады развития, на которые указывают гГС, также имеют важное значение для раннего выявления группы риска и планирования профилактического вмешательства на ранней стадии. Они показывают, что некоторые дети находятся под угрозой с ранних этапов развития и что этот риск увеличивается за счет генно-средовых процессов, в том числе гГС. Но самое главное, они не должны быть истолкованы как свидетельство того, что отрицательные пути развития зафиксированы и необратимы и вмешательство и какие-либо усилия бесполезны. Скорее они подчеркивают роль особенностей ребенка в возникновении трудностей со сверстниками и указывают на необходимость раннего вмешательства, чтобы изменить эти характеристики и предотвратить закрепление негативных переживаний. Важно то, что дети, предрасположенные к различным формам деструктивного поведения, действительно могут быть успешно выявлены в раннем возрасте (Barker et al., 2008; Huijbregts et al., 2008; Leblanc et al., 2008; Petitclerc et al., 2009). Профилактические меры должны быть нацелены на деструктивные формы поведения, а также последующие трудности в отношениях со сверстниками, но они должны применяться рано и поддерживаться в течение длительного времени, чтобы смягчить развитие этого негативного цикла.

Однако существует ряд методологических проблем, связанных с данными исследованиями. Выше упоминалось, что выводы о раннем воспитании не столь убедительны, как об отношениях со сверстниками. Одна из центральных проблем предыдущих близнецовых исследований потенциальных гГС в воспитании касается ограничений в статистической мощности (Roisman, Fraley, 2006). В связи с затратностью сбора данных небольшие выборки по-прежнему типичны для исследований с использованием прямой оценки, такой как наблюдение взаимодействий младенцев и их родителей. Статистически мощные исследования необходимы для изучения потенциальных половых различий в проявлении гГС, связывающей средовые факторы риска с психологическим развитием ребенка.

Еще одна проблема заключается в регистрации возможных изменений в развитии гГС. В исследованиях гГС две гипотезы занимают важное место: 1) гГС может накапливаться и, следовательно, играть более важную роль по мере взросления ребенка (Scarr, McCartney, 1983); 2) в ходе развития ребенка природа гГС может меняться (Там же). Например, пассивная гГС более вероятно наблюдается на ранних стадиях развития, поскольку лежит в основе влияния родителей, осуществляющих отбор и структурирование физического или социального окружения ребенка. Однако с развитием ребенка пассивная гГС должна снижаться, а селективная – увеличиваться, поскольку дети становятся более активными в формировании социальной среды. Реактивная гГС может играть относительно устойчивую роль в опыте общения со сверстниками, особенно отрицательном. Но существует слишком мало доказательств в поддержку этих гипотез из-за нехватки генетически информативных лонгитюдных данных. Понадобятся дальнейшие лонгитюдные исследования, чтобы понять, в какой степени различные типы гГС задействованы в разные периоды развития, а также чтобы оценить: 1) возможное возникновение и угасание паттернов гГС и 2) предполагаемое увеличение значения гГС в ходе развития. Лонгитюдные исследования необходимы и для дальнейшего изучения возможных последствий этого опыта с учетом роли гГС. Например, свидетельство о наличии гГС в опыте общения со сверстниками не означает, что проблематичный опыт не влияет на последующее развитие. Тем не менее важно учитывать гГС при изучении процессов развития для проверки, являются ли лонгитюдные связи между трудностями в отношениях со сверстниками и последующей адаптацией простым следствием генетических рисков ребенка (Parker, Asher, 1987). Другими словами, значимая гГС может означать, что связь между отрицательным опытом и последствиями развития ребенка частично объясняется генетическими факторами, которые лежат в основе обоих этих явлений.

Генетически информативный близнецовый метод исследования не дает точного ответа о форме гГС. Например, двумерный близнецовый анализ может выявить гГС, но не может различить активную, пассивную и реактивную формы гГС, хотя специфические формы гГС могут быть предположены на основе теоретических моделей развития ребенка, особенно для связанного со сверстниками опыта. В случае раннего воспитания исследования приемных детей – на основе оценок биологического / приемного родителя – могут помочь определить тип гГС, но такие исследования не могут статистически разделить факторы общей и индивидуальной среды в индивидуальных различиях. Использование методов близнецов и приемных детей в изучении гГС, вероятно, заполнит пробелы в знаниях о природе этих гГС.



Тщательное исследование нейробиологических процессов, лежащих в основе наследуемости фенотипа ребенка и его взаимосвязи со средой (с помощью молекулярно-генетических методов) может дать более полное представление о развитии гГС. Конкретные нейробиологические пути, через которые генотип вносит вклад в межличностное поведение родителей, сверстников и самих детей, часто остаются непонятыми. Эти функциональные пути представляют собой сложную, многогранную систему, включающую в себя по крайней мере три уровня анализа: 1) уровень функциональной активности самого продукта гена; 2) уровни его экспрессии в различных системах мозга или в разное время в процессе развития; 3) его характерная экспрессия под влиянием средовых факторов риска (например, Chen et al., 2011). Необходимо более глубокое понимание этих нейробиологических процессов, чтобы прояснить генно-средовые процессы, связанные с детско-родительскими взаимодействиями и взаимодействиями со сверстниками, которые способствуют индивидуальным различиям в социоэмоциональном развитии (см. Chen et al., 2011). Но в течение последнего десятилетия исследователи сталкиваются с трудностями в поиске генов, которые вносят вклад в фенотипическую изменчивость даже высоко наследуемых черт (Goldstein, 2009). До сих пор лишь небольшое количество генетических маркеров, связанных с социальным поведением или чертами, подтвердилось в независимых исследованиях. Ситуация осложняется тем фактом, что, помимо взаимодействия со средой, гены могут взаимодействовать друг с другом; при этом каждый эффект объясняет лишь очень небольшую часть общей дисперсии. Следовательно, количественные генетические исследования по-прежнему занимают важное место в попытках понять, как генетические факторы взаимодействуют со средовыми рисками в их влиянии на развитие ребенка. В данном контексте результаты количественного генетического анализа помогут в выборе средовых переменных молекулярно-генетических исследований гГС (Moffitt et al., 2005). В свою очередь молекулярно-генетические исследования помогут в проверке результатов количественных генетических исследований генно-средового со-действия.

Психогенетические исследования родительского воспитания детей и отношений со сверстниками еще находятся в стадии активного развития. Тем не менее настоящий обзор демонстрирует бесспорный потенциал психогенетики в углублении нашего понимания факторов, влияющих на среду, а также последствий влияния средовых факторов на развитие. Благодаря продолжающемуся изучению генно-средовых процессов, в том числе гГС, это направление исследований, вероятно, поможет прояснить природу и выявить уникальный вклад конкретных средовых факторов в развитие ребенка. Однако для понимания сложных генно-средовых про-

цессов и их развития на протяжении всей жизни требуются мощные инструменты, такие как лонгитюдные генетически информативные методы.

### **Литература**

- Ainsworth M.D.S.* Attachments across the life span // *Bulletin of the New York Academy of Medicine*. 1985. Vol. 61. P. 792–812.
- Ainsworth M.D.S., Blehar M.C., Waters E., Wall S.* Patterns of attachment: A study of the strange situation. Hillsdale, NJ : Erlbaum, 1978.
- Arseneault L., Moffitt T.E., Caspi A., Taylor A., Rijdsdijk F.V., Jaffee S.R., Ablow J.C., Measelle J.R.* Strong genetic effects on cross-situational antisocial behaviour among 5-year-old children according to mothers, teachers, examiner-observers, and twins' self-reports // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2003. Vol. 44. P. 832–848.
- Arseneault L., Milne B.J., Taylor A., Adams F., Delgado K., Caspi A., Moffitt T.E.* Being bullied as an environmentally mediated contributing factor to children's internalizing problems: a study of twins discordant for victimization // *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2008. Vol. 162. P. 145–150.
- Bakermans-Kranenburg M.J., van Ijzendoorn M.H.* Gene-environment interaction of the dopamine D4 receptor (DRD4) and observed maternal insensitivity predicting externalizing behavior in preschoolers // *Developmental Psychobiology*. 2006. Vol. 48. P. 406–409.
- Bakermans-Kranenburg M.J., van Ijzendoorn M.H., Bokhorst C.L., Schuengel C.* The importance of shared environment in infant–father attachment. A behavioral genetic study of the Attachment Q-Sort // *Journal of Family Psychology*. 2004. Vol. 18. P. 545–549.
- Ball H.A., Arseneault L., Taylor A., Maughan B., Caspi A., Moffitt T.E.* Genetic and environmental influences on victims, bullies and bully-victims in childhood // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2008. Vol. 49. P. 104–112.
- Barker E.D., Boivin M., Brendgen M., Fontaine N., Arseneault L., Vitaro F., Tremblay R.E.* Predictive validity and early predictors of peer-victimization trajectories in preschool // *Archives of General Psychiatry*. 2008. Vol. 65. P. 1185–1192.
- Becker K.D., Ginsburg G.S., Domingues J., Tein J.-Y.* Maternal control behavior and locus of control: Examining mechanisms in the relation between maternal anxiety disorders and anxiety symptomatology in children // *Journal of Abnormal Child Psychology*. 2010. Vol. 38. P. 533–543.
- Belsky J., Jaffee S.R.* The multiple determinants of parenting // *Developmental Psychopathology* / eds by D. Cicchetti, D.J. Donald. Hoboken, NJ : John Wiley & Sons, 2006. Vol. 3: Risk, Disorder, and Adaptation. P. 38–85.
- Boeldt D.L., Rhee S.H., DiLalla L.F., Mullineaux P.Y., Schulz H.R. et al.* The association between positive parenting and externalizing behavior // *Infant and Child Development*. 2012. Vol. 21. P. 85–106.
- Boivin M., Hymel S.* Peer experiences and social self-perceptions: A sequential model // *Developmental Psychology*. 1997. Vol. 33. P. 135–145.
- Boivin M., Vitaro F.* The impact of peer relationships on aggression in childhood: Inhibition through coercion or promotion through peer support // *Coercion and Punishment in Long-Term Perspectives* / ed. by J. McCord. New York, NY : Cambridge University Press, 1995. P. 183–197.
- Boivin M., Brendgen M., Dionne G., Dubois L., Pérusse D., Robaey P., Tremblay R.E., Vitaro F.* The Quebec Newborn Twin Study Into Adolescence: 15 Years Later // *Twin Research and Human Genetics*. 2013. Vol. 16 (1). P. 64–69.

- Boivin M., Brendgen M., Vitaro F., Dionne G., Girard A., Pérusse D., Tremblay R.E.* Strong Genetic Contribution to Peer Relationship Difficulties at School Entry: Findings from a Longitudinal Twin Study // *Child Development*. 2013. Vol. 84 (3). P. 1098–1114.
- Boivin M., Brendgen M., Vitaro F., Forget-Dubois N., Feng B., Tremblay R.E., Dionne G.* Evidence of gene-environment correlation for peer difficulties: disruptive behaviors predict early school peer relation difficulties through genetic effects // *Development and Psychopathology*. 2013. Vol. 25, special is. 01.
- Boivin M., Dodge K.A., Coie J.D.* Individual-group behavioral similarity and peer status in experimental play groups of boys: The social misfit revisited // *Journal of Personality and Social Psychology*. 1995. Vol. 69. P. 269–279.
- Boivin M., Hymel S., Burkowski W.M.* The roles of social withdrawal, peer rejection, and victimization by peers in predicting loneliness and depressed mood in childhood // *Development and Psychopathology*. 1995. Vol. 7. P. 765–785.
- Boivin M., Hymel S., Hodges E.V.E.* Toward a process view of peer rejection and harassment // *Peer harassment in school: The plight of the vulnerable and victimized*. New York, NY : Guilford Press, 2001. P. 265–289.
- Boivin M., Pérusse D., Dionne G., Sayssset V., Zoccolillo M., Tarabulsky G. et al.* The genetic-environmental etiology of parent's perceptions and self-assessed behaviors toward their 5-month-old infants in a large twin and singleton sample // *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*. 2005. Vol. 46 (6). P. 612–630.
- Boivin M., Petitclerc A., Feng C., Barker E.D.* The developmental trajectories of peer victimization in middle to late childhood and the changing nature of their correlates // *Merrill-Palmer Quarterly*. 2010. Vol. 56. P. 231–260.
- Boivin M., Vitaro F., Poulin F.* Peer relationships and the development of aggressive behavior in early childhood // *Developmental origins of aggression / eds by R.E. Tremblay, W.W. Hartup, J. Archer*. New York : Guilford Press, 2005. P. 376–397.
- Bokhorst C.L., Bakermans-Kranenburg M.J., Fearon R.M., van Ijzendoorn M.H., Fonagy P., Schuengel C.* The importance of shared environment in mother–infant attachment security: A behavioral genetic study // *Child Development*. 2003. Vol. 74. P. 1769–1782.
- Boulton M.J., Underwood K.* Bully/victim problems among middle school children // *British Journal of Educational Psychology*. 1992. Vol. 62. P. 73–87.
- Bowlby J.* Attachment and loss. 2<sup>nd</sup> ed. London, UK : Hogarth Press, 1982. Vol. 1: Attachment. 464 p.
- Bradley R.H., Corwin R.F.* Externalizing problems in fifth grade: Relations with productive activity, maternal sensitivity, and harsh parenting from infancy through middle childhood // *Developmental Psychology*. 2007. Vol. 43. P. 1390–1401.
- Brendgen M., Boivin M.* Childhood and Adolescence: Peer Rejection and Affiliation with Deviant Peers // *Behavioral Genetics of Interpersonal Relationships Across the Lifespan / eds by J. Neiderhiser, B.N. Horowitz*. Thousand Oaks, CA, 2015. (Behavioral Genetics Book Series).
- Brendgen M., Vitaro F.* Predictive links between peer rejection and physical health problems in early adolescence // *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*. 2008. Vol. 29. P. 183–190.
- Brendgen M., Boivin M., Dionne G., Barker E.D., Vitaro F., Girard A., Pérusse D.* Gene-Environment Processes Linking Aggression, Peer Victimization, and the Teacher-Child Relationship // *Child Development*. 2011. Vol. 82. P. 2021–2036.
- Brendgen M., Boivin M., Vitaro F., Dionne G., Pérusse D.* Does Exposure to Aggressive Friends Moderate the Effect of Genes on Children's Social and Physical Aggression?

- Paper presented at the Biennial Meeting of the Society for Research in Child Development. Boston, MA, 2007.
- Brendgen M., Boivin M., Vitaro F., Dionne G., Girard A., Pérusse D.* Gene-environment interactions between peer victimization and child aggression // *Development and Psychopathology*. 2008. Vol. 20. P. 455–471.
- Brendgen M., Vitaro F., Barker E.D., Girard A., Dionne G., Tremblay R.E., Boivin M.* Does other people's plight matter? A genetically informed twin study of the role of social context in the link between peer victimization and children's aggression and depression symptoms // *Developmental Psychology*. 2013. Vol. 49 (2). P. 327–340.
- Brendgen M., Vitaro F., Boivin M., Girard A., Bukowski W.M., Dionne G., Pérusse D.* Gene-environment linkages between peer rejection and depressive symptoms in children // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2009. Vol. 50. P. 1009–1017.
- Growing points of attachment theory and research. Monographs of the Society for Research in Child Development / eds by I. Bretherton, E. Waters.* Chicago : University of Chicago Press, 1985. 320 p. (Serial No. 209).
- Burt S.A., McGue M., Krueger R.F., Iacono W.G.* How are parent-child conflict and childhood externalizing symptoms related over time? Results from a genetically informative cross-lagged study // *Development and Psychopathology*. 2005. Vol. 17. P. 145–165.
- Campbell S.B., Matestic P., von Stauffenberg C., Mohan R., Kirchner T.* Trajectories of maternal depressive symptoms, maternal sensitivity, and children's functioning at school entry // *Developmental Psychology*. 2007. Vol. 43. P. 1202–1215.
- Chen F.S., Barth M.E., Johnson S.L., Gotlib I.H., Johnson S.C.* Oxytocin Receptor (OXTR) Polymorphisms and Attachment in Human Infants // *Frontiers in Psychology*. 2011. Vol. 2. P. 200–206.
- Coie J.D., Kupersmidt J.B.* A behavioral analysis of emerging social status in boy's groups // *Child development*. 1983. Vol. 54. P. 1400–1416.
- Coie J.D., Dodge K.A., Coppotelli H.* Dimensions and types of social status: A cross-age perspective // *Developmental Psychology*. 1982. Vol. 18. P. 557–570.
- Collins W.A., Maccoby E.E., Steinberg L., Hetherington E.M., Bornstein M.H.* Contemporary research on parenting: The case for nature and nurture // *American Psychologist*. 2000. Vol. 55. P. 218–232.
- Cramer P., Steinwert T.* Thin is good, fat is bad: How early does it begin? // *Journal of Applied Developmental Psychology*. 1998. Vol. 19 (3). P. 429–451.
- Crick N.R., Bigbee M.A.* Relational and overt forms of peer victimization: A multiinformant approach // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1998. Vol. 66. P. 337–347.
- De Wolff M.S., Van Ijzendoorn M.H.* Sensitivity and attachment: A meta-analysis on parental antecedents of infant attachment // *Child Development*. 1997. Vol. 68. P. 571–591.
- Deater-Deckard K., O'Connor T.G.* Parent-child mutuality in early childhood: Two behavioral genetic studies // *Developmental Psychology*. 2000. Vol. 36. P. 561–570.
- DiLalla L.F., Bishop E.G.* Differential maternal treatment of infant twins: effects of infant behaviors // *Behavior Genetics*. 1996. Vol. 26. P. 535–542.
- Dodge K.A.* Behavioral antecedents of peer social status // *Child Development*. 1983. Vol. 54. P. 1386–1399.
- Dodge K.A., Lansford J.E., Burks V.S., Bates J.E., Pettit G.S., Fontaine R., Price J.M.* Peer rejection and social information-processing factors in the development of aggressive behavior problems in children // *Child Development*. 2003. Vol. 74. P. 374–393.
- Erhardt D., Hinshaw S.P.* Initial sociometric impressions of attention-deficit hyperactivity disorder and comparison boys: Predictions from social behaviors and from nonbehavioral variables // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1994. Vol. 62. P. 833–842.

- Fekkes M., Pijpers F.I.M., Verloove-Vanhorick S.P.* Bullying: Who does what, when and where? Involvement of children, teachers and parents in bullying behavior // *Health Education Research*. 2005. Vol. 20. P. 81–91.
- Fekkes M., Pijpers F.I.M., Fredriks A.M., Vogels T., Verloove-Vanhorick S.P.* Do bullied children get ill, or do ill children get bullied? A prospective cohort study on the relationship between bullying and health-related symptoms // *Pediatrics*. 2005. Vol. 117. P. 1568–1574.
- Finkel D., Matheny A.P.* Genetic and environmental influences on a measure of infant attachment security // *Twin Research*. 2000. Vol. 3. P. 242–250.
- Finkel D., Wille D.E., Matheny A.P.* Preliminary results from a twin study of infant-caregiver attachment // *Behavior Genetics*. 1998. Vol. 28. P. 1–8.
- Forget-Dubois N., Boivin M., Dionne G., Pierce T., Tremblay R.E., Pérusse D.* A longitudinal twin study of the genetic and environmental etiology of maternal hostile-reactive behavior during infancy and toddlerhood // *Infant Behavior & Development*. 2007. Vol. 30. P. 453–465.
- Forget-Dubois N., Dionne G., Lemelin J-P., Pérusse D., Tremblay R.E., Boivin M.* Early child language mediates the relation between home environment and school readiness // *Child Development*. 2009. Vol. 80. P. 736–749.
- Goldstein D.B.* Common Genetic Variation and Human Traits // *New England Journal of Medicine*. 2009. Vol. 360. P. 1696–1698.
- Gray C., Carter R., Silverman W.* Anxiety Symptoms in African American Children: Relations with Ethnic Pride, Anxiety Sensitivity, and Parenting // *Journal of Child & Family Studies*. 2011. Vol. 20. P. 205–213.
- Hanish L.D., Guerra N.G.* Aggressive victims, passive victims, and bullies: Developmental continuity or developmental change? // *Merrill-Palmer Quarterly*. 2004. Vol. 50. P. 17–38.
- Harden K.P., Hill J.E., Turkheimer E., Emery R.E.* Gene-environment correlation and interaction in peer effects on adolescent alcohol and tobacco use // *Behavior Genetics*. 2008. Vol. 38. P. 339–347.
- Houndoumadi A., Pateraki L.* Bullying and bullies in Greek elementary schools: pupils' attitudes and teachers' / parents' awareness // *Educational Review*. 2001. Vol. 53. P. 19–26.
- Hoza B.* Peer functioning in children with ADHD // *Ambulatory Pediatrics*. 2007. Vol. 7, 1 suppl. P. 101–106.
- Hoza B.* Peer functioning in children with ADHD // *Journal of Pediatric Psychology*. 2007. Vol. 32 (6). P. 719–727.
- Hoza B., Mrug S., Gerdes A.C., Hinshaw S.P., Bukowski W.M., Gold J.A., Kraemer H.C., Pelham W.E., Wigal T., Arnold L.E.* What aspects of peer relationships are impaired in children with attention-deficit/hyperactivity disorder? // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2005. Vol. 73. P. 411–423.
- Huibregts S.C.J., Séguin J.R., Zoccolillo M., Boivin M., Tremblay R.E.* Maternal prenatal smoking, parental antisocial behavior, and early childhood physical aggression // *Development and Psychopathology*. 2008. Vol. 20. P. 437–457.
- Hymel S., Wagner E., Butler L.* Reputational bias: View from the peer group // *Peer rejection in childhood* / ed. by S.R. Asher, J.D. Coie. New York : Cambridge University Press, 1990. P. 156–188.
- Jaffee S.R., Price T.S.* Gene-environment correlations: a review of the evidence and implications for prevention of mental illness // *Molecular Psychiatry*. 2007. Vol. 12. P. 432–442.

- Jaffee S.R., Caspi A., Moffitt T.E., Polo-Tomas M., Price T., Taylor A.* The limits of child effects: Evidence for genetically mediated child effects on corporal punishment but not on physical maltreatment // *Developmental Psychology*. 2004. Vol. 40. P. 1047–1058.
- Jaffee S.R., Caspi A., Moffitt T.E., Taylor A.* Physical maltreatment victim to antisocial child: Evidence of an environmentally mediated process // *Journal of Abnormal Psychology*. 2004. Vol. 113. P. 44–55.
- Juvonen J., Graham S., Schuster M.A.* Bullying among adolescents: The strong, the weak, and the troubled // *Pediatrics*. 2003. Vol. 112. P. 1231–1237.
- Kaitz M., Shalev I., Sapir N., Devor N., Samet Y., Mankuta D., Ebstein R.P.* Mothers' dopamine receptor polymorphism modulates the relation between infant fussiness and sensitive parenting // *Developmental Psychobiology*. 2010. Vol. 52. P. 149–157.
- Knafo A., Plomin R.* Parental discipline and affection and children's prosocial behavior: Genetic and environmental links // *Journal of Personality and Social Psychology*. 2006. Vol. 90. P. 147–164.
- Kochenderfer B.J., Ladd G.W.* Peer victimization: Cause or consequence of school maladjustment? // *Child development*. 1996. Vol. 67. P. 1305–1317.
- Larsson H., Viding E., Rijdsdijk F.V., Plomin R.* Relationships between parental negativity and childhood antisocial behavior over time: a bidirectional effects model in a longitudinal genetically informative design // *Journal of Abnormal Child Psychology*. 2008. Vol. 36. P. 633–645.
- Lau J.Y.F., Rijdsdijk F., Eley T.C.* I think, therefore I am: a twin study of attributional style in adolescents // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2006. Vol. 47. P. 696–703.
- Leblanc N., Boivin M., Dionne G., Brendgen M., Vitaro F., Tremblay R.E., Pérusse D.* The development of hyperactive – impulsive behaviors during the preschool years: The predictive validity of parental assessments // *Journal of Abnormal Child Psychology*. 2008. Vol. 36. P. 977–987.
- Lemelin J-P., Boivin M., Forget-Dubois N., Dionne G., Séguin J.R., Brendgen M., Vitaro F., Tremblay R.E., Pérusse D.* The genetic-environmental etiology of cognitive school readiness and later academic achievement in early childhood // *Child Development*. 2007. Vol. 78. P. 1855–1869.
- Lytton H.* Do parents create, or respond to, differences in twins? // *Developmental Psychology*. 1977. Vol. 13. P. 456–459.
- Lytton H., Martin N.G., Eaves L.* Environmental and genetical causes of variation in ethological aspects of behavior in two-year-old boys // *Social Biology*. 1977. Vol. 24. P. 200–211.
- Matheny A.P., Wilson R.S., Nuss S.M.* Toddler temperament: Stability across settings and over ages // *Child Development*. 1984. Vol. 55. P. 1200–1211.
- Moffitt T.E., Caspi A., Rutter M.* Strategy for investigating interactions between measured genes and measured environments // *Archives of General Psychiatry*. 2005. Vol. 62. P. 473–481.
- Nishina A., Juvonen J., Witkow M.R.* Sticks and stones may break my bones, but names will make me feel sick: The psychosocial, somatic, and scholastic consequences of peer harassment // *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*. 2005. Vol. 34. P. 37–48.
- O'Connor T.G., Croft C.M.* A twin study of attachment in preschool children // *Child Development*. 2000. Vol. 72. P. 1501–1511.
- Parke R.D., Buriel R.* Socialization in the family: Ethnic and ecological perspectives // *Handbook of child psychology / ed. by W. Damon*. 5<sup>th</sup> ed. New York, NY : John Wiley & Sons, 1998. Vol. 3. P. 135–210.
- Parker J.G., Asher S.R.* Peer relations and later personal adjustment: Are low-accepted children at risk? // *Psychological Bulletin*. 1987. Vol. 102. P. 357–389.

- Patterson G., Reid J., Dishion T.* Antisocial boys. Eugene, OR : Castalia Publishing, 1992.
- Petitelerc A., Boivin M., Dionne G., Zoccolillo M., Tremblay R.E.* Disregard for rules: the early development and predictors of a specific dimension of disruptive behavior disorders // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2009. Vol. 50. P. 1477–1484.
- Pike A., McGuire S., Hetherington E.M., Reiss D., Plomin R.* Family environment and adolescent depressive symptoms and antisocial behavior: A multivariate genetic analysis // *Developmental Psychology*. 1996. Vol. 32. P. 590–603.
- Plomin R., DeFries J.C., Loehlin J.C.* Genotype-environment interaction and correlation in the analysis of human behavior // *Psychological Bulletin*. 1977. Vol. 84. P. 309–322.
- Rhee S., Waldman I.D.* Genetic and environmental influences on antisocial behavior: a meta-analysis of twin and adoption studies // *Psychological Bulletin*. 2002. Vol. 29. P. 490–529.
- Rice F., Harold G.T., Thapar A.* Negative life events as an account of age-related differences in the genetic aetiology of depression in childhood and adolescence // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2003. Vol. 44. P. 977–987.
- Rigby K.* Peer victimisation at school and the health of secondary school students // *The British journal of educational psychology*. 1999. Vol. 69. P. 95–104.
- Roisman G.I., Fraley R.C.* The limits of genetic influence: A behavior-genetic analysis of infant– caregiver relationship quality and temperament // *Child Development*. 2006. Vol. 77. P. 1656–1667.
- Roisman G.I., Fraley R.C.* A behavior-genetic study of parenting quality, infant attachment security, and their covariation in a nationally representative sample // *Developmental Psychology*. 2008. Vol. 44. P. 831–839.
- Rose R.J.* How do adolescents select their friends? A behavior-genetic perspective // *Paths to successful development: Personality in the life course* / ed. by L. Pulkkinen, A. Caspi. New York, NY : Cambridge University Press, 2002. P. 106–125.
- Rubin K.H., Bukowski W., Parker J.G.* Peer interactions, relationships, and groups // *Handbook of child psychology (6<sup>th</sup> ed.)* / eds by N. Eisenberg, W. Damon. Hoboken, NJ, US : John Wiley & Sons Inc, 2006. Vol. 3. P. 571–645.
- Salmivalli C., Voeten M.* Connections between attitudes, group norms, and behaviors associated with bullying in schools // *International Journal of Behavioral Development*. 2004. Vol. 28. P. 246–258.
- Scarr S., McCartney K.* How people make their own environments: A theory of genotype-environment effects // *Child Development*. 1983. Vol. 54. P. 424–435.
- Schuster B.* Rejection and victimization by peers: Social perception and social behavior mechanisms // *Peer harassment in school: The plight of the vulnerable and victimized* / ed. by J. Juvonen, S. Graham. New York, NY : Guilford Press, 2001. P. 290–309.
- Silberg J., Pickles A., Rutter M., Hewitt J., Simonoff E., Maes H., Eaves L.* The influence of genetic factors and life stress on depression among adolescent girls // *Archives of General Psychiatry*. 1999. Vol. 5. P. 225–232.
- Summer G., Spietz A.L.* NCAST caregiver/parent-child interaction teaching manual. 2<sup>nd</sup> ed. Seattle, WA : NCAST Publications, 1995.
- Teräsahjo T., Salmivalli C.* «She Is Not Actually Bullied». The discourse of harassment in student groups // *Aggressive behavior*. 2003. Vol. 29. P. 134–154.
- Thompson R.A.* Early sociopersonality development // *Handbook of child psychology* / ed. by W. Damon. 5<sup>th</sup> ed. New York, NY : John Wiley & Sons, 1998. V. 3. P. 25–104.
- Turkheimer E.* Three laws of behavior genetics and what they mean // *Current Directions in Psychological Science*. 2000. Vol. 9. P. 160–164.
- Turkheimer E., Gottesman I.I.* Simulating the dynamics of genes and environment in development // *Development and Psychopathology*. 1996. Vol. 8. P. 667–677.

- Van Lier P., Boivin M., Dionne G., Vitaro F., Brendgen M., Koot H., Pérusse D.* Kindergarten children's genetic vulnerabilities interact with friends' aggression to promote children's own aggression // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2007. Vol. 46. P. 1080–1087.
- Vaughn B.E., Waters E.* Attachment behavior at home and in the laboratory: Q-Sort observations and strange situation classifications of one-year-olds // *Child Development*. 1990. Vol. 61. P. 1965–1973.
- Wright J.C., Giammarino M., Parad H.W.* Social status in small groups: individual-group similarity and the social «misfit» // *Journal of Personality and Social Psychology*. 1986. Vol. 50. P. 523–536.



# Глава 4. ПСИХОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ РАЗЛИЧИЙ В ЧТЕНИИ И МАТЕМАТИКЕ

---

*С.А. Петрилл*

## Введение

Нарушения способности к чтению (НСЧ) и математике (НСМ) коморбидны в 30–70% случаев (Badian, 1999; Kovas et al., 2007; Landerl, Moll, 2010; White et al., 1992), и каждое из этих расстройств само по себе связано с негативными последствиями для академической успеваемости, успешности в работе, социальных отношений и психического здоровья (Voetsch et al., 1996; White et al., 1992). В данной главе представлены результаты изучения коморбидности и независимости навыков чтения и математики с точки зрения генетики поведения. Описан психогенетический подход, включая обсуждение генетической и средовой этиологии НСЧ и НСМ, а также индивидуальных различий в чтении и математических навыках в целом; рассмотрены отношения между способностями/нарушениями навыков чтения и математики, а также представлены результаты молекулярно-генетических исследований и перспективы изучения нейробиологических маркеров для понимания генетических и средовых основ способностей/ арушений навыков в чтении и математике. И в завершение сформулированы выводы и рекомендации для практики образования.

### 4.1. Психогенетический подход

Методы психогенетики основаны на предположении о том, что возможна оценка генетических и средовых факторов в этиологии признака путем сравнения сходства членов семей различной степени родства. К примеру, идентичные (или монозиготные, МЗ) близнецы на 100% генетически сходны. Дизиготные (ДЗ) близнецы сходны в среднем на 50% по сегрегирующим генам. Предполагается, что если сходство МЗ близнецов по некоторому признаку выше, чем сходство ДЗ, то эта разница свидетельствует о генетическом влиянии, которое называется наследуемостью, или  $h^2$ . С другой стороны, если степень сходства между МЗ и ДЗ близнецами одинакова, то это подразумевает влияние общей семейной среды

(события или опыт, которые делают членов семьи похожими друг на друга вне зависимости от их генетической близости). Ее также называют общей средой, или  $c^2$ . Наконец, в той степени, в которой МЗ близнецы не схожи между собой, свой вклад вносит неразделенная (индивидуальная) среда, или  $e^2$ . Важно подчеркнуть, что  $h^2$ ,  $c^2$  и  $e^2$  описывают этиологию индивидуальных различий в конкретных группах людей. Иными словами,  $h^2 = 0,80$  означает, что 80% индивидуальных различий в признаке существуют благодаря генетическим различиям между людьми в конкретной популяции. Эти параметры ( $h^2$ ,  $c^2$ ,  $e^2$ ) не определяют величину генетического или средового вклада в характеристику конкретного человека.

## **4.2. Одномерный генетический анализ навыков в чтении и математике**

Данный подход широко используется для изучения генетической и средовой этиологии индивидуальных различий в способности к чтению и математике. В частности, чтение является одним из наиболее исследованных признаков в психогенетике. Практически сразу после публикации первого исследования врожденной неспособности к чтению (Morgan, 1896) стали появляться сообщения о том, что расстройства чтения передаются в семьях из поколения в поколение (Hinshelwood, 1911). Согласно детальному обзору (Pennington, 1999), к этим семейным исследованиям присоединились исследования близнецов и приемных детей. По результатам таких исследований сходство МЗ близнецов было выше, чем ДЗ, а биологических сибсов – выше, чем приемных. Иными словами, генетические влияния частично объясняют, почему нарушения способностей к чтению передаются в семьях.

Начиная с 1980-х гг. в психогенетике появились исследования НСЧ как количественного признака в популяции (DeFries, Fulker, 1985, 1988). В частности, ДеФриз и Фулкер в исследованиях близнецов с НСЧ оценивали, нет ли у их со-близнецов снижения способности к чтению, даже если это снижение не доходит до критического порога НСЧ (рис. 1).

Пробанды отбираются на основе выявления НСЧ. В результате среднее значение НСЧ у пробандов оказывается значительно ниже критического порога этого нарушения. Далее оцениваются средние значения НСЧ у со-близнецов МЗ и ДЗ. Если средние со-близнецов приближаются к популяционному среднему, то генетические и средовые факторы, влияющие на расстройства, отличны от факторов, влияющих на индивидуальные различия в популяции. Однако если со-близнецовое среднее приближается к порогу расстройства, то есть основания полагать, что факторы,

влияющие на НСЧ, связаны с факторами, влияющими на индивидуальные различия в популяции.

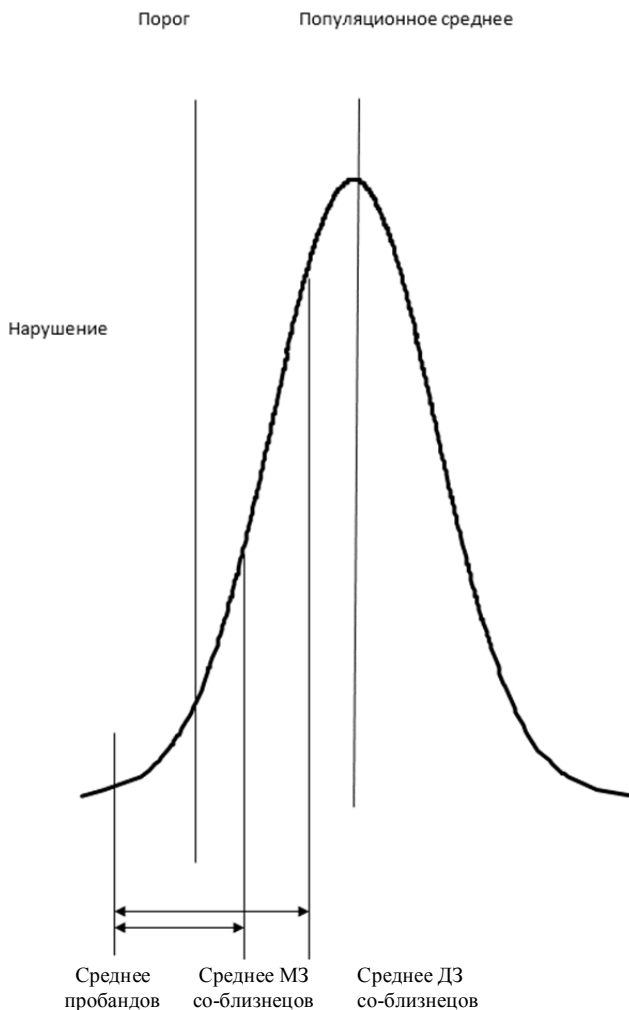


Рис. 1. Анализ ДеФриза-Фулкера

Как показано на рис. 1, если средние МЗ со-близнецов оказываются ближе к порогу (к их сибсам-пробандам), чем средние ДЗ близнецов, это подразумевает действие генетических факторов. Главное достоинство такого подхода заключается в том, что мы не только показываем разницу внутрисемейных корреляций МЗ и ДЗ близнецов, но и получаем оценки  $h^2$ ,  $c^2$  и  $e^2$  для НСЧ.

Результаты ряда исследовательских групп, использующих данный подход, свидетельствуют о существенной наследуемости НСЧ (Davis et al., 2001; Pennington, Olson, 2005; Plomin, 1991; Stevenson, 1991; Stevenson

et al., 1987). Более того, результаты этих исследований в целом показывают, что пределы размеров относительных вкладов генетических и средовых факторов в нарушения не отличаются от их вкладов в индивидуальные различия в популяции. Исследования способностей к чтению и математике показали, что влияния генетических, общесредовых и индивидуально-средовых факторов сходны для нарушений и нормы. По мере развития представления о количественной природе различий в способностях к чтению/НСЧ начались исследования когнитивных навыков, связанных с НСЧ. Как свидетельствуют исследования, с чтением связаны такие функции, как фонологическое осознание, буквенно-звуковое соответствие, словарный запас, а также скорость чтения (National Institute of Child & Human, 2000; Storch, Whitehurst, 2002). Многочисленные количественные генетические исследования демонстрируют, что генетические факторы вносят вклад в эти составляющие процесса чтения (например, Olson et al., 1991).

Психогенетические исследования математических способностей, в отличие от чтения, до начала 2000-х гг. развивались очень медленно, публикации были немногочисленны, а их результаты противоречивы (Alarcon et al., 1997; Knopik et al., 1997; Knopik, DeFries, 1999; Loehlin, Nichols, 1976; Thompson et al., 1991; Vandenberg, 1962). В настоящее время существует несколько научных групп, проводящих масштабные психогенетические исследования способностей к математике, результаты которых свидетельствуют о значимости как генетических, так и средовых вкладов в математические способности и НСМ (Hart et al., 2009; Haworth et al., 2007; Kovas et al., 2007; Lemelin et al., 2007; Oliver et al., 2004; Petrill, Plomin, 2007).

### **4.3. Многомерный генетический анализ навыков в чтении и математике**

Одномерный генетический анализ навыков в чтении и математике дает нам возможность определить, *есть ли и насколько существенно* генетическое или средовое влияние на математические способности и способности к чтению, тогда как многомерный генетический анализ оценивает этиологию взаимоотношений между этими признаками. Понимание генетической и средовой этиологии взаимоотношений между НСЧ и НСМ очень важно, учитывая их высокую коморбидность. На рис. 2 представлен пример такого взаимоотношения. Согласно данной модели на корреляцию между способностями к чтению и математике влияет общая генетическая (A1), общая средовая (C1) и индивидуальная средовая (E1) изменчивость. Вдобавок оставшаяся доля изменчивости в математике, не

объясненная изменчивостью в чтении, раскладывается на уникальные источники генетической ( $a^2$ ), общей средовой ( $c^2$ ) и индивидуальной средовой ( $e^2$ ) изменчивости. При помощи данной модели можно протестировать, влияют ли общие генетические факторы (A1 высокий и значимый) на способности к чтению и математике, или же существуют специфические (независимые от чтения) генетические влияния на способность к математике (A2 значим). Та же логика применяется к общим (C1,  $c^2$ ) и индивидуальным (E1,  $e^2$ ) средовым факторам.

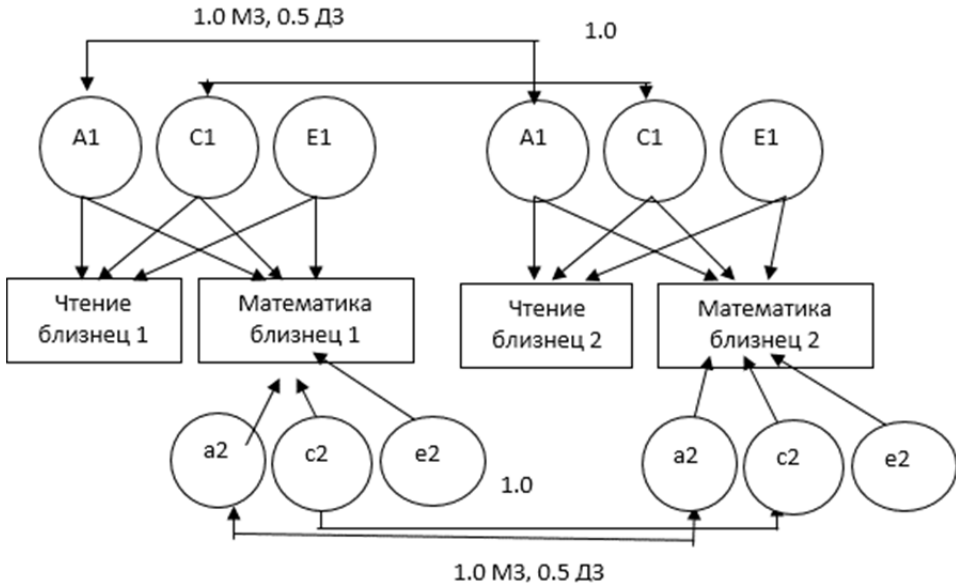


Рис. 2. Многомерный генетический анализ:

A – аддитивные генетические эффекты; C – общие (раздельные) средовые эффекты; E – индивидуальные (неразделенные) средовые эффекты

Опираясь на данный общий подход, Кнопик и ДеФриз (Кнопік, DeFries, 1999) обнаружили существенный вклад общих генетических факторов в изменчивость способностей к чтению и математике, а также выявили существенные генетические влияния на математику независимо от чтения.

В недавних исследованиях на выборке проекта по раннему развитию близнецов (Twins Early Development Study – TEDS) в Великобритании установлено, что хотя между изменчивостью в способности к математике, общих когнитивных способностях и способности к чтению существуют значительные генетические корреляции, около 1/3 изменчивости в способности к математике является независимой от способности к чтению и общих когнитивных способностей (Haworth et al., 2009; Kovas et al., 2007).

Результаты других исследований указывают и на общий вклад генетических факторов и генетическую специфичность для способности к математике, а также на вклад общей среды в индивидуальные различия в способностях к математике в невербальных и вербальных способностях (например, Hart et al., 2009). В канадском исследовании молодых близнецов показано влияние общих генетических и средовых факторов на навыки в чтении и математике (Lemelin et al., 2007). Эти результаты предполагают существование как общих генетических источников изменчивости, которые отвечают за высокую коморбидность между навыками в чтении и математике, так и специфичных генетических факторов, которые вносят вклад в независимость математических навыков от навыков в чтении. Общая среда может вносить значительный вклад в корреляции между способностями к чтению и математике, особенно в раннем возрасте.

В то же время большинство количественных генетических исследований способностей к математике и чтению направлены на изучение общих поведенческих признаков, таких как баллы по тестам или замеры общих способностей. Поэтому неизвестно, объясняются ли корреляции между чтением и математикой общим набором базовых способностей, на который влияют общие гены и/или среда, что предполагается гипотезой о «генах-генералистах» (Plomin, Kovas, 2005), или же эти корреляции связаны с работой нейрональных механизмов всего мозга с различной этиологией, но которые при этом включены в сложные процессы, связанные с процессами чтения и решением математических задач. Более того, наличие специфических генетических влияний подтверждает дискриминантную валидность диагнозов НСЧ и НСМ.

Первый шаг к пониманию развития механизмов этих нарушений – психогенетические исследования когнитивных процессов, соотнесенных с математикой. Например, в ряде публикаций (Hart et al., 2009; Hart et al., 2010) показано, что решение математических задач на время ассоциировано с решением математических задач без временных ограничений, а также с измерениями способности к чтению, в которых учитывалось время. Это интересно, потому что в негенетических исследованиях математических навыков высказываются предположения, что временные показатели математических способностей могут служить уникальными предикторами в дополнение к измерениям, не включающим в себя ограничения по времени (Jordan, Hanich, 2003; Mazzocco et al., 2008). Петрилл и соавт. (Pettrill et al., 2012) продолжили данные исследования, изучая показатели чтения в условиях с ограничением и без ограничения времени при первом измерении (замер 1), а также показатели решения математических задач, измеренные годом позже (замер 2). Как следует из результатов исследований, описанных выше, корреляции между способностями к чтению и

математике могут быть объяснены как генетическими, так и средовыми факторами, тогда как независимость математики от чтения объяснялась преимущественно генетическими факторами. Более того, генетические и средовые факторы в замере 1 полностью предсказывали изменчивость способности к математике при замере 2. Данные результаты свидетельствуют, что эти генетические и средовые влияния высоко стабильны длительное время.

Интересно, что дополнительные специфические генетические влияния для способностей к чтению и математике в условиях ограничения по времени также оказались статистически значимыми. Наследуемость математической беглости (насколько быстро дети могут решать задачи на счет) в замере 1 ( $h^2 = 0,58$ ) состояла из четырех источников: 1) общая генетическая изменчивость для всех измерений способностей к чтению и математике ( $h^2 = 0,06$ ,  $p < 0,05$ ); 2) генетическая изменчивость для всех показателей математики, независимых от чтения ( $h^2 = 0,10$ ,  $p < 0,05$ ); 3) специфические генетические влияния для беглости в чтении и математике, независимые от генетических эффектов на показатели в измерениях чтения и математики без ограничений по времени ( $h^2 = 0,11$ ,  $p < 0,05$ ); 4) специфическая генетическая изменчивость, связанная только с математической беглостью ( $h^2 = 0,31$ ,  $p < 0,05$ ). Однако вклад общей среды в изменчивость математической беглости ( $c^2 = 0,25$ ) был общим со всеми измерениями способностей к чтению и математике. Данные результаты были реплицированы на замере 2.

Полученные результаты свидетельствуют, что общие и специфические аспекты способностей к математике и чтению, выделенные в литературе по нарушениям способности к обучению, отражаются в общих и специфических источниках генетической изменчивости. В настоящее время продолжается сбор дополнительных данных по показателям когнитивных процессов, связанных с математикой, включая числовую линию (Siegler, Opfer, 2003), чувство числа (Halberda et al., 2012; Halberda et al., 2008), а также по показателям стратегий решения математических задач (Geary, 2010) с целью углубить понимание роли генетической изменчивости в индивидуальных различиях в способности к математике, независимой от чтения. Одновременно исследуются когнитивные процессы, которые предположительно связаны и с НСЧ, и с НСМ, например рабочая память (Geary, 2010).

#### 4.4. Молекулярная генетика

В дополнение к количественным генетическим работам имеется большой объем литературы по молекулярной генетике НСЧ, а также

начинают появляться публикации по молекулярно-генетическим исследованиям НСМ. Они представляют собой один из наиболее успешных разделов молекулярной генетики. Найдены ассоциации множества вариантов генов с НСЧ (см. превосходный обзор: Newbury et al., 2011); ведется также работа по раскрытию предполагаемых биологических механизмов влияний этих генетических вариантов. К примеру, в недавней статье Поэльманс и соавт. (Poelmans et al., 2011) показано, что из 14 генов-кандидатов, приведенных в литературе, 10 (FMR1, DIP2A, GTF2I, DYX1C1, DCDC2, ROBO1, KIAA0319, KIAA0319L, S100B и DOCK4) могут быть интегрированы в общую нейробиологическую сеть, отвечающую за миграцию нейронов в коре головного мозга и рост дендритов и аксонов. Возможно, значительная генетическая изменчивость, связанная со способностью к чтению, найденная в количественных генетических исследованиях, частично объясняется генами-кандидатами, вовлеченными в процессы миграции и роста нейронов. Ожидается, что некоторые из этих генетических вариантов объяснят долю изменчивости в способности к математике.

Постепенно появляются результаты молекулярно-генетических исследований способности к математике. Во-первых, изучаются популяции с редкими генетически обусловленными заболеваниями, такими как синдром Вильямса, который вызывается микроделецией на хромосоме 7, и велокардиофациальный синдром, вызываемый микроделецией на хромосоме 2 (см. подробное обсуждение: Ansari, 2010). В частности, показано, что лица с синдромом Вильямса страдают нарушениями математических способностей, относящихся к пространственному мышлению, но при этом у них сохраняются более высокие вербальные математические навыки. Сходным образом у людей с велокардиофациальным синдромом вербальные навыки развиты лучше, чем навыки счета.

Кроме того, принимая во внимание влияние специфических генетических синдромов на когнитивные факторы, связанные с математикой, Дохерти и соавт. (Docherty et al., 2010) провели первое исследование НСМ с целью определения генетических вариантов НСМ. Дальнейшие исследования показали, что эти варианты генов также связаны с навыками к чтению (Docherty et al., 2010) и что варианты генов, ассоциированные с чтением, связаны с математическими способностями (Marino et al., 2011). Результаты указанных работ согласуются с количественными генетическими данными, свидетельствующими о существенном вкладе общих генетических влияний на способности к математике и чтению и наличии специфических генетических эффектов на способность к математике.

С учетом первых результатов есть надежда, что молекулярно-генетические исследования смогут объяснить высокую наследуемость способностей к чтению и математике, а также их существенную генетиче-



скую корреляцию и специфичность. Хотя это и представляет собой одну из конечных целей молекулярной генетики, в настоящее время она недостижима в силу «парадокса потерянной наследуемости» (Maheer, 2008). До недавнего времени считалось, что воздействие генов на признаки можно объяснить с помощью двух моделей, представленных на рис. 3.

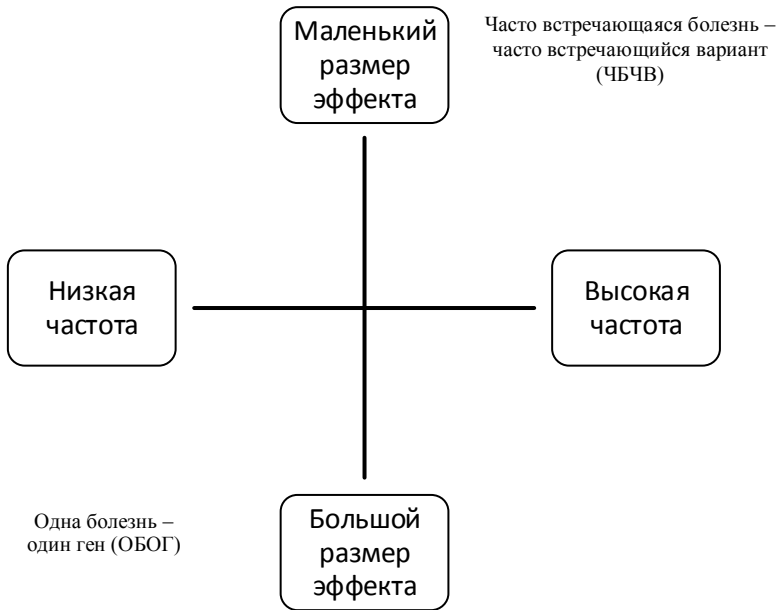


Рис. 3. Генетические влияния на поведенческие признаки

Модель «одна болезнь – один ген» (ОБОГ) описывает ситуацию, в которой заболевание/признак связан с вариантом гена, встречающимся редко, но обладающим очень сильным эффектом (Plomin et al., 1994). Варианты генов типа ОБОГ являются одновременно необходимыми и достаточными для того, чтобы вызвать заболевание. Например, на ноябрь 2012 г. в базе Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) насчитывалось 533 известных генетических варианта, ассоциированных с термином «умственная отсталость», которые лучше всего объясняются моделью ОБОГ. Как правило, эти генетические варианты очень редки и не позволяют объяснить интеллектуальные расстройства большинства людей (Torper et al., 2011). Тем не менее такие генетические риски полностью объясняют низкий уровень интеллекта у носителей этих вариантов. Результаты исследований синдрома Вильямса и велокардиофациального синдрома подпадают под данное описание.

В отличие от модели ОБОГ, в модели «часто встречающаяся болезнь – часто встречающийся вариант» (ЧБЧВ), также представленной на рис. 3, подразумевается, что существует большой набор вариантов генов, каждый из которых обладает высокой частотой встречаемости, но при этом очень небольшим эффектом. Еще одно понятие, используемое в данной модели, – локус количественного признака (Plomin et al., 1994), суть которого состоит в том, что заболевания представляют собой края нормального распределения поведенческих признаков, испытывающего вероятностное влияние большого числа вариантов генов, каждый из которых вносит очень незначительный вклад. Остальные результаты молекулярно-генетических исследований, описанные выше, вероятно, относятся к этой категории. Недавно появилась возможность проверки модели ЧБЧВ, поскольку стала доступной эффективная технология изучения миллионов генетических вариантов в человеческом геноме (Hardy, Singleton, 2009). На сегодняшний день с помощью данного подхода не удалось установить достаточное число генетических вариантов, чтобы объяснить высокую долю наследуемости и генетические корреляции, обнаруженные методами количественной генетики, не только для способностей к чтению и математике, но и для большинства других сложных поведенческих признаков, что и составляет «парадокс потерянной наследуемости».

Одна из многих возможных причин состоит в том, что размер эффекта и частоты генов может действовать на континууме, полюсами которого являются ОБОГ и ЧБЧВ (см. рис. 3). Рассмотрим сотни генетических вариантов с высоким размером эффекта, связанных с умственной отсталостью в рамках модели ОБОГ. Они обнаруживаются в популяции как известные синдромы (например, синдром Дауна или синдром ломкой X-хромосомы). Эти генетические варианты позволяют объяснить часть общей изменчивости интеллектуальных показателей в популяции при помощи различных биологических механизмов. Если следовать данной логике, то могут существовать относительно редкие генетические варианты с небольшим или маленьким размером эффекта, которые способствуют увеличению риска менее выраженных форм нарушений способности к обучению (например, НСЧ и НСМ) при помощи более специфичных и трудноуловимых биологических механизмов. Иными словами, понимание множественных генетических/биологических механизмов НСЧ и НСМ может привести к выявлению различных путей, ведущих к одним и тем же диагнозам.

Все вышесказанное дает возможность сделать важный вывод о генетических влияниях на НСЧ и НСМ. До недавнего времени исследователи руководствовались принципом, что НСЧ и НСМ представляют собой нижний край континуума генетических, средовых и нейробиологических

рисков в популяции, как показывает модель ЧБЧВ. Данный принцип основан на предположении, что результаты количественной генетики отражают общую генетическую изменчивость в способностях к чтению и математике. Однако если принять во внимание «парадокс потерянной наследуемости», то, возможно, часть этой генетической изменчивости отражает наличие генов, частота которых невысока, а эффект умеренный или маленький, и которые встречаются в подгруппах общей популяции. Таким образом, результаты количественных генетических исследований могут отражать действия множества путей, посредством которых возникают генетическое сходство и различие в семьях. Данные исследования представляют эпидемиологическую оценку действия множества путей, через которые развиваются способности к чтению и математике и их нарушения (одномерный анализ), и помогают установить, каким образом чтение и математика связаны друг с другом (многомерный анализ).

#### **4.5. Выводы и перспективы в области нейрокогнитивных исследований способностей к чтению и математике**

В настоящее время проводится систематический анализ нейробиологических механизмов мозга, связанных со способностями к чтению и математике. Необходимо более полное понимание многочисленных генетических путей коморбидности и независимости этих способностей, чтобы разгадать «парадокс потерянной наследуемости». С развитием методов нейровизуализации появилось множество публикаций, посвященных исследованию нейробиологических механизмов способностей к математике и чтению. Общая тематика и теоретические подходы сформировались в каждой из этих областей.

**Математика.** В течение последнего десятилетия исследования с использованием методов нейровизуализации внесли важный вклад в понимание природы индивидуальных различий в математических способностях и НСМ. Психогенетические исследования НСМ позволили выделить две группы когнитивных процессов, каждая из которых вносит вклад в отклонения при решении математических задач. Первая группа включает в себя широкий спектр процессов общего характера, служащих основой для множества областей академической успешности и не являющихся специфичными для освоения математики (Geary et al., 2009; Swanson, Jerman, 2007). Данные процессы включают в себя обработку фонологической информации, рабочую память, контроль торможения и зрительно-пространственные способности. Заметим, что многие из этих способностей лежат в основе способности к чтению. Вторая группа относится к специфичным аспектам освоения математики и включает в себя прибли-

женную оценку количества и различие числовых величин (Houde et al., 2010; Mazzocco et al., 2011). Например, исследования свидетельствуют о важной роли теменной области коры головного мозга в процессе приближенной оценки числовых величин, в особенности узкоспецифичной двусторонней связи внутритеменной борозды с обработкой информации о количестве (Dehaene et al., 2003; Schmithorst, Brown, 2004). Задачи, которые требуют приближенной оценки количества, в отличие от точного вычисления, связаны с активацией области вокруг внутритеменной борозды (Cantlon et al., 2009; Holloway, Ansari, 2010; Stanescu-Cosson et al., 2000).

**Чтение.** Так же, как для математики, существует большой объем литературы по исследованиям способности к чтению и ее нарушений с применением методов нейровизуализации. В данных работах изучаются нейрофизиологические корреляты общих когнитивных процессов, которые уже давно считаются ключевыми для освоения навыков чтения, таких как понимание предложений (Meyler et al., 2007; Rimrodt et al., 2009) и рабочая память (Beneventi et al., 2009; Wolf et al., 2010). В этих исследованиях также установлены различия между людьми с типичным развитием способности к чтению и с НСЧ, хотя зоны аномальной активации у последних затрагивают не только те, которые активируются на традиционные задачи по чтению, но и другие, включая префронтальную кору головного мозга. Много исследований направлено на изучение нейрофизиологических коррелятов специфических навыков, таких как распознавание/декодирование слов. Установлено, что по сравнению с людьми, имеющими типичный профиль развития навыка к чтению, у людей с НСЧ к нейробиологическим коррелятам распознавания слов относится дисфункция перисильвиевой области, включая пониженную активацию *левых* височно-теменной и затылочно-теменной областей и повышенную активацию *правых* височно-теменной и затылочно-теменной областей (Pugh et al., 2000; Rezaie, 2011; Richlan et al., 2009; Rumsey et al., 1997; Stuebing et al., 2002). У лиц с типичным развитием навыка к чтению наблюдаются постоянные паттерны активации перисильвиевой области левого полушария в височно-теменной и нижней лобной областях, равно как и затылочно-височная активация, которые особенно связаны с быстрым и эффективным чтением (Fiez, Petersen, 1998; Georgiewa et al., 2002; Simos et al., 2002; Turkeltaub et al., 2003).

На основе этого краткого обзора исследований с использованием методов нейровизуализации можно выделить возможные механизмы общего и специфичного плана, отвечающие за генетическую общность и независимость НСЧ и НСМ. Об общих функциях, таких как рабочая память, можно сказать, что: 1) нейронная активация широко распределена в разных областях мозга, 2) их индивидуальные различия высоко наследуе-

мы и 3) они коррелируют с множеством сложных поведенческих признаков (Koten et al., 2009). Используя задания на общие способности (например, рабочая память) или специфические способности (например, чтение слов, оценка числовой линии), можно оценить генетические корреляции между показателями функционирования мозга, полученными методами нейровизуализации. Сходным образом можно изучить функциональные различия в показателях, связанных с решением математических задач, но не связанных с чтением (например, оценка числовой величины), которые демонстрируют различия в активации специфичных для математики областей мозга (например, внутритеменная борозда). У одних и тех же людей эти взаимосвязи могут быть изучены при помощи анализа генетических корреляций измерений функционирования мозга в одинаковых/различных областях при выполнении одинаковых/различающихся задач. Более того, кроме роли генетических факторов, результаты демонстрируют значительный вклад общей среды в способности к математике, но не в способности к чтению. Лучшее понимание структурных и функциональных коррелятов общей среды может привести к расширению знаний о границах генетической и средовой предрасположенности на уровне мозга в дополнение к поведению.

Кроме того, можно изучать вопрос общих и специфических факторов в специально отобранных группах. Более дюжины конкурирующих объяснений существуют для объяснения неартефактной коморбидности между многофакторными заболеваниями. Обширная литература свидетельствует о том, что наилучший вариант объяснения включает в себя модель как с общими, так и со специфичными факторами (Cirino et al., 2007; Moll et al., 2009; Rosselli et al., 2006; van der Sluis et al., 2004). Однако остается неясным, для каких условий подходит модель фенокопий (где, например, с виду сходные поведенческие нарушения математики в группах с НСМ и НСЧ и просто с НСМ обусловлены дефицитом в разных нейробиологических факторах) или модель «скоррелированных рисков» (где математические расстройства в группах с НСМ, НСЧ, НСМ и НСЧ одновременно объясняются частично общими и частично специфичными нейробиологическими структурами и функционированием). Изучая со-близнецов у пробандов из групп НСМ, НСЧ, НСМ и НСЧ одновременно, можно оценить, насколько попадание в ту или иную группу является наследуемым. Например, некоторые высоконаследуемые аспекты активации левой затылочно-теменной области могут отличать группу, в которой сочетаются НСМ и НСЧ, от группы с НСМ, и могут отражаться в сходных паттернах функционирования у со-близнецов. Таким же образом можно систематически исследовать отношения между структурой мозга, функ-

ционированием мозга, этиологией, результатами по математике и чтению с учетом и без учета нарушений.

## **Заключение**

Несмотря на то, что очевидна необходимость дальнейших исследований для понимания множественных биологических, генетических и средовых путей развития способностей к математике и чтению, а также их нарушений, наше понимание далеко продвинулось от простой постановки вопроса о том, что важнее – гены или среда. Важно и то, и другое, а также очевидно, что пришло время учитывать влияние генов и среды в практике образования. Способности к математике и чтению, вне зависимости от их генетических и средовых основ, как минимум передаются в семьях. Поэтому более подробное изучение семейной истории может предоставлять хорошие возможности для оценки как генетических, так и средовых рисков, например, отсутствие родительской поддержки. Дети с НСМ и НСЧ чаще имеют родственников с проблемами в обучении, при этом результаты коррекционных мероприятий у детей из семей с высокой частотой встречаемости таких проблем могут быть менее успешными.

Результаты количественных и молекулярно-генетических исследований показывают, что необходим сдвиг в сторону принятия биоповеденческой модели в образовании. Способности к чтению и математике как сложные черты поведения человека включают в себя биологически опосредованную, значительно варьирующую в популяции систему, которая подвержена влиянию генетики и среды. Эти генетические и средовые факторы могут быть редкими и сильными по воздействию, могут быть частыми и с очень маленькими эффектами, но могут также быть комбинацией разных типов воздействий. Все это представляет серьезную научную проблему, но постепенно такая парадигма находит понимание как в медицине, так и в некоторых областях клинической психологии. Одним из результатов позитивной оценки данного подхода является разработка более активных коррекционных стратегий при наличии генетического риска. На сегодняшний день в системе образования не принимается во внимание один из существенных факторов изменчивости – генетические различия. Такое положение может создавать ограничения для возможности быстрого обнаружения проблем в обучении и их эффективной коррекции с учетом пока еще не определенных биологических процессов, приводящих к эффективному или неэффективному обучению.

Литература

- Alarcon M., DeFries J.C., Light J.G., Pennington B.F.* A twin study of mathematics disability // *Journal of Learning Disabilities*. 1997. Vol. 30 (6). P. 617–623.
- Ansari D.* Neurocognitive approaches to developmental disorders of numerical and mathematical cognition: The perils of neglecting the role of development // *Learning and Individual Differences*. 2010. Vol. 20 (2). P. 123–129.
- Badian N.* Persistent arithmetic, reading, or arithmetic and reading disability // *Annals of Dyslexia*. 1999. Vol. 49 (1). P. 43–70.
- Beneventi H., Tonnessen F.E., Ersland L.* Dyslexic children show short-term memory deficits in phonological storage and serial rehearsal: An fMRI study // *International Journal of Neuroscience*. 2009. Vol. 119 (11). P. 2017–2043.
- Boetsch E.A., Green P.A., Pennington B.F.* Psychosocial correlates of dyslexia across the life span // *Development and Psychopathology*. 1996. Vol. 8 (03). P. 539–562.
- Cantlon J.F., Libertus M.E., Pinel P., Dehaene S., Brannon E.M., Pelphrey K.A.* The neural development of an abstract concept of number // *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2009. Vol. 21 (11). P. 2217–2229.
- Cirino P.T., Morris M.K., Morris R.D.* Semantic, executive, and visuospatial abilities in mathematical reasoning of referred college students // *Assessment*. 2007. Vol. 14 (1). P. 94–104.
- Davis C.J., Gayán Knopik V.S., Smith S.D., Cardon L.R., Pennington B.F., DeFries J.C.* Etiology of reading difficulties and rapid naming: The Colorado Twin Study of Reading Disability // *Behavior Genetics*. 2001. Vol. 31 (6). P. 625–635.
- DeFries J.C., Fulker D.W.* Multiple regression analysis of twin data // *Behavior Genetics*. 1985. Vol. 15 (5). P. 467–473.
- DeFries J.C., Fulker D.W.* Multiple regression analysis of twin data: Etiology of deviant scores versus individual differences // *Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae: Twin Research*. 1988. Vol. 37 (3–4). P. 205–216.
- Dehaene S., Piazza M., Pinel P., Cohen L.* Three parietal circuits for number processing // *Neuropsychological and neuroimaging perspectives*. 2003. Vol. 20 (3-6). Special is. : The organisation of conceptual knowledge in the brain: P. 487–506.
- Docherty S.J., Davis O.S.P., Kovas Y., Meaburn E.L., Dale P.S., Petrill S.A., Plomin R.* A genome-wide association study identifies multiple loci associated with mathematics ability and disability // *Genes, Brain, And Behavior*. 2010. Vol. 9 (2). P. 234–247.
- Docherty S.J., Kovas Y., Petrill S.A., Plomin R.* Generalist genes analysis of DNA markers associated with mathematical ability and disability reveals shared influence across ages and abilities // *BMC Genetics*. 2010. Vol. 11. P. 61–61.
- Fiez J.A., Petersen S.E.* Neuroimaging Studies of Word Reading // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998. Vol. 95 (3). P. 914–921.
- Geary D.C.* Mathematical disabilities: Reflections on cognitive, neuropsychological, and genetic components // *Learning and Individual Differences*. 2010. Vol. 20 (2). P. 130–133.
- Geary D.C., Bailey D.H., Hoard M.K.* Predicting mathematical achievement and mathematical learning disability with a simple screening tool: The Number Sets Test // *Journal of Psychoeducational Assessment*. 2009. Vol. 27 (3). P. 265–279.
- Georgiewa P., Rzanny R., Gaser C., Gerhard U.J., Vieweg U., Freesmeyer D., Blanz B.* Phonological processing in dyslexic children: a study combining functional imaging and event related potentials // *Neurosci. Lett*. 2002. Vol. 318 (1). P. 5–8.

- Halberda J., Ly R., Wilmer J.B., Naiman D.Q., Germine L.* Number sense across the lifespan as revealed by a massive Internet-based sample // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012. Vol. 109 (28). P. 11116–11120.
- Halberda J., Mazocco M.M.M., Feigenson L.* Individual differences in non-verbal number acuity correlate with maths achievement // *Nature*. 2008. Vol. 455 (7213). P. 665–668.
- Hardy J., Singleton A.* Genomewide association and human disease // *New England Journal of Medicine*. 2009. Vol. 360. P. 1759–1768.
- Hart S.A., Petrill S.A., Thompson L.A.* A factorial analysis of timed and untimed measures of mathematics and reading abilities in school aged twins // *Learning and Individual Differences*. 2010. Vol. 20 (2). P. 63–69.
- Hart S.A., Petrill S.A., Thompson L.A., Plomin R.* The ABCs of math: A genetic analysis of mathematics and its links with reading ability and general cognitive ability // *Journal of Educational Psychology*. 2009. Vol. 101 (2). P. 388–402.
- Haworth C.M.A., Kovas Y., Harlaar N., Hayiou-Thomas M.E., Petrill S.A., Dale P.S., Plomin R.* Generalist genes and learning disabilities: a multivariate genetic analysis of low performance in reading, mathematics, language and general cognitive ability in a sample of 8000 12-year-old twins // *Journal Of Child Psychology And Psychiatry, And Allied Disciplines*. 2009. Vol. 50 (10). P. 1318–1325.
- Haworth C.M.A., Kovas Y., Petrill S.A., Plomin R.* Developmental origins of low mathematics performance and normal variation in twins from 7 to 9 years // *Twin Research and Human Genetics*. 2007. Vol. 10 (1). P. 106–117.
- Hinshelwood J.* Two Cases of Hereditary Congenital Word-Blindness // *Br. Med. J.* 1911. Vol. 1 (2620). P. 608–609.
- Holloway I.D., Ansari D.* Developmental specialization in the right intraparietal sulcus for the abstract representation of numerical magnitude // *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2010. Vol. 22 (11). P. 2627–2637.
- Houde O., Rossi S., Lubin A., Joliot M.* Mapping numerical processing, reading, and executive functions in the developing brain: An fMRI meta-analysis of 52 studies including 842 children // *Developmental Science*. 2010. Vol. 13 (6). P. 876–885.
- Jordan N.C., Hanich L.B.* Characteristics of Children with Moderate Mathematics Deficiencies: A Longitudinal Perspective // *Learning Disabilities Research & Practice*. 2003. Vol. 18 (4). P. 213–221.
- Knopik V.S., Alarcon M., DeFries J.C.* Comorbidity of mathematics and reading deficits: evidence for a genetic etiology // *Behavior Genetics*. 1997. Vol. 27 (5). P. 447–453.
- Knopik V.S., DeFries J.C.* Etiology of covariation between reading and mathematics performance: a twin study // *Twin Research and Human Genetics*. 1999. Vol. 2. P. 226–234.
- Koten Jr. J.W., Wood G., Hagoort P., Goebel R., Propping P., Willmes K., Boomsma D.I.* Genetic Contribution to Variation in Cognitive Function: An fMRI Study in Twins // *Science*. 2009. Vol. 323 (5922). P. 1737–1740.
- Kovas Y., Haworth C.M., Harlaar N., Petrill S.A., Dale P.S., Plomin R.* Overlap and specificity of genetic and environmental influences on mathematics and reading disability in 10-year-old twins // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2007. Vol. 48 (9). P. 914–922.
- Kovas Y., Haworth C.M.A., Harlaar N., Petrill S.A., Dale P.S., Plomin R.* Overlap and specificity of genetic and environmental influences on mathematics and reading disability in 10-year-old twins // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2007. Vol. 48 (9). P. 914–922.
- Kovas Y., Haworth C.M.A., Petrill S.A., Plomin R.* Mathematical ability of 10-year-old boys and girls: Genetic and environmental etiology of typical and low performance // *Journal of Learning Disabilities*. 2007. Vol. 40 (6). P. 554–567.



- Landerl K., Moll K. Comorbidity of learning disorders: prevalence and familial transmission // Journal of Child Psychology and Psychiatry. 2010. Vol. 51 (3). P. 287–294.
- Lemelin J.-P., Boivin M., Forget-Dubois N., Dionne G., Séguin J.R., Brendgen M., Pérusse D. The Genetic–Environmental Etiology of Cognitive School Readiness and Later Academic Achievement in Early Childhood. // Child Development. 2007. Vol. 78(6). P. 1855–1869.
- Loehlin J.C., Nichols R.C. Heredity, Environment, & Personality: A Study of 850 Sets of Twins. University of Texas Press, 2014.
- Maher B. Personal genomes: The case of the missing heritability // Nature. 2008. Vol. 456 (7218). P. 18–21.
- Marino C., Mascheretti S., Riva V., Cattaneo F., Rigoletto C., Rusconi M., Molteni M. Pleiotropic effects of DCDC2 and DYX1C1 genes on language and mathematics traits in nuclear families of developmental dyslexia // Behavior Genetics. 2011. Vol. 41 (1). P. 67–76.
- Mazzocco M.M.M., Devlin K.T., McKenney S.J. Is it a fact? Timed arithmetic performance of children with mathematical learning disabilities (MLD) varies as a function of how MLD is defined // Developmental Neuropsychology. 2008. Vol. 33(3). P. 318–344.
- Mazzocco M.M.M., Feigenson L., Halberda J. Impaired acuity of the approximate number system underlies mathematical learning disability (dyscalculia) // Child Development. 2011. Vol. 82 (4). P. 1224–1237.
- Meyler A., Keller T.A., Cherkassky V.L., Lee D., Hoeft F., Whitfield-Gabrieli S., Just M.A. Brain Activation during Sentence Comprehension among Good and Poor Readers // Cerebral Cortex. 2007. V. 17 (12). P. 2780–2787.
- Moll K., Fussenegger B., Willburger E., Landerl K. RAN is not a measure of orthographic processing: Evidence from the asymmetric german orthography // Scientific Studies of Reading. 2009. Vol. 13 (1). P. 1–25.
- Morgan W.P. A Case of Congenital Word Blindness // British Medical Journal. 1896. Vol. 2 (1871). P. 1378.
- National Institute of Child Health & Human Development. Report of the National Reading Panel. Teaching children to read: An evidence-based assessment of the scientific research literature on reading and its implications for reading instruction (NIH Publication No. 00-4769). Washington, DC : U.S. Government Printing Office, 2000.
- Newbury D., Paracchini S., Scerri T., Winchester L., Addis L., Richardson A., Monaco A. Investigation of dyslexia and SLI risk variants in reading- and language-impaired subjects // Behavior Genetics. 2011. Vol. 41 (1). P. 90–104.
- Oliver B., Harlaar N., Hayiou-Thomas M.E., Kovas Y., Walker S.O., Petrill S.A., Plomin R. A twin study of teacher-reported mathematics performance and low performance in 7-year-olds // Journal of Educational Psychology. 2004. Vol. 96 (3). P. 504–517.
- Pennington B.F. Toward an integrated understanding of dyslexia: Genetic, neurological, and cognitive mechanisms // Development and Psychopathology. 1999. Vol. 11 (03). P. 629–654.
- Pennington B.F., Olson R.K. Genetics of dyslexia // The science of reading : a handbook / eds by M.J. Snowling, C. Hulme. Blackwell Publishing, 2005. P. 453–472.
- Petrill S., Logan J., Hart S., Vincent P., Thompson L., Kovas Y., Plomin R. Math fluency is etiologically distinct from untimed math performance, decoding fluency, and untimed reading performance: Evidence from a twin study // Journal of Learning Disabilities. 2012. Vol. 45 (4). P. 371–381.
- Petrill S.A., Plomin R. Quantitative genetics and mathematical abilities/disabilities // Why is math so hard for some children? The nature and origins of mathematical learning

- difficulties and disabilities / eds. by D.B. Berch, M.M.M. Mazzocco. Baltimore, MD : Paul H. Brookers Publishing, 2007. P. 307–322.
- Plomin R.* Genetic risk and psychosocial disorders: Links between the normal and abnormal // *Biological risk factors for psychosocial disorders* / eds. by M. Rutter, P. Casaer. Cambridge ; New York : Cambridge University Press, 1991. P. 101–138.
- Plomin R., Kovas Y.* Generalist genes and learning disabilities // *Psychological Bulletin*. 2005. Vol. 131 (4). P. 592–617.
- Plomin R., Owen M.J., McGuffin P.* The genetic basis of complex human behaviors // *Science*. 1994. Vol. 264 (5166). P. 1733–1739.
- Pugh K.R., Mencl W.E., Jenner A.R., Katz L., Frost S.J., Lee J.R., Shaywitz B.A.* Functional neuroimaging studies of reading and reading disability (developmental dyslexia) // *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. 2000. Vol. 6 (3). P. 207–213.
- Rezaie R., Simos P.G., Fletcher J.M., Cirino P.T., Vaughn S., Papanicolaou A.C. et al.* Temporo-parietal brain activity as a longitudinal predictor of response to educational interventions among middle school struggling readers // *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2011. Vol. 17 (5). P. 875–885.
- Richlan F., Kronbichler M., Wimmer H.* Functional abnormalities in the dyslexic brain: A quantitative meta-analysis of neuroimaging studies // *Human Brain Mapping*. 2009. Vol. 30 (10). P. 3299–3308.
- Rimrod S.L., Clements-Stephens A.M., Pugh K.R., Courtney S.M., Gaur P., Pekar J.J., Cutting L.E.* Functional MRI of sentence comprehension in children with dyslexia: Beyond word recognition // *Cerebral Cortex*. 2009. Vol. 19 (2). P. 402–413.
- Rosselli M., Matute E., Pinto N., Ardila A.* Memory abilities in children with subtypes of dyscalculia // *Dev. Neuropsychol*. 2006. Vol. 30 (3). P. 801–818.
- Rumsey J.M., Nace K., Donohue B., Wise D., Maisog J.M., Andreason P.* A positron emission tomographic study of impaired word recognition and phonological processing in dyslexic men // *Arch. Neurol*. 1997. Vol. 54 (5). P. 562–573.
- Schmithorst V.J., Brown R.D.* Empirical validation of the triple-code model of numerical processing for complex math operations using functional MRI and group Independent Component Analysis of the mental addition and subtraction of fractions // *NeuroImage*. 2004. V. 22(3). P. 1414–1420.
- Siegler R.S., Opfer J.E.* The development of numerical estimation: Evidence for multiple representations of numerical quantity // *Psychological Science*. 2003. Vol. 14(3). P. 237–243.
- Simos P.G., Papanicolaou A.C., Castillo E.M., Breier J.I., Fletcher J.M., Wheless J.W., Constantinou J.E.* Insights into brain function through magnetic source imaging: A review of research and clinical applications. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. // *Rev Neurol*. 2002. Vol. 34 (9). P. 871–876.
- Stanesco-Cosson R., Pinel P., van De Moortele P.-F., Le Bihan D., Cohen L., Dehaene S.* Understanding dissociations in dyscalculia. A brain imaging study of the impact of number size on the cerebral networks for exact and approximate calculation // *Brain: A Journal of Neurology*. 2000. Vol. 123 (11). P. 2240–2255.
- Stevenson J.* Which aspects of processing text mediate genetic effects? // *Genetic and neurological influences on reading disability*. 1991. Vol. 3 (3-4), special is. P. 249–269.
- Stevenson J., Graham P., Fredman G., McLoughlin V.* A twin study of genetic influences on reading and spelling ability and disability // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1987. Vol. 28 (2). P. 229–247.

- Storch S.A., Whitehurst G.J.* Oral language and code-related precursors to reading: Evidence from a longitudinal structural model // *Developmental Psychology*. 2002. Vol. 38 (6). P. 934–947.
- Stuebing K.K., Fletcher J.M., LeDoux J.M., Lyon G.R., Shaywitz S.E., Shaywitz B.A.* Validity of IQ-discrepancy classifications of reading disabilities: a meta-analysis // *American Educational Research Journal*. 2002. Vol. 39 (2). P. 469–518.
- Swanson H.L., Jerman O.* The influence of working memory on reading growth in subgroups of children with reading disabilities // *Journal of Experimental Child Psychology*. 2007. Vol. 96 (4). P. 249–283.
- Thompson L.A., Detterman D.K., Plomin R.* Associations between cognitive abilities and scholastic achievement: Genetic overlap but environmental differences // *Psychological Science*. 1991. Vol. 2 (3). P. 158–165.
- Turkeltaub P.E., Gareau L., Flowers D.L., Zeffiro T.A., Eden G.F.* Development of neural mechanisms for reading // *Nature Neuroscience*. 2003. Vol. 6 (6). P. 767–773.
- van der Sluis S., de Jong P.F., van der Leij A.* Inhibition and shifting in children with learning deficits in arithmetic and reading // *Journal of Experimental Child Psychology*. 2004. Vol. 87 (3). P. 239–266.
- Vandenberg S.G.* The hereditary abilities study: Hereditary components in a psychological test battery // *American Journal of Human Genetics*. 1962. Vol. 14 (2). P. 220–237.
- White J.L., Moffitt T.E., Silva P.A.* Neuropsychological and socio-emotional correlates of specific-arithmetic disability // *Archives of Clinical Neuropsychology*. 1992. Vol. 7. P. 1–16.
- Wolf R.C., Sambataro F., Lohr C., Steinbrink C., Martin C., Vasic N.* Functional brain network abnormalities during verbal working memory performance in adolescents and young adults with dyslexia // *Neuropsychologia*. 2010. Vol. 48 (1). P. 309–318.

# Глава 5. ИЗУЧЕНИЕ РЕДКИХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ КАК МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИРОДЫ НОРМАЛЬНОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ ПРИЗНАКОВ, СВЯЗАННЫХ С ОБУЧЕНИЕМ

---

*М. Родич, Д.А. Гайсина, С. Дохерти, С.Б. Малых, К. Римфелд,  
Р. Пломин, Ю.В. Ковас*

## Введение

В данной главе ставится задача провести обзор результатов количественно- и молекулярно-генетических исследований признаков, связанных с обучением. При этом акцент – на описании когнитивных профилей людей с генетическими синдромами Вильямса и Прадера–Вилли.

Генетически информативные исследования внесли огромный вклад в наше понимание природы индивидуальных различий признаков, связанных с обучением, таких как IQ, способности к чтению, математике, пространственные способности, школьная успеваемость (см. гл. 1). Количественные психогенетические исследования (например, с использованием методов близнецов и приемных детей) показывают, что индивидуальные различия по всем признакам, связанным с обучением, в той или иной степени формируются под влиянием генетических факторов (Butterworth, Kovas, 2013; Kovas et al., 2007a; Kovas et al., 2007e; Plomin, Kovas, 2005; Krapohl et al., 2014). Однако, несмотря на значительный прогресс в технологиях молекулярной генетики, идентификация конкретных генетических факторов, связанных со сложными признаками, продвигается относительно медленно (Plomin, 2013). Поэтому в настоящей главе представлен новый подход к исследованию этих признаков – с использованием данных о редких генетических расстройствах. Предполагается, что исследование редких генетических патологий, приводящих к нарушению определенных когнитивных функций, позволит понять природу нормальной изменчивости признаков, связанных с обучением.

### 5.1. Количественные психогенетические исследования признаков, связанных с обучением

Несмотря на то, что психология образования долгое время не признавала значимость генетики, сегодня очевидно, что фенотипическая из-

менчивость черт, связанных с обучением, формируется частично под влиянием генетических факторов (Plomin et al., 2013). Количественные генетические исследования показали, что в среднем коэффициенты наследуемости для всех исследованных черт, связанных с обучением, составляют около 50% (Plomin et al., 2013).

Коэффициент наследуемости отражает долю фенотипической межиндивидуальной изменчивости в популяции, которая объясняется генетическими различиями. Количественная генетика позволяет оценить относительный вклад генетических и средовых факторов в изменчивость тех или иных признаков. Как известно, количественная изменчивость признаков связана с действием множества генов. Действие генов обладает преимущественно аддитивным характером, т.е. совокупный результат действия аллелей в разных локусах равняется сумме их индивидуальных вкладов. Если черта формируется под влиянием генов, то наблюдаемое фенотипическое сходство между родственниками должно увеличиваться пропорционально увеличению степени их родства (Plomin et al., 2013; Trzaskowski et al., 2013). Более того, все сложные признаки формируются под влиянием множества средовых условий, которые вступают во взаимодействие с генетическими факторами.

Метод близнецов является одним из наиболее распространенных способов изучения относительного вклада генетических и средовых факторов в изменчивость тех или иных признаков. Данный метод основан на сопоставлении сходства между генетически идентичными монозиготными (МЗ) близнецами и между дизиготными (ДЗ) близнецами, которые разделяют в среднем 50% сегрегирующей (варьирующей) ДНК. Большее сходство МЗ близнецов по сравнению с ДЗ близнецами свидетельствует о генетическом влиянии на измеряемую черту, а относительный вклад генетических факторов в изменчивость выражается в коэффициенте наследуемости.

К настоящему времени накоплено большое количество результатов о наследуемости признаков, связанных с обучением, таких как математические способности, способности к чтению и общие когнитивные способности. Результаты одного из первых близнецовых исследований математических способностей/нарушений, проводившегося на выборке близнецов в возрасте от 6 до 12 лет, показали, что наследуемость этого признака может быть оценена на уровне 20% (Thompson et al., 1991). В то же время другое исследование на выборке близнецов в возрасте от 8 до 20 лет обнаружило более высокий коэффициент наследуемости для математических способностей (90%) (Alarcon et al., 2000). Поскольку математические способности как признак меняют свой характер в ходе развития, возможно, что полученные различия в оценках наследуемости связаны с возраст-

ными особенностями выборок. В разных возрастных периодах когнитивные и мотивационные процессы, связанные с математическими способностями, могут различаться. Возможно, что на разных стадиях развития особый вклад вносят различные генетические и средовые факторы, что может приводить к различиям в коэффициентах наследуемости в разных возрастах. Кроме того, необходимо учитывать, что статистическая мощность выборок часто недостаточна для прямого сравнения коэффициентов наследуемости в разных выборках. Оценки наследуемости также могут варьировать в зависимости от характеристик исследуемых популяций (например, образовательные программы, культурные нормы).

В недавних исследованиях, проводившихся на большой выборке проекта TEDS (Twin Early Development Study, Исследование раннего развития близнецов), были получены сходные оценки наследуемости для математических способностей/нарушений в различных возрастных периодах. Наследуемость способностей к различным аспектам математики составляла в среднем от 60 до 70% в возрасте 7, 9, 10, 12 и 16 лет. Средовые влияния также оказались значимыми, причем индивидуальная среда (среда, которая делает двух людей, живущих в одной семье, менее схожими по измеряемому признаку) имела более сильное влияние, чем общая среда (среда, которая приводит к увеличению сходства между двумя людьми, живущими в одной семье, по измеряемому признаку) (Kovas et al., 2007b; Kovas et al., 2007a; Oliver et al., 2004; Tosto et al., 2014).

Количественные генетические исследования способностей к чтению выявили, как и для способностей к математике, умеренные вклады генетических факторов в разных популяциях и возрастах. Оценки наследуемости варьировали от 18 до 87% для разных показателей способностей к чтению и связанных с ними фенотипов (Bates et al., 2004; Byrne et al., 2005; Harlaar et al., 2005). Исследования общих когнитивных способностей (g) продемонстрировали, что наследуемость g варьирует от 40% в детстве до 80% во взрослом состоянии, линейно возрастая в ходе развития, причем роль факторов общей среды с возрастом уменьшается (Haworth et al., 2010).

Новый метод для оценки наследуемости – GCTA (Genome Complex Traits Analysis – Полногеномный анализ сложных черт) – основан на сравнении среднего уровня генетического сходства для большого числа однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) и фенотипического сходства в парах людей, не являющихся генетическими родственниками, на больших выборках (Yang et al., 2010). Подход GCTA опирается на популяционные данные, поэтому он свободен от допущений близнецового метода. Результаты исследований с использованием этого подхода подтверждают умеренный уровень наследуемости признаков, связанных с обучением. Они

свидетельствуют, что общие ОНП объясняют примерно 2/3 наследуемости, получаемой в близнецовых исследованиях (Trzaskowski et al., 2013; Yang et al., 2011). Результаты двумерного GCTA-анализа также подтверждают высокие генетические корреляции между чертами, полученные в близнецовых исследованиях: например, генетические корреляции GCTA для g и языкового развития, g и математики, g и чтения составили соответственно 0,81; 0,74 и 0,89 (Trzaskowski et al., 2013).

Факты, свидетельствующие даже об умеренных влияниях генетических факторов на признаки, связанные с обучением, являются основой для молекулярно-генетических исследований, направленных на определение конкретных генетических вариантов. К тому же поскольку генетические корреляции между признаками, связанными с обучением, весьма высоки, то генетические факторы для одного признака (например, для математики) с высокой вероятностью окажутся вовлечены в другие признаки (например, чтение).

### ***Локусы количественных признаков (ЛКП) и гипотеза генов общего действия***

Вопрос о том, имеют ли нарушения способностей к обучению общую этиологию с вариативностью способностей в нормальном диапазоне, остается открытым. Как упоминалось в предыдущем разделе, фенотипическая изменчивость всех сложных психологических признаков до определенной степени может являться результатом действия общих вариантов ДНК (Plomin et al., 2009). Недавние количественные генетические исследования установили, что в значительной степени одни и те же генетические факторы оказывают влияние на весь континуум изменчивости способностей к обучению. Другими словами, множество вариантов ДНК (полиморфизмов), каждый из которых обладает небольшим эффектом, влияет на положение конкретного человека на континууме способностей к обучению.

Если бы все генетические варианты обладали большим влиянием, то их эффект являлся бы категориальным и детерминирующим, т.е. все носители определенного варианта ДНК, например снижающего способность к обучению, оказывались бы в результате на краю нормального распределения по данной способности. Подобная модель носит название «одна болезнь – один ген» (ОБОГ, англ.: One Gene One Disorder – OGOD). Действительно, множество серьезных генетических заболеваний, приводящих к проблемам в обучении, вызывается единичными редкими мутациями (например, фенилкетонурия). Частота встречаемости подобных генетических заболеваний очень низка и варьирует от 1:10 000 до 1:100 000. Однако имеющиеся факты свидетельствуют, что большинство проблем, свя-

занных с обучением (распространенные нарушения обучения), не является результатом действия единичных редких мутаций, а формируется под влиянием множества вариантов ДНК с небольшими индивидуальными эффектами (Plomin et al., 1994). Распространенные нарушения способностей к обучению (например, дислексия) встречаются в популяции с частотой от 1:10 до 1:20 и представляют собой нижний край нормального распределения способностей к обучению. Согласно другой модели – QTL (Quantitative Trait Locus – локусы количественных признаков) – данные признаки возникают под влиянием сложных сочетаний множества распространенных вариантов ДНК и средовых воздействий (Plomin, Kovas, 2005). Количественным (сложным) признаком считается любой измеряемый признак, изменчивость которого в популяции объясняется действием множества генетических и средовых факторов. Действие локусов количественных признаков обладает аддитивным характером, и каждый отдельный полиморфный локус вносит очень небольшой вклад в изменчивость черты. Таким образом, каждый из аллелей полиморфного локуса, снижающий способность, является вероятностным фактором риска развития нарушений способностей. Хотя модель QTL предполагает небольшие вклады множества распространенных генетических вариантов, возможно также, что существуют и редкие генетические варианты с небольшими вкладами. Кроме того, определенный вклад в фенотипическое разнообразие вносят сложные межгенные и генно-средовые взаимодействия. К тому же полиморфные локусы работают плейотропным образом, когда один генетический фактор вносит вклад во множество признаков; средовые условия также могут работать аналогичным образом.

Согласно результатам современных исследований, генетические влияния на сложные признаки имеют скорее общий, неспецифический характер (Plomin, Kovas, 2005). В соответствии с гипотезой о «генах общего действия» общие генетические влияния делятся на три типа.

Во-первых, способности к обучению (например, способности к математике) и распространенные нарушения способностей к обучению (например, трудности в изучении математики) испытывают влияние одних и тех же генетических и средовых факторов (Kovas et al., 2007d; Petrill et al., 2009; Plomin, Kovas, 2005). Следовательно, нарушения в сфере математики не следует рассматривать в отрыве от общего континуума математических способностей. Это означает, что если обнаруживаются генетические и средовые факторы, влияющие на математические способности, то значительная их часть влияет и на трудности в изучении математики (Plomin et al., 2009). Однако отдельные редкие мутации, например при синдроме Дауна или синдроме Вильямса (Bertella et al., 2005; Mazzocco, 1998; Murphy, Mazzocco, 2008), могут также вносить вклад в нормальную



изменчивость математических способностей/нарушений. Далее в этой главе данный вопрос рассмотрен подробнее.

Во-вторых, одни и те же генетические факторы влияют на различные проблемы обучения (например, трудности в изучении математики и нарушения способностей к чтению; Plomin, Kovas, 2005). Постепенно накапливающиеся результаты многомерных генетических исследований способностей к обучению и их нарушений показывают, что средняя генетическая корреляция (степень, в которой две черты испытывают влияние одних и тех же генетических факторов) между показателями языкового развития, чтения и математики варьирует от 0,60 до 0,90. Генетические корреляции между фактором *g* и характеристиками, связанными с обучением, находятся в диапазоне от 0,50 до 0,70 (Plomin et al., 2007; Davis et al., 2009a; Plomin, Kovas, 2005). Множество потенциальных механизмов может лежать в основе действия общих генов (Kovas, Plomin, 2005).

В-третьих, одни и те же генетические факторы влияют на различные аспекты способностей (Kovas et al., 2007c; Plomin, Kovas, 2005). Как показывают результаты исследований, различные аспекты чтения (например, беглость и понимание; Bishop, 2001), математики (например, вычислительные и пространственные аспекты математики; Kovas et al., 2007a; Plomin, Kovas, 2005) и языка (например, письмо и речь; Kovas et al., 2007a) в значительной степени связаны с действием общих генетических факторов. Все три аспекта гипотезы «генов общего действия» будут подтверждены, когда будут идентифицированы конкретные генетические варианты, связанные с изменчивостью способностей/нарушений к обучению.

## **5.2. Молекулярно-генетические исследования признаков, связанных с обучением**

Геном человека был полностью расшифрован в 2001 г., почти через пятьдесят лет после того, как Джеймс Уотсон и Фрэнсис Крик открыли структуру ДНК. С тех пор наши познания в генетике человека значительно расширились, однако идентификация генетических вариантов, отвечающих за наследуемость сложных количественных признаков, продвигается довольно медленно (Plomin, 2013b; Visscher et al., 2012).

Геном человека содержит полный набор генетической информации, которая хранится в виде последовательности дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в 23 парах хромосом. ДНК представляет собой двойную спираль из трех миллиардов пар нуклеотидов четырех типов: аденин (А), тимин (Т), цитозин (Ц) и гуанин (Г). Значительная доля последовательности человеческого генома (более 99%) одинакова для всех людей. Существует

несколько типов генетических вариаций. Наиболее распространенным типом вариативности ДНК являются однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП), которые составляют 90% генетических вариаций. В отличие от неизменяемых ДНК-локусов ОНП представляет собой ДНК-локус, в котором разные люди различаются по одному нуклеотиду. Например, один и тот же фрагмент ДНК, расшифрованный у двух разных людей, – AGAACСТА и AGAACTТА – различается на один нуклеотид. В данном случае ОНП имеет два разных аллеля (альтернативных варианта локуса): аллель С и аллель Т. Почти все распространенные ОНП являются двухаллельными (локус имеет либо один, либо другой аллель, в нашем примере – С или Т). Частота аллелей одного полиморфизма в популяции обычно различается: один аллель встречается более часто (*major allele*, главный аллель), а второй – менее часто (*minor allele*, редкий аллель). Любой полиморфизм с частотой встречаемости редкого аллеля 5% и более считается распространенным (*common*) полиморфизмом. ОНП могут приводить к функциональным последствиям, например к замене аминокислоты в молекуле белка, изменениям в стабильности транскрипции мРНК и т.д. (Bush & Moore, 2012). Миллионы ОНП в геноме человека могут использоваться в молекулярно-генетических исследованиях сложных признаков. Далее рассматриваются два молекулярно-генетических подхода для установления конкретных генетических факторов, вносящих вклад в формирование сложных признаков.

### ***Исследования сцепления***

При анализе сцепления изучаются участки генома, которые могут быть связаны с различными сложными признаками (Visscher et al., 2012). Как правило, в выборку включается несколько поколений семей, часть членов которых обладают определенным признаком (например, дислексией). Задачей данного метода является идентификация генетических маркеров, которые наследуются лишь теми членами семьи, у которых проявляется данный признак (Plomin et al., 2013). Однако бывает сложно найти большие семьи, в которых несколько поколений доступны для исследования. Кроме того, метод сцепления не обладает достаточной статистической мощностью для выявления множественных генетических вариантов с небольшими вкладами (Risch, Merikangas, 1996). Это ограничение можно обойти, если изучать большее число небольших семейных групп, например, состоящих из детско-родительских триад (Plomin, 2013b). На сегодняшний день при помощи метода сцепления удалось найти несколько генов для признаков, связанных с обучением, таких как дислексия (de Kovel et al., 2008; Fisher et al., 2002a; König et al., 2011; Smith et al., 1983) и синдром дефицита внимания и гиперактивности (Jiang et al., 2001; Saviouk et al., 2011; Vandenberg et al., 1992).

### *Исследования ассоциаций*

Исследования генетических ассоциаций направлены на установление связей между генетическими вариантами и сложными признаками. Если определенный аллель полиморфизма встречается у людей с выраженным признаком выше случайной частоты, то это свидетельствует об ассоциации такого аллеля с данным признаком. Существует два распространенных подхода к изучению генетических ассоциаций: исследование генов-кандидатов и полногеномный анализ ассоциаций (Genome-Wide Association Studies – GWAS).

Подход с генами-кандидатами может применяться для установления генетических вариантов с небольшим эффектом. Однако он ограничен *уже имеющейся* информацией о биологии определенного признака. Необходимо априорное знание биологических механизмов исследуемого признака для того, чтобы выбрать потенциальный ген-кандидат. Набор полиморфных маркеров (например, ОНП) этого гена составляется на основе ряда критериев (например, эффект полиморфизма на структуру белка) (Kwon, Goate, 2000). Далее каждый из выбранных полиморфных маркеров генотипируется у всех участников исследования. Затем проводится анализ ассоциаций: насколько носители разных генотипов обладают разной выраженностью признака (например, способность к чтению), или при наличии диагностируемого признака (например, дислексия) сравниваются частоты генотипов между группами людей с наличием данного признака и группами людей, не имеющих данного признака (контрольная группа) (Cordel, Clayton, 2005).

Метод ассоциаций генов-кандидатов широко используется при исследовании когнитивных способностей. Результаты ряда исследований показали, что ген рецептора D2 дофамина (DRD2), ген катехол-О-метилтрансферазы (COMT) и ген нейротрофического фактора мозга (BDNF) играют важную роль в биологическом обеспечении познавательных процессов (Payton, 2009). Другие возможные гены-кандидаты когнитивных способностей связаны с регуляцией метаболизма: например, гены, обеспечивающие сигнальный путь инсулина, или гены-регуляторы жирового и глюкозного обменов, связанных с когнитивными изменениями при старении (Broughton, Partridge, 2009; Rodgers et al., 2005).

Целый ряд исследований с использованием метода анализа ассоциаций посвящен изучению нарушений способностей к чтению. Одним из генов-кандидатов является ген подверженности дислексии 1 (DYX1C1). Однако связь между этим геном и нарушениями чтения не была подтверждена в недавнем метаанализе (Tran et al., 2013). Другие гены-кандидаты – KIAA0319, DCDC2 и CMIP – также изучались в исследова-

ниях нарушений способностей к чтению. Было обнаружено, что ген DCDC2 связан именно с нарушениями чтения, тогда как варианты генов SMIP и KIAA0319 связаны с нормальным спектром способностей к чтению (например, чтение отдельных слов и правописание) (Scerri et al., 2011).

К сожалению, недостаточное знание о нейронных, физиологических и биохимических механизмах других признаков, связанных с обучением, ограничивает исследования генов-кандидатов. Кроме того, данный подход не всегда является оптимальным для исследования сложных количественных признаков, поскольку, как предполагается, они находятся под влиянием множества генов с небольшими эффектами.

Другой, относительно новый подход к изучению сложных признаков – полногеномный анализ ассоциаций – не опирается на гипотезы о конкретных генах, а использует сканирование всего генома человека. Такой подход основан на одновременном изучении связей сотен тысяч ДНК-маркеров с признаком и представляет собой мощный инструмент для поиска генетических вариантов с небольшими эффектами (Hirschhorn, Daly, 2005). Этот подход стал возможен благодаря разработанной технологии ДНК-микрочипов («генетических чипов»). Существуют также базы данных (например, ‘The International HapMap consortium’ и ‘Thousand genomes consortium’), содержащие детальную информацию об ОНП, включая карты их расположения в геноме. Указанные данные могут быть использованы для «вычисления» ОНП, которые не могли быть генотипированы в конкретной выборке (Plomin, Schalkwyk, 2007).

На сегодняшний день проведено лишь несколько полногеномных анализов ассоциаций признаков, связанных с обучением. В одном из первых исследований общих когнитивных способностей (g) на выборке 7-летних детей были выявлены ассоциации с 4 ОНП. Объединенные вместе, эти эффекты объясняли ~0,3% фенотипической изменчивости g (Butcher et al., 2005b). Такой же набор ОНП оказался ассоциирован с g у двухлетних детей, что указывает на относительно стабильный характер генетического влияния на g в течение жизни. В полногеномном анализе ассоциаций способностей и нарушений чтения было идентифицировано 10 ОНП и была получена кумулятивная оценка их эффектов на данный признак (Meaburn et al., 2008). Полногеномный анализ ассоциаций математических способностей и расстройств на выборке 10-летних детей выявил ассоциацию с 10 ОНП. Совместные эффекты этих ОНП объясняли ~3% фенотипической изменчивости математической способности. Более того, дети, которые являлись носителями 10 или более аллелей риска, с большей вероятностью оказывались в нижнем крае распределения (< 15% нормального распределения) (Docherty et al., 2010). Полученные факты свидетельствуют в поддержку гипотезы о локусах количественных при-

знаков, которая предполагает, что на признак влияет множество генетических вариантов с небольшими эффектами.

Несмотря на то, что полногеномный анализ ассоциаций представляет собой мощный инструмент для исследования генетической архитектуры сложных признаков, обнаруживаемые данные не всегда реплицируются. Анализ сотен тысяч генетических маркеров связан с высоким риском ложноположительных результатов. Воспроизведение результатов на больших независимых выборках является золотым стандартом любого GWAS-исследования (Chabris et al., 2011; Visscher et al., 2010).

### **5.3. От редких генетических синдромов к нормальной изменчивости признаков, связанных с обучением**

В недавнем исследовании мы использовали новый подход к поиску генетических факторов, которые вносят вклад в индивидуальные различия признаков, связанных с обучением. В рамках этого подхода изучаются участки генома, связанные с редкими генетическими синдромами, характеризующимися когнитивными нарушениями. Такой подход основан на предположении, что распространенные генетические варианты на участках генома, которые повреждаются в результате хромосомных мутаций (например, делецией или дупликацией хромосомы или ее частей), могут иметь отношение к нормальной изменчивости когнитивных способностей. Ниже приведены описания генетических синдромов, связанных с математикой и другими когнитивными расстройствами, и представлены результаты исследования с использованием этого нового подхода, направленного на идентификацию генетических факторов, связанных с математическими способностями/расстройствами (Rodic et al., in press).

#### ***Синдром Прадера–Вилли***

Синдром Прадера–Вилли (СПВ) – редкое генетическое заболевание с частотой встречаемости в популяции около 1:8 000–16 000 у новорожденных (Whittington et al., 2001). Основной причиной СПВ (70% всех случаев СПВ) служит потеря хромосомного участка 15q11-13, полученная от отца, и/или нарушение экспрессии генов на этом участке. В одном исследовании было показано, что участок малых ядершковых РНК (snoRNA), связанный с процессами метилирования (регуляцией экспрессии генов), также ассоциирован с СПВ (Sahoo et al., 2008).

Синдром Прадера–Вилли характеризуется множеством нарушений развития, таких как задержка психомоторного развития, полифагия (лишний вес в связи с ненасыщаемым аппетитом), задержка умственного раз-

вития, обсессивно-компульсивное поведение, истерики и гипогонадизм (снижение или отсутствие секреции половых гормонов) (Varela et al., 2005). Все носители СПВ в той или иной степени страдают умственной отсталостью (IQ: 60–70; Cassidy, 1997), испытывают трудности в обучении, их академические достижения могут быть ниже, чем ожидается при их уровне умственных способностей (Curfs et al., 1991).

У людей с СПВ наблюдаются нарушения краткосрочной слуховой памяти, внимания и абстрактного мышления. Наиболее серьезные трудности они испытывают в деятельности, связанной со всеми аспектами математики (Sulzbacher et al., 1981). В исследовании различных компонентов математических и нематематическими способностей (тест Векслера) у людей с СПВ наименьшие значения были показаны по шкалам «арифметика» и «повторение цифр». При сравнении всех показателей теста Векслера у людей с СПВ и контрольной группы с таким же уровнем интеллекта только показатели арифметических субтестов были значимо ниже у людей с СПВ. Эти результаты свидетельствуют, что низкий уровень IQ может являться не единственной причиной нарушения математических способностей (Bertella et al., 2005).

Несмотря на низкие способности к математике, у людей с СПВ наблюдаются относительно высокие способности к чтению и зрительно-пространственные способности (Cassidy, 1997). Например, они получают более высокие оценки в решении пространственных задач по сравнению с подобранными по уровню IQ выборками людей с неклассифицируемой умственной отсталостью (Dykens, 2002).

Интересно, что люди с СПВ обнаруживают высокие способности при сборке пазлов, в среднем достигая результатов вдвое выше, чем обычные дети (Dykens, 2002). Одно из возможных объяснений преимущества в решении задач на собирание пазлов состоит в том, что они любят это занятие и проводят за ним много времени. Действительно, замечено, что удовольствие от игры в пазлы является одним из наиболее мощных предикторов успеха в их решении (Dykens, 2002). Кроме того, у них наблюдаются обсессивно-компульсивные симптомы: они часто испытывают потребность в симметричности, точности и «чтобы все было правильно» (Dykens, Kasari, 1997). Люди с СПВ также переигрывают представителей контрольной выборки в задаче по аналоговой числовой шкале, которая опирается на зрительно-пространственные способности (Semenza, 2008). Однако их преимущества в решении этой задачи не могут объясняться тренировкой, как в случае с пазлами. Полученные результаты свидетельствуют о том, что причины исключительных достижений носителей СПВ в решении зрительно-пространственных задач не объясняются только тренировкой, получаемым удовольствием от решения задач или обсессивной симптоматикой (Semenza, 2008).

### Синдром Вильямса

Синдром Вильямса (СВ) – генетическое расстройство, вызываемое микрогенетической делецией на длинном плече 7-й хромосомы (7q11.23), при котором на данном участке выпадает 25–28 генов (Ewart et al., 1993). Частота встречаемости СВ – 1:20 000 у новорожденных (Morris et al., 1988).

Для людей с СВ характерны «эльфийское» лицо с плоской переносицей, склонность к сердечно-сосудистым заболеваниям и проблемы со слухом. Они отличаются приподнятым настроением, легкостью в общении с незнакомцами и хорошо развитыми речевыми навыками. Кроме того, для них характерны тревожность, фобии и синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). У людей с СВ наблюдаются сниженные умственные способности (IQ = 40–90) и проблемы с обучением (Howlin et al., 1998). Как правило, у них очень плохие способности к математике, числовые навыки, планирование и решение задач, а также зрительно-пространственная долговременная и пространственная рабочая память. В то же время такие навыки, как устная речь и узнавание окружающих, развиты хорошо (Ansari et al., 2003; Bellugi et al., 1998; Mesulam, 1982).

Исследования выявили, что у детей и взрослых с СВ некоторые аспекты математических и числовых способностей развиты хуже, чем другие. Например, особые проблемы наблюдаются с приблизительной оценкой больших количеств, в то время как проблем с оценкой маленьких количеств не наблюдается (Paterson et al., 2006; Van Herwegen et al., 2008). Это неудивительно, поскольку приблизительная оценка больших количеств опирается в значительной мере на зрительно-пространственные навыки, которые особенно слабы у людей с СВ (Dehaene et al., 1998). С другой стороны, оценка маленьких количеств (subitising) опирается в большей степени на вербальные навыки, которые у людей с СВ относительно высокие (Ansari et al., 2007).

Исследования мозга носителей СВ показывают уменьшенный объем серого вещества и пониженную активацию в теменных зонах, т.е. в тех областях, которые включены в обработку величин и связаны со зрительно-пространственными способностями и зрительным вниманием. Однако, несмотря на проблемы в математике, люди с СВ демонстрируют хорошие результаты в задачах на чтение чисел и могут использовать свои относительно высокие вербальные навыки для улучшения достижений в решении математических задач (O’Hearn, Luna, 2009).

На основе обзора синдромов Вильямса и Прадера–Вилли и их когнитивных профилей можно предположить, что генетические участки, связанные с этими синдромами, содержат генетические варианты, ассоциированные с нормальной изменчивостью когнитивных черт, например ма-

тематических, числовых и пространственных способностей. Мы провели анализ ассоциаций генетических маркеров в этих регионах с различными когнитивными способностями в различных возрастах. Мы использовали генотипические и фенотипические данные выборки 3154 12- и 16-летних участников исследования раннего развития близнецов (Twin Early Development Study – TEDS) (Oliver, Plomin, 2007). Выборка TEDS является репрезентативной для популяции Великобритании (Harlaar et al., 2005). Из выборки были исключены дети, у которых имелись серьезные медицинские проблемы или специфические хромосомные аномалии. С целью снижения генетической гетерогенности выборки в анализ были включены лишь участники европейского происхождения, у которых родной язык английский. В зависимости от доступности данных для изучаемого фенотипа размер выборки варьировал от 1 112 (для g в 16 лет) до 2 906 человек (для сложного показателя по математике в 12 лет). Всего было проанализировано 12 фенотипов, связанных с математическими способностями, пониманием числа и ориентацией в пространстве, и g: три фенотипа, связанных с математикой, – «Понимание числа», «Нечисловые процессы» и «Счет и знание», которые основаны на требованиях образовательного стандарта Великобритании; три фенотипа, связанных с пространственными способностями («Блоки Корси», «Собирание пазлов» и «Скрытые фигуры»); и g, основанный на двух вербальных («Общая осведомленность» и «Словарный тест») и двух невербальных заданиях («Завершение картинок» и «Стандартные прогрессивные матрицы Равена»). Данные собирались в возрасте 12 и/или 16 лет различными методами, включая отчеты учителей и интернет-тестирование.

Для генотипирования более 700 000 ОНП были использованы генетические микрочипы Affymetrix GeneChip 6.0. Дополнительно была проведена процедура «импутирования» с использованием программы IMPUTE, версия 2 (Howie et al., 2009), на данных генотипирования после применения процедуры контроля качества и с использованием данных проекта 1 000 геномов. Из «импутированных» SNPs только те, которые имели информационное значение  $\geq 0,98$ , были включены в анализ. Критерии контроля качества генотипирования были стандартными: исключались все ОНП с частотой менее 5%, все случаи с потерей данных более 2% и все ОНП с частотой генотипов, не соответствующих распределению Харди–Вайнберга ( $p < 10^{-6}$ ). Всего для анализа было доступно более 1 млн ОНП (как генотипированных, так и вычисленных из генома). В анализ были включены все доступные ОНП на участках, связанных с генетическими синдромами: ~3 544 ОНП на участке 7q11.22 (синдром Вильямса) и ~11 000 ОНП на участке 15q11-13 (синдром Прадера–Вилли).



Генетический анализ ассоциаций ОНП проводился с использованием линейных регрессионных моделей в программе PLINK (Purcell et al., 2007). Пол и этническое происхождение были включены в модель в качестве со-переменных. На первом этапе анализ ассоциаций проводился для трех фенотипов, связанных с математикой, в возрасте 12 лет. На втором этапе анализировались три фенотипа, связанных с пространственными способностями и общими когнитивными способностями (g), для того чтобы проверить, специфичны ли обнаруженные ассоциации для математики или же они являются более общими. На третьем этапе анализировались математические и другие фенотипы в 16 лет, чтобы установить, насколько ассоциации характерны для конкретного возраста. Полученные результаты были скорректированы с учетом поправки на множественные тесты с помощью специальной программы (Genetic Type I error calculator, GEC; Li et al., 2012). Скорректированные таким образом значения  $p$  составили:  $p = 0,000014$  для участка синдрома Вильямса,  $p = 0,0000045$  для участка синдрома Прадера–Вилли.

В результате статистически значимых генетических ассоциаций (после поправки на многочисленное сравнение) не было выявлено. Попытки реплицировать результаты для наиболее значимых ассоциаций ОНП для разных фенотипов в разных возрастах не увенчались успехом. Оценка статистической мощности с помощью Genetic Power Calculator (Purcell, 2003) показала, что наша наибольшая выборка ( $N = 2\,906$ ) обладала мощностью 85%, чтобы выявить 0,5%-ный эффект ОНП (при уровне значимости  $p < 0,05$ ).

Итоги работ свидетельствуют, что распространенные генетические варианты в регионах, вовлеченных в синдромы Вильямса и Прадера–Вилли, не вносят значимого вклада в наследуемость фенотипов, изучаемых в данном проекте. Подобно результатам более ранних исследований (Butcher et al., 2006; Docherty et al., 2010), а также по другим количественным признакам, интеллект и пространственные способности находятся под влиянием множества генетических факторов с маленьким эффектом (QTLs). Однако недостаток статистической мощности не позволяет выявить данные эффекты. В будущих исследованиях необходимо использовать большие выборки, чтобы решить рассматриваемую проблему.

Таким образом, полученные результаты отражают «проблему потерянной наследуемости» («missing heritability» problem) – несоответствие между оценками наследуемости в количественных генетических исследованиях и размерами вкладов генетических факторов в молекулярно-генетических исследованиях. Для проблемы «потерянной наследуемости» предлагается множество потенциальных объяснений, таких как недостаточная статистическая мощность выборок, не позволяющая оценить вклады еще меньшего размера, существование очень редких вариантов с

большими или маленькими размерами эффектов, межгенные и генно-средовые взаимодействия (Plomin et al., 2013).

## **Заключение**

Психогенетические исследования вносят существенный вклад в понимание этиологии сложных признаков, связанных с обучением. Эти исследования показали, что индивидуальные различия всех черт, связанных с обучением, в определенной степени основаны на генетической изменчивости и что распространенные полиморфные генетические варианты (QTLs) вносят небольшие вклады в данные признаки. Кроме того, QTLs часто работают по принципу «общего действия», т.е. они вносят вклад в индивидуальные различия на всем континууме нормального распределения способностей к обучению (Docherty et al., 2010; Kovas et al., 2007c; Plomin, Kovas, 2005).

С дальнейшим развитием молекулярной генетики полногеномное секвенирование приведет к идентификации как распространенных, так и редких генетических вариантов. В 2010 г. британский фонд «Wellcome Trust» запустил проект «10 000 геномов», который позволит определить исключительно редкие генетические варианты. До тех пор, пока расшифровка целого генома не станет распространенной практикой, подходы, подобные вышеописанным, обращение к генетическим участкам, связанным с редкими генетическими расстройствами, могут оказаться весьма продуктивными в области исследования генетики сложных признаков. Понимание генетических механизмов изменчивости признаков, связанных с обучением, может привести к оптимизации процессов обучения.

## **Литература**

- Alarcon M., Knopik V.S., DeFries J.C.* Covariation of mathematics achievement and general cognitive ability in twins // *Journal of School Psychology*. 2000. Vol. 38. P. 63–77.
- Ansari D., Donlan C., Karmiloff-Smith A.* Atypical and typical development of visual estimation abilities // *Cortex: Special Issue on Selective Developmental Disorders*. 2007. Vol. 6. P. 758–768.
- Ansari D., Donlan C., Thomas M.S., Ewing S.A., Peen T., Karmiloff-Smith A.* What makes counting count? Verbal and visuo-spatial contributions to typical and atypical number development // *Journal of Experimental Child Psychology*. 2003. Vol. 85. P. 50–62.
- Bates T.C., Castles A., Coltheart M., Gillespie N., Wright M., Martin N.G.* Behaviour genetic analyses of reading and spelling: a component processes approach // *Australian Journal of Psychology*. 2004. V. 56. P. 115–126.
- Bearden C.E., Hoffman K.M., Cannon T.D.* The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: A critical review // *Bipolar Disorders*. 2001. Vol. 3. P. 106–153.

- Bellugi U., Sabo H., Vaid J.* Spatial deficits in children with Williams syndrome // Spatial cognition brain bases and development / eds. by J. Stiles-Davis, M. Kritchevsky, U. Bellugi. Hillsdale, NJ : Lawrence Erlbaum Associates, 1998. P. 273–297.
- Bertella L., Girelli I., Grugni G., Marchi S., Molinari E., Semenza C.* Mathematical skills in Prader-Willi syndrome // Journal of Intellectual Disability Research. 2005. Vol. 49. P. 159–169.
- Bishop D.V.M.* Test for Reception of Grammar. Second Edition. Manchester : Age and Cognitive Performance Research Centre, University of Manchester, 1989.
- Broughton S., Partridge L.* Insulin/IGF-like signalling, the central nervous system and aging // Biochemical Journal. 2009. Vol. 418. P. 1–12.
- Buckley S.* Teaching numeracy // Down Syndrome research and practice. 2007. Vol. 12 (1). P. 11–14.
- Buckley S.J., Sacks B.I.* The adolescent with Down's syndrome: life for the teenager and for the family. Portsmouth, UK : Portsmouth Polytechnic, 1987.
- Bush W.S., Moore J.H.* Chapter 11: Genome-Wide Association Studies // PLoS Computational Biology. 2012. Vol. 8 (12). e1002822.
- Butcher L.M., Meaburn E., Knight J., Sham P., Schalkwyk L.C., Craig I.W., Plomin R.* SNPs, microarrays, and pooled DNA: identification of four loci associated with mild mental impairment in a sample of 6000 children // Human Molecular Genetics. 2005. Vol. 14. P. 1315–1325.
- Butterworth B., Kovas Y.* Understanding neurocognitive developmental disorders can improve education for all // Science. 2013. Vol. 340 (6130). P. 300–305.
- Byrne B., Wadsworth S., Corley R., Samuelsson S., Quain P., DeFries J.C., Olson R.K.* Longitudinal twin study of early literacy development: Preschool and kindergarten phases // Scientific Studies of Reading. 2005. Vol. 9. P. 219–235.
- Campbell L.E., Daly E., Toal F., Stevens A., Azuma R., Catani M., Murphy K.C.* Brain and behaviour in children with 22q11.2 deletion syndrome: A volumetric and voxel-based morphometry MRI study // Brain. 2006. Vol. 129. P. 1218–1228.
- Carr J.* Six weeks to twenty-one years old: A longitudinal study of children with Down's syndrome and their families // Journal of Child Psychology and Psychiatry. 1988. Vol. 29 (4). P. 407–431.
- Cassidy S.B.* Prader-Willi Syndrome // Journal of Medical Genetics. 1997. Vol. 34. P. 917–923.
- Caycho L., Gunn P., Siegal M.* Counting by children with mental retardation // American journal with mental retardation. 1991. Vol. 95. P. 575–583.
- Cordell H.J., Clayton D.G.* Genetic association studies // The Lancet. 2005. Vol. 366 (9491). P. 1121–1131.
- Curfs L.G., Wieggers A.M., Sommers J.R., Borghgraef M., Fryns J.P.* Strengths and weaknesses in the cognitive profile of youngsters with Prader-Willi syndrome // Clinical Genetics. 1991. Vol. 40. P. 430–434.
- Davis O.S.P., Haworth C.M.A., Plomin R.* Dramatic increase in heritability of cognitive development from early to middle childhood an 8-year longitudinal study of 8,700 pairs of twins // Psychological Science. 2009a. Vol. 20 (10). P. 1301–1308.
- De Smedt B., Swillen A., Devriendt K.* Mathematical disabilities in young children with velo-cardio-facial syndrome // Genetic Counseling. 2006. Vol. 17. P. 259–280.
- DeFries J.C., Fulker D.W.* Multiple regression analysis of twin data: Etiology of deviant scores versus individual differences // Acta Geneticae Medicae et Gemellologicae. 1988. Vol. 37. P. 205–216.
- Dehaene S., Kerszberg M., Changeux J.-P.* A neuronal model of a global workspace in effortful cognitive tasks // Proceedings of the National Academy of Sciences, USA. 1998. Vol. 95. P. 14529–14534.

- de Kovel C.G., Franke B., Hol F.A., Lebec J.J., Maassen B., Brunner H., Pauls D.* Confirmation of dyslexia susceptibility loci on chromosomes 1p and 2p, but not 6p in a Dutch sib-pair collection // *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics.* 2008. Vol. 147. P. 294–300.
- Docherty S.J., Davis O.P.S., Kovas Y., Meaburn E.L., Dale S.P., Petrill S.A., Plomin R.* A genome-wide association study identifies multiple loci associated with mathematics ability and disability // *Genes, Brain and Behaviour.* 2010. Vol. 9. P. 234–247.
- Dykens E.M.* Are jigsaw puzzles skills “spared” in persons with Prader–Willi syndrome? // *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* 2002. Vol. 43. P. 343–352.
- Dykens E.M., Kasari C.* Maladaptive behavior in children with Prader-Willi syndrome, Down syndrome, and nonspecific mental retardation // *American Journal on Mental Retardation.* 1997. Vol. 102. P. 228–237.
- Ewart A.K., Morris C.A., Atkinson D., Jin W., Sternes K., Spallone P., Keating M.T.* Hemizygoty at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome // *Nature Genetics.* 1993. Vol. 5 (11). P. 11–16.
- Ferrer I., Gullotta F.* Down's syndrome and Alzheimer's disease: dendritic spine counts in the hippocampus // *Acta Neuropathologica.* 1990. V. 79. P. 680–685.
- Fisher S.E., Francks C., Marlow A.J., MacPhie I.L., Newbury D.F., Cardon L.R., Pennington B.F., Smith S.D., DeFries J.C., Stein J.F., Monaco A.P.* Independent genome-wide scans identify a chromosome 18 quantitative-trait locus influencing dyslexia // *Nature Genetics.* 2002a. Vol. 30 (1). P. 86–91.
- Galaburda A.M., Schmitt J.E., Atlas S.W., Eliez S., Bellugi U., Reiss A.L.* Dorsal forebrain anomaly in Williams syndrome // *Archives of Neurology.* 2001. Vol. 58. P. 1865–1869.
- Germano E., Gagliano A., Curatolo P.* Comorbidity of ADHD and dyslexia // *Developmental Neuropsychology.* 2010. Vol. 35 (5). P. 475–493.
- Halberda J., Mazzocco M.M., Feigenson L.* Individual differences in non-verbal number acuity correlate with maths achievement // *Nature letters.* 2008. Vol. 455. P. 665–668.
- Harlaar N., Hayiou-Thomas M.E., Plomin R.* Reading and general cognitive ability: A multivariate analysis of 7-year-old twins // *Scientific Studies of Reading.* 2005. Vol. 9. P. 197–218.
- Harlaar N., Spinath F.M., Dale P.S., Plomin R.* Genetic influences on early word recognition abilities and disabilities: A study of 7-year-old twins // *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* 2005. Vol. 46 (4). P. 373–384.
- Haworth C.M.A., Kovas Y., Harlaar N., Hayiou-Thomas M.E., Petrill S.A., Plomin R.* Generalist genes and learning disabilities: A multivariate genetic analysis of low performance in reading, mathematics, language and general cognitive ability in a sample of 8000 12-year-old twins // *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* 2009a. Vol. 50 (10). P. 1318–1325.
- Haworth C.M.A., Kovas Y., Petrill S.A., Plomin R.* Developmental Origins of Low Mathematics Performance and Normal Variation in Twins from 7 to 9 Year // *Twin Res. Hum. Genet.* 2007. V. 10 (1). P. 106–117.
- Henry J.C., van Amelsvoort T., Morris R.G., Owen M.J., Murphy D.G., Murphy K.C.* An investigation of the neuropsychological profile in adults with velo-cardio-facial syndrome (VCFS) // *Neuropsychologia.* 2002. Vol. 40. P. 471–478.
- Hirschhorn J.N., Daly M.J.* Genome-wide association studies for common diseases and complex traits // *Nature reviews genetics.* 2005. Vol. 6 (2). P. 95–108.
- Howlin P., Davies M., Udwin O.* Cognitive functioning in adults with Williams syndrome // *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* 1998. Vol. 39. P. 183–189.
- Jernigan T.L., Bellugi U., Sowell E., Doherty S., Hesselink J.R.* Cerebral morphologic distinctions between Williams and Down syndromes // *Archives of Neurology.* 1993. Vol. 50. P. 186–191.

- Jiang S., Xin R., Lin S., Qian Y., Guomei T., Wang D., Wu X. Linkage studies between attention-deficit hyperactivity disorder and the monoamine oxidase genes // *American Journal of Medical Genetics*. 2001. Vol. 105. P. 783–788.
- Kanber D., Giltay J., Wieczorek D., Zogel C., Hochstenbach R., Caliebe A., Horsthemke K. Buiting A paternal deletion of MKRN3, MAGEL2 and NDN does not result in Prader–Willi syndrome // *European Journal of Human Genetics*. 2009. Vol. 17. P. 582–590.
- Korenberg J.R., Kawachima H., Pulst S., Ikeuchi T., Ogasawara N., Yamamoto K., Epstein C. Molecular definition of a region of chromosome 21 that causes features of Down syndrome phenotype // *American Journal of Human Genetic*. 1990. Vol. 47. P. 236–246.
- Kovas Y., Haworth C.M.A., Dale P.S., Petrill S.A., Plomin R. Mathematical ability of 10-year-old boys and girls: genetic and environmental etiology of typical and low performance // *Journal of Learning Disabilities*. 2007b. Vol. 40. P. 554–567.
- Kovas Y., Haworth C.M.A., Dale P.S., Plomin R. The genetic and eniromental origins of learning abilities and disabilities in early years // *Monographs of the Society for Research in Child Development*. 2007a. Vol. 72. P. 1–158.
- Kovas Y., Petrill S.A., Plomin R. The origins of diverse domains of mathematics: Generalist genes but specialist environments // *Journal of Educational Psychology*. 2007c. Vol. 99. P. 128–139.
- Kovas Y., Haworth C.M.A., Harlaar N., Petrill S.A., Dale P.S., Plomin R. Overlap and specificity of genetic and environmental influences on mathematics and reading disability in 10-year-old twins // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2007d. Vol. 48. P. 914–922.
- Kovas Y., Haworth C.M.A., Harlaar N., Petrill S.A., Dale P.S., Plomin R. Overlap and specificity of genetic and environmental influences on mathematics and reading disability in 10-year-old twins // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2007e. Vol. 48. P. 914–922.
- Kovas Y., Plomin R. Generalist genes and learning disabilities // *Psychological Bulletin*. 2005. Vol. 131 (4). P. 592–617.
- Krajcsi A., Lukács A., Igács J., Racsmány M., Pléh C. Numerical abilities in Williams syndrome: dissociating the analogue magnitude system and verbal retrieval // *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2008. Vol. 31 (4). P. 439–446.
- Krapohl E., Rimfeld K., Shakeshaft N.G., Trzaskowski M., McMillan A., Pingault J.-B., Asbury K., Harlaar N., Kovas Y., Dale P.S., Plomin R. The high heritability of educational achievement reflects many genetically influenced traits, not just intelligence // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014. Vol. 111 (42). P. 15273–15278.
- Kwon J.M., Goate A.M. Candidate gene approach // *Acohol research and health*. 2000. Vol. 24 (3). P. 164–168.
- König I.R., Schumacher J., Hoffmann P., Kleensang A., Ludwig K.U., Grimm T. Schulte-Körne G. Mapping for dyslexia and related cognitive trait loci provides strong evidence for further risk genes on chromosome 6p21 // *American Journal of Psychiatric Genetics*. Part B: Neuropsychiatric genetics. 2011. Vol. 156B (1). P. 36–43.
- Lejeune J., Turpin R., Gautier M. Mongolism; a chromosomal disease (trisomy) // *Bulletin de l'Academie Nationale de Medecine*. 1959. Vol. 143 (11-12). P. 256–265.
- Li M.X., Yeung J.M., Cherny S.S., Sham P.C. Evaluating the effective numbers of independent tests and significant p-value thresholds in commercial genotyping arrays and public imputation reference datasets // *Hum. Genet*. 2012. Vol. 131 (5). P. 747–756.
- Mazzocco M.M.M. A process approach to describing mathematics difficulties in girls with Turner syndrome // *Pediatrics*. 1998. Vol. 102 (2, pt 3). P. 492–496.

- McCormick M., Schinzel A., Petersen M., Stetten G., Driscoll D., Cantu E., Antonarakis S.* Molecular genetic approach to the characterization of the Down syndrome region of chromosome 21 // *Genomics*. 1989. Vol. 5. P. 325–331.
- McGrath L., Pennington B., Shanahan M., Santerre-Lemon L., Barnard H., Willcut T.E., Olson R.* A multiple deficit model of reading disability and attention deficit / hyperactivity disorder: Searching for shared cognitive deficits // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2011. Vol. 52 (5). P. 547–557.
- McGue M., Bouchard T.J., Iacono W., Lykken D.T.* Behavioral genetics of cognitive ability: A life-span perspective // *Nature, nurture, and psychology* / eds. by R. Plomin, G.E. McClearn. Washington, DC : American Psychological Association, 1993. P. 59–76.
- Meaburn E.L., Harlaar N., Craig I.W., Schalkwyk L.C., Plomin R.* Quantitative trait locus association scan of early reading disability and ability using pooled DNA and 100K SNP microarrays in a sample of 5760 children // *Molecular Psychiatry*. 2008. Vol. 13. P. 729–740.
- Mesulam M.M.* Slowly progressive aphasia without generalized dementia // *Annals of Neurology*. 1982. Vol. 11. P. 592–598.
- Morris C.A., Dempsey S.A., Leonard C.O., Dilts C., Blackburn B.L.* Natural history of Williams syndrome: Physical characteristics // *Journal of Paediatric Medicine*. 1988. Vol. 113. P. 318–326.
- Murphy M.M., Mazzocco M.M.M.* Rote numeric skills may mask underlying mathematical disabilities in girls with fragile X syndrome // *Developmental Neuropsychology*. 2008. Vol. 33. P. 345–336.
- Niklasson L., Rasmussen P., Oskarsdottir S., Gillberg C.* Neuropsychiatric and behavioral problems in 100 individuals with 22q11 deletion syndrome: Paper presented at the The 12<sup>th</sup> Annual International Scientific Meeting, Strasbourg, France, 2006.
- Nye J., Clibbens J., Bird J.* Numerical ability, general ability and language in children with Down's syndrome // *Down's Syndrome: Research and Practice*. 1995. Vol. 3 (3). P. 92–102.
- O'Hearn K., Luna B.* Mathematical skills in Williams syndrome: Insight into the importance of underlying representations // *Developmental disabilities research reviews*. 2009. Vol. 15 (1). P. 11–20.
- Oliver B., Harlaar N., Haviou-Thomas M.E., Kovas Y., Walker S.O., Petrill S.A., Plomin R.* A twin study of teacher-reported mathematics performance and low performance in 7-year-olds // *Journal of Educational Psychology*. 2004. Vol. 96 (3). P. 504–517.
- Oliver B., Plomin R.* Twins' Early Development Study (TEDS): A multivariate, longitudinal genetic investigation of language, cognition and behaviour problems from childhood through adolescence // *Twin Research and Human Genetics*. 2007. Vol. 10. P. 96–105.
- Opfer J.E., Siegler R.S.* Representational change and children's numerical estimation // *Cognitive Psychology*. 2007. Vol. 55. P. 169–195.
- Pagulayan F.K., Busch R.M., Medina K.L., Bartok J.A., Krikorian R.* Developmental normative data for the Corsi Block-tapping task // *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2006. Vol. 28 (6). P. 1043–1052.
- Pani J.R., Mervis C.B., Robinson B.F.* Global spatial organization by individuals with Williams syndrome // *Psychological Science*. 1999. Vol. 10. P. 453–458.
- Paterson S.J., Girelli L., Butterworth B., Karmiloff-Smith A.* Are numerical impairments syndrome specific? Evidence from Williams syndrome and Down's syndrome // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2006. Vol. 47. P. 190–204.

- Payton A. The impact of genetic research on our understanding of normal cognitive ageing: 1995 to 2009 // *Neuropsychology review*. 2009. Vol. 19. P. 451–477.
- Peters B.J.M., Rodin A.S., De Boer A., Maitland-van der Zee A.-H. Methodological and statistical issues in pharmacogenomics // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2010. Vol. 62 (2). P. 161–166.
- Petrill S.A., Kovas Y., Hart S.A., Thompson L.A., Plomin R. The genetic and environmental etiology of high math performance in 10-year-old twins // *Behavior Genetics*. 2009. Vol. 39 (4). P. 371–379.
- Petryshen T.L., Kaplan B.J., Hughes M.L., Tzenova J., Field L.L. Supportive evidence for the DYX3 dyslexia susceptibility gene in Canadian families // *Journal of Medical Genetics*. 2002. Vol. 39. P. 125–126.
- Plomin R. Child Development and Molecular Genetics: 14 Years Later // *Child development*. 2013. Vol. 84. P. 104–120.
- Plomin R., DeFries J.C., Knopik V.S., Neiderhiser J.M. Behavioral Genetics. 6<sup>th</sup> ed. New York : Worth Publishers, 2013.
- Plomin R., Haworth C.M.A., Davis O.S.P. Common disorders are quantitative traits // *Nature Reviews Genetics*. 2009. Vol. 10. P. 872–878.
- Plomin R., Kovas Y. Generalist genes and learning disabilities // *Psychological Bulletin*. 2005. Vol. 131 (4). P. 592–617.
- Plomin R., Owen M.J., McGuffin P. The genetic basis of complex human behaviors // *Science*. 1994. Vol. 264. P. 1733–1739.
- Plomin R., Schalkwyk L.C. Microarrays // *Developmental Science*. 2007. Vol. 10 (1). P. 19–23.
- Purcell S., Neale B., Todd-Brown K., Thomas L., Ferreira M.A.R. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses // *American Journal of Human Genetics*. 2007. Vol. 8 (81). P. 559–575.
- Raven J.C., Court J.H., Raven J. Manual for raven's progressive matrices and vocabulary scales. Oxford : Oxford University Press, 1996.
- Risch N., Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases // *Science*. 1996. Vol. 273 (5281). P. 1516–1517.
- Rodgers J.T., Lerin C., Haas W., Cygi S.P., Spiegelman B.M., Puigserver P. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1 $\alpha$  and SIRT1 // *Nature*. 2005. Vol. 434. P. 113–118.
- Sahoo T., del Gaudio D., German J.R., Shinawi M., Peters S.U., Person R.E., Beaudet A.L. Prader–Willi phenotype caused by paternal deficiency for the HBII-85 C/D box small nucleolar RNA cluster // *Nature Genetics*. 2008. Vol. 40. P. 719–721.
- Saviouk V., Hottenga J.-J., Slagboom E.P., Distel M.A., de Geus E.C., Willemsen G., Boomsma D. ADHD in Dutch adults: Heritability and linkage study // *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2011. Vol. 156. P. 352–362.
- Scerri T.S., Morris A.P., Buckingham L.-L., Newbury D.F., Miller L.L., Monaco A.P., Paracchini S. DCDC2, KIAA0319 and CMIP Are Associated with Reading-Related Traits // *Biological Psychiatry*. 2011. Vol. 70 (30). P. 237–245.
- Schumacher J., König I.R., Schröder T., Duell M., Plume E., Propping P., Warnke A., Libertus C., Ziegler A., Müller-Myhsok B., Schulte-Körne G., Nöthen M.M. Further evidence for a susceptibility locus contributing to reading disability on chromosome 15q15-q21 // *Psychiatric Genetics*. 2008. Vol. 18 (3). P. 137–142.
- Semenza C. Number Processing // *Handbook of the neuroscience of language* / eds. by B. Stemmer, H. Whitaker. Oxford : Elsevier, 2008. P. 219–227.

- Smith S.D., Kimberling W.J., Pennington B.F., Lubs H.A.* Specific reading disability: identification of an inherited form through linkage analysis // *Science*. 1983. Vol. 219. P. 1345–1347.
- Sulzbacher S., Wong B., McKeen J., Glock J., MacDonald B.* Long term therapeutic effects of a three month intensive growth group // *The Journal of Clinical Psychiatry*. 1981. Vol. 42 (4). P. 148–153.
- Thompson L.A., Detterman D.K., Plomin R.* Associations between cognitive abilities and scholastic achievement: Genetic overlap but environmental differences // *Psychological Science*. 1991. Vol. 2 (3). P. 158–165.
- Tosto M.G., Petrill S.A., Halberda J., Trzaskowski M., Tikhomirova T.N., Bogdanova O.E., Ly R., Wilmer J.B., Naiman D.Q., Germine L., Plomin R., Kovas Y.* Why do we differ in number sense? Evidence from a genetically sensitive investigation // *Intelligence*. 2014. Vol. 43. P. 35–46.
- Tran C., Gagnon F., Wigg K.G., Feng Y., Gomez L., Cate-Carter T.D., Barr C.L.* A family-based association analysis and meta-analysis of the reading disabilities candidate gene DYX1C1 // *American Journal of Medical Genetics. Part B*. 2013. Vol. 162 (2). P. 146–156.
- Trzaskowski M., Eley T.C., Davis O.S.P., Docherty S.J., Hanscombe K.B., Meaburn E.L., Plomin R.* First genome-wide association study on anxiety-related behaviours in childhood // *PLoS One*. 2013. Vol. 8 (4). e58676.
- Uecker A., Mangan P.A., Obrzut J.E., Nadel L.* Down syndrome in neurobiological perspective: An emphasis on spatial cognition // *Journal of Clinical Child Psychology*. 1993. Vol. 22 (2). P. 266–275.
- Van Herwegen J., Ansari D., Xu F., Karmiloff-Smith A.* Small and larger number processing in infants and toddlers with Williams syndrome // *Developmental Science*. 2008. Vol. 11. P. 637–643.
- Vandenbergh D.J., Persico A.M., Uhl G.R.* A human dopamine transporter cDNA predicts reduced glycosylation, displays a novel repetitive element and provides racially-dimorphic TaqI RFLPs // *Molecular Brain Research*. 1992. Vol. 15. P. 161–166.
- Varela M.C., Kok F., Setian N., Kim S.A., Koiffmann C.P.* Impact of molecular mechanisms, including deletion size on Prader-Willi syndrome phenotype: study of 75 patients // *Clinical Genetics*. 2005. Vol. 67 (1). P. 47–52.
- Visscher M.P., Brow B.A., McCerthy M.I., Yang J.* Five tears of GWAS discovery // *American Journal of Human Genetics*. 2012. Vol. 90 (1). P. 7–24.
- Visscher P.M., Yang J., Goddard M.E.* A commentary on “Common SNPs explain a large proportion of the heritability for human height” // *Twin research and Human Genetics*. 2010. Vol. 13. P. 517–524.
- Whittington J.E., Holland A.J., Webb T., Butler J., Clarke D., Boer H.* Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK Health Region // *Journal of Medical Genetics*. 2001. Vol. 38. P. 792–798.
- Wilson T.D., Lisle D.J., Schooler J.W., Hodges S.D., Klaaren K.J., LaFleur S.J.* Introspecting about reasons can reduce post-choice satisfaction // *Personality and Social Psychology Bulletin*. 1993. Vol. 19. P. 331–339.
- Yang J., Benyamin B., McEvoy B.P., Gordon S., Henders A.K., Nyholt D.R., Visscher P.M.* Common SNPs explain a large proportion of the heritability for human height // *Nature genetics*. 2010. Vol. 42 (7). P. 565–569.
- Yang J., Manolio T.A., Pasquale L.R., Boerwinkle E., Caporaso N., Cunningham J.M., Visscher P.M.* Genome partitioning of genetic variation for complex traits using common SNPs // *Nature Genetics*. 2011. Vol. 43 (6). P. 519–525.



## Глава 6. ОТРАЖЕНИЕ САМОУВАЖЕНИЯ И Я-КОНЦЕПЦИИ В БЛИЗНЕЦОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

---

*Ю.Л.Л. Люо, Х. Цай*

### Введение

Стремление к познанию собственного «Я» имеет долгую историю в философии всего мира (как на Востоке, так и на Западе). В психологии, напротив, понятие «Я» не занимало подобающего места до того момента, пока в 1890 г. Вильям Джеймс не отвел ему целую главу в своей классической работе «Принципы психологии» (James, 1890). С этого момента «Я» становится самым изучаемым предметом в психологической науке (Tesser, 2000), особенно начиная с 1960-х гг. В настоящей главе представлен обобщающий обзор литературы, посвященной изучению самоуважения и я-концепции, основных компонентов «Я» с точки зрения психогенетики.

Я-концепция отвечает на вопрос: «Кто я?» и представляет собой когнитивный компонент «Я», в то время как самоуважение отвечает на вопрос: «Что я чувствую о том, кто я?» и отражает эмоциональный компонент «Я». Таким образом, я-концепция определяется как восприятие себя (Hoelter, 1985; Shavelson et al., 1976; Watkins, Dhawan, 1989), а самоуважение – как эмоциональная оценка самого себя (Brown, 2007). И я-концепция, и самоуважение строятся на двух основаниях: социальном взаимодействии и личностных качествах (Cooley, 1902; James, 1890; Mead, 1913; Rosenberg, 1965). Я-концепция считается многомерной и иерархичной: общая я-концепция занимает верхнее положение в иерархии, тогда как академическая и неакадемическая я-концепции находятся на среднем уровне. Далее, академическая я-концепция разделяется на математический и лингвистический компоненты, в то время как неакадемическая я-концепция включает в себя социальный, эмоциональный и физический аспекты (Marsh, 1990; Marsh, Shavelson, 1985; Shavelson et al., 1976). Аналогично самоуважение может быть охарактеризовано как многомерная и иерархичная система, на вершине которой находится общее самоуваже-

ние, а самоуважение и самооценка в различных сферах жизни находятся на нижних уровнях (Brown, 2007).

Разумеется, возможны разные объяснения корреляции между я-концепцией и самоуважением. Действительно, термины «я-концепция» и самоуважение часто используются как взаимозаменяемые; при этом общие и специфичные аспекты я-концепции корреспондируют соответствующим общим и специфическим аспектам самоуважения (Baumeister et al., 2003; Marsh et al., 1988; Pelham, Swann, 1989; Shavelson et al., 1976). Однако не стоит считать, что эти понятия в действительности совпадают. Восприятие себя может быть связано, а может быть не связано с эмоциональной самооценкой (например, «Я спокойный человек»). Таким образом, я-концепция и самоуважение могут быть рассмотрены как сходные понятия, но при этом остаются несхожими. Существующие исследования я-концепции обычно имеют дело с ее различными аспектами, в то время как самоуважение обычно рассматривается на общем уровне. В соответствии с этим подходом в данной главе мы анализируем общее самовосприятие как самоуважение, тогда как специфические самовосприятия или оценки определяются как я-концепция. Более того, мы исследуем и самоуважение, и я-концепцию как конструкты, которые отражают стабильные индивидуальные различия «Я» (как черта, а не состояние).

Количество исследований, посвященных изучению самоуважения и я-концепции, значительно выросло за последние полвека. На момент подготовки данной главы в базе данных PsycINFO встречалось более 40 000 упоминаний хотя бы одного из этих понятий. К нынешнему моменту исследования показали, что самоуважение и я-концепция статистически предсказывают качество отношений человека с другими людьми, академическую успеваемость и психологическое благополучие (Diener, Diener, 1995; Larson et al., 1998; Pottebaum et al., 1986). В последние двадцать лет исследователи начали изучать генетические и средовые источники индивидуальных различий самоуважения и я-концепции, принимая во внимание их значимость и стабильность (Greenier et al., 1995). В настоящей главе мы представим обзор психогенетических исследований самоуважения и я-концепции и дадим обобщение по факторам, ответственным за индивидуальные различия в каждом из них. Сначала проанализируем литературу по самоуважению, а затем – по я-концепции. Для каждого конструкта сначала будет рассмотрена роль наследственности, затем природа его стабильности и, наконец, этиология его связи с другими конструктами. В заключении мы сформулируем основные выводы, обозначим ограничения существующих исследований и наметим пути для дальнейшего изучения.

## 6.1. Самоуважение

### *Наследуемость самоуважения*

С помощью методов психогенетики исследователи изучают роль генетических и средовых факторов в индивидуальных различиях в самоуважении. На основе сравнения сходства моно- (МЗ) и дизиготных (ДЗ) близнецов в изучаемых признаках психогенетические исследования позволяют разложить дисперсию данного признака и связь между различными признаками на аддитивные генетические (А), неаддитивные генетические (D) / общесредовые (С) и индивидуально средовые (Е, включающие в себя также ошибку измерения) компоненты (Plomin et al., 2012). МЗ близнецы имеют 100% общих генов, в то время как сегрегирующие гены ДЗ близнецов идентичны примерно на 50% в случае аддитивных генетических влияний и примерно на 25% – в случае доминантных. В случае, когда близнецы растут вместе, большее сходство МЗ по сравнению с ДЗ близнецами объясняется их большим генетическим сходством. Другими словами, это означает, что изучаемый признак наследуется. Неаддитивное генетическое влияние может иметь место, когда внутрипарные ДЗ близнецовые корреляции более чем в два раза ниже, чем МЗ корреляции, тогда как влияние общесредовых факторов обнаруживается, когда внутрипарные ДЗ-близнецовые корреляции превышают половину МЗ корреляций. Термин «наследуемость» обозначает процент дисперсии данного признака (или связи между признаками), объясняемый генетическими факторами. В то время как общая среда вносит вклад в сходство между близнецами, растущими в одной семье, индивидуальная среда вносит вклад в их уникальность.

В ранних исследованиях было показано умеренное влияние генетических факторов на самоуважение (таблица). МакГуайер и соавт. изучили общую оценку собственной значимости у 720 пар однополых родственников (включая близнецов, братьев и сестер, сводных братьев и сестер, у которых один родитель общий, и сводных братьев и сестер, не имеющих кровного родства) в возрасте от 9 до 18 лет (McGuire et al., 1994). Корреляция между МЗ близнецами ( $r = 0,32$ ) была заметно выше, чем корреляции в других группах родственников (например,  $r_{ДЗ} = 0,03$ ,  $r_{полные\ сибсы} = -0,02$ ). Показатель наследуемости для общей оценки собственной значимости составил 29%, хотя и оказался статистически незначимым.

**Наследуемость самоуважения**

<b>Исследование</b>	<b>Выборка</b>	<b>Возраст</b>	<b>Методика</b>	<b>a, %</b>	<b>c, %</b>	<b>e, %</b>
McGuire et al., 1994	720 пар сиблингов	9–18	SPPA Хартера: глобальная самооценка	29	2	<b>69<sup>a</sup></b>
Neiderhiser and McGuire, 1994	109 и 58 <sup>c</sup> 58	9 10	SPPC Хартера: самооценка	49 <sup>b</sup> 0	9 11	42 89
Roy et al., 1995	Замер 1 <sup>d</sup> : 363 МЗ, 238 ДЗ Замер 2 <sup>d</sup> : 430 МЗ, 308 ДЗ	17–55	Розенберг (7 пунктов)	<b>40</b> <b>36</b>	– –	<b>60</b> <b>64</b>
Kendler et al., 1998	2792 МЗ, 3523 ДЗ	18–60	Розенберг (9 пунктов)	жен: <b>32</b> муж: <b>29</b>	– –	<b>66</b> <b>72</b>
Kamakura et al., 2001	50 МЗ, 31 ДЗ	14–28	Розенберг (9 пунктов)	<b>49</b>	–	<b>51</b>
Neiss et al., 2005	344 МЗ, 534 ДЗ	44,82 (SD = 12,07)	Шкала личностного самопринятия (3 пункта), удовлетворенность собой (1 пункт)	<b>45</b>	–	<b>55</b>
Neiss et al., 2006	78 МЗ, 105 ДЗ	10–19	Розенберг (10 пунктов)	Этап 1: <b>47</b> Этап 2: <b>19</b>	2 30	<b>51</b> <b>52</b>
Kamakura et al., 2007	68 МЗ, 32 ДЗ	Замер 1: 19,8 (SD = 4,4) Замер 2: 21,1 (SD = 4,4)	Розенберг (9 пунктов)	<b>31</b> <b>49</b>	– –	<b>69</b> <b>51</b>
Reavuo et al., 2007	Замер 1: 663 МЗ, 1361 ДЗ Замер 2: 636 МЗ, 1280 ДЗ	14,1 (SD = 0,08) 17,6 (юноши SD = 0,24, девушки SD = 0,27)	Розенберг (10 пунктов)	девушки: <b>40</b> юноши: <b>62</b> девушки: <b>29</b> юноши: <b>48</b>	<b>31</b> – <b>34</b> –	<b>30</b> <b>38</b> <b>37</b> <b>52</b>
Neiss et al., 2009	431 МЗ, 275 ДЗ	14.57 (SD = 0,57)	Детская шкала Я-концепции Пирса–Харриса	59	–	41
Jonassaint, 2010	289 МЗ, 452 ДЗ	Замер 1: 14,9 (SD = 1,6) Замер 2: 16,5 (SD = 1,7) Замер 3: 21,8 (SD = 1,7)	Розенберг (4 пункта)	<b>42,5</b> <b>45,0</b> <b>13,0</b>	– – –	<b>57,5</b> <b>54,9</b> <b>87,0</b>

*Примечание.* МЗ – монозиготные близнецы; ДЗ – dizиготные близнецы; SD – стандартное отклонение; «←» – значение 0 или незначимо. a – значимые показатели выделены жирным шрифтом, уровень значимости указан в тексте; b – оценки из работы Neiderhiser and McGuire (1994); это приблизительные значения, вычисленные на основе цифр, приведенных в оригинальной статье; c – число близнецовых пар, если не указано иное; d – все участники – девушки.

Средовое влияние на оценку собственной значимости в основном было обусловлено действием факторов индивидуальной среды. По данным другого исследования (Нидерхайзер и МакГуайра, 1994), наследуемость для самоуважения у детей 9 лет была умеренная (49%, статистически незначимая) и отсутствовала (0%) у детей 10 лет.

Отсутствие статистической значимости и стабильности результатов для разных возрастов может быть связано с размером выборки, который уменьшился с 109 пар в 7 лет до 58 пар в 10 лет. В лонгитюдном исследовании с участием 738 женских близнецовых пар в возрасте от 17 до 55 лет было выявлено значимое влияние генетических факторов на самоуважение (Roy et al., 1995). Показатель наследуемости был равен 40% в первом замере и 36% при повторном замере (проводимом в среднем через 16 месяцев). Средовое влияние в основном объяснялось действием факторов индивидуальной среды. К. Кендлер и соавт. (1998) представили наиболее надежные данные, проведя исследование на выборке более 3 000 близнецовых пар в возрасте от 18 до 60 лет. Было найдено, что вариативность самоуважения объясняется генетическими факторами и факторами индивидуальной среды. Более того, генетические факторы для мужчин и женщин были идентичны с небольшим различием в размере эффекта (для женщин – 32%; для мужчин – 29%). Умеренная наследуемость самоуважения была зафиксирована также в других культурах. В исследовании с участием 81 пары японских близнецов (50 МЗ и 31 ДЗ) было установлено, что генетические факторы объясняют около 49% вариативности признака, остальные 51% объясняются влиянием индивидуальной среды (Kamakura et al., 2001).

В других исследованиях были получены сходные результаты (см. таблицу). С помощью шкалы самоуважения Розенберга была найдена умеренная наследуемость самоуважения в выборке 100 пар японских близнецов подросткового возраста (Kamakura et al., 2007). Исследование проводилось в два замера с промежутком в 1,3 года (в первом замере коэффициент наследуемости составил 31%, во втором – 49%). Оставшаяся часть вариативности объяснялась влиянием факторов индивидуальной среды. В другом близнецовом исследовании с участием финских близнецов уровень наследуемости самоуважения составил 62% для мальчиков и 40% для девочек в возрасте 14 лет, в то время как в возрасте 17 лет показатель уменьшился до 48% для мальчиков и 29% для девочек (Raevuori et al., 2007). Прослеживая 741 пару близнецов на протяжении более семи лет, Ч. Джонасэинт (2010) установил, что наследуемость самоуважения умеренная (42,5 и 45%) в подростковом возрасте (средний возраст – 14,9 и 16,5 года соответственно) и снижается до 13% в период ранней взрослости (средний возраст 21,8 года) (Jonassaint, 2010).

Обобщая, можно сказать, что самоуважение характеризуется умеренной наследуемостью (в среднем 38%). Влияние индивидуальной среды на самоуважение весьма велико (в среднем 57%). Влияние общей среды в большинстве случаев незначимо. Одни и те же генетические факторы отвечают за наследуемость самоуважения у мужчин и женщин, хоть и в различной степени. И, наконец, степень наследуемости самоуважения варьирует в различных возрастных группах.

### ***Природа стабильности самоуважения***

Как личностная особенность самоуважение у большинства людей остается относительно стабильным на протяжении жизни (Robins, Trzesniewski, 2005), хотя это чувство собственного достоинства может изменяться в зависимости от жизненных событий и обстоятельств (Burke, 1980; Campbell, Tesser, 1985; Wells, Marwell, 1976). С помощью многомерного психогенетического анализа была изучена роль генетических и средовых факторов в стабильности и изменчивости самоуважения на протяжении жизни. В таких исследованиях для двух или более признаков (или одного и того же признака в различные периоды времени) рассчитывается межпризнаковая межблизнецовая корреляция, т.е. вычисляется корреляция между признаком 1 (или замером 1) у близнеца и признаком 2 (или замером 2) у его со-близнеца, что позволяет определить степень сходства у близнецовых пар между разными признаками. Таким образом, может быть определено, какой процент связи между признаками (или одним признаком в различные интервалы времени) объясняется общими генетическими влияниями, т.е. двумерной/многомерной наследуемостью. Аналогично могут быть вычислены двумерные/многомерные влияния общей и индивидуальной среды. Другой вид анализа, вычисляющий генетические, общесредовые и индивидуально-средовые корреляции, позволяет определить, в какой степени две измеряемые черты находятся под влиянием одних и тех же генов, факторов индивидуальной или общей среды соответственно.

Как уже упоминалось ранее, М. Рой и соавт. (1995) измеряли самоуважение дважды. Их анализ показал, что стабильность самоуважения во времени на 53% объясняется действием генетических факторов, что превышает коэффициент наследуемости самоуважения в каждом из временных промежутков (средняя наследуемость – 38%) (Roy et al., 1995). Согласно данным лонгитюдного исследования общего самоуважения, проведенного на подростковой выборке, практически вся фенотипическая стабильность общего самоуважения у подростков на протяжении 2,6 года

объяснялась генетическими факторами, в то время как факторы индивидуальной среды были ответственны за изменение в самоуважении (McGuire et al., 1999). Похожие данные были получены на японской подростковой выборке, где генетические факторы объясняли 75% стабильности признака (Kamakura et al., 2007). Кроме того, Ч. Джонасэйт обнаружил, что стабильность самоуважения на протяжении трех замеров обладала более высокой наследуемостью (75%), чем каждое единичное измерение самоуважения (Jonassaint, 2010).

В упомянутом ранее исследовании изучались также половые различия в этиологии стабильности самоуважения (Raevuori et al., 2007). Фенотипическая корреляция ( $r = 0,44$ ) между замерами в 14 и 17 лет у мальчиков в основном объяснялась генетическими факторами (82%), у девочек корреляция ( $r = 0,46$ ) лишь в умеренной степени объяснялась действием генетических факторов (31%). Влияние средовых факторов также различалось у мальчиков и девочек: общая среда в значительной степени объясняла стабильность самоуважения у девочек (61%), в то время как у мальчиков лишь индивидуальные средовые факторы имели некоторое значение (18%).

Суммируя вышесказанное, можно заключить, что стабильность самоуважения обусловлена в основном наследуемостью. Средовые влияния обычно складываются из факторов, специфических для каждого конкретного человека. Тем не менее имеются данные, указывающие на существенную роль общей среды в формировании стабильности самоуважения у девушек.

### *Самоуважение и эмоции*

Являясь аффективным компонентом «Я», самоуважение тесно связано с эмоциональной сферой. Низкое самоуважение связывается с такими негативными эмоциональными проявлениями, как депрессия, негативная эмоциональность, тревожность, грусть, гнев и стыд (Leary, MacDonald, 2005; Smart, Walsh, 1993; Watson, Clark, 1984). Высокое самоуважение, напротив, связано с ощущением счастья, удовлетворенностью жизнью, субъективным психологическим благополучием (DeNeve, Cooper, 1998; Diener, Diener, 1995; Furnham, Cheng, 2000). Не так давно начаты работы по изучению механизмов связи самоуважения и эмоций.

М. Нисс и соавт. (2005) оценивали самоуважение и негативную эмоциональность в выборке 878 пар близнецов (от 27 до 74 лет, средний возраст 44,8 года). Обнаружено, что 41% наследуемости негативной эмоциональности составили генетические факторы, общие для негативной эмоциональности и самоуважения. Факторы общей среды при этом не вноси-

ли вклад в объяснение ковариации между этими признаками (Neiss et al., 2005). Несмотря на то, что факторы индивидуальной среды, влияющие на самоуважение и негативную эмоциональность, были в основном специфичны для каждого признака, небольшой процент общих факторов был также обнаружен. В работе (Neiss et al., 2009) описана связь между самоуважением, негативной эмоциональностью и депрессией. Согласно результатам данного исследования, генетические влияния объясняют 69% связи этих трех конструкторов, в то время как факторы индивидуальной среды объясняют оставшиеся 30%. Большая часть генетической вариативности самоуважения (76%) и негативной эмоциональности (86%) является общей для данных двух конструкторов. Генетические влияния, специфические для каждого из них, вносили небольшой вклад в объяснение дисперсии и были статистически незначимыми. В то же время генетические факторы, влияющие на изменчивость депрессии, были преимущественно специфическими (83%) и лишь в незначительной степени совпадали с факторами, влияющими на самоуважение и негативную эмоциональность. Факторы индивидуальной среды, влияющие на самоуважение и негативную эмоциональность, также в значительной степени были общими, тогда как факторы, связанные с депрессией, были в значительной степени специфичными.

В исследовании (Caprara et al., 2009) оценивали общность генетических и средовых факторов, влияющих на самоуважение, удовлетворенность жизнью и оптимизм в выборке 428 пар итальянских близнецов в возрасте 23–24 года. Генетические корреляции между любыми парами этих конструкторов оказались весьма существенными ( $r_A$ : 0,80~0,87), в то время как корреляции между соответствующими факторами индивидуальной среды – умеренными ( $r_E$ : 0,18~0,31). Более того, одни и те же генетические факторы объясняли 75% генетической изменчивости самоуважения, удовлетворенности жизнью и оптимизма. Индивидуальная среда, общая для всех трех конструкторов, составила 19% средовых влияний на самоуважение и удовлетворенность жизнью и 56% – на оптимизм.

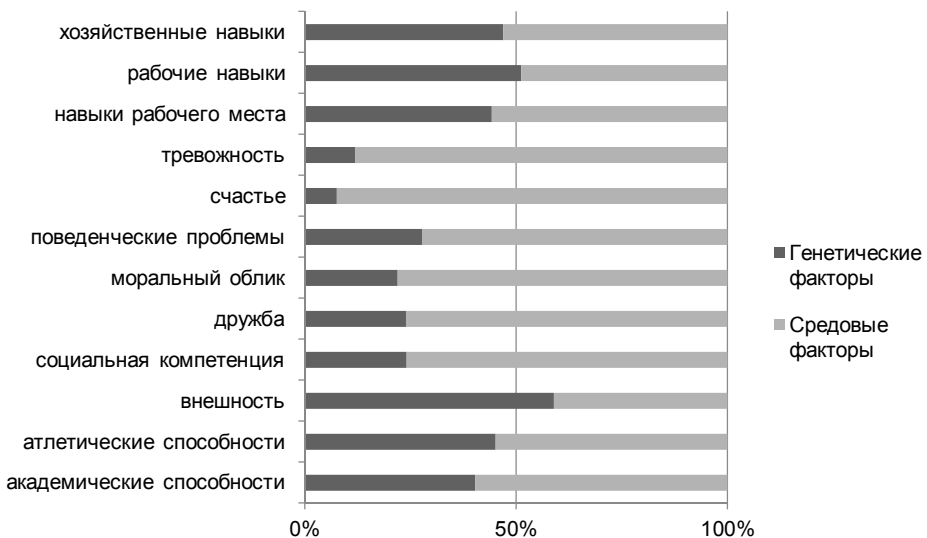
Несмотря на то, что количество психогенетических работ, посвященных изучению самоуважения и эмоциональной сферы, невелико, их результаты вполне согласуются, по крайней мере для изученных эмоций. Связь самоуважения и эмоциональной сферы в основном объясняется генетическими эффектами. Тем не менее необходимо больше эмпирических подтверждений на разных выборках.



## 6.2. Я-концепция

### Наследуемость я-концепции

С того момента, как появились первые доказательства влияния наследственности на самовосприятие (McGue et al., 1993), наблюдается заметный рост психогенетических исследований я-концепции. До настоящего момента генетические исследования я-концепции касались важнейших областей восприятия себя, таких как академическая успеваемость, атлетические способности, внешность и социальная компетентность (рис. 1). Наследуемость академической я-концепции варьирует от 0 до 71% (средний показатель 40%); вклад общей среды заметно ниже (0–40%); индивидуальные средовые влияния сравнимы с генетическими (21–68%) (Greven et al., 2009; Hur, 2005; Hur et al., 1998; Luo et al., 2010; Luo et al., 2011; McGue et al., 1993; McGuire et al., 1997; McGuire et al., 1999; Neiderhiser, McGuire, 1994; Spinath et al., 2008). В работе (Spinath et al., 2008) авторы изучали возможные половые различия в генетических и средовых факторах, влияющих на самовосприятие способностей в области английского языка и математики, однако половых различий не было обнаружено.



**Рис. 1.** Влияние генетических и средовых факторов на различные аспекты я-концепции. Средние генетических и средовых эффектов представлены при наличии более одного исследования. При наличии одного исследования использована оценка из оригинальной публикации

Наследуемость восприятия атлетических способностей варьирует в широких пределах – от 0 до 61% (средний показатель 45%). Вклад общей среды при этом минимален (0–9%), а вклад индивидуальной среды весьма существен (30–81%) (McGue et al., 1993; McGuire et al., 1999; McGuire et al., 1994; Neiderhiser, McGuire, 1994). Наследуемость восприятия внешности значительна (средний показатель равен 59% с диапазоном 37–87%), при этом средовые влияния являются в основном специфичными для каждого близнеца (С: 0–16%, Е: 0–63%) (Hur, 2005; Hur et al., 1998; McGuire et al., 1994; McGuire et al., 1999; Neiderhiser, McGuire, 1994). В этих исследованиях также была показана умеренная наследуемость восприятия социальной компетентности (в среднем 30%, 0–50%) при сильном влиянии индивидуальных средовых факторов (40–93%) и умеренном влиянии факторов общей среды (0–15%).

Изучались также влияния генетических и средовых факторов на другие аспекты я-концепции (см. рис. 1). Самовосприятие способности к дружбе наследуется умеренно (10–40%), как и восприятие своего морального облика (18–24%) (McGuire et al., 1994; McGuire et al., 1999). Средовые влияния на эти характеристики носили преимущественно индивидуально-средовой характер. В трех отдельных исследованиях установлено, что восприятие поведенческих проблем преимущественно находится под влиянием индивидуально-средовых факторов при небольшом влиянии генетических факторов (0–46%) и факторов общей среды (0–13%) (Hur, 2005; Hur et al., 1998; Neiderhiser, McGuire, 1994). Хур и соавт. (1998), продолжив исследования наследуемости самовосприятия счастья и тревоги, получили оценки наследуемости 23 и 36% соответственно (Hur et al., 1998). Более того, они обнаружили, что вклад средовых влияний в изменчивость показателей самовосприятия счастья и тревоги сходен с вкладами в другие аспекты самовосприятия; т.е. индивидуальные средовые факторы объясняли существенную часть индивидуальных различий (счастье – 71%, тревога – 55%), тогда как факторы общей среды объясняли лишь меньшую долю дисперсии (счастье – 6%, тревога – 9%). В более позднем исследовании генетические влияния на самовосприятие счастья и тревоги не были выявлены, тогда как влияние среды оказалось сопоставимым с результатами, полученными в более ранней работе (Hur et al., 2005). Наконец, в работе (McGue et al., 1995) оценивалось самовосприятие рабочего места, профессии и домохозяйственных навыков у взрослых близнецов. Обнаружено, что около половины изменчивости этих аспектов я-концепции объясняется действием генетических факторов и около половины – действием факторов индивидуальной среды.

В заключение можно сказать, что различные аспекты я-концепции наследуются в разной степени – от 20 до 50%. Средовые влияния при этом в основном сводятся к действию индивидуальных средовых факторов. Несущественное влияние факторов общей среды, по всей видимости, является общим для всех аспектов я-концепции. Соотношение роли генетических и средовых факторов варьирует в широких пределах в зависимости от изучаемого аспекта я-концепции.

### *Этиология стабильности я-концепции*

Самовосприятия собственных характеристик остаются в основном стабильными, несмотря на то, что относительное проявление и выраженность различных аспектов самовосприятия зависит от контекста (Markus, Wurf, 1987; Schlenker, 1985). К настоящему моменту исследования генетических и средовых влияний на стабильность я-концепции достаточно малочисленны.

Дж. Нидерхайзер и С. МакГуайр (1994) изучали роль генетических и средовых факторов в стабильности я-концепции. Генетические факторы оказались в наибольшей степени ответственными за стабильность я-концепции по самооценке близнецов в таких аспектах, как внешность, спортивная и учебная компетенции. Стабильность восприятия поведенческих проблем лишь в некоторой степени объяснялась действием генетических факторов. Общесредовые факторы умеренно влияли на стабильность самооценки внешности, поведенческих проблем, учебной компетенции и социального принятия у детей. Факторы индивидуальной среды оказывали значительное влияние на стабильность восприятия социального принятия и поведенческих проблем, умеренное влияние – на стабильность восприятия внешности и атлетической компетенции и никак не влияли на стабильность восприятия учебной компетенции.

В другом лонгитюдном исследовании была получена несколько иная картина: во-первых, стабильность восприятия атлетической компетенции оказалась практически полностью зависимой от генетических факторов; во-вторых, был обнаружен вклад генетических факторов в стабильность восприятия социального принятия; в-третьих, индивидуальная среда оказывала влияние на стабильность учебной компетенции (McGuire et al., 1999). Результаты, полученные для стабильности восприятия внешности, были похожими в обоих исследованиях.

В относительно недавнем исследовании стабильность самовосприятия академической успешности (т.е. того, насколько люди считают себя успешными в учебе) в возрасте от 9 до 12 лет ( $r = 0,44$ ) объяснялась уме-

ренным воздействием генетических факторов (30%) и факторов общей среды (11%) при доминирующей роли факторов индивидуальной среды (59%). Лонгитюдная корреляция для самовосприятия математической успешности в возрасте 9 и 12 лет ( $r = 0,47$ ) была в основном обусловлена действием генетических факторов (61%) при умеренном влиянии индивидуальной среды (39%) (Luo et al., 2011; оценки генетических и средовых влияний на стабильность признаков не были опубликованы в этих статьях, но могут быть вычислены на основе представленных моделей).

Таким образом, генетические факторы важны для стабильности всех аспектов я-концепции. Несмотря на то, что вклад средовых факторов варьирует в зависимости от изучаемой характеристики, можно сказать, что бóльшая часть влияния обусловлена действием факторов индивидуальной среды. Тем не менее, принимая во внимание недостаточность исследований в этой сфере, еще слишком рано делать дальнейшие выводы относительно стабильности конкретных аспектов я-концепции.

### ***Я-концепция и когнитивная сфера***

Я-концепция представляет собой многомерный конструктор, включающий в себя академические и неакадемические аспекты (Marsh, Shavelson, 1985). Академическая я-концепция в большинстве исследований демонстрирует умеренную связь с когнитивной сферой. В одном исследовании было показано наличие от незначительных до весьма внушительных корреляций между самооценкой вербальных, математических и пространственных способностей и соответствующими объективными тестами (Ackerman, Wolman, 2007). В недавнем метаанализе 41 публикации по оценке 154 размеров эффектов была получена умеренная корреляция ( $r = 0,33$ ) между самооценкой различных когнитивных способностей и их психометрическим измерением (Freund, Kasten, 2012).

Первое исследование по изучению природы связи самовосприятия и когнитивной сферы включало в себя анализ самооценки способностей, IQ и академической успешности в выборке 3 785 пар английских близнецов в возрасте 7, 9 и 10 лет (Greven et al., 2009). Результаты свидетельствуют о значительной генетической корреляции между самооценкой способностей и IQ ( $r_A = 0,53$ ), а также самооценкой способностей и академическими достижениями ( $r_A = 0,65$ ) в возрасте 9 лет, указывая на существование генетических основ связи между когнитивной сферой и соответствующими аспектами самовосприятия в этом возрасте. Также была обнаружена умеренная корреляция факторов индивидуальной среды между самооценкой способностей и IQ ( $r_E = 0,38$ ), а также самооценкой способностей и акаде-

мической успешностью ( $r_E = 0,30$ ). Корреляции общей среды в обоих случаях были незначимы. Кроме того, авторы провели анализ связей между IQ в возрасте 7 лет, самовосприятием способностей в 9 лет и академической успеваемостью в 10 лет. Результаты были похожи на те, которые ранее были получены для одного возраста: высокие генетические и умеренные индивидуально-средовые корреляции были найдены между самооценкой способностей в 9 лет и интеллектом в 7 лет, при отсутствии общесредовых корреляций. Более того, показаны значимые генетические влияния на связь между самооценкой способностей в 9 лет и достижениями в 10 лет, не зависящие от влияний на IQ в 7 лет, что говорит о том, что самовосприятие способностей в более раннем возрасте является предиктором академической успешности в будущем, в основном благодаря генетическим влияниям.

Используя ту же выборку, что и в предыдущем исследовании (Greven et al., 2009), с измерениями в других возрастах, мы расширили это исследование с использованием перекрестной генетической модели (Luo et al., 2010). Перекрестная связь между самооценкой способностей в 9 лет и академической успешностью в 12 лет ( $r = 0,11$ ) объяснялась генетическими факторами (28%), а также факторами общей (55%) и индивидуальной (16%) среды. Перекрестная связь от академической успешности в 9 лет к самооценке способностей в 12 лет ( $r = 0,24$ ) также в основном объяснялась действием генетических факторов ( $A = 73\%$ ,  $C = 20\%$ ,  $E = 5\%$ ). Мы также проверили перекрестную связь между математической я-концепцией (самовосприятие математических способностей и интерес к математике) и математическими достижениями при контроле IQ (Luo et al., 2011). Генетические факторы объясняют 98% я-концепции в 9 лет и достижений в 12 лет ( $r = 0,11$ ), оставшаяся часть объяснялась индивидуальной средой. Обратная перекрестная связь от достижений в 9 лет к я-концепции в 12 лет ( $r = 0,05$ ) была также в основном обусловлена генетическими влияниями ( $A = 62\%$ ,  $E = 38\%$ ).

Очевидно, существуют генетические источники связи между академическими аспектами я-концепции и когнитивной сферой. Возможно, имеются конкретные гены, которые оказывают влияние как на я-концепцию, так и на когнитивную сферу. Что даже более важно, эти влияния имеют место не только в одном возрасте, но и между возрастами. Общесредовые влияния являются минимальными в большинстве случаев. Индивидуальная среда оказывает умеренное влияние на связь между я-концепцией и когнитивной сферой в конкретных возрастах, но ее вклад в связи между возрастами весьма ограничен.

### **6.3. Выводы и перспективы**

Основываясь на результатах исследований, описанных выше, можно заключить, что генетические факторы оказывают умеренное влияние на индивидуальные различия самоуважения и я-концепции, а также на их стабильность. При этом средовые влияния обусловлены в большей степени действиями факторов индивидуальной, а не общей среды. Другими словами, разные люди имеют разный уровень самоуважения благодаря генетическим факторам, унаследованным от родителей, а также уникальным средовым условиям и их восприятию. Тем не менее важно понимать, что данные, полученные с помощью количественных психогенетических исследований, могут изменяться не только при изменении генетической структуры популяции, в которой проводится исследование, но и при изменении общих условий среды. Таким образом, высокая наследуемость не свидетельствует о неизменности признака. Признание генетических влияний на самоуважение и я-концепцию не означает, что гены имеют детерминирующий эффект на признаки.

Результаты, свидетельствующие об умеренном влиянии факторов общей среды, кажутся противоречащими широко распространенным убеждениям, что школа и семья решающим образом влияют на формирование самоуважения и я-концепции. Это не говорит о том, что семья, школа и другие жизненные переживания, общие для близнецов, малозначимы, а скорее подтверждает мысль, что родители и учителя сами по себе не имеют решающего значения, важно то, каким образом ребенок воспринимает и усваивает связанные с ними события и опыт. Более того, ни одно из известных исследований не учитывает эффект генно-средовых взаимодействий. Такие взаимодействия были найдены для интеллекта, способности к чтению и симптомов депрессивности, для которых имело значение действие общесредовых факторов в отдельных популяционных подвыборках (Lau, Eley, 2008; Rowe et al., 1999; Taylor et al., 2010). Дальнейшие исследования самоуважения могут быть также посвящены изучению влияния общей среды в определенных популяционных группах.

Другое важное заключение состоит в том, что генетические факторы влияют на связь я-концепции и когнитивной сферы, а также на связь самоуважения и эмоциональной сферы. Другими словами, одна и та же группа генетических факторов в значительной степени влияет как на «Я», так и на когнитивную и эмоциональные сферы. В классическом многомерном генетическом анализе генетическая общность предполагает плейотропию, т.е. влияние одних и тех же генов на оба признака. Определенный набор генов, например, может способствовать положительной само-

оценке человека, а также делать его умнее и/или счастливее. Понимание механизмов таких плейотропных эффектов весьма ограничено. Тем не менее существующие исследования позволяют прояснить как минимум один значимый вопрос: не существует обусловленной средой связи между «Я» и когнитивной и эмоциональной сферами. Принимая во внимание недостаточность исследований, можно сказать, что природа связи между самоуважением / я-концепцией и другими отдельными неизученными (или изученными) чертами личности по-прежнему остается неясной. Этот сложный вопрос требует проведения генетически информативных исследований самоуважения / я-концепции и эмоциональной, когнитивной и других сфер. Данная область может быть в значительной степени обогащена изучением связи между неакадемической я-концепцией и когнитивной сферой, самоуважением и положительными эмоциями, а также самоуважением и психологическим благополучием.

Несмотря на преимущества рассматриваемых исследований, их ограничения также заслуживают упоминания. Во-первых, большинство имеющихся исследований было проведено на западных популяциях. Как показали кросс-культурные психологические исследования двух последних десятилетий, у людей из разных культур по-разному выражаются самоуважение и я-концепция, несмотря на то что потребность хорошо относиться к себе универсальна (Brown, 2010; Cai et al., 2007, 2009, 2011; Heine et al., 1999; Song et al., 2011). К настоящему моменту известны только три работы, посвященные изучению наследуемости самоуважения и я-концепции в странах Азии (Hug, 2005; Kamakura et al., 2001; Kamakura et al., 2007). Значимость таких исследований ограничена в связи с маленьким размером выборок (менее 120 пар в каждой из работ).

Во-вторых, большинство проведенных исследований использовало выборки из нормальных популяций. Возможно, генетические и средовые факторы для крайних проявлений самоуважения / я-концепции будут отличаться от факторов, действующих в пределах нормы. Так, например, для языкового развития у детей младшего возраста наследуемость намного выше, а влияние общей среды намного ниже у детей, относящихся к нижним 5% распределения (Dale et al., 1998). Было бы очень интересно понять, являются ли экстремально высокие или низкие показатели самоуважения / я-концепции более генетически обусловленными, чем показатели, считающиеся нормальными.

В-третьих, все психогенетические исследования концентрируются на явном осознаваемом самовосприятии, не принимая во внимание имплицитное (неявное) самоуважение и я-концепцию. К настоящему времени исследования показали, что самоуважение и я-концепция могут прояв-

лять себя как на сознательном, так и на бессознательном уровне (Greenwald, Banaji, 1995; Devos, Banaji, 2003). Тем более существенно, что имплицитное самоуважение, известное как интроспективно неопределяемый (или некорректно определяемый) эффект отношения к себе, на оценку связанных с «Я» и не связанных с «Я» объектов, в основном не зависит от эксплицитного (осознанного) самоуважения (Cai, 2003; Greenwald, Banaji, 1995; Yamaguchi et al., 2007). Генетическая и средовая этиология имплицитного самоуважения и я-концепции, возможно, отличается от этиологии эксплицитного самоуважения и я-концепции. Поэтому дальнейшие попытки понять наследуемость имплицитного самоуважения должны пролить свет на эту проблему.

И наконец, несмотря на то что самоуважение рассматривается в психогенетических исследованиях как стабильная черта, в действительности она подвержена кратковременным флуктуациям, различающимся у разных людей. Было продемонстрировано, что степень стабильности самоуважения имеет самостоятельное, не зависящее от уровня самоуважения значение для психологического функционирования (Kernis, 1993). Например, по сравнению с людьми со стабильным самоуважением люди с нестабильным самоуважением чаще сообщают о симптомах депрессии, возможно, поскольку при столкновении с ежедневными проблемами они склонны переносить свои неудачи в конкретной сфере на другие сферы жизни (Kernis et al., 1998). Так, высокая наследуемость была обнаружена для воспринимаемой человеком стабильности его самоуважения (Neiss et al., 2006). Однако мы не знаем, каким образом генетические и средовые факторы влияют на реальную кратковременную стабильность самоуважения. Однозначно требуются дальнейшие психогенетические исследования стабильности самоуважения.

### **Заключение**

В последние два десятилетия в ряде психогенетических исследований было установлено умеренное влияние генетических факторов и факторов индивидуальной среды на индивидуальные различия в самоуважении и я-концепции. Недавние многомерные генетические исследования «Я» показали, что самоуважение / я-концепция связаны с определенными когнициями или эмоциями, в основном благодаря наличию общих генетических факторов. Тем не менее мы еще очень далеки от исчерпывающего понимания механизмов действия генетических и средовых факторов на самоуважение и я-концепцию. Таким образом, необходимо проведение дальнейших многомерных и лонгитюдных исследований различных аспектов самоуважения и я-концепции.



## Литература

- Ackerman P.L., Wolman S.D.* Determinants and validity of self-estimates of abilities and self-concept measures // *Journal of Experimental Psychology-Applied*. 2007. Vol. 13 (2). P. 57–78.
- Baumeister R.F., Campbell J.D., Krueger J.I., Vohs K.D.* Does high self-esteem cause better performance, interpersonal success, happiness, or healthier lifestyles? // *Psychological Science in the public interest*. 2003. Vol. 4 (1). P. 1–44.
- Bosson J.K., Lakey C.E., Campbell W.K., Zeigler-Hill V., Jordan C.H., Kernis M.H.* Untangling the links between narcissism and self-esteem: a theoretical and empirical review // *Social and Personality Psychology Compass*. 2008. Vol. 2 (3). P. 1415–1439.
- Brown J.D.* *The Self*. New York : Psychology Press, 2007.
- Brown J.D.* Across the (not so) great divide: Cultural similarities in self-evaluative processes // *Social and Personality Psychology Compass*. 2010. Vol. 4. P. 318–330.
- Burke P.J.* The self: Measurement implications from a symbolic interactionist perspective // *Social Psychology Quarterly*. 1980. Vol. 43. P. 18–29.
- Cai H.J.* The effect of implicit self-esteem and the relationship of explicit self-esteem and implicit self-esteem // *Acta Psychologica Sinica*. 2003. Vol. 35 (6). P. 796–801.
- Cai H.J., Brown J.D., Deng C., Oakes M.* Self-esteem and culture: Differences in cognitive self-evaluations or affective self-regard? // *Asian Journal of Social Psychology*. 2007. Vol. 10. P. 162–170.
- Cai H.J., Wu Q.P., Brown J.D.* Is self-esteem a universal need? Evidence from the People's Republic of China // *Asian Journal of Social Psychology*. 2009. Vol. 12 (2). P. 104–120.
- Cai H.J., Sedikedis C., Gaertner L., Wang C., Carvallo M., Xu Y., Mara E., Jackson L.E.* Tactical self-enhancement in China : Is modesty at the service of self-enhancement in East Asian Culture // *Social Psychological and Personality Science*. 2011. Vol. 2 (1). P. 59–64.
- Campbell J., Tesser A.* Self-evaluation maintenance processes in relationships // *Understanding personal relationships: an interdisciplinary approach* / eds. by S. Duck, D. Perlman. London : Sage Publications, 1985. Vol. 1. P. 107–135.
- Caprara G.V., Fagnani C., Alessandri G., Steca P., Gigantesco A., Cavalli Sforza L.L., Stazi M.A.* Human optimal functioning: the genetics of positive orientation towards self, life, and the future // *Behavior Genetics*. 2009. Vol. 39 (3). P. 277–284.
- Cooley C.H.* *Human nature and the social order*. New York : C. Scribner's sons, 1902.
- Dale P.S., Simonoff E., Bishop D.V., Eley T.C., Oliver B., Price T.S., Plomin R.* Genetic influence on language delay in two-year-old children // *Nauret Neuroscience*. 1998. Vol. 1 (4). P. 324–328.
- DeNeve K.M., Cooper H.* The happy personality: A meta-analysis of 137 personality traits and subjective well-being // *Psychological Bulletin*. 1998. Vol. 124 (2). P. 197–229.
- Devos T., Banaji M.R.* Implicit self and identity // *Handbook of Self and Identity* / eds. by M. Leary, J. Tangney. New York : The Guilford Press, 2003. P. 153–175.
- Diener E., Diener M.* Cross-cultural correlates of life satisfaction and self-esteem // *Journal of Personality and Social Psychology*. 1995. Vol. 68. P. 653–663.
- Freund P.A., Kasten N.* How smart do you think you are? A meta-analysis on the validity of self-estimates of cognitive ability // *Psychological Bulletin*. 2012. Vol. 138 (2). P. 296–321.

- Furnham A., Cheng H.* Perceived parental behaviour, self-esteem and happiness // *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2000. Vol. 35 (10). P. 463–470.
- Greenier K.D., Kernis M.H., Waschull S.B.* Not all high or low self-esteem people are the same: Theory and research on the stability of self-esteem // *Efficacy, agency, and self-esteem* / ed. by M.H. Kernis. New York : Plenum, 1995. P. 51–68.
- Greenwald A.G., Banaji M.R.* Implicit social cognition – attitudes, self-esteem, and stereotypes // *Psychological Review*. 1995. Vol. 102 (1). P. 4–27.
- Greenwald A.G., Farnham S.D.* Using the implicit association test to measure self-esteem and self-concept // *Journal of Personality and Social Psychology*. 2000. Vol. 79 (6). P. 1022–1038.
- Greven C.U., Harlaar N., Kovas Y., Chamorro-Premuzic T., Plomin R.* More than just IQ: School achievement is predicted by self-perceived abilities-but for genetic rather than environmental reasons // *Psychological Science*. 2009. Vol. 20 (6). P. 753–762.
- Heine S.J., Lehman D.R., Markus H.R., Kitayama S.* Is there a universal need for positive self-regard? // *Psychological Review*. 1999. Vol. 106 (4). P. 766–794.
- Hoelter J.W.* The structure of self-conception: conceptualization and measurement // *Journal of Personality and Social Psychology*. 1985. Vol. 47. P. 213–231.
- Hur Y.M.* Genetic and environmental influences on self-concept in female preadolescent twins: Comparison of Minnesota and Seoul data // *Twin Research and Human Genetics*. 2005. Vol. 8 (4). P. 291–299.
- Hur Y.M., McGue M., Iacono W.G.* The structure of self-concept in female preadolescent twins: a behavioral genetic approach // *Journal of Personality and Social Psychology*, 1998. Vol. 74 (4). P. 1069–1077.
- James W.* *Principles of Psychology*. Henry Holt and Company, 1890. xviii + 1393 p. URL: [https://en.wikipedia.org/wiki/The\\_Principles\\_of\\_Psychology](https://en.wikipedia.org/wiki/The_Principles_of_Psychology).
- Jonassaint C.R.* Heritability of self-esteem from adolescence to young adulthood // *The New School Psychology Bulletin*. 2010. Vol. 7 (1). P. 3–15.
- Kamakura T., Ando J., Ono Y.* Genetic and environmental effects of stability and change in self-esteem during adolescence // *Personality and Individual Differences*. 2007. Vol. 42. P. 181–190.
- Kamakura T., Fujimoto M., Itoi H., Suzuki K., Kobori Y.* Genetic and environmental influences on self-esteem in a sample of middle-aged Japanese twins // *Behavior Genetics*. 2001. Vol. 31 (5). P. 457–457.
- Kendler K.S., Gardner C.O., Prescott C.A.* A population-based twin study of self-esteem and gender // *Psychological Medicine*. 1998. Vol. 28. P. 1403–1409.
- Kernis M.H.* The roles of stability and level of self-esteem in psychological functioning // *Self-esteem: the puzzle of low self-regard* / ed. R.F. Baumeister. New York : Plenum Press, 1993. P. 167–182.
- Kernis M.H., Whisenhunt C.R., Waschull S.B., Greenier K.D., Berry A.J., Herlocker C.E., Anderson C.A.* Multiple facets of self-esteem and their relations to depressive symptoms // *Personality and Social Psychology Bulletin*. 1998. Vol. 24 (6). P. 657–668.
- Larson J.H., Anderson S.M., Holman T.B., Niemann B.K.* A longitudinal study of the effects of premarital communication, relationship stability, and self-esteem on sexual satisfaction in the first year of marriage // *Journal of Sex and Marital Therapy*. 1998. Vol. 24. P. 193–206.
- Lau J.Y., Eley T.C.* Disentangling gene-environment correlations and interactions on adolescent depressive symptoms // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2008. Vol. 49 (2). P. 142–150.

- Leary M.R., MacDonald G.* Individual differences in self-esteem: A review and theoretical integration // *Handbook of self and identity* / eds. by M. Leary, J.P. Tangney. New York : Guilford Press, 2003. P. 401–418.
- Luo L.L.Y., Haworth C.M.A., Plomin R.* A novel approach to genetic and environmental analysis of cross-lagged associations over time: The cross-lagged relationship between self-perceived abilities and school achievement is mediated by genes as well as the environment // *Twin Research and Human Genetics*. 2010. Vol. 13 (5). P. 426–436.
- Luo L.L.Y., Kovas Y., Haworth C.M.A., Plomin R.* The etiology of mathematical self-evaluation and mathematics achievement: Understanding the relationship using a cross-lagged twin study from ages 9 to 12 // *Learning and Individual Differences*. 2011. Vol. 21 (6). P. 710–718.
- Markus H., Wurf E.* The dynamic self-concept: A social psychological perspective // *Annual Review of Psychology*. 1987. Vol. 38. P. 299–337.
- Marsh H.W.* The structure of academic self-concept: The Marsh/Shavelson model // *Journal of Educational Psychology*. 1990. Vol. 82. P. 623–636.
- Marsh H.W., Byrne B.M., Shavelson R.J.* A multifaceted academic self-concept: Its hierarchical structure and its relation to academic achievement // *Journal of Educational Psychology Today*. 1988. Vol. 80. P. 366–380.
- Marsh H.W., Shavelson R.J.* Multidimensional adolescent self-concepts: their relationship to age, sex and academic measures // *American Educational Research Council*. 1985. Vol. 22. P. 422–444.
- McGue M., Hirsch B., Lykken D.T.* Age and the self-perception of ability: a twin study analysis // *Psychological Aging*. 1993. Vol. 8 (1). P. 72–80.
- McGuire S., Manke B., Saudino K.J., Reiss D., Hetherington E.M., Plomin R.* Perceived competence and self-worth during adolescence: a longitudinal behavioral genetic study // *Child Development*. 1999. Vol. 70 (6). P. 1283–1296.
- McGuire S., Neiderhiser J.M., Reiss D., Hetherington E.M., Plomin R.* Genetic and environmental influences on perceptions of self-worth and competence in adolescence: a study of twins, full siblings, and step-siblings // *Child Development*. 1994. Vol. 65 (3). P. 785–799.
- Mead G.H.* The Social Self // *Journal of Philosophy, Psychology and Scientific Methods*. 1913. V. 10. P. 374–380.
- Neiderhiser J.M., McGuire S.* Competence during middle childhood // *Nature and nurture during middle childhood* / eds. by J.C. DeFries, R. Plomin, D.W. Fulker. Malden, MA : Blackwell, 1994. P. 141–151.
- Neiss M.B., Sedikides C., Stevenson J.* Genetic influences on level and stability of self-esteem // *Self and Identity*. 2006. Vol. 5. P. 246–266.
- Neiss M.B., Stevenson J., Legrand L.N., Iacono W.G., Sedikides C.* Self-esteem, negative emotionality, and depression as a common temperamental core: a study of mid-adolescent twin girls // *Journal of Personality*. 2009. Vol. 77 (2). P. 327–346.
- Neiss M.B., Stevenson J., Sedikides C., Kumashiro M., Finkel E.J., Rusbul C.E.* Executive self, self-esteem, and negative affectivity: Relations at the phenotypic and genotypic level // *Journal of Personality Social Psychology*. 2005. Vol. 89 (4). P. 593–606.
- Pelham B.W., Swann W.B. Jr.* From self-conceptions to self-worth: on the sources and structure of global self-esteem // *Journal of Personality Social Psychology*. 1989. Vol. 57 (4). P. 672–680.

- Plomin R., DeFries J.C., McCleann G.E., McGuffin P.* Behavioral genetics. 5<sup>th</sup> ed. New York, NY : Worth Publishers, 2008.
- Pottebaum S.M., Keith T.Z., Ehly S.W.* Is there a causal relation between self-concept and academic achievement? // *Journal of Educational Research*. 1986. Vol. 79. P. 140–144.
- Raeuori A., Dick D.M., Keski-Rahkonen A., Pulkkinen L., Rose R.J., Rissanen A., Silven-toinen K.* Genetic and environmental factors affecting self-esteem from age 14 to 17: A longitudinal study of Finnish twins // *Psychological Medicine*. 2007. Vol. 37 (11). P. 1625–1633.
- Robins R.W., Trzesniewski K.H.* Self-esteem development across the lifespan // *Current Directions in Psychological Science*. 2005. Vol. 14 (3). P. 158–162.
- Rosenberg M.* Society and the adolescent self-image. Princeton, NJ : Princeton University Press, 1965.
- Rowe D.C., Jacobson K.C., Van den Oord E.J.* Genetic and environmental influences on vocabulary IQ: Parental education level as moderator // *Child Development*. 1999. Vol. 70 (5). P. 1151–1162.
- Roy M.A., Neale M.C., Kendler K.S.* The Genetic Epidemiology of Self-esteem // *British Journal of Psychiatry*. 1995. Vol. 166. P. 813–820.
- Schlenker B.R.* Identity and self-identification // *The self and social life* / ed. by B.R. Schlenker. New York : McGraw-Hill, 1985. P. 65–99.
- Shavelson R.J., Hubner J.J., Stanton G.C.* Self-concept: Validation of construct interpretation // *Review of Educational Research*. 1976. Vol. 46. P. 407–441.
- Smart R.G., Walsh G.W.* Predictors of depression in street youth // *Adolescence*. 1993. Vol. 28 (109). P. 41–53.
- Spinath F.M., Spinath B., Plomin R.* The nature and nurture of intelligence and motivation in the origins of sex differences in elementary school achievement // *European Journal of Personality*. 2008. Vol. 22 (3). P. 211–229.
- Taylor J., Roehrig A.D., Soden Hensler B., Connor C.M., Schatschneider C.* Teacher quality moderates the genetic effects on early reading // *Science*. 2010. Vol. 328 (5977). P. 512–514.
- Tesser A.* On the confluence of self-esteem maintenance mechanisms // *Personality and Social Psychology Review*. 2000. Vol. 4. P. 290–299.
- Watkins D., Dhawan N.* Do we need to distinguish the constructs of self-concept and self-esteem? // *Journal of Social Behavior and Personality*. 1989. Vol. 4 (5). P. 555–562.
- Watson D., Clark L.A.* Negative affectivity: the disposition to experience aversive emotional states // *Psychological Bulletin*. 1984. Vol. 96 (3). P. 465–490.
- Wells L.E., Marwell G.* Self-esteem: its conceptualization and measurement. Beverly Hills, CA : Sage Publications, 1976.
- Yamaguchi S., Greenwald A.G., Banaji M.R., Murakami F., Chen D., Shiomura K., Kobayashi C., Cai H., Krendl A.* Apparent universality of positive implicit self-esteem // *Psychological Science*. 2007. Vol. 18 (6). P. 498–500.

# Глава 7. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И СРЕДОВЫЕ ИСТОЧНИКИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ

---

*К. Хэвортс*

## Введение

Психологическая наука внесла существенный вклад в понимание и терапию психических расстройств, однако о психическом здоровье и благополучии, а также о том, как мы можем им способствовать, нам известно гораздо меньше (Seligman, Csikszentmihalyi, 2000). Исследование факторов, улучшающих жизнь и способствующих раскрытию человеческого потенциала, стало целью позитивной психологии.

М. Селигман в своем докладе на церемонии вступления в должность президента Американской психологической ассоциации в 1998 г. подчеркнул необходимость выхода за пределы модели, ориентированной на психические расстройства, и таким образом дал толчок к развитию позитивной психологии. С 1998 г. позитивная психология переживает свой расцвет; в рамках этого направления были получены важные сведения об особенностях психического здоровья и его значении, а также о связи благополучия с различными жизненными показателями, включая физическое здоровье и долголетие (напр.: Fredrickson, 1998; Howell et al., 2007; Lyubomirsky et al., 2005a).

Ключевой вопрос позитивной психологии состоит в том, почему одни люди оказываются счастливее других. Кроме вопросов счастья, ученых интересуют причины различий в психологическом благополучии между людьми, включая удовлетворенность жизнью, переживание цели и смысла жизни. Для изучения источников индивидуальных различий таких сложных черт, как психологическое благополучие, хорошо подходят методы психогенетики. Интерес к применению психогенетического подхода в сфере изучения психологического благополучия растет (Nes, 2010; Sprangers et al., 2010), особенно с тех пор, как в крупных близнецовых и семейных работах стали использовать опросники для исследования психологического благополучия. С помощью семейных и близнецовых под-

ходов оценивается роль генотипа и среды в формировании индивидуальных различий в психологическом благополучии, а также в его связях с другими жизненными характеристиками. По мере развития области появились исследования, направленные на установление роли конкретных генов и средовых условий, их взаимодействий, а также их вклада в стабильность и изменения психологического благополучия на протяжении жизни. В данной главе представлен обзор результатов работ, посвященных влиянию генотипа и среды на психологическое благополучие, и определены направления будущих исследований.

### **7.1. Наследуемость психологического благополучия**

Хотя количество психогенетических исследований психологического благополучия постоянно увеличивается, их результаты трудно сравнивать между собой, поскольку они получены с помощью совершенно разных методов. Большинство работ касается субъективного благополучия, несколько работ исследовали психическое благополучие и одна работа посвящена исследованию сильных сторон характера. Но даже в трудах, посвященных субъективному благополучию, для измерения редко используются одни и те же методы. Очень часто субъективное благополучие измеряется с помощью опросника общей удовлетворенности жизнью либо комбинацией индексов удовлетворенности жизнью и показателей положительной и отрицательной эмоциональности.

Впервые субъективное благополучие стало предметом исследования психогенетики в рамках Миннесотского близнецового проекта (Tellegen et al., 1988), где использовались данные близнецов, выросших вместе, и разлученных близнецов. Позже авторы проекта дополнили свои результаты данными более масштабных исследований, направленных специально на изучение психологического благополучия (Lykken, Tellegen, 1996). В Миннесотском проекте благополучие измерялось с помощью подшкалы Многомерного личностного опросника (Multidimensional Personality Questionnaire – MPQ) на выборке, состоявшей из 1 380 пар близнецов, воспитывавшихся вместе, и 111 пар разлученных близнецов. Корреляция уровня психологического благополучия в парах идентичных (монозиготных – МЗ) близнецов, воспитывавшихся вместе, составила 0,44; в парах неидентичных (дизиготных – ДЗ) близнецов – 0,08, что дает основание считать данный признак умеренно наследуемым (коэффициент наследуемости около 44%), причем вклад общей среды отсутствует, а остаток изменчивости относится к влияниям индивидуальной среды (около 56%). Результаты анализа на выборке разлученных близнецов оказались удивительными.

тельно схожи ( $r_{M3} = 0,52$ ,  $r_{D3} = 0,02$ ), что подтверждает значимость генетических влияний и отсутствие вклада общей среды в изменчивость психологического благополучия. Внутрипарные корреляции в этих двух подвыборках указывают на наличие эффектов как аддитивных, так и неаддитивных генетических факторов, поскольку МЗ корреляции более чем вдвое превышают ДЗ корреляции.

Еще одно из ранних исследований субъективного благополучия проводилось на выборке Шведского исследования старения близнецов и приемных детей (Swedish Adoption / Twin Study of Ageing; Bergeman et al., 1991); в этой работе рассматривался лишь один показатель – удовлетворенность жизнью. Для анализа были использованы данные по удовлетворенности жизнью, полученные на выборке из 424 пар близнецов в возрасте от 50 лет, включая подвыборку разлученных близнецов. Удовлетворенность жизнью оценивалась с помощью самоотчета (опросника из 13 пунктов) (Wood et al., 1969). Генетические факторы объясняли 25% изменчивости в удовлетворенности жизнью, а оставшаяся часть объяснялась индивидуальной средой.

Затем последовали более крупные исследования удовлетворенности жизнью, включая два Нидерландских проекта, использовавших данные более 2 000 пар близнецов (Bartels, Boomsma, 2009; Stubbe et al., 2005), полученные с помощью опросника «Шкала удовлетворенности жизнью» из пяти пунктов (Diener et al., 1985), и исследование 1 000 пар близнецов-подростков, в котором для оценки удовлетворенности жизнью применялся лишь один вопрос: «Насколько Вы в целом удовлетворены своей жизнью?» (De Neve et al., 2010). Наследуемость удовлетворенности жизнью составила 47% (Bartels, Boomsma, 2009), 38% (Stubbe et al., 2005) и 33% (De Neve et al., 2010), остаток дисперсии объяснялся факторами индивидуальной среды. Как и в самых первых исследованиях психологического благополучия, результаты этих работ (Bartels, Boomsma, 2009; Stubbe et al., 2005) указывают на наличие неаддитивных генетических влияний и отсутствие вкладов общей среды.

Еще одним важным компонентом субъективного благополучия является положительная эмоциональность. Л. Бэйкер и соавт. (Baker et al., 1992) изучали роль генетических и средовых факторов в изменчивости как положительной, так и негативной эмоциональности на выборке 105 пар взрослых близнецов при помощи Шкалы баланса эмоциональности (Bradburn, 1969). В работе использовались данные близнецов и их семей нескольких поколений. Внутрипарные корреляции составили 0,34 и 0,23 для МЗ и ДЗ близнецов соответственно, свидетельствующие о невысоких наследуемости (22%), вкладе общей среды (12%) и значительном

вкладе индивидуальной среды (66%). Стоит отметить, что анализ более сложных данных с несколькими поколениями родственников не выявил значимого генетического вклада; при этом был показан более высокий вклад общей среды, а также влияния ассортативного подбора партнеров по позитивной эмоциональности.

Поскольку имеющиеся результаты противоречивы, необходимы новые исследования на более крупных выборках. Так, недавнее исследование позитивной эмоциональности проводилось на выборке 2 000 пар близнецов (Bartels, Boomsma, 2009) из Нидерландского близнецового регистра с использованием опросника субъективного счастья, состоящего из 4 пунктов (Lyubomirsky, Lepper, 1999). Немного позднее первоначальная выборка была расширена путем включения в нее близнецов старшего возраста, что дало общую выборку 4 000 пар близнецов с данными о субъективном счастье (Bartels et al., 2010). Результаты анализа большей выборки не выявили неаддитивных генетических факторов, тогда как вклады аддитивных генетических факторов значимо различались у мужчин и женщин. Наследуемость субъективного уровня счастья у мужчин составила 22%, у женщин – 41%; вклады индивидуальной среды составили 78 и 59% соответственно. Требуется новые исследования, которые позволили бы подтвердить вклад половых различий в этиологию субъективного счастья.

Наконец, несколько работ, выполненных в русле современных теорий благополучия (Diener et al., 1999), представляют анализ усредненных оценок субъективного благополучия, где его общий показатель комбинируется на основе измерений удовлетворенности жизнью и эмоциональности. Е. Ройсамб и соавт. (Røysamb et al., 2002) применяли опросник субъективного благополучия, состоящий из четырех вопросов: «Если подумать о жизни, которой Вы живете сейчас, можно ли сказать, что Вы в большей степени удовлетворены ею или не удовлетворены?»; «Обычно Вы счастливы или подавлены?»; «Вы обычно чувствуете себя в хорошей форме и полным сил или же уставшим и истощенным?»; «Страдали ли Вы в течение последнего месяца от нервозности (чувствовали ли раздражение, тревогу, напряжение или беспокойство)?». Ответы на вопросы кодировались так, что более высокие значения отражали более высокую степень благополучия, а усредненная оценка по всем пунктам рассматривалась как общий показатель субъективного благополучия. В выборку вошли 2 750 близнецовых пар в возрасте от 18 до 25 лет. Результаты свидетельствуют о вкладе небольших (но значимых) половых различий в этиологию психологического благополучия. Наследуемость субъективного благополучия оказалась выше у женщин (54%), чем у мужчин (46%). Наиболее подходящая модель включала в себя только аддитивные генети-



ческие и индивидуальные средовые факторы, значимых вкладов неаддитивной генетики или общей среды не было обнаружено.

Р. Нес и соавт. использовали тот же самый опросник из 4 пунктов на выборке из близнецов и сибсов, чтобы с большей статистической мощностью изучить вопрос о роли аддитивных и неаддитивных генетических влияний, а также оценить половые различия в сфере субъективного благополучия (Nes et al., 2010a). В выборку вошли 3 310 полных близнецовых пар в возрасте 18–31 года и более 50 000 человек из нуклеарных семей (мать–потомок, отец–потомок, а также супружеские пары). В этой большей выборке, охватывающей широкий возрастной диапазон, были выявлены как аддитивные, так и неаддитивные генетические факторы, где общий коэффициент наследуемости составил 33% для женщин и 36% для мужчин. Полученные оценки оказались ниже, чем те, о которых сообщалось в предшествующих исследованиях, проведенных с помощью той же самой методики для измерения благополучия (Røysamb et al., 2002). Скорее всего, различия связаны с возрастными особенностями и потенциальными ошибками в оценке наследуемости с использованием только близнецов без включения других членов семей, что позволяет оценить больше параметров одновременно.

В одном исследовании (Keyes et al., 2010) для измерения субъективного благополучия использовались опросник позитивной эмоциональности из 6 пунктов и один отдельный вопрос, направленный на оценку удовлетворенности жизнью. Полученный показатель авторы назвали «индикатором эмоционального благополучия». На выборке из 670 пар близнецов среднего возраста оценки наследуемости составили 50%, индивидуальной среды – 50% при отсутствии половых различий в этих оценках.

В целом для показателей субъективного благополучия характерными являются значимый вклад генетических факторов и отсутствие вклада общей среды. Оценки генетических влияний варьируют от 22 до 55%. В отношении роли неаддитивных генетических факторов и половых различий результаты исследований не позволяют прийти к однозначному выводу. Использование унифицированных методик в крупных близнецовых и семейных исследованиях поможет разрешить упомянутые противоречия, а идентификация конкретных генов и средовых условий, связанных с субъективным благополучием, даст возможность точнее оценить характер их влияния у мужчин и женщин на протяжении жизни.

На сегодняшний день известны две работы, посвященные изучению психического благополучия (Gigantesco et al., 2011; Ryff, Singer, 2008). В отличие от гедонистических аспектов человеческого благополучия, оцениваемых с помощью методик на субъективное благополучие, данный

феномен включает в себя эвдемонические аспекты, такие как цель, смысл жизни и самореализация (Gigantesco et al., 2011; Keyes et al., 2010). Оба исследования использовали опросник с шестью шкалами, каждая из которых включала в себя по три вопроса, относящихся к самопринятию, положительным отношениям с другими, личностному росту, цели в жизни, адаптации к среде и автономии (Ryff, Keyes, 1995). В первой работе на основе этих шести шкал выводился общий показатель психического благополучия (Keyes et al., 2010), коэффициент наследуемости для которого составил 52% на выборке 670 пар близнецов среднего возраста. В другой работе шкалы анализировались отдельно друг от друга в выборке 284 пар молодых взрослых, и коэффициенты наследуемости составили от 37% (личностный рост) до 64% (положительные отношения с людьми) (Gigantesco et al., 2011). В обоих исследованиях влияние общей среды на психическое благополучие не обнаружено; влияние неаддитивных генетических факторов или половых различий также не выявлено, хотя следует отметить, что использованные выборки были слишком малы для того, чтобы оценить небольшие различия генетических влияний по полу или типу.

На сегодняшний день известно лишь одно близнецовое исследование, которое выходит за рамки изучения субъективного и психического благополучия. В этой работе изучалось влияние генов и среды на сильные стороны характера (Steger et al., 2007). У 91 пары близнецов оценивали сильные стороны характера с помощью опросника, включающего в себя 24 аспекта, в том числе любознательность, целостность, доброту, честность и прощение (Peterson, Seligman, 2004). Для 21 из 24 сильных сторон были выявлены генетические вклады от 26 до 59%, а оставшаяся доля изменчивости объяснялась индивидуальной средой.

Близнецовые и семейные исследования природы психологического благополучия только начались, и многие вопросы о влиянии генов и среды на протяжении жизни у мужчин и женщин остаются открытыми. Тем не менее к настоящему времени исследования принесли два подтвержденных результата: генетические факторы имеют значение, а общая среда не имеет большого значения. Данный паттерн, характеризующийся значимым генетическим вкладом и минимальным вкладом общей среды, соответствует результатам психогенетических исследований множества других признаков (Plomin et al., 2008). Учитывая сходство результатов разных аспектов благополучия, а также других психологических признаков, встает вопрос, одни ли и те же генетические и средовые факторы влияют на различные аспекты благополучия и опосредуют отношения между благополучием и другими поведенческими показателями и особенностями здоровья. В следующем разделе описывается, каким образом с помощью методов многомерного

анализа близнецовых данных оценивается, насколько одни и те же гены или среда влияют на разные показатели.

## **7.2. Многомерный близнецовый анализ психологического благополучия**

Многомерные методы анализа близнецовых данных позволяют разложить изменчивость каждого признака и ковариацию между несколькими признаками на генетические и средовые источники (Plomin et al., 2008). Они дают возможность оценить степень общности генетических и средовых влияний для изучаемых признаков, а также проверить различные теоретические модели, описывающие связь между признаками. На самом простом уровне многомерный близнецовый анализ может показать, влияют ли на черту А те же генетические факторы, что и на черты Б и В, а более сложные модели дают возможность, к примеру, оценить, будут ли генетические влияния на черты А, Б и В объединяться неким общим латентным фактором. Более подробную информацию о многомерных методах количественной генетики можно найти в соответствующих источниках (Neale, Maes, 2001).

Многомерный близнецовый анализ для понимания механизма связи нескольких показателей благополучия между собой был использован лишь в двух работах. В первой работе на выборке 2 000 пар близнецов в возрасте от 13 до 28 лет изучалось субъективное благополучие на основе четырех показателей: качество жизни в целом, удовлетворенность жизнью, качество жизни в настоящем и субъективное счастье (Bartels, Boomsma, 2009). Поскольку эти показатели умеренно коррелировали на фенотипическом уровне (средний размер корреляции между всеми измерениями составил 0,54), исследователи решили проверить, в какой степени общие генетические или средовые факторы могут объяснить эти корреляции. По результатам многомерного близнецового анализа наиболее подходящей оказалась модель независимых путей для аддитивных и неаддитивных генетических факторов, что означает наличие общих генетических влияний для различных показателей; однако степень этих влияний может варьировать для каждой отдельной черты. Кроме того, для таких черт, как качество жизни и субъективное счастье, были выявлены значимые специфические генетические влияния. Индивидуальная среда проявлялась в значимых общих и специфических вкладах для каждой черты. В среднем около 60% корреляции между чертами объяснялось общими генетическими влияниями. Как свидетельствуют результаты проведенно-

го исследования, существует высокая степень генетической общности между разными показателями субъективного благополучия.

Во втором исследовании с использованием многомерного близнецового анализа использовались комбинированные измерения субъективного благополучия (авторы назвали показатель «эмоциональным благополучием»), социального благополучия и психического благополучия (Keyes et al., 2010). Анализ данных 670 пар близнецов среднего возраста позволил оценить, в какой степени на изучаемые сферы благополучия влияют одни и те же гены (и средовые условия). В рассматриваемой работе наиболее подходящей оказалась модель общих путей, где все три показателя благополучия обладают нагрузками на один общий латентный фактор психологического благополучия (как в факторном анализе), который испытывает влияние аддитивных генетических факторов и индивидуальной среды. К тому же для каждого показателя в отдельности выявлены свои специфические генетические и средовые вклады. Например, для субъективного благополучия общий генетический компонент объясняет 50% изменчивости, из которых около 65% являются общими, а оставшиеся 35% специфичны для субъективного благополучия. Для психического благополучия генетические влияния являются общими с незначительными специфическими влияниями. Вклады индивидуальной среды оказались более специфичны для каждого из аспектов благополучия. В целом результаты указывают на высокую степень генетической общности между этими аспектами благополучия. Тем не менее, как и в предыдущем исследовании с применением многомерного анализа, отмечается наличие значимых специфических генетических влияний, и неразделенные средовые факторы специфичны для конкретных измерений.

Результаты двух указанных исследований трудно сравнивать напрямую, поскольку они получены с помощью различных статистических моделей. Однако можно предположить, что если будут обнаружены генетические варианты, связанные с одним из аспектов благополучия, то они с высокой вероятностью будут влиять и на другие его аспекты.

Тем не менее данные измерения не идентичны; несмотря на то, что общие генетические факторы могут объяснять достаточно большую долю сходства между ними, эти черты коррелируют на фенотипическом уровне не на 100%. Чтобы глубже понять генетические и средовые источники сходства между остальными показателями благополучия, требуются дальнейшие исследования. Знание о том, как эти показатели связаны друг с другом на уровне этиологии, может помочь в формировании концепций этих феноменов на фенотипическом уровне, что позволит обсуждаемой области продвинуться в направлении унификации измерений психологического благополучия в разных исследованиях.

С помощью многомерных методов анализа близнецовых данных можно будет также понять, почему благополучие связано с такими показателями, как физическое здоровье, личностные черты и психические заболевания. Относительно физического здоровья высказывалось предположение о том, что оно связано с благополучием посредством средовых воздействий: например, счастливый человек лучше заботится о своем здоровье. Однако результаты исследований показывают, что между благополучием и здоровьем существует генетическая связь (Røysamb et al., 2003), особенно в случае с восприятием собственного здоровья и мышечно-скелетных болей, хотя такая связь (ни генетическая, ни фенотипическая) не обнаружена в случае аллергий. Результаты исследования на пожилых людях свидетельствуют о том, что связь между здоровьем и благополучием изменяется с возрастом (Harris et al., 1992), причем генетические влияния, объединяющие удовлетворенность жизнью и благополучие, проявлялись только тогда, когда участники исследования были старше 65 лет. В будущем предстоит разобраться в том, как в ходе человеческой жизни изменяется связь между здоровьем и благополучием, чтобы понять, как одно может приводить к другому, что позволит в дальнейшем разработать меры, направленные на улучшение здоровья и повышение благополучия в течение жизни, в особенности в старости. Как будет отмечено далее, одно из исследований благополучия и долгожительства (Sadler et al., 2011) фокусируется на изучении этой взаимосвязи в ходе развития. В редких исследованиях рассматривались более конкретные виды поведения, связанные со здоровьем. Так, например, было показано, что существует генетическая общность между психологическим благополучием и физической активностью (Stubbe et al., 2007), а также между психологическим благополучием и нарушениями сна (Nes et al., 2005). Даже на основе фактов немногочисленных публикаций ясно, что генетические факторы играют важную роль в объяснении связи между психологическим благополучием и другими важными жизненными показателями, например здоровьем.

Еще один существенный теоретический вопрос: может ли психологическое благополучие объясняться влиянием личностных черт? На фенотипическом уровне имеется значительная, но не 100%, ковариация между благополучием и личностными особенностями (DeNeve, Cooper, 1998). Методы психогенетики могут внести вклад в изучение этого вопроса, оценивая генетические и средовые влияния на такую ковариацию. В небольшом исследовании на выборке 91 пары близнецов был обнаружен общий генетический фактор для личностных особенностей и сильных черт характера (Steger et al., 2007), где общие гены объясняли большую часть изменчивости обоих признаков. В работе на выборке из США, со-

стоящей из 1 000 пар близнецов среднего возраста, изучались генетические и средовые связи между пятифакторной моделью личности и показателем удовлетворенности жизнью, полученным на основе шкалы из трех пунктов (Weiss et al., 2008). Фенотипические корреляции между пятью факторами личности и удовлетворенностью жизнью составили от 0,14 до 0,35 в предполагаемом направлении (т.е. показаны положительные связи с экстраверсией, открытостью опыту, дружелюбием и сознательностью и негативная связь – с нейротизмом). Анализ близнецовых данных показал, что если учесть вклад общего для черт личности и удовлетворенности жизнью генетического фактора, то для показателя удовлетворенности жизнью не останется никакой специфической генетической изменчивости. Факторы индивидуальной среды, напротив, оказались практически полностью специфичными для удовлетворенности жизнью. Общая генетическая этиология подразумевает наличие некоего общего фактора более высокого порядка, который, как считают авторы, отражает «стратегию жизненного пути». Еще одна возможная интерпретация состоит в том, что обсуждаемое генетическое сходство объясняется наличием общего стремления представить себя в положительном виде. Дальнейшие исследования с применением множественных методов диагностики личности и психологического благополучия помогут прояснить их взаимоотношения.

Проблема отношений между психическим здоровьем и заболеваниями привлекает сегодня все большее внимание ученых. Является ли счастье противоположным от депрессии концом одного континуума? Если эти показатели психического здоровья и болезни представляют собой один континуум, то мы можем ожидать сильные фенотипические и этиологические корреляции между психическим здоровьем и болезнью. В одном из ранних исследований было найдено, что вклады генотипа и среды различаются для показателей позитивной и негативной эмоциональности (Baker et al., 1992), что подтверждает существование определенной доли различий в их этиологии. Однако Л. Бэйкер и соавт. не проводили двумерного анализа для оценки степени сходства между двумя показателями – позитивной и негативной эмоциональности – на генетическом и средовом уровне. В недавних исследованиях генетического и средового сходства благополучия и эмоциональных нарушений (Kendler et al., 2011b), а также благополучия и поведенческих нарушений (Kendler et al., 2011a) было выявлено, что около половины генетических влияний на психологическое благополучие объясняется генетическими влияниями, связанными с эмоциональными расстройствами. Это свидетельствует как о наличии генетического сходства, так и отдельных генетических влияниях, специфичных для благополучия вне связи с расстройствами. Для рас-

стройств поведенческого типа лишь 7% генетических влияний оказались общими для психологического благополучия. В случае когда оцениваемая модель включает в себя эмоциональные и поведенческие расстройства, у психологического благополучия все равно остаются специфические генетические факторы (Kendler et al., 2011a). На основе приведенных результатов можно заключить, что благополучие – это не просто отсутствие психических расстройств и что психическое здоровье и расстройства частично различаются.

### **7.3. Насколько стабильны генетические влияния на психологическое благополучие?**

Относительные вклады генотипа и среды могут меняться в ходе развития (Bergen et al., 2007). Например, в случае общих когнитивных способностей наследуемость линейно повышается от 41% в детстве до 55% в подростковом возрасте и 66% в период ранней зрелости (Haworth et al., 2010). Сходная картина получена для индекса массы тела, где наследуемость возрастает с 48% в раннем детстве до 78% в раннем подростковом возрасте. Эти результаты были воспроизведены также на уровне ДНК, когда было обнаружено, что роль гена FTO также увеличивается с возрастом (Haworth et al., 2008). Имеются случаи, когда наследуемость, наоборот, снижается, а вклад общей среды возрастает, например для достижений по естественнонаучным дисциплинам у школьников (Haworth et al., 2009). Что известно о психологическом благополучии? Остается ли стабильным соотношение генетических и средовых факторов на протяжении жизни? Как меняется вклад генетических факторов в стабильность благополучия при накоплении средовых влияний с возрастом?

В одном из самых первых исследований генетического влияния на психологическое благополучие оценивалось, в какой степени генетические факторы вносят вклад в стабильность благополучия на протяжении 10 лет (Lykken, Tellegen, 1996). Как продемонстрировали результаты этого лонгитюдного исследования на подвыборке из 127 пар близнецов, обследовавшихся в возрасте 20, а потом 30 лет, уровень благополучия относительно стабилен во времени ( $r = 0,50$ ). Генетические влияния объясняли 80% данной межвозрастной корреляции, свидетельствуя о том, что причиной стабильности психологического благополучия является постоянство влияния генетических факторов. Эти результаты были реплицированы на выборке более 2 000 пар близнецов, которые обследовались два раза с промежутком в 6 лет (Nes et al., 2006). Исследователи обнаружили, что в каждом возрасте существуют свои уникальные генетические и средовые влияния, причем

факторы индивидуальной среды оказались особенно важными для изменений психологического благополучия с течением времени.

Стабильность генетического вклада в психологическое благополучие подкрепляет идею о наличии заданного «генетического уровня» для такого признака (Fujita, Diener, 2005), однако это не означает, что психологическое благополучие не может быть улучшено. Оценки вкладов генотипа и среды полностью зависят от контекста и выборки и объясняют изменчивость благополучия в данной конкретной популяции в данный конкретный момент. Изменения средового контекста могут повлиять на баланс вкладов генотипа и среды (Haworth, 2015; Plomin, Haworth, 2010), а факторы, влияющие на изменчивость черты, не обязательно совпадают с факторами, которые определяют ее средние значения (Plomin et al., 2008). К примеру, средний индекс массы тела в большинстве популяций возрастает, однако степень, в которой гены влияют на то, будут ли люди легче или тяжелее, остается стабильно высокой (Wardle et al., 2008).

Результаты семейных и близнецовых исследований представляют собой основу наших знаний о том, каково соотношение генетических и средовых влияний на психологическое благополучие. Однако такие исследования не дают информации о том, какие варианты ДНК вовлечены в процесс и какие конкретные условия среды стоят за статистическими оценками ее вклада (Haworth & Plomin, 2010). Для того чтобы раскрыть конкретные особенности этиологии благополучия, необходимы молекулярно-генетические исследования, которые используют ДНК, а также специальные подходы и методики, позволяющие измерять параметры среды. В следующих разделах будут представлены обзор молекулярно-генетических исследований психологического благополучия и обсуждение комплексных подходов к изучению взаимодействия генов и среды.

#### **7.4. Молекулярно-генетические исследования психологического благополучия**

Существуют простые способы получения образцов ДНК; как правило, ее выделяют из слюны или крови участников (см., напр.: Freeman et al., 1997). Полученную ДНК можно впоследствии использовать в молекулярно-генетических исследованиях, направленных на идентификацию генов (или вариантов генов), вовлеченных в этиологию благополучия. На настоящий момент молекулярно-генетических исследований благополучия очень мало – есть лишь одно исследование субъективного счастья при помощи анализа сцепления с полногеномным сканированием (Bartels et al., 2010) и одно исследование генов-кандидатов удовлетворенности жизнью (De Neve, 2011).



В работе М. Бартельс и соавт. (Bartels et al., 2010) анализировались данные полногеномного сканирования для 1 157 sibсов из 441 семьи и их фенотипические данные по субъективному счастью. Хотя никаких значимых локусов генома обнаружено не было, удалось выявить возможные регионы сцепления на хромосомах 1 и 19. Полученные результаты необходимо уточнить на выборках большего размера.

В исследовании генов-кандидатов на выборке 2 574 подростков была установлена ассоциация гена переносчика серотонина (5-HTTLPR) с удовлетворенностью жизнью (De Neve, 2011). Однако без подтверждения на независимой выборке этим фактам трудно доверять, учитывая, что результаты исследований генов-кандидатов очень плохо воспроизводятся (напр.: Ioannidis et al., 2001; Tabor et al., 2002). Кроме того, как и с большинством генетических ассоциаций для сложных признаков, этот генетический локус объясняет лишь небольшую долю изменчивости. Вероятно, наследуемость психологического благополучия объясняется совокупностью множества вариантов генов. Следующим этапом молекулярно-генетических исследований психологического благополучия станет полногеномный анализ ассоциаций, позволяющий проанализировать миллионы вариантов ДНК по всему геному (McCarthy et al., 2008). Для достижения адекватной статистической мощности при условиях небольшого вклада отдельных генетических вариантов и необходимости проведения миллионов статистических тестов в ходе анализа данных полногеномного анализа ассоциаций не обойтись без очень больших выборок. Все это привело к изменению стратегии исследований в генетике: если раньше каждая лаборатория проводила свое небольшое исследование, то теперь лаборатории объединяются в международные консорциумы и создают общие базы данных. Изучение психологического благополучия проводится новой группой исследователей, созданной в рамках Консорциума по генетическим связям в социальных науках ([www.ssgac.org](http://www.ssgac.org); Benjamin et al., 2012). В 2016 г. были опубликованы результаты масштабного полногеномного анализа ассоциаций для субъективного благополучия (на выборке около 298 420) в котором идентифицировано три полиморфизма, связанных с индивидуальными различиями в благополучии. В будущем все большее количество полиморфизмов, связанных с психологическим благополучием, может быть идентифицировано (Okbay et al., 2016).

## **7.5. Средовые исследования психологического благополучия**

Хотя средовые факторы составляют как минимум половину изменчивости психологического благополучия, такие факторы, как образование, до-

ход, супружеский и социально-экономический статус, объясняют лишь небольшую долю изменчивости благополучия (Myers, Diener, 1995). К примеру, по результатам исследования на выборке 2 000 взрослых ни одна из этих характеристик не объясняла более 3% изменчивости благополучия (Lykken, Tellegen, 1996). Найти источники средовой изменчивости оказывается так же трудно, как и установить, какие гены связаны с благополучием. Результаты близнецовых и семейных исследований могут указать направление дальнейшего поиска; мы знаем, что существенное влияние оказывают индивидуальные факторы среды, а также то, что в большинстве случаев эти средовые влияния специфичны для каждого возраста, т.е. они влияют на изменения благополучия в ходе жизни человека (Nes et al., 2006). Кроме того, генетически информативные методы исследования, такие как близнецовые или семейные, могут помочь в установлении связей между средовыми условиями и генетическими факторами (Plomin et al., 2008). К примеру, близнецовые исследования могут использоваться для изучения средовых влияний с контролем генетических факторов. С их помощью мы сможем раскрыть, каким образом генетическая предрасположенность влияет на выбор человеком средовых условий, связанных с психологическим благополучием, а также как гены и среда взаимодействуют между собой. Подобных исследований благополучия на настоящий момент очень немного. Например, существует одна работа, в которой устанавливается причинно-следственная связь между благополучием и долгожительством, и одно исследование генно-средового взаимодействия в этиологии благополучия (изучалось взаимодействие генов с семейным положением).

Субъективное благополучие оказывалось стабильно связанным с продолжительностью жизни (напр.: Chida, Steptoe, 2008; Lyubomirsky et al., 2005a), однако остается вопрос, приводит ли повышение благополучия к улучшению здоровья и увеличению продолжительности жизни? Возможно, что связь между благополучием и продолжительностью жизни обусловлена их общей этиологией: генетические и средовые факторы могут влиять на оба показателя. Если одни и те же гены вносят вклад в эти черты, то корреляция между благополучием и продолжительностью жизни у монозиготных близнецов будет выше, чем у дизиготных. М. Сэдлер и соавт. (Sadler et al., 2011) показали, что связь между благополучием и продолжительностью жизни не зависит от общих генетических факторов или влияния общей среды, т.е. результаты свидетельствуют в пользу предположения о причинно-следственном влиянии благополучия на долголетие.

Появились данные о том, что в этиологию благополучия вовлечены процессы генно-средового взаимодействия, в особенности в сфере супружеских отношений. К примеру, наследуемость субъективного благополу-

чия была выше у людей, не состоящих в браке, чем у состоящих, что предполагает существование конкретных средовых факторов, которые могут регулировать влияния генов на благополучие (Nes et al., 2010b). Имеются также результаты, свидетельствующие в пользу генно-средового взаимодействия для качества жизни в подростковом возрасте (van der Aa et al., 2010), а также роли генетических факторов в объяснении связи между качеством супружеских отношений и психологическим благополучием женщин (Spotts et al., 2005).

Для сложных признаков, таких как психологическое благополучие, скорее всего, имеет место взаимодействие генетических и средовых факторов. Для полного понимания этиологии благополучия необходимы генетически информативные подходы, позволяющие исследовать взаимодействие генов и среды и изучать средовые факторы, контролируя генетические влияния.

### **7.6. Выводы и будущие направления исследований психологического здоровья**

Без сомнения, сейчас – захватывающее время для исследования влияний генов и среды на психологическое благополучие. Постепенно накапливаются данные о роли генетических и средовых факторов в формировании индивидуальных различий психологического благополучия, множество исследований направлено на установление связанных с благополучием конкретных генов и средовых условий. Учитывая возрастающий интерес к этой сфере, представляется своевременным подумать о направлениях работы, которым следует уделять большее внимание в будущем, а также о том, каким образом планировать дальнейшие исследования важнейших проблем для позитивной психологии.

Разумеется, в нашем кратком обзоре удалось затронуть лишь некоторые результаты психогенетических исследований, и он не представляет собой полного рассмотрения существующей литературы по обсуждаемой проблеме. Один из ключевых вопросов данной области исследований состоит в разрозненности методов измерения и оценки благополучия. Редко когда в двух исследованиях совпадают методики, что делает их результаты трудно сопоставимыми. Наиболее важными направлениями будущих исследований благополучия в целом представляются задачи построения устойчивой классификации видов благополучия, а также формирования «золотого стандарта» – набора методик для оценки психологического здоровья. Указанная область еще очень молода, и необходимо провести большую работу, чтобы определить, что значит быть психологически здоровым и процветающим человеком. Психогенетика может внести свой

вклад в дискуссию об этом фенотипе, обозначив генетическую и средовую этиологию и предоставив информацию о том, какие измерения благополучия имеют общие биологические и средовые механизмы. Наиболее эффективным подходом к изучению связей между разными методиками будет включение широкого набора показателей благополучия в один исследовательский проект. Важно, чтобы в этот блок вошли не только методики, направленные на оценку субъективного благополучия, но и также малоизученные аспекты психологического благополучия, включая эвдемические аспекты. Возможно, стоит использовать более подробные, развернутые методики для оценки благополучия, а не краткие опросники или единичные вопросы, на которые исследователи опирались ранее. Такая стратегия даст возможность повысить надежность измерений, что очень существенно, поскольку низкая надежность метода препятствует точной оценке наследуемости. Возможно, доля изменчивости благополучия, идентифицируемая как «индивидуальная среда», на самом деле относится к ошибке измерения; поэтому крайне важно минимизировать эту ошибку в будущих исследованиях.

Другим пробелом в наших знаниях является понимание развития благополучия в ходе человеческой жизни и взаимосвязей благополучия с другими жизненными показателями. Например, на данный момент отсутствуют психогенетические исследования благополучия в детском возрасте, а лонгитюдных данных с повторными измерениями по благополучию крайне мало. Необходимо также углубленное изучение связей благополучия с психологическим здоровьем и расстройствами, особенно относительно того, являются ли положительные и отрицательные эмоции полюсами одного континуума. Понимание этиологических связей между положительными и отрицательными эмоциями даст возможность существенно продвинуться в разработке методов влияния с целью снижения уровня плохого настроения и улучшения психологического здоровья.

Наконец, сегодня являются актуальными подходы, ориентированные на повышение благополучия. В данной сфере постепенно накапливаются результаты, свидетельствующие, что весьма простые действия могут приводить к стабильным улучшениям (Lyubomirsky et al., 2005b; Sin, Lyubomirsky, 2009). Важно не забывать о том, что доказательство существования значимых генетических влияний на индивидуальные различия благополучия не означает невозможность повлиять на эту черту (Haworth, 2015; Plomin, Haworth, 2010). Одним из наиболее многообещающих направлений исследования является сочетание генетически-информативного подхода с экспериментальным воздействием, которое позволяет понять, что произойдет с соотношением вкладов генотипа и среды после

средового воздействия, направленного на улучшение благополучия (Naworth, 2015).

По мере того как позитивная психология формируется как научная область, психогенетика вносит ощутимый вклад в наше понимание того, почему одни люди живут более полно и счастливо, чем другие. Сегодня пришло время проводить более основательные исследования генетических и средовых факторов благополучия, результаты которых серьезно повлияют на существующую практику лечения психических заболеваний и поддержание психологического здоровья на протяжении жизни.

Таким образом, в настоящем обзоре рассмотрено современное состояние проблемы психологического благополучия в контексте генно-средового взаимодействия. Особый акцент сделан на изучении индивидуальных различий, роли конкретных генов и средовых условий. Подчеркивается значение интегральных широкомасштабных лонгитюдных исследований в решении преемственных психогенетических задач.

## **Литература**

- Baker L., Cesa I., Gatz M., Mellins C.* Genetic and environmental influences on positive and negative affect: Support for a two-factor theory // *Psychology and Aging*. 1992. Vol. 7 (1). P. 158–163.
- Bartels M., Boomsma D.I.* Born to be Happy? The Etiology of Subjective Well-Being // *Behavior Genetics*. 2009. Vol. 39 (6). P. 605–615.
- Bartels M., Saviouk V., de Moor M.H.M., Willemsen G., van Beijsterveldt T.C.E.M., Hot-tenga J.-J., de Geus E.J.C. et al.* Heritability and genome-wide linkage scan of subjective happiness // *Twin Research and Human Genetics*. 2010. Vol. 13 (2). P. 135–142.
- Benjamin D.J., Cesarini D., Chabris C.F., Glaeser E.L., Laibson D.I., Guonason V., Harris T.B. et al.* The promise and pitfalls of geno-economics // *Annual Review of Economics*. 2012. Vol. 4. P. 627–662
- Bergeman C., Plomin R., Pedersen N.L., McClearn G.* Genetic mediation of the relationship between social support and psychological well-being // *Psychology and Aging*. 1991. Vol. 6(4). P. 640–646.
- Brendgen M., Girard A., Vitaro F., Dionne G., Boivin M.* Gene-Environment Correlation Linking Aggression and Peer Victimization: Do Classroom Behavioral Norms Matter? // *Journal of Abnormal Child Psychology*. 2015. Vol. 43 (1). P. 19–31.
- Bergen S.E., Gardner C.O., Kendler K.S.* Age-related changes in heritability of behavioral phenotypes over adolescence and young adulthood: a meta-analysis // *Twin Research and Human Genetics*. 2007. Vol. 10 (3). P. 423–433.
- Bradburn N.M.* The structure of psychological well-being. Chicago : Aldine, 1969.
- Chida Y., Steptoe A.* Positive psychological well-being and mortality: a quantitative review of prospective observational studies // *Psychosomatic Medicine*. 2008. Vol. 70. P. 741–756.
- De Neve J.-E.* Functional polymorphism (5-HTTLPR) in the serotonin transporter gene is associated with subjective well-being: Evidence from a US nationally representative sample // *Journal of Human Genetics*. 2011. Vol. 56 (6). P. 456–459.

- De Neve J.-E., Christakis N., Fowler J.H., Frey B.S.* Genes, economics, and happiness // CESifo working paper. 2010. № 2946.
- DeNeve K.M., Cooper H.* The happy personality: a meta-analysis of 137 personality traits and subjective well-being // *Psychological Bulletin*. 1998. Vol. 124 (2). P. 197–229.
- Diener E., Emmons R.A., Larsen R.J., Griffin S.* The satisfaction with life scale // *Journal of personality assessment*. 1985. Vol. 49 (1). P. 71–75.
- Diener E., Suh E.M., Lucas R.E.* Subjective well-being: Three decades of progress // *Psychological Bulletin*. 1999. Vol. 125 (2). P. 276–302.
- Fredrickson B.L.* What good are positive emotions? // *Review of General Psychology*. 1998. Vol. 2 (3). P. 300–319.
- Freeman B., Powell J., Ball D., Hill L., Craig I., Plomin R.* DNA by mail: an inexpensive and noninvasive method for collecting DNA samples from widely dispersed populations // *Behavior Genetics*. 1997. Vol. 27 (3). P. 251–257.
- Fujita F., Diener E.* Life Satisfaction Set Point: Stability and Change // *Journal of Personality and Social Psychology*. 2005. Vol. 88 (1). P. 158–164.
- Gigantesco A., Stazi M.A., Alessandri G., Medda E., Tarolla E., Fagnani C.* Psychological well-being (PWB): a natural life outlook? An Italian twin study on heritability of PWB in young adults // *Psychological Medicine*. 2011. Vol. 41 (12). P. 2637–2649.
- Harris J., Pedersen N.L., Stacey C., McClearn G.E., Nesselroade J.R.* Age differences in the etiology of the relationship between life satisfaction and self-rated health // *Journal of Aging and Health*. 1992. Vol. 4 (3). P. 349–368.
- Haworth C.M.A., Plomin R.* Quantitative genetics in the era of molecular genetics: Learning abilities and disabilities as an example // *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2010. Vol. 49 (8). P. 783–793.
- Haworth C.M.A., Carnell S., Meaburn E.L., Davis O.S.P., Plomin R., Wardle J.* Increasing heritability of BMI and stronger associations with the FTO gene over childhood // *Obesity*. 2008. Vol. 16. P. 2663–2668.
- Haworth C.M.A., Wright M.J., Luciano M., Martin N.G., De Geus E.J.C., van Beijsterveldt C.E.M., Bartels M. et al.* The heritability of general cognitive ability increases linearly from childhood to young adulthood // *Molecular Psychiatry*. 2010. Vol. 15 (11). P. 1112–1120.
- Haworth C., Dale P., Plomin R.* The etiology of science performance: Decreasing heritability and increasing importance of the shared environment from 9 to 12 years of age // *Child development*. 2009. Vol. 80 (3). P. 662–673.
- Haworth C.M.A., Carter K., Eley T.C., Plomin R.* Understanding the genetic and environmental specificity and overlap between well-being and internalizing symptoms in adolescence // *Developmental Science*. 2015. DOI: 10.1111/desc.12376.
- Howell R.T., Kern M.L., Lyubomirsky S.* Health benefits: Meta-analytically determining the impact of well-being on objective health outcomes // *Health Psychology Review*. 2007. Vol. 1 (1). P. 83–136.
- Ioannidis J.P.A., Ntzani E.E., Trikalinos T.A., Contopoulos-Ioannidis D.G.* Replication validity of genetic association studies // *Nature Genetics*. 2001. Vol. 29 (3). P. 306–309.
- Krapohl E., Rimfeld K., Shakeshaft N.G., Trzaskowski M., McMillan A., Pingault J.-B., Asbury K., Harlaar N., Kovas Y., Dale P.S., Plomin R.* The high heritability of educational achievement reflects many genetically influenced traits, not just intelligence //

- Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2014. Vol. 111 (42). P. 15273–15278.
- Kendler K.S., Myers J.M., Keyes C.L.M.* The relationship between the genetic and environmental influences on common externalizing psychopathology and mental wellbeing // *Twin Research and Human Genetics*. 2011a. Vol. 14 (6). P. 516–523.
- Kendler K.S., Myers J.M., Maes H.H., Keyes C.L.M.* The relationship between the genetic and environmental influences on common internalizing psychiatric disorders and mental well-being // *Behavior Genetics*. 2011b. Vol. 41 (5). P. 641–650.
- Keyes C.L.M., Myers J.M., Kendler K.S.* The structure of the genetic and environmental influences on mental well-being // *American Journal of Public Health*. 2010. Vol. 100 (12). P. 2379–2384.
- Lykken D., Tellegen A.* Happiness is a stochastic phenomenon // *Psychological Science*. 1996. Vol. 7 (3). P. 186–189.
- Lyubomirsky S., Lepper H.S.* A measure of subjective happiness: Preliminary reliability and construct validation // *Social Indicators Research*. 1999. Vol. 46. P. 137–155.
- Lyubomirsky S., King L., Diener E.* The Benefits of Frequent Positive Affect: Does happiness lead to success? // *Psychological Bulletin*. 2005a. Vol. 131 (6). P. 803–855.
- Lyubomirsky S., Sheldon K.M., Schkade D.* Pursuing Happiness: The Architecture of Sustainable Change // *Review of General Psychology*. 2005b. Vol. 9 (2). P. 111–131.
- McCarthy M.I., Abecasis G.R., Cardon L.R., Goldstein D.B., Little J., Ioannidis J.P.A., Hirschhorn J.N.* Genome-wide association studies for complex traits: Consensus, uncertainty and challenges // *Nature Reviews Genetics*. 2008. Vol. 9 (5). P. 356–369.
- Myers D.G., Diener E.* Who is happy? // *Psychological Science*. 1995. Vol. 6 (1). P. 10–19.
- Neale M.C., Maes H.M.* *Methodology for Genetic Studies of Twins and Families*. Dordrecht : Kluwer Academic Publishers, 2001.
- Nes R.* Happiness in behaviour genetics: Findings and implications // *Journal of Happiness Studies*. 2010. Vol. 11. P. 369–381.
- Nes R.B., Czajkowski N., Tambs K.* Family matters: Happiness in nuclear families and twins // *Behavior Genetics*. 2010a. Vol. 40 (5). P. 577–590.
- Nes R., Røysamb E., Harris J., Czajkowski N., Tambs K.* Mates and marriage matter: Genetic and environmental influences on subjective wellbeing across marital status // *Twin Research and Human Genetics*. 2010b. Vol. 13 (4). P. 312–321.
- Nes R., Røysamb E., Reichborn-Kjennerud T., Tambs K., Harris J.* Subjective wellbeing and sleep problems: A bivariate twin study // *Twin Research and Human Genetics*. 2005. Vol. 8 (5). P. 440–449.
- Nes R., Røysamb E., Tambs K., Harris J., Reichborn-Kjennerud T.* Subjective well-being: Genetic and environmental contributions to stability and change // *Psychological Medicine*. 2006. Vol. 36 (07). P. 1033–1042.
- Okbay A. et al.* Genetic variants associated with subjective well-being, depressive symptoms, and neuroticism identified through genome-wide analyses // *Nature Genetics*. 2016. Vol. 48. P. 624–633. DOI:10.1038/ng.3552.
- Peterson C., Seligman M.* *Character Strengths and Virtues: a Handbook and Classification*. 1<sup>st</sup> ed. Oxford : University Press, 2004.
- Plomin R., Haworth C.M.A.* Genetics and intervention research // *Perspectives on Psychological Science*. 2010. Vol. 5 (5). P. 557–563.

- Plomin R., DeFries J.C., McClearn G.E., McGuffin P.* Behavioral Genetics. 5<sup>th</sup> ed. New York : Worth Publishers, 2008.
- Ryff C.D., Keyes C.L.M.* The structure of psychological well-being revisited // Journal of Personality and Social Psychology. 1995. Vol. 69. P. 719–727.
- Ryff C.D., Singer B.H.* Know thyself and become what you are: a eudaimonic approach to psychological well-being // Journal of Happiness Studies. 2008. Vol. 9. P. 13–39.
- Røysamb E., Harris J., Magnus P., Vittersø J., Tambs K.* Subjective well-being. Sex-specific effects of genetic and environmental factors // Personality and Individual Differences. 2002. Vol. 32. P. 211–223.
- Røysamb E., Tambs K., Reichborn-Kjennerud T., Neale M.C., Harris J.* Happiness and health: Environmental and genetic contributions to the relationship between subjective well-being, perceived health, and somatic illness // Journal of Personality and Social Psychology. 2003. Vol. 85 (6). P. 1136–1146.
- Sadler M., Miller C., Christensen K., McGue M.* Subjective wellbeing and longevity: a co-twin control study // Twin Research and Human Genetics. 2011. Vol. 14 (3). P. 249–256.
- Seligman M.E.P., Csikszentmihalyi M.* Positive psychology: an introduction // American Psychologist. 2000. Vol. 55 (1). P. 5–14.
- Sin N.L., Lyubomirsky S.* Enhancing well-being and alleviating depressive symptoms with positive psychology interventions: a practice-friendly meta-analysis // Journal of Clinical Psychology. 2009. Vol. 65 (5). P. 467–487.
- Spotts E.L., Pederson N.L., Neiderhiser J.M., Reiss D., Lichtenstein P., Hansson K., Cederblad M.* Genetic effects on women's positive mental health: Do marital relationships and social support matter? // Journal of Family Psychology. 2005. Vol. 19 (3). P. 339–349.
- Sprangers M.A.G., Bartels M., Veenhoven R., Baas F., Martin N.G., Mosing M., Movsas B. et al.* Which patient will feel down, which will be happy? The need to study the genetic disposition of emotional states // Quality of Life Research. 2010. Vol. 19 (10). P. 1429–1437.
- Steger M.F., Hicks B.M., Kashdan T.B., Krueger R.F., Bouchard T.J. Jr.* Genetic and environmental influences on the positive traits of the values in action classification, and biometric covariance with normal personality // Journal of Research in Personality. 2007. Vol. 41 (3). P. 524–539.
- Stubbe J., de Moor M.H.M., Boomsma D.I., De Geus E.J.C.* The association between exercise participation and well-being: a co-twin study // Preventive Medicine. 2007. Vol. 44 (2). P. 148–152.
- Stubbe J., Posthuma D., Boomsma D.I., De Geus E.J.C.* Heritability of life satisfaction in adults: A twin-family study // Psychological Medicine. 2005. Vol. 35. P. 1581–1588.
- Tabor H.K., Risch N.J., Myers R.M.* Candidate-gene approaches for studying complex genetic traits: Practical considerations // Nature Reviews Genetics. 2002. Vol. 3 (5). P. 391–396.
- Tellegen A., Lykken D., Bouchard T., Wilcox K.J., Segal N.L., Rich S.* Personality similarity in twins reared apart and together // Journal of Personality and Social Psychology. 1988. Vol. 54 (6). P. 1031–1039.
- van der Aa N., Boomsma D.I., Rebollo-Mesa I., Hudziak J.J., Bartels M.* Moderation of genetic factors by parental divorce in adolescents' evaluations of family functioning and



subjective wellbeing // *Twin Research and Human Genetics*. 2010. Vol. 13 (2). P. 143–162.

*Wardle J., Carnell S., Haworth C.M.A., Plomin R.* Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment // *American Journal of Clinical Nutrition*. 2008. Vol. 87. P. 398–404.

*Weiss A., Bates T., Luciano M.* Happiness is a personal(ity) thing: the genetics of personality and wellbeing in a representative sample // *Psychological Science*. 2008. Vol. 19 (3). P. 205–210.

*Wood V., Wylie M.L., Sheafor B.* An analysis of a short self-report measure of life satisfaction: Correlation with rater judgments // *Journal of Gerontology*. 1969. Vol. 24 (4). P. 465–469.

# Глава 8. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СВОЙСТВ ЛИЧНОСТИ: ОТ АНАЛИЗА ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ К РЕЗУЛЬТАТАМ ПОЛНОГЕНОМНЫХ АНАЛИЗОВ АССОЦИАЦИЙ

---

*А.В. Казанцева, С.Б. Малых, Э.К. Хуснутдинова*

## Введение

Формирование свойств личности находится под влиянием факторов среды и наследственности. Существующие психобиологические системы предполагают, что свойства личности связаны с биологическими характеристиками человека, в частности с особенностями функционирования мозга. Повышенный интерес исследователей к изучению генетических основ темперамента также связан с наличием гипотезы о роли личностных черт как промежуточных фенотипов, опосредующих развитие различных психопатологий.

Настоящий обзор сфокусирован на молекулярно-генетических исследованиях свойств личности, использующих различные методические подходы: изучение генов-кандидатов и полногеномный анализ ассоциаций (GWAS). Кроме того, внимание уделено исследованиям специфических генов, принадлежащих к нейромедиаторным системам мозга, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и ГАМКергической системам, семействам нейротрофического фактора и половых гормонов и ряду других генов, как и их взаимодействиям. В связи с наличием этнических и культурных различий в вариациях свойств личности проанализированы работы по изучению свойств личности в контексте генно-средовых взаимодействий.

Начало изучения динамических характеристик поведения человека – свойств личности и темперамента – принадлежит Гиппократу (V–IV вв. до н.э.) и Галену (II в. до н.э.), которые охарактеризовали основные типы поведения человека. В настоящее время существует большое число различных теорий и концепций темперамента и личности, которые связывают личностные свойства с биологическими характеристиками человека,

в частности с особенностями функционирования центральной нервной системы. К темпераменту традиционно относят характеристики динамических особенностей психической деятельности человека, таких как темп, быстрота, ритм, интенсивность этих процессов и состояний. В психологии различают свойства темперамента и характера, при этом темперамент определяют как совокупность наследственных свойств, проявляющихся на раннем этапе онтогенеза, в то время как свойства характера представляют собой ценности и цели, формирующиеся в процессе индивидуально-развития и социокультурного обучения (Van Gestel et al., 2003).

Согласно психогенетическим исследованиям, индивидуальные различия в темпераменте на 40–60% объясняются генетическими факторами (Van Gestel et al., 2003). Механизм взаимодействия генов является комплексным, аддитивным и эпистатическим, причем экспрессия генов варьирует в процессе индивидуального развития человека и находится под влиянием факторов среды. Кроме того, показано, что свойства личности обусловлены взаимодействием множественных генов с небольшим эффектом и средовых факторов (Benjamin et al., 2002). Выявлено, что одни свойства личности находятся под большим влиянием генетических факторов, в то время как другие – под большим влиянием средовых факторов (Reif & Lesch, 2003).

## **8.1. Модели личности**

В настоящее время в психогенетических исследованиях личности наиболее часто используют две модели: 1) психобиологическая модель личности С.Р. Клонингера (Cloninger et al., 1993) и 2) 5-факторная модель личности (Costa and McCrae, 1992). Основу первой модели составляют биологические механизмы, контролируемые определенным уровнем белков-нейромедиаторов, вовлеченных в контроль над различными процессами в мозге. Вторая представляет собой психометрическую модель, основанную на результатах факторного анализа, с использованием данных самоотчетов, экспертных оценок и поведенческих данных.

### ***Психобиологическая модель личности***

По результатам лонгитюдных близнецовых и других семейных исследований, а также на основании нейрофармакологических и нейрофизиологических данных была сформулирована психобиологическая модель личности (Cloninger et al., 1993). Модифицированная модель личности (Temperament and Character Inventory, TCI) выделяет четыре шкалы тем-

перамента: 1) «поиск новизны» – готовность к активизации исследовательского поведения в ответ на новизну стимулов; 2) «избегание ущерба» – стремление к уменьшению или полному прекращению ведущей деятельности; 3) «зависимость от вознаграждения» – сохранение и дальнейшее поддержание избранного стиля поведения; 4) «настойчивость» – степень усилий для достижения поставленной цели. Модель ТСИ также включает в себя три шкалы характера, которые формируются в результате влияния различных социокультурных факторов и изменяются в течение жизни: 1) «самонаправленность» – самоопределение и сила воли, наличие способности к самоконтролю; 2) «сотрудничество» – социальная терпимость, эмпатия, желание быть полезным другим и способность выражать сострадание; 3) «самотрансцендентность» – чувство неотъемлемости от всеобщего мироздания (Cloninger et al., 1993).

С.Р. Клонинджер постулировал иерархический принцип формирования темперамента в филогенезе. Темперамент начал формироваться с появлением системы угнетения или полного прекращения поведения («избегания вреда»), наблюдаемой у всех видов животных. Позднее у более совершенных видов добавился активный компонент «поиск новизны». Затем, начиная с рептилий, возникла система поддержки подкрепляемого поведения («зависимость от вознаграждения»).

Вариации черт темперамента опосредованы различиями в функционировании нейромедиаторных систем мозга: избегание ущерба, в первую очередь, связано с серотонинергической системой, опосредующей систему торможения высшей нервной деятельности; поиск новизны ассоциирован с дофаминергической системой, основной функцией которой является передача возбуждающих импульсов; зависимость от вознаграждения в первую очередь связана с норадренергической системой, вовлеченной в когнитивные процессы (Cloninger et al., 1993).

### ***Пятифакторная модель личности***

На основании результатов факторного и кластерного анализов была предложена пятифакторная модель личности (Costa and McCrae, 1992), оценивающая пять основных черт личности: 1) «нейротизм» – склонность человека к отрицательным эмоциям, депрессии; 2) «экстраверсия» – склонность человека хорошо чувствовать себя в социуме и думать об окружающих в позитивном свете; 3) «доброжелательность» – способность уживаться с другими людьми, приятность в общении, сговорчивость; 4) «добросовестность» – скрупулезность и дисциплинированность; 5) «открытость опыту» – оригинальность, широта круга интересов, готовность к

рisku. Эти черты универсальны: их можно использовать для описания личности человека независимо от его возраста, пола, расы, этнической принадлежности, религии, социально-экономического уровня или страны проживания.

## **8.2. Половые различия в чертах личности**

Многочисленные исследования отмечают наличие половых различий в чертах личности. Так, у женщин по сравнению с мужчинами найдены повышенные показатели по чертам тревожного ряда (нейротизм, «избегание ущерба») (Costa et al., 2001; Chapman et al., 2007). В отношении коммуникативных черт существуют противоречивые данные: обнаружена как повышенная, так и пониженная экстраверсия у женщин по сравнению с мужчинами (Rouff et al., 2005; Else-Quest, 2006). У мужчин наблюдаются более высокие настойчивость, открытость идеям, самоуверенность и самооценка (Feingold, 1994; Costa et al., 2001), а женщины проявляют более высокие показатели по чертам согласие, зависимость от вознаграждения, самотрансцендентность, сотрудничество и более низкие показатели по черте самонаправленность (Chapman et al., 2007; Vaidya et al., 2004).

Половые различия в чертах темперамента можно объяснить с точки зрения социально-психологической теории (например, разные социальные роли) и биологической теории (например, гормональные различия) (Costa et al., 2001). В частности, установлен половой диморфизм в анатомии мозга: у женщин обнаружен больший объем гиппокампа (отдела мозга, где выявляются ферменты синтеза эстрогенов), а у мужчин – ядра миндалевидного комплекса (отдела мозга с наибольшим содержанием андрогенов) (Cosgrove et al., 2007). Половые гормоны могут влиять на экспрессию генов нейромедиаторных систем мозга. Большое количество работ свидетельствует о повышении серотонинергической активности у женщин (увеличение ответа пролактина на D-фенфлурамин) и повышении концентрации 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в спинномозговой жидкости (Mann et al., 2001). Снижение уровня эстрогенов у женщин коррелирует со сниженной серотонинергической активностью (Cosgrove et al., 2007). Кроме того, результатом действия эстрогенов у женщин является повышенная дофаминергическая активность, обусловленная, в частности, изменением аффинности переносчика дофамина к нейромедиатору (Becker, 1999) и связыванием D2 рецептора с G-белком (Thompson and Certain, 2005), а в итоге – накоплением дофамина в синаптической щели (Becker, 1999).

Кроме того, половой диморфизм в отношении черт тревожного ряда наблюдался в зависимости от уровня нейротрофического фактора головного мозга (BDNF): уровень белка в плазме крови прямо коррелировал с чертами тревожного ряда (нейротизмом) и обратно коррелировал с добросовестностью и экстраверсией у мужчин, но не у женщин (Terracciano et al., 2010a).

### **8.3. Популяционные и культурные различия в чертах личности**

При проведении психогенетических исследований черт личности принципиально важным является учет этнической принадлежности людей. Любой этнос/популяция имеет длительную историю становления и характеризуется различной частотой встречаемости аллелей разных генов, которая является результатом эволюционного отбора, зависящего от социально-демографических, климатических и прочих факторов. В то же время разные популяции имеют свои культурные и религиозные особенности. В каждой культуре в результате позитивной селекции могут сохраняться личностные черты, необходимые для успешной социализации именно в этой популяции, что может являться в определенной степени следствием отбора по генотипу (Khusnutdinova et al., 2008; Noskova et al., 2008).

Масштабное исследование, проведенное на выборке здоровых людей из 51 страны, констатировало, что географически, этнически и исторически родственные страны (например, Германия и Австрия, США и Канада) имеют схожие личностные профили (McCrae, Terracciano, 2005). Было установлено, что в странах Западной Европы и Америки отмечаются более высокие показатели по шкалам «экстраверсия», «поиск новизны» и «зависимость от вознаграждения» по сравнению с жителями Азии и Африки, для которых характерны более высокие показатели по шкале «избегание ущерба» (Richter et al., 2000; McCrae, Terracciano, 2005; Miettunen et al., 2006). Кроме того, существуют различия между разными европейскими странами: более высокие показатели по шкалам «нейротизм» и более низкие показатели по шкале «добросовестность» наблюдались у индивидов из Южной и Восточной Европы по сравнению с жителями северных европейских стран (McCrae, Terracciano, 2005). Полученные данные авторы объясняют возможным влиянием культур, поскольку в странах с более авторитарным, традиционным и коллективистским общественным строем наблюдаются более низкие показатели по шкалам «экстраверсия», «открытость к опыту» и «согласие». В странах с более индивидуалистическим общественным строем наблюдаются более высокие показатели по

шкалам «экстраверсия» и «открытость к опыту» (например, Северная Америка и Западная Европа) (McCrae, 2001; McCrae, Terracciano, 2005).

Несмотря на то, что существуют значительные межкультурные вариации в выраженности черт личности, величина этих различий очень мала по сравнению с индивидуальными различиями в каждой отдельно взятой популяции. Так, анализ вариаций данных по чертам личности, полученных с использованием метода респондента в 51 стране, продемонстрировал, что 95% вариаций объясняется различиями внутри культуры и только 5% – межкультурными различиями (McCrae, Terracciano, 2008). В более раннем исследовании при использовании данных по чертам личности, полученных с помощью метода самоопроса, размеры межкультурных различий были несколько больше (Poortinga, van Hemert, 2001).

#### **8.4. Роль генетических факторов в индивидуальных различиях в чертах личности**

##### *Подходы к исследованию генетических факторов*

Одним из методов поиска генетических факторов, вовлеченных в формирование индивидуальных особенностей, является выбор генов-кандидатов на основании их функциональной значимости. Этот подход предполагает исследование ассоциации признака с аллелями гена, вовлеченного в метаболические пути, связанные с признаком. Существующие психобиологические модели предполагают, что формирование свойств личности и темперамента опосредовано функционированием нейромедиаторных систем мозга, что, в свою очередь, определяет изучение генов-кандидатов, вовлеченных в нейромедиаторные метаболические пути.

Другим современным подходом к изучению молекулярно-генетических основ черт личности является полногеномный анализ ассоциаций (Genome-Wide Association Study, GWAS). При полногеномном анализе ассоциаций проводится генотипирование сотен тысяч однонуклеотидных полиморфных локусов (SNP), покрывающих весь геном. В настоящее время существует возможность одновременной оценки более миллиона SNPs. Данный метод позволяет установить связь между аллельной вариацией в некотором геномном регионе и исследуемым признаком (Аульченко, 2010; De et al., 2014). Однонуклеотидные полиморфные локусы, расположенные в достаточной близости друг от друга, часто находятся в неравновесии по сцеплению (т.е. наследуются совместно). Поскольку в генотипирование вовлекаются не все, а только один или несколько локусов из одной группы сцепления, то выявленная ассоциация какого-либо

SNP с изучаемой чертой может свидетельствовать либо о вовлеченности данного конкретного локуса в изучаемый признак, либо о вовлеченности какого-либо другого локуса, находящегося в одной группе сцепления с этим SNP.

К настоящему времени с использованием этих двух подходов – анализа генов-кандидатов и полногеномного анализа ассоциаций – накоплены данные о роли целого ряда генетических факторов, участвующих в формировании черт личности и темперамента.

### *Гены серотонинергической системы*

Центральная серотонинергическая система мозга участвует в торможении высшей нервной деятельности и в регуляции настроения, агрессии, моторной активности (Hamon, Blier, 2013). Один из наиболее изучаемых генов-кандидатов для черт личности – ген переносчика серотонина (*5-HTT*; *SLC6A4*) – кодирует белок, осуществляющий обратный захват нейромедиатора из синаптической щели. Транскрипционная активность гена *5-HTT* находится под влиянием инсерционно-делеционного полиморфизма в регуляторном регионе гена (*5-HTTLPR*), связанного с присутствием (аллель L) или отсутствием (аллель S) фрагмента длиной 44 пары оснований. На клеточных линиях лимфоцитов было показано, что экзогенный уровень мРНК был увеличен в 3 раза при наличии в конструкции инсерционного аллеля (аллель L) (Nakamura et al., 2000). Первое молекулярно-генетическое исследование ассоциации этого гена с чертами личности выявило, что 3–4% вариации по шкале «нейротизм» обусловлено вовлеченностью локуса *5-HTTLPR* (Lesch et al., 1996). Однако многочисленные попытки подтвердить полученную ассоциацию локуса *5-HTTLPR* с чертами тревожного ряда привели к противоречивым результатам: отмечено как наличие такой ассоциации (Munafò et al., 2003; Vormfelde et al., 2006), так и ее отсутствие (Lang et al., 2004; Joo et al., 2007). Одним из методов, позволяющих определить, насколько различия эффекта гена в разных исследованиях определяются различием в выборках или методах оценки черт темперамента, является метаанализ, поскольку он объединяет результаты независимых исследований. Недавние метаанализы, основанные на 60 исследованиях (Munafò et al., 2009a; Schinka et al., 2004; Sen et al., 2004), и результаты трех масштабных исследований на выборке около 4 000 участников каждая (Munafò et al., 2009b; Terracciano et al., 2009; Willis-Owen et al., 2005) не подтвердили ассоциации полиморфного локуса *5-HTTLPR* с чертами тревожного ряда. В то же время нами были получены результаты, свидетельствующие о существенной роли другого поли-



морфного локуса в гене *5-HTT*, представляющего собой варьирующее число tandemных повторов в интроне 2 (*STin2*) в вариации показателей черт тревожного ряда («нейротизм», «избегание ущерба») у здоровых индивидов. В частности, нами было найдено, что женщины-носители аллеля *10* полиморфного локуса *STin2* и гаплотипа *S-10* (*5-HTTLPR-STin2*) характеризовались пониженными значениями черт тревожного ряда по сравнению с носителями генотипа *12* и гаплотипа *S-12* соответственно (Kazantseva et al., 2008).

Семейство 14 рецепторов серотонина, обнаруженных в мозге человека, относится к группе G-связанных белков, за исключением семейства рецепторов третьего типа (5HT3), относящихся к белкам ионного канала. Рецептор 2A серотонина (HTR2A) вовлечен во многие функции как периферических систем, так и ЦНС, включая агрегацию тромбоцитов, легкое мышечное сокращение, контроль за высвобождением гормонов и нейротрансмиттеров, контроль половой активности, регуляцию сна и движения. Существуют данные, свидетельствующие об уменьшении концентрации HTR2A рецепторов у людей с пониженным уровнем тревожности и агрессивности (van Heeringen et al., 2003). Молекулярно-генетические исследования гена *HTR2A* свидетельствуют об ассоциации полиморфных локусов  $-1438A>G$  (rs6311) и  $102T>C$  (rs6313) с чертами тревожного ряда (Nomura et al., 2006), «поиском новизны» (Serretti et al., 2007) и коммуникативными чертами (Rybakowski et al., 2006). Исследование 200 SNPs в 17 генах серотонинергической системы продемонстрировало эффект полиморфных маркеров rs2770296 и rs927544 в гене *HTR2A* на изменчивость по шкале «поиск новизны», эти данные были реплицированы на независимой выборке (Heck et al., 2009).

Триптофангидроксилаза (TPH) – фермент, лимитирующий скорость реакции биосинтеза серотонина и участвующий в превращении триптофана в 5-гидрокситриптофан с последующим декарбоксилированием в серотонин. Существуют две разные формы фермента, кодируемые генами *TPH1* и *TPH2*, имеющие большую степень гомологии кодирующих регионов и экспрессирующиеся в лобной доле коры мозга, таламусе, гиппокампе, гипоталамусе и ядре миндалевидного комплекса (Walther et al., 2003). Полиморфные локусы в 7-й интроне гена *TPH1* ( $218A>C$  и  $779A>C$ ) находятся в полном неравновесии по сцеплению друг с другом в европейских популяциях (Nielsen et al., 1997). Аллели A и C локуса  $218A>C$  обозначаются как U (от англ. «Upper» – повышенная экспрессия гена) и L (от англ. «Lower» – пониженная экспрессия гена) соответственно. Ряд молекулярно-генетических исследований свидетельствует об ассоциации полиморфного локуса  $218A>C$  с чертами тревожного ряда (Anghelescu et al.,

2005), коммуникативными чертами (Nielsen et al., 1997) и креативностью (Reuter et al., 2006).

Ген второй изоформы триптофангидроксилазы (*TPH2*) играет фундаментальную роль в реакции синтеза серотонина в ЦНС и экспрессируется специфично в мозге. Исследования продемонстрировали ассоциацию повышенной экспрессии гена *TPH2* в определенных отделах мозга с более низким уровнем тревожности у крыс (Hiroi et al., 2006). При изучении черт личности у человека была обнаружена вовлеченность ряда полиморфных локусов в гене *TPH2* в изменчивость черт тревожного ряда (Yang et al., 2010).

### ***Гены дофаминергической системы***

Известно, что дофаминергическая система мозга связана с моторными функциями, настроением, когнитивными способностями и чувствительностью к вознаграждению (Vriend et al., 2014). Большое количество работ в области психогенетики посвящено изучению вовлеченности полиморфного локуса в экзоне 3-го гена рецептора D4 дофамина в изменчивость показателя «поиск новизны» (Benjamin et al., 2002). Этот маркер представляет собой высокополиморфный регион (VNTR), состоящий из 2–11 повторов участка размером 48 п.о., кодирующий третью цитоплазматическую петлю рецептора (важный регион для связывания с G-белками) с 32–176 аминокислотами в зависимости от числа повторов в гене (Asghari et al., 1995). При исследовании структуры гена с различным числом повторов было отмечено, что аллель с четырьмя повторами (4R) является предковым по отношению к аллелям с двумя (2R) и шестью (6R) повторами, в то время как аллель с семью повторами (7R) возник в результате редкой мутации 30 000–50 000 лет назад и распространился в популяции в результате позитивной селекции в верхнем палеолите – периоде обширной экспансии людей из Африки (Ding et al., 2002; Wang et al., 2004). Возможно, такие черты личности, как «поиск новизны» и «настойчивость», были повышены у переселенцев (Wang et al., 2004). Установлено, что аллель 7R наиболее редко встречается в азиатских популяциях, однако его роль в этих популяциях выполняет аллель 2R (Wang et al., 2004). В ряде молекулярно-генетических работ была обнаружена ассоциация аллеля 7R с повышенными «поиском новизны» и «экстраверсией» (Ebstein et al., 1997; Becker et al., 2005), хотя другие исследования не выявили данной ассоциации (Nederhof et al., 2011).

Рецептор D2 дофамина (DRD2) участвует в сигнальных путях посредством ингибирования синтеза цАМФ при связывании с G1-белками

(Kaiser et al., 2002). Наиболее изученным локусом в гене *DRD2* в отношении личностных черт является *Taq1A* (rs1800497 или 32806C>T) в 3'-нетранслируемом регионе (UTR) гена. Однако недавно было продемонстрировано, что этот локус приводит к возникновению аминокислотной замены (Glu713Lys) в 11-м анкириновом повторе гена *ANKK1* (ankyrin repeat and kinase domain containing 1 gene), что, возможно, влияет на специфичность связывания с субстратом или процессы сигнальной трансдукции (Neville et al., 2004). У носителей аллеля *A1* отмечен дефицит дофамина (Ritchie, Noble, 2003), а также повышенный риск аддиктивных расстройств (Noble, 2003). Можно предположить, что у них могут также наблюдаться повышенные «зависимость от вознаграждения» и «поиск новизны». Действительно, ряд исследований показал, что у носителей аллеля *A1* отмечаются повышенные «поиск новизны» (Lin et al., 2007), «зависимость от вознаграждения» (Lee et al., 2003) и чувствительность к награде (Lee et al., 2007). Другие исследования, наоборот, выявили повышение «поиска новизны» у людей с аллелем *A2* (Noble et al., 1998). Существуют данные, свидетельствующие о половых различиях в ассоциации полиморфного локуса *Taq1A* гена *ANKK1/DRD2* с «поиском новизны» и «зависимостью от вознаграждения». В частности, ранее нашей группой была установлена ассоциация генотипа *A2/A2* локуса *Taq1A* с повышенными показателями по шкале «поиск новизны» и пониженными показателями по шкале «зависимость от вознаграждения» только среди мужчин (Kazantseva et al., 2011).

Переносчик дофамина играет ключевую роль в процессе регуляции дофаминергической трансмиссии посредством обратного захвата дофамина из синаптической щели и доставке его в пресинаптическое окончание (Gowrishankar et al., 2014). Полиморфный локус в 3'-UTR регионе гена переносчика дофамина (*SLC6A3*) с повторяющейся последовательностью длиной 40 п.о. с числом повторов 3–11 (*VNTR*), возможно, влияет на эффективность транскрипции и стабильность полученной мРНК, а также на изменение регуляции гена под действием специфических микроРНК (Presutti et al., 2006). Было выявлено, что аллель *9R* ассоциирован с пониженными значениями по шкалам «поиск новизны» (Sabol et al., 1999; Van Gestel et al., 2002), «кооперация» у женщин (Peika-Wysiecka et al., 2012), одной из подшкал «зависимости от вознаграждения» (Samochowiec et al., 2001). Ранее в нашем исследовании также был продемонстрирован этноспецифический эффект гена *SLC6A3* в вариации показателей по шкале «настойчивость». В частности, женщины-носители гаплотипа *10R-G* (*VNTR*- rs27072) в гене *SLC6A3* характеризовались повышенными значениями по шкале «настойчивость» (Kazantseva et al., 2011), что согласуется

с данными Samochowiec с соавт. (2001), поскольку изначально «настойчивость» являлась подшкалой «зависимости от вознаграждения».

Катехол-О-метилтрансфераза (COMT) – фермент, который катализирует первую стадию деградации катехоламинов (дофамина, адреналина, норадреналина) путем переноса метильной группы с S-аденозилметионина на гидроксильную группу катехоламинов. Ген *COMT* содержит функциональный полиморфный локус *Val158Met* ( $472A>G$ , rs4680), который влияет на температурную чувствительность кодируемого им фермента. В частности, генотип *Met/Met* приводит к синтезу фермента, который обладает в 4 раза меньшей активностью, чем фермент, кодируемый генотипом *Val/Val* (Chen et al., 2004), что приводит к замедлению деградации дофамина в лобной доле коры мозга. Люди с генотипом *Val/Met* имеют промежуточный уровень активности фермента по сравнению с гомозиготами. Результаты исследований влияния функционального полиморфизма гена *COMT* на свойства личности неоднозначны. Показано наличие ассоциации аллеля *Met* и/или генотипа *Met/Met* с повышенными значениями черт тревожного ряда (Hashimoto et al., 2007) и «зависимости от вознаграждения» (Tsai et al., 2004), пониженными показателями по шкалам «поиск новизны» и «экстраверсией» (Tsai et al., 2004; Stein et al., 2005; Golimbet et al., 2007). В других исследованиях отмечается ассоциация генотипа *Val/Val* с повышенным «нейротизмом» (Peika-Wysiecka et al., 2011) и альтруизмом (Reuter et al., 2011). В определенной степени неоднозначность результатов исследований может быть обусловлена отсутствием учета генно-средовых взаимодействий (подробнее см. ниже). Кроме того, Chen с соавт. (2011) продемонстрировали, что пол может модифицировать ассоциацию гена *COMT* с чертами личности: так, ассоциация генотипа *Val/Val* с повышенной «негативной эмоциональностью» наблюдалась только у мужчин.

Тирозингидроксилаза (ТН) – фермент, лимитирующий скорость реакции биосинтеза катехоламинов (дофамина, норадреналина). Ряд исследований ассоциации функционального локуса в гене *TH* ( $-824C/T$  или rs10770141) с чертами личности свидетельствует о модифицирующей роли пола: так, аллель *T* локуса  $-824C/T$  (ассоциированного с повышенным уровнем катехоламинов) связан с пониженными показателями «поиска новизны» только у мужчин (Sadahiro et al., 2009).

### ***Гены норадренергической системы***

Дисфункции норадренергической системы мозга могут приводить к раздражительности, враждебности, тревожности, депрессии и зависимости от психоактивных веществ (Gallagher et al., 2013; Schmidt and Weins-

henker, 2014). Переносчик норадреналина (NET, или SLC6A2) играет важную роль в регуляции нейротрансмиссии катехоламинов (норадреналина, дофамина) и процессов сигнальной трансдукции (Moron et al., 2002). Снижение уровня NET и повышение вследствие этого концентрации адреналина, норадреналина и его метаболита 4-метокси-4-гидроксифенилгликоля (МНPG) отмечено у людей с повышенной тревожностью, дефицитом внимания и высокими показателями по шкалам «поиск новизны» (Gerra et al., 1999) и «зависимость от вознаграждения» (Garvey et al., 1996). Наиболее изученными в отношении личностных черт и психических расстройств являются локусы  $-182T>C$  и  $1287A>G$ , расположенные в промоторном регионе и экзоне 9 гена *NET* соответственно. Было обнаружено, что концентрация метаболита норадреналина (МНPG) в спинномозговой жидкости у здоровых людей повышена при наличии генотипа  $G/G$   $1287A>G$  (Jonsson et al., 1998). Немногочисленные ассоциативные исследования демонстрируют вовлеченность аллеля *A* в локусе  $1287A>G$  в повышение показателей по шкале «зависимость от вознаграждения» (Samochowiec et al., 2002), аллеля *T* локуса  $-182T>C$  – в повышение показателей по шкалам «поиск новизны» (Lee et al., 2008) и «зависимость от вознаграждения» (Ham et al., 2005).

Альфа-2-адренергические рецепторы (ADRA2A, ADRA2B, ADRA2C) относятся к классу G-связывающих белков и действуют как терминальные и соматодендритные ауторецепторы по отношению к адреналину и норадреналину и как пресинаптические гетерорецепторы по отношению к серотонину. Ряд исследований свидетельствует об увеличении плотности ADRA2A рецепторов и, как следствие, снижении уровня норадреналина у лиц с суицидальным поведением (De Paermentier et al., 1997). В ряде исследований найдена ассоциация локуса  $-1291C>G$  гена *ADRA2A* с показателями по шкалам «избегание ущерба» у взрослых (Comings et al., 2000b), «депрессия» и «экстраверсия» у подростков (Maestu et al., 2008).

### ***Гены системы нейротрофического фактора***

Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) – один из наиболее распространенных нейротрофинов, играющий важную роль в развитии мозга, пролиферации, дифференциации нейронов, синаптической пластичности и выживании нейронов (Rasmusson et al., 2002; Nakazato, 2003). Известно, что BDNF может опосредовать эффект хронического стресса на нейрогенез и выживание нейронов в гиппокампе, и в ряде исследований было показано снижение концентрации BDNF у людей с повышенным «нейротизмом» и депрессией (Hwang et al., 2006). Таким обра-

зом, можно предположить, что ген *BDNF* связан с вариативностью в чертах тревожного ряда. Большинство исследований гена *BDNF* сфокусировано на изучении функционального полиморфизма *Val66Met* (rs6265), причем вариант гена, кодирующий метионин (*Met*), связан с пониженной секрецией белка (Egan et al., 2003). Молекулярно-генетические исследования выявили ассоциацию данного полиморфного локуса с чертами тревожного ряда (Lang et al., 2005) и «добросовестностью» (Hiiro et al., 2011). Однако результаты недавно проведенного метаанализа (N = 15 251) не подтвердили достоверную ассоциацию *Val66Met* с вариацией в чертах тревожного ряда, хотя свидетельствовали об его ассоциации с «экстраверсией» (Terracciano et al., 2010a).

### ***Гены гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы***

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (HPA-axis) играет важную роль в патогенезе импульсивности, агрессии, суицидального поведения, аффективных расстройств при помощи активации кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ) в ответ на стресс в течение нескольких секунд (Gragnoli, 2014). Нейропептиды окситоцин (ОХТ) и аргинин-вазопрессин (AVP) участвуют в регуляции социального поведения (привязанности, агрессивности, тревожности). Функциональные исследования выявили взаимосвязь уровня окситоцина с рядом признаков: более высокий уровень нейропептида в плазме был ассоциирован с повышенным уровнем доверия, сниженным гормональным ответом на стресс и сниженной тревожностью у пациентов с депрессией (для обзора см.: Meyer-Lindenberg et al., 2011).

Ассоциативные исследования продемонстрировали, что полиморфный локус rs53576 в гене рецептора окситоцина (*OXTR*) ассоциирован с материнской чувствительностью (Bakermans-Kranenburg et al., 2008), эмпатией (Rodrigues et al., 2009), «зависимостью от вознаграждения» (Tost et al., 2010). Также показана связь данного гена с рядом других поведенческих особенностей (Prichard et al., 2007; Kawamura et al., 2010).

Исследования также обнаруживают связь аргинин-вазопрессина (AVP) и его рецепторов с вариативностью в свойствах личности. Функциональные подходы демонстрируют более высокую концентрацию AVP в плазме крови у лиц с депрессией и суицидальным поведением (Merali et al., 2006). Выполненные работы свидетельствуют о вовлеченности гена рецептора 1А аргинин-вазопрессина (*AVPR1A*) в вариацию социального поведения у шимпанзе (Hopkins et al., 2012). Также была выявлена вовлеченность определенных вариантов гена *AVPR1A* в развитие черт лично-

сти, в том числе «поиска новизны» и «избегания ущерба» (Ukkola et al., 2009, Meyer-Lindenberg et al., 2011). Полученные нами данные также указывают на взаимосвязь гена *AVPR1A* с межиндивидуальными вариациями по шкалам, характеризующим социальное поведение и целеустремленность. В частности, была найдена ассоциация гаплотипов *C-S* и *C-L* (*rs11174811-RSI*) гена *AVPR1A* с повышенными и пониженными значениями по шкале «экстраверсия» соответственно. Дальнейший анализ генно-средовых взаимодействий позволил выявить эффект взаимодействия между *rs11174811* и сезоном рождения на шкалу «настойчивость» (Казанцева и др., 2014).

Известно, что рецептор 1В аргинин-вазопрессина (*AVPR1B*) опосредует стимулирующие эффекты AVP на высвобождение адренокортикотропного гормона (АКТГ) (Cagliani et al., 2009). Функциональные исследования, проведенные на животных, свидетельствуют о важной роли *AVPR1B* в регуляции социального поведения (Wersinger et al., 2002; Carter et al., 2008). Ассоциативные исследования выявили вовлеченность гена *AVPR1B* в развитие тревожных и панических расстройств, депрессии – психических расстройств, характеризующихся повышенным «избеганием ущерба» (Cagliani et al., 2009). Нами была установлена ассоциация гаплотипа *G-A* (*rs28632197–rs33911258*) гена *AVPR1B* с пониженными значениями по шкале «самотрансцендентность», которая играет важную роль в становлении личности, реализации высшей потребности в самоактуализации человека и предрасположенности к развитию психопатологий в сочетании с другими социально обусловленными шкалами (Казанцева и др., 2014).

### **Гены половых гормонов**

Изучение полиморфных вариантов генов половых гормонов также представляет особый интерес при исследовании признаков, характеризующихся половыми различиями, в том числе и черт личности. Например, самооценка способностей и достижений служит компонентом образовательного процесса, и многие исследования показывают более высокую самооценку у мальчиков (Boudreault-Bouchard et al., 2013). Выявлено, что ассоциация уровня свободного тестостерона с самооценкой у мальчиков наблюдается при наличии длинного аллеля, содержащего большое число САG-повторов в гене рецептора андрогена *AR* (Vermeersch et al., 2010). Этот же ген был ассоциирован с вариацией по шкале «поиск сенсаций» (Aluja et al., 2011). Известна роль другого полового гормона – эстрогена – в контроле над эмоциями и аффективным поведением. В частности, сниже-

ние уровня эстрогена у женщин приводило к раздражительности, эмоциональной неустойчивости, депрессивным мыслям (Freeman et al., 2006). Полученные в одном из наших исследований результаты также указывают на вовлеченность гена рецептора эстрогена (*ESR1*) в вариации черт личности, причем в этноспецифичной манере. Так, нами была обнаружена ассоциация гаплотипов *A-C* и *A-T* в гене (*rs9340799–rs2077647*) с повышенными и пониженными показателями по шкале «самотрансцендентность» соответственно в этнической группе башкир (Кутлумбетова и др., 2014). К настоящему времени получены данные о роли гена рецептора эстрогена *ESR1* и гена цитохрома P450 19-ароматазы (фермента, лимитирующего скорость реакции конверсии андрогенов в эстрогены) *CYP19* в вариации по шкале «избегание ущерба» (Gade-Andavolu et al., 2009; Matsumoto et al., 2009).

### ***Гены ГАМКергической системы***

γ-Аминомасляная кислота (ГАМК) выполняет в организме функцию тормозного медиатора центральной нервной системы. При высвобождении ГАМК в синаптическую щель происходит активация ионных каналов ГАМК и ГАМК-рецепторов, приводящая к торможению нервного импульса. Действие ГАМК в ЦНС осуществляется путем ее взаимодействия со специфическими ГАМКергическими рецепторами. Ряд исследований выявил ассоциацию полиморфного локуса *1521T/C* в гене альфа 6 субъединицы рецептора ГАМК (*GABRA6*) с показателями по шкале «избегание ущерба» (Arias et al., 2012) и гаплотипов в гене альфа 2 субъединицы рецептора ГАМК (*GABRA2*) с показателями по шкале «импульсивность» (Villafuerte et al., 2012).

### ***Другие гены***

Молекулярно-генетические исследования установили наличие ассоциаций ряда других генов-кандидатов с индивидуальными особенностями личности и темперамента. Например, были констатированы ассоциации гена глутаматергической системы (*GRIK3*) с «избеганием ущерба» и «исследовательской возбужденностью» (Minelli et al., 2009); генов сигнальных путей (*DARPP-32*) – с «избеганием ущерба» и «поиском новизны» (Li et al., 2011); гена холинергической системы (*CHRNA4*) – с эмоциональной неустойчивостью и тревожностью (Markett et al., 2011); гена белков теплового шока (*FKBP5*) – с «избеганием ущерба» и «кооперацией» (Shibuya et al., 2010); гена синтазы оксида азота (*NOS1*) – с «зависимостью



от вознаграждения» (Giegling et al., 2011); гена глутатионпероксидазы (*GPX-1*) – с «открытостью к опыту» (Matsuzawa et al., 2005); гена каннабиноидного рецептора 1 (*CNRI*) – с «нейротизмом» и «согласием» (Juhász et al., 2009); гена ГТФ-циклогидролазы 1 (*GCHI*) – с «поиском новизны» (Sadahiro et al., 2011); гена клеточного фактора выживания в случае средового и психосоциального стресса (*CHI3L1*) – с «самотрансцендентностью» (Yamamori et al., 2012).

В последнее время при помощи метода полногеномного анализа ассоциаций был выявлен ряд новых генов, связанных с чертами личности. Например, были показаны ассоциации генов *MAMDC1* (или *MDGA2*), *PDE4D*, *SNAP25*, *LCE3C*, *POLR3A*, *LMANIL*, *ULK3* и *SCAMP2* с показателями по шкале «нейротизм»; гена *MDGA2* – с «избеганием ущерба»; генов *CDH13*, *CDH23* и *KIAA0802* – с «экстраверсией»; генов *CNTNAP2*, *RASA1* – с «открытостью к опыту»; гена *CLOCK* – с «доброжелательностью»; генов *DYRK1A* и *KATNAL2* – с «добросовестностью»; гена *FHIT* (rs1079196) – с тревожностью; гена *NOS1* – с общим психологическим дистрессом; гена *ABLIMI* – с «поиском новизны», «избеганием ущерба» и «зависимостью от вознаграждения» (Van den Oord et al., 2008; Shifman et al., 2008; Terracciano et al., 2010b; Luciano et al., 2012; De Moor et al., 2012; Wang et al., 2012). Однако не все эти ассоциации были реплицированы на независимых выборках (Terracciano et al., 2011). Исходя из полученных результатов GWAS, можно сделать ряд выводов. Во-первых, черты личности находятся под влиянием множества генов, каждый из которых вносит небольшой эффект (1–2%). Таким образом, для обнаружения ассоциаций этих локусов с признаками необходимо использование больших выборок. Во-вторых, разные гены связаны с конкретными чертами личности (Terracciano et al., 2010b). В-третьих, на настоящий момент лишь небольшой процент вариативности в чертах личности объясняется найденными ассоциациями (проблема «потерянной наследуемости» подробно описана в гл. 1).

### **8.5. Роль генно-средовых взаимодействий в индивидуальных различиях в чертах личности**

Известно, что многофакторные признаки, такие как свойства личности, находятся под влиянием взаимодействий факторов среды и наследственности (Reif and Lesch, 2003). Как уже указывалось ранее, в близнецовых исследованиях выявлено, что средовые факторы объясняют около 50% изменчивости индивидуальных черт личности и темперамента (Van Gestel et al., 2003). Черты личности и темперамента формируются под влиянием таких средовых факторов, как порядок и сезон рождения (Chotai

et al., 2001), стиль родительского воспитания (Reti et al., 2002), психическое здоровье родителей (Ravaja et al., 2001), место жительства и социально-экономический статус (Jokela, 2007b), наличие стрессовых ситуаций и других факторов.

Несогласованность результатов молекулярно-генетических исследований может объясняться отсутствием учета влияния факторов среды, способных модифицировать эффект гена на изучаемый признак. В целом ряде работ с чертами тревожного ряда («избегание ущерба», «нейротизм») были обнаружены эффекты генно-средового взаимодействия ( $G \times C$ ). Например, эффект гена серотонинергической системы *HTR2A* на «избегание ущерба» у женщин модифицируется материнской «сверхзаботой» (Nakamura et al., 2010). В ряде исследований была продемонстрирована роль генно-средового взаимодействия между геном *HTR2A* и социально-экономическим статусом (СЭС) семьи и места проживания (городская/сельская местность). Снижение «избегания ущерба» (и депрессивных симптомов) у людей, выросших в семье с высоким СЭС, было выявлено лишь при наличии аллеля *T* полиморфного локуса *102T>C* (Jokela et al., 2007b), в то время как низкий уровень депрессивных симптомов наблюдался у проживающих в городских условиях при наличии у них аллеля *T* (Jokela et al., 2007a).

В ряде исследований также обнаружено, что носители низкоактивного аллеля в гене *MAOA* имели повышенный риск антисоциального поведения только в случае воспитания в неблагоприятной семье (Caspi et al., 2003; Fergusson et al., 2012). В одном из исследований был установлен эффект взаимодействия гена *CRHR1* с наличием неблагоприятной обстановки в детстве на вариации по шкале «нейротизм» (DeYoung et al., 2011). Другие исследования выявили эффект взаимодействия гена *OXTR* и наличия психопатологии в анамнезе у матери на повышенный уровень депрессии и тревожность (Thompson et al., 2011). Эффекты генно-средовых взаимодействий с неблагоприятными условиями ранней среды также обнаружены у животных (Benjamin et al., 2002).

Большинство  $G \times C$  исследований основывается на выборе генов-кандидатов и средовых факторов на основании их функциональной значимости. В настоящее время предложены новые подходы к изучению  $G \times C$  – так называемые полногеномные анализы  $G \times C$  (Thomas, 2010; Winham & Biernacka, 2013). Основной особенностью данных подходов является включение фактора(ов) среды в полногеномный анализ ассоциаций, что позволяет не только выявить эффекты взаимодействий, но и эффекты генов на конкретный признак, которые могут маскироваться такими взаимодействиями.

## 8.6. Роль межгенных взаимодействий (эпистаз) в индивидуальных различиях в особенностях личности

Помимо аддитивных эффектов генов (Comings et al., 2000a), существуют эпистатические взаимодействия, при которых эффект одного гена подавляется или усиливается другими генами (межгенные взаимодействия). Межгенные взаимодействия играют важную роль в детерминации биологических признаков (Benjamin et al., 2002).

Ряд исследований продемонстрировал взаимодействие генов серотонинергической системы (*5-HTT*) с генами системы нейротрофического фактора мозга (*BDNF*) в их влиянии на изменчивость черт тревожного ряда (Arias et al., 2012). На большой выборке здоровых лиц был выявлен эффект межгенного взаимодействия на «нейротизм». В частности, у носителей генотипа *L/L* гена *5-HTT* при наличии аллеля *Val* в гене *BDNF* отмечается пониженный «нейротизм», а при наличии аллеля *Met* в гене *BDNF* – повышенный «нейротизм» (Terraciano et al., 2010a). В другом исследовании понижающий эффект аллеля *Met* в гене *BDNF* на «доброосведность» усиливался при наличии генотипа *S/S* гена *5-HTT* (Hiiro et al., 2011). Взаимодействие гена *5-HTT* (генотип *S/S*) с геном *BDNF* (генотип *Val/Val*) повышало уровень черт тревожного ряда («депрессии» и «психастении») у здоровых родителей пациентов с аффективными расстройствами (Golimbet et al., 2009).

Другие работы указывают на взаимодействие генов серотонинергической (например, *5-HTT*) и норадренергической систем (например, *NET*) (Hall et al., 2002; Suzuki et al., 2008). Было найдено, что женщины – носительницы генотипа *S/S* гена *5-HTT* имели повышенные показатели по шкале «избегание ущерба» и пониженные показатели по шкале «поиск новизны» только при наличии у них низкоактивного генотипа *T/T* локуса *-3081A/T* гена *NET* (Suzuki et al., 2008).

В ряде работ установлены взаимодействия генов серотонинергической и дофаминергической систем. Так, повышенные показатели по шкале «настойчивость» наблюдались у носителей гомозиготных генотипов *Val/Val* гена *COMT* только при наличии аллеля *S* в гене *5-HTT*. Повышенные показатели по шкале «поиск новизны» отмечены у носителей генотипа *Val/Val* гена *COMT* при наличии аллеля *L* в гене *5-HTT* и аллеля *7R* в гене *DRD4* (Benjamin et al., 2000).

Значительное количество работ также свидетельствует о взаимодействии между генами вазопрессина и окситоцина и другими генами гормональных и нейромедиаторных систем. Одно из исследований выявило, что взаимодействие генов *5-HTT* и *OXTR* влияет на родительское поведение:

носители низкоактивных аллелей гена *5-HTT* и гена *OXTR* проявляли меньшую чувствительность к своим детям (Bakermans-Kranenburg et al., 2008). Взаимодействие полиморфных маркеров генов *5-HTT* и *OXTR* было также связано с негативной эмоциональностью (Montag et al., 2010).

В ряде работ были обнаружены межгенные взаимодействия генов одного метаболического пути. В частности, ген *REST* (кодирующий транскрипционный фактор RE1 и участвующий в снижении экспрессии гена *BDNF*) опосредует ассоциацию аллеля *Val* гена *BDNF* с когнитивными функциями (Miyajima et al., 2008). Констатирована ассоциация аллеля *C* полиморфного локуса  $-521C>T$  гена *DRD4* с более высоким уровнем «экстраверсии» и «гипомании» только при наличии генотипа *Met/Met* гена *COMT* (Golimbet et al., 2007).

Результаты исследований межгенных взаимодействий генов сложно интерпретируемы. Необходимо проведение функциональных исследований для понимания молекулярных механизмов межгенных взаимодействий, выявленных на статистическом уровне.

## **8.7. Психогенетические исследования черт темперамента у детей в раннем возрасте**

Индивидуальные различия в темпераменте, например, в эмоциональной, двигательной и когнитивной активности, проявляются с первых дней жизни. В близнецовых исследованиях наблюдают, что влияние наследственных факторов на темперамент встречается уже в младенчестве и возрастает в детском возрасте. Однако нужно учитывать, что при оценке свойств темперамента родители близнецов могут завышать сходство у монозиготных близнецов и занижать сходство у дизиготных близнецов, а это может приводить к искажению оценок наследуемости. Так, в лонгитюдном исследовании при оценке родителями черт темперамента у детей в возрасте до трех лет были получены отрицательные корреляции у дизиготных близнецов. Однако при оценке черт темперамента у тех же дизиготных близнецов независимыми наблюдателями была установлена положительная корреляция (Saudino, 2005).

Количество молекулярно-генетических исследований темперамента у детей невелико, что обусловлено сложностью определения данных черт в раннем возрасте. Молекулярно-генетические исследования темперамента у детей часто проводятся после выявления ассоциаций генов-кандидатов с чертами личности у взрослых. Например, обнаружение ассоциаций генов нейромедиаторных систем с чертами тревожного ряда у взрослых (Lesch et al., 1996; Benjamin et al., 1996) привело к исследовани-

ям ассоциаций данных генов с темпераментом у детей. Был продемонстрирован эффект гена *5-HTT* на «реакцию на стресс» у новорожденных (Ivorra et al., 2011) и на негативную эмоциональность и «дистресс от ограничений» у детей в возрасте 2 месяцев (Auerbach et al., 1999). Ассоциативные исследования гена *DRD4* показали связь аллеля *7R VNTR*-локуса с пониженными адаптационными способностями ребенка в возрасте одного месяца, а при наличии аллеля *7R* гена *DRD4* совместно с аллелем *L* гена *5-HTT* наблюдался более высокий уровень тревожности (De Luca et al., 2001). Меньшая пугливость в ответ на неожиданность или новизну, повышение уровня активности, легкая адаптация к новым изменениям наблюдались у младенцев – носителей аллеля *7R* гена *DRD4* (Auerbach et al., 1999; Lakatos et al., 2003). Была также выявлена ассоциация другого VNTR-локуса гена *DRD4* (в промоторном регионе) с проблемами привязанности у младенцев (Lakatos et al., 2000). Связь гена *COMT* с реакцией на посторонний раздражитель наблюдалась у младенцев в возрасте 9 месяцев: носители генотипа *Met/Met* реже отвлекались на посторонний раздражитель по сравнению с носителями генотипа *Val/Val* (Holmboe et al., 2010).

Возможно, черты темперамента младенцев (например, степень моторной активности и скорость реагирования на новые стимулы) связаны с проявлением свойств темперамента в раннем школьном возрасте (например, скромность или смелость) и обуславливаются действием одних и тех же генов. Например, дети – носители аллеля *7R* в гене *DRD4* – могут проявлять излишнюю смелость и агрессию в раннем детском возрасте, что является фактором риска возникновения поведенческих проблем в возрасте 7–9 лет (Benjamin et al., 2002).

## **Заключение**

К настоящему времени проведено огромное количество исследований, стремящихся выявить гены и их варианты, обуславливающие межиндивидуальные различия личностных черт. Несмотря на методологические проблемы, поиск молекулярно-генетических основ черт темперамента и личности привел к идентификации ряда генов и пониманию процессов их взаимодействий друг с другом и с факторами среды. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят лучше понять процессы формирования индивидуальных различий в чертах темперамента и личности на протяжении жизни.

## **Литература**

Аульченко Ю.С. Разработка и применение методов полногеномного анализа генетических ассоциаций сложных признаков : автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Новосибирск, 2010. 35 с.

- Казанцева А., Кутлумбетова Ю., Малых С., Лобаскова М., Хуснутдинова Э.* Вовлеченность полиморфных маркеров генов аргинин-вазопрессиновых рецепторов (AVPR1A, AVPR1B) в вариации черт личности // *Генетика*. 2014. Т. 50, № 3. С. 341–352.
- Кутлумбетова Ю., Казанцева А., Канзафарова Р., Малых С., Лобаскова М., Хуснутдинова Э.* Вовлеченность полиморфных маркеров гена рецептора эстрогена альфа (ESR1) в вариации черт личности // *Вестник Башкирского государственного университета*. 2014. Т. 19, № 1. С. 49–53.
- Aluja A., Garcna L.F., Blanch A., Fibla J.* Association of androgen receptor gene, CAG and GGN repeat length polymorphism and impulsive-disinhibited personality traits in inmates: the role of short-long haplotype // *Psychiatr. Genet*. 2011. Vol. 21 (5). P. 229–239.
- Amin N., Schuur M., Gusareva E.S. et al.* A genome-wide linkage study of individuals with high scores on NEO personality traits // *Molecular Psychiatry*. 2012. Vol. 17. P. 1031–1041.
- Anghelescu I., Klawe C., Fehr C. et al.* The TPH intron 7 A218C polymorphism and TCI dimension scores in alcohol-dependent patients: hints to nonspecific psychopathology // *Addict. Behav*. 2005. Vol. 30 (6). P. 1135–1143.
- Arias B., Aguilera M., Moya J. et al.* The role of genetic variability in the SLC6A4, BDNF and GABRA6 genes in anxiety-related traits // *Acta Psychiatr Scand*. 2012. Vol. 125 (3). P. 194–202.
- Asghari V., Sanyal S., Buchwaldt S. et al.* Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants // *J. Neurochem*. 1995. Vol. 65 (3). P. 1157–1165.
- Auerbach J., Geller V., Lezer S. et al.* Dopamine D4 receptor (D4DR) and serotonin transporter promoter (5-HTTLPR) polymorphisms in the determination of temperament in 2-month-old infants // *Mol. Psychiatry*. 1999. Vol. 4. P. 369–373.
- Bachner-Melman R., Dina C., Zohar H. et al.* AVPR1a and SLC6A4 gene polymorphisms are associated with creative dance performance // *PLoS Genet*. 2005. Vol. 1 (3). e42.
- Bakermans-Kranenburg M.J., van Ijzendoorn M.H.* Oxytocin receptor (OXTR) and serotonin transporter (5-HTT) genes associated with observed parenting // *Soc. Cogn. Affect. Neurosci*. 2008. Vol. 3 (2). P. 128–134.
- Becker J.B.* Gender differences in dopaminergic function in striatum and nucleus accumbens // *Pharmacol Biochem Behav*. 1999. Vol. 64 (4). P. 803–812.
- Becker K., Laucht M., El-Faddagh M. et al.* The dopamine D4 receptor gene exon III polymorphism is associated with novelty seeking in 15-year-old males from a high-risk community sample // *J. Neural. Transm*. 2005. Vol. 112 (6). P. 847–858.
- Benjamin J., Ebstein R., Belmaker H.* Molecular genetics and human personality. Washington : American Psychiatric Publishing Inc., 2002. 356 p.
- Benjamin J., Osher Y., Kotler M. et al.* Association between tridimensional personality questionnaire (TPQ) traits and three functional polymorphisms: dopamine receptor D4 (DRD4), serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) and catechol O-methyltransferase (COMT) // *Mol. Psychiatry*. 2000. Vol. 5 (1). P. 96–100.
- Benjamini Y., Hochberg Y.* Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing // *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*. 1995. Vol. 57 (1). P. 289–300.

- Bosker F.J., Hartman C.A., Nolte I.M. et al.* Poor replication of candidate genes for major depressive disorder using genome-wide association data // *Mol. Psychiatry*. 2011. Vol. 16 (5). P. 516–532.
- Boudreault-Bouchard A.M., Dion J., Hains J. et al.* Impact of parental emotional support and coercive control on adolescents' self-esteem and psychological distress: results of a four-year longitudinal study // *J. Adolesc.* 2013. Vol. 36 (4). P. 695–704.
- Cagliani R., Fumagalli M., Pozzoli U. et al.* A complex selection signature at the human AVPR1B gene // *BMC Evol. Biol.* 2009. Vol. 1. P. 123.
- Carter C.S., Grippo A.J., Pournajafi-Nazarloo H. et al.* Oxytocin, vasopressin and sociality // *Prog. Brain Res.* 2008. Vol. 170. P. 331–336.
- Caspi A., McClay J., Moffitt T.E. et al.* Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children // *Science*. 2002. Vol. 297. P. 851–854.
- Chapman B.P., Duberstein P.R., Sörensen S. et al.* Gender Differences in Five Factor Model Personality Traits in an Elderly Cohort: Extension of Robust and Surprising Findings to an Older Generation // *Pers. Individ. Dif.* 2007. Vol. 43 (6). P. 1594–1603.
- Chen C., Chen C., Moyzis R. et al.* Sex modulates the associations between the COMT gene and personality traits // *Neuropsychopharmacology*. 2011. Vol. 36 (8). P. 1593–1598.
- Chen J., Lipska B.K., Halim N. et al.* Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. Vol. 75 (5). P. 807–821.
- Chotai J., Forsgren T., Nilsson L.G. et al.* Season of birth variations in the temperament and character inventory of personality in a general population // *Neuropsychobiology*. 2001. Vol. 44 (1). P. 19–26.
- Cloninger C.R., Svrakic D.M., Przybeck T.R.* A psychobiological model of temperament and character // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1993. Vol. 50. P. 975–990.
- Cloninger C.R., Van Eerdewegh P., Goate A. et al.* Anxiety proneness linked to epistatic loci in genome scan of human personality traits // *Am. J. Med. Genet.* 1998. Vol. 81 (4). P. 313–317.
- Comings D.E., Gade-Andavolu R., Gonzalez N. et al.* A multivariate analysis of 59 candidate genes in personality traits: the temperament and character inventory // *Clin. Genet.* 2000a. Vol. 58. P. 375–385.
- Comings D.E., Johnson J.P., Gonzalez N.S. et al.* Association between the adrenergic alpha 2A receptor gene (ADRA2A) and measures of irritability, hostility, impulsivity and memory in normal subjects // *Psychiatr. Genet.* 2000b. Vol. 10 (1). P. 39–42.
- Congdon E. et al.* Interaction between 5-HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphisms on HPA axis reactivity in preschoolers // *Biol. Psychol.* 2010. Vol. 83 (2). P. 93–100.
- Cosgrove K.P., Mazure C.M., Staley J.K.* Evolving knowledge of sex differences in brain structure, function, and chemistry // *Biol. Psychiatry*. 2007. Vol. 62 (8). P. 847–855.
- Costa P.T. Jr., Terracciano A., McCrae R.R.* Gender differences in personality traits across cultures: robust and surprising findings // *J. Pers. Soc. Psychol.* 2001. Vol. 81 (2). P. 322–331.
- Costa P.T. Jr., McCrae R.R.* Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI) manual. Odessa, FL : Psychological Assessment Resources, 1992.
- De Luca A., Rizzardi M., Buccino A. et al.* Association of dopamine D4 receptor (DRD4) exon III repeat polymorphism with temperament in 3-year-old infants // *Neurogenetics*. 2003. Vol. 4 (4). P. 207–212.

- De Luca A., Rizzardi M., Torrente I. et al.* Dopamine D4 receptor (DRD4) polymorphism and adaptability trait during infancy: a longitudinal study in 1- to 5-month-old neonates // *Neurogenets.* 2001. Vol. 3. P. 79–82.
- de Moor M.H., Costa P.T., Terracciano A. et al.* Meta-analysis of genome-wide association studies for personality // *Mol. Psychiatry.* 2012. Vol. 17 (3). P. 337–349.
- De Paermentier F., Mauger J.M., Lowther S. et al.* Brain alpha-adrenoceptors in depressed suicides // *Brain Res.* 1997. Vol. 757 (1). P. 60–68.
- De R., Bush W.S., Moore J.H.* Bioinformatics Challenges in Genome-Wide Association Studies (GWAS) // *Methods Mol Biol.* 2014. Vol. 1168. P. 63–81.
- DeYoung C.G., Cicchetti D., Rogosch F.A.* Moderation of the association between childhood maltreatment and neuroticism by the corticotropin-releasing hormone receptor 1 gene // *J. Child Psychol. Psychiatry.* 2011. Vol. 52 (8). P. 898–906.
- Dina C., Nemanov L., Gritsenko I. et al.* Fine mapping of a region on chromosome 8p gives evidence for a QTL contributing to individual differences in an anxiety-related personality trait: TPQ harm avoidance // *Am. Genet.* 2005. Vol. 132B (1). P. 104–108.
- Ding Y.C., Chi H.C., Grady D.L. et al.* Evidence of positive selection acting at the human dopamine receptor D4 gene locus // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2002. Vol. 99 (1). P. 309–314.
- Duncan L.E., Keller M.C.* A critical review of the first 10 years of candidate gene-by-environment interaction research in psychiatry // *Am. J. Psychiatry.* 2011. Vol. 168 (10). P. 1041–1049.
- Ebstein R.P.* Saga of an adventure gene: novelty seeking, substance abuse and the dopamine D4 receptor exon III repeat polymorphism // *Mol. Psychiatry.* 1997. Vol. 2. P. 381–384.
- Egan M.F., Kojima M., Callicott J.H. et al.* The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function // *Cell.* 2003. Vol. 112 (2). P. 257–269.
- Else-Quest N.M., Hyde J.S., Goldsmith H.H. et al.* Gender differences in temperament: a meta-analysis // *Psychol. Bull.* 2006. Vol. 132 (1). P. 33–72.
- Feingold A.* Gender differences in personality: a meta-analysis // *Psychol. Bull.* 1994. Vol. 116 (3). P. 429–456.
- Fergusson D.M., Boden J.M., Horwood L.J. et al.* Moderating role of the MAOA genotype in antisocial behaviour // *Br. J. Psychiatry.* 2012. Vol. 200 (2). P. 116–123.
- Fernández-Teruel A., Escorihuela R.M., Gray J.A. et al.* A quantitative trait locus influencing anxiety in the laboratory rat // *Genome Res.* 2002. Vol. 12 (4). P. 618–626.
- Freeman E.W., Sammel M.D., Lin H. et al.* Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006. Vol. 63. P. 375–382.
- Fullerton J., Cubin M., Tiwari H. et al.* Linkage analysis of extremely discordant and concordant sibling pairs identifies quantitative-trait loci that influence variation in the human personality trait neuroticism // *Am. J. Hum. Genet.* 2003. Vol. 72 (4). P. 879–890.
- Gade-Andavolu R., Macmurray J., Comings D.E. et al.* Association between the estrogen receptor TA polymorphism and Harm avoidance // *Neurosci. Lett.* 2009. Vol. 467 (2). P. 155–158.
- Gallagher J.J., Zhang X., Hall F.S. et al.* Altered reward circuitry in the norepinephrine transporter knockout mouse // *PLoS One.* 2013. Vol. 8 (3). e57597.



- Garvey M.J., Noyes R. Jr., Cook B. et al. Preliminary confirmation of the proposed link between reward-dependence traits and norepinephrine // *Psychiatry Res.* 1996. Vol. 65 (1). P. 61–64.
- Gerra G., Avanzini P., Zaimovic A. et al. Neurotransmitters, neuroendocrine correlates of sensation-seeking temperament in normal humans // *Neuropsychobiology.* 1999. Vol. 39 (4). P. 207–213.
- Giegling I., Calati R., Porcelli S. et al. NCAM1, TACR1 and NOS genes and temperament: a study on suicide attempters and controls // *Neuropsychobiology.* 2011. Vol. 64 (1). P. 32–37.
- Gillespie N.A., Zhu G., Evans D.M. et al. A genome-wide scan for Eysenckian personality dimensions in adolescent twin sibships: psychoticism, extraversion, neuroticism, and lie // *J. Pers.* 2008. Vol. 76 (6). P. 1415–1446.
- Golimbet V., Alfimova M., Korovaitseva G. et al. Emotional distress in parents of psychotic patients is modified by serotonin transporter gene (5-HTTLPR)-brain-derived neurotrophic factor gene interactions // *Span. Psychol.* 2009. Vol. 12 (2). P. 696–706.
- Golimbet V.E., Alfimova M.V., Gritsenko I.K. et al. Relationship between dopamine system genes and extraversion and novelty seeking // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2007. Vol. 37 (6). P. 601–606.
- Gowrishankar R., Hahn M.K., Blakely R.D. Good riddance to dopamine: Roles for the dopamine transporter in synaptic function and dopamine-associated brain disorders // *Neurochem. Int.* 2014. Vol. 73. P. 42–48.
- Gragoli C. Hypothesis of the neuroendocrine cortisol pathway gene role in the comorbidity of depression, type 2 diabetes, and metabolic syndrome // *Appl. Clin. Genet.* 2014. Vol. 7. P. 43–53.
- Hall F.S., Li X.F., Randall-Thompson J. et al. Cocaine-conditioned locomotion in dopamine transporter, norepinephrine transporter and 5-HT transporter knockout mice // *Neuroscience.* 2009. Vol. 162 (4). P. 870–880.
- Ham B.J., Choi M.J., Lee H.J. et al. Reward dependence is related to norepinephrine transporter T-182C gene polymorphism in a Korean population // *Psychiatr. Genet.* 2005. Vol. 15 (2). P. 145–147.
- Hamon M., Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2013. Vol. 45. P. 54–63.
- Hashimoto R., Noguchi H., Hori H. et al. A possible association between the Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyl transferase gene and the personality trait of harm avoidance in Japanese healthy subjects // *Neurosci. Lett.* 2007. Vol. 428 (1). P. 17–20.
- Heck A., Lieb R., Ellgas A. et al. Investigation of 17 candidate genes for personality traits confirms effects of the HTR2A gene on novelty seeking // *Genes Brain Behav.* 2009. Vol. 8 (4). P. 464–472.
- Hiio K., Merenakk L., Nordquist N. et al. Effects of serotonin transporter promoter and BDNF Val66Met genotype on personality traits in a population representative sample of adolescents // *Psychiatr. Genet.* 2011. Vol. 21 (5). P. 261–264.
- Hines M., Golombok S., Rust J. et al. Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Testosterone during pregnancy and gender role behavior of preschool children: a longitudinal, population study // *Child Dev.* 2002. Vol. 73 (6). P. 1678–1687.

- Hiroi R., McDevitt R.A., Neumaier J.F.* Estrogen selectively increases tryptophan hydroxylase-2 mRNA expression in distinct subregions of rat midbrain raphe nucleus: association between gene expression and anxiety behavior in the open field // *Biol. Psychiatry*. 2006. Vol. 60 (3). P. 288–295.
- Holmboe K., Nemoda Z., Fearon R.M. et al.* Polymorphisms in dopamine system genes are associated with individual differences in attention in infancy // *Dev. Psychol.* 2010. Vol. 46 (2). P. 404–416.
- Hopkins W.D., Donaldson Z.R., Young L.J.* A polymorphic indel containing the RS3 microsatellite in the 5' flanking region of the vasopressin V1a receptor gene is associated with chimpanzee (*Pan troglodytes*) personality // *Genes Brain Behav.* 2012. Vol. 11 (5). P. 552–558.
- Hwang J.P., Tsai S.J., Hong C.J. et al.* The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic-factor gene is associated with geriatric depression // *Neurobiol. Aging*. 2006. Vol. 27 (12). P. 1834–1837.
- Ivorra J.L., D'Souza U.M., Jover M. et al.* Association between neonatal temperament, SLC6A4, DRD4 and a functional polymorphism located in TFAP2B // *Genes Brain Behav.* 2011. Vol. 10 (5). P. 570–578.
- Jokela M., Keltikangas-Järvinen L., Kivimäki M. et al.* Serotonin receptor 2A gene and the influence of childhood maternal nurturance on adulthood depressive symptoms // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2007b. Vol. 64 (3). P. 356–360.
- Jokela M., Lehtimäki T., Keltikangas-Järvinen L.* The influence of urban/rural residency on depressive symptoms is moderated by the serotonin receptor 2A gene // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2007a. Vol. 144B (7). P. 918–922.
- Joo Y.H., Oh H.B., Kim B. et al.* No association between 5-HTTLPR and harm avoidance in Korean college students // *J. Korean Med. Sci.* 2007. Vol. 22 (1). P. 138–141.
- Jorm A.F., Prior M., Sanson A. et al.* Association of a functional polymorphism of the serotonin transporter gene with anxiety-related temperament and behavior problems in children: a longitudinal study from infancy to the mid-teens // *Mol. Psychiatry*. 2000. Vol. 5 (5). P. 542–547.
- Juhász G., Chase D., Pegg E. et al.* CNR1 gene is associated with high neuroticism and low agreeableness and interacts with recent negative life events to predict current depressive symptoms // *Neuropsychopharmacology*. 2009. Vol. 34 (8). P. 2019–2027.
- Jönsson E.G., Nöthen M.M., Gustavsson J.P. et al.* Polymorphisms in the dopamine, serotonin, and norepinephrine transporter genes and their relationships to monoamine metabolite concentrations in CSF of healthy volunteers // *Psychiatry Res.* 1998. Vol. 79 (1). P. 1–9.
- Kaiser R., Tremblay P.B., Klufmüller F. et al.* Relationship between adverse effects of anti-psychotic treatment and dopamine D(2) receptor polymorphisms in patients with schizophrenia // *Mol. Psychiatry*. 2002. Vol. 7 (7). P. 695–705.
- Kawamura Y., Liu X., Akiyama T. et al.* The association between oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphisms and affective temperaments, as measured by TEMPS-A // *J. Affect. Disord.* 2010. Vol. 127 (1-3). P. 31–37
- Kazantseva A., Gaysina D., Malykh S., Khusnutdinova E.* The role of dopamine transporter (SLC6A3) and dopamine D2 receptor/ankyrin repeat and kinase domain containing 1 (DRD2/ANKK1) gene polymorphisms in personality traits // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2011. Vol. 35 (4). P. 1033–1040.

- Kazantseva A.V., Gaysina D.A., Faskhutdinova G.G. et al.* Polymorphisms of the serotonin transporter gene (5-HTTLPR, A/G SNP in 5-HTTLPR, and STin2 VNTR) and their relation to personality traits in healthy individuals from Russia // *Psychiatr. Genet.* 2008. Vol. 18 (4). P. 167–176.
- Khusnutdinova E.K., Bermisheva M.A., Kutuev I.A., Yunusbayev B.B., Villems R.* Genetic landscape of the Central Asia and Volga-Ural region // *Biosphere origin and evolution* / eds. by N. Dobretsov, N. Kolchanov, A. Rozanov, G. Zavarzin. New York : Springer Science & Business Media, 2008. P. 373–381.
- Konno A., Inoue-Murayama M., Hasegawa T.* Androgen receptor gene polymorphisms are associated with aggression in Japanese Akita Inu // *Biol. Lett.* 2011. Vol. 7 (5). P. 658–660.
- Kubinyi E., Vas J., Hejjas K. et al.* Polymorphism in the tyrosine hydroxylase (TH) gene is associated with activity-impulsivity in German Shepherd Dogs // *PLoS One.* 2012. Vol. 7 (1). e30271.
- Kuo P.H., Neale M.C., Riley B.P. et al.* A genome-wide linkage analysis for the personality trait neuroticism in the Irish affected sib-pair study of alcohol dependence // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2007. Vol. 144B (4). P. 463–468.
- Lakatos K., Nemoda Z., Birkas E.* Association of D4 dopamine receptor gene and serotonin transporter promoter polymorphisms with infants' response to novelty // *Mol. Psychiatry.* 2003. Vol. 8. P. 90–97.
- Lakatos K., Toth I., Nemoda Z. et al.* Dopamine D4 receptor (DRD4) gene polymorphism is associated with attachment disorganization in infants // *Mol. Psychiatry.* 2000. Vol. 5 (6). P. 633–637.
- Lang U.E., Bajbouj M., Wernicke C. et al.* No association of a functional polymorphism in the serotonin transporter gene promoter and anxiety-related personality traits // *Neuropsychobiology.* 2004. Vol. 49 (4). P. 182–184.
- Lang U.E., Hellweg R., Kalus P. et al.* Association of a functional BDNF polymorphism and anxiety-related personality traits // *Psychopharmacology (Berl).* 2005. Vol. 180 (1). P. 95–99.
- Lee B.C., Yang J.W., Lee S.H. et al.* An interaction between the norepinephrine transporter and monoamine oxidase A polymorphisms, and novelty-seeking personality traits in Korean females // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2008. Vol. 32 (1). P. 238–242.
- Lee H.J., Lee H.S., Kim Y.K. et al.* D2 and D4 dopamine receptor gene polymorphisms and personality traits in a young Korean population // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2003. Vol. 121B (1). P. 44–49.
- Lee S.H., Ham B.J., Cho Y.H. et al.* Association study of dopamine receptor D2 TaqI A polymorphism and reward-related personality traits in healthy Korean young females // *Neuropsychobiology.* 2007. Vol. 56 (2-3). P. 146–151.
- Lesch K.P., Bengel D., Heils A. et al.* Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region // *Science.* 1996. Vol. 274 (5292). P. 1527–1531.
- Li J., Ma H., Zhou H. et al.* Association between DARPP-32 gene polymorphism and personality traits in healthy Chinese-Han subjects // *J. Mol. Neurosci.* 2011. Vol. 44 (1). P. 48–52.

- Lin S.C., Wu P.L., Ko H.C. et al.* Specific personality traits and dopamine, serotonin genes in anxiety-depressive alcoholism among Han Chinese in Taiwan // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2007. Vol. 31 (7). P. 1526–1534.
- Luciano M., Huffman J.E., Arias-Vásquez A. et al.* Genome-wide association uncovers shared genetic effects among personality traits and mood states // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2012. Vol. 159B (6). P. 684–695.
- Mann J.J., Brent D.A., Arango V.* The neurobiology and genetics of suicide and attempted suicide: a focus on the serotonergic system // *Neuropsychopharmacology*. 2001. Vol. 24 (5). P. 467–477.
- Markett S., Montag C., Reuter M.* The nicotinic acetylcholine receptor gene CHRNA4 is associated with negative emotionality // *Emotion*. 2011. Vol. 11 (2). P. 450–455.
- Matsumoto Y., Suzuki A., Shibuya N. et al.* Effect of the cytochrome P450 19 (aromatase) gene polymorphism on personality traits in healthy subjects // *Behav Brain Res*. 2009. Vol. 205 (1). P. 234–237.
- Matsuzawa D., Hashimoto K., Shimizu E., Fujisaki M., Iyo M.* Functional polymorphism of the glutathione peroxidase 1 gene is associated with personality traits in healthy subjects // *Neuropsychobiology*. 2005. Vol. 52 (2). P. 68–70.
- McCrae R.R., Terracciano A.* The Five-Factor Model and its correlates in individuals and cultures // *Multilevel analysis of individuals and cultures / ed. by F.J.R. and de Vijver, D.A van Hemert, Y.H. Poortinga. Mahwah, NJ : Erlbaum, 2008. P. 249–283.*
- McCrae R.R.* Trait psychology and culture: exploring intercultural comparisons // *J. Pers.* 2001. Vol. 69 (6). P. 819–846.
- McCrae R.R., Terracciano A.* Personality profiles of cultures: aggregate personality traits // *J. Pers Soc Psychol.* 2005. Vol. 89 (3). P. 407–425.
- Merali Z., Kent P., Du L. et al.* Corticotropin-releasing hormone, arginine vasopressin, gastrin-releasing peptide, and neuromedin B alterations in stress-relevant brain regions of suicides and control subjects // *Biol. Psychiatry*. 2006. Vol. 59 (7). P. 594–602.
- Meyer-Lindenberg A., Domes G., Kirsch P., Heinrichs M.* Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine // *Nat. Rev. Neurosci.* 2011. Vol. 12 (9). P. 524–538.
- Miettunen J., Kantolarvi L., Veijola J. et al.* International comparison of Cloninger's temperament dimensions // *Pers. Individ. Differ.* 2006. Vol. 41. P. 1515–1526.
- Minelli A., Scassellati C., Bonvicini C. et al.* An association of GRIK3 Ser310Ala functional polymorphism with personality traits // *Neuropsychobiology*. 2009. Vol. 59 (1). P. 28–33.
- Miyajima F., Quinn J.P., Horan M. et al.* Additive effect of BDNF and REST polymorphisms is associated with improved general cognitive ability // *Genes Brain Behav.* 2008. Vol. 7 (7). P. 714–719.
- Montag C., Fiebach C.J., Kirsch P., Reuter M.* Interaction of 5-HTTLPR and a variation on the oxytocin receptor gene influences negative emotionality // *Biol. Psychiatry*. 2011. Vol. 69 (6). P. 601–603.
- Moryn J.A., Brockington A., Wise R.A. et al.* Dopamine uptake through the norepinephrine transporter in brain regions with low levels of the dopamine transporter: Evidence from knock-out mouse lines // *J. Neurosci.* 2002. Vol. 22(2). P. 389–395.
- Munafó M.R., Clark T.G., Moore L.R. et al.* Genetic polymorphisms and personality in healthy adults: a systematic review and meta-analysis // *Mol. Psychiatry*. 2003. Vol. 8 (5). P. 471–484.

- Munafó M.R., Durrant C., Lewis G., Flint J.* Gene X environment interactions at the serotonin transporter locus // *Biol. Psychiatry.* 2009b. Vol. 65 (3). P. 211–219.
- Munafó M.R., Freimer N.B., Ng W. et al.* 5-HTTLPR genotype and anxiety-related personality traits: a meta-analysis and new data // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2009a. Vol. 150B (2). P. 271–281.
- Mäestu J., Allik J., Merenäkk L. et al.* Associations between an alpha 2A adrenergic receptor gene polymorphism and adolescent personality // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2008. Vol. 147B (4). P. 418–423.
- Nakamura M., Ueno S., Sano A., Tanabe H.* The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants // *Mol. Psychiatry.* 2000. Vol. 5. P. 32–38.
- Nakamura Y., Ito Y., Aleksic B. et al.* Influence of HTR2A polymorphisms and parental rearing on personality traits in healthy Japanese subjects // *J. Hum. Genet.* 2010. Vol. 55 (12). P. 838–841.
- Nakazato M., Hashimoto K., Shimizu E. et al.* Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in female patients with eating disorders // *Biol. Psychiatry.* 2003. Vol. 54 (4). P. 485–490.
- Nash M.W., Huezo-Diaz P., Williamson R.J. et al.* Genome-wide linkage analysis of a composite index of neuroticism and mood-related scales in extreme selected sibships // *Hum. Mol. Genet.* 2004. Vol. 13 (19). P. 2173–2182.
- Nederhof E., Creemers H.E., Huizink A.C. et al.* L-DRD4 genotype not associated with sensation seeking, gambling performance and startle reactivity in adolescents: the TRAILS study // *Neuropsychologia.* 2011. Vol. 49 (5). P. 1359–1362.
- Neville M.J., Johnstone E.C., Walton R.T.* Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1 // *Hum. Mutat.* 2004. Vol. 23 (6). P. 540–545.
- Nielsen D.A., Jenkins G.L., Stefanisko K.M. et al.* Sequence, splice site and population frequency distribution analyses of the polymorphic human tryptophan hydroxylase intron 7 // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1997. Vol. 45 (1). P. 145–148.
- Noble E.P.* D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2003. Vol. 116B (1). P. 103–125.
- Noble E.P., Ozkaragoz T.Z., Ritchie T.L. et al.* D2 and D4 dopamine receptor polymorphisms and personality // *Am. J. Med. Genet.* 1998. Vol. 81 (3). P. 257–267.
- Nomura M., Nomura Y.* Psychological, neuroimaging, and biochemical studies on functional association between impulsive behavior and the 5-HT2A receptor gene polymorphism in humans // *Ann. NY Acad. Sci.* 2006. Vol. 1086. P. 134–143.
- Noskova T., Pivac N., Nedic G. et al.* Ethnic differences in the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) in several European populations // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2008. Vol. 32 (7). P. 1735–1739.
- Peika-Wysiecka J., Ziętek J., Grzywacz A. et al.* Association of genetic polymorphisms with personality profile in individuals without psychiatric disorders // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2012. Vol. 39 (1). P. 40–46.
- Poortinga Y.H., van Hemert D.A.* Personality and culture: Demarcating between the common and the unique // *Journal of Personality.* 2001. Vol. 69. P. 1033–1060.

- Presutti C., Rosati J., Vincenti S. et al.* Non coding RNA and brain // *BMC Neurosci.* 2006. Vol. 7, suppl. 1. S5.
- Prichard Z.M., Mackinnon A.J., Jorm A.F., Easteal S.* AVPR1A and OXTR polymorphisms are associated with sexual and reproductive behavioral phenotypes in humans // *Mutation in brief no. 981.* Online. *Hum. Mutat.* 2007. Vol. 28 (11). P. 1150.
- Rasmusson A.M., Shi L., Duman R.* Downregulation of BDNF mRNA in the hippocampal dentate gyrus after re-exposure to cues previously associated with footshock // *Neuropsychopharmacology.* 2002. Vol. 27 (2). P. 133–142.
- Ravaja N., Keltikangas-Järvinen K.* Cloninger's temperament and character dimensions in young adulthood and their relation to characteristics of parental alcohol use and smoking // *J. Stud. Alcohol.* 2001. Vol. 62 (1). P. 98–104.
- Reif A., Lesch K.P.* Toward a molecular architecture of personality // *Behav. Brain Res.* 2003. Vol. 139 (1-2). P. 1–20.
- Reti I.M., Samuels J.F., Eaton W.W. et al.* Influences of parenting on normal personality traits // *Psychiatry Res.* 2002. Vol. 111 (1). P. 55–64.
- Reuter M., Frenzel C., Walter N.T. et al.* Investigating the genetic basis of altruism: the role of the COMT Val158Met polymorphism // *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2011. Vol. 6 (5). P. 662–668.
- Reuter M., Roth S., Holve K. et al.* Identification of first candidate genes for creativity: a pilot study // *Brain Res.* 2006. Vol. 1069 (1). P. 190–197.
- Richter J., Eisemann M., Richter G.* Temperament, character and perceived parental rearing in healthy adults: Two related concepts? // *Psychopathology.* 2000. Vol. 33 (1). P. 36–42.
- Ritchie T., Noble E.P.* Association of seven polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene with brain receptor-binding characteristics // *Neurochem. Res.* 2003. Vol. 28 (1). P. 73–82.
- Rodrigues S.M., Saslow L.R., Garcia N. et al.* Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. Vol. 106 (50). P. 21437–21441.
- Rouff J.H., Sussman R.W., Strube M.J.* Personality traits in captive lion-tailed macaques (*Macaca silenus*) // *Am. J. Primatol.* 2005. Vol. 67 (2). P. 177–198.
- Rybakowski F., Słopiен A., Dmitrzak-Węglarz M. et al.* The 5-HT2A -1438 A/G and 5-HTTLPR polymorphisms and personality dimensions in adolescent anorexia nervosa: Association study // *Neuropsychobiology.* 2006. Vol. 53 (1). P. 33–39.
- Sabol S.Z., Nelson M.L., Fisher C. et al.* A genetic association for cigarette smoking behavior // *Health Psychol.* 1999. Vol. 18 (1). P. 7–13.
- Sadahiro R., Suzuki A., Matsumoto Y. et al.* Functional polymorphism of the GTP cyclohydrolase 1 gene affects the personality trait of novelty seeking in healthy subjects // *Neurosci. Lett.* 2011. Vol. 503 (3). P. 220–223.
- Sadahiro R., Suzuki A., Shibuya N. et al.* Association study between a functional polymorphism of tyrosine hydroxylase gene promoter and personality traits in healthy subjects // *Behav. Brain Res.* 2010. Vol. 208 (1). P. 209–212.
- Samochowiec J., Kucharska-Mazur J., Rybakowski F. et al.* Norepinephrine transporter polymorphism and personality trait of reward dependence in male alcoholics // *Pharmacopsychiatry.* 2002. Vol. 35 (5). P. 195–196.
- Samochowiec J., Rybakowski F., Czernski P. et al.* Polymorphisms in the dopamine, serotonin, and norepinephrine transporter genes and their relationship to temperamental di-

- mensions measured by the Temperament and Character Inventory in healthy volunteers // *Neuropsychobiology*. 2001. Vol. 43 (4). P. 248–253.
- Saudino K.J.* Behavioral genetics and child temperament // *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2005. Vol. 26 (3). P. 214–223.
- Schinka J.A., Busch R.M., Robichaux-Keene N.* A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety // *Mol. Psychiatry*. 2004. Vol. 9 (2). P. 197–202.
- Schmidt K.T., Weinshenker D.* Adrenaline rush: the role of adrenergic receptors in stimulant-induced behaviors // *Mol. Pharmacol.* 2014. Vol. 85 (4). P. 640–650.
- Sen S., Burmeister M., Ghosh D.* Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2004. Vol. 127B (1). P. 85–89.
- Serretti A., Calati R., Giegling I. et al.* 5-HT2A SNPs and the Temperament and Character Inventory // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007. Vol. 31 (6). P. 1275–1281.
- Shibuya N., Suzuki A., Sadahiro R. et al.* Association study between a functional polymorphism of FK506-binding protein 51 (FKBP5) gene and personality traits in healthy subjects // *Neurosci. Lett.* 2010. Vol. 485 (3). P. 194–197.
- Shifman S., Bhomra A., Smiley S. et al.* A whole genome association study of neuroticism using DNA pooling // *Molecular Psychiatry*. 2008. Vol. 13 (3). P. 302–312.
- Stein M.B., Fallin M.D., Schork N.J. et al.* COMT polymorphisms and anxiety-related personality traits // *Neuropsychopharmacology*. 2005. Vol. 30 (11). P. 2092–2102.
- Strobel A., Lesch K.P., Jatzke S. et al.* Further evidence for a modulation of Novelty Seeking by DRD4 exon III, 5-HTTLPR, and COMT val/met variants // *Mol. Psychiatry*. 2003. Vol. 8 (4). P. 371–372.
- Suzuki A., Matsumoto Y., Oshino S. et al.* Combination of the serotonin transporter and norepinephrine transporter gene promoter polymorphisms might influence harm avoidance and novelty seeking in healthy females // *Neurosci. Lett.* 2008. Vol. 439 (1). P. 52–55.
- Terracciano A., Balaci L., Thayer J. et al.* Variants of the serotonin transporter gene and NEO-PI-R Neuroticism: No association in the BLSA and SardiNIA samples // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2009. Vol. 150B (8). P. 1070–1077.
- Terracciano A., Esko T., Sutin A.R. et al.* Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common variants in CTNNA2 associated with excitement-seeking // *Translational Psychiatry*. 2011. Vol. 1. e49.
- Terracciano A., Martin B., Ansari D. et al.* Plasma BDNF concentration, Val66Met genetic variant and depression-related personality traits // *Genes Brain Behav.* 2010a. Vol. 9 (5). P. 512–518.
- Terracciano A., Sanna S., Uda M. et al.* Genome-wide association scan for five major dimensions of personality // *Mol. Psychiatry*. 2010b. Vol. 15 (6). P. 647–656.
- Thomas D.* Methods for investigating gene-environment interactions in candidate pathway and genome-wide association studies // *Annual Review of Public Health*. 2010. Vol. 31. P. 21–36.
- Thompson R.J., Parker K.J., Hallmayer J.F. et al.* Oxytocin receptor gene polymorphism (rs2254298) interacts with familial risk for psychopathology to predict symptoms of depression and anxiety in adolescent girls // *Psychoneuroendocrinology*. 2011. Vol. 36 (1). P. 144–147.

- Thompson T.L., Certain M.E.* Estrogen mediated inhibition of dopamine transport in the striatum: regulation by G alpha i/o // *Eur. J. Pharmacol.* 2005. Vol. 511 (2-3). P. 121–126.
- Tost H., Kolachana B., Hakimi S. et al.* A common allele in the oxytocin receptor gene (OXTR) impacts prosocial temperament and human hypothalamic-limbic structure and function // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. Vol. 107 (31). P. 13936–13941.
- Tsai S.J., Hong C.J., Yu Y.W. et al.* Association study of catechol-O-methyltransferase gene and dopamine D4 receptor gene polymorphisms and personality traits in healthy young chinese females // *Neuropsychobiology.* 2004. Vol. 50 (2). P. 153–156.
- Turri M.G., Talbot C.J., Radcliffe R.A. et al.* High-resolution mapping of quantitative trait loci for emotionality in selected strains of mice // *Mamm. Genome.* 1999. Vol. 10 (11). P. 1098–1101.
- Ukkola L.T., Onkamo P., Raijas P. et al.* Musical aptitude is associated with AVPR1A-haplotypes // *PLoS One.* 2009. Vol. 4 (5). e5534.
- Vaidya J.G., Grippio A.J., Johnson A.K. et al.* A comparative developmental study of impulsivity in rats and humans: the role of reward sensitivity // *Ann. NY Acad. Sci.* 2004. Vol. 1021. P. 395–398.
- van den Oord E.J.C.G., Kuo P.H., Hartmann A.M. et al.* Genomewide association analysis followed by a replication study implicates a novel candidate gene for neuroticism // *Archives of General Psychiatry.* 2008. Vol. 65 (9). P. 1062–1071.
- Van Gestel S., Broeckhoven C.V.* Genetics of personality: are we making progress? // *Molecular Psychiatry.* 2003. Vol. 8. P. 840–852.
- Van Heeringen C., Audenaert K., Van Laere K. et al.* Prefrontal 5-HT2a receptor binding index, hopelessness and personality characteristics in attempted suicide // *J. Affect. Disord.* 2003. Vol. 74 (2). P. 149–158.
- Van Oers K., Mueller J.C.* Evolutionary genomics of animal personality // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2010. Vol. 365 (1560). P. 3991–4000.
- Vermeersch H., T'Sjoen G., Kaufman J.M. et al.* Testosterone, androgen receptor gene CAG repeat length, mood and behaviour in adolescent males // *Eur. Endocrinol.* 2010. Vol. 163 (2). P. 319–328.
- Villafuerte S., Heitzeg M.M., Foley S. et al.* Impulsiveness and insula activation during reward anticipation are associated with genetic variants in GABRA2 in a family sample enriched for alcoholism // *Mol. Psychiatry.* 2012. Vol. 17 (5). P. 511–519.
- Vormfelde S.V., Hoell I., Tzvetkov M. et al.* Anxiety- and novelty seeking-related personality traits and serotonin transporter gene polymorphisms // *J. Psychiatr. Res.* 2006. Vol. 40 (6). P. 568–576.
- Vriend C., Pattij T., van der Werf Y.D. et al.* Depression and impulse control disorders in Parkinson's disease: two sides of the same coin? // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014. Vol. 38. P. 60–71.
- Walther D.J., Bader M.* A unique central tryptophan hydroxylase isoform // *Biochem. Pharmacol.* 2003. Vol. 66 (9). P. 1673–1680.
- Wang E., Ding Y.C., Flodman P. et al.* The genetic architecture of selection at the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene locus // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. Vol. 74 (5). P. 931–944.
- Wang K.S., Liu X., Aragam N. et al.* Polymorphisms in ABLIM1 are associated with personality traits and alcohol dependence // *J. Mol. Neurosci.* 2012. Vol. 46 (2). P. 265–271.



- Wersinger S.R., Ginns E.I., O'Carroll A.M. et al.* Vasopressin V1b receptor knockout reduces aggressive behavior in male mice // *Mol. Psychiatry*. 2002. Vol. 7 (9). P. 975–984.
- Willis-Owen S.A., Turri M.G., Munafó M.R. et al.* The serotonin transporter length polymorphism, neuroticism, and depression: a comprehensive assessment of association // *Biol. Psychiatry*. 2005. Vol. 58 (6). P. 451–456.
- Winham S.J., Biernacka J.M.* Gene-environment interactions in genome-wide association studies: current approaches and new directions // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2013. Vol. 54 (10). P. 1120–1134.
- Wray N.R., Middeldorp C.M., Birley A.J. et al.* Genome-wide linkage analysis of multiple measures of neuroticism of 2 large cohorts from Australia and the Netherlands // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2008. Vol. 65 (6). P. 649–658.
- Yamamori H., Hashimoto R., Ohi K. et al.* A promoter variant in the chitinase 3-like 1 gene is associated with serum YKL-40 level and personality trait // *Neurosci. Lett*. 2012. Vol. 513 (2). P. 204–208.
- Yang J., Lee M.S., Lee S.H. et al.* Association between tryptophan hydroxylase 2 polymorphism and anger-related personality traits among young Korean women // *Neuropsychobiology*. 2010. Vol. 62 (3). P. 158–163.
- Zhang G., Goldblatt J., LeSouëf P.* The era of genome-wide association studies: Opportunities and challenges for asthma genetics // *J. Hum. Genet.* 2009. Vol. 54 (11). P. 624–628.
- Zohar A.H., Dina C., Rosolio N. et al.* Tridimensional personality questionnaire trait of harm avoidance (anxiety proneness) is linked to a locus on chromosome 8p21 // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2003. Vol. 117B (1). P. 66–69.

## **Глава 9. РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ, ПРЕНАТАЛЬНЫХ И ПОСТНАТАЛЬНЫХ СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ В ДЕТСКОМ РАЗВИТИИ**

---

*Г. Харольд, С.Б. Малых, Ю.В. Ковас*

Изучение детского развития требует специальным образом организованных масштабных лонгитюдных исследований. При этом анализ индивидуальных траекторий развития ребенка, а также изучение причинно-следственных отношений между психологическими, нейрофизиологическими и физическими признаками в процессе развития должны осуществляться только в контексте влияния разноуровневых факторов формирования жизненного пути человека – генетических особенностей и своеобразия пренатальных и постнатальных средовых условий. Такой сложный исследовательский дизайн, учитывающий все многообразие генетических и средовых факторов, нейробиологических процессов, когнитивных особенностей и тому подобного в различные периоды жизни человека, возможно реализовать в рамках лонгитюдных проектов.

В настоящее время в мире существует целый ряд лонгитюдных проектов, специализирующихся на определенной проблеме – психическом здоровье, образовательных достижениях, поведенческих расстройствах и т.п. В Великобритании, Новой Зеландии, Финляндии, США и других странах существует целый ряд когорт, участники которых изучаются с самого рождения или с раннего возраста. Новые лонгитюдные исследования начались в Европейском сообществе детских когорт (EUCCONET), а также в Австралии («Растем в Австралии») и Новой Зеландии («Растем в Новой Зеландии») (Chandola et al., 1958; Fergusson et al., 2001; Mensah et al., 2008; Richards et al., 2009; Morton et al., 2012; Henderson et al., 2012 и др.).

Особенно важными для понимания развития ребенка являются генетически информативные лонгитюдные исследования. Многие исследовательские результаты, описанные в этой книге, получены в рам-

ках таких проектов, в частности в Близнецовом исследовании раннего развития (Twins Early Development Study – TEDS) и Квебекском близнецовом исследовании новорожденных (Quebec Newborn Twin Study; QNTS). Подобные исследования показывают, что передача когнитивных, социальных и эмоциональных особенностей из поколения в поколение может быть объяснена как генетическими факторами, так и особенностями среды, в которой растет и развивается ребенок (Plomin, 2013). Однако даже такие исследования не могут полностью разделить влияние генетических, пренатальных и постнатальных факторов в процессе развития ребенка. Например, одной из проблем при оценке связей между неблагоприятными условиями в пренатальном периоде и негативными последствиями поведения является то, что любая наблюдаемая связь может быть объяснена сходством генотипов матери и ребенка. Поскольку в исследованиях на людях невозможно случайным образом помещать потомство в различные пренатальные условия, сложно оценить, являются ли внутриутробные условия причиной тех или иных последствий в развитии ребенка.

Такая же проблема стоит и перед исследованиями, направленными на выявление связей между переменными семейной среды (например, способы воспитания или качество отношений между родителями) и детской психопатологией. Эти исследования, как правило, проводятся на биологически родственных друг другу родителях и детях (Combs-Ronto et al., 2009; Psychogiou et al., 2007; Sellers et al., 2014). Этот факт представляет проблему для разделения генетических и средовых влияний, поскольку дети, которые воспитываются родителями, своими биологическими родственниками, разделяют общую среду и гены со своими родителями. Таким образом, невозможно до конца понять, относится ли влияние родителей на детей к генетическим эффектам, семейным средовым эффектам или к их комбинации (Plomin et al., 1977; Scarr, McCartney, 1983): и общие гены, и семейная среда могут влиять на поведение и родителя, и ребенка. Этот феномен определяется как генно-средовая корреляция (rGE) (см.: Plomin et al., 1977).

Понятие rGE обычно относится к трем разным процессам. Реактивная rGE подразумевает, что генетически обусловленные характеристики ребенка могут вызывать определенную реакцию у других, например негативные проявления у родителя (Ge et al., 1996). Пассивная rGE имеет место, когда родительские и детские гены (общие для биологических родственников) вносят вклад в наблюдаемые связи меж-

ду средой и поведением ребенка (Jaffee, Price, 2007, 2012). Активная rGE возникает в случае, когда генетически обусловленные черты влияют на выбор человеком определенных средовых условий (Rutter et al., 1997). В ряде глав данной книги подробно описаны генно-средовые корреляции и другие типы генно-средового со-действия (например, в гл. 2 и 3).

В последние годы разработан новый метод изучения относительного вклада генетических, пре- и постнатальных факторов – проведение исследований с включением семей, воспользовавшихся вспомогательными репродуктивными технологиями – ВРТ (например, методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)). Дети, зачатые с помощью гомологичного ЭКО, донорства яйцеклеток, спермы или эмбрионов и суррогатного материнства, различаются по степени генетического родства. В частности, дети, зачатые с помощью ЭКО, могут быть генетически связаны с обоими родителями (гомологичное ЭКО), только с матерью (донорство спермы), только с отцом (донорство яйцеклеток) или ни с кем из родителей (донорство эмбриона). Также существует пятая группа (суррогатное материнство), в которой оба родителя генетически связаны с ребенком, но внутриутробная среда обеспечивается суррогатной матерью. Благодаря такому дизайну исследования можно выявить не только относительные вклады генетических и средовых факторов в развитие ребенка, но также разделить генетические, дородовые и послеродовые средовые факторы (см. таблицу).

#### ЭКО-метод

Группа по зачатию	Компоненты изменчивости	
	Мать–ребенок	Отец–ребенок
Гомологичное ЭКО	$0,5\sigma_g^2 + \sigma_u^2 + \sigma_e^2$	$0,5\sigma_g^2 + \sigma_e^2$
Донорство спермы	$0,5\sigma_g^2 + \sigma_u^2 + \sigma_e^2$	$\sigma_e^2$
Донорство яйцеклетки	$\sigma_u^2 + \sigma_e^2$	$0,5\sigma_g^2 + \sigma_e^2$
Донорство эмбриона	$\sigma_u^2 + \sigma_e^2$	$\sigma_e^2$
Суррогатное материнство	$0,5\sigma_g^2 + \sigma_e^2$	$0,5\sigma_g^2 + \sigma_e^2$

*Примечание.* Таблица приводится по: Селлерс и др., 2016.

Таким образом, если результаты показывают значимую связь между послеродовым фактором риска (например, негативное воспитательное воздействие) и проблемами социализации только у генетически родственных детей и родителей, можно заключить, что связь опосредуется общими генетическими факторами. Однако если эта связь обнаруживается только у генетически неродных детей и родителей, то

это указывает на влияние средовых факторов. Или, например, если пренатальные условия связаны с последствиями в развитии ребенка, связь между пренатальным фактором риска (например, материнский стресс во время беременности) и конкретным последующим проявлением в поведении ребенка (например, агрессия) обусловлена средовыми факторами, а не генетическими. В этом случае связь будет наблюдаться как в семьях, где женщина, выносившая ребенка, и потомство генетически связаны (гомологичное ЭКО, донорство спермы), так и в семьях, где дети генетически не связаны с женщинами, выносившими их (донорство яйцеклеток или эмбрионов, суррогатное материнство). Напротив, если связь между средовым фактором риска и последующими поведенческими реакциями ребенка полностью объясняется генетическими факторами, то ожидается значимая связь в семьях, где женщина, выносившая ребенка, и потомство генетически связаны, но не в семьях, где они генетически не связаны. Следовательно, с помощью данного дизайна исследуется влияние факторов пренатальной среды в генетически связанных и несвязанных парах «мать–ребенок».

В данной главе этот метод обозначается как «ЭКО-метод». Данный дизайн иногда описывается как «дизайн с усыновлением при зачатии» (иногда этот метод называется дизайн «перекрестного воспитания») поскольку родители воспитывают ребенка, не принадлежащего им генетическим родственником, т.е. «усыновляют» ребенка до его рождения (Harold et al., 2013). Вместе с тем этот подход решает проблемы, присущие исследованиям приемных детей, где между рождением и усыновлением ребенка может пройти определенное время, а также не могут контролироваться внутриутробные средовые влияния (например, курение матери).

Как следует из таблицы, доля изменчивости ( $\sigma^2$ ) любого сложного признака (здоровье, поведение и т.д.), приписываемая генетическим ( $\sigma^2_g$ ), внутриутробным ( $\sigma^2_u$ ) и средовым ( $\sigma^2_e$ ) факторам, может оцениваться с помощью сравнения приведенных в таблице ЭКО-групп. Например, индивидуальные различия между детьми, рожденными с помощью ЭКО, где оба родителя предоставляют генетический материал (гомологичное ЭКО), могут быть связаны с 50% генетической информации, полученной от каждого из родителей ( $0,5\sigma^2_g$ ), внутриутробной средой матери ( $\sigma^2_u$ ) и постнатальной семейной средой, создаваемой матерью и отцом ( $\sigma^2_e$ ). С другой стороны, дети, рожденные с помощью донорства эмбриона, испытывают влияние внутриутробной среды матери ( $\sigma^2_u$ ) и семейной среды, создаваемой матерью и от-

цом ( $\sigma^2_e$ ), однако генетическая информация от «социальных родителей» в этой группе детям не передается.

На сегодняшний день в мире осуществляется всего несколько исследований с использованием данного метода, однако можно ожидать, что их станет больше, поскольку вспомогательные репродуктивные технологии как средство зачатия становятся все более распространенными. По недавним оценкам, 0,6–4,6% родов в Европе сегодня происходят благодаря технологии ЭКО (Ferraretti et al., 2009).

Первое исследование с использованием этого метода организовано в Великобритании – Кардиффское ЭКО-исследование (C-IVF) (Francis et al., 2003; Boivin et al., 2009; Harold, et al., 2012; Rice et al., 2009; Shelton et al., 2009; Shelton et al., 2011; Thapar et al., 2007). Данные этого исследования собирались на выборке семей (более 800 семей) из Великобритании с детьми в возрасте от 4 до 10 лет на момент начала исследования. Все дети родились между 1994 и 2002 гг. в результате экстракорпорального оплодотворения. Для участия в этом исследовании семьи были набраны из 18 клиник в Великобритании и одной клиники в США (Thapar et al., 2007).

В группах по типу зачатия состояло следующее количество семей: гомологичное ЭКО – 444, донорство спермы – 210, донорство яйцеклетки – 175, донорство эмбриона – 36, суррогатное материнство – 23 семьи. Выборка этого исследования включает родителей и детей, которые генетически связаны и не связаны с воспитывающими их матерью и отцом (генетически связаны лишь с матерью: донорство спермы; генетически связаны лишь с отцом: донорство яйцеклетки; генетически связаны и с матерью и с отцом: гомологичное ЭКО и суррогатное материнство; генетически не связаны ни с матерью, ни с отцом: донорство эмбриона). Уникальная особенность этого исследования заключается в том, что в донорские группы (донорство яйцеклетки, спермы или эмбриона) не включались генетические родственники семей: все доноры не являлись родственниками воспитывающих родителей, так что наблюдаемые связи нельзя объяснить общими генами между родителем и донором. Данные Кардиффского ЭКО-исследования собирались с помощью опросников для родителей, кроме того, использовались данные медицинского анамнеза о протекании беременности. Сравнения между этой выборкой и национальными нормами Великобритании показали минимальные различия в средних показателях по особенностям поведения (Shelton et al., 2009).

По результатам этого исследования на сегодня опубликована целая серия статей. Результаты исследования представляют новые данные о причинно-следственных отношениях в процессах развития ребенка, в частности, позволяющие определить, влияют ли определенные процессы на показатели развития ребенка причинно-следственным образом или же взаимосвязи лучше объясняются генно-средовыми корреляциями.

В частности, были получены новые данные о влиянии пренатальной среды на развитие ребенка. Так, в предыдущих исследованиях было показано, что неблагоприятная внутриутробная среда (например, стресс матери или курение во время беременности) связана с негативными показателями у детей (Nigg, Breslau, 2007; Wakschlag et al., 2006). Тревожность матерей во время беременности также обозначалась предиктором поведенческих и эмоциональных проблем у детей в раннем и дошкольном возрасте (Bergman et al., 2007; Keenan et al., 2007). Вместе с тем установлено, что подверженность воздействиям среды во внутриутробном периоде носит неслучайный характер: многие пренатальные факторы находятся под влиянием генетических особенностей матери (Maughan et al., 2004; Rutter et al., 2001; Rodriguez et al., 2009).

Кардиффское ЭКО-исследование позволило развести внутриутробные средовые влияния и наследственные риски патологии для развития ребенка, используя данные о пренатальном стрессе и курении матерей в течение беременности. Связь между пренатальным стрессом матери и асоциальным поведением ребенка наблюдалась как у генетически связанных, так и у генетически не связанных пар «мать–ребенок», что указывает на средовый (а не генетический!) характер риска. Напротив, значимая связь между стрессом матери в период беременности и синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) у ребенка была обнаружена только у генетически связанных между собой пар «мать–ребенок», что указывает на вероятный наследственный характер данной связи по материнской линии (Rice et al., 2010). Значимые связи между стрессом во время беременности и весом ребенка при рождении, гестационным возрастом, тревожностью и антисоциальным поведением были обнаружены в обеих группах, подтверждая, что связь преимущественно обусловлена средовыми факторами (Rice et al., 2010). Значимые связи между депрессией родителя и симптомами депрессии / тревожности у ребенка в возрасте 4–10 лет были обнаружены как в генетически не связанных парах «мать–

ребенок» ( $r = 0,32$ ,  $p < ,001$ ) и «отец–ребенок» ( $r = 0,17$ ,  $p < ,05$ ), так и в генетически связанных парах «мать–ребенок» ( $r = 0,31$ ,  $p < ,001$ ) и «отец–ребенок» ( $r = 0,23$ ,  $p < ,001$ ), причем эта связь не объяснялась общими средовыми факторами риска (негативные жизненные события, доход, социально-экономический статус, наличие депрессии у второго родителя) (Lewis et al., 2011).

Связь между курением матери и асоциальным поведением ребенка (Rice et al., 2009) была статистически значимой только у генетически связанных пар «мать–ребенок», что свидетельствует о том, что генетические влияния (а не внутриутробные эффекты!) объясняют повышение риска детской психопатологии. Связь курения матери во время беременности с симптомами СДВГ у ребенка в 6 лет была сильнее в генетически связанных парах «мать–ребенок», чем в генетически не связанных парах, что предполагает более существенное влияние генетических факторов (Thapar et al., 2009). Связь курения матери во время беременности с низким весом ребенка при рождении (Thapar et al., 2009), а также с поведенческими проблемами ребенка в возрасте 4–10 лет (Gaysina et al., 2013) была обнаружена как в генетически связанных, так и в генетически не связанных парах, подтверждая, что курение является пренатальным фактором риска.

Кардиффское ЭКО-исследование также представило новые данные о влиянии семейных процессов на развитие. В исследовании оценивалось влияние детско-родительских отношений и конфликта между родителями на поведение ребенка. ЭКО-метод наилучшим образом подходит для того, чтобы определить, являются ли подобные влияния семьи следствием пассивной гЕЕ. Так, в исследовании показано, что враждебность в детско-родительских отношениях выступает медиатором между асоциальным поведением родителей и асоциальным поведением детей как в генетически связанных, так и в генетически не связанных группах «мать / отец–ребенок», что свидетельствует в пользу средового пути влияния (Harold et al., 2012; Harold et al., 2011). Показано также, что враждебность в детско-родительских отношениях может выступать опосредующим звеном между родительским конфликтом и асоциальным поведением у детей опять же в генетически связанных и генетически не связанных парах «родитель–ребенок» (Harold et al., 2013).

В Кардиффском ЭКО-исследовании также изучалась связь между материнскими симптомами СДВГ, методами воспитания и симптома-



ми СДВГ у ребенка в биологически связанных и не связанных парах «мать–ребенок». Целью этого сравнения была оценка опосредующей роли генетических факторов во взаимосвязи между семейными отношениями и симптомами СДВГ. В исследовании обнаружена значимая связь между симптомами СДВГ у биологически неродной матери, жесткими методами воспитания и симптомами СДВГ у ребенка (Harold et al., 2013).

Семейные процессы изучались также в связи с проблемой «передачи» депрессии из поколения в поколение. Согласно имеющимся данным, корреляция между воспитанием и депрессивностью детей может возникать в связи с пассивной rGE: «теплота» и «жесткость» матери выступали опосредующими звеньями между материнской и детской депрессией в генетически родственных группах, но не в генетически не связанных парах «мать–ребенок» (Harold et al., 2011). Более того, позитивные аспекты родительского отношения также оказались подверженными влиянию пассивной формы rGE: позитивные формы родительского воспитания опосредовали эффект связи между материнской / отцовской депрессией и депрессией ребенка лишь в генетически связанных парах «родитель–ребенок» (Rice et al., 2013).

Вместе с тем, Кардиффское ЭКО-исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, этот проект не включает в себя данные (ни опросного типа, ни генетические) от доноров. Таким образом, это исследование не позволяет напрямую оценить эффекты генетического влияния на психическое развитие детей. Кроме того, исследование не позволяет изучать действие «реактивных» генно-средовых корреляций напрямую. Наилучшим образом для понимания генно-средового взаимодействия в объяснении рисков детского здоровья подошла бы база данных с информацией о донорах.

Во-вторых, в этом исследовании отсутствует лонгитюдная информация о ходе беременности. Наличие когорты беременных женщин, у которых была бы собрана информация о ходе беременности, позволило бы подробно рассмотреть внутриутробное влияние во времени и получить принципиально новые данные о детском развитии. С 2014 г. в России проводится ЭКО-исследование детского развития PLIS (Prospective Longitudinal Interdisciplinary Study). Как и Кардиффское ЭКО-исследование (C-IVF), оно включает семьи, воспользовавшиеся вспомогательными репродуктивными технологиями, а также семьи с естественной беременностью. Рекрутирование семей происхо-

дит через пренатальные клиники. В отличие от C-IVF, PLIS является проспективным исследованием, в котором данные собираются последовательно в процессе развития ребенка. Семьи получают первые буклеты в первом триместре беременности, затем – в третьем триместре и после рождения ребенка – в 9, 18, 29, 48 месяцев. Предполагается продолжение этого исследования далее до подросткового возраста. Помимо данных семей, в исследовании используются данные, предоставляемые клиниками. Выборка исследования постоянно пополняется. Собираемые данные включают информацию о психическом и физическом здоровье родителей, их образе жизни (физических нагрузках, курении, употреблении алкоголя и т.д.), отношениях в семье, здоровье и развитии ребенка. Помимо этого, у обоих родителей и ребенка отбираются пробы слюны для анализа ДНК. Организован сбор образцов волос у матери и ребенка для биохимического анализа для изучения связи содержания микроэлементов в организме матери и ребенка с показателями развития ребенка. Данные исследования PLIS предоставят новую информацию о причинно-следственных связях в ходе развития, а также позволят провести сопоставление с результатами Кардиффского ЭКО-исследования. Более того, сравнение профилей метилирования ДНК у детей, зачатых естественным путем и с помощью ЭКО, и траекторий развития по целому ряду поведенческих признаков позволит установить причинно-следственные связи в этих группах.

На сегодняшний день понимание роли генетических и средовых факторов в развитии детей достигло нового уровня. Появились новые методы, позволяющие напрямую разделять генетические, пренатальные и постнатальные средовые факторы. В частности, предложен метод, основанный на данных семей, воспользовавшихся вспомогательными репродуктивными технологиями. Дети, зачатые с помощью этих методов, могут быть генетическими родственниками обоих родителей, либо матери, либо отца, либо ни одного из родителей. Сопоставление степеней сходства между родителями и детьми в каждой из этих групп позволяет развести эффекты генов, пренатальных и постнатальных средовых влияний на детское здоровье и поведение в ходе развития. Данный подход представляет собой уникальное дополнение к исследованиям генно-средового взаимодействия и может найти широкое применение в исследованиях детского развития.

**Литература**

- Appleyard, K., Egeland, B., van Dulmen, M.H., Sroufe, L.A. (2005). When More Is Not Better: The Role of Cumulative Risk in Child Behavior Outcomes. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46(3), 235–245.
- Avan, B., Richter, L.M., Ramchandani, P.G., Norris, S.A., Stein, A. (2010). Maternal Postnatal Depression and Children's Growth and Behaviour During the Early Years of Life: Exploring the Interaction between Physical and Mental Health. *Archives of Disease in Childhood*, 95, 690–695.
- Banaschewski, T., Becker, K., Scherag, S., Franke, B., Coghill, D. (2010). Molecular Genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: An Overview. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 19(3), 237–257.
- Barker, E.D., Jaffee, S.R., Uher, R., Maughan, B. (2011). The Contribution of Prenatal and Postnatal Maternal Anxiety and Depression to Child Maladjustment. *Depression and Anxiety*, 28(8), 696–702.
- Beckett, C., Maughan, M., Rutter, M., Castle, J., Colvert, E., Groothues, C., Kreppner, J., Stevens, S., O'Connor, T. G., Sonuga-Barke, E. J. S. (2006). Do the Effects of Early Severe Deprivation on Cognition Persist into Early Adolescence? Findings from the English and Romanian Adoptees Study. *Child Development*, 77(3), 696–711.
- Bøe, T., Sivertsen, B., Heiervang, E., Goodman, R., Lundervold, A.J., Hysing, M. (2014). Socioeconomic Status and Child Mental Health: The Role of Parental Emotional Well-Being and Parenting Practices. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 42(5), 705–715.
- Boivin, J., Rice, F., Hay, D., Harold, G., Lewis, A., van den Bree, M., Thapar, A. (2009). Associations between Maternal Older Age, Family Environment and Parent and Child Wellbeing in Families Using Assisted Reproductive Techniques to Conceive. *Social Science & Medicine*, 68(11), 1948–1955.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., Poulton, R. (2003). Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science*, 301(5361), 386–389.
- Choukas-Bradley, S., Prinstein, M. J. (2014). Peer Relationships and the Development of Psychopathology. In M. Lewis & K.D. Rudolph (eds.), *Handbook of Developmental Psychopathology* (Vol. 2. P. 185–204). New York : Springer.
- Collishaw, S., Maughan, B., Goodman, R., Pickles, A. (2004). Time Trends in Adolescent Mental Health. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45, 1350–1362.
- Combs-Ronto, L.A., Olson, S.L., Lunkenheimer, E.S., Sameroff, A.J. (2009). Interactions between Maternal Parenting and Children's Early Disruptive Behavior: Bidirectional Associations across the Transition from Preschool to School Entry. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 37(8), 1151–1163.
- Conger, R.D., Conger, K.J., Elder Jr., G.H., Lorenz, F.O., Simons, R.L., Whitbeck, L.B. (1992). A Family Process Model of Economic Hardship and Adjustment of Early Adolescent Boys. *Child Development*, 63(3), 526–541.
- Conger, R.D., Ge, X., Elder Jr., G. H., Lorenz, F.O., Simons, R.L. (1994). Economic Stress, Coercive Family Process, and Developmental Problems of Adolescents. *Child Development*, 65(2), 541–561.

- Cowan, P.A., Cowan, C.P. (2006). Developmental Psychopathology from Family Systems and Family Risk Factors Perspectives: Implications for Family Research, Practice, and Policy. In D. Cicchetti & D.J. Cohen (eds.), *Developmental Psychopathology* (2 ed., Vol. 1. P. 530–587). New York : Wiley.
- Cronk, N.J., Slutske, W.S., Madden, P.A., Bucholz, K.K., Reich, W., Heath, A.C. (2002). Emotional and Behavioral Problems among Female Twins: An Evaluation of the Equal Environments Assumption. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41(7), 829–837.
- Cummings, E.M., Koss, K.J., Davies, P.T. (2014). Prospective Relations between Family Conflict and Adolescent Maladjustment: Security in the Family System as a Mediating Process. *Journal of Abnormal Child Psychology*. DOI: 10.1007/s10802-014-9921-1.
- D'Onofrio, B.M. (2005). Children of Twins Design. In B.S. Everitt, D.S. Howel (eds.) *Encyclopedia of Statistics in Behavioral Science*. Hoboken, NY : Wiley. pp. 256–258.
- Felson, J. (2014). What Can We Learn from Twin Studies? A Comprehensive Evaluation of the Equal Environments Assumption. *Social Science Research*, 43, 184–199.
- Ferraretti, A.P., Goossens, V., Kupka, M., Bhattacharya, S., de Mouzon, J., Castilla, J.A., Erb, K., Korsak, V., Andersen, A.N. The European IVF-monitoring (EIM) Consortium for The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). (2009). Assisted Reproductive Technology in Europe, 2009: Results Generated from European Registers by Eshr. *Human Reproduction*, 28(9), 2318–2331.
- Fihrer, I., McMahon, C., Taylor, A. (2009). The Impact of Postnatal and Concurrent Maternal Depression on Child Behaviour During the Early School Years. *Journal of Affective Disorders*, 119 (1-3), 116–123.
- Ford, T. (2008). Practitioner Review: How Can Epidemiology Help Us Plan and Deliver Effective Child and Adolescent Mental Health Services? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 49, 900–914.
- Galler, J.R., Bryce, C.P., Waber, D., Hock, R.S., Exner, N., Eaglesfield, D., Fitzmaurice, G., Harrison, R. (2010). Early Childhood Malnutrition Predicts Depressive Symptoms at Ages 11–17. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51(7), 789–798.
- Gaysina, D., Fergusson, D.M., Leve, L.D., Horwood, J., Reiss, D., Shaw, D.S., Harold, G.T. (2013). Maternal Smoking During Pregnancy and Offspring Conduct Problems. *JAMA Psychiatry*, 70(9), 956–963.
- Ge, X., Conger, R., Cadoret, R., Neiderhiser, J., Yates, W., Troughton, E., Stewart, M. (1996). The Developmental Interface between Nature and Nurture: A Mutual Influence Model of Child Antisocial Behavior and Parent Behaviors. *Developmental Psychology*, 32(4), 574–589.
- Gilliam, M., Forbes, E.E., Gianaros, P.J., Erickson, K.I., Brennan, L.M., Shaw, D.S. (2015). Maternal Depression in Childhood and Aggression in Young Adulthood: Evidence for Mediation by Offspring Amygdala–Hippocampal Volume Ratio. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 56(10), 1083–1091.
- Gilman, S.E., Kawachi, I., Fitzmaurice, G.M., Buka, S.L. (2003). Family Disruption in Childhood and Risk of Adult Depression. *American Journal of Psychiatry*, 160, 939–946.
- Goodman, S.H., Rouse, M.H., Connell, A.M., Broth, M.R., Hall, C.M., Heyward, D. (2011). Maternal Depression and Child Psychopathology: A Meta-Analytic Review. *Clinical Child and Family Psychology Review*, 14(1), 1–27.

- Harold, G.T., Elam, K.K., Lewis, G., Rice, F., Thapar, A. (2012). Interparental Conflict, Parent Psychopathology, Hostile Parenting, and Child Antisocial Behavior: Examining the Role of Maternal Versus Paternal Influences Using a Novel Genetically Sensitive Research Design. *Development and Psychopathology*, 24(4), 1283–1295.
- Harold, G.T., Leve, L.D., Barrett, D., Elam, K.K., Neiderhiser, J.M., Natsuaki, M.N., Shaw, D.S., Reiss, D., Thapar, A. (2013). Biological and Rearing Mother Influences on Child Adhd Symptoms: Revisiting the Developmental Interface between Nature and Nurture. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(10), 1038–1046.
- Harold, G.T., Leve, L.D., Elam, K.K., Thapar, A., Neiderhiser, J.M., Natsuaki, M.N., Shaw, D.S., & Reiss, D. (2013). The Nature of Nurture: Disentangling Passive Genotype–Environment Correlation from Family Relationship Influences on Children’s Externalizing Problems. *Journal of Family Psychology*, 27(1), 12–21.
- Harold, G.T., Rice, F., Hay, D.F., Boivin, J., van den Bree, M., Thapar, A. (2011). Familial Transmission of Depression and Antisocial Behavior Symptoms: Disentangling the Contribution of Inherited and Environmental Factors and Testing the Mediating Role of Parenting. *Psychological Medicine*, 22, 1–11.
- Hay, D., Pawlby, S., Waters, C., Sharp, D. (2008). Antepartum and Postpartum Exposure to Maternal Depression: Different Effects on Different Adolescent Outcomes. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 49 (10), 1079–1088.
- Hay, D.F., Pawlby, S., Waters, C.S., Perra, O., Sharp, D. (2010). Mothers’ Antenatal Depression and Their Children’s Antisocial Outcomes. *Child Development*, 81(1), 149–165.
- Heath, A.C., Kendler, K.S., Eaves, L.J., Markell, D. (1985). The Resolution of Cultural and Biological Inheritance: Informativeness of Different Relationships. *Behavior Genetics*, 15(5), 439–465.
- Hudziak, J.J., Rudiger, L.P., Neale, M.C., Heath, A.C., Todd, R.D. (2000). A Twin Study of Inattentive, Aggressive, and Anxious/Depressed Behaviors. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39(4), 469–476.
- Jaffee, S.R., Price, T.S. (2007). Gene–Environment Correlations: A Review of the Evidence and Implications for Prevention of Mental Illness. *Molecular Psychiatry*, 12, 432–442.
- Jaffee, S.R., Price, T.S. (2012). The Implications of Genotype–Environment Correlation for Establishing Causal Processes in Psychopathology. *Development and Psychopathology*, 24(4), 1253–1264.
- Johnson, D.P., Whisman, M.A., Corley, R.P., Hewitt, J.K., Rhee, S.H. (2012). Association between Depressive Symptoms and Negative Dependent Life Events from Late Childhood to Adolescence. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 40(8), 1985–1400.
- Kawabata, Y., Alink, L. R.A., Tseng, W., van IJzendoorn, M.H., Crick, N.R. (2011). Maternal and Paternal Parenting Styles Associated with Relational Aggression in Children and Adolescents: A Conceptual Analysis and Meta-Analytic Review. *Developmental Review*, 31(4), 240–278.
- Kendler, K., Kuhn, J.W., Vittum, J., Prescott, C., Riley, B. (2005). The Interaction of Stressful Life Events and a Serotonin Transporter Polymorphism in the Prediction of Episodes of Major Depression: A Replication. *Archives of General Psychiatry*, 62(5), 529–535.
- Kendler, K.S., Gardner, C.O., Lichtenstein, P. (2008). A Developmental Twin Study of Symptoms of Anxiety and Depression: Evidence for Genetic Innovation and Attenuation. *Psychological Medicine*, 38(11), 1567–1575.

- Kendler, K.S., Neale, M.C., Kessler, R.C., Heath, A.C., Eaves, L.J. (1993). A Test of the Equal-Environment Assumption in Twin Studies of Psychiatric Illness. *Behavior Genetics*, 23(1), 21–27.
- Kieling, C., Hutz, M.H., Genro, J.P., Polanczyk, G.V., Anselmi, L., Camey, S., Hallal, P.C., Barros, F.C., Victora, C.G., Menezes, A.M.B., & Rohde, L.A. (2013). Gene-Environment Interaction in Externalizing Problems among Adolescents: Evidence from the Pelotas 1993 Birth Cohort Study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(3), 298–304.
- Kim-Cohen, J., Caspi, A., Taylor, A., Williams, B., Newcombe, R., Craig, I.W., Moffitt, T.E. (2006). Maltreatment, and Gene-Environment Interaction Predicting Children's Mental Health: New Evidence and a Meta-Analysis. *Molecular Psychiatry*, 11, 903–913.
- Kopp, L.M., Beauchaine, T.P. (2007). Patterns of Psychopathology in the Families of Children with Conduct Problems, Depression, and Both Psychiatric Conditions. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 35(2), 301–312.
- Korhonen, M., Luoma, I., Salmelin, R., Tamminen, T. (2012). A Longitudinal Study of Maternal Prenatal, Postnatal and Concurrent Depressive Symptoms and Adolescent Well-Being. *Journal of Affective Disorders*, 136(3), 680–692.
- Leve, L.D., Neiderhiser, J.M., Scaramella, L.V., Reiss, D. (2010). The Early Growth and Development Study: Using the Prospective Adoption Design to Examine Genotype-Environment Interplay. [Special Section]. *Behavior Genetics*, 40, 306–314.
- Levinson, D.F. (2006). The Genetics of Depression: A Review. *Biological Psychiatry*, 60(2), 84–92.
- Lewis, G., Rice, F., Harold, G.T., Collishaw, S., Thapar, A. (2011). Investigating environmental links between parent depression and child depressive/anxiety symptoms using an assisted conception design. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 50(5), 451–459.
- Lifford, K.J., Harold, G.T., Thapar, A. (2009). Parent-Child Hostility and Child Adhd Symptoms: a Genetically Sensitive and Longitudinal Analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50(12), 1468–1476.
- Low, N.C., Cui, L.H., & Merikangas, K.R. (2007). Specificity of Familial Transmission of Anxiety and Comorbid Disorders. *Biological Psychiatry*, 61(8), 166.
- Maughan, B., Taylor, A., Caspi, A., & Moffitt, T.E. (2004). Prenatal Smoking and Early Childhood Conduct Problems: Testing Genetic and Environmental Explanations of the Association. *Archives of General Psychiatry*, 61(8), 836–843.
- McLaughlin, K.A., Breslau, J., Green, J.G., Lakoma, M.D., Sampson, N.A., Zaslavsky, A.M., Kessler, R.C. (2011). Childhood Socio-Economic Status and the Onset, Persistence, and Severity of Dsm-Iv Mental Disorders in a Us National Sample. *Social Science & Medicine*, 73(7), 1088–1096.
- McLaughlin, K.A., Gadermann, A.M., Hwang, I., N.A., S., Al-Hamzawi, A., Andrade, L.H., Angermeyer, M.C., Benjet, C., Bromet, E.J., Bruffaerts, R., Caldas-De-Almeida, J.M., de Girolamo, G., de Graad, R., Florescu, S., Gureje, O., Haro, J. M., Hinkov, H.R., Horiguchi, I., Hu, C., Karam, A.N., Kovess-Masfety, V., Lee, S., Murphy, S.D., Nizamie, S.H., Posada-Villa, J., Williams, D.R., Kessler, R.C. (2012). Parent Psychopathology and Offspring Mental Disorders: Results from the W.H.O. World Mental Health Surveys. *British Journal of Psychiatry*, 200, 290–299.

- Natsuaki, M.N., Ge, X., Leve, L.D., Neiderhiser, J.M., Shaw, D.S., Conger, R.D., Scaramella, L.V., Reid, J.B., Reiss, D. (2014). Genetic Liability, Environment, and the Development of Fussiness in Toddlers: The Roles of Maternal Depression and Parental Responsiveness. *Developmental Psychology*, 46, 1141–1158.
- Nigg, J.T., Breslau, N. (2007). Prenatal Smoking Exposure, Low Birth Weight, and Disruptive Behavior Disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46(3), 362–369.
- O'Connor, T.G., Rutter, M., Beckett, C., Keaveney, L., Kreppner, K.M. English and Romanian Adoptees Study Team. (2000). The Effects of Global Severe Privation on Cognitive Competence: Extension and Longitudinal Follow-Up. *Child Development*, 71 (2), 376–390.
- Plomin, R., DeFries, J.C., Loehlin, J.C. (1977). Genotype-Environment Interaction and Correlation in the Analysis of Human Behavior. *Psychological Bulletin*, 84(2), 309–322.
- Psychogiou, L., Daley, D.M., Thompson, M.J., Sonuga-Barke, E.J.S. (2007). Mothers' Expressed Emotion toward Their School-Aged Sons – Associations with Child and Maternal Symptoms of Psychopathology. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 16, 458–464.
- Rice, F., Harold, G.T., Boivin, J., Hay, D., van den Bree, M., Thapar, A. (2009). Disentangling Prenatal and Inherited Influences in Humans with an Experimental Design. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106, 2464–2467.
- Rice, F., Harold, G.T., Boivin, J., van den Bree, M., Hay, D.F., Thapar, A. (2010). The Links between Prenatal Stress and Offspring Development and Psychopathology: Disentangling Environmental and Inherited Influences. *Psychological Medicine*, 40(2), 335–345.
- Rice, F., Harold, G.T., Shelton, K.H., Thapar, A. (2006). Family Conflict Interacts with Genetic Liability in Predicting Childhood and Adolescent Depression. *American Journal of Psychiatry*, 45, 841–848.
- Rice, F., Lewis, G., Harold, G.T., Thapar, A. (2013). Examining the Role of Passive Gene-Environment Correlation in Childhood Depression Using a Novel Genetically Sensitive Design. *Development and Psychopathology*, 25(1), 37–50.
- Richardson, K., Norgate, S. (2005). The Equal Environments Assumption of Classical Twin Studies May Not Hold. *British Journal of Educational Psychology*, 75(3), 339–350.
- Rijlaarsdam, J., Stevens, G.W.J.M., van der Ende, J., Hofman, A., Jaddoe, V.W.V., Mackenbach, J.P., Verhulst, F.C., Tiemeier, H. (2013). Economic Disadvantage and Young Children's Emotional and Behavioral Problems: Mechanisms of Risk. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 41(1), 125–137.
- Rudolph, K.D., Lansford, J.E., Agoston, A.M., Sugimura, N., Schwartz, D., Dodge, K.A., Pettit, G.S., Bates, J.E. (2014). Peer Victimization and Social Alienation: Predicting Deviant Peer Affiliation in Middle School. *Child Development*, 85(1), 124–139.
- Rutter, M. (2001). Psychosocial Adversity and Child Psychopathology. In J. Green & W. Yule (eds.), *Research and Innovation on the Road to Modern Child Psychiatry* (Vol. 1. P. 129–152). Glasgow : Gaskell.
- Rutter, M. (2004). Pathways of Genetic Influences on Psychopathology. *European Review*, 12(1), 19–33.

- Rutter, M., Dunn, J., Plomin, R., Simonoff, E., Pickles, A., Maughan, B., Ormel, J., Meyer, J., Eaves, L. (1997). Integrating Nature and Nurture: Implications of Person-Environment Correlations and Interactions for Developmental Psychopathology. *Development and Psychopathology*, 9(2), 335–364.
- Rutter, M., Moffitt, T.E., & Caspi, A. (2006). Gene-Environment Interplay and Psychopathology: Multiple Varieties but Real Effects. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47 (3–4), 226–261.
- Rutter, M., Pickles, A., Murray, R., Eaves, L. (2001). Testing Hypotheses on Specific Environmental Causal Effects on Behavior. *Psychological Bulletin*, 127 (3), 291–324.
- Scarr, S., McCartney, K. (1983). How People Make Their Own Environments: A Theory of Genotype → Environment Effects. *Child Development*, 54(2), 424–435.
- Sellers, R., Harold, G.T., Elam, K.K., Rhoades, K.A., Potter, R., Mars, B., Craddock, N., Thapar, A., Collishaw, S. (2014). Maternal Depression and Co-Occurring Antisocial Behaviour: Testing Maternal Hostility and Warmth as Mediators of Risk for Offspring Psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 55(2), 112–120.
- Sheeber, L., Hops, H., Alpert, A., Davis, B., Andrews, J. (1997). Family Support and Conflict: Prospective Relations to Adolescent Depression. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 25(4), 33–344.
- Shelton, K.H., Boivin, J., Hay, D., Van den Bree, M., Rice, F., Harold, G.T., Thapar, A. (2009). Examining Differences in Psychological Adjustment Problems among Children Conceived by Assisted Reproductive Technologies. *International Journal of Behavioral Development*, 33(5), 385–392.
- Shelton, K.H., Collishaw, S., Rice, F.J., Harold, G.T., Thapar, A. (2011). Using a Genetically Informative Design to Examine the Relationship between Breastfeeding and Childhood Conduct Problems. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 20 (11-12), 571–579.
- Singh, A.L., D'Onofrio, B.M., Slutske, W.S., Turkheimer, E., Emery, R.E., Harden, K.P., Heath, A.C., Madden, P.A., Statham, D.J., Martin, N.G. (2011). Parental Depression and Offspring Psychopathology: A Children of Twins Study. *Psychological Medicine*, 41, 1385–1395.
- Singh, A.L., Waldman, I.D. (2010). The Etiology of Associations between Negative Emotionality and Childhood Externalizing Disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, 119(2), 376–388.
- Stevens, S.E., Sonuga-Barke, E.J.S., Kreppner, J.M., Beckett, C., Castle, J., Colvert, E., Groothues, C., Hawkins, A., Rutter, M. (2008). Inattention/Overactivity Following Early Severe Institutional Deprivation: Presentation and Associations in Early Adolescence. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 36(3), 385–398.
- Thapar, A., Collishaw, S., Pine, D.S., Thapar, A.K. (2012). Depression in Adolescence. *Lancet*, 379 (9820), 1056–1067.
- Thapar, A., Harold, G.T., Rice, F., Ge, X., Boivin, J., Hay, D., van den Bree, M., Lewis, A. (2007). Do Intrauterine or Genetic Influences Explain the Foetal Origins of Chronic Disease? A Novel Experimental Method for Disentangling Effects. *BMC Medical Research Methodology*, 7 (25).
- Thapar, A., Harold, G.T., Rice, F.J., Langley, K., O'Donovan, M. (2007). The contribution of gene-environment interaction to psychopathology. *Development and Psychopathology*, 19 (4), 989–1004.



- Thapar, A., Holmes, J., Poulton, K., Harrington, R. (1999). Genetic Basis of Attention Deficit and Hyperactivity. *British Journal of Psychiatry*, 174, 105–111.
- Thapar, A., Rice, F., Hay, D., Boivin, J., Langley, K., van den Bree, M., Rutter, M., Harold, G.T. (2009). Prenatal Smoking Might Not Cause Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder: Evidence from a Novel Design. *Biological Psychiatry*, 66(8), 722–727.
- Tishler, P.V., Carey, V.J. (2007). Can Comparison of Mz- and Dz-Twin Concordance Rates Be Used Invariably to Estimate Heritability? *Twin Research and Human Genetics*, 10 (5), 715–717.
- Van Goozen, S.H.M., Fairchild, G., Snoek, H., Harold, G.T. (2007). The Evidence for a Neurobiological Model of Childhood Antisocial Behavior. *Psychological Bulletin*, 133(1), 149–182.
- Wakschlag, L.S., Leventhal, B.L., Pine, D.S., Pickett, K.E., Carter, A.S. (2006). Elucidating Early Mechanisms of Developmental Psychopathology: The Case of Prenatal Smoking and Disruptive Behavior. *Child Development*, 77(4), 893–906.

## Глава 10. РАННЯЯ СРЕДА И РАЗВИТИЕ: ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

---

*Ю.В. Ковас, Дж. Генри, И.В. Фекличева, Е.Л. Солдатова, С.Б. Малых*

Современные исследования показывают, что *эпигенетические* процессы могут являться конкретными биологическими механизмами, которые связывают средовые особенности раннего развития ребенка с его последующим психическим развитием (Meaneу, 2010). Таким образом, эпигенетическая информация, возможно, в будущем будет использоваться в практике, например для прогноза, превенции и коррекции заболеваний. Эпигенетика изучает устойчивые изменения экспрессии генов в результате негеномных механизмов, например средовых влияний, которые приводят к устойчивым изменениям в фенотипе (Egger, 2004; Kramer, 2005).

### 10.1. Эпигенетические механизмы

В гл. 5 этой книги описана структура ДНК (геном). Последовательность нуклеотидов (геном) уникальна для каждого человека и остается неизменной на протяжении жизни человека. Однако эта стабильная, наследуемая последовательность нуклеотидов генома дополняется другой, более изменчивой информацией, присущей структуре хроматина (эпигеном). Эпигенетические процессы не связаны с изменениями структуры ДНК, а являются изменениями в фенотипе без изменения в генотипе. Эпигенетические изменения являются естественным и постоянным процессом, но также могут происходить под влиянием таких факторов, как возраст, образ жизни, болезни и т.д. Эпигенетические модификации могут проявляться в том, как клетки дифференцируются в клетки конкретных тканей (печень, мозг, кожа и т.д.). Эпигенетические процессы также могут проявляться в различиях в экспрессии одних и тех же генов в разных средовых условиях. В настоящее время рассматриваются три системы, которые обеспечивают эпигенетические изменения: метилирование ДНК, модификация хроматина (ацетилирование и т.д.) и регуляция генов, связанная с некодирующей РНК (микроРНК и др.). Модификации хроматина делают части гена, кодирующие белок, более или менее доступными для

процесса молекулярной транскрипции ДНК в РНК и синтеза белка (Razin, 1998). Такая эпигенетически опосредованная дифференцированная экспрессия генов может приводить к изменению функции клетки и, соответственно ткани или органа. В свою очередь, это может приводить к стабильным изменениям на метаболическом, иммунологическом и фенотипическом (поведенческом) уровнях (Szyf et al., 2008).

Метилирование ДНК является наиболее стабильным из всех эпигенетических механизмов (Hochberg et al., 2010), поэтому уровень метилирования может служить прогностическим признаком многих психопатологий и проблем адаптации. На молекулярном уровне хроматин состоит из нитей ДНК, обернутых вокруг октамеров восьми белков-гистонов. Метилирование, как правило, связано с пониженной экспрессией генов за счет ингибирования производства белка (Plume et al., 2012). Гиперметилирование, таким образом, часто связано с пониженной экспрессией гена (Plume et al., 2012), а гипометилирование – с повышенной (Hansen, Gartler, 1990). Метилирование обычно оценивается в самом гене, в то время как экспрессия генов исследуется в местах экспрессии генов (т.е. белковых продуктах; Meaney, 2010).

### **Ранняя среда, эпигенетические процессы и развитие**

Современные исследования (как на животных, так и на людях) показывают, что раннее детство является сензитивным периодом, во время которого среда особенно сильно влияет на структуру и функции генома (Meaney, 2010). Имеющиеся на сегодня исследования рассматривают связи в основном между средой в раннем возрасте и эпигенетическими модификациями генома или между эпигенетическими модификациями генома и поведением (фенотипом). Лишь небольшое количество исследований позволяет напрямую оценить, насколько эпигенетические процессы опосредуют связь между ранней средой и фенотипом. В большинстве исследований на людях опосредующая роль оценивается не напрямую, а лишь косвенно.

Связь метилирования с поведением показана в генах, участвующих в самых разных процессах, в частности в регуляции физиологической реакции на стресс (Patchev et al., 2013). Например, исследования показали, что различные показатели стрессовой гиперреактивности связаны с метилированием гена глюкокортикоидного рецептора NR3C1 (Meaney et al., 1996). В других исследованиях показано, что неблагоприятные условия в раннем возрасте стабильно связаны с нарушением регуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, атипичным уровнем кортизола,

депрессией и другими фенотипами, характерными для стресса (McGowan et al., 2009; Oberlander et al., 2008). Поскольку метилирование NR3C1 может быть связано с последующим стрессом и чувствительно к условиям среды в раннем возрасте, то эпигенетическое изменение, возможно, опосредует связи между неблагоприятной ранней средой и появлением проблем развития, связанных со стрессом.

В одном исследовании изучалось возможное эпигенетическое опосредование связи между жестоким обращением в раннем детстве и депрессией во взрослом возрасте. В этом исследовании оценивался уровень метилирования гена NR3C1 в гиппокампе (основное место экспрессии этого гена) у жертв суицида с историей жестокого обращения в детстве и жертв суицида, не имевших истории жестокого обращения в детстве (а также в контрольной группе). Более высокий уровень метилирования наблюдался в первой группе, в то время как уровень метилирования этого гена у жертв суицида без истории жестокого обращения в детстве не отличался от контрольной группы (McGowan et al., 2009). Следует отметить, что у всех жертв суицида в этом исследовании была диагностирована депрессия. Таким образом, гиперметилирование NR3C1 скорее всего объясняется не психопатологией (например, депрессией) и / или контекстными переменными (например, острый стресс), связанными с самоубийством, а жестоким обращением в детстве. Эти результаты также косвенно указывают на эпигенетическое опосредование связи жестокого обращения в детстве и депрессии. В гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе глюкокортикоидный рецептор гиппокампа играет ключевую роль в торможении эндокринного ответа на стресс по принципу отрицательной обратной связи. Нарушение регуляции этого процесса может являться неврологической основой депрессии (Meaney et al., 1996; Holsboer, 2000), особенно когда оно сопровождается историей физического и / или сексуального насилия в детстве (Heim et al., 2010).

В вышеупомянутом исследовании МакГоуэна и соавт. (McGowan et al., 2009) использовалась мозговая ткань для изучения эпигенетических изменений в организме человека. Однако в исследованиях эпигенетических процессов могут использоваться и другие виды тканей. В целом ряде исследований рассматривалось, насколько изучение эпигенетических процессов в периферийных тканях информативно относительно психологических фенотипов. В этих исследованиях у одних и тех же людей анализ проводился на разных типах тканей (клетки периферической крови, слюна (буккальный эпителий), сперма, лимфобластоидные клеточные линии, посмертные срезы мозговой ткани, пуповинная кровь, плацентарная ткань и другие клетки организма). Результаты исследований достаточно

противоречивы (Armstrong et al., 2014; Davies et al., 2012; Dempster et al., 2014; Lowe et al., 2013; Felger et al., 2013; Hannona et al., 2015; Oha et al., 2011; Smith et al., 2015). Исследования показали, что эпигенетические различия в разных тканях одного человека значительно больше межиндивидуальных различий в одном типе ткани (Jiang et al., 2015). В ряде исследований показано, что метилирование в клетках мозга более схоже с метилированием в клетках буккального эпителия, чем с метилированием в клетках крови (Dempster et al., 2014; Smith et al., 2015). Это может объясняться общим эктодермальным происхождением эпителиальных клеток и клеток мозговой ткани в эмбриогенезе, тогда как клетки крови имеют мезодермальное происхождение и более гетерогенны по сравнению с клетками мозговых тканей.

Кровь может являться дополнительным источником информации в эпигенетических исследованиях, так как метилирование ДНК в клетках крови и клетках мозговой ткани совпадает по некоторым сайтам. Возможно, для изучения разных психологических фенотипов наиболее информативны разные ткани, в которых реализуются различные биологические процессы, опосредующие связь между фенотипом и метилированием (Felger et al., 2013; Oha et al., 2011).

В целом ряде исследований изучался уровень гиперметилирования NR3C1 в крови и слюне в связи с различными особенностями неблагоприятной среды в раннем возрасте (например, сексуальное насилие, родительский стресс) в течение первых недель жизни (Hompes et al., 2013; Mulligan et al., 2012), в три месяца (Oberlander et al., 2008), а также в подростковом (Radtke et al., 2011) и более позднем возрасте (Турка et al., 2012). Эти связи наблюдались как на нормальной выборке (Турка et al., 2012), так и на выборке с психологическими отклонениями (Melas et al., 2013; Perroud et al., 2011). Использование периферических образцов исключает прямую интерпретацию локус-специфических процессов (например, глюкокортикоидного рецептора гиппокампа). Однако в двух из вышеупомянутых исследований были обнаружены положительные связи между периферийным гиперметилированием и показателями чувствительности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы: снижением чувствительности к тесту подавления дексаметазона (Турка et al., 2012) и атипичным уровнем кортизола (Oberlander et al., 2008). Это свидетельствует о функциональной взаимосвязи между периферическим метилированием и активностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В настоящий момент остается неясным, отражают ли эти результаты прямые или косвенные связи. Тем не менее они согласуются с результатами, полученными с использованием мозговой ткани (McGowan

et al., 2009), и указывают на эпигенетическое опосредование связи между неблагоприятными условиями в раннем возрасте и последующей стрессовой гиперреактивностью.

Локус-специфичное метилирование также наблюдается в генах, участвующих в серотонинергической нейротрансмиссии (например, ген переносчика серотонина SLC6A4). В ряде исследований было показано участие серотонина в регуляции настроения (Seo et al., 2008) и положительных эмоций (Young, 2007). Гиперметилирование SLC6A4 (умеренно связанное со снижением экспрессии этого гена) может быть важным фактором риска возникновения подавленного настроения. В ряде исследований обнаружена положительная корреляция между ранней неблагоприятной средой и гиперметилированием SLC6A4 у детей (Drury et al., 2012; Beach et al., 2010, 2011, 2013; Vijayendran et al., 2012) и взрослых (Devlin et al., 2010; Kang et al., 2013). Например, гиперметилирование SLC6A4 и физическое насилие в детстве были связаны с тяжестью депрессии (Kang et al., 2013). Поскольку гиперметилирование SLC6A4 также было связано с физическим насилием, это может указывать на эпигенетическое опосредование связи между неблагоприятными условиями в раннем возрасте и фенотипическими траекториями, связанными с ухудшением серотонинергической нейротрансмиссии.

Метилирование генов серотонинергической системы (в частности, гиперметилирование SLC6A4) может также опосредовать связи между средовыми условиями в детстве и асоциальными расстройствами (Beach et al., 2011). Например, значимые связи между метилированием SLC6A4 и антиобщественным поведением были обнаружены у жертв сексуального насилия в дошкольном возрасте (Beach et al., 2011, 2013). Эти связи частично опосредовались уровнем метилирования SLC6A4 (Beach et al., 2011, 2013). Таким образом, гиперметилирование SLC6A4 может представлять промежуточный механизм, частично объясняющий роль ранней неблагоприятной среды (в данном случае сексуального насилия) в развитии антисоциального поведения.

Основы многих эпигенетических процессов закладываются на самых ранних этапах развития. Уже с момента зачатия могут наблюдаться эпигенетические процессы, которые могут сказываться на дальнейшем развитии. Во время сензитивных периодов, в частности вскоре после зачатия, эпигеном особенно чувствителен к определенным типам сигналов среды (Ferguson-Smith and Patti, 2011; Hackett and Surani, 2013; Essex et al., 2013). В ряде недавних исследований изучались возможные изменения метилирования в связи с экстракорпоральным оплодотворением – ЭКО (стимуляция яичников, извлечение яйцеклеток, манипуляции со сперма-

тозоидами и длительность нахождения эмбриона в искусственной среде) (Kanber et al., 2009; LeBouc et al., 2010; Tierling et al., 2009; Oliver et al., 2012; Nelissen et al., 2013; Zheng et al., 2013). Результаты исследований противоречивы в силу различий в методах, использования разных тканей для анализа и набора исследуемых генов. В наиболее полном на сегодняшний день метаанализе данных об эпигенетических различиях естественно зачатых и ЭКО-детей были выявлены значимые различия в уровне метилирования следующих генов: H19, PEG1-MEST, GRB10, IGF2, SNRPN, KvDMR/KCNQ10T1, PEG3 (Lasaraviciute et al., 2014). В ряде работ показаны связи между ранней средой и метилированием генов, участвующих в росте и дифференцировке нейронов. Например, исследование людей, чьи матери до или во время беременности пережили голодную зиму 1944 г. в Голландии (Dutch Hunger Winter cohort), показало, что по сравнению с их младшими сиблингами того же пола у этих людей был обнаружен низкий уровень метилирования гена инсулиноподобного фактора роста (IGF2) спустя 60 лет после пренатального периода (Heijmans et al., 2008). Этот факт, возможно, объясняется тем, что IGF2 играет ключевую роль в росте и дифференцировке мозговых клеток (Fernandez and Torres-Alemán, 2012). Еще один ген, играющий важную роль в различных процессах роста и пластичности мозга, – ген нейротрофического фактора мозга (BDNF) (Acheson et al., 1995; Huang, Reichardt, 2001). В ряде исследований обнаружены связи между показателями ранней неблагоприятной среды и гиперметилированием BDNF у подростков (Toledo-Rodriguez et al., 2010) и у взрослых с пограничным расстройством личности (Perroud et al., 2013). Метилирование генов, участвующих в росте и пластичности нейронов, может также являться промежуточным механизмом, лежащим в основе лонгитюдных связей между ранней неблагоприятной средой и траекторией психологической адаптации. Обусловленные средой эпигенетические модуляции таких генов могут затруднять последующее социально-когнитивное обучение (вследствие нарушенного синаптогенеза) или адаптацию к скрытым стрессорам (вследствие снижения нейропластичности). Эпигенетическая модуляция генов роста нейронов может приводить к множеству нейроанатомических аномалий (Huizink et al., 2004), в свою очередь приводящих к различным проблемам в развитии.

Большинство исследований до недавнего времени использовали подход генов-кандидатов, при котором конкретные гены (и места экспрессии) были выбраны в соответствии с их потенциальной связью с психопатологией. Однако современные исследования показывают, что гены действуют не по отдельности, а в совокупности с другими генами (Van Weerd et al., 2011). Полногеномные исследования метилирования и функ-

циональное картирование генома позволяют исследовать всю систему, а не ограниченный набор генов. Например, в последние годы полногеномные исследования одновременно изучают уровень метилирования большого количества генов по всему геному. Полногеномные исследования, как правило, имеют большую статистическую мощь, чем исследования, изучающие один или несколько генов. Однако они также несут большой риск ошибки первого рода (ложноположительных результатов; Zhang et al., 2013). Более того, интерпретация результатов полногеномных исследований затруднена (Yang et al., 2013), тогда как анализ генов-кандидатов позволяет исследовать конкретные теоретические вопросы, относящиеся, например, к связи ранней неблагоприятной среды с метилированием NR3C1 и регуляцией физиологической реакции на стресс (McGowan et al., 2009).

В целом ряде полногеномных исследований были выявлены связи между гиперметилированием и неблагоприятными условиями в раннем возрасте (Naumova et al., 2012; Yang et al., 2013), у подростков (Essex et al., 2013) и у взрослых (Borghol et al., 2012; Labonté et al., 2012). Например, в одном полногеномном исследовании изучались различия в метилировании между детьми, которые с рождения находятся в домах ребенка, и детьми, воспитываемыми родными родителями. Различия между этими двумя группами обнаружены в генах, связанных с системами иммунитета и межклеточного взаимодействия. В основном наблюдался больший уровень метилирования у детей из домов ребенка (Naumova et al., 2012). В другом полногеномном исследовании также обнаружены различия в метилировании между людьми с опытом воспитания в патронатных семьях и людьми без такого опыта. В ряде генов наблюдалось гиперметилирование, тогда как в других генах наблюдалось гипометилирование (Bick et al., 2012).

В ряде других исследований показано, что неблагоприятные события в жизни в раннем возрасте влияют на экспрессию генов, вовлеченных в систему иммунных ответов (Bick et al., 2012). Например, различия в регуляции генов, вовлеченных в воспалительные процессы, были найдены между взрослыми, которые выросли в семьях с низким достатком и семьях с нормальным достатком. У людей, которые в детстве росли в семьях с низким социоэкономическим статусом, наблюдалась повышенная регуляция генов, вовлеченных в воспалительные процессы, и пониженная регуляция генов, вовлеченных в глюкокортикоидную систему, которая играет критически важную роль в противовоспалительных процессах (Miller and Chen, 2007). В недавнем полногеномном исследовании показано, что эпигенетические процессы опосредуют связи между детско-родительскими отношениями и последующей социальной адаптацией детей (Naumova et al., 2016).



В некоторых из этих исследований также рассматривались паттерны гиперметилирования (т.е. одновременное гиперметилирование группы генов) и выявлены группы генов, связанных с развитием и пластичностью мозга (Essex et al., 2013; Labonté et al., 2012). Эти результаты подтверждают важность эпигенетического программирования роста и пластичности мозга при объяснении связи между неблагоприятными условиями в раннем возрасте и последующей психологической адаптацией (Heijmans et al., 2008).

В лонгитюдном исследовании были показаны прогностические связи между неблагоприятными условиями в раннем возрасте (родительским стрессом) и последующим гиперметилированием (Essex et al., 2013). При этом оказалась важной роль стресса у обоих родителей: материнский стресс в период младенчества (0–6 месяцев) и отцовский стресс в период дошкольного возраста (1–5 лет) оказались независимыми прогностическими факторами гиперметилирования. Эти результаты говорят о том, что метилирование потенциально связано с сензитивными периодами, во время которых эпигеном особенно чувствителен к определенным типам сигналов среды.

Однако эти результаты до сих пор не воспроизведены, так как проведение лонгитюдных эпигенетических исследований осложнено не только особенностями лонгитюдных исследований, но и тем, что эпигенетические изменения, как правило, локально специфичны, что затрудняет их исследование (Zhang et al., 2013).

Лонгитюдные исследования необходимы для установления направленных причинно-следственных связей между ранней неблагоприятной средой, метилированием (включая его стабильность и обратимость) и последствиями развития (Beach et al., 2013; Meaney, Ferguson-Smith, 2010). Ретроспективный и корреляционный характер большинства существующих исследований не исключает источники эпигенетической изменчивости, отличные от неблагоприятных условий в раннем возрасте, таких как средовые (например, проблемы со сверстниками) или организменные факторы (например, генетические вариации, физическая болезнь и т.д.; Kirkbride et al., 2012). Необходимы лонгитюдные исследования, направленные на одновременное изучение связей между ранней неблагоприятной средой, метилированием и последствиями развития (Beach et al., 2011, 2013).

В заключение можно сказать, что существующие исследования показывают, что ранняя среда, метилирование ДНК и последующая психологическая адаптация тесно связаны. Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что метилирование ДНК опосредует влияние среды в раннем возрасте на развитие (Zhang et al., 2013). Исследования в этой области необходимы для понимания эпигенетических основ траекторий развития психического здоровья, психопатологии и устойчивости к стрес-

су. Возможно, эти исследования могут привести к улучшению диагностики и созданию технологий коррекции патологических процессов путем подавления экспрессии генов, связанных с факторами риска.

### **Литература**

- Acheson, A., Conover, J.C., Fandl, J.P., DeChiara, T.M., Russell, M., Thadani, A., Squinto, S.P., Yancopoulos, G.D., Lindsay, R.M. (1995). A BDNF autocrine loop in adult sensory neurons prevents cell death. *Nature*, 374, 450–453.
- Beach, S.R.H., Brody, G.H., Lei, M.K., Gibbons, F.X., Gerrard, M., Simons, R.L., Philibert, R. A. (2013). Impact of child sex abuse on adult psychopathology: a genetically and epigenetically informed investigation. *Journal of Family Psychology*, 27, 3–11. DOI: 10.1037/a0031459
- Beach, S.R.H., Brody, G.H., Todorov, A.A., Gunter, T.D., Philibert, R.A. (2010). Methylation at SLC6A4 is linked to family history of child abuse: an examination of the Iowa adoptee sample. *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 153B, 710–713. DOI:10.1002/ajmg.b.31028.
- Beach, S.R.H., Brody, G.H., Todorov, A.A., Gunter, T.D., Philibert, R.A. (2011). Methylation at 5HTT mediates the impact of child sex abuse on women’s antisocial behavior: an examination of the Iowa adoptee sample. *Psychosomatic Medicine*, 73, 83–87. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181fdd074
- Bick, J., Naumova, O., Hunter, S., Barbot, B., Lee, M., Luthar, S.S., Grigorenko, E.L. (2012). Childhood adversity and DNA methylation of genes involved in the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and immune system: Whole-genome and candidate-gene associations. *Development and psychopathology*, 24 (04), 1417–1425.
- Borghol N., Suderman, M., McArdle, W. (2012). Associations with early-life socioeconomic position in adult DNA methylation. *International Journal of Epidemiology*, 41, 62–74.
- Devlin, A.M., Brain, U., Austin, J., Oberlander, T.F. (2010). Prenatal exposure to maternal depressed mood and the MTHFR C677T variant affect SLC6A4 methylation in infants at birth. *PLoS One*, 5, e12201.
- Drury, S.S., Theall, K., Gleason, M.M., Smyke, A.T., De Vivo, I., Wong, J.Y.Y., Nelson, C.A. (2012). Telomere length and early severe social deprivation: linking early adversity and cellular aging. *Molecular Psychiatry*, 17, 719–727. DOI: 10.1038/mp.2011.53
- Egger G. et al. (2004). Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature*, 429, 457–463.
- Essex, M.J., Boyce, W.T., Hertzman, C., Lam, L.L., Armstrong, J.M., Neumann, S.M.A., Kobor, M.S. (2013). Epigenetic vestiges of early developmental adversity: Childhood stress exposure and DNA methylation in adolescence. *Child Development*, 84, 58–75. DOI: 10.1111/j.1467-8624.2011.01641.x
- Ferguson-Smith, A.C., Patti, M.E. (2011). You are what your dad ate. *Cell metabolism*, 13 (2), 115–117.
- Fernandez, A.M., Torres-Alemán, I. (2012). The many faces of insulin-like peptide signaling in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 13, 225–239.
- Hackett, J.A., Surani, M.A. (2013). DNA methylation dynamics during the mammalian life cycle. *Phil. Trans. R. Soc. B*, 368 (1609), 20110328.

- Hansen, R.S., Gartler, S.M. (1990). 5-Azacytidine-induced reactivation of the human X chromosome-linked PGK1 gene is associated with a large region of cytosine demethylation in the 5' CpG island. *Proceedings of the National Academy of Science USA*, 87, 4174–4178. DOI: 10.1073/pnas.87.11.4174.
- Heijmans B.T., Tobi, E.W., Stein, A.D., Putter, H., Blauw, G.J., Susser, E.S. (2008). Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proceedings of the National Academy of Science, USA*, 105, 17046–17049.
- Heim, C., Shugart, M., Craighead, W.E., Nemeroff, C.B. (2010). Neurobiological and psychiatric consequences of child abuse and neglect. *Developmental Psychobiology*, 52, 671–690. DOI: 10.1002/dev.20494
- Hochberg, Z. E., Feil, R., Constancia, M., Fraga, M., Junien, C., Carel, J.C., Albertsson-Wikland, K. (2010). Child health, developmental plasticity, and epigenetic programming. *Endocrine Reviews*, 32 (2), 159–224.
- Holsboer, F. (2000). The corticosteroid receptor hypothesis of depression. *Neuropsychopharmacology*, 23, 477–501. DOI: 10.1016/S0893-133X(00)00159-7.
- Hompes, T., Izzì, B., Gellens, E., Morreels, M., Fieuws, S., Pexsters, A., Claes, S. (2013). Investigating the influence of maternal cortisol and emotional state during pregnancy on the DNA methylation status of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) promoter region in cord blood. *Journal of Psychiatric Research*, 47, 880–891.
- Huang, E.J., & Reichardt, L.F. (2001). Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 677–736.
- Huizink, A.C., Mulder, E.J.H., Buitelaar, J.K. (2004). Prenatal Stress and Risk for Psychopathology: Specific Effects or Induction of General Susceptibility? *Psychological Bulletin*, 130, 115–142.
- Kanber, D., Buiting, K., Zeschnigk, M., Ludwig, M., Horsthemke, B. (2009). Low frequency of imprinting defects in ICSI children born small for gestational age. *European Journal of Human Genetics*, 17(1), 22–29.
- Kang, H.-J., Kim, J.-M., Stewart, R., Kim, S.-Y., Bae, K.-Y., Kim, S.-W., & Yoon, J.-S. (2013). Association of SLC6A4 methylation with early adversity, characteristics and outcomes in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 44, 23–28. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.01.006.
- Kirkbride, J.B., Susser, E.S., Kundakovic, M., Kresovich, J.K., Davey Smith, G., Rellon, C.L. (2012). Prenatal nutrition, epigenetics and schizophrenia risk: can we test causal effects? *Epigenomics*, 4, 303–315.
- Kramer, D. A. (2005). Commentary: Gene-environment interplay in the context of genetics, epigenetics and gene expression. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44, 19–27.
- Labonté, B., Suderman, M., Maussion, G., Navaro, L., Yerko, V., Mahar, I., Turecki, G. (2012). Genome-wide epigenetic regulation by early-life trauma. *JAMA Psychiatry*, 69, 722–731.
- Lazaraviciute, G., Kauser, M., Bhattacharya, S., Haggarty, P., Bhattacharya, S. (2014). A systematic review and meta-analysis of DNA methylation levels and imprinting disorders in children conceived by IVF/ICSI compared with children conceived spontaneously. Human reproduction update, dmu033.
- Le Bouc, Y., Rossignol, S., Azzi, S., Steunou, V., Netchine, I., Gicquel, C. (2010, May). Epigenetics, genomic imprinting and assisted reproductive technology. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 71, No. 3. P. 237–238). Elsevier Masson.

- McGowan, P.O., Sasaki, A., D'Alessio, A.C., Dymov, S., Labonté, B., Szyf, M., Meaney, M.J. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience*, 12, 342–348. DOI: 10.1038/nn.2270
- Meaney, M.J. (2010). Epigenetics and the biological definition of gene-environment interactions. *Child Development*, 81, 41–79.
- Meaney, M.J., Ferguson-Smith, A.C. (2010). Epigenetic regulation of the neural transcriptome: the meaning of the marks. *Nature Neuroscience*, 13, 1313–1318.
- Meaney, M.J., Diorio, J., Francis, D., Widdowson, J., LaPlante, P., Caldji, C., Sharma, S., Seckl, J.R., & Plotsky, P.M. (1996). Early environmental regulation of forebrain glucocorticoid receptor gene expression: Implications for adrenocortical responses to stress. *Developmental Neuroscience*, 18, 61–72. doi: 10.1159/000111396
- Cervoni, N., Champagne, F.A., D'Alessio, A.C., Dymov, S., Meaney, M.J., Seckl, J.R., Sharma, S., Szyf, M., Weaver, I.C.G. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior. *Nature Neuroscience*, 7, 847–854.
- Melas, P.A., Wei, Y., Wong, C.Y., Sjöholm, L.K., Åberg, E., Mill, J., Lavebratt, C. (2013). Genetic and epigenetic associations of MAOA and NR3C1 with depression and childhood adversities. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16, 1513–1528.
- Miller, G., Chen, E. (2007). Unfavorable socioeconomic conditions in early life presage expression of proinflammatory phenotype in adolescence. *Psychosomatic Medicine*, 69(5), 402–409.
- Mulligan, C.J., D'Errico, N.C., Stees, J., Hughes, D.A. (2012). Methylation changes at NR3C1 in newborns associate with maternal prenatal stress exposure and newborn birth weight. *Epigenetics*, 7, 853–857.
- Naumova, O.Y., Hein, S., Suderman, M., Barbot, B., Lee, M., Raefski, A., Grigorenko, E.L. (2016). Epigenetic patterns modulate the connection between developmental dynamics of parenting and offspring psychosocial adjustment. *Child development*, 87(1), 98–110.
- Naumova, O.Y., Lee, M., Kuposov, R., Szyf, M., Dozier, M., Grigorenko, E.L. (2012). Differential patterns of whole-genome DNA methylation in institutionalized children and children raised by their biological parents. *Development and Psychopathology*, 24, 143–155.
- Nelissen, E.C., Van Montfoort, A.P., Smits, L.J., Menheere, P.P., Evers, J.L., Coonen, E., & Dumoulin, J.C. (2013). IVF culture medium affects human intrauterine growth as early as the second trimester of pregnancy. *Human Reproduction*, 28(8), 2067–2074.
- Oberlander, T.F., Weinberg, J., Papsdorf, M., Grunau, R., Misri, S. (2008). Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics*, 3, 97–106.
- Oliver, V.F., Miles, H.L., Cutfield, W.S., Hofman, P.L., Ludgate, J.L., Morison, I.M. (2012). Defects in imprinting and genome-wide DNA methylation are not common in the in vitro fertilization population. *Fertility and sterility*, 97(1), 147–153.
- Patchev, A.V., Rodrigues, A.J., Sousa, N., Spengler, D., Almeida, O.F.X. (2013). The future is now: early life events preset adult behaviour. *Acta Physiologica, Epub ahead of print*.
- Perroud, N., Paoloni-Giacobino, A., Prada, P., Olie, E., Salzman, A., Nicastro, R., Guillaume, S., Mouthon, D., Stouder, C., Dieben, K., Huguelet, P., Courtet, P., Malafosse, A. (2011). Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in

- adults with a history of childhood maltreatment: a link with the severity and type of trauma. *Translational Psychiatry*, 1, e59.
- Perroud, N., Salzmann, A., Prada, P., Nicasro, R., Hoeffli, M. E., Furrer, S., Ardu, S., Krejci, I., Karege, F., Malafosse, A. (2013). Response to psychotherapy in borderline personality disorder and methylation status of the BDNF gene. *Translational Psychiatry*, 3, e207.
- Plume, J.M., Beach, S.R., Brody, G.H., Philibert, R.A. (2012). A cross-platform genome-wide comparison of the relationship of promoter DNA methylation to gene expression. *Frontiers of Genetics*, 6, 3–12. DOI: 10.3389/fgene.2012.00012.
- Radtke, K.M., Ruf, M., Gunter, H.M., Dohrmann, K., Schauer, M., Meyer, A., Elbert, T. (2011). Transgenerational impact of intimate partner violence on methylation in the promoter of the glucocorticoid receptor. *Translational Psychiatry*, 1, e21.
- Razin, A. (1998). CpG methylation, chromatin structure and gene silencing—a three-way connection. *The EMBO Journal*, 17, 4905–4908. DOI: 10.1093/emboj/17.17.4905. PMID: 9724627.
- Seo, D., Patrick, C.J., & Kennealy, P.J. (2008). Role of serotonin and dopamine system interactions in the neurobiology of impulsive aggression and its comorbidity with other clinical disorders. *Aggression and Violent Behavior*, 13, 383–395.
- Szyf, M., McGowan, P., & Meaney, M.J. (2008). The social environment and the epigenome. *Environmental and Molecular Metagenetics*, 49, 46–60.
- Tierling, S., Souren, N.Y., Gries, J., Porto, C.L., Groth, M., Lutsik, P., Griesinger, G. (2009). Assisted reproductive technologies do not enhance the variability of DNA methylation imprints in human. *Journal of medical genetics*, jmg-2009.
- Toledo-Rodriguez, M., Lotfipour, S., Leonard, G., Perron, M., Richer, L., Veillette, S., Pausova, Z., Paus, T. (2010). Maternal smoking during pregnancy is associated with epigenetic modifications of the brain-derived neurotrophic factor-6 exon in adolescent offspring. *American Journal of Medical Genetics B*, 153, 1350–1354.
- Tyrka, A.R., Price, L.H., Marsit, C., Walters, O.C., Carpenter, L.L. (2012). Childhood adversity and epigenetic modulation of the leukocyte glucocorticoid receptor: preliminary findings in healthy adults. *Plos One*, 7, e30148–e30148. DOI: 10.1371/journal.pone.0030148.
- Van Weerd, J.H., Koshiba-Takeuchi, K., Kwon, C., Takeuchi, J.K. (2011). Epigenetic factors and cardiac development. *Cardiovascular Research*, 91, 203–211.
- Vijayendran, M., Beach, S.R., Plume, J.M., Brody, G.H., Philibert, R.A. (2012). Effects of genotype and child abuse on DNA methylation and gene expression at the serotonin transporter. *Frontiers of Psychiatry*, 3, 55–60.
- Yang, B.-Z., Zhang, H., Ge, W., Weder, N., Douglas-Palumberi, H., Perepletchikova, F., Kaufman, J. (2013). Child abuse and epigenetic mechanisms of disease risk. *American Journal of Preventive Medicine*, 44, 101–107. DOI: 10.1016/j.amepre.2012.10.012.
- Young, S.N. (2007). How to increase serotonin in the human brain without drugs. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 32, 394–399.
- Zhang, T.Y., Labonté, B., Wen, X.L., Turecki, G., Meaney, M.J. (2013). Epigenetic mechanisms for the early environmental regulation of hippocampal glucocorticoid receptor gene expression in rodents and humans. *Neuropsychopharmacology*, 38. DOI: 10.1038/npp.2012.262
- Zheng, H.Y., Tang, Y., Niu, J., Li, P., Ye, D.S., Chen, X., Chen, S.L. (2013). Aberrant DNA methylation of imprinted loci in human spontaneous abortions after assisted reproduction techniques and natural conception. *Human Reproduction*, 28 (1), 265–273.

# Глава 11. ПСИХОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПСИХОПАТОЛОГИИ В ДЕТСКОМ И ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

---

*Е.Д. Гиндина, Д.А. Гайсина*

## Введение

Исследования роли генотипа и среды в возникновении психических нарушений имеют почти вековую историю, однако большая часть существующих работ посвящена изучению роли генетических и средовых факторов в этиологии и патогенезе клинических расстройств у взрослых. Систематическое изучение природы психических нарушений в детском и подростковом возрасте, за исключением наиболее тяжелых расстройств, таких как аутизм и синдром Туретта, началось позже (Rutter et al., 1990). Результаты, полученные при изучении психопатологии у взрослых, не могут быть экстраполированы на психические расстройства в детском и подростковом возрасте, поскольку они обладают специфическими особенностями (Caspi et al., 2008). Таким образом, актуальность исследования природы эмоциональных и поведенческих проблем у детей очевидна. Во-первых, как свидетельствуют эпидемиологические исследования, эмоциональные и поведенческие проблемы у детей имеют относительно высокую частоту встречаемости (около 12%), при этом частота встречаемости психических расстройств варьирует от 3% для дефицита внимания / гиперактивности до 9% для тревожности (Costello et al., 2005). Кроме того, существуют данные об увеличении частоты встречаемости отклонений психического развития у детей и подростков за последнее время (Costello et al., 2006). Во-вторых, эмоциональные и поведенческие проблемы часто имеют сочетанный (коморбидный) характер, то есть разные расстройства часто наблюдаются вместе или одно расстройство приводит к другому (Campbell, 1995; Hofstra et al., 2000; Laitinen-Krispijn et al., 1999; Verhulst, van der Ende, 1993, 1995). Кроме того, эмоциональные и поведенческие проблемы могут приводить к дальнейшим негативным последствиям, таким как ухудшение академической успеваемости, конфликтные детско-родительские отношения, неприятие сверстниками, асоциальное поведение, хронические физические заболевания (Angold et al., 1999; Caspi et al., 1996; Gaysina et al., 2011; Hofstra et al., 2002; Patterson et al., 1989).

В настоящей главе рассматриваются психогенетические методы (семейные исследования, исследования близнецов и приемных детей, молекулярно-генетические исследования) для изучения природы психопатологии в детском и подростковом возрасте и проводится анализ результатов данных исследований. В главе также обсуждаются проблемы определения фенотипа нарушений психического развития, природы коморбидности разных типов психопатологии и наследуемости нарушений разной степени выраженности, а также половые и возрастные различия в наследуемости психопатологии и роль сложных генно-средовых со-действий в ее развитии.

### **11.1. Проблема определения психопатологических фенотипов в детском и подростковом возрасте**

Одна из основных методологических проблем при исследовании природы психопатологии – трудности диагностики и операционализации фенотипов психических нарушений. Эти трудности вызваны размытыми границами между отдельными таксономическими категориями, а также отсутствием независимых критериев валидации таксономических категорий (Taylor, Rutter, 2002). Тем не менее в последние десятилетия достигнут значительный прогресс в создании и усовершенствовании стандартизованных процедур диагностики в области детской психопатологии (Achenbach, McConaughy, 1997; Angold, 2002; Simonoff et al., 1997; Verhulst, van der Ende, 2002). В настоящее время чаще всего используются два подхода к определению психопатологии у детей и подростков – клинический и эмпирический.

#### ***Клинический диагностический подход (категориальный)***

При данном подходе группа экспертов в области детской психопатологии приходит к консенсусу о наличии определенной диагностической категории и предлагает критерии, определяющие ее. При этом психические расстройства рассматриваются как дискретные категории, определяемые на основе сформулированных экспертами критериев согласно ряду классификационных схем, таких как Руководство по диагностике и статистике психических расстройств (American Psychiatric Association, 2000) и Международная классификация болезней (World Health Organization, 1992, 1993). Как правило, для диагностики психических нарушений используются стандартизованные интервью, в ходе которых устанавливает-

ся наличие или отсутствие у ребенка определенной психопатологии (Angold, 2002; Simonoff et al., 1997).

### ***Эмпирический подход (количественный)***

При таком подходе для оценки симптомов психических расстройств используются количественные методы анализа данных, полученных на больших выборках испытуемых. В эмпирическом подходе симптомы нарушений оцениваются по континуальной шкале, т.е. по тому, в какой степени ребенку свойственны симптомы или проблемы, согласующиеся с определенным диагнозом. Количественный подход основан на идее непрерывного перехода от нормы к психопатологии, когда мерой отклонения от нормы является количество симптомов (Achenbach, McConaughy, 1997; Achenbach, Rescorla, 2001; Verhulst, van der Ende, 2002). Популяционные исследования, в которых дети, их родители и учителя оценивали, в какой степени ребенку свойственно то или иное поведение, показали, что наиболее часто встречающиеся проблемные состояния детей и подростков могут быть объединены в восемь кластеров, или синдромов: замкнутость / депрессия, психосоматические проблемы, тревожность / депрессия, социальная дезадаптация, трудности мышления, трудности внимания и гиперактивность, делинквентность (девиантность) и агрессивность. Эти кластеры далее группируются в две основные группы – проблемы интернализации и экстернализации. Проблемы интернализации характеризуются замкнутостью, психосоматическими жалобами, тревожностью и депрессивностью. Проблемы экстернализации характеризуются реакциями, направленными вовне, например девиантное и агрессивное поведение.

В генетических исследованиях используются и категориальный, и количественный подходы, но последний обладает преимуществом, поскольку позволяет количественно оценивать симптомы психических расстройств по непрерывной шкале, нежели присваивание оценки ниже или выше определенного порога. Таким образом, исчезает необходимость определения этих порогов, на основе которых ставится диагноз. Наиболее распространенные психические симптомы, такие как агрессивность, делинквентность, трудности внимания, гиперактивность, тревожность, замкнутость, депрессивность, представляют собой непрерывные количественные вариации в поведении в популяции детей и подростков. Кроме того, эмпирический подход предоставляет более дифференцированные данные о симптомах, составляющих конкретное психическое заболевание (Hudziak, 2001). Для более точного определения природы психического развития у детей целесообразно комбинировать категориальный и количественный подходы (Ferdinand et al., 2004).



## 11.2. Методы психогенетики для исследования психопатологии в детском и подростковом возрасте

Современные методы психогенетики позволяют исследовать влияния генетических и средовых факторов на межиндивидуальную вариативность поведения с помощью генетически информативных подходов с использованием выборок близнецов, сибсов или приемных детей. Кроме того, в настоящее время представляется возможным изучение специфических генетических факторов, влияющих на формирование психопатологии с использованием молекулярно-генетических методов.

### *Семейные исследования*

В семейных исследованиях изучается частота встречаемости психопатологии у родственников пробанда, которая сравнивается с частотой психопатологии в контрольной группе. В некоторых семейных исследованиях анализируется риск возникновения психопатологии у родственников ребенка с психическим нарушением, в других рассматривается риск психопатологии у детей, родители которых страдают психическим заболеванием. Все детские психические расстройства показывают семейное сходство (*familiality*), которое может быть связано как с общими генетическими, так и средовыми факторами, которые делают родственников похожими. Семейный риск оценивается при помощи отношения вероятности проявления психического расстройства в семье к частоте встречаемости данного расстройства в популяции и обычно выражается в виде относительного риска или отношения шансов риска. Оценки семейного риска для разных расстройств варьируют в широких пределах: для депрессии в детском и подростковом возрасте отношение шансов равно 2–4 (Rice, Thapar, 2009), для синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) – 4–9 (Chen et al., 2008; Faraone et al., 2000) и для аутизма – более 50 (Rutter, 2000). Поскольку семейное сходство может объясняться как общими генетическими факторами, так и общей средой, необходимо использовать данные близнецов или приемных детей, которые позволяют оценить относительный вклад генетических и средовых влияний.

### *Близнецовые исследования*

Близнецовые исследования (см. прил. 1) установили, что психические расстройства в детском возрасте обусловлены действием как генетических, так и средовых факторов. Наиболее высокие показатели наследу-

емости (до 90%) получены для аутизма и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) (Derks et al., 2006; Rutter, 2000). В группу расстройств со средней наследуемостью (30–60%) входят депрессивное расстройство, оппозиционное расстройство, расстройство поведения без симптомов гиперактивности и тревожные расстройства (Sullivan et al., 2000; Rutter et al., 1998; Klein, 2002). Следует добавить, что существуют расстройства, наследуемость которых четко не определена вследствие несогласованности результатов исследований, неоднородности выборок, необходимости учета многостадийности заболеваний и / или сомнений в границах фенотипа. Расстройства пищевого поведения, тики, наркотическая зависимость и навязчивые расстройства попадают под эту неопределенную категорию. При анализе полученных показателей наследуемости необходимо помнить, что их величина специфична для обследованной популяции, а также варьирует в зависимости от использованных методов и респондентов. Что касается средовых факторов, то эффект факторов индивидуальной среды показан практически во всех близнецовых исследованиях детей и подростков, тогда как эффект факторов общей среды оказался менее значим. Однако большинство близнецовых исследований имеет низкую статистическую мощность для выявления общесредового эффекта, поскольку этот эффект оценивается как остаточный компонент сходства между близнецами (который не может быть объяснен генетическим сходством). Более чувствительным методом для выявления общесредовых эффектов является метод приемных детей.

### *Исследования приемных детей*

Метод приемных детей основан на сравнении приемных детей с биологическими и небологическими родственниками. Сходство с биологическими родителями трактуется как свидетельство генетических влияний, сходство с приемными – как показатель влияния общей постнатальной среды. Описание метода приемных детей можно найти в ряде источников (напр.: Plomin et al., 2013). Метод приемных детей находит применение и для тестирования средовых эффектов факторов риска (например, стиля воспитания в семье; см. гл. 2). Следует отметить, что метод приемных детей имеет ряд ограничений, например, приемные семьи часто имеют более высокий уровень образования и социоэкономический статус, чем в общей популяции. Кроме того, селективное усыновление и влияние среды в пренатальный период могут исказить данные, получаемые в исследованиях приемных детей (Stoolmiller, 1999).

### Молекулярно-генетические исследования

Во всем мире проводятся интенсивные исследования молекулярно-генетических основ психопатологии как клинически диагностируемых заболеваний (например, униполярная депрессия), так и количественных признаков с нормальным распределением в популяции (например, депрессивность). Сейчас наиболее широко используемым методом для исследования молекулярно-генетических основ сложных поведенческих признаков является метод ассоциаций. Данный метод лучше всего подходит для выявления множества вариантов генов, имеющих небольшой эффект, но часто встречающихся в общей популяции (Cordell, Clayton, 2005). В классическом виде для анализа ассоциаций группа людей с определенным расстройством сравнивается с группой людей без данного расстройства (контрольная выборка) по частоте встречаемости определенного генетического варианта. Если генетический вариант чаще встречается в группе людей с расстройством, чем в контрольной группе, данный вариант считается связанным (ассоциированным) с риском развития данного расстройства. Два основных подхода с применением метода ассоциаций – это анализ ассоциаций генов-кандидатов и полногеномный анализ ассоциаций (GWAS).

Ряд исследований, направленных на поиск генов-кандидатов психических расстройств, сфокусирован на генах, кодирующих белки, вовлеченные в патогенетические процессы заболеваний. Анализ генов-кандидатов дает возможность исследователям проверить гипотезы о вероятной роли конкретного гена в нейробиологических процессах при развитии психопатологии. Данный подход позволил выявить ряд генов, участвующих в формировании психопатологии (Jia et al., 2011). Однако большое количество несогласованных результатов и низкая степень воспроизводимости результатов при изучении психопатологии привели к широкой критике данного метода и поиску других подходов к исследованию молекулярно-генетических основ психопатологии.

С появлением международного проекта HapMap и улучшением технологий генотипирования, обладающих более высокой производительностью, особый интерес представляет полногеномный анализ ассоциаций. Методом GWAS, как правило, детально исследуются сотни тысяч бинарных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), расположенных по всему геному. Из-за проведения большого количества проверок гипотез (и, как результат, увеличения количества ошибок первого рода) был установлен стандарт статистической значимости для GWAS,  $p \leq 5,0 \times 10^{-8}$  (Shyn, Hamilton, 2010).

К настоящему времени проведены полногеномные анализы ассоциаций таких распространенных психопатологий развития, как аутизм, синдром дефицита внимания и гиперактивности и детская тревожность. В результате проведения данных исследований обнаружено очень большое количество реплицируемых ассоциаций генетических вариантов с указанными расстройствами. Как и в случае с анализом генов-кандидатов, вероятной причиной может являться недостаток статистической силы, связанный с размерами выборок и их фенотипической неоднородностью, а также с техническими особенностями существующих методов генотипирования. Кроме того, при полногеномном анализе ассоциаций обычно используются генетические маркеры, широко распространенные в популяции (*common variants*). Сейчас все больше внимания уделяется роли редких генетических вариантов. Существующие делеции и инсерции в геноме – варианты числа повторов (*copy number variants, CNV*) – могут быть идентифицированы при помощи GWAS-технологий. Редкие варианты числа повторов, как было показано недавно, вносят вклад в развитие ряда психопатологий, таких как аутизм и синдром дефицита внимания и гиперактивности (Levy et al., 2011; Jarick et al., 2012; Elia et al., 2012). Ускоренное развитие ДНК-технологий, таких как полногеномное секвенирование, даст возможность проводить крупномасштабные исследования генома человека относительно недорого и быстро.

### **11.3. Результаты психогенетических исследований эмоциональных и поведенческих нарушений в детском и подростковом возрасте**

#### *Аутизм*

Первое близнецовое исследование аутизма, проведенное в 1977 г., показало его высокую генетическую обусловленность (Rutter, 2000). Последующие близнецовые исследования клинических выборок в целом подтвердили сделанные выводы и конкордантность МЗ и ДЗ близнецов по аутизму была оценена в 36–91 и 0–24% соответственно (Bailey et al., 1995; Ritvo et al., 1985; Steffenburg et al., 1989). Оценки наследуемости аутизма составили около 90%. Очень низкая конкордантность в парах ДЗ по сравнению с МЗ близнецами свидетельствует о вероятном действии эпистаза. Исследования также обнаружили, что аутизм следует рассматривать как широкий спектр фенотипов (расстройство аутистического спектра, *autistic spectrum disorder, ASD*). Примерно 90% МЗ близнецов и 10% ДЗ пар кон-

кордантны по ряду когнитивных и социальных трудностей, качественно сходных с симптоматикой при аутизме, но проявляющихся в более мягкой степени. Результаты близнецовых исследований выявили, что триада нарушений при аутизме (нарушения социальных взаимодействий и проблемы коммуникаций; ограниченность интересов; повторяющийся репертуар поведения) генетически гетерогенна (Ronald et al., 2006). В то же время получены данные, свидетельствующие об общей этиологии оценок в пределах нормы и крайних оценок аутистичных черт (Robinson et al., 2010).

Ныне проводится активный поиск генов, вовлеченных в этиологию аутизма (см. обзор Xu et al., 2012). Было обнаружено более 100 ассоциаций генов-кандидатов с аутизмом, однако данные результаты не всегда были реплицированы на независимых выборках. Результаты полногеномных анализов ассоциаций также не выявили надежно реплицируемых пространственных генетических вариантов (Xu et al., 2012). Исследования редких мутаций, таких как вариации числа повторов (CNVs), оказались более успешными. Показано, что примерно 10% всех случаев аутизма связано с редкими мутациями в геноме (Levy et al., 2011).

### ***Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ)***

Исследования этиологии СДВГ обнаруживают высокую наследуемость и незначимый эффект общей среды вне зависимости от использованного инструмента, респондентов, пола и возраста исследуемых. Нужно иметь в виду, что диагноз СДВГ объединяет три типа расстройств: нарушение внимания, гиперактивность, сочетание нарушения внимания с гиперактивностью. Все три типа расстройств, объединенных диагнозом СДВГ, имеют высокие оценки наследуемости (достигающие 100%) по результатам как близнецовых исследований, так и исследований приемных детей (Derks et al., 2009; Alberts-Corush et al., 1986; Sprich et al., 2000). Интересно, что корреляции МЗ близнецов более чем в два раза превышают корреляции ДЗ близнецов, полученные на материале родительских, но не учительских оценок, что может указывать на возможное присутствие эффекта контраста или взаимодействия между сибсами.

В ряде работ было обнаружено, что для симптома нарушения внимания влияние генетических факторов равноценно как для крайних значений, так и значений в пределах нормы (Levy et al., 1997; Price et al., 2001; Willcutt et al., 2000). Существуют данные об отсутствии изменения наследуемости в зависимости от тяжести симптоматики и о небольшой тенденции к более низкой наследуемости в группе с наиболее выраженными нарушениями внимания у детей 5–15 лет (Gjone et al., 1996).

В настоящее время ведется активный поиск генетических факторов, объясняющих высокие оценки наследуемости СДВГ, полученных в семейных исследованиях. Метаанализ большого количества молекулярно-генетических исследований генов-кандидатов показал, что ген переносчика дофамина (*SLC6A3*) и ген рецептора D4 дофамина (*DRD4*) достоверно связаны с СДВГ. Тем не менее действие специфических генов-кандидатов объясняет лишь маленький процент вариативности данного признака. С целью идентификации новых генетических вариантов, вовлеченных в этиологию СДВГ, были проведены полногеномные анализы ассоциаций. Однако метаанализ с включением результатов нескольких полногеномных исследований не выявил статистически достоверных ассоциаций каких-либо генетических локусов с СДВГ (Neale et al., 2010). Полногеномные исследования с использованием количественного подхода к определению проблем дефицита внимания и гиперактивности не выявили значимых генетических эффектов (Ebejer et al., 2013).

Возможно, проблема выявления конкретных генетических факторов связана с действием генно-средовых взаимодействий (см. гл. 2). Так, в ряде работ было установлено, что генетические влияния на СДВГ могут проявляться только под влиянием определенных средовых факторов (Brookes et al., 2006; Kahn et al., 2003; Seeger et al., 2004).

Ряд недавних молекулярно-генетических исследований был направлен на поиск редких делеций и дупликаций в геноме, ассоциированных с СДВГ. Одно из этих исследований выявило роль таких вариаций в районе гена *PARK2* (вовлеченного в этиологию болезни Паркинсона; Jarick et al., 2012). Другое исследование обнаружило ассоциации делеций и дупликаций в генах, связанных с метаботропным глутаматным рецептором (Elia et al., 2012). База данных, объединяющая результаты всех молекулярно-генетических исследований СДВГ, была создана недавно и представляет собой ценный ресурс для будущих исследований данной психопатологии (Elia et al., 2012).

### *Асоциальное поведение*

Близнецовые исследования асоциального поведения, характеризующегося агрессивностью, делинквентностью, оппозиционным поведением, продемонстрировали, что генетические факторы объясняют примерно 45% вариативности данного признака в детском и подростковом возрасте (Burt, 2002). Асоциальное поведение является гетерогенным фенотипом; в литературе разделяют агрессивное расстройство поведения с ранним проявлением и делинквентное расстройство поведения с поздним проявлени-

ем (Moffitt, 1993). Эти два типа расстройства поведения, возможно, имеют разную этиологию.

Данные близнецовых исследований свидетельствуют о том, что оценки агрессивности в большой степени обусловлены генетическими факторами, которые объясняют до 75% фенотипической дисперсии и являются стабильными в процессе развития (Bartels et al., 2003; Burt, 2009; Eley et al., 1999; Schmitz et al., 1995; van Beijsterveldt et al., 2003; van den Oord et al., 1994). С другой стороны, делинквентное поведение в большей степени объясняется факторами общей среды и в меньшей степени – генетическими факторами (30–40% дисперсии), которые характеризуются меньшей возрастной стабильностью (Bartels et al., 2003; Burt, Neiderhiser, 2009; Eley, Lichtenstein, Moffitt, 2003; Eley et al., 1999). Оценки по шкале агрессивности коррелируют с диагнозом оппозиционного расстройства, в то время как оценки делинквентного поведения коррелируют с диагнозом расстройства поведения (Hudziak et al., 2004). Расстройство поведения, сочетанное с СДВГ, в большей степени связано с генетическими факторами, чем другие формы расстройства поведения (Thapar et al., 2001).

Исследования приемных детей также показали влияние генетических факторов на формирование асоциального поведения. В исследовании проблем экстернализации у приемных детей в возрасте от 10 до 15 лет, их биологических и небологических сибсов выявлено, что вариативность этого типа в существенной степени определяется генетическими факторами (65%) и в меньшей мере – факторами общей среды (17%). Наследуемость показателей агрессивного поведения (70%) была выше, чем наследуемость делинквентного поведения (39%) (van den Oord et al., 1994). В Колорадском исследовании приемных детей, в котором также использовалось сравнение сибсов, показатели наследуемости агрессивности (24–49%) и делинквентного поведения (17–36%), оцененные по отчетам родителей и учителей, были ниже (Deater-Deckard, Plomin, 1999).

Недавно опубликованный систематический метаанализ 185 исследований 31 гена-кандидата с агрессивностью установил отсутствие достоверных ассоциаций между проанализированными генами и агрессивностью. Анализ подгрупп, в том числе по степени тяжести, возрастной группе, характеристике выборки и этнической принадлежности, также не дал положительных результатов (Vassos et al., 2013). До настоящего времени полногеномные анализы ассоциаций для детской агрессивности не проводились, тогда как единственное исследование агрессивности у взрослых не выявило достоверных ассоциаций (Tielbeek et al., 2012).

### *Депрессия и тревожность*

В работах по депрессии у детей и подростков отмечается широкий разброс оценок наследуемости (11–72%) (Rice, Thapar, 2009). Этот разброс может быть связан с популяционными различиями исследуемых выборок и использованием отчетов разных респондентов для оценки депрессивной симптоматики. Корреляции оценок депрессивности, полученные от разных респондентов, небольшие (Verhulst, Dekker, van der Ende, 1997), что свидетельствует о том, что респонденты, возможно, оценивают разные аспекты депрессивности (Boomsma et al., 2005; Eaves et al., 1997; Rice et al., 2002; Thapar, McGuffin, 1995). Другая возможная интерпретация широкого разброса вариативности оценок наследуемости – существенные возрастные различия в этиологии депрессивности, отмеченные в ряде работ: генетические факторы оказываются более значимыми в подростковом возрасте по сравнению с детским возрастом (Eley, Stevenson, 1999; Rice et al., 2002; Thapar, McGuffin, 1995).

Относительный вклад генотипа и среды может меняться в зависимости от степени выраженности эмоциональных и поведенческих проблем, например под влиянием средового опыта, генотип-средового со-действия, генных взаимодействий и др. В большинстве работ по депрессивной симптоматике в подростковом возрасте было установлено, что высокий уровень депрессии оказался связан с более выраженным влиянием обще-средовых факторов, в то время как остальная часть континуума связана с большим влиянием генотипа (Eley, 1997; Rende et al., 1992; Rice et al., 2002). Это свидетельствует об этиологическом разрыве в формировании депрессивной симптоматики разной степени выраженности.

В целом работ по генетике тревожности в детском возрасте значительно меньше, чем по депрессивности. Исследования показали большую этиологическую гетерогенность расстройств тревожного ряда (Eaves et al., 1997; Eley, et al., 2003; Legrand et al., 1999; Rice et al., 2004; Thapar, McGuffin, 1995). В исследованиях также было найдено, что индивидуальные различия в сепарационной тревоге в большей степени связаны с действием факторов общей среды (Eaves et al., 1997; Eley et al., 2003; Silberg et al., 2001). Вариативность генерализованного тревожного расстройства в значительной степени объясняется генетическими факторами (Silberg et al., 2001).

Результаты близнецовых исследований проблем интернализации (депрессия, тревожность и замкнутость) достаточно согласованы и обнаруживают умеренную наследуемость (от 30 до 40%) (Bartels et al., 2003; Deater-Deckard et al., 1997; Gjone, Stevenson, 1997; Schmitz et al., 1995),



которая не меняется в возрасте от 7 до 12 лет (Boomsma et al., 2005). Метод приемных детей не выявил существенного вклада генотипа в вариативность симптомов интернализации (Eley et al., 1998; van den Oord et al., 1994). В уже упоминавшемся Голландском исследовании приемных детей корреляция между биологическими и приемными сибсами была одинаковой, свидетельствуя о влиянии факторов общей среды и отсутствии значимого вклада генетических факторов (van den Oord et al., 1994). В исследовании депрессивных переживаний в выборке 78 пар приемных сибсов и 94 пар биологических сибсов в возрасте 7–12 лет из Колорадского исследования приемных детей корреляции между биологическими сибсами, родителями и детьми были низкими. Независимо от пола ребенка оценки наследуемости были незначимы, влияния общей среды – небольшими, а эффекты индивидуальной среды – значительными (Eley et al., 1998). Таким образом, результаты обеих работ свидетельствуют об относительно низкой наследуемости проблем интернализации у детей.

Молекулярно-генетические исследования как на выборках детей и подростков, так и на выборках взрослых до сих пор не привели к идентификации генов, достоверно ассоциированных с клинической депрессией, депрессивностью или тревожностью (Hek et al., 2013; Shi et al., 2011; Trzaskowski et al., 2013).

#### **11.4. Этиология совместного проявления эмоциональных и поведенческих проблем**

Разные типы эмоциональных и поведенческих проблем часто сопутствуют друг другу (Angold et al., 1999; Caron, Rutter, 1991; Rutter et al., 1997). Механизмы, лежащие в основе связей и совместного проявления (коморбидности) психопатологии, мало изучены. Близнецовый метод с использованием многомерного структурного моделирования предоставляет возможность для установления того, в какой степени генетические и средовые факторы объясняют коморбидности двух или более фенотипов.

Близнецовые исследования указывают на роль общих генетических факторов в коморбидности СДВГ и аутизма, наблюдаемых в 30% случаев (Willcutt et al., 2012; Lichtenstein et al., 2010; Ronald et al., 2011; Ronald et al., 2008). Лонгитюдные генетические исследования констатируют, что СДВГ предшествует расстройствам аутистического спектра (Taylor, Rutter, 2002). СДВГ часто коморбиден с другими расстройствами поведения (30–50% случаев), что в большинстве работ объясняется общей генетической предрасположенностью (Biederman et al., 1991; Dick et al., 2005; Burt et al., 2001).

Примерно в 50% случаев расстройств поведения сопровождаются употреблением психоактивных веществ (Reebye et al., 1995), что также объясняется общими генетическими факторами (Button et al., 2006; Miles et al., 2002; Silberg et al., 2003). Коморбидность симптомов делинквентного и агрессивного поведения также связана с влиянием общих генетических факторов. Например, в исследовании этиологии совместного возникновения агрессивного и делинквентного поведения в выборке 1 481 пары 12-летних близнецов из Нидерландского близнецового регистра 80% ковариации объяснялось генетическими факторами (Bartels et al., 2003).

В детском и подростковом возрасте наблюдается высокая степень коморбидности депрессии и тревожности (от 20 до 75%) (Angold et al., 1999). При этом результаты лонгитюдных исследований свидетельствуют о том, что тревожные расстройства предшествуют развитию депрессивных расстройств (Goodwin et al., 2004). Близнецовые исследования, выполненные методом поперечных срезов (Eley, Stevenson, 1999; Thapar, McGuffin, 1997), и лонгитюдные исследования (Rice et al., 2004; Silberg et al., 2001) детей и подростков обнаруживают, что ассоциация тревожных и депрессивных симптомов в основном связана с действием общих генетических факторов.

Частота совместного проявления расстройств поведения и депрессии варьирует от 21 до 83% (Angold, Costello, 1993). В одном исследовании было показано, что 50% ковариации асоциального поведения и депрессии в подростковом возрасте объясняется генетическими факторами (O'Connor et al., 1998). Другое исследование ковариации крайних оценок по шкалам интернализации и экстернализации (51–58%) у близнецов в возрасте до 5 до 15 лет установило, что данная ковариация в основном объяснялась эффектами общей среды, особенно в младшей возрастной группе (5–9 лет) (Gjone, Stevenson, 1997).

### **11.5. Исследования половых различий в этиологии эмоциональных и поведенческих проблем**

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о различиях в частоте встречаемости эмоциональных и поведенческих проблем у мальчиков и девочек (Rutter et al., 2003). У мальчиков чаще наблюдаются проблемы экстернализации, нарушения внимания и гиперактивности, агрессивность и расстройства поведения, тогда как девочкам более свойственны тревожность и депрессивность (Cohen et al., 1993; Vierikko et al., 2003; Zahn-Waxler et al., 1996). Психогенетические исследования позволяют:

- 1) оценить относительный вклад генетических и средовых факторов в фе-

нотипическую дисперсию у обоих полов (количественные различия); 2) определить, совпадает ли набор генетических и средовых факторов, влияющих на вариативность исследованного признака, у мальчиков и девочек (качественные различия).

Результаты психогенетических исследований половых различий в этиологии эмоциональных и поведенческих проблем достаточно противоречивы (Cohen et al., 1993; Eley, Stevenson, 1999). Например, в некоторых работах генетические влияния на проблемы экстернализации сильнее выражены для мальчиков, чем для девочек (Silberg et al., 1994; van den Oord et al., 1994), тогда как в других работах значимых половых различий не обнаружено (van den Oord et al., 1996). Результаты исследований агрессивности также противоречивы: в ряде работ выявлена более высокая наследуемость агрессивности у мальчиков (Hudziak et al., 2003; Miles, Carey, 1997); в других работах наследуемость агрессивности была более высокой у девочек (Bartels et al., 2003; Kuo et al., 2004; Vierikko et al., 2003) либо половые различия отсутствовали (Eley et al., 1999). В исследованиях гиперактивности были также получены противоречивые результаты: в одном исследовании была показана большая наследуемость для девочек (Kuo et al., 2004; van den Oord et al., 1996), тогда как в другом – большая наследуемость для мальчиков по отцовским интервью и отсутствие половых различий в наследуемости по опросникам родителей и учителей (Eaves et al., 1997). Подобная несогласованность результатов наблюдается и для депрессии: результаты, основанные на родительских оценках, не выявили половых различий (Nadder et al., 2002; Rice et al., 2002), тогда как результаты с использованием учительских оценок показали более высокую наследуемость для девочек (Harponen et al., 2002), а ряд работ с использованием самоотчетов продемонстрировал более высокую наследуемость для мальчиков (Eley, Stevenson, 1999; Rice et al., 2002).

В некоторых работах обнаружены качественные различия в этиологии СДВГ (Derks et al., 2007; Saudino et al., 2005; Vierikko et al., 2004), оппозиционного расстройства (Derks et al., 2007) и агрессивности (Vierikko et al., 2003), полученные с использованием учительских оценок, что, возможно, свидетельствует о разном уровне экспрессии определенных генов у девочек и мальчиков.

Несогласованность результатов исследования половых различий в этиологии эмоциональных и поведенческих проблем может быть связана с особенностями выборок респондентов (например, по возрасту) и диагностических инструментов (Eley, Stevenson, 1999; Silberg et al., 1994). Кроме того, во многих работах статистическая мощность может быть недостаточной для обнаружения половых различий (Eaves et al., 1997).

## **11.6. Исследования возрастной динамики в этиологии эмоциональных и поведенческих проблем**

Лонгитюдные генетически информативные исследования необходимы, чтобы установить, какова роль генетических и средовых факторов в стабильности и изменчивости психопатологии в процессе развития. Например, происходит ли увеличение наследуемости в тех или иных возрастах благодаря экспрессии новых генетических факторов или амплификации существующих генетических влияний, в какой степени фенотипическая стабильность объясняется одними и теми же генами, действующими в разных возрастах, и в какой степени фенотипическая стабильность связана с действием общих средовых факторов.

Большинство лонгитюдных исследований показало, что генетические факторы являются основным источником стабильности детской психопатологии, а индивидуально-средовые факторы объясняют ее изменения. Для ряда расстройств также установлено возникновение на более поздних возрастных этапах новых генетических влияний, оказывающих воздействие на изменения симптоматики. Например, в лонгитюдном исследовании симптомов СДВГ у близнецов из Нидерландского регистра в 3, 7, 10 и 12 лет (Rietveld et al., 2004), оценка наследуемости проблем внимания составила почти 75% в каждом возрасте для обоих полов. Меньшая стабильность трудностей внимания наблюдалась в период от 3 до 7 лет ( $r = 0,40$ ) по сравнению со стабильностью нарушений внимания от 7 лет и старше ( $r = 0,70$ ). Стабильность симптомов в основном объяснялась генетическими влияниями: генетические эффекты объясняли 76–92% ковариации между возрастами. Новые генетические влияния обнаруживались во всех возрастах. Сходные результаты были получены для оценок симптомов СДВГ между 8 и 13 годами и на другой выборке близнецов (Larsson et al., 2004).

Анализ генетических и средовых источников стабильности и изменчивости симптомов асоциального поведения в ходе трехлетнего лонгитюдного исследования NEAD, включающего в себя близнецов и сибсов разной степени родства, показал, что фенотипическая стабильность асоциального поведения ( $r = 0,63$ ) объяснялась генетическими факторами (54%), факторами общей (30%) и индивидуальной (17%) среды (O'Connor et al., 1998). Изменения в степени выраженности асоциального поведения за трехлетний период происходили за счет влияния условий среды, специфических для каждого члена семьи. Изменения в степени выраженности асоциального поведения объяснялись как генетическими, так и средовыми факторами.

Генетические факторы также объясняли наибольшую часть возрастной стабильности симптомов экстернализации (измеренных с помощью родительских оценок) от раннего к среднему детскому возрасту (Schmitz et al., 1995). Исследования близнецов из Нидерландского близнецового регистра свидетельствовали о стабильности оценок экстернализации ( $r = 0,46-0,76$ ) в возрасте 3, 7, 10 и 12 лет, которая объяснялась генетическими (60%) и общесредовыми факторами (34%). Новые генетические и средовые факторы выявлялись во всех возрастах, но наиболее очевидно между 3 и 7 годами (Bartels et al., 2004). Исследование агрессивного поведения у близнецов из того же регистра в тех же возрастах установило наличие фенотипической стабильности ( $r = 0,41-0,77$ ), которая объяснялась генетическими (65%) и общесредовыми факторами (25%). Также отмечались половые различия в этиологии стабильности агрессивного поведения: генетические эффекты были более значимы для мальчиков, общесредовые эффекты – для девочек (van Beijsterveldt et al., 2003).

В исследовании 1 000 пар близнецов из Шведского близнецового регистра сравнивались влияния генетических и средовых факторов на развитие агрессивного и делинквентного поведения у близнецов в детском (8–9 лет) и подростковом (13–14 лет) возрасте. Результаты данного исследования показали, что по сравнению с делинквентным поведением агрессивное поведение представляет собой более стабильный и наследуемый фенотип. Стабильность симптомов агрессивного поведения от детского до подросткового возраста связана в основном с генетическими факторами, а относительная стабильность делинквентного поведения – с действием средовых факторов (Eley et al., 2003).

Лонгитюдные близнецовые исследования продемонстрировали, что генетическое влияние на развитие депрессии увеличивается в подростковом возрасте по сравнению с детским возрастом (Eley, Stevenson, 1999; Murray, Sines, 1996; Rice et al., 2003; Thapar, McGuffin, 1994). Увеличение влияния генотипа с возрастом может быть частично объяснено активной и реактивной генно-средовой корреляцией, связанной с увеличением числа зависимых стрессовых событий жизни в подростковом возрасте (Rice et al., 2003). Подобное совместное действие генетических и средовых факторов включается в компонент наследуемости при большинстве традиционных форм психогенетического анализа, например в близнецовых исследованиях (Rutter, 2006). Возрастная стабильность депрессии и тревожности объясняется как генетическими, так и средовыми факторами. В исследовании NEAD трехлетняя стабильность депрессивности объяснялась генетическими факторами (64%) и факторами индивидуальной среды (36%) (O'Connor, Neiderhiser, et al., 1998). В исследовании на выборке подрост-

кового возраста депрессивные симптомы оценивались в трех точках с интервалом 8 и 25 месяцев соответственно. Общий генетический фактор объяснял стабильность симптомов на всем протяжении; кроме этого, новые генетические влияния были идентифицированы во второй точке, они также влияли на вариативность симптоматики в третьей точке. Общесредовый фактор не был значимым. Факторы индивидуальной среды были значимыми и специфичными для каждой временной точки (Lau, Eley, 2006). В Нидерландском регистре близнецов стабильность симптомов интернализации в 3, 7, 10 и 12 лет (0,29 до 0,69) в основном объяснялась влиянием генетических факторов (43%) и общей среды (47%). Эффект генетических факторов в 3 года оказывал влияние на симптомы интернализации во всех остальных возрастах, при этом появлялись дополнительные специфичные генетические факторы в 7, 10 и 12 лет (Bartels et al., 2004). В ряде близнецовых исследований стабильность симптомов интернализации объяснялась в основном общесредовыми факторами (Schmitz et al., 1995; Scourfield et al., 2003).

Результаты лонгитюдных исследований приемных детей отличаются от данных близнецовых исследований тем, что стабильность проблем экстернализации, агрессивного поведения, трудностей внимания и социальной дезадаптации объясняется в основном генетическими факторами, а стабильность проблем интернализации и ее подшкал, трудностей мышления и делинквентного поведения – индивидуально-средовыми факторами (van der Valk et al., 1998).

В целом результаты психогенетических исследований свидетельствуют о существенном влиянии генетических факторов на стабильность эмоциональных и поведенческих проблем. Природа средовых влияний менее ясна: в ряде исследований обнаруживается вклад средовых эффектов в стабильность эмоциональных и поведенческих проблем, тогда как в некоторых исследованиях найдено, что эти влияния специфичны для каждого возраста. Эффекты индивидуальной среды часто являются специфичными для каждого возраста.

### **11.7. Исследования роли генно-средовых со-действий в эмоциональных и поведенческих расстройствах у детей и подростков**

Генетические и средовые факторы взаимодействуют в их влиянии на формирование индивидуальных различий в поведенческих признаках. Данный феномен подробно рассмотрен в гл. 2, здесь же мы приводим

примеры исследований генно-средового со-действия в формировании психопатологии у детей и подростков.

### *Генно-средовая корреляция*

Гены могут влиять на увеличение (или уменьшение) вероятности воздействия факторов риска окружающей среды, что выражается в пассивной, реактивной или активной генно-средовой корреляции (Plomin et al., 2008; Rutter et al., 1997). Например, в исследовании детей-близнецов было показано, что пассивная генотип-средовая корреляция частично объясняет влияние родительской депрессии на проблемы поведения у подростков (Silberg et al., 2010). Исследование семей, где один из родителей страдал психическим расстройством, выявило, что родительская психопатология связана с разногласиями и конфликтами в семье и, в свою очередь, с детской психопатологией (Quinton, Rutter, 1988). Результаты психогенетических исследований также свидетельствуют о наличии активной генно-средовой корреляции (Jaffee, Price, 2007; Plomin et al., 1977). Например, на выборке МЗ близнецов было найдено, что внутри пары близнец с более высоким уровнем асоциального поведения в раннем подростковом периоде с большей вероятностью имеет девиантных друзей в позднем подростковом возрасте (Burt, 2009). Аналогичным образом в другой близнецовой выборке асоциальное поведение у мальчиков являлось предиктором выбора девиантной компании сверстников (так называемый процесс «социальной селекции»). Данное исследование также выявило средовое влияние девиантной компании сверстников на асоциальное поведение (так называемая «социальная обусловленность»). Было установлено, что социальная обусловленность более важна в детском возрасте, а в подростковом возрасте доминирует социальная селекция (Kendler et al., 2008). Ряд исследований с использованием методов близнецов и приемных детей свидетельствует о наличии реактивной генно-средовой корреляции, при которой генетически обусловленные характеристики детей провоцируют негативные воспитательные меры со стороны родителей (Ge et al., 1996; O'Connor et al., 1998).

Генно-средовая корреляция играет важную роль в формировании асоциального поведения и депрессии у детей и подростков. Например, было показано, что генетические факторы объясняют 20–30% вариативности физических методов наказания (Jaffee et al., 2004; Wade, Kendler, 2000) и жесткой дисциплины в семье (Button et al., 2008; Pike et al., 1996). Кроме того, ковариация жестких воспитательных мер и асоциального поведения детей в основном объяснялась общими генетическими факторами

(Button et al., 2008; Jaffee et al., 2004; Neiderhiser et al., 1999). Исследования приемных детей также показали, что дети, биологические родители которых имели проблемы экстернализации (т.е. дети с генетическим риском асоциального поведения), испытывали на себе более жесткие меры воспитания, чем дети без генетического риска (Riggins-Caspers et al., 2003). Например, в двух исследованиях приемных детей было установлено, что приемные родители чаще применяли негативные воспитательные практики к детям с высоким генетическим риском асоциального поведения, чем к детям с низким генетическим риском (Ge et al., 1996; O'Connor et al., 1998). Однако связь между негативным стилем воспитания и проблемами экстернализации у детей лишь частично объясняется реактивной генно-средовой корреляцией; прямой средовой эффект стиля воспитания также имеет значение.

Активная и / или реактивная генно-средовая корреляция со стрессовыми событиями жизни играет роль в развитии депрессии в подростковом возрасте (Silberg et al., 2001; Thapar et al., 1998). Например, получены данные о реактивной генно-средовой корреляции с негативной семейной средой (злость / враждебность, принуждение, конфликт) в развитии депрессивной симптоматики у детей (Pike et al., 1996). Лонгитюдное исследование этой же выборки в течение трех лет свидетельствует о наличии генно-средовой корреляции с родительским конфликтом в развитии депрессии у детей (Neiderhiser et al., 1999).

### *Генно-средовое взаимодействие*

Этот тип генно-средовых со-действий описывает ситуации, когда генетические факторы влияют на поведение через контроль чувствительности к средовым факторам (Moffitt et al., 2005; Rutter, 2006; Rutter et al., 2006). Данный феномен важно учитывать, поскольку генетические влияния могут быть не выявлены, если отсутствует определенный средовой фактор. С другой стороны, генно-средовое взаимодействие важно для профилактики психопатологии, так как изменение средовых условий может предотвратить проявление генетического риска.

В исследовании приемных детей было установлено, что негативный стиль воспитания был связан с асоциальным поведением в зрелом возрасте только у приемных детей с генетической предрасположенностью к асоциальному поведению, тогда как этот стиль воспитания оказывал минимальное действие на детей, не имевших генетической предрасположенности к асоциальному поведению (Riggins-Caspers et al., 2003). В Колорадском исследовании приемных детей изучалось влияние взаимодействия между генетическим



риском и разводом родителей на поведенческие и эмоциональные проблемы у приемных детей в возрасте 12 лет. Индексом генетического риска в данном исследовании служил уровень негативной эмоциональности биологических родителей. Результаты показали, что в семьях, где не было разводов, уровень адаптации приемных детей не зависел от генетического риска, в то время как в группе приемных детей, переживших развод приемных родителей, были получены значимые корреляции генетической предрасположенности и проблем поведения (Connor et al., 2003).

Генно-средовое взаимодействие было выявлено и в близнецовых исследованиях с использованием конкордантности МЗ близнецов для оценки генетического риска. Например, в исследовании эффекта физического насилия на асоциальное поведение у детей генетический риск имел менее выраженный эффект на проблемы поведения в группе детей, не испытавших физического насилия (низкий средовый риск), по сравнению с группой детей, подвергшихся физическому насилию (высокий средовый риск) (Jaffee et al., 2005).

Генно-средовое взаимодействие также установлено в близнецовых исследованиях, учитывающих изменения наследуемости в зависимости от наличия средового фактора риска. Результаты таких исследований противоречивы и свидетельствуют как о более высоких, так и о более низких (объясняемых подавлением генетических эффектов средовыми влияниями) коэффициентах наследуемости при наличии средового риска. Например, показано снижение наследуемости проблем интернализации у подростков при наличии средовых факторов риска, таких как развод родителей (Hicks et al., 2009), частота конфликтов и разногласий между родителями и детьми (Feinberg et al., 2007; Rice et al., 2006). Подобные сниженные генетические влияния были обнаружены в формировании агрессии и асоциального поведения при низком уровне теплой атмосферы в семье и высоком уровне семейной дисфункции (Rowe et al., 1999; Button et al., 2005). Так, наследуемость проблем поведения у детей уменьшалась от 77 до 0% в условиях высокой семейной дисфункции (Button et al., 2005). Наследуемость проблем поведения была ниже у мальчиков из семей с низким социально-экономическим статусом (Tuvblad et al., 2006). Однако найдено, что наследуемость депрессивной симптоматики в подростковом возрасте увеличивалась, когда подростки переживали больше стрессовых событий жизни (Hicks et al., 2009; Lau, Eley, 2008). Наследуемость асоциального поведения была выше при низком уровне родительского тепла (Feinberg et al., 2007).

Развитие молекулярно-генетических методов позволило получить более точные данные о роли генно-средового взаимодействия в психопат-

тологии. Методы молекулярно-генетических исследований позволяют тестировать эффект определенного средового фактора риска при наличии конкретного генетического варианта. Например, физическое насилие в детском возрасте является фактором риска асоциального поведения, но только при наличии менее активной формы гена моноаминоксидазы А (*MAOA*), участвующего в распаде дофамина, адреналина, норадреналина и серотонина (Caspi et al., 2002). В ряде работ показана роль генов дофаминовой системы (например, *DRD4*, *SLC6A3*) в дифференциальной восприимчивости к неблагоприятным условиям среды, влияющим на развитие асоциального поведения (Bakermans-Kranenburg, van Ijzendoorn, 2011). Например, низкая материнская чувствительность к ребенку в 10 месяцев была связана с проблемами экстернализации у ребенка в 3 года, но только при наличии у ребенка аллеля *7R* гена *DRD4* (Bakermans-Kranenburg, van Ijzendoorn, 2006).

Ряд исследований генно-средового взаимодействия направлен на изучение этиологии эмоциональных проблем (Thompson et al., 2016). Например, получены данные о взаимодействии гена переносчика серотонина (*5-HTT*) и стрессовых событий жизни в формировании депрессии: наличие короткого варианта гена *5-HTT* более чем в два раза повышает вероятность возникновения депрессии в ответ на стрессогенные жизненные события (Caspi et al., 2003). Данные результаты были реплицированы в ряде независимых исследований, хотя в других исследованиях эффект не был обнаружен (Karg et al., 2011; Kim-Cohen et al., 2006).

### **11.8. Исследования средовых факторов риска в развитии психопатологии в детском и подростковом возрасте**

Психогенетические методы (метод приемных детей, близнецовый метод и метод исследования семей с детьми, рожденными в результате экстракорпорального оплодотворения, ЭКО) позволяют изучать эффекты конкретных средовых факторов риска при контроле генетических факторов (Jaffee et al., 2012; Rice et al., 2010). Например, данные свидетельствуют, что дети, пережившие развод родителей, имеют более высокий риск асоциального поведения, чем дети из полных семей (Emery, 1999). Метод приемных детей дает возможность контролировать влияние пассивной генотип-средовой корреляции при изучении эффекта развода на риск развития асоциального поведения у детей. Исследования приемных детей выявили ассоциацию развода и асоциального поведения вне зависимости от того, были ли родители и дети биологическими родственниками (Burt et al., 2008; O'Connor et al., 2000).

В исследованиях приемных детей также был обнаружен средовой эффект влияния материнской депрессии на развитие депрессии и асоциального поведения у детей. Риск возникновения депрессии и асоциального поведения у подростков, чья мать страдает депрессией, возрастал как в группе биологических родственников, так и в приемных семьях, указывая на средовой механизм действия (Tully et al., 2008). Депрессивная симптоматика у приемных матерей была связана с риском проблем экстернализации у детей даже после контроля над уровнем депрессивной симптоматики у биологических матерей (Pemberton et al., 2010; Kerr et al., 2013). Подобные средовые влияния на проблемы экстернализации у детей показаны и для отцовской депрессии (Pemberton et al., 2010).

В исследованиях семей с детьми, рожденными в результате ЭКО, проводится сравнение биологически связанных и несвязанных родственников (мать–ребенок и отец–ребенок). Как известно, при ЭКО могут быть разные степени родства между родителями и ребенком: оба родителя являются генетически родственными ребенку, только один из родителей является генетически родственным ребенку, ни один из родителей не является генетически родственным ребенку (Rice et al., 2010). Среди матерей, родивших детей в результате искусственного оплодотворения, корреляции материнских и детских оценок по шкалам интернализации не были выше в группе биологических родственников по сравнению с небιологическими родственниками, свидетельствуя о средовом эффекте материнской депрессии на проблемы интернализации ребенка (Lewis et al., 2011). Аналогично выявлена корреляция оценок родительского и детского асоциального поведения в биологически не связанных (и связанных) диадах (Harold et al., 2011).

Комбинирование классического метода приемных детей (усыновление при рождении) и метода ЭКО (усыновление при зачатии) позволяет наиболее эффективно исследовать средовые эффекты пренатальных факторов (например, курение матери во время беременности) на психологическое развитие ребенка (например, асоциальное поведение) при контроле общих генетических факторов и факторов постнатальной среды (Gaysina et al., 2013).

Близнецовый метод используется в нескольких разновидностях.

Во-первых, *метод детей-близнецов*, который включает взрослых близнецов и их детей, позволяет тестировать, насколько различия между близнецами связаны с различиями в поведении двоюродных сибсов. В основе этого метода лежит тот факт, что мать, которая является МЗ близнецом, генетически так же близка к своим детям, как и к племянникам. В ДЗ парах мать генетически более близка к своим детям, чем к племянникам.

Указанная модель помогает оценить, насколько различия между двоюродными сибсами, испытывающими различное влияние средовых факторов (например, различные стили воспитания), связаны с генотипом или средой поколения их родителей. Данные близнецов и их детей могут быть дополнены данными о детях-близнецах и их родителях. Такая развернутая модель метода детей-близнецов позволяет различать пассивную и реактивную генотип-средовую корреляцию и обнаружить генно-средовые корреляции малого размера. На выборке австралийских детей-близнецов было показано, что для детей, чьи родители развелись, характерно больше проблем поведения, и этот эффект не зависел от того, были ли их родители, тети и дяди МЗ или ДЗ близнецами, т.е. эффект развода не был связан с генетическими факторами или факторами общей среды семьи родителей (D'Onofrio et al., 2005). Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что именно средовые факторы объясняют связь между разводом родителей и проблемным поведением детей; однако необходимо изучить, насколько такой эффект связан с самим разводом или процессами, сопутствующими ему (например, с характеристиками семьи, такими как конфликтность, низкий социально-экономический статус). Другое исследование на этой же выборке свидетельствует о средовом эффекте асоциального поведения родителей на развитие проблем поведения у мальчиков. Ассоциация проблем поведения детей и родителей была значимой и эффекты не отличались в семьях МЗ и ДЗ близнецов (D'Onofrio et al., 2007). На этой же выборке было показано, что материнство в подростковом возрасте является средовым фактором риска психических нарушений у детей: дети, рожденные матерью в подростковом возрасте, демонстрировали больше проблем асоциального поведения, чем их сибсы, рожденные матерью в возрасте старше подросткового (Harden et al., 2007). Также в исследовании детей-близнецов были получены данные о значимых эффектах средового влияния родительской депрессии на проблемы поведения в подростковом возрасте (Silberg et al., 2010).

Во-вторых, *лонгитюдный метод близнецов и их родителей* позволяет оценить силу генетических и средовых путей, через которые поведение родителя связано с поведением ребенка-близнеца. Например, было установлено, что связь плохого обращения с ребенком (т.е. ненадлежащий уход, насилие, непоследовательная дисциплина) с вариативностью асоциального поведения у детей не была вызвана общим для родителей и детей набором генетических факторов, а была следствием прямого средового эффекта плохого обращения с ребенком на асоциальное поведение. Плохое обращение объясняло 30% общесредовых влияний на асоциальное поведение ребенка, причем этот эффект сохранялся в подростковом и

взрослом возрасте (Eaves et al., 2010). Таким образом, полученные доказательства согласуются с гипотезой о средовом эффекте плохого обращения с детьми на их асоциальное поведение.

Кроме того, в-третьих, возможно использование *многофакторного моделирования близнецовых данных* для разделения генетических и средовых эффектов, когда средовый фактор включается в модель как фенотип. Так, было найдено, что материнская негативность (количество отрицательных эмоций, которые мать выражает по отношению к ребенку) оказывает средовый эффект на подростковую депрессию, хотя часть эффекта была генетически обусловлена (Pike, 1996). Другие исследования показали средовый эффект для стрессовых событий жизни (Rice et al., 2003). Данный метод использовался и в исследовании влияния плохого обращения с ребенком (насилие, ненадлежащий уход) на развитие психопатологии. Детям, испытавшим на себе плохое обращение (в том числе физическое насилие), свойствен более высокий уровень асоциального поведения, чем детям, не испытавшим плохого обращения (Jaffee et al., 2004). Обнаружено, что размер эффекта плохого обращения варьирует от среднего до большого (Wilson et al., 2009), тогда как генетические факторы имеют маленький эффект (6–7%) на вариативность физического насилия (Jaffee, 2004; Schulz-Heik, 2009). В другом исследовании был протестирован эффект неблагополучного района проживания на поведение двухлетних близнецов. Согласно полученным данным, дети из неблагополучных районов были подвержены более высокому риску возникновения эмоциональных и поведенческих проблем, независимо от генетической предрасположенности. Факторы общей среды объясняли 20% вариативности проблем поведения, при этом условия района проживания объясняли 5% этих общесредовых эффектов (Caspi et al., 2000).

Наконец, в-четвертых, средовые эффекты факторов риска могут изучаться путем *внутрипарного сравнения МЗ близнецов*. Например, был показан средовый эффект материнской негативности на развитие проблем экстернализации в детском возрасте (Caspi et al., 2004). Авторы провели интервью с матерями 5-летних близнецов (565 МЗ пар), попросив их рассказать в течение 5 минут сначала об одном и затем, не менее чем через 90 минут, о втором ребенке. Тексты интервью были оценены двумя экспертами по 4 параметрам – количеству негативных комментариев, количеству позитивных комментариев, негативизму и теплоте. Проблемы экстернализации диагностировались у детей в 5 и 7 лет. Для этого использовались оценки родителей и учителей по шкалам агрессивного и делинквентного поведения. В парах МЗ близнецов близнец, по отношению к которому мать выражала больше негативных эмоций, имел больше поведенческих про-

блем, по родительским и учительским оценкам. Материнское отношение в 5 лет было предиктором асоциального поведения в 7 лет. В другом исследовании было отмечено, что жесткие дисциплинарные методы имели средний эффект на формирование проблем поведения детей (Asbury, 2003; Asbury, 2006). МЗ близнец, испытывающий более жесткие воспитательные меры, также демонстрировал больше проблем поведения. Несмотря на то, что поведение детей влияет на воспитательные меры (реактивная генно-средовая корреляция), жесткие воспитательные меры увеличивают риск асоциального поведения у детей. Таким образом, методы интервенции, направленные на уменьшение жестких дисциплинарных мер, помогут снизить или элиминировать риск асоциального поведения у ребенка.

### **Заключение**

Результаты психогенетических исследований свидетельствуют о том, что генетические факторы являются важным детерминантом развития детской психопатологии. Генетическими факторами может быть обусловлена онтогенетическая стабильность эмоциональных и поведенческих проблем. Было показано, что сочетанные симптомы СДВГ и аутизма, расстройств поведения и СДВГ, тревоги и депрессии, а также агрессивности и делинквентности в значительной степени определяются общим набором генетических факторов. Роль генетических и средовых факторов в формировании эмоциональных и поведенческих проблем зависит от пола и возраста испытуемых. Данные молекулярно-генетических исследований эмоциональных и поведенческих нарушений в детском и подростковом возрасте пока разрозненны и нуждаются в дополнительных доказательствах. Перспективным является направление исследований, связанных с поиском редких мутаций в геноме. Данные исследования уже привели к идентификации редких делеций и дупликаций у больных аутизмом и СДВГ. Стремительное развитие ДНК-технологий, таких как полногеномное секвенирование, позволит проводить крупномасштабные исследования генома для широкого спектра психических расстройств. Путь от ДНК к проявлению индивидуальных особенностей достаточно сложный, он включает в себя действие, взаимодействие и корреляцию многих генов и средовых факторов. Кроме того, эти эффекты изменяются и / или аккумулируются в ходе развития в результате действия эндогенных механизмов и взаимодействия ребенка со средой. Исследования продемонстрировали, что генно-средовая корреляция и взаимодействие особенно важны в развитии депрессии (стрессовые события жизни) и асоциального поведения (жесткие воспитательные меры). Установлено, что плохое обращение с ребенком имеет в основном средовый эффект на развитие психопатологии

у детей. Результаты проведенных исследований показывают, что генетический дизайн информативен для выявления средовых эффектов и может быть использован для идентификации тех факторов риска, которые легче поддаются коррекции и на которые может быть направлена профилактическая и коррекционная работа с детьми.

### Литература

- Achenbach T.M., McConaughy S.H.* Empirically based assessment of child and adolescent psychopathology: Practical applications. Sage Thousand Oaks, CA, 1997.
- Achenbach T.M., Rescorla L.A.* ASEBA school age forms & profiles. Burlington, VT : University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families. ASEBA, 2001.
- Alberts-Corush J., Firistone P., Goodman J.T.* Attention and impulsivity characteristics of the biological and adoptive parents of hyperactive and normal control children // *American Journal of Orthopsychiatry*. 1986. Vol. 56 (3). P. 413–423.
- American Psychiatric Association.* Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-IV-TR : American Psychiatric Publishing, Inc., 2000.
- Angold A.* Diagnostic interviews with parents and children // *Child and Adolescent Psychiatry / eds by M.J. Rutter, Taylor E.* Oxford : Blackwell Publisher, 2002. P. 32–51.
- Angold A., Costello E.J.* Depressive comorbidity in children and adolescents – empirical, theoretical, and methodological issues // *American Journal of Psychiatry*. 1993. Vol. 150 (12). P. 1779–1791.
- Angold A., Costello E.J., Farmer E.M.Z., Burns B.J., Erkanli A.* Impaired but undiagnosed // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1999. Vol. 38 (2). P. 129–137.
- Angold A., Costello E.J., Erkanli A.* Comorbidity // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1999. Vol. 40 (1). P. 57–87.
- Bailey A., Lecouteur A., Gottesman I., Bolton P., Simonoff E., Yuzda E., Rutter M.* Autism as a strongly genetic disorder – evidence from a British Twin Study // *Psychological Medicine*. 1995. Vol. 25 (1). P. 63–77.
- Bakermans-Kranenburg M.J., van Ijzendoorn M.H.* Differential susceptibility to rearing environment depending on dopamine-related genes: New evidence and a meta-analysis // *Development and Psychopathology*. 2011. Vol. 23 (1). P. 39–52.
- Bakermans-Kranenburg M.J., van Ijzendoorn M.H.* Gene-environment interaction of the dopamine D4 receptor (DRD4) and observed maternal insensitivity predicting externalizing behavior in preschoolers // *Developmental Psychobiology*. 2006. Vol. 48 (5). P. 406–409.
- Bartels M., Hudziak J.J., Boomsma D.I., Rietveld M.J.H., van Beijsterveldt C.E.M., van den Oord E.J.* A study of parent ratings of internalizing and externalizing problem behavior in 12-year-old twins // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2003. Vol. 42 (11). P. 1351–1359.
- Bartels M., van den Oord E.J., Hudziak J.J., Rietveld M.J., van Beijsterveldt C.E., Boomsma D.I.* Genetic and environmental mechanisms underlying stability and change in problem behaviors at ages 3, 7, 10, and 12 // *Developmental Psychology*. 2004. Vol. 40 (5). P. 852–867.

- Biederman J., Newcorn J., Sprich S.* Comorbidity of attention-deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders // *American Journal of Psychiatry*. 1991. Vol. 148 (5). P. 564–577.
- Boomsma D.I., van Beijsterveldt C.E.M., Hudziak J.J.* Genetic and environmental influences on Anxious / Depression during childhood: a study from the Netherlands Twin Register // *Genes, Brain and Behavior*. 2005. Vol. 4 (8). P. 466–481.
- Brookes K.J., Mill J., Guindalini C., Curran S., Xu X.H., Knight J., Asherson P.* A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit / hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy // *Archives of General Psychiatry*. 2006. Vol. 63 (1). P. 74–81.
- Burt S.A.* Rethinking environmental contributions to child and adolescent psychopathology: A meta-analysis of shared environmental influences // *Psychological Bulletin*. 2009. Vol. 135 (4). P. 608–637.
- Burt S.A., Neiderhiser J.M.* Aggressive versus nonaggressive antisocial behavior: Distinctive etiological moderation by age // *Developmental Psychology*. 2009. Vol. 45 (4). P. 1164–1176.
- Burt S.A., Barnes A.R., McGue M., Iacono W.G.* Parental divorce and adolescent delinquency: Ruling out the impact of common genes // *Developmental Psychology*. 2008. Vol. 44 (6). P. 1668–1677.
- Burt S.A., Krueger R.F., McGue M., Iacono W.G.* Sources of covariation among attention-deficit/hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, and conduct disorder: the importance of shared environment // *Journal of Abnormal Psychology*. 2001. Vol. 110 (4). P. 516–525.
- Button T., Thapar A., McGuffin P.* Relationship between antisocial behaviour, attention-deficit hyperactivity disorder and maternal prenatal smoking // *British Journal of Psychiatry*. 2005. Vol. 187 (2). P. 155–160.
- Button T.M., Lau J.Y., Maughan B., Eley T.C.* Parental punitive discipline, negative life events and gene-environment interplay in the development of externalizing behavior // *Psychological Medicine*. 2008. Vol. 38 (1). P. 29–39.
- Button T.M.M., Hewitt J.K., Rhee S.H., Young S.E., Corley R.P., Stallings M.C.* Examination of the causes of covariation between conduct disorder symptoms and vulnerability to drug dependence // *Twin Research and Human Genetics*. 2006. Vol. 9 (1). P. 38–45.
- Campbell S.B.* Behavior problems in preschool children: a review of recent research // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1995. Vol. 36 (1). P. 113–149.
- Caron C., Rutter M.* Comorbidity in child psychopathology: Concepts, issues and research strategies // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1991. Vol. 32 (7). P. 1063–1080.
- Caspi A., Langley K., Milne B., Moffitt T.E., O'Donovan M., Owen M.J., Thapar A.* A replicated molecular genetic basis for subtyping antisocial behavior in children with attention-deficit / hyperactivity disorder // *Archives of Gen. Psychiatry*. 2008. Vol. 65 (2). P. 203–210.
- Caspi A., McClay J., Moffitt T.E., Mill J., Martin J., Craig I.W., Poulton R.* Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children // *Science*. 2002. Vol. 297 (5582). P. 851–854.
- Caspi A., Moffitt T.E., Morgan J., Rutter M., Taylor A., Arseneault L., Polo-Tomas M.* Maternal expressed emotion predicts children's antisocial behavior problems: Using



- monozygotic-twin differences to identify environmental effects on behavioral development // *Developmental Psychology*. 2004. Vol. 40 (2). P. 149–161.
- Caspi A., Moffitt T.E., Newman D.L., Silva P.A. Behavioral observations at age 3 years predict adult psychiatric disorders. Longitudinal evidence from a birth cohort // *Archives of General Psychiatry*. 1996. Vol. 53 (11). P. 1033–1039.
- Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E., Taylor A., Craig I.W., Harrington H., Poulton R. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene // *Science*. 2003. Vol. 301 (5631). P. 386–389.
- Caspi A., Taylor A., Moffitt T.E., Plomin R. Neighborhood deprivation affects children's mental health: Environmental risks identified in a genetic design // *Psychological Science*. 2000. Vol. 11 (4). P. 338–342.
- Chen W., Zhou K.X., Sham P., Franke B., Kuntsi J., Campbell D., Asherson P. DSM-IV combined type ADHD shows familial association with sibling trait scores: a sampling strategy for QTL linkage // *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2008. Vol. 147B (8). P. 1450–1460.
- Cohen P., Cohen J., Kasen S., Velez C.N., Hartmark C., Johnson J., Streuning E.L. An epidemiologic-study of disorders in late childhood and adolescence. 1. Age-specific and gender-specific prevalence // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1993. Vol. 34 (6). P. 851–867.
- Cordell H.J., Clayton D.G. Genetic association studies // *Lancet*. 2005. Vol. 366 (9491). P. 1121–1131.
- Costello E.J., Egger H., Angold A. 10-year research update review: the epidemiology of child and adolescent psychiatric disorders: I. Methods and public health burden // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2005. Vol. 44 (10). P. 972–986.
- Costello E.J., Foley D.L., Angold A. 10-year research update review: the epidemiology of child and adolescent psychiatric disorders: II. Developmental epidemiology // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2006. Vol. 45 (1). P. 8–25.
- D'Onofrio B.M., Turkheimer E., Emery R.E., Slutske W.S., Heath A.C., Madden P.A., Martin N.G. A genetically informed study of marital instability and its association with offspring psychopathology // *Journal of Abnormal Psychology*. 2005. Vol. 114 (4). P. 570–586.
- Deater-Deckard K., Plomin R. An adoption study of the etiology of teacher and parent reports of externalizing behavior problems in middle childhood // *Child Development*. 1999. Vol. 70 (1). P. 144–154.
- Deater-Deckard K., Reiss D., Hetherington E.M., Plomin R. Dimensions and disorders of adolescent adjustment: a quantitative genetic analysis of unselected samples and selected extremes // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1997. Vol. 38 (5). P. 515–525.
- Derks E.M., Dolan C.V., Hudziak J.J., Neale M.C., Boomsma D.I. Assessment and etiology of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in boys and girls // *Behavior Genetics*. 2007. Vol. 37 (4). P. 559–566.
- Derks E.M., Hudziak J.J., Boomsma D.I. Genetics of ADHD, hyperactivity, and attention problems // *Handbook of behavior genetics*. Springer, 2009. P. 361–378.
- Derks E.M., Hudziak J.J., Van Beijsterveldt C.E.M., Dolan C.V., Boomsma D.I. Genetic analyses of maternal and teacher ratings on attention problems in 7-year-old Dutch twins // *Behavior Genetics*. 2006. Vol. 36 (6). P. 833–844.

- Dick D.M., Viken R.J., Kaprio J., Pulkkinen L., Rose R.J.* Understanding the covariation among childhood externalizing symptoms: Genetic and environmental influences on conduct disorder, attention deficit hyperactivity disorder, and oppositional defiant disorder symptoms // *Journal of Abnormal Child Psychology*. 2005. Vol. 33 (2). P. 219–229.
- D'Onofrio B.M., Slutske W.S., Turkheimer E., Emery R.E., Harden K.P., Heath A.C., Martin N.G.* Intergenerational transmission of childhood conduct problems – a children of twins study // *Archives of General Psychiatry*. 2007. Vol. 64 (7). P. 820–829.
- Eaves L., Silberg J., Erkanli A.* Resolving multiple epigenetic pathways to adolescent depression // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2003. Vol. 44 (7). P. 1006–1014.
- Eaves L.J., Prom E.C., Silberg J.L.* The mediating effect of parental neglect on adolescent and young adult anti-sociality: a longitudinal study of twins and their parents // *Behavior Genetics*. 2010. Vol. 40 (4). P. 425–437.
- Eaves L.J., Silberg J.L., Meyer J.M., Maes H.H., Simonoff E., Pickles A., Hewitt J.K.* Genetics and developmental psychopathology. 2. The main effects of genes and environment on behavioral problems in the Virginia twin study of adolescent behavioral development // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1997. Vol. 38 (8). P. 965–980.
- Ebejer J.L., Duffy D.L., van der Werf J., Wright M.J., Montgomery G., Gillespie N.A., Medland S.E.* Genome-wide association study of inattention and hyperactivity-impulsivity measured as quantitative traits // *Twin Research and Human Genetics*. 2013. Vol. 16 (2). P. 560–574.
- Eley T.C.* Depressive symptoms in children and adolescents: Etiological links between normality and abnormality: a research note // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1997. Vol. 38 (7). P. 861–865.
- Eley T.C., Stevenson J.* Exploring the covariation between anxiety and depression symptoms: A genetic analysis of the effects of age and sex // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1999. Vol. 40 (8). P. 1273–1282.
- Eley T.C., Bolton D., O'Connor T.G., Perrin S., Smith P., Plomin R.* A twin study of anxiety-related behaviours in pre-school children // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2003. Vol. 44 (7). P. 945–960.
- Eley T.C., Deater-Deckard K., Fombonne E., Fulker D.W., Plomin R.* An adoption study of depressive symptoms in middle childhood // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1998. Vol. 39 (3). P. 337–345.
- Eley T.C., Lichtenstein P., Moffitt T.E.* A longitudinal behavioral genetic analysis of the etiology of aggressive and nonaggressive antisocial behavior // *Development and Psychopathology*. 2003. Vol. 15 (2). P. 383–402.
- Eley T.C., Lichtenstein P., Stevenson J.* Sex differences in the etiology of aggressive and nonaggressive antisocial behavior: Results from two twin studies // *Child Development*. 1999. Vol. 70 (1). P. 155–168.
- Eley T.C., Sugden K., Corsico A., Gregory A.M., Sham P., McGuffin P., Craig I.W.* Gene-environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression // *Molecular Psychiatry*. 2004. Vol. 9 (10). P. 908–915.
- Elia J., Glessner J.T., Wang K., Takahashi N., Shtir C.J., Hadley D., Hakonarson H.* Genome-wide copy number variation study associates metabotropic glutamate receptor gene networks with attention deficit hyperactivity disorder // *Nature Genetics*. 2012. Vol. 44 (1). P. 78–84.

- Emery R.E. Marriage, divorce, and children's adjustment // SAGE Publishing. 1999. Vol. 14. 176 p.
- Faraone S.V., Biederman J., Friedman D. Validity of DSM-IV subtypes of attention-deficit / hyperactivity disorder: a family study perspective // Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2000. Vol. 39 (3). P. 300–307.
- Feinberg M.E., Button T.M., Neiderhiser J.M., Reiss D., Hetherington E.M. Parenting and adolescent antisocial behavior and depression: Evidence of genotype x parenting environment interaction // Archives of General Psychiatry. 2007. Vol. 64 (4). P. 457–465.
- Ferdinand R.F., Visser J.H., Hoogerheide K.N., van der Ende J., Kasius M.C., Koot H.M., Verhulst F.C. Improving estimation of the prognosis of childhood psychopathology; combination of DSM-III-R/DISC diagnoses and CBCL scores // Journal of Child Psychology and Psychiatry. 2004. Vol. 45 (3). P. 599–608.
- Gaysina D., Fergusson D.M., Lave L.D., Horwood J., Reiss D., Shaw D.S., Harold G.T. Maternal smoking during pregnancy and offspring conduct problems: Evidence from 3 independent genetically sensitive research designs // JAMA Psychiatry. 2013. Vol. 70 (9). P. 956–963.
- Gaysina D., Pierce M., Richards M., Hotopf M., Kuh D., Hardy R. Association between adolescent emotional problems and metabolic syndrome: The modifying effect of C-reactive protein gene (CRP) polymorphisms // Brain, Behavior, and Immunity. 2011. Vol. 25 (4). P. 750–758.
- Ge X., Conger R.D., Cadoret R.J., Neiderhiser J.M., Yates W., Troughton E., Stewart M.A. The developmental interface between nature and nurture: a mutual influence model of child antisocial behavior and parent behaviors // Developmental Psychology. 1996. Vol. 32 (4). P. 574–589.
- Gjone H., Stevenson J. The association between internalizing and externalizing behavior in childhood and early adolescence: Genetic or environmental common influences? // Journal of Abnormal Child Psychology. 1997. Vol. 25 (4). P. 277–286.
- Gjone H., Stevenson J., Sundet J.M. Genetic influence on parent-reported attention-related problems in a Norwegian general population twin sample // Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 1996. Vol. 35 (5). P. 588–596.
- Gjone H., Stevenson J., Sundet J.M., Eilertsen D.E. Changes in heritability across increasing levels of behavior problems in young twins // Behavior Genetics. 1996. Vol. 26 (4). P. 419–426.
- Goodwin R.D., Fergusson D.M., Horwood L.J. Early anxious / withdrawn behaviours predict later internalising disorders // Journal of Child Psychology and Psychiatry. 2004. Vol. 45 (4). P. 874–883.
- Happonen M., Pulkkinen L., Kaprio J., van der Meere J., Viken R.J., Rose R.J. The heritability of depressive symptoms: Multiple informants and multiple measures // Journal of Child Psychology and Psychiatry. 2002. Vol. 43 (4). P. 471–479.
- Harden K.P., Lynch S.K., Turkheimer E., Emery R.E., D'Onofrio B.M., Slutske W.S., Martin N.G. A behavior genetic investigation of adolescent motherhood and offspring mental health problems // Journal of Abnormal Psychology. 2007. Vol. 116 (4). P. 667–683.
- Harold G.T., Rice F., Hay D.F., Boivin J., van den Bree M., Thapar A. Familial transmission of depression and antisocial behavior symptoms: Disentangling the contribution of inherited and environmental factors and testing the mediating role of parenting // Psychological Medicine. 2011. Vol. 41 (6). P. 1175–1185.

- Hek K., Demirkan A., Lahti J., Terracciano A., Teumer A., Cornelis M.C., Murabito J.* A genome-wide association study of depressive symptoms // *Biological Psychiatry*. 2013. Vol. 73 (7). P. 667–678.
- Hicks B.M., South S.C., Dirago A.C., Iacono W.G., McGue M.* Environmental adversity and increasing genetic risk for externalizing disorders // *Archives of General Psychiatry*. 2009. Vol. 66 (6). P. 640–648.
- Hofstra M.B., van der Ende J., Verhulst F.C.* Continuity and change of psychopathology from childhood into adulthood: a 14-year follow-up study // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2000. Vol. 39 (7). P. 850–858.
- Hofstra M.B., van der Ende J., Verhulst F.C.* Pathways of self-reported problem behaviors from adolescence into adulthood // *American Journal of Psychiatry*. 2002. Vol. 159 (3). P. 401–407.
- Hudziak J.J.* The role of phenotypes (diagnoses) in genetic studies of attention-deficit / hyperactivity disorder and related child psychopathology // *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 2001. Vol. 10 (2). P. 279–297.
- Hudziak J.J., Copeland W., Stanger C., Wadsworth M.* Screening for DSM-IV externalizing disorders with the Child Behavior Checklist: a receiver-operating characteristic analysis // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2004. Vol. 45 (7). P. 1299–1307.
- Hudziak J.J., van Beijsterveldt C.E., Bartels M., Rietveld M.J., Rettew D.C., Derks E.M., Boomsma D.I.* Individual differences in aggression: Genetic analyses by age, gender, and informant in 3-, 7-, and 10-year-old Dutch twins // *Behavior Genetics*. 2003. Vol. 33 (5). P. 575–589.
- Jaffee S.R., Price T.S.* Gene-environment correlations: a review of the evidence and implications for prevention of mental illness // *Molecular Psychiatry*. 2007. Vol. 12 (5). P. 432–442.
- Jaffee S.R., Caspi A., Moffitt T.E., Taylor A.* Physical maltreatment victim to antisocial child: Evidence of an environmentally mediated process // *Journal of Abnormal Psychology*. 2004. Vol. 113 (1). P. 44–55.
- Jaffee S.R., Caspi A., Moffitt T.E., Dodge K.A., Rutter M., Taylor A., Tully L.A.* Nature X nurture: Genetic vulnerabilities interact with physical maltreatment to promote conduct problems // *Development and Psychopathology*. 2005. Vol. 17 (1). P. 67–84.
- Jaffee S.R., Caspi A., Moffitt T.E., Polo-Tomas M., Price T.S., Taylor A.* The limits of child effects: Evidence for genetically mediated child effects on corporal punishment but not on physical maltreatment // *Developmental Psychology*. 2004. Vol. 40 (6). P. 1047–1058.
- Jaffee S.R., Strait L.B., Odgers C.L.* From correlates to causes: Can quasi-experimental studies and statistical innovations bring us closer to identifying the causes of antisocial behavior? // *Psychological Bulletin*. 2012. Vol. 138 (2). P. 272–295.
- Jarick I., Volckmar A.L., Putter C., Pechlivanis S., Nguyen T.T., Dauvermann M.R., Hinney A.* Genome-wide analysis of rare copy number variations reveals PARK2 as a candidate gene for attention-deficit/hyperactivity disorder // *Molecular Psychiatry*. 2012. Vol. 19 (1). P. 115–121.
- Jia P., Kao C.F., Kuo P.H., Zhao Z.* A comprehensive network and pathway analysis of candidate genes in major depressive disorder // *BMC Systems Biology*. 2011. Vol. 5, suppl. 3. P. 12.
- Kahn R.S., Khoury J., Nichols W.C., Lanphear B.P.* Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors // *Journal of Pediatrics*. 2003. Vol. 143 (1). P. 104–110.

- Karg K., Burmeister M., Shedden K., Sen S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: Evidence of genetic moderation // *Archives of General Psychiatry*. 2011. Vol. 68 (5). P. 444–454.
- Kendler K.S., Jacobson K., Myers J.M., Eaves L.J. A genetically informative developmental study of the relationship between conduct disorder and peer deviance in males // *Psychological Medicine*. 2008. Vol. 38 (7). P. 1001–1011.
- Kerr D.C., Leve L.D., Harold G.T., Natsuaki M.N., Neiderhiser J.M., Shaw D.S., Reiss D. Influences of biological and adoptive mothers' depression and antisocial behavior on adoptees' early behavior trajectories // *Journal of Abnormal Child Psychology*. 2013. Vol. 41 (5). P. 723–734.
- Kim-Cohen J., Caspi A., Taylor A., Williams B., Newcombe R., Craig I.W., Moffitt T.E. MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: New evidence and a meta-analysis // *Molecular Psychiatry*. 2006. Vol. 11 (10). P. 903–913.
- Kim-Cohen J., Moffitt T.E., Taylor A., Pawlby S.J., Caspi A. Maternal depression and children's antisocial behavior: Nature and nurture effects // *Archives of General Psychiatry*. V. 2005. Vol. 62 (2). P. 173–181.
- Klein R.G., Pine D.S. Anxiety disorders // *Child and Adolescent Psychiatry* / eds. by M.J. Rutter, E. Taylor. Oxford : Blackwell Publishers, 2002. P. 485–509.
- Kuo P.H., Lin C.C., Yang H.J., Soong W.T., Chen W.J. A twin study of competence and behavioral / emotional problems among adolescents in Taiwan // *Behavior Genetics*. 2004. Vol. 34 (1). P. 63–74.
- Laitinen-Krispijn S., Van der Ende J., Wierdsma A.I., Verhulst F.C. Predicting adolescent mental health service use in a prospective record-linkage study // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1999. Vol. 38 (9). P. 1073–1080.
- Larsson J.O., Larsson H., Lichtenstein P. Genetic and environmental contributions to stability and change of ADHD symptoms between 8 and 13 years of age: a longitudinal twin study // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2004. Vol. 43 (10). P. 1267–1275.
- Lau J.Y., Eley T.C. Changes in genetic and environmental influences on depressive symptoms across adolescence and young adulthood // *British Journal of Psychiatry*. 2006. Vol. 189. P. 422–427.
- Lau J.Y., Eley T.C. Disentangling gene-environment correlations and interactions on adolescent depressive symptoms // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2008. Vol. 49 (2). P. 142–150.
- Laucht M., Skowronek M.H., Becker K., Schmidt M.H., Esser G., Schulze T.G., Rietschel M. Interacting effects of the dopamine transporter gene and psychosocial adversity on attention-deficit / hyperactivity disorder symptoms among 15-year-olds from a high-risk community sample // *Archives of General Psychiatry*. 2007. Vol. 64 (5). P. 585–590.
- Legrand L.N., McGue M., Iacono W.G. A twin study of state and trait anxiety in childhood and adolescence // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1999. Vol. 40 (6). P. 953–958.
- Levy D., Ronemus M., Yamrom B., Lee Y.-H., Leotta A., Kendall J., Ye K. Rare de novo and transmitted copy-number variation in autistic spectrum disorders // *Neuron*. 2011. Vol. 70 (5). P. 886–897.
- Levy F., Hay D.A., McStephen M., Wood C., Waldman I. Attention-deficit hyperactivity disorder: a category or a continuum? Genetic analysis of a large-scale twin study //

- Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 1997. Vol. 36 (6). P. 737–744.
- Lewis G., Rice F., Harold G.T., Collishaw S., Thapar A. Investigating environmental links between parent depression and child depressive / anxiety symptoms using an assisted conception design // Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2011. Vol. 50 (5). P. 451–459.
- Lichtenstein P., Carlstrom E., Rastam M., Gillberg C., Anckarsater H. The genetics of autism spectrum disorders and related neuropsychiatric disorders in childhood // American Journal of Psychiatry. 2010. Vol. 167 (11). P. 1357–1363.
- Miles D.R., Carey G. Genetic and environmental architecture on human aggression // Journal of Personality and Social Psychology. 1997. Vol. 72 (1). P. 207–217.
- Miles D.R., van den Bree M.B., Pickens R.W. Sex differences in shared genetic and environmental influences between conduct disorder symptoms and marijuana use in adolescents // American Journal of Medical Genetics. 2002. Vol. 114 (2). P. 159–168.
- Moffitt T.E. Adolescence-limited and life-course-persistent antisocial behavior: a developmental taxonomy // Psychology Review. 1993. Vol. 100 (4). P. 674–701.
- Moffitt T.E., Caspi A., Rutter M. Strategy for investigating interactions between measured genes and measured environments // Archives of General Psychiatry. 2005. Vol. 62 (5). P. 473–481.
- Murray K.T., Sines J.O. Parsing the genetic and nongenetic variance in children's depressive behavior // Journal of Affective Disorders. 1996. Vol. 38 (1). P. 23–34.
- Nadder T.S., Rutter M., Silberg J.L., Maes H.H., Eaves L.J. Genetic effects on the variation and covariation of attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) and oppositional-defiant disorder / conduct disorder (Odd/CD) symptomatologies across informant and occasion of measurement // Psychological Medicine. 2002. Vol. 32 (1). P. 39–53.
- Neale B.M., Medland S.E., Ripke S., Asherson P., Franke B., Lesch K.-P., Holmans P. Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit / hyperactivity disorder // Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2010. Vol. 49 (9). P. 884–897.
- Neale M.C., Cardon L.R. Methodology for genetic studies of twins and families. Springer, 1992.
- Neiderhiser J.M., Reiss D., Hetherington E.M., Plomin R. Relationships between parenting and adolescent adjustment over time: Genetic and environmental contributions // Developmental Psychology. 1999. Vol. 35 (3). P. 680–692.
- O'Connor T.G., Caspi A., DeFries J.C., Plomin R. Are associations between parental divorce and children's adjustment genetically mediated? An adoption study // Developmental Psychology. 2000. Vol. 36 (4). P. 429–437.
- O'Connor T.G., Deater-Deckard K., Fulker D., Rutter M., Plomin R. Genotype-environment correlations in late childhood and early adolescence: antisocial behavioral problems and coercive parenting // Developmental Psychology. 1998. Vol. 34 (5). P. 970–981.
- O'Connor T.G., Neiderhiser J.M., Reiss D., Hetherington E.M., Plomin R. Genetic contributions to continuity, change, and co-occurrence of antisocial and depressive symptoms in adolescence // Journal of Child Psychology and Psychiatry. 1998. Vol. 39 (3). P. 323–336.
- Patterson G.R., DeBaryshe B.D., Ramsey E. A developmental perspective on antisocial behavior // American Psychologist. 1989. Vol. 44 (2). P. 329–335.

- Pemberton C.K., Neiderhiser J.M., Leve L.D., Natsuaki M.N., Shaw D.S., Reiss D., Ge X. Influence of parental depressive symptoms on adopted toddler behaviors: an emerging developmental cascade of genetic and environmental effects // *Development and Psychopathology*. 2010. Vol. 22 (4). P. 803–818.
- Pike A., McGuire S., Hetherington E.M., Reiss D., Plomin R. Family environment and adolescent depressive symptoms and antisocial behavior: A multivariate genetic analysis // *Developmental Psychology*. 1996. Vol. 32 (4). P. 590–603.
- Plomin R., DeFries J.C., Loehlin J.C. Genotype-environment interaction and correlation in the analysis of human behavior // *Psychological Bulletin*. 1977. Vol. 84 (2). P. 309–322.
- Plomin R., DeFries J.C., McClearn G.E., McGuffin P. *Behavioral Genetics*. 5<sup>th</sup> ed. New York : Worth Publishers, 2008.
- Price T.S., Simonoff E., Waldman I., Asherson P., Plomin R. Hyperactivity in preschool children is highly heritable // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2001. Vol. 40 (12). P. 1362–1364.
- Quinton D., Rutter M. *Parenting breakdown: the making and breaking of inter-generational links*. Avebury Aldershot, 1988.
- Reebye P., Moretti M.M., Lessard J.C. Conduct disorder and substance use disorder: Comorbidity in a clinical sample of preadolescents and adolescents // *Canadian Journal of Psychiatry*. 1995. Vol. 40 (6). P. 313–319.
- Rende R.D., Slomkowski C.L., Stocker C., Fulker D.W., Plomin R. Genetic and environmental influences on maternal and sibling interaction in middle childhood: a sibling adoption study // *Developmental Psychology*. 1992. Vol. 28 (3). P. 484–490.
- Rice F., Thapar A. Depression and anxiety in childhood and adolescence: Developmental pathways, genes and environment // *Handbook of behavior genetics*. Springer, 2009. P. 379–396.
- Rice F., Harold G.T., Thapar A. Assessing the effects of age, sex and shared environment on the genetic aetiology of depression in childhood and adolescence // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2002. Vol. 43 (8). P. 1039–1051.
- Rice F., Harold G.T., Thapar A. Negative life events as an account of age-related differences in the genetic aetiology of depression in childhood and adolescence // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2003. Vol. 44 (7). P. 977–987.
- Rice F., Harold G.T., Boivin J., van den Bree M., Hay D.F., Thapar A. The links between prenatal stress and offspring development and psychopathology: Disentangling environmental and inherited influences // *Psychological Medicine*. 2010. Vol. 40 (2). P. 335–345.
- Rice F., Harold G.T., Shelton K.H., Thapar A. Family conflict interacts with genetic liability in predicting childhood and adolescent depression // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2006. Vol. 45 (7). P. 841–848.
- Rice F., van den Bree M.B., Thapar A. A population-based study of anxiety as a precursor for depression in childhood and adolescence // *BMC Psychiatry*. 2004. Vol. 4. P. 43.
- Rietveld M.J., Hudziak J.J., Bartels M., van Beijsterveldt C.E., Boomsma D.I. Heritability of attention problems in children: Longitudinal results from a study of twins, age 3 to 12 // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2004. Vol. 45 (3). P. 577–588.
- Riggins-Caspers K.M., Cadoret R.J., Knutson J.F., Langbehn D. Biology-environment interaction and evocative biology-environment correlation: Contributions of harsh discipline and parental psychopathology to problem adolescent behaviors // *Behavior Genetics*. 2003. Vol. 33 (3). P. 205–220.

- Ritvo E.R., Freeman B.J., Mason-Brothers A., Mo A., Ritvo A.M.* Concordance for the syndrome of autism in 40 pairs of afflicted twins // *American Journal of Psychiatry*. 1985. Vol. 142 (1). P. 74–77.
- Robinson M., McLean N.J., Oddy W.H., Mattes E., Bulsara M., Li J.H., Newnham J.P.* Smoking cessation in pregnancy and the risk of child behavioural problems: a longitudinal prospective cohort study // *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2010. Vol. 64 (7). P. 622–629.
- Ronald A., Happe F., Bolton P., Butcher L.M., Price T.S., Wheelwright S., Plomin R.* Genetic heterogeneity between the three components of the autism spectrum: a twin study // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2006. Vol. 45 (6). P. 691–699.
- Ronald A., Larsson H., Anckarsater H., Lichtenstein P.* A twin study of autism symptoms in Sweden // *Molecular Psychiatry*. 2011. Vol. 16 (10). P. 1039–1047.
- Ronald A., Simonoff E., Kuntsi J., Asherson P., Plomin R.* Evidence for overlapping genetic influences on autistic and ADHD behaviours in a community twin sample // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2008. Vol. 49 (5). P. 535–542.
- Rowe D.C., Almeida D.M., Jacobson K.C.* School context and genetic influences on aggression in adolescence // *Psychological Science*. 1999. Vol. 10 (3). P. 277–280.
- Rutter M.* Genes and behaviour: Nature-nurture interplay explained. Blackwell Publishing, 2006.
- Rutter M.* Genetic studies of autism: From the 1970s into the millennium // *Journal of Abnormal Child Psychology*. 2000. Vol. 28 (1). P. 3–14.
- Rutter M., Caspi A., Moffitt T.E.* Using sex differences in psychopathology to study causal mechanisms: Unifying issues and research strategies // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2003. Vol. 44 (8). P. 1092–1115.
- Rutter M., Dunn J., Plomin R., Simonoff E., Pickles A., Maughan B., Eaves L.* Integrating nature and nurture: Implications of person-environment correlations and interactions for developmental psychopathology // *Development and Psychopathology*. 1997. Vol. 9 (02). P. 335–364.
- Rutter M., Giller H., Hagell A.* Antisocial behaviour by young people: the main messages from a major new review of the research. Social Information Systems, 1998.
- Rutter M., Macdonald H., Le Couteur A., Harrington R., Bolton P., Bailey A.* Genetic factors in child psychiatric disorders – II. Empirical findings // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1990. Vol. 31 (1). P. 39–83.
- Rutter M., Moffitt T.E., Caspi A.* Gene-environment interplay and psychopathology: Multiple varieties but real effects // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2006. Vol. 47 (3-4). P. 226–261.
- Saudino K.J., Ronald A., Plomin R.* The etiology of behavior problems in 7-year-old twins: Substantial genetic influence and negligible shared environmental influence for parent ratings and ratings by same and different teachers // *Journal of Abnormal Child Psychology*. 2005. Vol. 33 (1). P. 113–130.
- Schmitz S., Fulker D.W., Mrazek D.A.* Problem behavior in early and middle childhood: An initial behavior genetic analysis // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1995. Vol. 36 (8). P. 1443–1458.
- Scourfield J., Rice F., Thapar A., Harold G.T., Martin N., McGuffin P.* Depressive symptoms in children and adolescents: Changing aetiological influences with development // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2003. Vol. 44 (7). P. 968–976.



- Seeger G., Schloss P., Schmidt M.H., Ruter-Jungfleisch A., Henn F.A.* Gene-environment interaction in hyperkinetic conduct disorder (HD + CD) as indicated by season of birth variations in dopamine receptor (DRD4) gene polymorphism // *Neuroscience Letters*. 2004. Vol. 366 (3). P. 282–286.
- Shi J., Potash J.B., Knowles J.A., Weissman M.M., Coryell W., Scheftner W.A., Levinson D.F.* Genome-wide association study of recurrent early-onset major depressive disorder // *Molecular Psychiatry*. 2011. Vol. 16 (2). P. 193–201.
- Shyn S.I., Hamilton S.P.* The genetics of major depression: Moving beyond the monoamine hypothesis // *The Psychiatric Clinics of North America*. 2010. Vol. 33 (1). P. 125–140.
- Silberg J., Rutter M., D'Onofrio B., Eaves L.* Genetic and environmental risk factors in adolescent substance use // *J. Child Psychol. Psychiatry*. 2003. Vol. 44 (5). P. 664–676.
- Silberg J., Rutter M., Neale M., Eaves L.* Genetic moderation of environmental risk for depression and anxiety in adolescent girls // *British Journal of Psychiatry*. 2001. Vol. 179. P. 116–121.
- Silberg J.L., Erickson M.T., Meyer J.M., Eaves L.J., Rutter M.L., Hewitt J.K.* The application of structural equation modeling to maternal ratings of twins' behavioral and emotional problems // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1994. Vol. 62 (3). P. 510–521.
- Silberg J.L., Maes H., Eaves L.J.* Genetic and environmental influences on the transmission of parental depression to children's depression and conduct disturbance: an extended Children of Twins study // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2010. Vol. 51 (6). P. 734–744.
- Simonoff E., Pickles A., Meyer J.M., Silberg J.L., Maes H.H., Loeber R., Eaves L.J.* The Virginia Twin Study of Adolescent Behavioral Development. Influences of age, sex, and impairment on rates of disorder // *Archives of General Psychiatry*. 1997. Vol. 54 (9). P. 801–808.
- Sprich S., Biederman J., Crawford M.H., Mundy E., Faraone S.V.* Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2000. Vol. 39 (11). P. 1432–1437.
- Steffenburg S., Gillberg C., Hellgren L., Andersson L., Gillberg I.C., Jakobsson G., Bohman M.* A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway and Sweden // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1989. Vol. 30 (3). P. 405–416.
- Stoolmiller M.* Implications of the restricted range of family environments for estimates of heritability and nonshared environment in behavior-genetic adoption studies // *Psychological Bulletin*. 1999. Vol. 125 (4). P. 392–409.
- Sullivan P.F., Neale M.C., Kendler K.S.* Genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis // *American Journal of Psychiatry*. 2000. Vol. 157 (10). P. 1552–1562.
- Taylor E., Rutter M.* Classification: Conceptual issues and substantive findings // *Child and Adolescent Psychiatry*. 2002. Vol. 4. P. 3–17.
- Thapar A., McGuffin P.* Anxiety and depressive symptoms in childhood – a genetic study of comorbidity // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1997. Vol. 38 (6). P. 651–656.
- Thapar A., McGuffin P.* Are anxiety symptoms in childhood heritable? // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1995. Vol. 36 (3). P. 439–447.
- Thapar A., McGuffin P.* A twin study of depressive symptoms in childhood // *British Journal of Psychiatry*. 1994. Vol. 165 (2). P. 259–265.

- Thapar A., Harold G., McGuffin P.* Life events and depressive symptoms in childhood – shared genes or shared adversity? A research note // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1998. Vol. 39 (8). P. 1153–1158.
- Thapar A., Harrington R., McGuffin P.* Examining the comorbidity of ADHD-related behaviours and conduct problems using a twin study design // *British Journal of Psychiatry*. 2001. Vol. 179. P. 224–229.
- Thompson E., Kazantseva A., Gaysina D.* Internalizing psychopathology across the life course: from genes and environment to gene-environment interaction // *Psychopathology Review*. 2016. Published online. DOI: <http://dx.doi.org/10.5127/pr.038415>.
- Tielbeek J.J., Medland S.E., Benyamin B., Byrne E.M., Heath A.C., Madden P.A., Verweij K.J.* Unraveling the genetic etiology of adult antisocial behavior: a genome-wide association study // *PloS One*. 2012. Vol. 7 (10). e45086.
- Trzaskowski M., Eley T.C., Davis O.S., Doherty S.J., Hanscombe K.B., Meaburn E.L., Plomin R.* First genome-wide association study on anxiety-related behaviours in childhood // *PloS One*. 2013. Vol. 8 (4). e58676.
- Tully E.C., Iacono W.G., McGue M.* An adoption study of parental depression as an environmental liability for adolescent depression and childhood disruptive disorders // *American Journal of Psychiatry*. 2008. Vol. 165 (9). P. 1148–1154.
- Tuvblad C., Grann M., Lichtenstein P.* Heritability for adolescent antisocial behavior differs with socioeconomic status: Gene-environment interaction // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2006. Vol. 47 (7). P. 734–743.
- Van Beijsterveldt C.E., Bartels M., Hudziak J.J., Boomsma D.I.* Causes of stability of aggression from early childhood to adolescence: a longitudinal genetic analysis in Dutch twins // *Behavior Genetics*. 2003. Vol. 33 (5). P. 591–605.
- Van den Oord E.J., Boomsma D.I., Verhulst F.C.* A study of problem behaviors in 10- to 15-year-old biologically related and unrelated international adoptees // *Behavior Genetics*. 1994. Vol. 24 (3). P. 193–205.
- Van den Oord E.J., Verhulst F.C., Boomsma D.I.* A genetic study of maternal and paternal ratings of problem behaviors in 3-year-old twins // *Journal of Abnormal Psychology*. 1996. Vol. 105 (3). P. 349–357.
- Van der Valk J.C., Verhulst F.C., Neale M.C., Boomsma D.I.* Longitudinal genetic analysis of problem behaviors in biologically related and unrelated adoptees // *Behavior Genetics*. 1998. Vol. 28 (5). P. 365–380.
- Vassos E., Collier D.A., Fazel S.* Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies of violence and aggression // *Molecular Psychiatry*. 2013. Vol. 19 (4). P. 471–477.
- Verhulst F.C., Van der Ende J.* The eight-year stability of problem behavior in an epidemiologic sample // *Pediatric Research*. 1995. Vol. 38 (4). P. 612–617.
- Verhulst F., van der Ende J.* Rating scales // *Child and Adolescent Psychiatry*. 2002. P. 70–86.
- Verhulst F.C., van der Ende J.* «Comorbidity» in an epidemiological sample: a longitudinal perspective // *J. Child Psychol. Psychiatry*. 1993. Vol. 34 (5). P. 767–783.
- Verhulst F.C., Dekker M.C., van der Ende J.* Parent, teacher and self-reports as predictors of signs of disturbance in adolescents: Whose information carries the most weight? // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1997. Vol. 96 (1). P. 75–81.

- Vierikko E., Pulkkinen L., Kaprio J., Rose R.J.* Genetic and environmental influences on the relationship between aggression and hyperactivity-impulsivity as rated by teachers and parents // *Twin Research*. 2004. Vol. 7 (3). P. 261–274.
- Vierikko E., Pulkkinen L., Kaprio J., Viken R., Rose R.J.* Sex differences in genetic and environmental effects on aggression // *Aggressive Behavior*. 2003. Vol. 29 (1). P. 55–68.
- Wade T.D., Kendler K.S.* The genetic epidemiology of parental discipline // *Psychological Medicine*. 2000. Vol. 30 (6). P. 1303–1313.
- Willcutt E.G., Nigg J.T., Pennington B.F., Solanto M.V., Rohde L.A., Tannock R. et al.* Validity of DSM-IV attention deficit / hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes // *Journal of Abnormal Psychology*. 2012. Vol. 121. P. 991–1010.
- Willcutt E.G., Pennington B.F., DeFries J.C.* Etiology of inattention and hyperactivity/impulsivity in a community sample of twins with learning difficulties // *Journal of Abnormal Child Psychology*. 2000. Vol. 28 (2). P. 149–159.
- Wilson H.W., Stover C.S., Berkowitz S.J.* Research review: the relationship between childhood violence exposure and juvenile antisocial behavior: a meta-analytic review // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2009. Vol. 50 (7). P. 769–779.
- World Health Organization.* The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization, 1992.
- World Health Organization.* The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. World Health Organization, 1993.
- Xu L.-M., Li J.-R., Huang Y., Zhao M., Tang X., Wei L.* AutismKB: an evidence-based knowledgebase of autism genetics // *Nucleic Acids Research*. 2012. Vol. 40 (Database issue). D1016–1022.
- Zahn-Waxler C., Schmitz S., Fulker D., Robinson J., Emde R.* Behavior problems in 5-year-old monozygotic and dizygotic twins: Genetic and environmental influences, patterns of regulation, and internalization of control // *Development and Psychopathology*. 1996. Vol. 8. P. 103–122.

## **Глава 12. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НАРУШЕНИЙ СНА И СВЯЗАННЫХ С НИМИ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ В ХОДЕ РАЗВИТИЯ**

---

*Э.М. Грегори, М.Дж. Парсонс, Н.Л. Барклей, Ф. Герман, Р. О'Лири*

### **Введение**

Сон – это фундаментальное состояние человека. Мы проводим около трети жизни во сне, что свидетельствует о чрезвычайно важном значении этого феномена для различных сфер нашего функционирования и для благополучия в целом. Тогда как сон часто принимается как данность и даже пренебрегается теми, кто стремится достичь большего в часы бодрствования, нарушения сна приводят к серьезным последствиям. В самом деле, любой родитель с новорожденным ребенком может сообщить об изнуряющем влиянии недосыпания, а страдающие бессонницей – об изнурительных часах в попытке заснуть. Пострадавшие в результате несчастных случаев, произошедших по вине людей, «заснувших на работе», знают о катастрофических последствиях нарушений сна.

Исследование индивидуальных различий сна имеет огромное значение. Психогенетика может помочь ответить на такие вопросы, как: 1) почему одни люди спят меньше, чем другие?; 2) в какой степени генетические и средовые влияния позволяют объяснить индивидуальные различия, связанные с нарушениями сна, такими как бессонница?; 3) почему данные нарушения связаны с другими психологическими расстройствами, например с тревожностью и депрессивностью (см., напр.: Ford, Kamerow, 1989), и также с физиологическими проблемами, такими как склонность к ожирению (Carruccio et al., 2008)?

Исследования сна в психогенетике включают в себя самые различные области исследования – от исследований гомеостаза у дрозофил (Shaw et al., 2002) и до трудностей с засыпанием у детей (Gregory et al., 2006b). На эту тему опубликовано множество обзоров (см. напр.: Barclay, Gregory, 2013; Gregory, Franken, 2009; Dauvilliers et al., 2005a). Мы не

стремимся представить в данной главе всеобъемлющий обзор всей этой области, но хотим обратить внимание на несколько интересных результатов исследований и поразмыслить о том, куда движется область исследований нарушений сна.

### **12.1. Традиционные семейные исследования сна**

Традиционные семейные исследования сна изучают, проявляются ли некоторые признаки, например бессонница, чаще у родственников, чем у не связанных родством людей. Если установлено, что признак передается в семьях, следующим этапом исследований является изучение роли генетических и средовых влияний в возникновении данного семейного сходства. Как показали семейные исследования, в семьях передаются очень многие фенотипы, связанные со сном. Эти фенотипы включают в себя синдром апноэ-гипопноэ во сне (Mathur, Douglas, 1995), нарколепсию (Mignot, 1998), синдром беспокойных ног (Winkelmann et al., 2000) и бессонницу (Bastien, Morin, 2000; Beaulieu-Bonneau et al., 2007; Dauvilliers et al., 2005b).

В исследовании бессонницы обнаружено, что у 72,7% лиц, страдающих первичной бессонницей (по сравнению с лишь 24,1% не страдающих ею), данное расстройство встречалось у родственников (Dauvilliers et al., 2005b). Как показывают некоторые другие исследования, наивысшая степень семейного сходства наблюдается чаще в случаях раннего возникновения симптоматики бессонницы (Bastien & Morin, 2000). Интересно, что последнее верно и для других фенотипов, например для ранней депрессии (см. обзор Rice, 2012). Если данные результаты подтвердятся, то люди с ранними симптомами бессонницы будут рассматриваться как особенно перспективная группа для молекулярно-генетических исследований. Семейные исследования также выявили, что среди родственников первой степени родства бессонницей чаще всего страдают матери (Beaulieu-Bonneau et al., 2007; Dauvilliers et al., 2005b). Это неудивительно, учитывая, что бессонница чаще встречается у женщин, чем у мужчин (Ohayon, 2002), хотя это может также свидетельствовать о том, что в возникновении бессонницы играют роль гены, связанные с X-хромосомой, либо существует специфическое влияние генов родителей на признак у детей по типу «геномного импринтинга», либо матери выступают особенно важными ролевыми моделями для формирования поведения, связанного со сном.

Традиционный семейный метод иногда сбрасывают со счетов как не особенно существенный, потому что с его помощью нельзя получить ин-

формацию о том, в какой степени на признак влияют гены или среда. Тем не менее этот подход остается полезным, помогая уточнить фенотипы для последующих молекулярно-генетических исследований за счет рассмотрения условий, в которых генетические влияния имеют максимальный эффект, и предоставляя информацию о максимальной наследуемости черты (Rice, 2012). Изменения социальной среды, приводящие к увеличению частоты возникновения нетрадиционных семей (например, родители-одиночки, приемные семьи), открывают новые возможности для исследований генетических и средовых влияний на различные признаки.

## **12.2. Близнецовые исследования сна**

Большая часть того, что нам известно о генетических и средовых влияниях на сон, его нарушениях и связях с другими фенотипами, основана на результатах близнецовых исследований. Близнецовый метод предполагает сравнение внутриспарного сходства монозиготных (МЗ) близнецов, которые рассматриваются как генетические клоны друг друга, и дизиготных (ДЗ) близнецов, которые в среднем разделяют половину сегрегирующих генов, как и любая другая пара полных сибсов. Анализ данных близнецового исследования традиционно включает в себя разложение дисперсии признака (или ковариации между признаками) на три компонента: аддитивные генетические факторы (где эффекты отдельных генов «складываются» в своем влиянии на поведение), факторы общей, или разделенной среды (где средовые факторы влияют таким образом, что родственники становятся более похожими друг на друга) и факторы среды, индивидуальной для каждого близнеца, или неразделенной среды (которая делает членов семьи менее схожими между собой). С более подробной информацией, включая дискуссии о допущениях и ограничениях близнецового метода, можно ознакомиться в других работах (Plomin et al., 2012).

Количество близнецовых исследований индивидуальных различий в системе сон–бодрствование и в нарушениях сна перевалило далеко за сотню (более подробное обсуждение данной темы см. в работе Barclay, Gregory, 2013). Далее в настоящей главе будут представлены некоторые ключевые результаты этих исследований.

### ***Близнецовые исследования с использованием полисомнографии***

Ряд близнецовых исследований посвящен топографии электроэнцефалограммы (ЭЭГ) сна, которая, как известно, варьирует в популяции (De Gennaro et al., 2005). Некоторые исследования такого типа свидетель-

ствуют о высокой наследуемости ряда ЭЭГ-показателей. Например, результаты одного небольшого исследования продемонстрировали, что спектральные характеристики ЭЭГ фазы медленного сна (не БДГ-сон, т.е. не фаза быстрых движений глаз) являются одним из наиболее наследуемых признаков человека с наследуемостью 96% в выборке 10 МЗ и 10 ДЗ близнецовых пар (De Gennaro et al., 2008). В других исследованиях подчеркивается важная роль среды для данных признаков: так, в исследовании длительности 1-й фазы сна и БДГ-сна на выборке 26 молодых МЗ и ДЗ близнецов мужского пола было найдено, что степень генетических влияний меняется под влиянием не генетических факторов, таких как совместное или раздельное проживание близнецов (Linkowski et al., 1989). В то время как близнецовые исследования сна внесли вклад в развитие этой области психогенетики, важно отметить, что некоторые исследования включали в себя лишь МЗ близнецов (напр.: Chouvet et al., 1983) и были неспособны оценить степени влияния генетических и общих средовых факторов на возникновение семейного сходства. Более того, исследования сна с использованием полисомнографии обычно проводятся на очень маленьких выборках из-за высокой цены таких исследований.

### ***Близнецовые исследования с использованием опросных методик***

Поскольку для близнецовых исследований очень важен размер выборки, большинство исследований сна проводится с помощью опросников. Эти работы внесли вклад в понимание целого ряда фенотипов, включая длительность сна (напр.: Barclay et al., 2010b; Brescianini et al., 2011; Gregory et al., 2006b; Partinen et al., 1983), особенностей суточного цикла – предпочитает ли человек бодрствовать и лучше ли себя чувствует утром или вечером (Barclay et al., 2010a; Hur et al., 1998; Hur, 2007; Koskenvuo et al., 2007; Vink et al., 2001), а также ряда расстройств сна (например, см. Gregory, 2008), включая бессонницу (Drake et al., 2011; Hublin et al., 2011; McCarren et al., 1994; Watson et al., 2006), нарколепсию (Kaprio et al., 1996; Imlah, 1961; см. обзор в Mignot, 1998), симптомы апноэ (Carmelli et al., 2001; Carmelli et al., 2004; Desai et al., 2004) и синдром беспокойных ног (Desai et al., 2004; Ondo et al., 2000). Близнецовые исследования также внесли вклад в понимание этиологии парасомний, включая лунатизм (Bakwin, 1970; Hublin et al., 1997), разговоры во сне (Hublin et al., 1998c), бруксизм (Hublin et al., 1998b) и энурез (Bakwin, 1971; Hublin et al., 1998a).

Результаты указанных исследований свидетельствуют об интересных тенденциях, например связанных с возрастом. Так, результаты ряда исследований длительности сна свидетельствуют о том, что влияния об-

щей среды на этот признак могут быть особенно выраженными в детстве (напр.: Brescianini et al., 2011; Gedda, Brenci, 1979; Gregory et al., 2006b с противоречащими данными). Заслуживает внимания то обстоятельство, что генетические и средовые влияния на длительность сна изменяются в ходе развития, причем вклад генетических факторов с возрастом увеличивается. Так, по результатам одного исследования, в выборке 2 238 МЗ и 4 545 ДЗ близнецов генетические влияния были менее выражены для подгруппы участников 18–24-летнего возраста по сравнению с подгруппой от 25 лет и старше (Partinen et al., 1983). Полученные результаты могут быть объяснены, в частности, возрастными изменениями архитектуры сна и механизмов, лежащих в основе индивидуальных различий в длительности сна (Dahl, 1996).

В дополнение к тому, что в результате проведенных исследований была получена информация об относительной важности генетических и средовых влияний в ходе развития, эти исследования установили, что существуют различия в оценках данных параметров в зависимости от респондента, предоставляющего информацию о сне. Действительно, как подтверждает ряд исследований, в ходе опроса об особенностях сна у детей родители, по сравнению с детьми, склонны приуменьшать количество проблем со сном у детей (Gehrman et al., 2011; см., напр.: Gregory et al., 2006b; Owens et al., 2000). Возможно, родители не очень хорошо представляют себе степень трудностей со сном, которые испытывают дети, либо сами дети не в состоянии адекватно описать свои симптомы. В ходе дальнейшего исследования вкладов генетических и средовых факторов в родительских и детских отчетах о нарушениях сна у детей мы обнаружили, что генетические вклады в изменчивость данного признака, полученные на основе родительских оценок, выше, чем основанные на самоотчетах детей (Gregory et al., 2006b). Возможно, родители в своих наблюдениях фиксируют проявления более серьезных проблем со сном, генетические влияния на которые могут быть выше, тогда как менее серьезные нарушения могут пройти незамеченными.

Подобные результаты, полученные методами количественной генетики, имеют потенциально важное значение для молекулярно-генетических исследований. Например, возрастные изменения для наследуемости таких признаков, как длительность сна, говорят о том, что поиск специфических генов, связанных с данным фенотипом, может быть более успешным на выборках старшего возраста, а более высокая наследуемость нарушений сна на основе родительских оценок свидетельствует об особой ценности использования родительских наблюдений в молекулярно-генетических исследованиях.



### **Многомерный близнецовый анализ**

Учитывая, что нарушения сна часто сопровождаются другими нарушениями, исследователи стремятся раскрыть источники совместного возникновения этих проблем с помощью метода близнецов. Многомерный близнецовый анализ стремится ответить на вопросы двух основных типов. Во-первых, в какой степени генетические и средовые влияния на один фенотип (например, качество сна) совпадают с влияниями на другой фенотип (например, депрессию). Во-вторых, в какой степени связь между фенотипами (например, качеством сна и депрессией) объясняется общими генетическими и / или средовыми факторами.

Тревожность, симптомы депрессии и другие эмоциональные расстройства часто оказываются связанными с нарушениями сна как у детей (Gregory, O'Connor, 2002; Johnson et al., 2000), так и у взрослых (American Psychiatric Association, 1994). Э. Ван ден Орд и соавт. первыми провели близнецовое исследование связей нарушения сна и эмоциональных проблем у трехлетних детей (van den Oord et al., 2000), в котором показали, что данные связи обусловлены в основном факторами общей среды. Затем на выборке 100 МЗ и 199 ДЗ восьмилетних близнецов изучалась связь между нарушениями сна и симптомами депрессии (Gregory et al., 2006a). Связь между нарушениями сна и симптомами депрессии объяснялась в основном генетической изменчивостью. Исследование этих близнецов продолжалось в течение двух лет, что позволило выявить лонгитюдные ассоциации между сном и депрессией (Gregory et al., 2009c). Проблемы со сном в восьмилетнем возрасте позволяли предсказать статус депрессии в десять лет (тогда как обратная связь не была обнаружена). Более того, данная связь (хотя размер эффекта невелик) объяснялась в значительной степени общими генетическими влияниями. В соответствии с вышеупомянутыми результатами более позднее исследование генетической ковариации между симптомами бессонницы, тревожности и депрессии на выборке 689 МЗ и 666 ДЗ близнецов в возрасте от 8 до 16 лет продемонстрировало, что генетические влияния на нарушения сна были небольшими, но значительно совпадали с общими генетическими влияниями на депрессивность и тревожность (Gehrman et al., 2011). Исследование на выборке молодых взрослых выявило существенную корреляцию между нарушениями сна и тревожностью (0,39), нарушениями сна и депрессией (0,50), причем такие фенотипические связи в значительной степени объяснялись генетическими факторами (0,58 и 0,62 соответственно; Gregory et al., 2011).

Связь нарушений сна и поведенческих проблем, таких как антисоциальное поведение у детей, менее изучена, однако имеющиеся данные

явно свидетельствуют о наличии такой связи (см., напр.: Chervin et al., 2003; Goodnight et al., 2007; Gregory et al., 2008a; Semiz et al., 2008). Причиной указанных связей у трехлетних детей, как показало исследование, являются в основном общие средовые факторы (van den Oord et al., 2000). В работе Н. Барклей и соавт. (Barclay et al., 2011a) на выборке молодых людей изучалась связь между предпочитаемыми фазами суточного цикла, качеством сна и поведенческими проблемами (они оценивались по подшкалам агрессивности и нарушениям правил опросника Adult Self Report). Люди, предпочитающие активность в вечерний период утреннему периоду, а также имеющие больше проблем со сном, сообщали о более серьезных поведенческих проблемах. Эти связи в значительной степени объяснялись влиянием генов (примерно 80% фенотипических корреляций). В то время как результаты рассматриваемого исследования свидетельствуют о наличии генетической общности между нарушениями сна и поведенческими проблемами, существенного вклада общей среды в их связь не обнаружено.

С помощью близнецового метода также изучались связи между различными фенотипами сна, включая бессонницу, дневную сонливость, краткую длительность сна, с другими фенотипами, такими как храп и индекс массы тела / избыточный вес (Watson et al., 2006; Carmelli et al., 2001; Watson et al., 2010). Как сообщают Д. Кармелли и соавт. (Carmelli et al., 2001), связи между дневной сонливостью и храпом, между сонливостью и избыточным весом, между сонливостью и храпом у пожилых близнецов мужского пола обусловлены в основном общими генами. В то же время в другой работе было установлено, что ассоциации между кратким сном и индексом массы тела у взрослых людей (средний возраст 36,9 года) обусловлены в основном влияниями индивидуальной среды (Watson et al., 2010).

### ***Перспективы исследований сна в количественной психогенетике***

Хотя оценки генетических и средовых влияний на признаки, связанные со сном, и ассоциированные с ними фенотипы в основном были получены в близнецовых исследованиях в странах Запада, мы хотели бы напомнить, что коэффициент наследуемости – это популяционный показатель, который может различаться в разных популяциях, что приводит к необходимости реплицирования результатов в разных популяциях. Мы также хотим отметить ценность других подходов, например исследования приемных детей или недавно появившихся методов исследования детей-близнецов и детей, зачатых методом искусственного оплодотворения, которые уже успешно применялись для изучения других фенотипов (напри-

мер, тревожности и депрессии; Harold et al., 2011; Lewis et al., 2011; Silberg et al., 2010). Есть надежда, что эти методы предоставят новую информацию и также подтвердят существующие результаты о генетических и средовых источниках фенотипов, связанных со сном.

### 12.3. Выявление генов, связанных со сном

#### *Исследования на людях*

После того как были обнаружены существенные генетические влияния на различные фенотипы, связанные со сном, начался поиск конкретных генов, которые отвечают за эти влияния. Гены, связанные с циркадными процессами, привлекли самое большое внимание, поскольку именно циркадные часы играют большую роль в поведении, связанном со сном, а также потому, что для циркадных ритмов уже установлены некоторые молекулярные механизмы (см.: Dijk & von Schantz, 2005). Например, были обнаружены ассоциации между геном *PER3* и ярко выраженными предпочтениями суточного ритма (Archer et al., 2003), а также маркерами гомеостаза сна (Viola et al., 2007). Как показывают результаты исследований, ассоциации между геном *PER3* и особенностями суточного цикла могут изменяться с возрастом. В самом деле, в исследовании на выборке в возрасте 18–29 лет было найдено, что аллель из 4 повторов гена *PER3* чаще встречается у предпочитающих активность в вечернее время, а у предпочитающих активность утром чаще встречался аллель с 5 повторами. Однако у 30-летних лиц данная связь на статистически значимом уровне не обнаружена (Jones et al., 2007). Полиморфизмы гена *CLOCK* ассоциированы с продолжительностью сна (Allebrandt et al., 2010), особенностями суточного цикла (Katzenberg et al., 1998), временем отхода ко сну и его длительностью у больных биполярным расстройством (Benedetti et al., 2007), а также с рецидивирующей бессонницей у страдающих депрессией (Serretti et al., 2003). Циркадный ген *DEC2* ассоциирован с длительностью сна у млекопитающих (He et al., 2009). Результаты недавнего полногеномного исследования указывают на возможность сцепления циркадных генов *CSNK2A2* и *PROK2* со временем, когда человек предпочитает ложиться спать (Gottlieb et al., 2007). Последующие полногеномные исследования выявили связь между вариантом гена *ABCC9* и продолжительностью сна (Allebrandt et al., 2011). Несмотря на то, что эти ассоциации представляются интересными, следует отметить, что в данной области, как и с другими сложными признаками, имеются неуспешные попытки репликации результатов (см., напр.: Barclay et al., 2011b).

Кроме циркадных генов, объектами исследования являются гены, связанные с системами нейротрансмиттеров, вовлеченных в регуляцию сна. При изучении серотонинергической системы было установлено, что у страдающих бессонницей по сравнению с контрольной группой отмечается более высокая частота короткого аллеля (*S*) полиморфизма гена переносчика серотонина (*5-HTTLPR*) (Deuschle et al., 2010). Однако в другом исследовании было обнаружено, что гомозиготные носители длинного аллеля (*L*) спали хуже, чем носители одного короткого аллеля (*S*) (Barclay et al., 2011b). Подобные противоречивые результаты были получены и для других сложных фенотипов, таких как тревожность (Lesch et al., 1996; Jorm et al., 2000).

В одном исследовании продемонстрирована связь гена в системе ГАМК с бессонницей (Buhr et al., 2002). Найдена ассоциация функционального полиморфизма в гене аденозиновой системы с глубоким сном (Retey et al., 2005). Сообщается также о связи между генетическим полиморфизмом глутаматергической нейротрансмиссии и продолжительностью сна у женщин (Utge et al., 2011). Многие из вышеупомянутых генов связаны с психическими расстройствами, которые сопровождаются нарушениями сна, что может помочь объяснить их возникновение. Например, упомянутый глутаматергический полиморфизм также ассоциирован с депрессией у женщин (Utge et al., 2010).

Нарколепсия – одно из наиболее изученных в молекулярной генетике расстройств сна. Например, сообщается, что у значительной доли больных нарколепсией с катаплексией (более 85%) имеется специфический аллель лейкоцитарного антигена (по сравнению с 12–38% в популяции в среднем; см.: Mignot, 1998). Относительно недавнее полногеномное исследование выявило связь между полиморфизмом гена *TRAI* и нарколепсией (Hallmayer et al., 2009). Результаты экспериментов на животных подкрепляют и уточняют данные о механизмах, лежащих в основе генетических связей у человека (см. обсуждение в следующем разделе).

В целом прогресс в обсуждаемой области происходит медленно, и пока что найденные гены объясняют лишь очень небольшую часть изменчивости расстройств сна, включая бессонницу. Сходные результаты получены во многих других молекулярно-генетических исследованиях сложных признаков, и эта «потерянная наследственность» может частично объясняться рядом факторов, таких как игнорирование вариаций числа повторов и редких вариантов генов в формировании признаков (обсуждение проблемы «потерянной наследственности» представлено в работе Manolio et al., 2009).

### Исследования на животных

Разнообразные исследования, проводящиеся на животных, оказались чрезвычайно полезными в раскрытии механизмов сна (см. обзор: Cirelli, 2009). Обычно используются модели с млекопитающими (мыши, крысы и собаки) в связи с тем, что архитектура сна этих животных ближе всего к той, которую мы наблюдаем у человека. Мыши особенно удобны для исследований, поскольку их геномом очень удобно манипулировать с помощью таких методов, как «выключение» отдельных генов, или трансгенных подходов. В последнее время в качестве моделей стали использоваться более простые организмы (например, дрозофила, нематода *Caenorhabditis elegans* и рыба данио – *Brachydanio rerio*). Несмотря на то, что архитектура сна у этих организмов не такая сложная, как у человека, они испытывают похожие на сон состояния.

Модели регуляции сна у животных включают в себя различные системы нейротрансмиссии. Принято считать, что нейротрансмиттер аденозин способствует сну (Bjorness & Greene, 2009). У мышей с измененными рецепторами аденозина снижаются медленноволновые паттерны сна (Bjorness et al., 2009). Сходным образом именно из исследований на животных нам стало известно, что сну способствуют такие нейротрансмиттеры, как гистамин, дофамин, ацетилхолин и норадреналин, гамма-аминомасляная кислота, способствующая сну, а также серотонин, подавляющий БДГ-сон (Cirelli, 2009).

Исследования с использованием животных в качестве моделей позволили лучше понять некоторые расстройства сна, например нарколепсию. Существуют две независимые модели, указывающие на роль гипокретиновой (орексиновой) системы в нарколепсии. Мыши-нокауты с «выключенными» генами гипокретина проявляли симптомы, сходные с нарколепсией (Chemelli et al., 1999). Практически одновременно независимая группа исследователей обнаружила ген рецептора гипокретина у собак, связанный с проявлениями нарколепсии (Lin et al., 1999). Сейчас принято считать, что большинство случаев нарколепсии у человека вызвано потерей нейронов, продуцирующих гипокретин в гипоталамусе (Chabas et al., 2003). Вероятно, подобные потери нейронов вызываются сочетанием средовых факторов и генетической предрасположенностью, как минимум, частично вызванной генами *HLA* и *TCR* (Mignot et al., 2001; Hallmayer et al., 2009).

Синдром «жаворонка» является редким расстройством сна, когда люди слишком рано впадают в глубокий сон (они могут засыпать очень ранним вечером и просыпаться очень ранним утром). Считается, что ран-

няя фаза сна вызывается сокращением циркадного цикла (Jones et al., 1999). Было обнаружено, что мутация в гене *PER2* (ген, задействованный в формировании основ циркадного ритма) вызывает семейную форму синдрома «жаворонка» (Toh et al., 2001). Как было показано ранее (Maggus et al., 1996), мутация этого гена у дрозофилы сокращает циркадный цикл, что говорит в пользу его участия в возникновении синдрома «жаворонка» у человека. Еще одна семейная форма синдрома «жаворонка» вызывается мутацией циркадного гена *Casein Kinase  $\delta$* . Вызванная искусственным образом у мышей, данная мутация провоцировала сокращение циркадного цикла (Xu et al., 2005). Уже давно известно, что циркадные часы отчасти контролируют временные рамки сна, поэтому неудивительно, что многие гены, связанные с циркадными ритмами, лежат в основе нарушений сна (см. обзор: Zhang & Kay, 2010).

Полногеномный анализ ассоциации и анализ генов-кандидатов – позволили открыть новые гены, потенциально связанные с субъективно оцененными характеристиками сна и его нарушениями у человека. Часто бывает сложно установить, какой именно функциональный вариант гена лежит в основе той или иной связи, и исследования на животных помогают валидизировать результаты. В исследовании с полногеномным сканированием ген *ABCC9*, кодирующий натриевый канал, был связан с продолжительностью сна, оцененной по самоотчетам (Allebrandt et al., 2011). В том же исследовании полученная ассоциация валидизировалась на геноме дрозофилы, в котором «выключали» соответствующий аналог этого гена, что приводило к изменению длительности сна (Allebrandt et al., 2011). Аналогично ген *DEC2* был связан с продолжительностью сна у родственников из одной семьи, что было подтверждено на генетических моделях мышей и дрозофил (He et al., 2009). По мере совершенствования методов полногеномного анализа и секвенирования и их применения к поиску генетических вариантов, связанных с различными фенотипами сна у человека, модели животных, вероятно, будут играть все большую роль для валидации этих результатов.

#### 12.4. Изучение средовых факторов, влияющих на сон

Как показывают психогенетические исследования, в частности с помощью метода близнецов, практически на все фенотипы, связанные со сном, влияют не только гены, но и среда. По результатам близнецовых исследований генетическая изменчивость никогда не составляет 100% вариаций фенотипов, связанных со сном, что подразумевает значимый вклад средовых факторов (не исключая также ошибку измерения). Если

взять, к примеру, субъективные оценки качества сна, коэффициенты наследуемости в разных независимых исследованиях примерно равны 40% (Barclay et al., 2010b; Heath et al., 1990; Partinen et al., 1983). Это подразумевает, что примерно 60% вариаций объясняется средовыми факторами (или ошибкой измерения).

Возможно, наилучшим образом значение среды для фенотипов сна демонстрируют исследования МЗ близнецов, которых считают «генетическими клонами друг друга» (более подробно о близнецовом методе см.: Plomin et al., 2012). Хотя в некоторых исследованиях было обнаружено, что среди МЗ близнецов встречаются не полностью генетически идентичные пары – они могут различаться, например, по вариациям числа повторов (Bruder et al., 2008), – эти различия, скорее всего, оказывают небольшое влияние на формирование признаков. На основе положения, что различия между МЗ близнецами порождаются не генетическими факторами, можно заключить, что причиной различий является среда и, возможно, до определенной степени ошибка измерения. Исходя из такой логики, недавно было проведено исследование внутрипарных различий качества сна (Barclay et al., 2012a). При учете генетических и общих средовых влияний оказалось, что различия в качестве сна у МЗ близнецов были связаны с внутрипарными различиями по общему уровню здоровья у мужчин и с удовлетворенностью отношениями у женщин. Немаловажно, что большинство изучаемых «средовых» влияний (например, негативные жизненные события, профессиональный статус, близкие отношения) оказывается не совсем чисто «средовыми» и, таким образом, их влияние на качество сна связано с генетическими факторами. В недавнем исследовании с использованием метода различий у МЗ близнецов в предпочтениях суточных циклов было показано, что внутрипарные различия по данному признаку связаны с влиянием таких факторов, как негативные жизненные события, уровень образования, курение и употребление психоактивных препаратов, что свидетельствует о чисто средовом характере влияния всех этих факторов на особенности суточного цикла (Barclay et al., 2012b).

Несмотря на всю ценность метода различий у МЗ близнецов, большая часть знаний о влиянии средовых факторов на сон получена из «негенетических» исследований. В подобных исследованиях было выявлено множество факторов риска сна, включая наличие партнера, работы, социально-экономический статус, а также стиль жизни, например уровень физической активности (Driver & Taylor, 2000; Ford & Kamerow, 1989; Grandner et al., 2010; Hale, 2005). Заметим, что некоторые из этих с виду «средовых» факторов могут испытываться человеком и оказывать влияние на сон отчасти по генетическим причинам.

## **12.5. Исследования взаимодействия между генами и средой**

В близнецовых исследованиях фенотипическая изменчивость разделяется на генетические и средовые компоненты без учета взаимодействия между ними. Однако сегодня совершенно ясно, что эти факторы взаимодействуют друг с другом. Генотип увеличивает шансы, что человек оказывается под определенным средовым влиянием (этот процесс известен как генно-средовая корреляция, см. обзоры: Jaffee, Price, 2007; Kendler, Baker, 2007). В близнецовых исследованиях было показано, что гены влияют на события, происходящие в жизни (Button et al., 2008), на домашнюю среду (Saudino, Plomin, 1997), а также на риск виктимизации (Ball et al., 2008). Все эти факторы связаны с нарушениями сна (Gregory et al., 2012; Spilsbury et al., 2005; Vahtera et al., 2007; Williams et al., 1996). По результатам молекулярно-генетических исследований также выходит, что предрасположенность к определенным средовым условиям (например, состояние в браке, которое уже связывалось ранее с качеством сна и его длительностью; Ford, Kamerow, 1989; Grandner et al., 2010; Hale, 2005) может испытывать генетическое влияние (Dick et al., 2006).

Еще одним процессом, в котором проявляется сопряжение генов и среды, является генно-средовое взаимодействие, выражающееся в том, что одни люди в силу генетической предрасположенности оказываются более чувствительными к неким воздействиям среды, чем другие. Генно-средовое взаимодействие можно изучать при помощи близнецового метода (Purcell, 2002). В одном из подобных исследований изучалось влияние взаимосвязи генотипа и негативных жизненных событий на качество сна (Barclay et al., 2011c). Была установлена связь между повышением числа негативных событий за последний год и ухудшением качества сна. Вдобавок была обнаружена заметная генетическая корреляция между качеством сна и «зависимыми» жизненными событиями (т.е. зависимыми от собственного поведения человека, например разрыв отношений), что указывает на возможность генно-средовой корреляции. В то же время в данном исследовании не было найдено опосредующего генетического влияния на связь между качеством сна и жизненными событиями (т.е. не было доказательств генно-средового взаимодействия).

Существует несколько молекулярно-генетических исследований влияний генно-средовых взаимодействий на сон. Так, в одной из работ было выявлено, что полиморфизм гена переносчика серотонина (*5-HTTLPR*) ассоциирован с низким качеством сна у людей, испытывающих хронический стресс в ситуации постоянной заботы о родителе или супруге с деменцией (Brummett et al., 2007). Дальнейшие исследования продемон-



стрировали, что молодые люди – носители двух копий с низкой экспрессией гена переносчика серотонина – переживали симптомы депрессии при недосыпании (Carskadon et al., 2012). Результаты этого исследования свидетельствуют о возможности рассмотрения недосыпания как стрессогенного фактора риска в исследованиях генно-средового взаимодействия.

Дальнейшее понимание роли генно-средовых взаимодействий скорее всего будет связано с эпигенетическими исследованиями, изучающими механизмы средовых влияний на ДНК, меняющих уровень экспрессии генов и приводящих к индивидуальным различиям в поведенческих признаках (Meaneу, 2010). В настоящее время проводятся исследования эпигенетических различий между МЗ близнецами в особенностях суточного цикла. Мы предполагаем, что в ближайшее десятилетие интерес к данной области исследований будет увеличиваться.

## 12.6. Изучение путей влияния генов и среды на сон

Часто предполагается, что если обнаружена связь между генами и поведенческим признаком (например, качеством сна), то первое является *причиной* второго. Однако это далеко не всегда так, поскольку найденные конкретные генетические полиморфизмы могут не иметь никакого функционального значения. Поэтому очень важно детально охарактеризовать природу причинно-следственных отношений между генетическими факторами и поведением (см. дальнейшее обсуждение в: Meaneу, 2010). Более того, даже полиморфизмы, имеющие функциональное значение, могут не проявлять своего влияния напрямую (например, путем влияния на активность или пластичность нейронов), но действовать косвенным образом (посредством сложных механизмов, включающих в себя гормональные, нейронные и психологические процессы). На гормональном уровне на сон влияют такие гормоны, как мелатонин и кортизол (Born et al., 1989; Cajochen et al., 2003), так что в процессы регуляции сна могут быть вовлечены гены, связанные с гормональной регуляцией. На нейрофизиологическом уровне существуют полиморфизмы (например, *5-HTTLPR*), ассоциированные с реакцией миндалины на стимулы, вызывающие испуг (Hariri et al., 2002; см. также: Munafo et al., 2008). Это может иметь отношение ко сну, учитывая связь между сном и стресс-реакцией (Fenzl et al., 2011). На психологическом уровне известно, что множественные психологические процессы связаны с ухудшением качества сна, например мысли о том, что недосыпание катастрофически вредно, а также наличие когнитивного и физического возбуждения перед сном и во время сна (Gregory, 2008; Gregory et al., 2009b; Gregory et al., 2010; Harvey, 2002; Harvey, Greenall, 2003; Morin et al., 1993;

Nicassio et al., 1985). Несомненно, генетические и средовые факторы риска неизбежно будут оказывать влияние на эти процессы.

## Заключение

Целый ряд исследований свидетельствует о важной роли как генотипа, так и среды для различных фенотипов, связанных со сном. Это не удивительно, учитывая, что количественные признаки, как правило, испытывают влияние и генетических, и средовых факторов (Plomin et al., 2012). Особый интерес представляют новые тенденции в литературе (например, возрастание наследуемости продолжительности сна с возрастом) и подходы к определению конкретных генов. Понимание путей взаимодействий между генами и средой становится все более существенным источником информации, и использование новых технологий и методов (например, эпигенетика) представляет собой актуальное направление развития. Вдобавок к удовлетворению базовой человеческой потребности в понимании собственной природы психогенетика, вероятно, будет развиваться как дисциплина, обладающая потенциалом для предсказания, профилактики и коррекции нарушений.

В самом деле, исследования реакций на лечение показали, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина могут оказывать негативное влияние, вызывая в том числе симптомы бессонницы, и что различия в реакции на лечение могут возникать отчасти благодаря генотипу *5-HTTLPR*, где аллель *S* ассоциирован с высокой вероятностью появления симптомов или ухудшением уже существующей бессонницы (Perlis et al., 2003). Сходным образом обнаружено, что у пациентов с биполярным расстройством с генотипом *LL* при депривации сна улучшается настроение, чего не происходит у носителей аллеля *S* (Benedetti et al., 1999). Необходимо развивать подобные исследования (например, изучить роль генотипа в реакции на психологическое лечение бессонницы), чтобы раскрыть потенциал данной области. Мы с нетерпением ожидаем результатов будущих исследований.

## Литература

- Allebrandt K.V., Amin N., Muller-Myhsok B., Esko T., Teder-Laving M., Azevedo R.V. D.M. et al.* A K(ATP) channel gene effect on sleep duration: from genome-wide association studies to function in *Drosophila* // *Molecular Psychiatry*. 2013. Vol. 18 (1). P. 122–132.
- Allebrandt K.V., Teder-Laving M., Akyol M., Pichler I., Muller-Myhsok B., Pramstaller P. et al.* CLOCK gene variants associate with sleep duration in two independent populations // *Biological Psychiatry*. 2010. Vol. 67. P. 1040–1047.

- American Psychiatric Association et al. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM IV. Washington, DC : American Psychiatric Association, 1994. P. 471–475.
- Archer S.N., Robilliard D.L., Skene D.J., Smits M., Williams A., Arendt J. et al. A length polymorphism in the circadian clock gene Per3 is linked to delayed sleep phase syndrome and extreme diurnal preference // *Sleep*. 2003. Vol. 26. P. 413–415.
- Bakwin H. Sleep-walking in twins // *The Lancet*. 1970. Vol. 29. P. 446–447.
- Bakwin H. Enuresis in twins // *American Journal of Diseases in Children*. 1971. Vol. 21. P. 222–225.
- Ball H.A., Arseneault L., Taylor A., Maughan B., Caspi A., Moffitt T.E. Genetic and environmental influences on victims, bullies and bully-victims in childhood // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2008. Vol. 49. P. 104–112.
- Barclay N., Eley T., Maughan B., Rowe R., Gregory A. Associations between diurnal preference, sleep quality and externalizing behaviours: a behavioural genetic analysis // *Psychological Medicine*. 2011a. Vol. 41. P. 1029–1040.
- Barclay N.L., Eley T.C., Parsons M., Gregory A.M. A monozygotic twin differences approach to identifying specific non-shared environmental influences on diurnal preference // *Sleep*. 2012b. Vol. 35. A70–A70.
- Barclay N.L., Eley T.C., Buysse D.J., Maughan B., Gregory A.M. Nonshared environmental influences on sleep quality: a study of monozygotic twin differences // *Behavioral Genetics*. 2012a. Vol. 42. P. 234–244.
- Barclay N.L., Eley T.C., Mill J., Wong C.C.Y., Zavos H.M.S., Archer S.N. et al. Sleep quality and diurnal preference in a sample of young adults: associations with 5HTTLPR, PER3, and CLOCK 3111 // *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2011b. Vol. 156. P. 681–690.
- Barclay N.L., Eley T.C., Rijdsdijk F.V., Gregory A.M. Dependent negative life events and sleep quality: An examination of gene-environment interplay // *Sleep Medicine*. 2011c. Vol. 12. P. 403–409.
- Barclay N.L., Gregory A. Quantitative genetic research on sleep: a review of normal sleep, sleep disturbances and associated emotional, behavioural, and health-related difficulties // *Sleep Medicine Reviews*. 2013. Vol. 17 (1). P. 29–40.
- Barclay N.L., Eley T.C., Buysse D.J., Archer S.N., Gregory A.M. Diurnal preference and sleep quality: same genes? A study of young adult twins // *Chronobiology International*. 2010a. Vol. 27. P. 278–296.
- Barclay N.L., Eley T.C., Buysse D.J., Rijdsdijk F.V., Gregory A.M. Genetic and environmental influences on different components of the Pittsburgh Sleep Quality Index and their overlap // *Sleep*. 2010b. Vol. 33. P. 659–668.
- Bastien C.H., Morin C.M. Familial incidence of insomnia // *Journal of Sleep Research*. 2000. Vol. 9. P. 49–54.
- Beaulieu-Bonneau S., LeBlanc M., Merette C., Dauvilliers Y., Morin C.M. Family history of insomnia in a population-based sample // *Sleep*. 2007. Vol. 30. P. 1739–1745.
- Benedetti F., Dallaspesza S., Fulgosi M.C., Lorenzi C., Serretti A., Barbini B. et al. Actimetric evidence that CLOCK 3111 T/C SNP influences sleep and activity patterns in patients affected by bipolar depression // *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2007. Vol. 144B. P. 631–635.
- Benedetti F., Serretti A., Colombo C., Campori E., Barbini B., Di Bella D. et al. Influence of a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene on

- the effects of total sleep deprivation in bipolar depression // *American Journal of Psychiatry*. 1999. Vol. 156. P. 1450–1452.
- Bjorness T.E., Greene R.W.* Adenosine and Sleep // *Current Neuropharmacology*. 2009. Vol. 7. P. 238–245.
- Bjorness T.E., Kelly C.L., Gao T., Poffenberger V., Greene R.W.* Control and function of the homeostatic sleep response by adenosine A(1) receptors // *Journal of Neuroscience*. 2009. Vol. 29. P. 1267–1276.
- Born J., Spathschwalbe E., Schwakenhofer H., Kern W., Fehm H.L.* Influences of corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotropin, and cortisol on sleep in normal man // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1989. Vol. 68. P. 904–911.
- Brescianini S., Volzone A., Fagnani C., Patriarca V., Grimaldi V., Lanni R. et al.* Genetic and environmental factors shape infant sleep patterns: a study of 18-month-old twins // *Pediatrics*. 2011. Vol. 127. P. E1296–E1302.
- Bruder C.E.G., Piotrowski A., Gijsbers A.A.C. J., Andersson R., Erickson S., Diaz de Stahl T. et al.* Phenotypically concordant and discordant monozygosit twins display different DNA copy-number-variation profiles // *The American Journal of Human Genetics*. 2008. Vol. 82. P. 763–771.
- Brummett B.H., Krystal A.D., Ashley-Koch A., Kuhn C.M., Zuchner S., Sieglar I.C. et al.* Sleep quality varies as a function of 5-HTTLPR genotype and stress // *Psychosomatic Medicine*. 2007. Vol. 69. P. 621–624.
- Buhr A., Bianchi M.T., Baur R., Courtet P., Pignay V., Boulenger J.P. et al.* Functional characterization of the new human GABA(A) receptor mutation beta 3(R192H) // *Human Genetics*. 2002. Vol. 111. P. 154–160.
- Button T.M.M., Lau J.Y.F., Maughan B., Eley T.C.* Parental punitive discipline, negative life events and gene-environment interplay in the development of externalizing behavior // *Psychological Medicine*. 2008. Vol. 38. P. 29–39.
- Cajochen C., Krauchi K., Wirz-Justice A.* Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep // *Journal of Neuroendocrinology*. 2003. Vol. 15. P. 432–437.
- Cappuccio F.P., Taggart F.M., Kandala N.-B., Currie A., Peile E., Stranges S. et al.* Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults // *Sleep*. 2008. Vol. 31. P. 619–626.
- Carmelli D., Bliwise D.L., Swan G.E., Reed T.* Genetic factors in self-reported snoring and excessive daytime sleepiness – a twin study // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001. Vol. 164. P. 949–952.
- Carmelli D., Colrain I.M., Swan G.E., Bliwise D.L.* Genetic and environmental influences in sleep-disordered breathing in older male twins // *Sleep*. 2004. Vol. 27. P. 917–922.
- Carskadon M.A., Sharkey K.M., Knopik V.S., McGeary J.E.* Short sleep as an environmental exposure: A preliminary study associating 5-HTTLPR genotype to self-reported sleep duration and depressed mood in first-year university students // *Sleep*. 2012. Vol. 35 (6). P. 791–796.
- Chabas D., Taheri S., Renier C., Mignot E.* The genetics of narcolepsy // *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2003. Vol. 4. P. 459–483.
- Chemelli R.M., Willie J.T., Sinton C.M., Elmquist J.K., Scammell T., Lee C. et al.* Narcolepsy in orexin knockout mice: Molecular genetics of sleep regulation // *Cell*. 1999. Vol. 98. P. 437–451.

- Chervin R.D., Dillon J.E., Archbold K.H., Ruzicka D.L.* Conduct problems and symptoms of sleep disorders in children // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2003. Vol. 42. P. 201–208.
- Chouvet G., Blois R., Debilly G., Jouvet M.* Temporal patterns of rapid eye-movements during paradoxical sleep are similar in human monozygotoustwins // *Comptes Rendus de l'Academie des Sciences Serie Iii-Sciences de la Vie-Life Sciences*. 1983. Vol. 296. P. 1063–1068.
- Cirelli C.* The genetic and molecular regulation of sleep: From fruit flies to humans // *Nature Reviews Neuroscience*. 2009. Vol. 10. P. 549–560.
- Dahl R.E.* The regulation of sleep and arousal: Development and psychopathology // *Development and Psychopathology*. 1996. Vol. 8. P. 3–27.
- Dauvilliers Y., Maret S., Tafti M.* Genetics of normal and pathological sleep in humans // *Sleep Medicine Reviews*. 2005a. Vol. 9. P. 91–100.
- Dauvilliers Y., Morin C., Cervena K., Carlander B., Touchon J., Besset A. et al.* Family studies in insomnia // *Journal of Psychosomatic Research*. 2005b. Vol. 58. P. 271–278.
- De Gennaro L., Ferrara M., Vecchio F., Curcio G., Bertini M.* An electroencephalographic fingerprint of human sleep // *Neuroimage*. 2005. Vol. 26. P. 114–122.
- De Gennaro L., Marzano C., Fratello F., Moroni F., Pellicciari M.C., Ferlazzo F. et al.* The electroencephalographic fingerprint of sleep is genetically determined: a twin study // *Annals of Neurology*. 2008. Vol. 64. P. 455–460.
- Desai A.V., Cherkas L.F., Spector T.D., Williams A.J.* Genetic influences in self-reported symptoms of obstructive sleep apnoea and restless legs: a twin study // *Twin Research*. 2004. Vol. 7. P. 589–595.
- Deuschle M., Schredl M., Schilling C., Wust S., Frank J., Witt S.H. et al.* Association between a serotonin transporter length polymorphism and primary insomnia // *Sleep*. 2010. Vol. 33. P. 343–347.
- Dick D.M., Agrawal A., Schuckit M.A., Bierut L., Hinrichs A., Fox L. et al.* Marital status, alcohol dependence, and GABRA2: Evidence for gene-environment correlation and interaction // *Journal of Studies on Alcohol*. 2006. Vol. 67. P. 185–194.
- Dijk D.-J., von Schantz M.* Timing and consolidation of human sleep, wakefulness, and performance by a symphony of oscillators // *Journal of Biological Rhythms*. 2005. Vol. 20. P. 279–290.
- Drake C.L., Friedman N.P., Wright K.P., Roth T.* Sleep reactivity and insomnia: genetic and environmental influences // *Sleep*. 2011. Vol. 34. P. 1179–1188.
- Driver H.S., Taylor S.R.* Exercise and sleep // *Sleep Medicine Reviews*. 2000. Vol. 4. P. 387–402.
- Fenzl T., Touma C., Romanowski C.P., Ruschel J., Holsboer F., Landgraf R. et al.* Sleep disturbances in highly stress reactive mice: Modeling endophenotypes of major depression // *BMC Neuroscience*. 2011. Vol. 12 (1). P. 29.
- Ford D.E., Kamerow D.B.* Epidemiologic-study of sleep disturbances and psychiatric-disorders. An opportunity for prevention? // *Journal of the American Medical Association*. 1989. Vol. 262. P. 1479–1484.
- Gedda L., Brenci G.* Sleep and dream characteristics in twins // *Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae*. 1979. Vol. 28. P. 237–239.
- Gehrman P.R., Meltzer L.J., Moore M., Pack A.I., Perlis M.L., Eaves L.J. et al.* Heritability of insomnia symptoms in youth and their relationship to depression and anxiety // *Sleep*. 2011. Vol. 34. P. 1641–1646.

- Goodnight J.A., Bates J.E., Staples A.D., Pettit G.S., Dodge K.A.* Temperamental resistance to control increases the association between sleep problems and externalizing behavior development // *Journal of Family Psychology*. 2007. Vol. 21. P. 39–48.
- Gottlieb D.J., O'Connor G.T., Wilk J.B.* Genome-wide association of sleep and circadian phenotypes // *BMC Medical Genetics*. 2007. Vol. 8, suppl. 1. P. 9.
- Grandner M.A., Patel N.P., Gehrman P.R., Xie D.W., Sha D.H., Weaver T. et al.* Who gets the best sleep? Ethnic and socioeconomic factors related to sleep complaints // *Sleep Medicine*. 2010. Vol. 11. P. 470–478.
- Gregory A.M.* A genetic decomposition of the association between parasomnias and dys-somnias in 8-year-old twins // *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2008. Vol. 162. P. 299–304.
- Gregory A.M., Cox J., Crawford M.R., Holland J., Harvey A.G.* Dysfunctional beliefs and attitudes about sleep in children // *Journal of Sleep Research*. 2009a. Vol. 18. P. 422–426.
- Gregory A.M., Franken P.* Genetic approaches to the problem of sleep // *Current advances in sleep biology* / ed. by M.G. Francos. New York : Nova Biomedical Books, 2009b. P. 41–62.
- Gregory A.M., Rijdsdijk F.V., Lau J.F., Dahl R.E., Eley T.C.* The direction of longitudinal associations between sleep problems and depression symptoms: a study of twins aged 8 and 10 years // *Sleep*. 2009c. Vol. 32. P. 189–199.
- Gregory A.M., Moffitt T.C., Ambler A., Arseneault L., Houts R.M., Caspi A.* Insomnia and children's family socialization environments // *Sleep*. 2012. Vol. 35. P. 579–582.
- Gregory A.M., Noone D.M., Eley T.C., Harvey A.G.* Catastrophising and symptoms of sleep disturbances in children // *Journal of Sleep Research*. 2010. Vol. 19. P. 175–182.
- Gregory A.M., O'Connor T.G.* Sleep problems in childhood: a longitudinal study of developmental change and association with behavioral problems // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2002. Vol. 41. P. 964–971.
- Gregory A.M., Rijdsdijk F.V., Dahl R.E., McGuffin P., Eley T.C.* Associations between sleep problems, anxiety and depression in twins at 8 years of age // *Pediatrics*. 2006a. Vol. 118. P. 1124–1132.
- Gregory A.M., Rijdsdijk F.V., Eley T.C.* A twin-study of sleep difficulties in school-aged children // *Child Development*. 2006b. Vol. 77. P. 1668–1679.
- Gregory A.M., van den Ende J., Willis T.A., Verhulst F.C.* Parent-reported sleep problems during development predicts self-reported anxiety / depression, attention problems and aggression later in life // *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2008a. Vol. 162. P. 330–335.
- Gregory A.M., Willis T.A., Wiggs L., Harvey A.G.* Pre-sleep arousal and sleep disturbances in children // *Sleep*. 2008b. Vol. 31. P. 1745–1747.
- Gregory A.M., Buysse D.J., Willis T.A., Rijdsdijk F.V., Maughan B., Rowe R. et al.* Associations between sleep quality and anxiety and depression symptoms in a sample of young adult twins and siblings // *Journal of Psychosomatic Research*. 2011. Vol. 71. P. 250–255.
- Hale L.* Who has time to sleep? // *Journal of Public Health*. 2005. Vol. 27. P. 205–211.
- Hallmayer J., Faraco J., Lin L., Hesselson S., Winkelmann J., Kawashima M. et al.* Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus // *Nature Genetics*. 2009. Vol. 41. P. 708–711.
- Hariri A.R., Mattay V.S., Tessitore A., Kolachana B., Fera F., Goldman D. et al.* Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala // *Science*. 2002. Vol. 297. P. 400–403.

- Harold G., Rice F., Hay D., Boivin J., van den Bree M., Thapar A. Familial transmission of depression and antisocial behavior symptoms: Disentangling the contribution of inherited and environmental factors and testing the mediating role of parenting // *Psychological Medicine*. 2011. Vol. 41. P. 1175–1185.
- Harvey A.G. A cognitive model of insomnia // *Behaviour Research & Therapy*. 2002. Vol. 40. P. 869–893.
- Harvey A.G., Greenall E. Catastrophic worry in primary insomnia // *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*. 2003. Vol. 34. P. 11–23.
- He Y., Jones C.R., Fujiki N., Xu Y., Guo B., Holder J.L. et al. The transcriptional repressor DEC2 regulates sleep length in mammals // *Science*. 2009. Vol. 325. P. 866–870.
- Heath A.C., Kendler K.S., Eaves L.J., Martin N.G. Evidence for genetic influences on sleep disturbances and sleep patterns in twins // *Sleep*. 1990. Vol. 13. P. 318–335.
- Hublin C., Kaprio J., Partinen M., Heikkila K., Koskenvuo M. Prevalence and genetics of sleepwalking: A population-based twin study // *Neurology*. 1997. Vol. 48. P. 177–181.
- Hublin C., Kaprio J., Partinen M., Koskenvuo M. Nocturnal enuresis in a nationwide twin cohort // *Sleep*. 1998a. Vol. 21. P. 579–585.
- Hublin C., Kaprio J., Partinen M., Koskenvuo M. Sleep bruxism based on self-report in a nationwide twin cohort // *Journal of Sleep Research*. 1998b. Vol. 7. P. 61–67.
- Hublin C., Kaprio J., Partinen M., Koskenvuo M. Sleptalking in twins: Epidemiology and psychiatric comorbidity // *Behavior Genetics*. 1998c. Vol. 28. P. 289–298.
- Hublin C., Partinen M., Koskenvuo M., Kaprio J. Heritability and mortality risk of insomnia-related symptoms: a genetic epidemiologic study in a population-based twin cohort // *Sleep*. 2011. Vol. 34. P. 957–964.
- Hur Y.M. Stability of genetic influence on morningness-eveningness: a cross-sectional examination of South Korean twins from preadolescence to young adulthood // *Journal of Sleep Research*. 2007. Vol. 16. P. 17–23.
- Hur Y.M., Bouchard T.J., Lykken D.T. Genetic and environmental influence on morningness-eveningness // *Personality and Individual Differences*. 1998. Vol. 25. P. 917–925.
- Imlah N.W. Narcolepsy in identical twins // *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 1961. Vol. 24 (2). P. 158–160.
- Jaffe S.R., Price T.S. Gene-environment correlations: a review of the evidence and implications for prevention of mental illness // *Molecular Psychiatry*. 2007. Vol. 12. P. 432–442.
- Johnson E.O., Chilcoat H.D., Breslau N. Trouble sleeping and anxiety / depression in childhood // *Psychiatry Research*. 2000. Vol. 94. P. 93–102.
- Jones C.R., Campbell S.S., Zane S.E., Cooper F., DeSano A., Murphy P.J. et al. Familial advanced sleep-phase syndrome: a short-period circadian rhythm variant in humans // *Nature Medicine*. 1999. Vol. 5. P. 1062–1065.
- Jones K.H.S., Ellis J., von Schantz M., Skene D.J., Dijk D.J., Archer S.N. Age-related change in the association between a polymorphism in the PER3 gene and preferred timing of sleep and waking activities // *Journal of Sleep Research*. 2007. Vol. 16. P. 12–16.
- Jorm A.F., Henderson A.S., Jacomb P.A., Christensen H., Korten A.E., Rodgers B. et al. Association of a functional polymorphism of the monoamine oxidase A gene promoter with personality and psychiatric symptoms // *Psychiatric Genetics*. 2000. Vol. 10. P. 87–90.
- Kaprio J., Hublin C., Partinen M., Heikkila K., Koskenvuo M. Narcolepsy-like symptoms among adult twins // *Journal of Sleep Research*. 1996. Vol. 5. P. 55–60.

- Katzenberg D., Young T., Finn L., Lin L., King D.P., Takahashi J.S. et al.* A CLOCK polymorphism associated with human diurnal preference // *Sleep*. 1998. Vol. 21. P. 569–576.
- Kendler K., Baker J.H.* Genetic influences on measures of the environment: a systematic review // *Psychological Medicine*. 2007. Vol. 37. P. 615–626.
- Koskenvuo M., Hublin C., Partinen M., Heikkila K., Kaprio J.* Heritability of diurnal type: a nationwide study of 8753 adult twin pairs // *Journal of Sleep Research*. 2007. Vol. 16. P. 156–162.
- Lesch K.P., Bengel D., Heils A., Sabol S.Z., Greenburg B.D., Petri S. et al.* Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region // *Science*. 1996. Vol. 274. P. 1527–1531.
- Lewis G., Rice F., Harold G.T., Collishaw S., Thapar A.* Investigating environmental links between parent depression and child depressive / anxiety symptoms using an assisted conception design // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2011. Vol. 50. P. 451–459.
- Lin L., Faraco J., Li R., Kadotani H., Rogers W., Lin X.Y. et al.* The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene // *Cell*. 1999. Vol. 98. P. 365–376.
- Linkowski P., Kerkhofs M., Hauspie R., Susanne C., Mendlewicz J.* EEG sleep patterns in man – a twin study // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1989. Vol. 73. P. 279–284.
- Manolio T.A., Collins F.S., Cox N.J., Goldstein D.B., Hindorff L.A., Hunter D.J. et al.* Finding the missing heritability of complex diseases // *Nature*. 2009. Vol. 461. P. 747–753.
- Marrus S.B., Zeng H.K., Rosbash M.* Effect of constant light and circadian entrainment of *per(S)* flies: Evidence for light-mediated delay of the negative feedback loop in *Drosophila* // *Embo Journal*. 1996. Vol. 15. P. 6877–6886.
- Mathur R., Douglas N.J.* Family studies in patients with the sleep-apneahypopnea syndrome // *Annals of Internal Medicine*. 1995. Vol. 122. P. 174–178.
- McCarren M., Goldberg J., Ramakrishnan V., Fabsitz R.* Insomnia in Vietnam era veteran twins: Influence of genes and combat experience // *Sleep*. 1994. Vol. 17. P. 456–461.
- Meaney M.J.* Epigenetics and the biological definition of gene x environment interactions // *Child Development*. 2010. Vol. 81. P. 41–79.
- Mignot E.* Genetic and familial aspects of narcolepsy // *Neurology*. 1998. Vol. 50. P. 16–22.
- Mignot E., Lin L., Rogers W., Honda Y., Qiu X.H., Lin X.Y. et al.* Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups // *American Journal of Human Genetics*. 2001. Vol. 68. P. 686–699.
- Morin C.M., Stone J., Trinkle D., Mercer J., Remsberg S.* Dysfunctional beliefs and attitudes about sleep among older adults with and without insomnia complaints // *Psychology and Aging*. 1993. Vol. 8. P. 463–467.
- Munafò M.R., Brown S.M., Hariri A.R.* Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: a meta-analysis // *Biological Psychiatry*. 2008. Vol. 63. P. 852–857.
- Nicassio P.M., Mendlowitz D.R., Fussell J.J., Petras L.* The phenomenology of the pre-sleep state – the development of the pre-sleep arousal scale // *Behaviour Research and Therapy*. 1985. Vol. 23. P. 263–271.
- Ohayon M.M.* Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn // *Sleep Medicine Reviews*. 2002. Vol. 6. P. 97–111.



- Ondo W.G., Vuong K.D., Wang Q. Restless legs syndrome in monozygotic twins: Clinical correlates // *Neurology*. 2000. Vol. 55. P. 1404–1406.
- Owens J.A., Spirito A., McGuinn M., Nobile C. Sleep habits and sleep disturbance in elementary school-aged children // *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*. 2000. Vol. 21. P. 27–36.
- Partinen M., Kaprio J., Koskenvuo M., Putkonen P., Langinvainio H. Genetic and environmental determination of human sleep // *Sleep*. 1983. Vol. 6. P. 179–185.
- Perlis R.H., Mischoulon D., Smoller J.W., Wan Y.J.Y., Lamon-Fava S., Lin K.M. et al. Serotonin transporter polymorphisms and adverse effects with fluoxetine treatment // *Biological Psychiatry*. 2003. Vol. 54. P. 879–883.
- Plomin R., DeFries J.C., McClearn G.E., McGuffin P. Behavioral genetics. 5th ed. New York : Worth Publishers, 2008.
- Purcell S. Variance components models for gene-environment interaction in twin analysis // *Twin Research*. 2002. Vol. 5. P. 554–571.
- Reitey J.V., Adam M., Honegger E., Khatami R., Luhmann U.F.O., Jung H.H. et al. A functional genetic variation of adenosine deaminase affects the duration and intensity of deep sleep in humans // *PNAS*. 2005. Vol. 102. P. 15676–15681.
- Rice F. Genetic influences on depression and anxiety in childhood and adolescence // *Behavior genetics and psychopathology* / eds. by A. Ronald, S.H. Rhee. New York : Springer, 2012.
- Saudino K.J., Plomin R. Cognitive and temperamental mediators of genetic contributions to the home environment during infancy // *Merrill-Palmer Quarterly*. 1997. Vol. 43. P. 1–23.
- Semiz U.B., Alguel A., Basoglu C., Ates M.A., Ebrinc S., Cetin M. et al. The relationship between subjective sleep quality and aggression in male subjects with antisocial personality disorder // *Turk Psikiyatri Dergisi*. 2008. Vol. 19. P. 373–381.
- Serretti A., Benedetti F., Mandelli L., Lorenzi C., Pirovano A., Colombo C. et al. Genetic dissection of psychopathological symptoms: Insomnia in mood disorders and CLOCK gene polymorphism // *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2003. Vol. 121B. P. 35–38.
- Shaw P.J., Tonomi G., Greenspan R.J., Robinson D.F. Stress response genes protect against lethal effects of sleep deprivation in *Drosophila* // *Nature*. 2002. Vol. 417. P. 287–291.
- Silberg J.L., Maes H., Eaves L.J. Genetic and environmental influences on the transmission of parental depression to children's depression and conduct disturbance: an extended Children of Twins study // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2010. Vol. 51. P. 734–744.
- Spilsbury J.C., Storfer-Isser A., Drotar D., Rosen C.L., Kirchner L., Redline S. Effects of the home environment on school-aged children's sleep // *Sleep*. 2005. Vol. 28. P. 1419–1427.
- Toh K.L., Jones C.R., He Y., Eide E.J., Hinze W.A., Virshup D.M. et al. An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome // *Science*. 2001. Vol. 291. P. 1040–1043.
- Utge S., Kronholm E., Partonen T., Soronen P., Ollila H., Loukola A. et al. Shared genetic background for regulation of mood and sleep: association of GRIA3 with sleep duration in healthy Finnish women // *Sleep*. 2011. Vol. 34. P. 1309–1316.
- Utge S., Soronen P., Partonen T., Loukola A., Kronholm E., Pirkola S. et al. A population-based association study of candidate genes for depression and sleep disturbance // *American Journal of Medical Genetics. Part B*. 2010. Vol. 153B. P. 468–476.

- Vahtera J., Kivimaki M., Hublin C., Korkeila K., Suominen S., Paunio T. et al.* Liability of anxiety and severe life events as predictors of new-onset sleep disturbances // *Sleep*. 2007. Vol. 30. P. 1537–1546.
- Van den Oord E.J.C.G., Boomsma D.I., Verhulst F.C.* A study of genetic and environmental effects on the co-occurrence of problem behaviors in three-year-old twins // *Journal of Abnormal Psychology*. 2000. Vol. 109. P. 360–372.
- Vink J.M., Groot A.S., Kerkhof G.A., Boomsma D.I.* Genetic analysis of morningness and eveningness // *Chronobiology International*. 2001. Vol. 18. P. 809–822.
- Viola A.U., Archer S.N., James L.M., Groeger J.A., Lo J.C.Y., Skene D.J. et al.* PER3 polymorphism predicts sleep structure and waking performance // *Current Biology*. 2007. Vol. 17. P. 613–618.
- Watson N.F., Goldberg J., Arguelles L., Buchwald D.* Genetic and environmental influences on insomnia, daytime sleepiness, and obesity in twins // *Sleep*. 2006. Vol. 29. P. 645–649.
- Watson N.F., Buchwald D., Vitiello M.V., Noonan C., Goldberg J.* A twin study of sleep duration and body mass index // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2010. Vol. 6. P. 11–17.
- Williams K., Chambers M., Logan S., Robinson D.* Association of common health symptoms with bullying in primary school children // *British Medical Journal*. 1996. Vol. 313. P. 17–19.
- Winkelmann J., Wetter T.C., Collado-Seidel V., Gasser T., Dichgans M., Yassouridis A. et al.* Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients // *Sleep*. 2000. Vol. 23. P. 597–602.
- Xu Y., Padiath Q.S., Shapiro R.E., Jones C.R., Wu S.C., Saigoh N. et al.* Functional consequences of a CKI delta mutation causing familial advanced sleep phase syndrome // *Nature*. 2005. Vol. 434. P. 640–644.
- Zhang E.E., Kay S.A.* Clocks not winding down: unravelling circadian networks // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2010. Vol. 11. P. 764–776.

# Глава 13. РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ РИСКА В ФОРМИРОВАНИИ СУИЦИДАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ В ХОДЕ РАЗВИТИЯ

---

*А.Г. Зайнуллина, А.Г. Валиуллина, Э.К. Хуснутдинова*

## Введение

Суицидальное поведение представляет собой крайнее проявление психологических проблем, наблюдаемых в школьном возрасте. В данной главе представлен обзор результатов психогенетических исследований, свидетельствующих о том, что риск формирования суицидального поведения в разные периоды развития связан с действием множества различных генетических и средовых факторов, которые взаимодействуют между собой. Несмотря на то, что предикция суицидального поведения является сложной проблемой, современные психогенетические исследования открывают новые пути ее решения.

Суицидальное поведение является специфическим для человека поведением, включающим в себя, согласно модели суицидального континуума, суицидальные мысли, тенденции, намерения, высказывания, суицидальные попытки и завершённый суицид (самоубийство) (Wasserman, 2001). Многие авторы считают, что самоубийство как таковое должно быть выделено из этого ряда в силу того, что люди, совершающие попытки суицида или имеющие суицидальные тенденции, и люди, совершающие суицид, представляют собой две сильно различающиеся группы. Тем не менее в настоящее время преобладает взгляд на суицидальное поведение как на некий процесс, усиливающийся во времени при неблагоприятном течении (Юрьева, 2006; Войцех, 2007; Wasserman, 2001). Суицидальное коррелирует с такими видами поведения, как аутоагрессивное поведение (агрессия, направленная на самого себя) и аутодеструктивное поведение, к которым принято относить определенные стили жизни с саморазрушающими проявлениями (аддикции, пренебрежение к своей внешности и здоровью и т.д.) (Шустов, 2004).

### **13.1. Возрастные особенности суицидального поведения**

В разные периоды жизни человека суицидальное поведение имеет свои особенности. Детям свойственны повышенная впечатлительность и внушаемость, способность ярко чувствовать и переживать, склонность к колебаниям настроения, слабость критических способностей, эгоцентрическая устремленность, импульсивность в принятии решения. Суицидальное поведение в детском возрасте носит характер ситуационно-личностных реакций, т.е. связано собственно не с самим желанием умереть, а со стремлением избежать стрессовых ситуаций или наказания (Юрьева, 2006).

В подростковом возрасте возникает повышенная склонность к самоанализу, пессимистической оценке окружающего мира и своей личности. Эмоциональная нестабильность, часто ведущая к суициду, в настоящее время считается вариантом временного видоизменения характера и встречается почти у четверти здоровых подростков (Иванова и др., 2011). По сравнению со взрослыми подростки особенно уязвимы и подвержены опасности развития психических расстройств при столкновении с многочисленными проблемами в их повседневной жизни (Подольский и др., 2011). У половины подростков в возрасте 14–18 лет суицидальные действия совершаются на фоне острой аффективной реакции, которая развивается по механизму «короткого замыкания», когда малозначительный повод может стать «последней каплей» и спровоцировать суицидальное действие. Психологические трудности могут восприниматься как безвыходные в силу ограниченности жизненного опыта молодого человека. Подростки особенно чувствительны к малейшим изменениям жизни, происходящим вне зависимости от их собственного выбора. Специфика подросткового возраста также заключается в существенном расширении сфер социальной активности и изменении их значимости для молодого человека. В процессе социализации возможны сбои, неудачи. Особенности адаптационного поведения и состояния здоровья подростков во многом связаны с противоречием между агрессивностью внешней среды (экономической, социальной, экологической), предъявляющей повышенные требования к адаптационным механизмам молодого организма, и пониженной способностью к адекватным реакциям в этом возрасте. Суицидальное поведение в подростковом возрасте часто связано с ситуационно-личностными реакциями (Юрьева, 2006). Конфликты с окружающими могут являться причиной подростковых самоубийств (Иванова и др., 2011). В связи с особенностями переходного возраста меняются отношения подростков с родителями, сверстниками, учителями, противоположным полом. Факторами риска суицидального поведения у подростков могут яв-

ляться: агрессивность и асоциальное поведение; зависимость от психоактивных веществ (алкоголь, никотин, наркотики); аутоагрессивные действия; принадлежность к отдельным формам молодежных субкультур и сексуальным и другим меньшинствам (Розанов и др., 2010). Характерной особенностью суицидального поведения подростков является выраженное преобладание суицидальных попыток над завершенными суицидами (в 8–10 раз). Подростки фактически отрицают для себя смерть, будучи вовлеченными в рискованную активность. Многие подростки, совершая суицид, прямо не предусматривают смертельного исхода. Для случаев завершеного суицида характерна семейная отягощенность: низкий уровень родительского тепла, коммуникации и эмоциональной отзывчивости, а также высокий уровень насилия, неодобрения, суровой дисциплины, плохого обращения, конфликтности (Иванова и др., 2011).

### **13.2. Этиология суицидального поведения**

В настоящее время приоритет имеют интегрирующие социопсихобиологические модели суицидального поведения, включающие в себя три основных компонента: 1) социальный (например, отношения с родителями, со сверстниками); 2) индивидуально-психологический (включающий в себя черты личности, когнитивные характеристики, поведенческую и психологическую устойчивость к стрессам, способность преодолевать трудности) и 3) биологический, включающий в себя психофизиологические характеристики, нейробиологические процессы и генетические факторы (Van Heeringen et al., 2003; Costanza et al., 2014).

Для понимания суицидального поведения большое значение имеет концепция биологической предрасположенности к суициду (Mann et al., 2001, 2009). Согласно концепции биологической предрасположенности к самоубийству в эту предрасположенность вносят свой вклад как генетические наследственные факторы, так и приобретенная восприимчивость. Перенесенные травмирующие события, хронические заболевания, злоупотребление алкоголем и наркотиками и многие другие факторы играют роль в развитии «суицидального диатеза». По данной модели предрасположенность к суицидальному поведению определяет, произойдет ли под влиянием стресса манифестация суицидальности.

Согласно психосоциальной модели (модели стресс-уязвимости) на суицидальный процесс (который включает в себя суицидальные мысли, суицидальную коммуникацию, суицидальные попытки и завершённый суицид) воздействуют как факторы риска, так и протективные факторы (Wasserman, 2001). Вероятность суицидальных действий зависит от соот-

ношения этих факторов. Стресс-уязвимость является ключевым моментом данной модели.

Известно, что хронический стресс может приводить к ухудшению психического здоровья в целом, например к неврозам, психопатиям, аддикциям и другим психологическим расстройствам (Gunnar, Cheatham, 2003; Heim et al., 2008; Paus et al., 2008; Weinstock, 2008; Hochberg et al., 2011). Было показано, что стресс в различных формах и в разных возрастах на протяжении жизни может приводить к различным негативным последствиям в развитии. Пренатальный стресс может приводить к негативному программированию функций гиппокампа, амигдалы, фронтальной коры головного мозга, что, в свою очередь, приводит к проблемам в когнитивной сфере, личностным девиациям, тревожности, страхам (Weinstock, 2008). Стресс в детском возрасте может приводить к уязвимости гиппокампа (уменьшению его объема и нарушению функций) и связанным с этим когнитивным дефицитам, неуспеваемости и другим школьным проблемам (Tarquis, 2006). Стресс в подростковом возрасте может быть связан с уязвимостью фронтальной и префронтальной коры, мезолимбической системы мозга (Heim, Nemeroff, 2001; Bremner, 2006), что, возможно, частично объясняет проблемы взаимоотношений, личностные девиации, делинквентность, низкую самооценку, школьную неуспеваемость, аутоагрессию, аддикции, асоциальное поведение (Charmandari et al., 2003; Lupien et al., 2009). Стресс может накладывать отпечаток и на систему взаимоотношений ребенка с учителями и сверстниками, что, в свою очередь, может спровоцировать повышенные тревожность, агрессивность и депрессивность (Подольский и др., 2011). Исследования на взрослых и людях пожилого возраста показывают, что стресс усугубляет процессы торможения нейрогенеза и ослабления выживаемости нейронов, связанных с вторичным когнитивным дефицитом, нарушениями аффективной сферы, агрессией и аутоагрессией (Bremner, 2006; Wolf, 2009).

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС) опосредует стрессовые стимулы и создает определенный фон для формирования аутоагрессивного и суицидального поведения (Sher, 2008). Практически все компоненты ГГНС (кортикотропин-рилизинг-гормон – КРГ, адренокортикотропный гормон – АКТГ и кортизол) могут быть выявлены в крови, слюне или моче. Кортизол в комплексе со своими рецепторными белками выступает как транскрипционный фактор, регулируя работу генома. Помимо управления высвобождением АКТГ, КРГ реализует многочисленные эффекты непосредственно в мозге как медиатор, влияя на различные нейрональные структуры. Стресс, возникающий на ранних стади-

ях развития, может проявляться в физиологии последующего реагирования на стрессовые ситуации в более позднем возрасте (Aguilera et al., 2007; Korosi, Varam, 2008). Во взрослом возрасте люди, пережившие стресс на ранних стадиях развития, могут реагировать на различные неблагоприятные жизненные ситуации интенсивной тревогой, беспокойством, депрессией, агрессивными и аутоагрессивными проявлениями (Ladd et al., 2000; Rutter, 2002).

### **13.3. Психогенетические исследования суицидального поведения**

Психогенетические исследования свидетельствуют о частично генетически обусловленной природе суицидального поведения (Gilger, 2000; Moffitt, 2005; Rot et al., 2009). По статистике в 6% случаев один из родителей самоубийц также покончил с собой. У 25% склонных к суициду детей попытку суицида предпринимал один из родителей, а у 44% – близкий родственник. Так, у первого поколения потомков самоубийц частота попыток и завершеного суицида примерно в 4 раза выше, чем в «несуицидных» семьях. Вероятность завершеного суицида у монозиготных близнецов примерно в 20 раз выше, чем у дизиготных, но у дизиготных близнецов – в 3,5 раза выше среднего уровня в популяции. У приемных детей, в семейном анамнезе которых были сведения о суициде, частота суицидальных попыток в 6 раз выше по сравнению с контрольными приемными детьми, чьи биологические родители не совершали таких попыток (Curtier et al., 2008).

Наследственная предрасположенность к суицидальному поведению объясняется действием множества генетических факторов, имеющих слабый эффект. Исследования, проведенные в последние десятилетия, позволяют утверждать, что в развитие суицидального поведения вовлечен ряд генов-кандидатов, однако генетическая предрасположенность проявляется только при неблагоприятных средовых воздействиях – генно-средовое взаимодействие (подробнее об этом феномене см. гл. 2).

#### ***Роль генов нейромедиаторных систем мозга в суицидальном поведении***

Серотонинергическая система мозга является одним из основных нейрональных механизмов, вовлеченных в суицидальное поведение. Дефицит серотонина в лобных отделах мозга связан с суицидальным поведением. Этот дефицит может приводить к поведенческой дисрегуляции и

расторженности, а также к агрессивности и депрессии, которые, в свою очередь, связаны с суицидальным поведением. Серотониновая регуляция является частично генетически обусловленной чертой (Oquendo, Mann, 2001; Mann, Curgier, 2007). Изменения серотонинергической системы могут представлять собой биологическую основу индивидуальных особенностей личности, предрасполагающих к суицидальному поведению (van Heeringen, 2003). Таким образом, к числу наиболее вероятных кандидатов на участие в генетическом контроле предрасположенности к суицидальному поведению относятся гены, связанные с функционированием серотонинергической системы.

В настоящее время основное внимание сосредоточено на генах, контролирующих ключевые этапы биосинтеза серотонина, его реимпорта в клетку, рецепции и деградации. Серотонин синтезируется из триптофана у всех млекопитающих. Данный процесс состоит из двух последовательных этапов. Первый этап обеспечивается триптофангидроксилазой (ТРН) – ферментом, имеющим высокую субстратную специфичность и участвующим исключительно в процессе биосинтеза серотонина (Mockus, Vrana, 1998). Второй этап связан с активностью декарбоксилазы ароматических L-аминокислот. Этот фермент обладает широкой субстратной специфичностью и принимает участие во многих молекулярных процессах, затрагивающих производные триптофана, фенилаланина и тирозина (Zhu, Juorio, 1995). Показано, что первый этап является лимитирующим (Луценко, Суворов, 1982), поэтому в генетических исследованиях биосинтеза серотонина основное внимание уделяется генам, кодирующим две изоформы ТРН – *ТРН1* и *ТРН2*. По аминокислотному составу эти изоформы гомологичны на 71% (Kuhn et al., 1980; Hasegawa, Ichiyama, 1987; Walther et al., 2003). Однако сейчас большая часть исследований генов триптофангидроксилазы приходится на долю гена *ТРН1*. Результаты исследований ассоциаций полиморфных локусов гена *ТРН1* с суицидальным поведением, нарушениями настроения и другими психическими расстройствами противоречивы (Тиходеев, 2007; Гайсина и др., 2008; Brezo et al., 2010; Saetre et al., 2010). Наиболее исследуемым в гене *ТРН1* является полиморфный локус rs1800532, расположенный в интроне 7 и вовлеченный в процессы сплайсинга, трансляции или стабильности мРНК (Hong et al., 2001). Полиморфный локус rs4537731, расположенный в промоторной области гена *ТРН1*, способен влиять на трансляцию гена *ТРН1* (Rotondo et al., 1999).

В литературе существуют сведения об ассоциации суицидального поведения с гаплотипами, сконструированными из различных полиморфных локусов гена *ТРН1*. Так, гаплотипический анализ, проведенный



Г. Туреки с соавт. (2001), выявил ассоциацию гаплотипа  $G-T-C$  полиморфных локусов  $-6526A>G$ ,  $-5806G>T$ ,  $218A>C$  с завершённым суицидом (Turecki et al., 2001). Д. Лиу с соавт. (2006) показали ассоциацию гаплотипа  $TC-A-A$  полиморфных локусов  $-7680G>T$ ,  $-7065C>T$ ,  $-6526A>G$ ;  $218A>C$ ,  $779A>C$  с суицидами в китайской популяции (Liu et al., 2006). Г. Заболи с соавт. (2006) изучили шесть полиморфных локусов гена  $TPH1$  в группе женщин с пограничными расстройствами личности, имевших как минимум 2 попытки суицида в анамнезе. Было выявлено, что гаплотип  $T-C-A-A-A$  локусов  $-7680G>T$ ,  $-7065C>T$ ,  $-6526A>G$ ;  $218A>C$ ,  $779A>C$  ассоциирован с суицидальным поведением (Zaboli et al., 2006).

Известно, что показателем активности любой нейромедиаторной системы является состояние ее трансмембранных транспортеров. Результаты ряда исследований свидетельствуют о вовлечении переносчика серотонина (серотонинового транспортера) в формирование суицидального поведения (Mann et al., 2001). Ген переносчика серотонина ( $SLC6A4$ ) локализован на хромосоме 17 (17q11.2-12). Инсерционно-делеционный полиморфизм в промоторном регионе ( $5-HTTLPR$ ) гена  $SLC6A4$ , связанный с присутствием (аллель  $L$ ) или отсутствием (аллель  $S$ ) фрагмента длиной 44 пары оснований, может влиять на транскрипционную и функциональную активность гена (Lesch et al., 1996; Hranilovic et al., 2003). Исследования данного полиморфного локуса, проведенные с использованием клеточных культур и при изучении концентрации мРНК в мозге человека посмертно, свидетельствуют об ассоциации аллеля  $S$  с более низким уровнем экспрессии гена  $SLC6A4$ . Однонуклеотидная замена  $A/G$  (rs25531) присутствует исключительно в инсерционной форме  $5-HTTLPR$  (аллель  $L$ ) (Nakamura et al., 2000), создавая место связывания фактора транскрипции AP-2, что влияет на уровень экспрессии мРНК (De Luca et al., 2008). Было показано, что наличие аллеля  $L_G$  приводит к снижению уровня экспрессии мРНК гена  $SLC6A4$  в клеточной линии лимфоцитов, что примерно соответствует уровню экспрессии гена при наличии делеционной формы  $S$  (Hu et al., 2006). Исследование на эмбриональных стволовых клетках выявило, что полиморфизм варьирующих tandemных повторов ( $VNTR$ ), локализованный в интроне 2 гена  $SLC6A4$  и представленный аллелями с 9, 10 или 12 повторами, также может влиять на транскрипцию этого гена (Heils et al., 1997; Fiskerstrand et al., 1999).

Полиморфные локусы гена  $SLC6A4$  интенсивно исследовались на ассоциацию с суицидальным поведением (Gaysina et al., 2006; Mann et al., 2009; Brezo et al., 2010; Linkowska et al., 2010; Zupanc et al., 2010; Zalsman et al., 2011; Vožina et al., 2012). Литературные данные указывают на ассоциацию аллеля  $S$  (или  $L_G$ ) с депрессией (Zalsman et al., 2006) и суицидаль-

ным поведением (Kraft et al., 2008; Neves et al., 2008, 2010). Хотя ассоциация аллеля *L* и гаплотипа *L-10* с суицидальным поведением была продемонстрирована на русской выборке женщин (Gaysina et al., 2006). Противоречивость результатов может быть связана с отсутствием учета генно-средовых взаимодействий, например наличия стрессовых ситуаций (Bennett et al., 2002; Manuck et al., 2004), а также с этническими различиями исследуемых выборок (Noskova et al., 2008; Chiao & Blizinsky, 2009).

Избыток серотонина, накапливающийся в пресинаптическом окончании, подвергается достаточно быстрой деградации. Этот процесс совместно обслуживается несколькими ферментами, важнейший из которых – моноаминоксидаза (МАО). Данный фермент участвует в деградации не только серотонина, но и дофамина, адреналина и норадреналина (Ma et al., 2004), играет очень важную роль в регуляции активности многих синаптических контактов и, как следствие, может влиять на различные формы поведения. Известны две формы фермента моноаминоксидазы – *МАОА* и *МАОВ*, гены которых сцеплены с X-хромосомой. Ряд исследований полиморфных локусов генов *МАОА* и *МАОВ* установил ассоциацию с суицидальным поведением и различными психическими расстройствами (Brummett et al., 2007; De Luca et al., 2008; Dlugos et al., 2009; Linkowska et al., 2010; Lung et al., 2011; Zalsman et al., 2011; Hung et al., 2012).

У человека насчитывается 15 подтипов специфических рецепторов серотонина, каждый из которых кодируется отдельным геном. Среди них особый интерес при изучении суицидального поведения представляют рецепторы типа 1 – *HTR1A*, *HTR1B* и типа 2 – *HTR2A*, *HTR2C*. Рецептор 1А серотонина (*HTR1A*) представляет особый интерес при изучении психической патологии, поскольку является мишенью для действия антидепрессантов и препаратов лития. Ген *HTR1A* локализован на 5-й хромосоме (5q11.2-q13). Было обнаружено, что функциональный полиморфизм – *1019G/C* в промоторном регионе контролирует транскрипционную активность гена и ассоциирован с суицидальным поведением и униполярной депрессией (Lemonde et al., 2003; Samadi et al., 2012), а также с чертами тревожности и склонности к депрессии (Strobel et al., 2003). Тем не менее в других исследованиях ассоциация данного полиморфизма с суицидальным поведением (Wasserman et al., 2007; Serretti et al., 2009; Videtic et al., 2009) и с чертами личности (Koller et al., 2006) не подтвердилась.

Ген рецептора 1В серотонина (*HTR1B*) локализован на хромосоме 6 (6q13). Ряд исследований, проведенных на трансгенных мышах, лишенных гена рецептора *HTR1B*, констатирует возможное вовлечение функциональных вариантов гена *HTR1B* в этиологию таких психических расстройств, как агрессивность и алкоголизм (Saudo et al., 1994; Brunner et al.,

1999). Ряд независимых исследований подтвердил ассоциацию полиморфных вариантов гена *HTR1B* с суицидальным поведением (Gaysina et al., 2003; Lappalainen et al., 1998; New et al., 2001), однако имеются работы, в которых данная ассоциация не выявлена (Wang et al., 2009; Zupanc et al., 2010; Murphy et al., 2011; Wrzosek et al., 2011).

У человека ген рецептора 2А серотонина (*HTR2A*) находится на длинном плече хромосомы 13 (13q14-q21). Были идентифицированы три важных полиморфизма: *T102C* и *A1438G* в промоторной области и *His452Tyr* в кодирующем регионе. Исследования, проведенные на аутопсийном материале мозга, свидетельствуют о пониженном связывании серотонина и повышенной экспрессии рецепторов *HTR2A* в мозговой ткани жертв суицида по сравнению с контролем (Turecki et al., 1999). Сообщалось также, что сигнальная трансдукция через рецепторы *HTR2A* может быть повреждена в результате альтернативного сплайсинга и измененной структуры белка (Arango et al., 2003). К настоящему времени получены данные, как подтверждающие, так и не подтверждающие ассоциацию гена *HTR2A* с суицидальным поведением (Гайсина и др., 2008; Gaysina et al., 2003; Zhang et al., 2008; Brezo et al., 2010; Zupanc et al., 2010; Zalsman et al., 2011; Wrzosek et al., 2011).

Ген рецептора 2С серотонина (*HTR2C*) также является не только функциональным, но и позиционным геном-кандидатом суицидального поведения. Результаты анализа ассоциаций (Videtic et al., 2009) и анализа сцеплений (Zubenko et al., 2004) свидетельствуют о функциональной значимости региона Xq25-26.1, в пределах которого локализован данный ген, для риска попыток суицида у людей с униполярной депрессией. Однако имеются исследования, не подтвердившие ассоциации гена *HTR2C* с суицидальным поведением (De Luca et al., 2008; Serretti et al., 2009; Videtic et al., 2009).

Дофаминергическая и норадренергическая системы также являются важными нейромедиаторными системами, связанными с суицидальным поведением. Предполагают, что снижение уровня дофамина в мезолимбических структурах мозга может являться причиной ангедонии (неспособности испытывать удовлетворение от повседневной деятельности и, соответственно, депрессии). Снижение уровня норадреналина в нейронах голубого пятна ствола мозга может быть причиной тревоги, беспокойства и неадекватной реакции на стрессовые ситуации (Aguilera et al., 2007; Korosi, Varam, 2008). Нарушения в этих системах могут возникать под влиянием стресса. Хронический стресс истощает системы компенсации неприятных эмоций в дофаминергических мезолимбических структурах, а возникающие по той же причине истощение или гибель норадренергических нейронов голубого

пятна приводят к неспособности мозговых структур оценивать реальную опасность сигналов среды (Nemeroff & Vale, 2005).

В проведенных исследованиях тканей мозга жертв суицида выявлены уменьшение количества норадренергических нейронов в голубом пятне, снижение концентрации норадреналина, повышение активности тирозингидроксилазы, повышение аффинности и увеличение количества  $\alpha 1$ -адренорецепторов (Mann et al., 2001). По данным ряда исследований, патологическая агрессивность и суицидальное поведение сопровождаются повышением уровня 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля – одного из конечных продуктов метаболизма норадреналина – в спинномозговой жидкости. Переносчик норадреналина (NET) отвечает за процесс обратного захвата норадреналина в пресинаптических нервных окончаниях. Его уровень был понижен в голубом пятне у пациентов с униполярной депрессией (Klimek et al., 1997). Установлена ассоциация гена *NET* с депрессивными расстройствами (Inoue et al., 2004; Ryu et al., 2004).

Патологическая агрессия и суицидальное поведение могут быть связаны с дисфункцией дофаминергической системы (Chen et al., 2005; Sher, 2006). Так, например, было выявлено, что низкий уровень гомованилиновой кислоты характерен для пациентов с депрессией и суицидальным поведением в анамнезе (Sher et al., 2006). Также было найдено, что дофаминергическая дисфункция связана с импульсивностью, расстройствами настроения и алкогольной зависимостью (Tupala, Tiitonen, 2004; Sher et al., 2006). В ряде исследований получено подтверждение наличия ассоциации полиморфных вариантов гена рецептора D2 дофамина (*DRD2*) и переносчика дофамина (*SLC6A3*) с суицидами (Suda et al., 2009), агрессивным поведением у подростков (Chen et al., 2005) и взрослых (Гайсина и др., 2004; Тиходеев, 2007).

В ряде работ изучалась роль катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*) – фермента, участвующего в биосинтезе и обмене дофамина и норадреналина. У человека ген *COMT* расположен на хромосоме 22 (22q11.1-q11.2). Функциональный полиморфизм *Val158Met* гена *COMT* приводит к снижению активности фермента в 3–4 раза (Lachman et al., 2006). Некоторые ассоциативные исследования указывают на роль гена *COMT* в суицидальном поведении (Lee, Kim, 2011; Nedic et al., 2011; Pivac et al., 2011). Наличие этой ассоциации также подтверждается метаанализом (Kia-Keating et al., 2007).

Определенный интерес представляют гены других нейромедиаторных систем мозга. Так, нарушения холинергической, глутаматергической и ГАМКергической систем мозга могут иметь отношение к развитию депрессии (Cohen-Woods et al., 2009; Sequeira et al., 2009; Mann, et al., 2009; Cannon et al., 2011). После завершения депрессивного эпизода у детей и

подростков часто остаются когнитивные и личностные нарушения, проявляющиеся в снижении уверенности в себе и самоуважения. Такие изменения коррелируют с повышенным риском развития повторного депрессивного эпизода в зрелом возрасте (Марценковский, 2008). Глутаматергическая и ГАМКергическая системы гиппокампа вовлечены в когнитивные процессы, часто нарушенные у лиц с суицидальным поведением, такие как нарушения автобиографической памяти и неспособность формировать навыки преодоления жизненных трудностей (Müller, Schwarz, 2007). Данные нарушения могут быть связаны с гибелью нейронов гиппокампа из-за гиперактивации глутаматергических процессов или нарушения нейрогенеза в гиппокампе (Campbell et al., 2004), обусловленного токсическим действием гормонов стресса.

Известно, что глутамат является важнейшим возбуждающим медиатором в ЦНС (около 70% возбуждающих нейронов имеют глутаматергическую нейротрансмиссию). Существует несколько типов глутаматных рецепторов. При молекулярно-биологических исследованиях были идентифицированы 15 генов, которые приходятся на три семейства, соответствующие функциональным группам ионотропных глутаматных рецепторов – NMDA, AMPA, каинатных, и 8 генов, составляющих три группы метаболотропных глутаматных рецепторов (Литвиненко, 2004). Ген *GRIN2B* кодирует NR2B-субъединицу глутаматного NMDA-рецептора. Выявлены ассоциации полиморфных вариантов гена *GRIN2B* с развитием шизофрении (Jia et al., 2012) и суицидального поведения (Sokolowski et al., 2012).

Рецепторы ГАМК – группа клеточных рецепторов, эндогенным агонистом которых является ГАМК (основной тормозной медиатор в нервной системе позвоночных). Мутации в генах, кодирующих субъединицы ГАМКА-рецепторов, приводят к возникновению различных типов эпилепсии (Li & Lester, 2001; Jentsch et al., 2002; Planells-Cases & Jentsch, 2009), а также к развитию депрессии и аффективных расстройств (Cascio, 2006). Ряд исследований свидетельствует об ассоциации гена рецептора ГАМК типа 6 (*GABRA6*) и гена b1-субъединицы ГАМКА-рецептора (*GABRB1*) с повышенным риском развития алкогольной зависимости (Buckley et al., 2006).

При стрессе часто наблюдается дисфункция холинергической системы мозга. При этом уменьшается активность ацетилхолинэстеразы в нейронах, снижается биосинтез ацетилхолина и обратный захват холина, отмечается разрушение холинергических нейронов центральной нервной системы (кора головного мозга, ретикулярная формация и др.). Медиатор ацетилхолин связывается с холинорецепторами постсинаптической мембраны, которые принадлежат к семейству G-белоксвязанных рецепторов. Среди холинорецепто-

ров выделяют холинорецепторы, реагирующие на мускарин (яд гриба мухомора) – М-холинорецепторы (мускариночувствительные) (Comings et al., 2002). Опыты на животных показали существенные различия в поведении между крысами с повреждениями холинергической системы мозга и контрольными животными. Крысы с холинергическим дефицитом были более пугливыми, стрессированными и агрессивными (Григорьян, 2006).

Холинергическая нейромедиаторная система участвует в регуляции памяти, сна, настроения, эмоций, состояния сознания, функций внутренних органов, мышц, сосудов. Холинергические нейроны включены в функционально различные нейрональные сети, где они выполняют преимущественно возбуждающую функцию, активируя также эмоциогенные структуры (амигдала, гиппокамп) и стриатум. Кортикостероиды могут увеличивать экспрессию мускариночувствительного М2-холинорецептора. Кроме того, введение мускариновых агонистов мышам приводило к значительному увеличению кортикостерона, в то время как у мышей-нокаутов по гену мускариночувствительного М2-холинорецептора никакого увеличения уровня кортикостерона не наблюдалось. Холинергическая гиперчувствительность была также выявлена у больных с депрессией и биполярным расстройством после введения агонистов мускариновых рецепторов или ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Полиморфные локусы, расположенные в 5'-UTR регионе гена *CHRM2*, могут влиять на транскрипцию и экспрессию гена *CHRM2* (Luo et al., 2005; Cannon et al., 2011). Результаты ассоциативных исследований этого гена с депрессивными расстройствами и суицидальным поведением противоречивы (Cohen-Woods et al., 2009; Cannon et al., 2011; Zainullina et al., 2011).

### ***Роль генов ГГНС мозга в суицидальном поведении***

При воздействии стрессовых факторов возникает активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС). Эта система играет важную роль в патогенезе импульсивности, агрессии, суицидального поведения, аффективных расстройств посредством активации рецепторов глюкокортикоидного гормона по принципу обратной связи. Считается, что при аффективных расстройствах происходит нарушение механизма отрицательной обратной связи, по которому повышенное содержание кортизола влияет на глюкокортикоидные рецепторы (в основном в гиппокампе), в результате чего снижается синтез кортикотропин-рилизинг гормона. Уменьшение свободных рецепторов в гиппокампе, таким образом, ведет к ослаблению торможения и, следовательно, повышению реактивности ГГНС. При повышенном содержании кортизола в крови появляется

множество симптомов и поведенческих особенностей, связанных с депрессией. Такие поведенческие эффекты возникают из-за связывания кортизола с ядерными рецепторами мозга, наиболее плотно расположенными в гиппокампе, что влечет за собой последующую активацию транскрипционной активности (Habib et al., 2001). Появились сведения о том, что агрессивность у пациентов с личностными расстройствами негативно коррелирует не только с уровнем кортизола и  $\beta$ -эндорфина в плазме крови, но и с уровнем свободного кортизола в моче. Снижение уровня кортизола в моче выявлено у лиц, совершивших попытку самоубийства на фоне алкоголизма. Одним из убедительных свидетельств гиперактивности ГГНС является ослабление реакции подавления высвобождения кортизола под действием дексаметазона (Mann, 2007).

Активация ГГНС регулируется кортикотропин-рилизинг гормоном (CRH), который активирует рецептор кортикотропин-рилизинг гормона 1-го типа (CRHR1) в передней доле гипофиза. Рецепторы CRHR1 находятся в лимбической системе и передней доле гипофиза, которые, в свою очередь, связаны с поведением человека. Ген *CRHR1* локализован на хромосоме 17 (17q21-22) и состоит из 14 экзонов. Имеются данные о вовлечении гена *CRHR1* в развитие суицидального поведения (Wasserman et al., 2009), депрессии (Pariol et al., 2007; Wasserman et al., 2009) и панического расстройства (Keck et al., 2008). Полиморфный локус rs878886, расположенный в экзоне 13 гена *CRHR1*, влияет на эффективность процесса трансляции и является функционально значимым (Keck et al., 2008). Полиморфный локус rs12936511, расположенный в экзоне 2, регулирует альтернативный сплайсинг, ассоциирован с риском развития депрессивных эпизодов и попытками суицида (Wasserman et al., 2009). Полиморфные локусы rs4792887, rs110402, rs1876828, rs242939, rs242941, rs7209436, rs16940665, расположенные в интронных областях гена *CRHR1*, связаны с повышенным риском развития депрессии и суицидального поведения (Pariol et al., 2007; De Luca et al., 2008; Wasserman et al., 2009).

Глюкокортикоидный рецептор (NR3C1) играет важную роль в регуляции ГГНС и ответной реакции на стресс. NR3C1 регулирует действие кортизола на ткани-мишени через непосредственное связывание со специфическим участком ДНК, реагирующим на воздействие гормона, и через взаимодействие с другими транскрипционными факторами, что приводит к изменению транскрипции гена. Структура гена *NR3C1* включает в себя множество альтернативных промоторов и допускает образование различных изоформ белка-рецептора за счет альтернативного сплайсинга мРНК и использования альтернативных стартов трансляции при синтезе белка.  $\beta$ -изоформа *NR3C1* (ГР $\beta$ ) образуется в результате альтернативных

акцепторных сайтов сплайсинга в экзоне 9. Замена *A3669G* (rs6198) в экзоне 9 гена разрушает участок дестабилизации AUUUA в мРНК ГРβ, что приводит к накоплению данной изоформы рецепторного белка, с чем связано нарушение механизма отрицательной обратной связи (Меркулов, Меркулова, 2011). Полиморфный локус rs41423247 (*BclII*) расположен в интроне, вне кодирующего или сплайсингового участков гена *NR3C1*, и функциональная роль данного полиморфизма неясна; предположительно он может приводить к тканеспецифическим различиям в экспрессии (Жданова и др., 2007). Полиморфный локус rs6195 (*N363S*) выявлен в кодоне 363 экзона 2 гена *NR3C1*. Предполагается, что *N363S* вносит вклад в фосфорилирование нового серинового остатка, вследствие чего взаимодействие белка с кофакторами транскрипции может быть изменено (Russcher et al., 2005). Полиморфные локусы rs6195 (*N363S*), rs41423247 (*BclII*) гена *NR3C1* ассоциируются с усиленным подавлением выработки эндогенного кортизола после приема дексаметазона (Schreiner et al., 2009). По данным Манн (2003), высокие уровни кортизола после дексаметазоновой супрессии и гиперактивность ГГНС могут увеличивать риск суицида в 14 раз.

### *Другие гены-кандидаты суицидального поведения*

Имунофилины – это внутриклеточные белки, служащие рецепторами основных иммунодепрессорных лекарственных средств, таких как циклоспорин А (CsA), FK506 и рапамидин. Комплексы, образованные иммунофилином и лекарственным средством, задействованы в целом ряде внутриклеточных систем сигнальной трансдукции, в особенности в иммунной и нервной системах. В нервной ткани иммунофилины оказывают влияние на процесс роста нейрона, синтез оксида азота, а также выделение нейротрансмиттеров. Белок FKBP5 модулирует функцию глюкокортикоидного рецептора посредством связи с белком теплового шока 90 (heat shock protein 90), который играет ключевую роль в передаче сигнала стероидных гормонов (Willour et al., 2009). Ген *FKBP5* расположен на 6-й хромосоме (6p21.31). Ряд исследований выявил ассоциации полиморфных локусов этого гена с посттравматическим стрессовым расстройством (Boscarino et al., 2012), биполярным расстройством (Willour et al., 2009), повышенной тревожностью (Binder, 2009) и униполярной депрессией (Tatro et al., 2010). Исследования депрессивных расстройств у пациентов с попытками суицида в анамнезе показали ассоциацию гена *FKBP5* с суицидальным поведением (Brent et al., 2010). Имеются данные, свидетельствующие об эффекте взаимодействия гена *FKBP5* и детской психической травмы на развитие суицидального поведения (Roy et al., 2012).



Фермент 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) является одним из ключевых ферментов цикла фолата в организме. MTHFR катализирует превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилентетрагидрофолат – основную форму фолата в плазме. Последний является донором метильных групп для реметилирования гомоцистеина в синтезе метионина. В свою очередь, метионин конвертируется в S-аденозилметионин, который играет ключевую роль в процессе метилирования белков, нейротрансмиттеров, фосфолипидов, ДНК, а следовательно, в регуляции экспрессии генов (Födinge et al., 2002). Полиморфный локус rs1801133 (замена в аминокислотной последовательности Ala222Val) в гене *MTHFR* приводит к снижению активности фермента до 35–70% (Weisberg et al., 1998). Вероятный биологический механизм роли гена *MTHFR* в развитии суицидального поведения заключается в aberrантном метилировании, нарушении синтеза ДНК и обмена нейромедиаторов (Zeisel, 2009). Данный полиморфизм гена *MTHFR* широко исследовался на ассоциации с психическими расстройствами, включая шизофрению (Allen et al., 2008; Ellingrod et al., 2008; Shi et al., 2008; Feng et al., 2009; Peerbooms et al., 2011; Saetre et al., 2011; Roffman et al., 2013), аутизм (Goin-Kochel et al., 2009; Mohammad et al., 2009), алкогольную зависимость (Benyamina et al., 2009) и депрессию (Gaysina et al., 2008; Słopien et al., 2008; Peerbooms et al., 2011).

Белки семейства 14-3-3 являются высокоэффективными регуляторами апоптоза, клеточного цикла, деления, транскрипции, репликации, функционирования ионных каналов и переносчиков, а также организации цитоскелета (Случанко, Гусев, 2010; Morrison, 2009; Rachel et al., 2011). Семейство белков 14-3-3 было обнаружено в нервной ткани, где их содержание превышает 1% протеома (Boston et al., 1982; Muslin et al., 1996). Белки 14-3-3 содержат в своем составе как минимум два участка, обеспечивающих связывание фосфорилированных лигандов, имеющих определенную первичную структуру. Это позволяет белкам 14-3-3 связывать белки-мишени, повышая активность ферментов и контролируя их внутриклеточную локализацию (Berg et al., 2003).

В последнее время возросло число сообщений об участии белков 14-3-3 в развитии целого ряда нейродегенеративных (Mackie & Aitken, 2005; Di Fede et al., 2007) и психических заболеваний (Yanagi et al., 2005; Ikeda et al., 2008). Установлено, что белки 14-3-3 активируют ключевые ферменты синтеза серотонина и катехоламинов – триптофан- и тирозинмонооксигеназы (Ichimura et al., 1987). В тканях человека обнаружено 7 изоформ белка 14-3-3:  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ ,  $\eta$ ,  $\sigma$ ,  $\tau/\theta$  и  $\zeta$  (Ichimura et al., 1988). Каждая изоформа кодируется отдельным геном (Aitken, 2002). В литературе име-

ются данные об ассоциации генов *14-3-3* с болезнью Крейтцфельдта–Якоба, депрессией и шизофренией (Sánchez-Valle et al., 2002; Jia et al., 2004; Middleton et al., 2005; Wong et al., 2005; Cumbler et al., 2009; Martins-de-Souza et al., 2009).

Ген *14-3-3ε* расположен на хромосоме 17 человека. Изменение экспрессии гена *14-3-3ε* приводит к дисфункции ряда нейромедиаторов, таких как серотонин, дофамин и норадреналин (Sekiguchi et al., 2011). При изучении мышей-нокаутов по гену *14-3-3ε* было показано, что снижение экспрессии гена на 50% приводило к когнитивным расстройствам, в частности к ухудшению рабочей памяти (Ikeda et al., 2008). В другом исследовании мышей-нокаутов по гену *14-3-3ε* наблюдались дисфункция нейромедиаторов дофамина и норадреналина и нарушение структуры волокон аксонов в орбито-фронтальной коре головного мозга (Sekiguchi et al., 2011). В литературе имеются данные об ассоциации гена *14-3-3ε* с рядом психических расстройств, а также с завершённым суицидом в популяциях Западной Европы, Северной Америки и Японии (Fountoulakis et al., 1999; Yanagi et al., 2005; Di Fede et al., 2007; Sugimori et al., 2007; Grover et al., 2009; Nagamani et al., 2009).

В фармакогенетических исследованиях было показано, что стабилизаторы настроения литий и вальпроат, применяющиеся в лечении биполярных расстройств, влияют на концентрацию *14-3-3ε*, что свидетельствует о его роли в регулировании настроения (Chubb et al., 2008). Селективный ингибитор захвата серотонина флуоксетин повышает иммунореактивность белков *14-3-3ε* в гиппокампе и стимулирует экспрессию триптофана (Liu et al., 2011). Исследования свидетельствуют о взаимосвязи гена *14-3-3ε* с нейрогенезом, в частности с нейрональной миграцией (Choi et al., 2012), и об ассоциации данного гена с суицидальным поведением (Yanagi et al., 2005).

Ряд работ посвящен механизмам клеточного взаимодействия в мозге при суицидальном поведении. В частности, внимание уделяется генам нейротрофинов и другим регуляторным нейропептидам (Neves et al., 2011; Pregelj et al., 2011). Действительно, вполне возможно, что стрессы подрывают жизнеспособность нейронов и пластичность нервной ткани в силу угнетения продукции фактора роста *BDNF* (brain-derived neurotrophic factor – мозговой нейротрофический фактор). Есть данные о том, что концентрация этого важного регулятора выживаемости нервных клеток у жертв суицида снижается как в мозге, так и за его пределами, в том числе в крови (Deveci et al., 2007). Проведенный метаанализ, включавший в себя 12 исследований, подтвердил ассоциацию гена *BDNF* с суицидальным поведением (Paska et al., 2013).

В исследовании 37 микросателлитных маркеров, расположенных на X-хромосоме, было выявлено пять маркеров (*DXS8051*, *DXS1047*, *DXS1001*, *DXS984* и *DXS8106*), показавших значительную ассоциацию с завершённым суицидом (Fiori et al., 2011). Маркеры *DXS1047* и *DXS1001*, расположенные в регионе Xq25, были ассоциированы с суицидом и аутизмом и по данным других исследований (Zubenko et al., 2004). В этой же работе было обнаружено различие в экспрессии генов *SAT1*, *RPS6KA3*, *APIS2*, *ARHGAP6* и *GPM6B* в мозге жертв суицида. Функции этих генов различны. Так, ген *SAT1* вовлечен в катаболизм полиамина. Известно, что полиаминная система связана с развитием психических заболеваний и суицидальным поведением. Ген *RPS6KA3* связывают с развитием умственной отсталости. Ген *ARHGAP6* активирует нейрогенез, а ген *GPM6B* участвует в миелинизации и дифференциации нейронов (Fiori et al., 2011).

В последние годы в ведущих мировых журналах опубликован целый ряд результатов полногеномных анализов ассоциаций (GWAS), направленных на идентификацию новых генетических локусов, ответственных за наследственную предрасположенность к суицидальному поведению (Perlis et al., 2010; Schosser et al., 2011; Willour et al., 2012). В полногеномном исследовании с использованием 724067 ОНП на выборке пациентов с биполярными расстройствами с попытками самоубийства в анамнезе ( $N = 1201$ ) и пациентов с биполярными расстройствами без суицидальных попыток ( $N = 1497$ ) европейско-американского происхождения была предположена ассоциация 2507 ОНП ( $p < 0,001$ ) с биполярными расстройствами с попытками самоубийства, однако ни один из этих полиморфных локусов не обнаружил значимой ассоциации в независимых выборках. Анализ в общей выборке пациентов выявил ассоциативный сигнал в большом неравновесном блоке, который включал в себя гены *SH3YL1*, *ACPI* и *FAM110C*. Экспрессия гена *ACPI* была значительно повышена у пациентов с биполярными расстройствами, которые закончили жизнь самоубийством. В этом же исследовании наиболее сильную ассоциацию в группе мужчин продемонстрировал полиморфный локус rs5752388 в гене *AKO26502* ( $p = 1,07 \times 10^{-6}$ , OR = 1,67), а в группе женщин – полиморфный локус rs10170138, расположенный в интроне 3 гена *LRRTM4* ( $p = 9,27 \times 10^{-7}$ , OR = 0,60), который участвует в нейрогенезе. Полиморфный локус rs300774, расположенный в межгенном пространстве, показал сильную ассоциацию с суицидальными попытками как в группе мужчин, так и в группе женщин (Willour et al., 2012). В другом GWAS-исследовании суицидального поведения в группе с биполярными и депрессивными расстройствами в группе пациентов с биполярными расстройствами ( $N = 5\ 800$ ) было найдено пять локусов, ассоциированных с суицидальными

ми попытками в анамнезе ( $p < 1 \times 10^{-5}$ ), а в группе пациентов с униполярной депрессией ( $N = 2\,900$ ) – шесть локусов, ассоциированных с суицидом. При попытке репликации на независимых выборках ассоциации данных локусов не были подтверждены (Perlis et al., 2010).

В полногеномном исследовании на выборке из Японии выявлена ассоциация полиморфных локусов rs1532976, rs3752826, rs9393 гена эпсилон полипептида (*YWHAЕ*) с суицидальным поведением и законченным суицидом (Yanagi et al., 2005).

В другом исследовании завершено суицида на выборке людей с депрессией было проанализировано 36 048 ОНП в 99 образцах тканей (из них 68 образцов было взято у умерших в результате самоубийства, 31 образец – у умерших по другим причинам) и выявлено 22 ОНП, ассоциированных с суицидом, находящихся рядом с 19 известными генами ( $OR = 2,7-6,9$ ). Установлена измененная экспрессия семи из этих 19 генов у людей, умерших в результате самоубийства, по сравнению с контрольной группой (Galfavy et al., 2011).

Еще в одном GWAS-исследовании (с использованием 532 774 ОНП) на выборке лиц с униполярной депрессией с суицидальными мыслями ( $N = 2\,023$ ) достоверных ассоциаций с суицидальным поведением выявлено не было ( $p > 5 \times 10^{-8}$ ). Семь полиморфных локусов в трех регионах показали значительный уровень значимости ( $p = 5 \times 10^{-6}$ ), в том числе rs4751955 в гене *GFR1*. *GFR1* – это ген рецептора нейротрофина GDNF, который широко исследуется при униполярной депрессии, биполярном расстройстве, шизофрении, суицидальном поведении и в фармакогенетических исследованиях. Новые данные, подтверждающие причастность GDNF и его рецептора, свидетельствуют о том, что нейротрофическая система играет роль в развитии суицидального поведения, возможно, через неспособность нейрональной системы проявлять адаптивную пластичность (Schosser et al., 2011).

### ***Взаимодействие генов и среды и роль эпигенетических факторов***

Как упоминалось ранее в настоящей главе, генетическая предрасположенность к суицидальному поведению может проявляться только при неблагоприятных средовых воздействиях – генно-средовое взаимодействие (подробнее см. гл. 2). Например, у гомозиготных носителей аллеля *L* функционального полиморфизма промоторного участка гена серотонинового транспортера (*5-HTTLPR*) с большей вероятностью развивается клиническая депрессия при накоплении жизненных стрессов (Caspi et al., 2003). Подобное модифицирующее влияние гена переносчика серотонина

на эффекты раннего стресса констатировано и для суицидального поведения (Roy et al., 2007).

В процессы генно-средовых взаимодействий могут быть вовлечены эпигенетические механизмы, при которых среда оказывает воздействие на экспрессию генов. Эти эпигенетические процессы включают в себя активацию или ослабление функции генов в результате изменения в уровне метилирования ДНК, а также изменений в белковых компонентах хроматина (ацетилирование и др.). Тогда как структура ДНК (геном) остается практически неизменной на протяжении жизни, экспрессия ДНК является динамичным процессом и зависит как от генетических, так и средовых факторов (эпигеном). Эпигеном служит динамическим интерфейсом между наследуемым геномом, факторами среды и собственными поведенческими реакциями (Meaney, Szyf, 2005; Champagne, Curley, 2009; Szyf, 2009).

Эпигенетические механизмы имеют общебиологическое значение и выявляются как у людей, так и у других приматов, а также у грызунов (Suomi, 2006; Tsankova et al., 2007; Szyf, 2008). Серия экспериментальных исследований, в частности, продемонстрировала, что родительский (материнский) стиль, как позитивный, так и негативный, оставляет след в поведении потомства в виде изменений поведения, сопровождающихся структурными и функциональными адаптациями в центральной нервной системе (Liu et al., 1997, 2000; Bardi, Huffman, 2002). Причем если раньше подобные факты рассматривались как результат научения в самом общем понимании этого термина, то сегодня накапливаются данные, что в изменениях в поведении определенную роль играют эпигенетические механизмы. Так, например, было выявлено, что раннее изолирование крысят от матери, приводящее к гиперсекреции кортикостерона во взрослом состоянии, обусловлено снижением метилирования гена, кодирующего выброс вазопрессина. С усилением секреции вазопрессина в гипоталамусе стимулируется секреция адренкортикотропного гормона (Murgatroyd et al., 2009). Иными словами, стрессовые события раннего детства через эпигенетические процессы программируют работу нейронов гипоталамуса на протяжении всей жизни.

В настоящее время активно исследуются эпигенетические механизмы суицидального поведения. В одной из работ показано, что в мозге жертв самоубийства, переживших в детстве насилие, степень метилирования гена, кодирующего белок рецептора глюкокортикоидов, повышена, что влечет за собой торможение синтеза этого белка и приводит к гиперактивности всей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) (McGowan et al., 2009).

Таким образом, генетическая предрасположенность к суицидальному поведению проявляется только при неблагоприятных средовых воз-

действиях, и на определенных этапах развития средовые, генетические и эпигенетические факторы со-действуют, влияя на поведение.

## **Заключение**

Психогенетические исследования могут помочь в разработке ранней диагностики суицидального поведения и методов предотвращения суицида. Несмотря на большое число психогенетических исследований суицидального поведения, необходимо отметить противоречивость результатов, которую можно объяснить рядом причин. Зачастую в анализе не учитываются потенциальные влияния пола, возраста и этноса / популяции. Во-первых, известно, что частота аллелей генов в разных популяциях (этносах) может различаться. Кроме того, разные популяции различаются по географическим, экономическим и социальным условиям, которые могут вносить вклад в развитие суицидального поведения. Во-вторых, этиология суицидального поведения может различаться у мужчин и женщин и в разных возрастах.

Поиск генетических и средовых факторов риска суицидального поведения осложняется тем, что каждый фактор вносит лишь небольшой вклад в признак и многочисленные факторы взаимодействуют между собой. Именно поэтому необходимо проводить исследования на уровне взаимодействия средовых и генетических факторов на разных этапах развития в разных популяциях.

Предикция суицидального поведения возможна лишь при учете множества факторов, таких как генетическая предрасположенность, стрессовые и другие события, характер взаимодействия генетических и средовых факторов, а также индивидуально-психологические особенности. Несмотря на то, что предсказание суицидального поведения является сложной задачей, современная психогенетика, геномика и эпигеномика открывают новые перспективы ее решения.

## **Литература**

- Войцех В.Ф.* Клиническая суицидология. М. : Миклош, 2007. 280 с.
- Гайсина Д.А., Юрьев Е.Б., Хуснутдинова Э.К.* Изучение ассоциации ряда полиморфных ДНК-локусов серотонинергической системы с суицидальным поведением // Медицинская генетика. 2003. № 6. С. 278–281.
- Гайсина Д.А., Юрьев Е.Б., Гумерова Р.Б. и др.* Ассоциация полиморфных ДНК-локусов гена D2 рецептора дофамина и гена переносчика дофамина с агрессивным поведением // Медицинская генетика. 2004. № 3. С. 145–148.
- Гайсина Д.А., Халилова З.Л., Хуснутдинова Э.К.* Генетические факторы риска суицидального поведения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. № 1. С. 87–91.

- Григорьян Г.А. Память и депрессии // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2006. № 4. С. 556–570.
- Жданова М.В., Богданова М.А., Войтович А.Н. и др. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с различными генотипами VcII полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора // Педиатрия. 2007. Т. 86 (4). С. 19–24.
- Иванова А.Е., Сабгайда Т.П., Семенова В.Г. и др. Смертность российских подростков от самоубийств. ЮНИСЕФ, 2011. 133 с.
- Литвиненко И.В., Одинак М.М. Патогенетические основы формирования когнитивных и психотических нарушений при болезни Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии. 2004. Т. 104, № 4. С. 72–76.
- Луценко Н.Г., Суворов Н.Н. Регуляция биосинтеза серотонина в центральной нервной системе // Успехи соврем. биологии. 1982. Т. 94. С. 243–251.
- Марценковский И.А. Терапия депрессий через призму современных нейробиологических исследований // НейроNews. 2008. № 4. С. 25–34.
- Меркулов В.М., Меркулова Т.И. Изоформы рецептора глюкокортикоидов, образующиеся в результате альтернативного сплайсинга и использования альтернативных стартов трансляции мРНК // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2011. Т. 15 (4). С. 621–632.
- Подольский А.И., Карабанова О.А., Идобаева О.А., Хейманс П. Психоземotionalное благополучие современных подростков: опыт международного исследования // Вестник Московского университета. Сер. 14, Психология. 2011. № 2. С. 9–20.
- Пструг Д. Насилие и агрессия как общественные явления, возникающие в школьной среде (из опыта польской школы) // Ярославский педагогический вестник. 2006. № 4. С. 141–149.
- Розанов В.А. О механизмах формирования суицидального поведения и возможностях его предикции на ранних этапах развития // Украинский медицинский журнал. 2010. Т. 1 (75). С. 92–97.
- Свердлов Е.Д. Взгляд на жизнь через окно генома. М. : Наука, 2009. Т. 1. 592 с.
- Случанко Н.Н., Гусев Н.Б. Белки семейства 14-3-3 и регуляция цитоскелета // Успехи биологической химии. 2010. Т. 50. С. 69–116.
- Тиходеев О.Н. Генетический контроль предрасположенности к самоубийству // Экологическая генетика. 2007. Т. 5 (4). С. 22–43.
- Шустов Д. Аутоагрессия, суицид и алкоголизм. М. : Когито-Центр, 2004. 216 с.
- Юрьева Л.Н. Клиническая суицидология. Днепропетровск : Пороги, 2006. 470 с.
- Aguilera G., Kiss A., Liu Y. et al. Negative regulation of corticotropin releasing factor expression and limitation of stress response // Stress. 2007. Vol. 10 (2). P. 153–161.
- Aitken A. Functional specificity in 14-3-3 isoform interactions through dimer formation and phosphorylation. Chromosome location of mammalian isoforms and variants // Plant Mol. Biol. 2002. Vol. 50. P. 993–1010.
- Allen N., Bagade S., McQueen M. et al. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies inschizophrenia: The SzGene database // Nature Genetics. 2008. Vol. 40 (7). P. 827–834.
- Almeida O., McCaul K., Hankey G. et al. Homocysteine and depression in later life // Archives of General Psychiatry. 2008. Vol. 65 (11). P. 1286–1294.
- Arango V., Huang Y., Underwood M., Mann J. Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior // J. Psychiat. Res. 2003. Vol. 37. P. 375–386.

- Bardi M., Huffman M.* Effects of maternal style on infant behavior in Japanese macaques (*Macaca fuscata*) // *Dev. Psychobiol.* 2002. Vol. 41 (4). P. 364–372.
- Barrett J., Fry B., Maller J., Daly M.* Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps // *Bioinformatics.* 2005. Vol. 21 (2). P. 263–265.
- Bennett A., Lesch K., Heils A. et al.* Early experience and serotonin transporter gene variation interact to influence primate CNS function // *Mol. Psychiatry.* 2002. Vol. 7 (1). P. 118–122.
- Benyamina A., Saffroy R., Blecha L. et al.* Association between MTHFR 677C-T polymorphism and alcohol dependence according to Lesch and Babor typology // *Addiction Biology.* 2009. Vol. 14 (4). P. 503–505.
- Berg D., Holzmann C., Riess O.* 14-3-3 proteins in the nervous system // *Nat. Neurosci.* 2003. Vol. 4. P. 752–762.
- Bet P., Penninx B., Bochdanovits Z. et al.* Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and childhood adversity are associated with depression: New evidence for a gene-environment interaction // *Am. J. Med. Genet. B: Neuropsychiatr. Genet.* 2009. Vol. 150 (5). P. 660–669.
- Binder E.* The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders // *Psychoneuroendocrinology.* 2009. Vol. 34S. S186–S195.
- Binder E., Bradley R., Liu W. et al.* Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults // *JAMA.* 2008. Vol. 299 (11). P. 1291–1305.
- Bondy B., Buettner A., Zill P.* Genetics of suicide // *Mol. Psychiatry.* 2006. Vol. 11 (4). P. 336–351.
- Boscarino J., Erlich P., Hoffman S., Zhang X.* Higher FKBP5, COMT, CHRNA5, and CRHR1 allele burdens are associated with PTSD and interact with trauma exposure: implications for neuropsychiatric research and treatment // *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2012. Vol. 8. P. 131–139.
- Boston P., Jackson P., Kynoch P., Thompson R.J.* Purification, properties, and immunohistochemical localisation of human brain 14-3-3 protein // *Journal of Neurochemistry.* 1982. Vol. 38, is. 5. P. 1466–1474.
- Božina N., Jovanović N., Podlesek A. et al.* Suicide ideators and attempters with schizophrenia – The role of 5-HTTLPR, rs25531, and 5-HTT VNTR Intron 2 variants // *J. Psychiatr. Res.* 2012. Vol. 46 (6). P. 767–773.
- Bremner J.D.* Traumatic stress: effects on the brain // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2006. Vol. 8 (4). P. 445–461.
- Brent D., Melhem N., Ferrell R. et al.* Association of FKBP5 Polymorphisms With Suicidal Events in the Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA) Study // *Am. J. Psychiatry.* 2010. Vol. 167 (2). P. 190–197.
- Brezo J., Bureau A., Mérette C. et al.* Differences and similarities in the serotonergic diathesis for suicide attempts and mood disorders: a 22-year longitudinal gene-environment study // *Mol. Psychiatry.* 2010. Vol. 15 (8). P. 831–843.
- Brezun J., Daszuta A.* Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats // *Neuroscience.* 1999. Vol. 89. P. 999–1002.
- Brummett B., Krystal A., Siegler I. et al.* Associations of a regulatory polymorphism of monoamine oxidase-A gene promoter (MAOA-uVNTR) with symptoms of depression and sleep quality // *Psychosomatic Medicine.* 2007. Vol. 69 (5). P. 396–401.



- Brunner D., Buhot M., Hen R., Hofer M. Anxiety, motor activation, and maternal-infant interactions in 5HT1B knockout mice // *Behav. Neurosci.* 1999. Vol. 113 (3). P. 587–601.
- Buckley S., Foley P., Innes D. et al. GABA(A) receptor beta isoform protein expression in human alcoholic brain: interaction with genotype // *Neurochemistry International*. 2006. Vol. 49 (6). P. 557–567.
- Butler A., Breen G., Tozzi F. et al. A genomewide linkage study on suicidality in major depressive disorder confirms evidence for linkage to 2p12 // *Am. J. Med. Genet. B: Neuropsychiatr. Genet.* 2010. Vol. 153B (8). P. 1465–1473.
- Campbell S., Marriott M., Nahmias C., Mac-Queen G. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis // *Am. J. Psychiatry*. 2004. Vol. 161 (4). P. 598–607.
- Cannon D., Klaver J., Gandhi S. et al. Genetic variation in cholinergic muscarinic-2 receptor gene modulates M2 receptor binding in vivo and accounts for reduced binding in bipolar disorder // *Mol. Psychiatry*. 2011. Vol. 16 (4). P. 407–418.
- Cascio M. Modulating inhibitory ligand-gated ion channels // *AAPS J.* 2006. Vol. 8 (2). E353–361.
- Caspi A., McClay J., Moffitt T.E. et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children // *Science*. 2002. Vol. 297 (5582). P. 851–854.
- Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E. et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene // *Science*. 2003. Vol. 301 (5631). P. 386–389.
- Champange F., Curley J. Epigenetic mechanisms mediating the long-term effects of maternal care on development // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2009. Vol. 33 (4). P. 593–600.
- Charmandari E., Tsigos C., Chrousos G. Endocrinology of the stress response // *Ann. Rev. Physiol.* 2005. Vol. 67. P. 259–284.
- Chen T., Blum K., Mathews D. et al. Are dopaminergic genes involved in a predisposition to pathological aggression? Hypothesizing the importance of “super normal controls” in psychiatric genetic research of complex behavioral disorders // *Med. Hypotheses*. 2005. Vol. 65. P. 703–707.
- Chiao J.Y., Blizinsky K.D. Culture-gene coevolution of individualism-collectivism and the serotonin transporter gene // *Proceedings of the Royal Society. B: Biological Sciences*. 2010. Vol. 277 (1681). P. 529–537.
- Choi M., Hwang S., Park G. Effect of fluoxetine on the expression of tryptophan hydroxylase and 14-3-3 protein in the dorsal raphe nucleus and hippocampus of rat // *J. Chem. Neuroanat.* 2012. Vol. 43 (2). P. 96–102.
- Chubb J., Bradshaw N., Soares D. et al. The DISC locus in psychiatric illness // *Mol. Psychiatry*. 2008. Vol. 13. P. 36–64.
- Cohen-Woods S., Gaysina D., Craddock N. et al. Depression Case Control (DeCC) Study fails to support involvement of the muscarinic acetylcholine receptor M2 (CHRM2) gene in recurrent major depressive disorder // *Hum. Mol. Genet.* 2009. Vol. 18 (8). P. 1504–1509.
- Comings D., Wu S., Rostamkhani M. et al. Association of the muscarinic cholinergic 2 receptor (CHRM2) gene with major depression in women // *Am. J. Med. Genet.* 2002. Vol. 114 (5). P. 527–529.
- Costanza A., D’Orta I., Perroud N. Neurobiology of suicide: Do biomarkers exist? // *International Journal of Legal Medicine*. 2014. Vol. 128 (1). P. 73–82.
- Cumbler E., Furfari K., Guerrasio J. Creutzfeldt-Jacob disease presenting as severe depression: a case report // *Cases Journal*. 2009. Vol. 2 (1). P. 122.

- Currier D., Mann J.* Stress, genes and the biology of suicidal behavior // *Psychiatr. Clin. North Am.* 2008. Vol. 31 (2). P. 247–269.
- De Luca V., Strauss J., Kennedy J.* Power based association analysis (PBAT) of serotonergic and noradrenergic polymorphisms in bipolar patients with suicidal behavior // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2008. Vol. 32 (1). P. 197–203.
- De Luca V., Tharmalingam S., Strauss J., Kennedy J.* 5-HT<sub>2C</sub> receptor and MAO-A interaction analysis: no association with suicidal behaviour in bipolar patients // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2008. Vol. 258 (7). P. 428–433.
- De Luca V., Tharmalingam S., Zai C. et al.* Association of HPA axis genes with suicidal behaviour in schizophrenia // *J. Psychopharmacol.* 2010. Vol. 24 (5). P. 677–682.
- Deveci A., Aydemir O., Taskin O. et al.* Serum BDNF levels in suicide attempters related to psychosocial stressors: a comparative study with depression // *Neuropsychobiology.* 2007. Vol. 56 (2-3). P. 93–97.
- Di Fede G., Giaccone G., Limido L. et al.* The epsilon isoform of 14-3-3 protein is a component of the prion protein amyloid deposits of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2007. Vol. 66 (2). P. 124–130.
- Dlugos A., Palmer A., de Wit H.* Negative emotionality: monoamine oxidase B gene variants modulate personality traits in healthy humans // *J. Neural. Transm.* 2009. Vol. 116 (10). P. 1323–1334.
- Ellingrod V., Miller D., Taylor S. et al.* Metabolic syndrome and insulin resistance in schizophrenia patients receiving antipsychotics genotyped for the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C/T and 1298A/C variants // *Schizophr. Res.* 2008. Vol. 98 (1-3). P. 47–54.
- Feng L., Song Z., Xin F., Hu J.* Association of plasma homocysteine and methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene variant with schizophrenia: a Chinese Han population-based case-control study // *Psychiatry Research.* 2009. Vol. 168 (3). P. 205–208.
- Fiori L.M., Zouk H., Himmelman C., Turecki G.* X chromosome and suicide // *Molecular Psychiatry.* 2011. Vol. 16. P. 216–226.
- Fiskerstrand C., Lovejoy E., Quinn J.* An intronic polymorphic domain often associated with susceptibility to affective disorders has allele dependent differential enhancer activity in embryonic stem cells // *FEBS Lett.* 1999. Vol. 458. P. 171–174.
- Födinger M., Hörl W., Sunder-Plassmann G.* Molecular biology of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase // *J. Nephrol.* 2000. Vol. 13 (1). P. 20–33.
- Fountoulakis M., Cairns N., Lubec G.* Increased levels of 14-3-3 gamma and epsilon proteins in brain of patients with Alzheimer's disease and Down syndrome // *Journal Neural Transmission Supplement.* 1999. Vol. 57. P. 323–335.
- Galfavy H., Zalsman G., Yu Y. et al.* A pilot genome wide association and gene expression array study of suicide with and without major depression (Author manuscript) // *The World Journal of Biological Psychiatry.* 2013. Vol. 14, is. 8. P. 574–582.
- Gaysina D., Jurjev E., Gabdulhatov R., Khusnutdinova E.* Association study of the serotonin 2A and 1B receptor genes with suicidal behavior in two different populations from Russia // *Balkan Journal of Medical Genetics.* 2003. Vol. 6 (1-2). P. 51–56.
- Gaysina D., Zainullina A., Gabdulhakov R., Khusnutdinova E.* The serotonin transporter gene: polymorphism and haplotype analysis in Russian suicide attempters // *Neuropsychobiology.* 2006. Vol. 54. P. 70–74.
- Gaysina D.A., Zainullina A.G., Kazantseva A.V., Jurjev E.B., Khusnutdinova E.K.* The serotonin transporter gene: Is it a gender-specific candidate gene for suicidal behavior?

- // Gene, brain, behavior / eds. by S.B. Malykh, A.M. Torgersen. Oslo, Moscow, 2007. P. 193–203.
- Gaysina D., Cohen S., Craddock N., Farmer A., Hoda F., Korszun A., McGuffin P.* No association with the 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase gene and major depressive disorder: Results of the depression case control (DeCC) study and a meta-analysis // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2008. Vol. 147 (6). P. 699–706.
- Gaysina D., Zainullina A., Khusnutdinova E.* Inherited neuropsychiatric disorders in Russia // *Genomics and Health in the Developing World* / ed. by D. Kumar. Hardback, 2012.
- Gilbody S., Lewis S., Lightfoot T. et al.* Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) C677T Polymorphisms and Psychiatric Disorders: A HuGE Review // *Am. J. Epidemiol.* 2007. Vol. 165. P. 1–13.
- Gilger J.W.* Contribution and promise of human behavioral genetics // *Hum. Biol.* 2000. Vol. 72 (1). P. 229–255.
- Goin-Kochel R., Porter A., Peters S. et al.* The MTHFR 677C->T polymorphism and behaviors in children with autism: exploratory genotype-phenotype correlations // *Autism Research*. 2009. Vol. 2 (2). P. 98–108.
- Grover D., Verma R., Goes F.S. et al.* Family-Based association of YWHAH in psychotic bipolar disorder // *Am. J. Med. Genet. Part B*. 2009. Vol. 150B. P. 977–983.
- Gunnar M.R., Cheatham C.L.* Brain and behaviour interfaces: stress and the developing brain // *Infant Mental Health*. 2003. Vol. 24. P. 195–211.
- Habib K., Gold P., Chrousos G.* Neuroendocrinology of stress // *Endocrinology Metabolism Clinics of North America*. 2001. Vol. 30 (3). P. 695–728.
- Hasegawa H., Ichiyama A.* Tryptophan 5-monoxygenase from mouse mastocytoma: high-performance liquid chromatography assay // *Methods in Enzymology*. 1987. Vol. 142. P. 88–92.
- Heils A., Mossner R., Lesch K.* The human serotonin transporter gene polymorphism – basic research and clinical implication // *J. Neural. Transm.* 1997. Vol. 104. P. 1005–1014.
- Heim C., Nemeroff C.* The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies // *Biol. Psychiatry*. 2001. Vol. 49 (12). P. 1023–1039.
- Heim C., Newport D.J., Mletzko T. et al.* The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in human // *Psychoneuroendocrinology*. 2008. Vol. 33. P. 693–710.
- Hochberg Z., Feil R., Constancia M. et al.* Child health, developmental plasticity and epigenetic programming // *Endocrine Rev.* 2011. Vol. 32 (2). P. 159–224.
- Hong C., Tsai S., Wang Y.* Association between tryptophan hydroxylase gene polymorphism (A218C) and schizophrenic disorders // *Schizophr. Res.* 2001. Vol. 49 (1-2). P. 59–63.
- Hranilovic D., Stefulj J., Furac I. et al.* Serotonin transporter gene promoter (5-HTTLPR) and intron 2 (VNTR) polymorphisms in Croatian suicide victims // *Biol. Psychiatry*. 2003. Vol. 54. P. 884–889.
- Hu X., Lipsky R., Zhu G. et al.* Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder // *Am. J. Hum. Genet.* 2006. Vol. 78 (5). P. 815–26.
- Hung C., Lung F., Hung T. et al.* Monoamine oxidase A gene polymorphism and suicide: an association study and meta-analysis // *J. Affect. Disord.* 2012. Vol. 136 (3). P. 643–649.

- Ichimura T., Isobe T., Okuyama T. et al.* Brain 14-3-3 protein is an activator protein that activates tryptophan 5-monoxygenase and tyrosine 3-monoxygenase in the presence of  $\text{Ca}^{2+}$ , calmodulin-dependent protein kinase II // *FEBS Lett.* 1987. Vol. 219. P. 79–82.
- Ichimura T., Isobe T., Okuyama T. et al.* Molecular cloning of cDNA coding for brain-specific 14-3-3 protein, a protein kinase-dependent activator of tyrosine and tryptophan hydroxylases // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1988. Vol. 85. P. 7084–7088.
- Ikeda M., Hikita T., Taya S. et al.* Identification of YWHAE, a gene encoding 14-3-3epsilon, as a possible susceptibility gene for schizophrenia // *Human Molecular Genetics.* 2008. Vol. 17 (20). P. 3212–3222.
- Inoue K., Itoh K., Yoshida K. et al.* Positive association between T-182C polymorphism in the norepinephrine transporter gene and susceptibility to major depressive disorder in a Japanese population // *Neuropsychobiology.* 2004. Vol. 50 (4). P. 301–304.
- Jacobs B.L., Praag H., Gage F.H.* Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression // *Mol. Psychiatry.* 2000. Vol. 5. P. 262–269.
- Jentsch T., Stein V., Weinreich F., Zdebik A.* Molecular structure and physiological function of chloride channels // *Physiol. Rev.* 2002. Vol. 82. P. 503–568.
- Jia P., Wang L., Fanous A.H. et al.* Network-assisted investigation of combined causal signals from genome-wide association studies in schizophrenia // *PLoS Comput Biol.* 2012. Vol. 8 (7). e1002587.
- Jia Y., Yu X., Zhang B. et al.* An association study between polymorphisms in three genes of 14-3-3 (tyrosine 3-monoxygenase/tryptophan 5-monoxygenase activation protein) family and paranoid schizophrenia in northern Chinese population // *Eur. Psychiatry.* 2004. Vol. 19 (6). P. 377–379.
- Keck M., Kern N., Erhardt A. et al.* combined effects of exonic polymorphisms in CRHR1 and AVPR1B genes in a case/control study for panic disorder // *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics.* 2008. Vol. 147B. P. 1196–1204.
- Kia-Keating B., Glatt S., Tsuang M.* Meta-analyses suggest association between COMT, but not HTR1B, alleles, and suicidal behavior // *Am. J. Med. Genet. B: Neuropsychiatr. Genet.* 2007. Vol. 144B (8). P. 1048–1053.
- Klimek V., Stockmeier C., Overholser J. et al.* Reduced levels of norepinephrine transporters in the locus coeruleus in major depression // *J. Neurosci.* 1997. Vol. 17 (21). P. 8451–8458.
- Koller G., Bondy B., Preuss U.W. et al.* The C(-1019)G 5-HT1A promoter polymorphism and personality traits: no evidence for significant association in alcoholic patients // *Behavioral and Brain Functions.* 2006. Vol. 2. P. 7.
- Korosi A., Baram T.Z.* The central corticotropin releasing factor system during development and adulthood // *Eur. J. Pharmacol.* 2008. Vol. 583 (2-3). P. 204–214.
- Kraft J., Slager S., McGrath P., Hamilton S.* Sequence analysis of the serotonin transporter and associations with antidepressant response // *Biol. Psychiatry.* 2005. Vol. 58. P. 374–381.
- Kuhn D., O'Callaghan J., Juskevich J., Lovenberg W.* Activation of brain tryptophan hydroxylase by ATP-MG2+: dependence on calmodulin // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1980. Vol. 77. P. 4688–4691.
- Lachman H., Papolos D., Saito T. et al.* Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders // *Pharmacogenetics.* 1996. Vol. 6 (3). P. 243–250.
- Ladd C., Huot R., Thirivikraman K. et al.* Long-term behavioral and neuroendocrine adaptations to adverse early experience // *Prog. Brain Res.* 2000. Vol. 122. P. 81–103.

- Laje G., Allen A., Akula N. et al. Genome-wide association study of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of depressed outpatients // *Pharmacogenet. Genomics*. 2009. Vol. 19 (9). P. 666–674.
- Lappalainen J., Long J.C., Eggert M. et al. Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5-HT1B receptor gene in 2 populations // *Arch. Gen. Psychiat.* 1998. Vol. 55 (11). P. 989–994.
- Lee H., Kim Y. Gender effect of catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on suicidal behavior // *Neuropsychobiology*. 2011. Vol. 63 (3). P. 177–182.
- Lemondé S., Turecki G., Bakish D. et al. Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide // *J. Neurosci*. 2003. Vol. 23 (25). P. 8788–8799.
- Lesch K., Bengel D., Heils A. et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region // *Science*. 1996. Vol. 274. P. 1527–1531.
- Li M., Lester H. Ion channel diseases of the central nervous system // *CNS Drug Rev*. 2001. Vol. 7. P. 214–240.
- Linkowska K., Dąca P., Sykutera M. et al. Search for association between suicide and 5-HTT, MAOA and DAT polymorphism in Polish males // *Archiwum Medycyny i Sadowej Kryminologii*. 2010. Vol. 60 (2-3). P. 112–117.
- Liu D., Diorio J., Tannenbaum B. et al. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress // *Science*. 1997. Vol. 277 (5332). P. 1659–1662.
- Liu D., Diorio J., Day J. et al. Maternal care, hippocampal synaptogenesis and cognitive development in rats // *Nat. Neurosci*. 2000. Vol. 3 (8). P. 799–806.
- Liu J., Zhou G., Ji W. et al. No Association of the YWHAЕ gene with schizophrenia, major depressive disorder or bipolar disorder in the Han Chinese population // *Behav. Genet*. 2011. Vol. 41. P. 557–564.
- Liu X., Li H., Qin W. et al. Association of TPH1 with suicidal behaviour and psychiatric disorders in the Chinese population // *J. Med. Genet*. 2006. Vol. 43. P. 4–10.
- Lopez-Leon S., Janssens A., Gonzalez-Zuloeta A. et al. Meta-analyses of genetic studies on major depressive disorder // *Mol. Psychiatry*. 2008. Vol. 13 (8). P. 772–785.
- Lung F., Tzeng D., Huang M., Lee M. Association of the MAOA promoter uVNTR polymorphism with suicide attempts in patients with major depressive disorder // *BMC Med. Genet*. 2011. Vol. 24. P. 12–74.
- Luo X., Kranzler H., Zuo L. et al. CHRM2 gene predisposes to alcohol dependence, drug dependence and affective disorders: Results from an extended case-control structured association study // *Hum. Mol. Genet*. 2005. Vol. 14 (16). P. 2421–2434.
- Lupien S.J., McEwen B.S., Gunnar M.R., Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition // *Nat. Rev. Neurosci*. 2009. Vol. 10 (6). P. 434–445.
- Ma J., Yoshimura M., Yamashita E. et al. Structure of rat monoamine oxidase A and its specific recognitions for substrates and inhibitors // *J. Mol. Biol*. 2004. Vol. 338 (1). P. 103–114.
- MacKay R., Colson N., Dodd P. et al. Differential expression of 14-3-3 isoforms in human alcoholic brain // *Alcohol. Clin. Exp. Res*. 2011. Vol. 35 (6). P. 1041–1049.
- Mackie S., Aitken A. Novel brain 14-3-3 interacting proteins involved in neurodegenerative disease // *FEBS J*. 2005. Vol. 272 (16). P. 4202–4210.
- Mann J. Neurobiology of suicidal behavior // *Nat. Rev. Neurosci*. 2003. Vol. 4 (10). P. 819–828.

- Mann J., Arango V., Avenevoli S. et al.* Candidate endophenotypes for genetic studies of suicidal behavior // *Biol. Psychiatry*. 2009. Vol. 65 (7). P. 556–563.
- Mann J., Brent D., Arango V.* The neurobiology and genetics of suicide and attempted suicide: a focus on the serotonergic system // *Neuropsychopharmacology*. 2001. Vol. 24. P. 467–477.
- Mann J., Currier D.* A review of prospective studies of biological predictors of suicidal behavior in mood disorders // *Arch. Suicide Res.* 2007. Vol. 11 (1). P. 3–16.
- Manuck S., Flory J., Ferrell R. et al.* Socio-economic status covaries with central nervous system serotonergic responsivity as a function of allelic variation in the serotonin transporter gene-linked polymorphic region // *Psychoneuroendocrinology*. 2004. Vol. 29 (5). P. 651–668.
- Martins-de-Souza D., Gattaz W., Schmitt A. et al.* Prefrontal cortex shotgun proteome analysis reveals altered calcium homeostasis and immune system imbalance in schizophrenia // *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* 2009. Vol. 259 (3). P. 151–163.
- Mathew C.* The isolation of high molecular weight eucariotic DNA // *Methods Mol. Biol.* 1985. Vol. 2. P. 31–34.
- McGowan P., Sasaki A., D'Alessio A. et al.* Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse // *Nat. Neurosci.* 2009. Vol. 12 (3). P. 342–348.
- Meaney M., Szyf M.* Maternal care as a model for experience-dependent chromatin plasticity? // *Trends Neurosci.* 2005. Vol. 28 (9). P. 456–463.
- Middleton F., Peng L., Lewis D. et al.* Altered expression of 14-3-3 genes in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. 2005. Vol. 30 (5). P. 974–83.
- Mockus S., Vrana K.* Advances in the molecular characterization of tryptophan hydroxylase // *J. Mol. Neurosci.* 1998. Vol. 10 (3). P. 163–179.
- Moffitt T.E.* Genetic and environmental influences in antisocial behaviors: Evidence from behavioral-genetic research // *Adv. Genet.* 2005. Vol. 55. P. 41–104.
- Mohammad N., Jain J., Chintakindi K. et al.* Aberrations in folate metabolic pathway and altered susceptibility to autism // *Psychiatric Genetics*. 2009. Vol. 19 (4). P. 171–176.
- Morrison D.* The 14–3–3 proteins: integrators of diverse signaling cues that impact cell fate and cancer development // *Trends Cell Biol.* 2009. Vol. 19. P. 16–23.
- Müller N., Schwarz M.* The immunemediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view on depression // *Mol. Psychiatry*. 2007. Vol. 12 (11). P. 988–1000.
- Murgatroyd C., Patchev A.V., Wu Y. et al.* Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress // *Nat. Neurosci.* 2009. Vol. 12 (12). P. 1559–1566.
- Murphy T., Ryan M., Foster T. et al.* Risk and protective genetic variants in suicidal behaviour: association with SLC1A2, SLC1A3, 5-HTR1B & NTRK2 polymorphisms // *Behav. Brain Funct.* 2011. Vol. 28. P. 7–22.
- Muslin A., Tanner J., Allen P., Shaw A.* Interaction of 14-3-3 with signaling proteins is mediated by the recognition of phosphoserine // *Cell*. 1996. Vol. 84. P. 889–897.
- Nagamani S., Zhang F., Shchelochkov O. et al.* Microdeletions including YWHAE in the Miller-Dieker syndrome region on chromosome 17p13.3 result in facial dysmorphisms, growth restriction, and cognitive impairment // *J. Med. Genet.* 2009. Vol. 46. P. 825–833.
- Nakamura M., Ueno S., Sano A. et al.* The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants // *Mol. Psychiatry*. 2000. Vol. 5 (1). P. 32–38.

- Nedic G., Nikolac M., Sviglin K. et al. Association study of a functional catechol-O-methyltransferase (COMT) Val108/158Met polymorphism and suicide attempts in patients with alcohol dependence // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2011. Vol. 14 (3). P. 377–388.
- Nemeroff C., Vale W. The neurobiology of depression: inroads to treatment and new drugs discovery // *J. Clin. Psychiatry.* 2005. Vol. 66 (7). P. 5–13.
- Neves F., Malloy-Diniz L., Romano-Silva M. et al. Is the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) a potential marker for suicidal behavior in bipolar disorder patients? // *Journal of Affective Disorders.* 2010. Vol. 125. P. 98–102.
- Neves F., Malloy-Diniz L., Romano-Silva M. et al. The role of BDNF genetic polymorphisms in bipolar disorder with psychiatric comorbidities // *J. Affect. Disord.* 2011. Vol. 131 (1-3). P. 307–311.
- Neves F., Silveira G., Romano-Silva M. et al. Is the 5-HTTLPR polymorphism associated with bipolar disorder or with suicidal behavior of bipolar disorder patients? // *Am. J. Med. Genet. B: Neuropsychiatr. Genet.* 2008. Vol. 147B. P. 114–116.
- New A., Gelernter J., Goodman M. et al. Suicide, impulsive aggression, and HTR1B genotype // *Biol. Psychiat.* 2001. Vol. 50. P. 62–65.
- Nielsen D., Goldman D., Virkkunen M. et al. Suicidality and 5-hydroxyindoleacetic acid concentration associated with a tryptophan hydroxylase polymorphism // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1994. Vol. 51. P. 34–38.
- Nielsen D., Virkkunen M., Lappalainen J. et al. A tryptophan hydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1998. Vol. 55. P. 593–602.
- Oquendo M., Mann J. Neuroimaging findings in major depression, suicidal behavior and aggression // *Clin. Neurosci. Res.* 2001. Vol. 1. P. 377–380.
- Ozbek Z., Kucukali C., Ozkok E. et al. Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms on homocysteine, folate and vitamin B12 in patients with bipolar disorder and relatives // *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry.* 2008. Vol. 32 (5). P. 1331–1337.
- Paska A., Zupanc T., Pregelj P. The role of brain-derived neurotrophic factor in the pathophysiology of suicidal behavior // *Psychiatr Danub.* 2013. Vol. 25, suppl. 2. P. S341–S344.
- Papiol S., Arias B., Gasto C. et al. Genetic variability at HPA axis in major depression and clinical response to antidepressant treatment // *Journal of Affective Disorders.* 2007. Vol. 104. P. 83–90.
- Paus T., Keshavan M., Giedd J.N. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? // *Nature Rev. Neurosci.* 2008. Vol. 9. P. 947–957.
- Peerbooms O., Van Os J., Drukker M. et al. Meta-analysis of MTHFR gene variants in schizophrenia, bipolar disorder and unipolar depressive disorder: Evidence for a common genetic vulnerability? // *Brain, Behavior, and Immunity.* 2011. Vol. 25. P. 1530–1543.
- Perlis R.H., Huang J., Purcell S. et al. Genome-Wide Association Study of Suicide Attempts in Mood Disorder Patients // *Am. J. Psychiatry.* 2010. Vol. 167. P. 1499–1507.
- Pivac N., Pregelj P., Nikolac M. et al. The association between catechol-O-methyltransferase Val108/158Met polymorphism and suicide // *Genes Brain Behav.* 2011. Vol. 10 (5). P. 565–569.
- Planells-Cases R., Jentsch T. Chloride channelopathies // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. Vol. 1792. P. 173–189.
- Pregelj P., Nedic G., Paska A. et al. The association between brain-derived neurotrophic factor polymorphism (BDNF Val66Met) and suicide // *J. Affect. Disord.* 2011. Vol. 128 (3). P. 287–290.

- Roffman J., Brohawn D., Nitenson A. et al.* Genetic Variation Throughout the Folate Metabolic Pathway Influences Negative Symptom Severity in Schizophrenia // *Schizophrenia Bulletin*. 2013. Vol. 39 (2). P. 330–338.
- Rot M., Mathew S., Charney D.* Neurobiological mechanisms in major depressive disorder // *CMAJ*. 2009. Vol. 180 (3). P. 305–313.
- Rotondo A., Schuebel K., Bergen A. et al.* Identification of four variants in the tryptophan hydroxylase promoter and association to behavior // *Mol. Psychiatry*. 1999. Vol. 4. P. 360–368.
- Roy A., Hu X.Z., Janal M.N., Goldman D.* Interaction between childhood trauma and serotonin transporter gene variation in suicide // *Neuropsychopharmacology*. 2007. Vol. 32 (9). P. 2046–2052.
- Roy A., Hodgkinson C., Deluca V. et al.* Two HPA axis genes, CRHBP and FKBP5, interact with childhood trauma to increase the risk for suicidal behavior // *J. Psychiatr. Res.* 2012. Vol. 46 (1). P. 72–79.
- Russcher H., Smit P., van den Akker E. et al.* Two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene directly affect glucocorticoid-regulated gene expression // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90 (10). P. 5804–5810.
- Rutter M.* The interplay of nature, nurture, and developmental influences: the challenge ahead for mental health // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2002. Vol. 59 (11). P. 996–1000.
- Ryu S., Lee S., Lee H. et al.* Association between norepinephrine transporter gene polymorphism and major depression // *Neuropsychobiology*. 2004. Vol. 49 (4). P. 174–177.
- Saetre P., Lundmark P., Wang A. et al.* The tryptophan hydroxylase 1 (TPH1) gene, schizophrenia susceptibility, and suicidal behavior: A multi-centre case-control study and meta-analysis // *Am. J. Med. Genet. B: Neuropsychiatr. Genet.* 2010. Vol. 153B (2). P. 387–396.
- Saetre P., Vares M., Werge T. et al.* Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and A1298C polymorphisms and age of onset in schizophrenia: a combined analysis of independent samples // *Am. J. Med. Genet. B: Neuropsychiatr. Genet.* 2011. Vol. 156 (2). P. 215–224.
- Samadi Rad B., Ghasemi A., Seifi M. et al.* Serotonin 1A receptor genetic variations, suicide, and life events in the Iranian population // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2012. Vol. 66 (4). P. 337–343.
- Sánchez-Valle R., Saiz A., Graus F.* 14-3-3 Protein isoforms and atypical patterns of the 14-3-3 assay in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease // *Neuroscience Letters*. 2002. Vol. 320 (1–2). P. 69–72.
- Saudou F., Amara D.A., Dierich A. et al.* Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT1B receptor // *Science*. 1994. Vol. 265 (5180). P. 1875–1878.
- Schlesselman J.* Case-control studies. Design, conduct, analysis. New York : Oxford University Press, 1982.
- Schosser A., Butler A.W., Ising M. et al.* Genomewide association scan of suicidal thoughts and behaviour in major depression // *PLoS ONE*. 2011. Vol. 6 (7). e20690.
- Schreiner F., Tozakidou M., Maslak R. et al.* Functional glucocorticoid receptor gene variants do not underlie the high variability of 17-hydroxyprogesterone screening values in healthy newborns // *Eur. J. Endocrinol.* 2009. Vol. 160 (4). P. 667–673.
- Sekiguchi H., Iritani S., Habuchi C. et al.* Impairment of the tyrosine hydroxylase neuronal network in the orbitofrontal cortex of a genetically modified mouse model of schizophrenia // *Brain Res.* 2011. Vol. 1392. P. 47–53.



- Sequeira A., Mamdani F., Ernst C. et al.* Global brain gene expression analysis links glutamatergic and GABAergic alterations to suicide and major depression // *PLoS One*. 2009. Vol. 4 (8). e6585.
- Serretti A., Calati R., Giegling I. et al.* Serotonin receptor HTR1A and HTR2C variants and personality traits in suicide attempters and controls // *J. Psychiatr. Res.* 2009. Vol. 43 (5). P. 519–525.
- Sher L.* Alcoholism and suicidal behavior: a clinical overview // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2006. Vol. 113. P. 13–22.
- Sher L.* Dopamine and the pathophysiology of suicidal behavior in alcoholism // *Med. Hypotheses*. 2006. Vol. 66 (5). P. 1043–1044.
- Sher L.* The concept of post-traumatic mood disorder and its implications for adolescent suicidal behavior // *Minerva Pediatr.* 2008. Vol. 60 (6). P. 1393–1399.
- Sher L., Mann J.J., Traskman-Bendz L. et al.* Lower cerebrospinal fluid homovanillic acid levels in depressed suicide attempters // *J. Affect. Disord.* 2006. Vol. 90. P. 83–90.
- Shi Y., He G., Zhang Z. et al.* A study of rare structural variants in schizophrenia patients and normal controls from Chinese Han population // *Mol. Psychiatry*. 2008. Vol. 13 (10). P. 911–913.
- Słopien R., Jasniewicz K., Meczekalski B. et al.* Polymorphic variants of genes encoding MTHFR, MTR, and MTHFD1 and the risk of depression in postmenopausal women in Poland // *Maturitas*. 2008. Vol. 61 (3). P. 252–255.
- Sokolowski M., Ben-Efraim Y., Wasserman J., Wasserman D.* Glutamatergic GRIN2B and polyaminergic ODC1 genes in suicide attempts: Associations and gene-environment interactions with childhood/adolescent physical assault // *Mol. Psychiatry*. 2013. Vol. 18 (9). P. 985–992.
- Stanley B., Molcho A., Stanley M. et al.* Association of aggressive behavior with altered serotonergic function in patients who are not suicidal // *Am. J. Psychiatry*. 2000. Vol. 157 (4). P. 609–714.
- Strobel A., Gutknecht L., Rothe C. et al.* Allelic variation in 5-HT1A receptor expression is associated with anxiety- and depression-related personality traits // *J. Neural. Transm.* 2003. Vol. 110 (12). P. 1445–1453.
- Suda A., Kawanishi C., Kishida I. et al.* Dopamine D2 receptor gene polymorphisms are associated with suicide attempt in the Japanese population // *Neuropsychobiology*. 2009. Vol. 59 (2). P. 130–134.
- Sugimori K., Kobayashi K., Kitamura T. et al.* 14-3-3 protein beta isoform is associated with 3-repeat tau neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2007. Vol. 61. P. 159–167.
- Suomi S.* Risk, resilience, and gene x environment interactions in rhesus monkeys // *Ann. NY Acad. Sci.* 2006. Vol. 1094. P. 52–62.
- Supriyanto I., Sasada T., Fukutake M. et al.* Association of FKBP5 gene haplotypes with completed suicide in the Japanese population // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2011. Vol. 35 (1). P. 252–256.
- Szyf M.* The early life environment and the epigenome // *Biochim. Biophys. Acta*. 2009. Vol. 1790 (9). P. 878–885.
- Szyf M., McGowan P., Meaney M.* The social environment and the epigenome // *Environ. Mol. Mutagen.* 2008. Vol. 49. P. 46–60.
- Tabery J.* Biometric and developmental gene-environment interactions: Looking back, moving forward // *Development Psychopathology*. 2007. Vol. 19. P. 961–976.

- Tarquis N.* Neurobiological hypothesis relating to connections between psychopathy and childhood maltreatment // *Encephale*. 2006. Vol. 32. P. 377–384.
- Tatro E., Nguyen T., Bousman C.* Correlation of major depressive disorder symptoms with FKBP5 but not FKBP4 expression in human immunodeficiency virus-infected individuals // *J. Neurovirol.* 2010. Vol. 16 (5). P. 399–404.
- Tommerup N., Leffers H.* Assignment of the human genes encoding 14-3-3 Eta (YWHAH) to 22q12, 14-3-3 zeta (YWHAZ) to 2p25.1-p25.2, and 14-3-3 beta (YWHAH) to 20q13.1 by in situ hybridization // *Genomics*. 1996. Vol. 33. P. 149–150.
- Tsankova N., Renthal W., Kumar A. et al.* Epigenetic regulation in psychiatric disorders // *Nat. Rev. Neurosci.* 2007. Vol. 8. P. 355–367.
- Tupala E., Tiihonen J.* Dopamine and alcoholism neurobiological basis of ethanol abuse // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat.* 2004. Vol. 28. P. 1221–1247.
- Turecki G., Briere R., Dewar K. et al.* Prediction of level of serotonin 2A receptor binding by serotonin receptor 2A genetic variation in postmortem brain samples from subjects who did or did not commit suicide // *Am. J. Psychiat.* 1999. Vol. 156. P. 1456–1458.
- Turecki G., Zhu Z., Tzenova J. et al.* TPH and suicidal behavior: a study in suicide completers // *Molecular Psychiatry*. 2001. Vol. 6. P. 98–102.
- Van Heeringen K.* The neurobiology of suicide and suicidality // *Can. J. Psychiatry*. 2003. Vol. 48 (5). P. 292–300.
- Videtic A., Peternelj T., Zupanc T. et al.* Promoter and functional polymorphisms of HTR2C and suicide victims // *Genes Brain Behav.* 2009. Vol. 8 (5). P. 541–555.
- Videtic A., Zupanc T., Pregelj P. et al.* Suicide, stress and serotonin receptor 1A promoter polymorphism –1019C>G in Slovenian suicide victims // *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* 2009. Vol. 259 (4). P. 234–238.
- Walther D., Peter J., Bashammakh S. et al.* Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform // *Science*. 2003. Vol. 299 (5603). P. 76.
- Wang S., Zhang K., Xu Y. et al.* An association study of the serotonin transporter and receptor genes with the suicidal ideation of major depression in a Chinese Han population // *Psychiatry Res.* 2009. Vol. 170 (2-3). P. 204–207.
- Wasserman D., Wasserman J., Rozanov V., Sokolowski M.* Depression in suicidal males: Genetic risk variants in the CRHR1 gene // *Genes Brain Behav.* 2009. Vol. 8 (1). P. 72–79.
- Wasserman D., Wasserman J., Sokolowski M.* Genetics of HPA-axis, depression and suicidality // *Eur. Psychiatry*. 2010. Vol. 25 (5). P. 278–280.
- Wasserman D. (ed.)* Suicide. An unnecessary death. London : Martin Dunitz, 2001. 287 p.
- Wasserman D., Geijer T., Sokolowski M. et al.* Association of the serotonin transporter promoter polymorphism with suicide attempters with a high medical damage // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2007. Vol. 17 (3). P. 230–233.
- Wasserman D., Sokolowski M., Wasserman J., Rujesku D.* Neurobiology and genetics of suicide // *Oxford Textbook on Suicidology and Suicide Prevention* / eds. by D. Wasserman, C. Wasserman. New York : Oxford University Press, 2009. P. 165–182.
- Weinstock M.* The long-term behavioural consequences of prenatal stress // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2008. Vol. 32 (6). P. 1073–1086.
- Weisberg I., Tran P., Christensen B. et al.* A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity // *Mol. Genet. Metab.* 1998. Vol. 64 (3). P. 169–172.

- Wendland J., Martin B., Kruse M. et al. Simultaneous genotyping of four functional loci of human SLC6A4, with a reappraisal of 5-HTTLPR and rs25531 // *Mol. Psychiatry*. 2006. Vol. 11. P. 224–226.
- Willour V., Chen H., Toolan J. et al. Family-based association of FKBP5 in bipolar disorder // *Molecular psychiatry*. 2009. Vol. 14. P. 261–268.
- Willour V., Seifuddin F., Mahon P. et al. A genome-wide association study of attempted suicide // *Mol. Psychiatry*. 2012. Vol. 17 (4). P. 433–444.
- Wolf O.T. Stress and memory in human: twelve years of progress? // *Brain Res*. 2009. Vol. 1293. P. 142–154.
- Wong A., Likhodi O., Trakalo J. Genetic and post-mortem mRNA analysis of the 14-3-3 genes that encode phosphoserine/threonine-binding regulatory proteins in schizophrenia and bipolar disorder // *Schizophr. Res*. 2005. Vol. 78 (2-3). P. 137–146.
- Wrzosek M., Lukaszewicz J., Wrzosek M. et al. Association of polymorphisms in HTR2A, HTR1A and TPH2 genes with suicide attempts in alcohol dependence: a preliminary report // *Psychiatry Res*. 2011. Vol. 190 (1). P. 149–151.
- Yanagi M., Shirakawa O., Kitamura N. et al. Association of 14-3-3 gene haplotype with completed suicide in Japanese // *J. Hum. Genet*. 2005. Vol. 50. P. 210–216.
- Zaboli G., Gizatullin G., Nilsonne A. et al. Tryptophan Hydroxylase-1 gene variants associate with a group of suicidal borderline women // *Neuropsychopharmacology*. 2006. Vol. 31. P. 1982–1990.
- Zainullina A., Gaysina D., Akhmerova I., Valinurov R., Cohen-Woods S., Craig I., Khusnutdinova E. P.1.a.018 Association analysis of glucocorticoid receptor gene and the muscarinic cholinergic 2 receptor gene in suicidal behavior // *European Neuropsychopharmacology*. 2011. Vol. 21, suppl. 3. S247.
- Zalsman G., Huang Y.Y., Oquendo M.A. et al. Association of a triallelic serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with stressful life events and severity of depression // *Am. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 163 (9). P. 1588–1593.
- Zalsman G., Patya M., Frisch A. et al. Association of polymorphisms of the serotonergic pathways with clinical traits of impulsive-aggression and suicidality in adolescents: a multi-center study // *World J. Biol. Psychiatry*. 2011. Vol. 12 (1). P. 33–41.
- Zeisel S. Epigenetic mechanisms for nutrition determinants of later health outcomes // *Am. J. Clin. Nutr*. 2009. Vol. 89 (5). P. 1488S–1493S.
- Zhang J., Shen Y., He G. et al. Lack of association between three serotonin genes and suicidal behavior in Chinese psychiatric patients // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2008. Vol. 32 (2). P. 467–471.
- Zhu M., Juorio A. Aromatic L-amino acid decarboxylase: Biological characterization and functional role // *Gen. Pharmacol*. 1995. Vol. 26 (4). P. 681–696.
- Zubenko G., Maher B., Hughes H. et al. Genome-wide linkage survey for genetic loci that affect the risk of suicide attempts in families with recurrent, early-onset, major depression // *Am. J. Med. Genet. B: Neuropsychiatr. Genet*. 2004. Vol. 129 (1). P. 47–54.
- Zupanc T., Pregelj P., Tomori M. et al. No association between polymorphisms in four serotonin receptor genes, serotonin transporter gene and alcohol-related suicide // *Psychiatr. Danub*. 2010. Vol. 22 (4). P. 522–527.

## Глава 14. ГЕНЕТИЧЕСКИ ИНФОРМАТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК

---

*С.Б. Малых*

### Введение

Генетическая психофизиология – достаточно новое направление исследований, которое возникло на стыке генетики поведения и психофизиологии. Очевидно, что особенности структуры и функций нервной системы являются опосредующим звеном в цепи «ген–поведение». Действие генов человека на его поведение опосредуется целым рядом уровней – клеточным (физико-химические процессы внутри клетки), межклеточным (физико-химические процессы между клетками), уровнем целостных органов (их структура и функции) и их систем. Для того чтобы понять механизмы влияния генотипа на поведение, необходимо исследовать генетическую изменчивость структуры и функций нервной системы на всех уровнях: от биохимических процессов внутри клетки до суммарных биоэлектрических процессов целого мозга. Генетически информативные исследования деятельности мозга дают ключ к пониманию природы нейронных механизмов, лежащих в основе индивидуальных различий поведения человека, и соответственно – к лучшему пониманию природы индивидуальных различий в психологических признаках человека. Однако, несмотря на значение подобных комплексных исследований для понимания генетических источников индивидуальных различий в психологических признаках, таких работ мало. Это связано прежде всего с большой трудоемкостью и высокой стоимостью подобных исследований. Тем не менее прогресс в цифровых технологиях анализа данных и новейших технологиях исследований деятельности мозга привели к повышению интереса (особенно в последнее десятилетие) к этим исследованиям.

Целью данного обзора является анализ результатов исследований в области генетической психофизиологии и ее значения для психогенетики. В этой главе представлены результаты исследований генетической психофизиологии за последние 15 лет (результаты исследований за предше-

ствующие годы были представлены в целом ряде работ; см.: Малых, 1998; van Beijsterveldt, Boomsma, 1994; van Beijsterveldt, van Baal, 2002 и др.).

В генетически информативных исследованиях структуры и функций головного мозга активно используются такие методы нейровизуализации (neuroimaging), как компьютерная томография (КТ), диффузная оптическая томография, магнитно-резонансная томография (МРТ), функциональная МРТ (фМРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и др.

### **14.1. Генетически информативные исследования структурных характеристик мозга**

Одним из наиболее известных методов исследования внутренней структуры головного мозга является магнитно-резонансная томография (МРТ; см. прил. 2). Метод основан на измерении электромагнитного отклика ядер атомов водорода на возбуждение их определенной комбинацией электромагнитных волн в постоянном магнитном поле высокой напряженности. Магнитно-ядерная томография дает детальное изображение внутренних органов. Этот метод активно используется в исследовании этиологии индивидуальных особенностей морфологии мозга человека. Метаанализ 62 генетически информативных исследований структуры мозга методами нейровизуализации показал, что генетические факторы оказывают значительное влияние на общие параметры структуры мозга, в том числе внутричерепной объем, общий объем мозга, объем полушарий, общий и локальные объемы серого и белого вещества и др. Результаты этого метанализа продемонстрировали значительную вариативность в показателях наследуемости объема мозжечка, подкорковых структур и желудочков, измерений мозолистого тела и др. (Blokland et al., 2012). С использованием режимов высокого разрешения и нового метода воксельных преобразований трехмерных данных был установлен высокий уровень генетического влияния на плотность серого вещества в лобной области, областях Брока и Вернике, извилине Гешля, левой затылочной и левой задней поясной области, миндалине, средней височной коре (вплоть до 83%) (Cannon et al., 2006; Hulshoff Pol et al., 2006; Peper et al., 2009; Thompson et al., 2001). Высокие показатели наследуемости были получены для плотности белого вещества мозолистого тела, кортикоспинального тракта, верхнего затылочно-лобного и продольного пучков (до 93%) (Hulshoff Pol et al., 2006; Peper et al., 2009). В целом ряде исследований был обнаружен значительный генетический контроль индивидуальных особенностей толщины коры, особенно в лобной и теменной областях (Joshi et al., 2011; Lenroot et al., 2009; Rimol et al., 2010; Yoon et al., 2010).

Исследования, использовавшие метод диффузно-тензорной морфометрии, показали сильные генетические влияния на мозолистое тело (Brun et al., 2009; Yoon et al., 2011), на рано созревающие области мозга, такие как затылочные доли (Brun et al., 2009), а также на латеральную фронто-орбитальную извилину, мозжечок, несколько подкорковых структур, ствол головного мозга и крючок головного мозга, правое височное белое вещество и верхнюю лобную извилину (Yoon et al., 2011).

В первом количественном исследовании структуры мозга у здоровых МЗ и ДЗ близнецов использовалась компьютерная томография (Reveley et al., 1984). В этой работе было обнаружено, что индивидуальные различия в объеме латеральных желудочков в значительной степени объясняются генетическими факторами. Дальнейшие исследования с использованием МРТ выявили высокие показатели наследуемости общих мозговых параметров, в том числе внутрочерепной объем ( $> 81\%$ ) (Baare et al., 2001; Carmelli et al., 1998; Pfefferbaum et al., 2000), а также общий объем мозга (66–97%) (Baare et al., 2001; Bartley et al., 1997; Pennington et al., 2000; Wright et al., 2002). Первое семейное (близнецы и сиблинги) исследование индивидуальных особенностей общего объема белого и серого вещества установило следующие оценки наследуемости: 82% – для серого вещества и 88% – для белого вещества (Baare et al., 2001). В фенотипической дисперсии объема каждого из полушарий 65% обусловлено генетическими факторами (Geschwind et al., 2002), для объема мозжечка оценка наследуемости составила 88% (Posthuma et al., 2000), для мозолистого тела – 79–94% (Pfefferbaum et al., 2000; Scamvougeras et al., 2003). В близнецовом исследовании на детской выборке генетические влияния определяли значительную долю дисперсии практически во всех отделах мозга (за исключением мозжечка) (Wallace et al., 2006). В исследовании 139 пар близнецов (72 МЗ и 67 ДЗ) пожилого возраста (69–80 лет) были продемонстрированы значимые генетические влияния на объем мозга в отдельных областях. Для некоторых отделов мозга (например, правый фронтальный, правый височный и левый и правый латеральные желудочковые) генетические влияния определяют около 70% дисперсии. Для других отделов (например, височная область) эти показатели несколько ниже (до 60%). Поскольку большинство испытуемых проживало раздельно, это может свидетельствовать об устойчивости генетического контроля объема определенных областей мозга в пожилом возрасте (Carmelli et al., 2002).

В генетически информативных исследованиях морфологии мозга также используется метод диффузно-тензорной визуализация (ДТВ; см. прил. 2) (Lee et al., 2009; Kochunov et al., 2010; Chiang et al., 2009). Этот метод позволяет визуализировать пучки нервных волокон, соединяющие

различные зоны мозга, а также связи между аксонами белого вещества головного мозга. ДТВ был предложен для оценки анизотропии в диффузии молекул воды в ткани головного мозга (Basser и др., 1994).

В одном из первых исследований этиологии асимметрии мозга с помощью метода ДТВ на 269 парах близнецов и других сиблингов было найдено, что генетические факторы объясняют 33% изменчивости асимметрии нижнего лобно-теменного пучка, 37% изменчивости переднего таламического расхождения и 20% изменчивости для крючковидного пучка и лобных (больших) щипцов. Тогда как вклад общих средовых факторов составил 15% в вариативности асимметрии для кортикоспинального тракта и 10% для малых щипцов (Jahanshad et al., 2010).

Другие исследования, использовавшие метод диффузно-тензорной морфометрии, также показали значительные генетические влияния на мозолистое тело (Brun et al., 2009; Yoon et al., 2011), затылочные доли (Brun et al., 2009), а также на латеральную фронтоорбитальную извилину, мозжечок, несколько подкорковых структур, ствол головного мозга и крючок головного мозга, правое височное белое вещество и верхнюю лобную извилину (Yoon et al., 2011).

Метод ДТВ был также использован для исследования этиологии индивидуальных особенностей целостности белого вещества мозга на большой близнецовой выборке (705 близнецов и их сиблингов, подростков и взрослых) (Chiang et al., 2011). Целостность белого вещества мозга оценивалась с помощью фракционной анизотропии – показателя, характеризующего «направленную» организацию структуры головного мозга, которая зависит от количества и ориентации проводящих путей (трактов) белого вещества головного мозга. Показатели наследуемости параметров белого вещества были выше в подростковом возрасте по сравнению со взрослыми и у мужчин по сравнению с женщинами.

Социально-экономический статус (СЭС) взаимодействует с генетическими факторами, которые влияют на целостность волокон: показатели наследуемости были выше у участников с более высоким СЭС. У участников с высоким IQ генетические факторы объясняли более 80% наблюдаемой вариативности фракционной анизотропии в таламусе, колене мозолистого тела, задней ножке внутренней капсулы, верхнем лучистом венце, тогда как у участников с низким IQ генетические факторы объясняли только 40%. Существует несколько возможных объяснений связи СЭС и интеллекта с наследуемостью мозговых структур. Так, например, известно, что образование и научение оказывают влияние на экспрессию нейротрофического фактора BDNF, который связан с ростом нейронов и когнитивными функциями (Kesslak et al., 1998). Возможно, что генетиче-

ские факторы играют активную роль в трансформации физической и социальной среды, т.е. подтверждается наличие генно-средовых корреляций (Kendler, Baker, 2007). В частности, гены, влияющие на особенности белого вещества, могут ускорять аксональную проводимость в таламусе и кортикоспинальном тракте, что косвенным образом может способствовать формированию более высокого IQ. Таким образом, генетические факторы влияют на индивидуальные различия целостности волокна, но их эффекты меняются в зависимости от пола, возраста, СЭС и IQ (Chiang et al., 2011).

В целом ряде работ установлено, что общий объем мозга, объем серого и белого вещества коррелируют с общим интеллектом. Генетически информативные исследования продемонстрировали, что существуют общие генетические факторы в индивидуальных различиях объема мозга и вербального и невербального интеллекта (Posthuma et al., 2002). Например, в исследовании П. Томпсона и соавт. (Thompson et al., 2001) была констатирована положительная корреляция объема серого вещества в лобной области и интеллекта. Поскольку величина корреляции была больше у МЗ, чем у ДЗ близнецов, авторами был сделан вывод об общих генетических факторах в ковариации объема серого вещества лобной доли и интеллекта (Thompson et al., 2001; Toga, Thompson, 2004). В другом близнецовом исследовании были выявлены общие генетические факторы в ковариации вербального и невербального интеллекта с анатомической нейронной сетью, включающей в себя серое вещество лобных, затылочных и парагиппокампальных областей, а также соединительного белого вещества верхнего затылочно-лобного пучка и мозолистого тела (Hulshoff Pol et al., 2006). В то же время связь между объемом лобно-височных областей и исполнительными функциями у близнецов пожилого возраста объясняется общими средовыми влияниями (Carmelli et al., 2002).

Близнецовые исследования с применением методов визуализации также использовались для изучения связи структурных характеристик мозга с психопатологией. Например, было выявлено значимое уменьшение со временем общего объема мозга и объема лобных и височных долей у пациентов с шизофренией. Оказалось, что в ковариации предрасположенности к шизофрении и этими изменениями существенную роль играют аддитивные генетические влияния (общий объем мозга – 66%, лобных долей – 76%, височных долей – 79%) (Brans et al., 2008). Общий генетический фактор также объясняет фенотипические связи между концентрацией серого вещества левой задней и правой дорсальной передней поясной области и психопатическими чертами (Rijsdijk et al., 2010). Снижение объема белого вещества было связано с генетическим риском развития биполярного расстройства (77%) (van der Schot et al., 2009).



Таким образом, целый ряд близнецовых и семейных исследований показал, что генетические факторы влияют на многие структурные характеристики мозга. Несмотря на высокую наследуемость многих характеристик мозга, конкретные генетические варианты, которые вносят вклад в эту изменчивость, остаются малоизученными (Lu et al., 2011; den Heijer et al., 2002; Cohen et al., 2001; Richter-Schmidinger et al., 2011).

## 14.2. Генетически информативные исследования функциональной активности мозга

В отличие от психогенетических исследований структуры мозга гораздо меньше известно о вкладе генетических и средовых факторов в его функционирование. В данном разделе рассматриваются генетически информативные исследования, использующие методы нейровизуализации для изучения функциональной активности мозга.

*Психогенетические исследования электроэнцефалограммы.* Исследования ЭЭГ привлекают внимание многих исследователей благодаря ее чувствительности к разнообразным внешним воздействиям и изменениям функционального состояния коры мозга, сопровождающим сенсорные, моторные, когнитивные и эмоциональные процессы. Характеристики ЭЭГ часто анализируются как биологические маркеры (или эндофенотипы) сложных психологических признаков, в том числе и психологических расстройств. Характеристики ЭЭГ – удобный объект исследования, поскольку они стабильны во времени (ретестовая надежность около 0,8; Pollock et al., 1991; Salinsky et al., 1991) и находятся под влиянием генетических факторов (Almasy et al., 1999; Anokhin et al., 2001; Posthuma et al., 2005; Smit et al., 2005, 2008, 2010; van Baal et al., 1996; van Beijsterveldt et al., 1996, 1998a, b; Zietsch et al., 2007; de Geus, 2010 и др.).

В целом ряде исследований обнаружена связь ряда параметров ЭЭГ с различными психологическими характеристиками: когнитивными способностями (Giannitrapani, 1985; Klimesch et al., 1993; Anokhin, Vogel, 1996; Jaušovec, Jaušovec, 2000; Onton et al., 2005; Tesche, Karhu, 2000; Thatcher et al., 2008), личностными особенностями (Tran et al., 2006), эмоциональностью (Davidson, 1998), темпераментом (Gale, 1988), а также различными психологическими нарушениями, включая дислексию, нарушения способности к обучению, ADHD, депрессию, алкоголизм, курение и аутизм (Duffy, McAnulty, 1990; Barry et al., 2003; John et al., 1980; Cameron et al., 2003; Kemner et al., 1999; Linkenkaer-Hansen et al., 2005; Porjesz & Begleiter, 1996; Knott et al., 2001; Lazzaro et al., 1998; Pogarell et al., 2006; Porjesz et al., 1998).

Индивидуальные различия во многих параметрах ЭЭГ (спектральная мощность ЭЭГ, оценки когерентности и синхронизации сигналов ЭЭГ, эффективность сети, динамическая сложность сигнала и др.) связаны с влиянием генетических факторов (Almasy et al., 1999; Anokhin et al., 2001; Posthuma et al., 2005; Smit et al., 2005, 2008, 2010; van Baal et al., 1996; van Beijsterveldt et al., 1996, 1998a, 1998b; Zietsch et al., 2007 и др.). Спектральная мощность ЭЭГ в состоянии покоя – один из наиболее наследуемых признаков человека (Posthuma et al., 2001; Smit et al., 2005, 2010; Zietsch et al., 2007, de Geus, 2010 и др.).

*Мощность различных диапазонов ЭЭГ.* Показатель мощности спектра отражает суммарный вклад большого количества процессов, протекающих в мозге, однако индивидуальная картина спектральных показателей мощности оказывается достаточно специфичной для психологических состояний человека. Спектральная мощность ЭЭГ в состоянии покоя – один из наиболее наследуемых признаков человека (Posthuma et al., 2001; Smit et al., 2005, 2010; Zietsch et al., 2007, de Geus, 2010 и др.). Уже ранние психогенетические исследования спектральной мощности альфа-ритма показали, что во взрослом состоянии индивидуальные различия связаны с влиянием генетических факторов (van Beijsterveldt, Boomsma, 1994). Результаты, полученные с помощью близнецового метода на разных выборках, хорошо согласуются между собой (Anokhin et al., 2006), а также с данными семейных исследований (Anokhin, 1989). Наследуемость спектральных характеристик ЭЭГ оказывается сопоставимой с такими признаками, как рост и масса тела. Несмотря на то, что близнецовых исследований на детях и подростках значительно меньше, чем на взрослых, результаты этих исследований также свидетельствуют о высоких показателях наследуемости указанных признаков. В исследовании ЭЭГ близнецов 8–11 месяцев было выявлено, что индивидуальные различия ЭЭГ характеристик испытывают влияния как наследственных факторов, так и факторов общей среды. Частота альфа-ритма у младенцев, в отличие от спектральной амплитуды, формируется под влиянием (73%) наследственных факторов (Orekhova et al., 2003). В исследовании ЭЭГ у близнецов 5–6 лет (21 МЗ и 20 ДЗ пар), проведенной этой же научной группой, было констатировано, что параметры альфа-ритма (как спектральная амплитуда, так и частота) испытывают влияние генетических факторов (68–90 и 80% соответственно) (Stroganova et al., 2009).

В другом исследовании 5-летних детей (71 МЗ пар и 96 ДЗ пар) также был выявлен существенный вклад генетических факторов в вариативность поддиапазонов альфа-1 (81%) и альфа-2 (78%), бета-1 (73%) и бета-2 (64%), а также тета-диапазона (81%) (van Baal et al., 1996). Сходные результаты

были получены на выборке 16-летних близнецов подросткового возраста (van Beijsterveldt et al., 1996). Результаты одномерного генетического анализа показали, что наследуемость для всех 4 диапазонов была достаточно высока (дельта – 76%; тета – 89%; альфа – 89%; бета – 86%).

Результаты многомерного генетического анализа свидетельствуют, что одни и те же генетические факторы влияют на показатели альфа-ритма во всех исследуемых зонах мозга в левом и правом полушарии.

В исследовании Д. Смита и соавт. (Smit et al., 2005) на взрослых близнецах также был установлен существенный вклад генетических факторов в индивидуальные различия спектральных мощностей всех диапазонов (альфа – от 79 до 93%, тета – от 67 до 93%, дельта – от 40 до 79%, бета – от 54 до 88%). Кроме того, одни и те же генетические факторы вносят свой вклад в вариабельность спектральных мощностей дельта-, тета-, альфа- и бета-диапазонов: генетические корреляции между этими показателями варьировали от 0,55 до 0,75. Результаты исследования, проведенного на самой большой на настоящий момент выборке (239 МЗ пар и 280 ДЗ пар, средний возраст 16,24 года), подтверждают результаты предыдущих исследований (Zietsch et al., 2007). В этом исследовании анализировались спектральные мощности дельта-, тета-, альфа- и бета-диапазонов во фронтальных и затылочных областях обоих полушарий головного мозга. Многомерный генетический анализ данных всех четырех частотных диапазонов проводился отдельно для лобных и затылочных областей. Результаты этого анализа показали, что наследуемость спектральных мощностей в затылочных (дельта – 0,75, тета – 0,85, альфа – 0,86, бета – 0,78) выше, чем в лобных областях (дельта – 0,46, тета – 0,64, бета – 0,80). Генетическая изменчивость бета-диапазона в лобной области складывалась из аддитивной (0,50) и неаддитивной (0,30) генетической изменчивости. Анализ выявил наличие как общих, так и специфических (для каждого диапазона и области мозга) генетических факторов, влияющих на изменчивость спектральных мощностей каждого из частотных диапазонов. Многомерный генетический анализ установил, что один общий фактор может отвечать за значительную долю (от 0,52 до 0,87 – в затылочной и от 0,41 до 0,68 – в лобной области) генетической изменчивости для всех частотных диапазонов в затылочной и лобной областях. Этот генетический фактор может отражать такие структурные особенности, как толщина черепа, определяющая расстояние от электрода до генератора импульса (пирамидных клеток) и соответственно влияющая на мощность ЭЭГ во всем спектре частот.

В одном из первых молекулярно-генетических исследований спектральной мощности ЭЭГ изучалась выборка людей с низкой суммарной

мощностью ЭЭГ (low voltage EEG, LVEEG). Этот тип биоэлектрической активности (LVEEG) связан с хромосомным участком 20q (Anokhin, 1992). Более того, семейные исследования variability LVEEG дают основания предполагать, что этот признак имеет менделевский тип наследования с четкой разницей между родственниками.

Более поздние исследования смогли установить связь показателей мощности различных частотных диапазонов со специфическими генами. Так, в работе Ф. Дуцци (Ducci, 2009) была выявлена связь мощности альфа-ритма с геном серотонинового рецептора 3В (*HTR3B*). Однако стоит отметить, что ассоциация была продемонстрирована только для двух из трех проанализированных выборок. В полногеномном исследовании (Hodgkinson et al., 2010) на выборке 322 американских индейцев найдена связь однонуклеотидных полиморфизмов в гене *SGIP1* (SH3-domain GRB2-like endophilin-interacting protein 1) с мощностью тета-диапазона ЭЭГ.

*Фронтальная асимметрия.* Еще одним показателем, анализируемым в ЭЭГ-исследованиях, является снижение мощности ритма (например, альфа) в одном из полушарий головного мозга (Gao et al., 2009). Паттерн фронтальной асимметрии формируется в онтогенезе достаточно рано. Атипичная фронтальная асимметрия была выявлена у детей с СДВГ, с оппозиционным вызывающим расстройством, а также с аффективными расстройствами, такими как тревожность и депрессия (Baving et al., 1999, 2002; Forbes et al., 2006 и др.). Ряд работ был посвящен анализу связи между фронтальной полушарной асимметрией альфа-ритма ЭЭГ и различными аспектами эмоциональности, как ситуативной, так и личностной. Негативный аффект связан с относительно высокой правополушарной фронтальной активацией, тогда как позитивные эмоциональные состояния – с повышением левополушарной фронтальной активации (Davidson, 2003; Tomarken et al., 1990; Wheeler et al., 1993).

В исследовании этиологии нейронных коррелятов эмоций, проведенном на 264 близнецах женского пола (77 МЗ и 55 ДЗ пар, средний возраст – 21 год), была выявлена значимая, но умеренная наследуемость (27%) фронтальной асимметрии в среднефронтальной области (отведения F3/F4), тогда как в латерально-фронтальной области (отведения F7/F8) влияния генетических факторов не было обнаружено. В то же время показатели наследуемости мощности альфа-ритма были достаточно высоки во всех четырех фронтальных областях. Данные об относительно низкой наследуемости функциональной асимметрии могут свидетельствовать о значительной пластичности нейронных основ эмоций в ходе развития (Anokhin A. et al., 2006).

В исследовании на взрослых близнецах (мужчин и женщин до 35 лет) также были выявлены умеренные показатели наследуемости фронтальной асимметрии: генетические влияния составили 37 и 32% вариативности для женщин и мужчин соответственно (Smit et al., 2007).

В масштабном исследовании этиологии фронтальной асимметрии ЭЭГ у детей (951 близнец, 9–10 лет) результаты сходны с результатами взрослых: генетические факторы объясняли 11–28% изменчивости фенотипической дисперсии. Генетическая архитектура фронтальной асимметрии сходна как у мальчиков, так и у девочек (Gao et al., 2009).

В ряде молекулярно-генетических исследований была выявлена ассоциация фронтальной асимметрии с конкретными генетическими факторами, например с полиморфизмами в гене рецептора 1А серотонина (*HTR1A*) (Bismark et al., 2010).

*Когерентность ЭЭГ.* Этот показатель используется для оценки степени функциональных связей между областями мозга. Когерентность ЭЭГ представляет собой квадратичную кросскорреляцию между сигналами двух участков (отведений) мозга для каждого компонента частотной области. Выделяют когерентность удаленных (удаленная когерентность) и близлежащих участков (ближняя когерентность). Существует ряд данных о связи когерентности ЭЭГ с различными психологическими характеристиками, такими как интеллект (Thatcher et al., 1983, Anokhin et al., 1999), особенности эмоционального реагирования (Reiser et al., 2012), обсессивно-компульсивного расстройства (Olbrich et al., 2013).

Исследование Г. ван Баал и соавт. (van Baal et al., 1998, 2001) на 70 парах МЗ и 97 парах ДЗ близнецов было направлено на оценку роли наследственных и средовых факторов межиндивидуальной вариативности межполушарной когерентности у 5-летних детей. Анализировалась когерентность тета-диапазона (4,0–7,5 Гц) между префронтальной, лобной, центральной, теменной и затылочной областями. Одномерный генетический анализ установил значимое влияние генетических факторов на когерентность ЭЭГ. Наследуемость показателей когерентности ЭЭГ варьировала от 37 до 71% в зависимости от локализации электродов и расстояния между ними и составила в среднем 49%. (Различия наследуемости у детей и подростков – исследование van Beijsterveldt, 1996 – подтверждают гипотезу, согласно которой генетический контроль ЭЭГ черт может варьировать в зависимости от возраста). Причем удаленная когерентность отличалась большей наследуемостью, чем ближняя (van Baal et al., 1998). Та же близнецовая выборка была обследована в возрасте 7 лет (van Baal et al., 2001). Этот возраст характеризуется значительными изменениями кортико-кортикальных связей, отражающимися в показателях большей коге-

рентности ЭЭГ. Интересно, что эти периоды всплеска когерентности совпадают с переходами на новые стадии когнитивного развития по Пиаже. Предполагается, что после раннего периода развития, который характеризуется избытком синаптических контактов, следует синаптический «прунинг» (удаление нефункционирующей части этих контактов) (Thatcher et al., 1987, 1991, 1994). В лонгитюдном исследовании детей от 5 до 7 лет наблюдалось повышение правосторонней префронтально-фронтальной когерентности, отсутствие изменений префронтально-центральных связей и снижение удаленной и затылочной когерентности. Генетический анализ показал, что в возрасте 5 лет наследуемость когерентности ЭЭГ варьировала от 44 до 76% в левом полушарии (в среднем 61%) и от 38 до 64% – в правом полушарии (среднее 49%), тогда как в 7 лет наследуемость составляла 37–74% (среднее 59%) в левом полушарии и 25–85% (среднее 62%) в правом. Влияние генетических факторов на когерентность ЭЭГ коррелировало с расстоянием между электродами в обоих возрастах (чем больше расстояние, тем выше показатели наследуемости). Кроме того, в возрасте 7 лет были выявлены новые генетические влияния, не прослеживавшиеся в 5 лет. В исследовании показано появление новых аддитивных генетических факторов в 7 лет для центрально-затылочной и теменно-затылочной когерентности ЭЭГ в левом и правом полушариях (van Baal et al., 2001).

Существенные аддитивные генетические влияния на межполушарную когерентность в четырех частотных диапазонах и при 18 комбинациях электродов были обнаружены и у подростков, причем наследуемость ближней и дальней когерентности была схожей (в среднем около 60%) (van Beijsterveldt, 1996).

В исследовании 690 sibсов в широком возрастном диапазоне (от 6 до 65 лет) анализировалась межполушарная и внутрислошарная биполярная когерентность (т.е. когерентность рассчитывалась между биполярными отведениями, в отличие от предыдущих исследований, которые использовали монополярные отведения). Наследуемость показателей биполярной когерентности варьировала от 22 до 63% (Chorlian et al., 2007).

*Сложность ЭЭГ и другие количественные характеристики ЭЭГ.* Сложность ЭЭГ – еще один параметр ЭЭГ, который отражает большое число независимых осцилляций нейронных сетей. Кривая ЭЭГ имеет сложную структуру, отражающую сложность лежащих в ее основе генераторов. В последние годы кортикальная осцилляция рассматривается с точки зрения теории нелинейных динамических систем, ориентированной на изучение сложных аперiodических систем, способных к самоорганизации. Поведение сложных систем можно рассчитать с помощью измерения

степени их динамической сложности (Pritchard, Duke, 1995). Обычно сложность ЭЭГ бывает выше в случае задач, требующих большего разнообразия нейронных репрезентаций, т.е. одновременной активации множества ассоциативных нейронных сетей с колебаниями на разных частотах. Напротив, структурированные задачи требуют селективного и собранного внимания, приводящего к низкой сложности, вероятно, отражающей подавление избыточной активности мозга.

Индивидуальные различия в сложности ЭЭГ связаны с индивидуальными различиями в интеллекте. Предполагается, что сложность ЭЭГ может быть показателем важных индивидуальных различий в мозговой динамике (Anokhin et al., 1999).

Оценке вклада генетических факторов в индивидуальную изменчивость в сложность ЭЭГ было посвящено исследование Анохина и соавт. (Anokhin, 2006a). В этом близнецовом исследовании сложности ЭЭГ (показатель PD2 – pointwise correlation dimension) использовалась выборка из 214 близнецов женского пола (51 пара МЗ и 56 пар ДЗ, 18–28 лет). Показатель наследуемости PD2 варьировал от 62 до 68% при регистрации ЭЭГ при закрытых глазах и от 46 до 60% – при открытых глазах. Причем для показателей PD2 в центральной области головы (Cz) обнаружены самые высокие показатели наследуемости. Данные о высокой наследуемости кортикальной сложности поднимают вопрос о нейроморфологических характеристиках и нейрофизиологических механизмах, опосредующих генетические влияния на PD2. Сложность электрокортикальной динамики, отражаемой PD2, может свидетельствовать о сложности лежащей в ее основе системы нейронных генераторов, т.е. числе одновременно колеблющихся и относительно независимых ансамблей нейронов. С другой стороны, высокая сложность ЭЭГ может также означать избыточную активацию нейронных сетей вследствие снижения торможения кортикальной активности.

Как было упомянуто выше, особенности связей между разными областями мозга являются важной характеристикой его функционирования. Предполагается, что конфигурация межнейронных связей развивалась таким образом, чтобы обеспечить оптимальность процессов обработки информации при поддержании уровня требуемых затрат и устойчивости к повреждениям локальных участков. Традиционно для оценки взаимных влияний разных областей головного мозга используется показатель когерентности ЭЭГ. Он, однако, ограничен измерением только процессов, в основе которых лежит линейная динамика. Альтернативой этому показателю может служить оценка вероятности синхронизации сигналов ЭЭГ (synchronization likelihood, SL), которая позволяет анализировать нели-

нейные влияния. В последнее время для анализа активности мозга и взаимосвязи между локальными областями используется теория графов. Вычисленный на основе SL коэффициент кластеризации (КК) представляет собой соотношение взаимосвязанных локальных узлов и принимает значение от 0 до 1. В отношении мозговой динамики каждый узел понимается как активность в локальной области, измеренная с помощью ЭЭГ. Другой показатель для анализа – средняя длина пути (ДП). Это среднее количество шагов от одного узла сети до остальных. Коэффициент кластеризации и среднюю длину пути связывают с глобальными процессами обработки информации (Michelyoyannis et al., 2006).

В исследовании связей мозга у 760 нидерландских близнецов и их сиблингов было показано, что вклад генетических факторов составляет 37–62% для коэффициента кластеризации и 46–89% для длины пути (Smit, 2008). Полученные результаты были воспроизведены на австралийской выборке 16-летних близнецов (879) и их сиблингов (Schutte et al., 2013).

Исследование, проведенное на четырех (16, 18, 25 и 50 лет) возрастных группах близнецов и их сиблингов ( $N = 1\,438$ ), продемонстрировало значимые аддитивные генетические влияния в индивидуальных особенностях функциональных связей мозга.

Наследуемость показателей КК и ДП колебалась от умеренных до высоких значений (SL: 40–82%; L: 29–63%), причем генетические факторы, лежащие в основе этих фенотипов, были общими. Показатель КК также испытывал влияние генетических факторов (25–49%), но общих генетических факторов с показателями SL и L не наблюдалось (Smit, 2010).

*ЭЭГ во время сна.* В целом ряде генетически информативных исследований ЭЭГ во время сна было выявлено влияние генетических факторов на характеристики сна (Gould et al., 1978; Webb and Campbell, 1983). Как известно, когда человек засыпает, одна за другой чередуются несколько различных стадий сна, которые характеризуются определенными ЭЭГ-паттернами. Регистрация ЭЭГ во сне у 11 МЗ и 15 ДЗ пар близнецов выявила существенное влияние генотипа во 2-й ( $h^2 = 0,82$ ) и 4-й ( $h^2 = 0,62$ ) стадиях сна (Linkovsky et al., 1991). Дальнейшие исследования с помощью методов спектрального анализа на 35 МЗ и 14 ДЗ близнецах обнаружили значимое генетическое влияние на длительность третьей фазы сна, а также REM-сна. Кроме того, была выявлена существенная генетическая вариативность в спектральной мощности в  $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$  и  $\sigma$  частотных диапазонах (Ambrosius et al., 2008).

Молекулярно-генетические исследования ЭЭГ выявили, что несколько генов (*ADA*, *PER3*, *COMT*, *5-HT3R*, *GRM8*) связаны с характеристиками ЭЭГ во время сна (Watson, 2011).



**Психогенетические исследования потенциалов мозга,  
связанных с событиями**

До сих пор мы рассматривали работы, связанные с анализом спонтанной ЭЭГ. Однако в психофизиологии существуют и более тонкие методы анализа электрической активности мозга. Потенциалы мозга, связанные с событиями (событийно-связанные потенциалы – ССП), или вызванные потенциалы (ВП), представляют собой изменения электрической активности мозга в ответ на действие внешних или внутренних стимулов. В потенциалах мозга, связанных с событиями, выделяют два типа ответов: ответы на внешние (сенсорные ВП) и на внутренние стимулы (например, потенциалы мозга, связанные с движением, или условная негативная волна). Сенсорные вызванные потенциалы подразделяют в соответствии с модальностью стимула на зрительные ВП, соматосенсорные ВП, слуховые ВП. Каждый из типов ВП обладает определенной и специфичной для данного ВП формой. Для описания компонентов ВП используют следующие характеристики: время появления (латентный период), полярность и выраженность (амплитуда) соответствующего колебания. Описывая ССП, указывают последовательно входящие в него компоненты. Для удобства описания ССП используют буквы, обозначающие полярность компонента (Р – позитивное колебание, N – негативное, отрицательное колебание), и числа, равные латентному периоду, т.е. времени от начала до пика колебания (иногда это просто порядковый номер компонента). Например, компонент, обозначенный как P300, – это положительное колебание с латентным периодом 300 мс.

*Компонент P300.* Компонент P3(00) событийно-связанных потенциалов широко используется в исследованиях когнитивных функций человека в норме и разных клинических группах (Smit et al., 2007). Впервые этот компонент был выделен в исследованиях, использующих редкий релевантный стимул в последовательности часто встречающихся нерелевантных стимулов (Sutton et al., 1965; Desmedt et al., 1965), – так называемая «*oddball* парадигма». Это ситуация редко возникающего события, случайным образом распределенного среди частых нерелевантных, на которое испытуемый должен реагировать (считать или нажимать кнопку). Целевой стимул вызывает значительную амплитуду P300 компонента у здоровых людей и связан с ресурсами внимания при выполнении задач на рабочую память или когнитивной переработкой, необходимой для кодирования нового стимула или возобновления репрезентаций в рабочей памяти. Классический компонент P3 (или P3b) наблюдается через 300–600 мс после появления релевантного стимула и связывается с когнитив-

ными процессами обновления (корректировки) контекста, замыкания контекста и категоризации события (Dien et al., 2004; Donchin, Coles, 1988; Kok, 2001; Verleger, 1988). Предполагается, что амплитуда P300 отражает процессы рабочей памяти, связанные с отслеживанием изменений во внешней среде, а латентность P300 связывается с временем оценки стимула – более короткие показатели латентности соответствуют лучшему когнитивному функционированию (Hall et al., 2006). Психологические нарушения, такие как аутизм, шизофрения, алкоголизм, имеющие существенный когнитивный компонент, связаны с девиантной амплитудой P300 (Courchesne, 1987; Friedman et al., 1986; Polich et al., 1994 и др.).

В генетических исследованиях выявлены умеренные оценки наследуемости амплитуды P3 (от 39 до 79%) (Surwillo, 1980; Polich and Burns, 1987; Rogers and Deary, 1991; Almasy et al., 1999; Katsanis et al., 1997; O'Connor et al., 1994; van Beijsterveldt et al., 1998). Есть некоторые данные о влиянии генетических факторов и на латентность P3, однако степень этого влияния остается неясной (Almasy et al., 1999; Eischen and Polich, 1994; Katsanis et al., 1997; Surwillo, 1980; Polich and Burns, 1987; Rogers and Deary, 1991).

В исследовании В. Сурвилло (Surwillo, 1980) было отмечено большее сходство M3 близнецов в сравнении с D3 по латентности P300 слухового ССП. Впрочем, выборка была очень небольшой: шесть M3 и шесть D3 пар. Дж. Полич и Т. Бернс (Polich and Burns, 1987) также обнаружили большее сходство в амплитуде и латентности P300 слухового ССП у 10 M3 в сравнении с неродственными испытуемыми. Для того чтобы выяснить, насколько это сходство связано с генетическими или общими средовыми факторами, исследование Полича и Бернса было дополнено исследованием D3 близнецов (Rogers and Deary, 1991). M3 близнецы показали большее сходство латентности (но не амплитуды) по сравнению с D3. Сходство амплитуды P300 было обнаружено в семейных исследованиях (Eischen and Polich, 1994). В исследовании на десяти семьях (в каждую из которых входили биологические отец и мать, а также двое детей) изучали амплитуду и латентность P300 с использованием зрительной и слуховой oddball парадигмы. Амплитуда и латентность P3 у биологически родственных членов семьи были более сходны, чем у контрольной группы, не связанной родственными узами. На основании этих результатов авторы делают вывод о том, что по крайней мере часть дисперсии показателей P3 определяется генетическими факторами (Eischen and Polich, 1994). Однако семейные исследования не дают возможности оценить, чем обусловлено сходство – общей средой или генетическими влияниями.

В последующих исследованиях использовались более солидные выборки. Так, С. О'Коннор и соавт. (1994) отмечают небольшое генетиче-

ское влияние на латентность слуховых P300 и сильное генетическое влияние на амплитуду в каудальных отведениях (наследуемость 60%). Дж. Катсанис и соавт. (Katsanis et al., 1997) получили еще более высокие показатели наследуемости (80%) амплитуды зрительных P300 на выборке 30 МЗ и 34 ДЗ пар близнецов 17–18 лет. В Нидерландском близнецовом исследовании зрительных P300 (oddball парадигма) двух возрастных когорт (209 пар 5 лет и 213 пар 16 лет) было проведено повторное изучение тех же детей через два года (в 7 и 18 лет). Результаты этого исследования продемонстрировали, что латентные периоды P300 испытывали влияние генетических факторов в 5 лет ( $h^2 = 34\%$ ) и 7 лет ( $h^2 = 70\%$ ), тогда как у подростков эти влияния не обнаруживаются. Это может быть связано с тем, что одни и те же задачи использовались как для детей, так и для подростков. Указанные задачи были сложными для маленьких детей, но слишком простыми для подростков. Результаты исследования P300 на 18-летних близнецах в простых и сложных условиях свидетельствуют в пользу подобного объяснения, поскольку значимо большее влияние генетических факторов наблюдается в более сложных условиях (Katsanis et al., 1997). В то же время наследуемость амплитуды и латентности P300 не претерпела значительных изменений в повторном исследовании (van Baal et al., 2001a), однако были выявлены новые генетические факторы для P300 в некоторых отведениях. У подростков были обнаружены половые различия во вкладе генетических и средовых факторов в амплитуду P300. Если для юношей корреляции МЗ и ДЗ говорили о генетическом влиянии, то у девушек – о влиянии общей среды. У юношей наследуемость амплитуды P300 была достаточно существенной (62%) и не различалась между 16 и 17,5 годами. Влияния общей среды для девушек было также существенным для каждого отведения (в среднем около 60%), и эти эффекты общей среды также не менялись с возрастом (van Beijsterveldt et al., 2001).

В исследовании М. Райта и соавт. (Wright et al., 2001) изучались влияния генетических и средовых факторов на индивидуальные различия амплитуды и латентности зрительного P300 в задаче на рабочую память (ситуация отсроченного ответа). Экспериментальная ситуация требовала запоминания на короткое время местоположения целевого стимула, а затем – двигательной реакции указывания на расположение стимула. Авторами предполагается, что когнитивная сложность такой задачи выше, чем при использовании парадигмы необычного стимула (oddball task), где от испытуемого требуется лишь минимальное усилие для достижения 100%-ного результата. А большая сложность когнитивных операций может быть связана с большим генетическим влиянием и семейным сходством P3. В исследовании приняли участие 306 пар близнецов (140 МЗ (81 женщин,

59 мужчин) и 166 ДЗ (46 женского, 42 мужского, 78 – обоих полов) в возрасте 15,6–17,4 года), а также их сиблинги из 354 семей. Результаты данного исследования констатировали, что значительная доля вариативности показателей амплитуды P300 была связана с генетическими факторами; также было выявлено существенное семейное сходство латентности P300. Многомерные генетические модели продемонстрировали, что общие генетические факторы вносят вклад в индивидуальные различия в разных областях мозга. Степень генетического влияния на амплитуду P300 колебалась от 48 до 61% (что сходно с данными van Beijsterveldt et al., 1998, средние показатели наследуемости у которой составляли 42% для релевантных и 62% для нерелевантных стимулов). Более высокие показатели наследуемости (79%), полученные в исследовании Дж. Катсанис и соавт., могут объясняться различиями в стимульном материале, возрасте испытуемых и малой выборкой (Katsanis et al., 1997). Необходимо отметить, что, несмотря на значительное семейное сходство амплитуды P300, отмеченное в исследовании С.Е. van Beijsterveldt с соавт. (1998, 2001), в этом исследовании не удалось (в силу ограниченной статистической мощности) показать разграничение между моделями АЕ (простая генетическая модель, учитывающая генетические факторы и индивидуальную среду) и СЕ (средовая модель, включающая в себя общую и индивидуальную среду).

Анализ временных характеристик P300 выявил существенное семейное сходство в лобной, центральной и теменной областях. От 44 до 50% дисперсии латентности P300 объясняется генетическим влиянием (Wright et al., 2001). Эти результаты согласуются с данными нескольких предыдущих близнецовых исследований временных характеристик P300 (Almasy et al., 1999; Eischen and Polich, 1994; Katsanis et al., 1997; Polich and Burns, 1987; Rogers and Deary, 1991; Surwillo, 1980). В то же время в двух других близнецовых исследованиях влияние генетических факторов на временные характеристики P300 не были выявлены (O'Connor et al., 1994; van Beijsterveldt et al., 1998). Ван Бейстервельд с соавт. связывают эти результаты с типом экспериментальной задачи (простая oddball task).

В ряде работ было найдено снижение оценок наследуемости амплитуды зрительных P300 с возрастом (напр.: Courchesne, 1978; Johnson, 1989; Mullis et al., 1985; Taylor, 1993; Katsanis et al., 1996). Так, в лонгитюдном исследовании зрительных P300 близнецы (161 МЗ, 80 ДЗ мужчин) обследовались трижды: в 17, 20 и в 24 года (Carlson, Iacono, 2006). Испытуемые выполняли задачу «повернутой головы» (Begleiter et al., 1984), где релевантные стимулы представляли собой картинки головы, имеющей одно ухо и нос, нарисованные на овале. Близнецы должны были нажать правую или левую кнопку на ручках кресла в соответствии со стороной, на

которой располагалось ухо на предъявляемой картинке. Показатели наследуемости амплитуды P300, полученные в исследовании, были сходны с результатами метаанализа (van Beijsterveldt, van Baal, 2002) и колебались между 53 и 68%. Результаты подбора моделей показали, что наследуемость амплитуды зрительных P300 была 64% в 17 лет, 68% – в 20 лет и 53% – в 24 года (Carlson, Iacono, 2006).

Исследование двух групп взрослых близнецов и их сиблингов (760 членов семьи из 390 семей с близнецами) – младшая (средний возраст 26,5 года) и старшая группа (средний возраст 48,8 года) – показало влияние генетических факторов во временных характеристиках и амплитуды зрительных P300 (Smit et al., 2007). Оценки наследуемости составляли около 50% для амплитуд и 45% для латентных периодов P300 (для трех отведений – Pz, Cz и Fz). В исследовании было показано, что существует один генетический фактор, влияющий на латентные периоды P300 для всех отведений, свидетельствуя в пользу гипотезы о наличии единого временного механизма, тогда как для амплитуды были выявлены специфические генетические факторы для каждого отведения, что может свидетельствовать о локальной модуляции P300. Несмотря на различия средних и дисперсий между этими двумя возрастными группами, доля генетической дисперсии в структуре фенотипической дисперсии амплитуды и латентности P300 не менялась.

Немногочисленные молекулярно-генетические исследования выявили связь полиморфизма *Taq I* гена рецептора D2 дофамина (*DRD2*, позже локализован в области гена *ANKK1*) с амплитудой P3 у детей алкоголиков (Hill et al., 1998). Со снижением амплитуды коррелирует аллель A1. Гены, потенциально участвующие в регуляции мозговой активности, связанной с генерацией P3, находятся на 2-й и 6-й хромосоме (Begleiter et al., 1998). В качестве кандидатов предлагается ген ионотропного рецептора глутамата (*GRIK2*) (локализуется в локусе 6q21-23.2), что согласуется с данными, полученными в другой работе (Porjesz et al., 2002). Ассоциация с *GRIK2* обнаружена для амплитуды P3 в лобно-теменных отведениях правого полушария (P4, C4). В качестве других генетических маркеров амплитуды P300 могут быть цепочки (chains) D и G рецепторов к ацетилхолину (*CHRNA4*; *CHRNA2*). Различия показателей наследуемости, а также потенциальных генетических маркеров могут быть связаны с функциональной неоднородностью компонента P300. Предполагается, что в основе генерации P300 лежит активность распределенных сетей в мозге, среди которых выделяются височно-теменная область, медиальная височная, медиальная лобная и латеральная префронтальная кора, нижняя теменная доля, таламус, так же как и лобно-височное взаимодействие и кортико-

лимбическое взаимодействие. Функционирование каждой из этих сетей может иметь под собой неодинаковый генетический базис, что необходимо учитывать при анализе вклада генетических факторов в вариабельность P300.

*Компонент P50.* В последние годы особый интерес привлекает компонент P50 вызванного потенциала. Он неоднократно описывался как биологический маркер шизофрении (Freedman et al., 2000). Близнецовые исследования демонстрируют значимое влияние генетических факторов для этого компонента (Myles-Worsley et al., 1996; Young et al., 1996). Д. Янг и соавт. показали, что 44% изменчивости P50 селективности (gating) вызвано генетическими факторами. Достаточно часто применяется сразу несколько показателей измерения. Так, А. Анохин и соавт. (Anokhin et al., 2007), изучая нарушения способности фильтровать сенсорную информацию, считающиеся ключевой дисфункцией при шизофрении и связанным с ней спектре расстройств, проводят анализ сенсорной фильтрации, используя целый ряд показателей: P50 (на выборке женщин 18–29 лет – 48 МЗ и 40 ДЗ пар), N1 – негативная волна с латентным периодом порядка 70–90 мс и P2 – позитивное отклонение с латентным периодом 150–200 мс (54 МЗ и 55 ДЗ пар). Исследование показало наследуемость параметров, связанных с фильтрацией (gating). Понятие *sensory gating* (от англ. «gate», ворота) использует сравнение фильтра информации с воротами, которые могут пропускать или блокировать сенсорные сигналы на ранних стадиях внимания слуховой переработки (волны N1 и P2), что свидетельствует о возможности использовать эти показатели как эндофенотипы.

Другое исследование, в котором рассматривается сразу несколько ССП, также посвящено шизофрении (Hall et al., 2007). В этой работе анализировались P300 (сниженная амплитуда и повышенная латентность), P50 (снижение реакции торможения) и негативность рассогласования (mismatch negativity) – снижение амплитуды. Амплитуда P300 снижена как у больных шизофренией, так и у их близнецов, не имеющих данного диагноза. Исследование М. Халла и соавт. было проведено на 16 МЗ парах близнецов, страдающих шизофренией (средний возраст 41 год) и 9 парах монозиготных, дискордантных по шизофрении близнецов (средний возраст 31 год), а также 77 парах нормальных близнецов (45 пар МЗ и 32 пары ДЗ). Были выявлены значимые фенотипические корреляции между шизофренией и ССП-показателями. Генетический фактор был основным источником фенотипической корреляции. Наиболее высокий показатель генетической корреляции был получен для P50, затем P300 и последний по степени выраженности – для негативности рассогласования. Средовые

корреляции для всех этих показателей были незначимыми. Некоторые специалисты полагают, что типичные и атипичные антипсихотические препараты влияют на P300, но не на негативность рассогласования у пациентов с диагнозом шизофрении. Также предполагается, что клозапин способствует нормализации дефицитарности торможения P50 у пациентов. Однако в работе М. Халла приняло участие 10 пациентов, принимающих этот препарат, и их средний уровень подавления не отличался значимо от уровня других больных. Кроме того, не было выявлено различий в ССП между пробами и их здоровыми близнецами, не принимавшими клозапин.

В разных работах от 36 до 68% вариативности характеристик компонента P50 связывается с вкладом генетического компонента (Anokhin, 2014). Такой разброс может быть связан с тем, что на показатели наследуемости компонента P50 может также оказывать влияние существенная внутрииндивидуальная вариативность. В ряде работ с повторными измерениями P50 была выявлена низкая тест-ретест согласованность. Характеристики этого компонента существенно варьируют даже внутри одного ССП-исследования (Boutros et al., 1991; Cardenas et al., 1993; Smith et al., 1994; Clementz et al., 1997). Таким образом, невозможно исключить, что хотя бы отчасти различия между коэффициентами наследуемости P50, полученные в разных исследованиях, могут быть связаны с нестабильностью самого измеряемого показателя.

На сегодняшний день существует ограниченное количество данных о генетических маркерах вариабельности P50. В работе Р. Фрийдмана с соавт. (Freedman et al., 1997) была установлена ассоциация между торможением P50 и геном *CHRNA7* (alpha7 neuronal nicotinic receptor subunit gene). Эти данные были воспроизведены в другом исследовании, которое показало связь SNP в исследуемой области с фенотипической вариативностью P50 (Leonard et al., 2002).

*Компонент N1.* N1 представляет собой эндогенный компонент ССП, регистрируемый в интервале 75–250 мс после предъявления стимула (Smit et al., 2007). В когнитивной психофизиологии он связывается с распределением процессов сенсорной переработки (ориентировочная реакция), а также с процессом активной фильтрации информации. Еще в 1964 г. Р. Изон и соавт. (Eason et al., 1964) обнаружили, что рабочий (attended) стимул вызывает более выраженный N1. Эти результаты наблюдаются во многих работах в ситуации внимания. Однако в отличие от P3 более ранний компонент N1 гораздо реже изучался в близнецовых исследованиях. Существующие исследования дают противоречивые результаты. Например, в ряде работ (но не во всех) отмечена значительная наследуемость амплитуды N1 на слуховой стимул (Polich and Burns, 1987; O'Connor et al.,

1994; Surwillo, 1980). Аналогичная ситуация наблюдается и в зрительной модальности; результаты исследований также противоречивы. В одном исследовании были обнаружены значительные генетические влияния на вариативность амплитуды N1 в лобных (19–31%) и теменно-затылочных отведениях (45–54%) и менее выраженные генетические влияния на вариативность латентного периода N1 в этих областях (10–16 и 3–12% соответственно) на иррелевантные стимулы (Almasy et al., 1999). В другом исследовании были обнаружены лишь небольшие генетические эффекты в вариативности N1 на релевантный стимул в трех теменных отведениях (Katsanis et al., 1997).

Недавнее исследование компонента N1 на необычный зрительный стимул (oddball task) у 651 взрослого близнеца и сиблинга из 292 семей также было направлено на оценку вклада генетических и средовых факторов в вариативность амплитуды и латентного периода данного компонента (Smit et al., 2007). В этом исследовании было идентифицировано два компонента N1: передний компонент N1 с пиком в промежутке от 88 до 168 мс после предъявления стимула и задний компонент N1 с пиком в промежутке от 130 до 220 мс после предъявления стимула. Наследуемость для амплитуды переднего компонента N1 была 22%, тогда как для заднего компонента N1 – 50%. Наследуемость латентного периода переднего компонента N1 – 45%, заднего – 43%. Возможным объяснением различий, полученных в этих трех исследованиях, может быть разница в исследуемой популяции. Выборку Л. Алмази и соавт. составляли семьи с историей алкоголизма, тогда как в выборку Д. Смита входили здоровые испытуемые.

Топография N1 обнаруживает чувствительность к модальности стимулов (Altenmüller and Gerloff, 1999). В слуховой области не выделяются передний и задний N1, однако компонент со сходным временем возникновения и морфологией выделен в центральных отведениях. Для этого слухового компонента N1 в центральном отведении было показано, что оценка наследуемости амплитуды составляет 60%, а наследуемость латентного периода – 56%.

Данные о наследуемости компонента N1 делают этот компонент кандидатом в эндофенотипы определенных форм психопатологии. Так, отмечается, что индивидуальные различия в амплитуде N1 связаны с синдромом нарушения внимания и гиперактивности (Satterfeld et al., 1984; Johnstone et al., 2001) и алкоголизмом (Cohen et al., 1996; Patterson et al., 1987).

*Компонент N2.* Электрофизиологические исследования, использующие парадигму Go/No-Go, обнаружили негативный потенциал с латентностью от 200 до 350 мс и максимальной амплитудой в среднелобной (midfrontal) области (Anokhin et al., 2004). Go/No-Go – экспериментальная



парадигма, при которой человек должен либо выполнять, либо тормозить движение, используемое при тестировании на скорость двигательной реакции в условиях сложной задачи. При регистрации ВП в этих тестах обнаружены отдельные компоненты, связанные соответственно с вовлечением в действие (Go) и подавлением действия (No-Go) у человека. Лобный компонент ССП (N2) резко повышается при пробах No-Go и снижается или отсутствует при пробах Go. Схожий эффект роста N2 наблюдался в заданиях без явной моторной реакции, когда испытуемых просили считать или не считать определенные типы стимулов, а также в заданиях, предполагающих разные ответы на разные стимулы в условиях ситуации высокого конфликта (например, когда доминантный, но ошибочный ответ должен быть преодолен правильным). Предполагается, что N2 отражает общий процесс мониторинга конфликта, а не просто подавление моторной реакции. АСС (передняя поясная кора) считается наиболее вероятным генератором потенциала N2 (об их связи свидетельствует корреляция показателей фМРТ и ССП на одну и ту же задачу Go/No-Go). Кроме того, также обнаружена корреляция компонента N2 с активацией областей латеральной префронтальной коры. Комбинированные МРТ и ССП-анализ показывают, что роль АСС и дорсолатеральной префронтальной сети зависит от сложности торможения, т.е. степени доминантности, силы реакции (чем выше конфликт, тем больше роль АСС). Кроме того, есть данные, свидетельствующие о том, что передний компонент No-Go P3 подавления действия также в значительной степени определяется АСС. Дефицит контроля торможения поведения является центральной дисфункцией в целом ряде нейropsychических расстройств, таких как СДВГ, расстройства поведения, злоупотребление ПАВ. Исследователи сходятся во мнении, что нарушения торможения отличаются высокой степенью наследуемости, однако мало что известно о нейрокогнитивных механизмах, опосредующих генетические влияния.

В близнецовом исследовании с использованием парадигмы Go/No-Go (тест на продолжительное непрерывное выполнение заданий – Continuous Performance Test, СРТ) приняли участие 194 близнеца женского пола (52 пары МЗ и 45 пар ДЗ) в возрасте от 18 до 28 лет (Anokhin et al., 2004). Стимульный материал включал в себя ряд букв, предъявляемых последовательно на 0,2 с с интервалом в 2 с. Испытуемых просили как можно быстрее реагировать нажатием клавиши на букву X, которой предшествовала буква O, и не реагировать на другие сочетания X. В инструкции подчеркивалась важность как скорости, так и точности. Всего предъявлялось 400 букв, среди которых было 40 O-X (Go) и 40 O-not-X (No-Go) сочетаний. ЭЭГ регистрировалось в 19 отведениях. Регистрировались три пока-

зателя амплитуды N2: амплитуда пика по отношению к достимульному уровню, разница между пиком N2 и амплитудой непосредственно следующего за ним позитивного пика, а также разница между пиками для амплитуды позитивного пика с использованием парциального регрессионного анализа (эта процедура исключает часть вариативности в межпиковой амплитуде N2, вызванной вариативностью предшествующего позитивного пика). Кроме того, рассчитывалась разница между амплитудой «No-Go» и максимальной амплитудой N2 для условия «Go».

Генетический анализ выявил значительную наследуемость No-Go компонентов ССП. Примерно 60% фенотипической дисперсии, связанной с событием активности лобных отделов головного мозга, определяется генетическими факторами. Go P3 компонент показал умеренную, но значимую наследуемость (41%). Это исследование А. Анохина и соавт. (Anokhin et al., 2004) стало первым в описании генетических влияний на электрическую активность лобных отделов мозга, связанную с торможением ответной реакции, одним из ключевых аспектов когнитивного контроля. Оба компонента (N2 и P3) обнаружили значительную наследуемость. Причем показатели всех трех типов измерений N2 дали сходные результаты. No-Go компоненты ССП могут указывать на генетически обусловленные индивидуальные различия в мозговых процессах, связанных с когнитивным контролем. Авторы предполагают роль функциональных генетических полиморфизмов, связанных с дофаминергической нейротрансмиссией, в генетических эффектах на фронтальные N2 и P3 потенциалы, учитывая роль дофамина в механизмах когнитивного контроля. Стабильность наследуемости No-Go компонентов ССП предполагает, что они могут потенциально служить эндофенотипами в генетических исследованиях психопатологии, связанной с нарушением процессов торможения (Anokhin et al., 2004).

*Негативность, связанная с ошибкой (error-related negativity).* Организация адаптивного целенаправленного поведения требует отслеживания соответствия между запланированным и осуществляемым действиями, а также внесения корректив в случае их несовпадения. Многочисленные нейropsихологические исследования констатируют связь механизмов саморегуляции с префронтальной корой, а современные исследования с применением методов регистрации ССП и нейровизуализации прослеживают роль областей передней поясной и латеральной префронтальной коры в переработке ошибок и внесении изменений в свои действия. При совершении ошибки в сложных когнитивных задачах, например в заданиях на время реакции выбора, наблюдается резкое отклонение ЭЭГ в лобно-центральной области примерно через 50–150 мс после ошибочного ответа.

Этот компонент ССП был впервые описан в 1991 г. как негативность ошибки (error negativity – Ne) (Falkenstein et al., 1991). В дальнейшем в различных экспериментальных парадигмах был выявлен класс сходных феноменов, которые часто называют негативностью, связанной с ошибкой (error-related negativity, ERN). Негативность, связанная с правильным ответом, называется CRN (correct-related negativity). Ne/ERN является важным инструментом в экспериментальных исследованиях нейрофизиологических механизмов регуляции поведения у человека.

ERN рассматривается как отражение несоответствия между нейронными репрезентациями текущего (неправильного) ответа и желаемого (правильного) (Falkenstein et al., 1991). В ряде работ была предложена гипотеза, согласно которой ERN не является специфичным для ситуации ошибки и отражает конфликт между репрезентациями ответных реакций или несовместимых потоков информации (Botvinick et al., 1999; Botvinick et al., 2001; Carter et al., 1998; Gehring, Fencsik, 2001; van Veen, Carter, 2002). Это предположение подтверждается наличием похожей волны меньшей амплитуды, так называемой «правильной негативностью», на пробы с правильными ответами. За ERN следует более медленная позитивная волна – позитивность, связанная с ошибкой (error positivity – Pe), достигающая пика примерно через 400 мс после неправильного ответа. Считается, что она может отражать процессы осознания, узнавания ошибки (Falkenstein et al., 2000) и, вероятно, процессы, связанные с корректировкой ответа и адаптацией стратегии ответной реакции, а также процессы эмоциональной переработки, связанные с ошибкой.

Целый ряд исследований выявил связь ERN с индивидуальными особенностями поведения, личности, разных форм психопатологии, что может свидетельствовать о его возможной роли как индикатора функционально значимых различий в нейрофизиологических механизмах регуляции действия (Ruchow et al., 2005; Potts et al., 2006; Dikman, Allen, 2000; Santesso et al., 2005 и др.).

Генетически информативное исследование ERN, CRN и Pe на подростковой выборке 99 МЗ и 175 ДЗ близнецов показало роль генетических и средовых факторов в индивидуальных различиях этих компонентов ССП. Генетический анализ выявил существенное влияние наследуемости (40–60%) на все три компонента ССП. У мужчин и женщин 47% фенотипической дисперсии амплитуды ERN объясняется генетическими факторами. Показатели наследуемости амплитуды CRN составляют 61% для мужчин и 60% для женщин, тогда как показатели наследуемости амплитуды Pe несколько ниже (52% для мужчин и 39% для женщин). Результаты много-

мерного генетического анализа свидетельствуют об общих генетических факторах в различных компонентах ССП (Anokhin et al., 2005).

Были предприняты также попытки исследовать молекулярно-генетические механизмы, лежащие в основе вариабельности ERN. Было показано, что носители короткого аллеля гена переносчика серотонина (*5-HTTLPR*) имеют в среднем более высокую амплитуду ERN (Fallgatter et al., 2004). Сходные данные были получены на выборке 10–12-летних детей. Однако в обоих исследованиях выборка была небольшой. В последующем исследовании с большей выборкой испытуемых (89 человек) эти данные не удалось воспроизвести (Olvet et al., 2010). Значимая связь амплитуды ERN была обнаружена в другом исследовании (Beste et al., 2010). Авторы наблюдали, что *Val/Val* полиморфизм в гене *BDNF*, связанном с нейротрофическими функциями, чаще ассоциируется с более высокой амплитудой ERN.

*Медленная волна (МВ)*. Волна длительностью больше, чем альфа-волна, т.е. более 1/8 с, может быть получена в задачах с отсроченным ответом через 1,4 с после исчезновения стимула, которые следует удержать в памяти. Это – длительный компонент ССП, отражающий процессы, связанные с рабочей памятью (Ruchkin et al., 1995).

В близнецовом исследовании медленной волны (выборка состояла из 185 пар МЗ, 100 пар ДЗ и 106 пар разнополых 16-летних близнецов) использовалась пространственная визуальная задача (Hansell et al., 2001). Н. Хэнселл и соавт. пытались выявить генетические влияния, специфические для МВ, регистрируемых во время проб на память, специфических для префронтальной области и / или общих для МВ в целом. Было выявлено существенное семейное сходство, предположительно связанное с генетическими факторами. Не было обнаружено генетических влияний, специфических для МВ, регистрируемой при выполнении заданий на память. Общий генетический фактор оказывает влияние на МВ как при заданиях на память, так и в сенсорных пробах. 35–37% изменчивости медленной волны в префронтальной области и 51–52% в теменной области определяется генетическими факторами. Предполагается, что оба типа заданий по своей природе являются когнитивными. Не было найдено значимых общих генетических влияний на МВ для префронтальных и теменных отделов, а также общего генетического фактора, влияющего на все МВ, вне зависимости от типа заданий и области регистрации. Выявленный паттерн генетических факторов наводит на мысль о влиянии разных генетических факторов на функционирование мозга, лежащее в основе различных аспектов рабочей памяти (т.е. префронтальная исполнительная / управленческая переработка и теменная пространственная переработка).

Хотя МВ памяти отличается существенно большей негативностью, чем сенсорная МВ в префронтальной области, не было обнаружено специфического генетического влияния для МВ памяти. Возможно, это связано с техническими ограничениями, не позволяющими выявлять малые эффекты. МВ в теменной области менее негативна для памяти, чем для сенсорных проб. Данные, согласно которым МВ памяти и сенсорная МВ находятся под влиянием общих генетических факторов как в префронтальной, так и в теменной области, отражает их высокую фенотипическую корреляцию и предполагает сходство процессов переработки. И пробы на память, и сенсорные пробы вовлекают исполнительные / управленческие процессы, или префронтальную активность, предполагая целенаправленное поведение (поддержание взгляда на точке фиксации и воздержание от реакции); обе включают в себя переработку пространственной информации, или активность теменных областей. Как сенсорные, так и пробы на память могут включать в себя сходные когнитивные компоненты.

Генетические различия МВ в префронтальной и теменной областях отражают их низкую фенотипическую корреляцию. МВ, зарегистрированные в теменной области, могут иметь более высокие показатели наследуемости, чем МВ в префронтальной области, хотя существует пересечение их доверительных интервалов. В литературе отмечаются различные функциональные роли этих областей мозга. Префронтальная кора связана с общим когнитивным контролем, тогда как теменная кора – с переработкой пространственной информации. Полученные в работе Н. Хэнселла и соавт. результаты предполагают наличие различных генетических влияний, исходя из типа когнитивной функции, которая, в свою очередь, зависит от области коры. Оценка генетического влияния на среднюю амплитуду МВ в теменной области сопоставима с показателями наследуемости (от 0,39 до 0,79) амплитуды P300 в исследованиях испытуемых той же возрастной категории и сходным дизайном (ситуации редкого стимула).

Считается, что сложность задачи может влиять на величину оценки генетического влияния (Boomsma, Somsen, 1991; Vernon, Mori, 1989). Так, ССП, зарегистрированные во время выполнения задачи на рабочую память, могут иметь более высокие показатели генетического влияния, чем ССП во время выполнения менее сложных заданий. Основываясь на показателях наследуемости МВ в теменной области (0,39), эта гипотеза не подтверждается в данном исследовании. Впрочем, МВ и P300 могут иметь различную архитектуру, а гипотеза требует дальнейшей проверки.

В исследовании Н. Хэнселла и соавт. многомерные модели, содержащие только общие и уникальные средовые факторы (т.е. СЕ модель), не могут быть полностью отвергнуты из-за недостаточной статистической

мощности. Ван Бейстервелд с соавт. (van Beijsterveldt et al., 1998) рассчитали количество близнецов в исследовании, необходимое для отклонения ложной СЕ модели с уровнем значимости 0,05. При показателе наследуемости 0,40, по их подсчетам, необходимо 597 пар близнецов. Однако в работе Н. Хэнселла и соавт. выборка составила всего 391 пару, что недостаточно для отклонения ложной СЕ модели. Ван Бейстервелд и соавт. с выборкой 213 пар близнецов (van Beijsterveldt et al., 1998) также не смогли четко развести АЕ (простая генетическая модель, учитывающая генетические факторы и индивидуальную среду) и СЕ модели при изучении параметров P300. Они представили результаты для обеих моделей ( $h^2$ : 0,47–0,61 в P4).

Фактор уникальной среды показал влияние на все переменные (наибольшее для МВ в теменной области – 37–49% дисперсии). МВ в префронтальной области также испытывает влияние фактора уникальной среды – 28% дисперсии (reliable variance). Фактор уникальной среды имел небольшое влияние и на МВ памяти в обеих областях мозга (7–10% дисперсии). Авторы предполагают наличие как специфических, так и общих эффектов факторов уникальной среды на мозговую активность. Например, использование разных мнестических стратегий близнецами в пробах на память может вносить вклад в уникальные средовые эффекты, к которым также относятся и более значимые факторы, такие как стресс, оказывающий влияние на развитие (Hansell et al., 2001).

Медленные корковые потенциалы представляют собой электрофизиологические волны низкой частоты с минимальным периодом 200–300 мс, возникающие в верхних слоях коры больших полушарий головного мозга. Их генерирует предупреждающий стимул, предшествующий дальнейшему императивному стимулу. Двумя наиболее известными примерами МКП являются потенциал готовности (Bereitschaftspotenzial (readiness potential)) и условная негативная волна (contingent negative variation) (Smit et al., 2009). МКП регистрируются в пространственных и непространственных заданиях с отсроченным ответом. В этих заданиях целевой стимул действует как предупреждающий, а второй стимул-событие контролирует время реакции, что приводит к образованию медленного негативного отклонения потенциала, максимум которого наблюдается в фронтально-центральной области. Загрузка (load) рабочей памяти в межстимульный интервал значительно повышает величину МКП. Таким эффектом обладают также мотивационные факторы, в том числе позитивные (уровень вознаграждения) и негативные (избегание). Задания с отсроченным ответом, вызывающие МКП, также производят небольшую, но значимую синхронизацию верхнего диапазона альфа-ритма (Bastiaansen et

al., 2002; Jensen et al., 2002; Klimesch et al., 1999; Sauseng et al., 2005). Авторы предполагают, что эти феномены могут иметь общие элементы мозгового субстрата. Таковыми могут оказаться таламокортикальные связи. Активность таламуса показала связи с МКП, а также является неотъемлемым элементом при генерации альфа-активности (Steriade, 2000). МКП и альфа-синхронизация могут оказаться даже разными сторонами одной медали.

Кроме МКП и альфа-синхронизации, задания с отсроченным ответом также генерируют тета-десинхронизацию в интервале между предупреждающим и императивным стимулами (Bastiaansen et al., 2002). Тета-синхронизация оказалась чувствительной к возрастанию загрузки рабочей памяти. Однако общий нейронный субстрат для МКП и тета-синхронизации не столь ясен, как для МКП и альфа-синхронизации. Изменения в тета-активности связаны с изменением активности кортико-гипоталамических петель (Bastiaansen, Nagoort, 2003), однако нет исследований, выявляющих такие петли для МКП. Различные исследования связывают индивидуальные различия в МКП, альфа-синхронизации и тета-синхронизации с различиями в когнитивных способностях (напр.: Basile et al., 2007; Doppelmayr et al., 2005; Doppelmayr et al., 2005; Hansell et al., 2005; Jausovec, Jausovec, 2004; Klimesch, 1999; Perez-Edgar et al., 2006). В случае наличия общих мозговых субстратов этих компонентов авторы предполагают наличие корреляции между ними. Более того, предполагается, что изменение этих параметров в результате повышения загрузки рабочей памяти или мотивационных изменений также покажет корреляции между МКП, альфа- и тета-синхронизацией. Так, при повышении амплитуды МКП в эксперименте на рабочую память также можно ожидать изменения альфа-синхронизации и тета-десинхронизации.

Эти гипотезы проверялись в исследовании Д. Смита и соавт. (Smit et al., 2009). Выборку составили 760 близнецов и их сиблингов из 309 семей двух возрастных групп: младшая группа (средний возраст 26,2 года) и старшая группа (49,4 года). Как и предполагалось, в соответствии с результатами предыдущих исследований в задаче на отсроченную реакцию на рабочую память были выявлены отчетливые МКП и альфа-синхронизация в интервал времени, связанный с ожиданием (SCP – напр.: Filipovic et al., 2001; Hansell et al., 2001; альфа-синхронизация – напр.: Bastiaansen et al., 2002; Filipovic et al., 2001; Klimesch et al., 1999; Klimesch et al., 2007; Krause et al., 1996). Также были воспроизведены данные в отношении тета-десинхронизации. Не только МПК, но и альфа-синхронизация, а также тета-десинхронизация во время отсрочки в заданиях на рабочую память также значительно повышались.

Существенные индивидуальные различия наблюдались во всех трех параметрах. Д. Смит и соавт. исследовали относительный вклад генетических влияний для этих показателей. Значимые оценки наследуемости были выявлены для МПК (25–43%), альфа-синхронизации (35–65%), а также тета-десинхронизации (31–50%). Генетический вклад в МПК касался в основном правой фронтальной, левой теменно-центральной и височной областей, тогда как для альфа-синхронизации и тета-десинхронизации не было выявлено отчетливых топографических паттернов наследуемости. В целом наследуемость была выше при большей загрузке памяти. Для тета-десинхронизации было получено некоторое повышение наследуемости в лобных областях, достигающее значимости в отведениях Fz и F1. Однако для остальных параметров изменение условий загрузки памяти не слишком снижало средовые факторы дисперсии. Кроме того, не было доказательств специфичности генетической вариативности для ситуации высокой загрузки памяти, что может свидетельствовать о том, что индивидуальные различия в обоих условиях определялись одним и тем же набором генов.

Что касается мозгового субстрата, то, помимо таламо-кортикальных петель, источником МПК и альфа-синхронизации может быть также ретикулярная формация, известная своей ролью в модуляции таламической активности (Birbaumer et al., 1990; Rockstroh et al., 1989). Возможно, что МПК в определенной степени непосредственно вызываются изменением альфа-синхронизации (Klimesch et al., 2007; Min et al., 2007; Nikulin et al., 2007; Sauseng et al., 2005), а индивидуальные различия в обоих параметрах могут коррелировать и находиться под влиянием общего набора генов. Эта гипотеза получила лишь частичное подтверждение в исследовании, поскольку МПК и альфа-синхронизация не коррелировали в большинстве отведений (исключения составили правая центральная и левая теменная области).

МПК и альфа-синхронизация сопровождалась значимой тета-десинхронизацией на протяжении интервала между предупредительным и императивным стимулами. Этот результат согласуется с предыдущими исследованиями, касающимися тета-синхронизации во время работы эпизодической памяти, заданий на пространственную память и др. Вслед за M. Bastiaansen et al. (2002) Д. Смит и соавт. рассматривают тета-десинхронизацию с точки зрения ее функциональной роли в увеличении отношения сигнала к шуму. Впрочем, ранее установленная топография не была подтверждена. Напротив, тета-десинхронизация была выявлена для всех отделов. При решении обоих типов задач на память индивидуальные различия в тета-десинхронизации показали существенное пересечение с различиями для альфа-синхронизации ( $r = 0,40-0,50$ ), и около 50% этой кор-



реляции было связано с общими генами. Генетическая корреляция между альфа-синхронизацией и тета-десинхронизацией является новым полученным в исследовании результатом (Smit et al., 2009).

*Связанные с событием спектральные пертурбации.* Метод регистрации вызванных потенциалов мозга до недавнего времени был одним из основных методов исследования нейрофизиологических механизмов психологических феноменов. Однако в целом ряде работ было показано, что некоторые особенности ВП могут быть следствием изменения динамики основных ЭЭГ ритмов / колебаний, которые могут отражать текущие сенсорные и / или когнитивные процессы (Basar, 1999). Иными словами, нейронная активность на стимулы может запускать специфические колебательные процессы, порождая, таким образом, «вызванную» (строго привязанную к стимулу) или «индуцированную» (не столь строго связанную со стимулом) ритмичность (Basar, 1980, 1999; Makeig et al., 2002). Для анализа этих процессов используется метод связанных с событием спектральных пертурбаций (event related spectral perturbations – ERSР). ERSР представляет собой усредненную характеристику частотных колебаний ЭЭГ (изменения амплитудного спектра ЭЭГ), связанную с конкретным событием.

Генетически информативное исследование связанных с событием спектральных мощностей ЭЭГ при выполнении зрительной «oddball» задачи было проведено на выборке 51 МЗ и 48 ДЗ пар близнецов. Для идентификации нейронной активности, максимально изменяющейся в ответ на предъявление стимула, использовался метод анализа главных компонент (principal component analysis, PCA). Компоненты, полученные с помощью PCA, затем были подвергнуты вэйвлет-преобразованию (разновидность спектрального анализа) для анализа частотных характеристик сигнала. Вейвлет-анализ используется для точного изучения внутреннего состава и структур неоднородных сигналов и функций. Результаты исследования установили, что наследуемость исследуемых показателей на целевой стимул варьировала от 21 до 68% в зависимости от частотного диапазона; сходные данные получены и для спектральных мощностей на стандартный стимул (25–68%) (Ethridge et al., 2013). При этом максимальные показатели наследуемости не всегда в точности совпадают с частотой пика мощности диапазона.

Анализ ССО позволяет выделять более частные характеристики нейронной активности, что делает их хорошей мишенью для молекулярно-генетических исследований. На сегодняшний день показана связь ССО в дельта- и тета-диапазонах при предъявлении стимула-мишени и генов мускаринового рецептора *CHRM2* (Jones et al., 2004), серотонинового рецеп-

тора *HTR7* (Zlojutro et al., 2011), рецептора к глутамату *GRM8* (Chen et al., 2009), рецептора кортикотропин-рилизинг гормона *CRHR1* (Chen et al., 2010), а также гена, связанного с калиевым током *KCNJ6* (Kang et al., 2012).

Полученные данные, с одной стороны, демонстрируют, что молекулярный анализ генетических механизмов наследования стандартных диапазонов ЭЭГ имеет под собой существенные основания. С другой стороны, для более глубокого понимания связи ЭЭГ фенотипов и экспрессии генов необходима разработка новых процедур анализа частотно-временных спектральных показателей.

В качестве одного из таких подходов может выступить анализ ритмических колебаний ЭЭГ на основе локализации источников с помощью метода независимых компонент (ICA) (McLoughlin et al., 2014b). ICA анализ использует весь массив получаемых в ЭЭГ-исследовании данных, а не только характеристики сигнала в определенные временные промежутки и для отдельных отведений. Современные вычислительные мощности позволяют реализовывать алгоритмы, которые приводят к высокому пространственному разрешению (5–10 мм) в локализации дипольных источников на основании выделения независимых компонент в суммарной активности ЭЭГ. Г. Маклоклин с соавт. (McLoughlin et al., 2014a) провели исследование вклада генетических факторов в вариабельность фронтального тета-ритма центральной линии и показателей времени реакции (ВР) для группы из 134 МЗ и ДЗ близнецов (34 пары МЗ и 33 пары ДЗ), конкордантных и дискордантных по СДВГ. В работе было найдено, что как генетическая, так и фенотипическая вариабельность во времени реакции и связанной со стимулом фазе тета-колебаний коррелирует с выраженностью симптомов СДВГ.

Таким образом, основанный на ICA анализ электрической активности головного мозга позволяет более детально исследовать лежащие в основе различных психопатологий мозговые механизмы. Кроме того, подобный подход дает возможность получить новые устойчивые ЭЭГ-маркеры определенных синдромов, что может привести к упрощению (или даже принципиальному изменению) процедур постановки диагноза.

### **14.3. Визуализационная генетика**

Данные нейровизуализации мозга (фМРТ, МЭГ, ПЭТ) дают уникальные возможности для детального анализа не только структуры, но и функций мозга, а также их роли в организации поведения человека. В данном разделе будут представлены результаты генетически информативных исследований функций мозга с помощью методов нейровизуали-

зации (так называемая визуализационная генетика – *imaging genetics*). Эти исследования направлены на понимание не только взаимосвязей нейрофизиологических и поведенческих показателей, но и природы этих связей. Однако в отличие от исследований структуры мозга генетически информативные исследования функций мозга только начинаются. Результаты этих первых немногочисленных исследований достаточно противоречивы (Blokland et al., 2008; Blokland et al., 2011; Côté et al., 2007; Koten et al., 2009; Matthews et al., 2007; Park et al., 2012; Polk et al., 2007), что может быть связано с использованием небольших выборок (см. мета-анализ этих исследований в: Blokland, 2012). Тем не менее эти исследования свидетельствуют о влиянии наследственных факторов. Генетически информативные исследования нейровизуализации мозга используются при изучении когнитивных функций (Deary et al., 2006), рабочей памяти (Koten et al., 2009; Blokland et al., 2011), эмоциональных состояний (Côté et al., 2007).

Функциональная МРТ (фМРТ) основана на анализе не статических изображений, а изменений свойств локального кровотока в мозге. Когда определенные области мозга активно участвуют в процессах обработки информации, им требуется больше кислорода для обеспечения себя энергией. Кислород доставляется нервным клеткам как часть гемоглобина в красных кровяных тельцах. Благодаря разным свойствам гемоглобина и дезоксигемоглобина (т.е. гемоглобина без кислорода) с помощью фМРТ можно видеть изменения в содержании кислорода в крови во время какой-либо мозговой деятельности.

Исследование мозговой активации при выполнении заданий на рабочую память с использованием методов воксельного анализа было проведено на выборке 319 пар МЗ и ДЗ близнецов (Blokland et al., 2011). Испытуемым предъявлялись числовые стимулы, и они должны были определить, встречался ли предъявляемый стимул прежде (1 или 2 позиции назад). Эта задача (*n-back*) используется для оценки ключевых процессов рабочей памяти. В исследовании было выявлено значимое генетическое влияние на мозговую активацию при решении задачи на рабочую память, причем наибольшие оценки наследуемости (40–65%) наблюдались в нижней, средней и верхней лобных извилинах, левой дополнительной моторной области, прецентральной и постцентральной извилинах, средней поясной коре, угловой извилине, верхней теменной дольке, в том числе в предклинье, и верхней затылочной извилине.

МЗ близнецы отличаются более схожими паттернами мозговой активации при решении задач на рабочую память. Помимо гипотезы об общих генетических влияниях, предполагается, что МЗ близнецы используют одни и те же стратегии при выполнении задания (Kirchhoff and

Вискнер, 2006). Однако исследования Г. Блокленд и соавт. (2011) не подтверждают это предположение: анализ самоотчетов о стратегиях на части оригинальной выборки (139 близнецов) показал, что 48% использовали числовую стратегию, 19% – пространственную, а остальные – сочетание этих двух стратегий или ни одну из них. Распределение стратегий практически не отличалось у МЗ и ДЗ близнецов; более того, МЗ близнецы не были более сходными по своим стратегиям, чем ДЗ. Следовательно, гипотеза о схожести мозговой активации у МЗ близнецов вследствие выбора одинаковых стратегий не подтвердилась. Если стратегия не определяется генетически, то в отношении точности и времени решения задачи были обнаружены явные генетические влияния. Как и в других исследованиях когнитивных способностей, выявляющих низкие показатели общей средовой вариативности у взрослых (Plomin, Spinath, 2004), данные фМРТ исследований рабочей памяти не продемонстрировали общих средовых влияний на активность мозга, а определили значимый вклад индивидуальной среды (Blokland et al., 2011).

Одним из первых исследований, направленных на изучение роли генетических и средовых факторов в работе системы вознаграждения, стало исследование М. Сильвермана с соавт. (Silverman et al., 2014), в котором приняли участие 46 пар МЗ близнецов. Для анализа были выбраны 18 областей мозга, связанных с ожиданием вознаграждения, при использовании парадигмы отложенного стимулирующего денежного вознаграждения (monetary incentive delay task, MID). Значимые внутриварные корреляции были получены для прилежащего ядра, хвостатого ядра, островка и передней поясной коры.

Под сетью пассивного режима работы мозга (СПРМ) понимают ряд областей головного мозга, активность которых наблюдается, когда человек не сосредоточен на какой-то конкретной задаче и находится в бодрствующем спокойном состоянии. Активность СПРМ характеризуется медленными когерентными колебаниями на частоте 0,1 Гц. Изменения в работе СПРМ связывают с широким классом психических нарушений, таких как аутизм (Kennedy et al., 2006) и шизофрения (Whitfield-Gabrieli et al., 2009). В ряде работ были проанализированы показатели наследуемости СПРМ. В работе А. Форнито (Fornito et al., 2011) на выборке 16 МЗ и 13 ДЗ близнецовых пар было установлено, что на уровне межнейронных связей 60% вариативности может объясняться аддитивными генетическими факторами. Сопоставимые данные были получены на выборке 22 МЗ и 21 ДЗ пар близнецов 12 лет (van den Heuvel et al., 2013).

Новые перспективы в этой области обещает деятельность консорциума ENIGMA (The Enhancing NeuroImaging Genetics through Meta-

Analysis), объединившего усилия 70 научных групп для проведения полногеномного анализа показателей, полученных с помощью методов нейровизуализации головного мозга с целью поиска новых генетических вариантов, которые объясняют изменчивость в структуре и функциях мозга и их связи с поведением (Thompson et al., 2014).

## **Заключение**

В последние годы наблюдается увеличение количества генетически информативных исследований структуры и функций головного мозга. Близнецовые исследования установили значительный вклад генетических факторов в индивидуальные особенности нейрофизиологических показателей. Индивидуальные различия во многих параметрах ЭЭГ (спектральная мощность ЭЭГ, оценки когерентности и синхронизации сигналов ЭЭГ, эффективности сети, динамическая сложность сигнала и др.) связаны с влиянием генетических факторов. Влияние генетических факторов в индивидуальных особенностях вызванных потенциалов мозга несколько ниже. Использование молекулярно-генетических методов позволило выявить связь ряда психофизиологических характеристик с полиморфными вариантами различных генов-кандидатов поведенческих фенотипов.

Появление новых методов нейровизуализации и использование генетически информативных подходов в исследовании мозга открывают новые перспективы для понимания нейрофизиологических процессов обучения. Результаты, полученные с помощью разных методов нейровизуализации, дополняют друг друга и дают более точную картину функционирования мозга. Например, метод регистрации вызванных потенциалов дает возможность оценить, как информация перерабатывается в реальном времени, тогда как фМРТ более точно локализует область мозга, где эта информация обрабатывается. Показатели, регистрируемые при помощи методов нейровизуализации, чувствительны как к разнообразным внешним воздействиям, так и к изменениям функционального состояния коры головного мозга, отражающим моторные, когнитивные и эмоциональные процессы. В целом ряде исследований обнаружена связь психофизиологических показателей как с нормальными психологическими характеристиками (например, когнитивными способностями, личностными особенностями, эмоциональностью, темпераментом), так и с различными нарушениями (например, дислексией и другими нарушениями способностей к обучению, депрессией, СДВГ и аутизмом). Путь от генов к психологическим фенотипам опосредуется структурными и функциональными особенностями головного мозга. Генетически информативные исследования

особенностей психофизиологических показателей позволяют понять природу нейронных механизмов, лежащих в основе индивидуальных различий в психологических признаках, важных для обучения.

## Литература

- Малых С.Б., Егорова М.С., Мешкова Т.А.* Основы психогенетики. М. : Эпидавр, 1998. 744 с.
- Almasy L., Porjesz B., Blangero J., Begleiter H., Chorlian D.B., O'Connor S.J. et al.* Heritability of event-related brain potentials in families with a history of alcoholism // *Neuropsychiatr. Genet.* 1999. Vol. 88. P. 383–390.
- Altenmüller E.O., Gerloff C.* Psychophysiology and the EEG // *Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields.* 4<sup>th</sup> ed. Baltimore, MD : Williams and Wilkins, 1999. P. 637–655.
- Ambrosius U., Lietzenmaier S., Wehrle R., Wichniak A., Kalus S., Winkelmann J., Bettecken T., Holsboer F., Yassouridis A., Friess E.* Heritability of sleep electroencephalogram // *Biol. Psychiatry.* 2008. Vol. 64. P. 344–348.
- Anokhin A.P., Lutzenberger W., Birbaumer N.* Spatiotemporal organization of brain dynamics and intelligence: an EEG study in adolescents // *International Journal of Psychophysiology.* 1999a. Vol. 33. P. 259–273.
- Anokhin A., Vogel F.* EEG alpha rhythm frequency and intelligence in normal adults // *Intelligence.* 1996. Vol. 23. P. 1–14.
- Anokhin A.P., Heath A.C., Myers E.* Genetic and environmental influences on frontal EEG asymmetry: a twin study // *Biol. Psychol.* 2006a. Vol. 71. P. 289–295.
- Anokhin A.P., Muller V., Lindenberger U., Heath A.C., Myers E.* Genetic influences on dynamic complexity of brain oscillations // *Neurosci. Lett.* 2006b. Vol. 397. P. 93–98.
- Anokhin A.P., Rohrbaugh J.W., Todorov A.A., Vedeniapin A.B.* The P300 event-related brain potential in neuropsychiatric disorders: A moderator of genetic risk? // *Behav. Genet.* 1999a. Vol. 29. P. 349–349.
- Anokhin A.P., Todorov A.A., Madden P.A., Grant J.D., Heath A.C.* Brain event-related potentials, dopamine D2 receptor gene polymorphism, and smoking // *Genet. Epidemiol.* 1999b. Vol. 17, suppl. 1. P. 37–42.
- Anokhin A.P., van Baal G.C., van Beijsterveldt C.E., de Geus E.J., Grant J., Boomsma D.I.* Genetic correlation between the P300 event-related brain potential and the EEG power spectrum // *Behav. Genet.* 2001. Vol. 31. P. 545–554.
- Anokhin A.P., Heath A.C., Myers E.* Genetics, prefrontal cortex, and cognitive control: a twin study of event-related potentials in a response inhibition task // *Neurosci. Lett.* 2004. Vol. 368. P. 314–318.
- Anokhin A.P., Golosheykin S.A., Myers E.* Error-related negativity in twins: Preliminary findings // *Psychophysiology.* 2005. Vol. 42, suppl. 1. P. 32.
- Anokhin A.P., Vedeniapin A.B., Heath A.C., Korzyukov O., Boutros N.N.* Genetic and environmental influences on sensory gating of mid-latency auditory evoked responses: a twin study // *Schizophr. Res.* 2007b. Vol. 89. P. 312–319.
- Anokhin A.P.* The genetic-aspects of human-brain functioning evidence from EEG multi-variate-analysis // *Int. J. Psychophysiol.* 1989. Vol. 7. P. 120–121.

- Anokhin A., Steinlein O., Fischer C., Mao Y.P., Vogt P., Schalt E., Vogel F. A genetic-study of the human low-voltage electroencephalogram // *Hum. Genet.* 1992. Vol. 90. P. 99–112.
- Anokhin A. Genetic psychophysiology: Advances, problems, and future directions // *International Journal of Psychophysiology.* 2014. Vol. 93. P. 173–197.
- Baare W.F., Hulshoff Pol H.E., Boomsma D.I., Posthuma D., de Geus E.J., Schnack H.G., van Haren N.E., van Oel C.J., Kahn R.S. Quantitative genetic modeling of variation in human brain morphology // *Cerebral Cortex.* 2001. Vol. 11. P. 816–824.
- Barry R.J., Johnstone S.J., Clarke A.R. A review of electrophysiology in attention-deficit / hyperactivity disorder: II. Event-related potentials // *Clinical Neurophysiology.* 2003. Vol. 114. P. 184–198.
- Bartley A.J., Jones D.W., Weinberger D.R. Genetic variability of human brain size and cortical gyral patterns // *Brain.* 1997. Vol. 120. P. 257–269.
- Basile L.F., Anghinah R., Ribeiro P., Ramos R.T., Piedade R., Ballester G. et al. Interindividual variability in EEG correlates of attention and limits of functional mapping // *International Journal of Psychophysiology.* 2007. Vol. 65. P. 238–251.
- Basser P.J., Mattiello J., Bihan D.L. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo // *J. Magn Reson. B.* 1994. Vol. 103. P. 247–254.
- Bastiaansen M., Hagoort P. Event-induced theta responses as a window on the dynamics of memory // *Cortex.* 2003. Vol. 39. P. 967–992.
- Bastiaansen M.C., Posthuma D., Groot P.F., de Geus E.J. Event-related alpha and theta responses in a visuo-spatial working memory task // *Clinical Neurophysiology.* 2002. Vol. 113. P. 1882–1893.
- Baving L., Laucht M., Schmidt M.H. Atypical frontal brain activation in ADHD: Preschool and elementary school boys and girls // *Journal of American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* 1999. Vol. 38. P. 1363–1371.
- Baving L., Laucht M., Schmidt M.H. Frontal brain activity in anxious school children // *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* 2002. Vol. 43. P. 265–274.
- Begleiter H., Porjesz B., Bihari B., Kissin B. Event-related brain potentials in boys at risk for alcoholism // *Science.* 1984. Vol. 225. P. 1493–1496.
- Begleiter H., Porjesz B., Reich T., Edenberg H.J., Goate A., Blangero J. et al. Quantitative trait loci analysis of human event-related brain potentials: P3 voltage // *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998. Vol. 10. P. 244–250.
- Beste C., Baune B.T., Domschke K., Falkenstein M., Konrad C. Paradoxical association of the brain-derived-neurotrophic-factor val66met genotype with response inhibition // *Neuroscience.* 2010. Vol. 166. P. 178–184.
- Birbaumer N., Elbert T., Canavan A.G., Rockstroh B. Slow potentials of the cerebral cortex and behavior // *Physiol. Rev.* 1990. Vol. 70. P. 1–41.
- Bismark A.W., Moreno F.A., Stewart J.L., Towers D.N., Coan J.A., Oas J., Erickson R.P., Allen J.J. Polymorphisms of the HTR1a allele are linked to frontal brain electrical asymmetry // *Biol. Psychol.* 2010. Vol. 83. P. 153–158.
- Blokland G.A.M., McMahon K.L., Thompson P.M., Martin N.G., de Zubicaray G.I., Wright M.J. Heritability of working memory brain activation // *The Journal of Neuroscience.* 2011. Vol. 31. P. 10882–10890.
- Blokland G.A.M., de Zubicaray G.I., McMahon K.L., Wright M.J. Genetic and Environmental Influences on Neuroimaging phenotypes: a meta-analytical perspective on twin imaging studies // *Twin research and Human Genetics.* 2012. Vol. 15. P. 351–371

- Blokland G.A.M., McMahon K.L., Jan Hoffman J., Zhu G., Meredith M., Martin N.G., Paul M., Thompson P.M., de Zubicaray G.I., Margaret J., Wright M.J.* Quantifying the heritability of task-related brain activation an during the N-back working memory task: a twin fMRI study // *Biological Psychology*. 2008. Vol. 79. P. 70–79.
- Boomsma D.I., Somsen R.J.M.* Reaction times measured in a choice reaction time and a double task condition: a small twin study // *Pers. Individ. Differ.* 1991. Vol. 12. P. 519–522.
- Botvinick M.M., Braver T.S., Barch D.M., Carter C.S., Cohen J.D.* Conflict monitoring and cognitive control // *Psychological Review*. 2001. Vol. 108. P. 624–652.
- Botvinick M., Nystrom L.E., Fissell K., Carter C.S., Cohen J.D.* Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex // *Nature*. 1999. Vol. 402. P. 179–181.
- Boutros N.N., Overall J., Zouridakis G.* Test-retest reliability of the P50mid-latency auditory evoked response // *Psychiatry Res.* 1991. Vol. 39. P. 181–192.
- Brans R.G.H, van Haren N.E.M, van Baal G.C.M., Schnack H.G., Kahn R.S., Hulshoff Pol H.E.* Heritability of changes in brain volume over time in twin pairs discordant for schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2008. Vol. 65. P. 1259–1268.
- Brun C.C., Leporé N., Pennec X., Lee A.D., Barysheva M., Madsen S.K., Avedissian C., Chou Y.Y., de Zubicaray G.I., McMahon K.L., Wright M.J., Toga A.W., Thompson P.M.* Mapping the regional influence of genetics on brain structure variability – a tensor-based morphometry study // *Neuroimage*. 2009. Vol. 48. P. 37–49.
- Cameron A.M., Geffen G.M., Kavanagh D.J., Wright M.J., Mc-Grath J.J., Geffen L.B.* Event-related potential correlates of impaired visuospatial working memory in schizophrenia // *Psychophysiology*. 2003. Vol. 40. P. 702–715.
- Cannon T.D., Thompson P.M., van Erp T.G., Huttunen M., Lonnqvist J., Kaprio J., Toga A.W.* Mapping heritability and molecular genetic associations with cortical features using probabilistic brain atlases: Methods and applications to schizophrenia // *Neuroinformatics*. 2006. Vol. 4. P. 5–19.
- Cardenas V.A., Gerson J., Fein G.* The reliability of P50 suppression as measured by the conditioning / testing ratio is vastly improved by dipole modeling // *Biol. Psychiatry*. 1993. Vol. 33. P. 335–344.
- Carlson S.R., Iacono W.G.* Heritability of P300 amplitude development from adolescence to adulthood // *Psychophysiology*. 2006. Vol. 43. P. 470–480.
- Carmelli D., DeCarli C., Swan G.E., Jack L.M., Reed T., Wolf P.A. et al.* Evidence for genetic variance in white matter hyperintensity volume in normal elderly male twins // *Stroke*. 1998. Vol. 29. P. 1177–1181.
- Carmelli D., Swan G.E., DeCarli C., Reed T.* Quantitative genetic modeling of regional brain volumes and cognitive performance in older male twins // *Biological Psychology*. 2002. Vol. 61 (1-2). P. 139–155.
- Carter C.S., Braver T.S., Barch D.M., Botvinick M.M., Noll D., Cohen J.D.* Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance // *Science*. 1998. Vol. 280. P. 747–749.
- Chen A.C., Tang Y., Rangaswamy M., Wang J.C., Almasy L., Foroud T., Edenberg H.J., Hesselbrock V., Nurnberger Jr. J., Kuperman S., O'Connor S.J., Schuckit M.A., Bauer L.O., Tischfield J., Rice J.P., Bierut L., Goate A., Porjesz B.* Association of single nucleotide polymorphisms in a glutamate receptor gene (GRM8) with theta power of



- event-related oscillations and alcohol dependence // *Am. J. Med. Genet. B: Neuropsychiatr. Genet.* 2009. Vol. 150B. P. 359–368.
- Chen A.C., Manz N., Tang Y., Rangaswamy M., Almasy L., Kuperman S., Nurnberger Jr. J., O'Connor S.J., Edenberg H.J., Schuckit M.A., Tischfield J., Foroud T., Bierut L.J., Rohrbach J., Rice J.P., Goate A., Hesselbrock V., Porjesz B.* Singlenucleotide polymorphisms in corticotropin releasing hormone receptor 1 gene (CRHR1) are associated with quantitative trait of event-related potential and alcohol dependence // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2010. Vol. 34. P. 988–996.
- Chiang M.C., Barysheva M., Shattuck D.W., Lee A.D., Madsen S.K., Avedissian C., Klunder A.D., Toga A.W., McMahon K.L., de Zubicaray G.I., Wright M.J., Srivastava A., Balov N., Thompson P.M.* Genetics of brain fiber architecture and intellectual performance // *J. Neurosci.* 2009. Vol. 29. P. 2212–2224.
- Chiang M.C., McMahon K.L., de Zubicaray G.I., Martin N.G., Hickie I., Toga A.W. et al.* Genetics of white matter development: a DTI study of 705 twins and their siblings aged 12 to 29 // *NeuroImage.* 2011. Vol. 54. P. 2308–2317.
- Chorlian D.B., Tang Y., Rangaswamy M., O'Connor S., Rohrbach J., Taylor R., Porjesz B.* Heritability of EEG coherence in a large sib-pair population // *Biol. Psychol.* 2007. Vol. 75 (3). P. 260–266.
- Clementz B.A., Geyer M.A., Braff D.L.* P50 suppression among schizophrenia and normal comparison subjects: a methodological analysis // *Biol. Psychiatry.* 1997. Vol. 41. P. 1035–1044.
- Cohen H.L., Wang W., Porjesz B., Bauer B.O., Kuperman S., O'Connor S.J., Rohrbach J., Begleiter H.* Visual P300: An interlaboratory consistency study // *Alcohol.* 1994. Vol. 11 (6). P. 583–587.
- Cohen H.L., Wang W., Porjesz B., Begleiter H.* Auditory P300 in young alcoholics: Regional response characteristics // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1995. Vol. 19 (2). P. 469–475.
- Cohen R.M., Small C., Lalonde F., Friz J., Sunderland T.* Effect of apolipoprotein E genotype on hippocampal volume loss in aging healthy women // *Neurology.* 2001. Vol. 57. P. 2223–2228.
- Cote C., Beauregard M., Girard A., Mensour B., Mancini-Marie A., Perusse D.* Individual variation in neural correlates of sadness in children: a twin fMRI study // *Human Brain Mapping.* 2007. Vol. 28. P. 482–487.
- Courchesne E.* A neurophysiological view of autism // *Neurobiological issues in autism* / eds. by E. Schopler, G. Mesibow. New York ; London : Plenum, 1987.
- Courchesne E.* Neurophysiological correlates of cognitive development: changes in long-latency event related potentials from childhood to adulthood // *Electroencephalogr Clin. Neurophysiol.* 1978. Vol. 45. P. 468–482.
- Davidson R.J.* Anterior electrophysiological asymmetries, emotion, and depression: conceptual and methodological conundrums // *Psychophysiology.* 1998. Vol. 35 (5). P. 607–614.
- Davidson R.J.* Affective neuroscience and psychophysiology: Toward a synthesis // *Psychophysiology.* 2003. Vol. 40 (5). P. 655–665.
- Deary I.J., Spinath F.M., Bates T.C.* Genetics of intelligence // *European Journal of Human Genetics.* 2006. Vol. 14. P. 690–700.
- Den Heijer T., Oudkerk M., Launer L.J., van Duijn C.M., Hofman A., Breteler M.M.* Hippocampal, amygdalar, and global brain atrophy in different apolipoprotein E genotypes // *Neurology.* 2002. Vol. 59. P. 746–748.

- De Geus E.J.C.* From genotype to EEG endophenotype: a route for post-genomic understanding of complex psychiatric disease? // *Genome Medicine*. 2010. Vol. 2. P. 63. URL: <http://genomemedicine.com/content/2/9/63>.
- Desmedt J.E., Debecker J., Manil J.* Demonstration of a cerebral electric sign associated with the detection by the subject of a tactile sensorial stimulus. The analysis of cerebral evoked potentials derived from the scalp with the aid of numerical ordinates // *Bulletin de l'Académie Royale de Médecine de Belgique*. 1965. Vol. 5. P. 887–936.
- Dien J., Spencer K.M., Donchin E.* Parsing the late positive complex: Mental chronometry and the ERP components that inhabit the neighborhood of the P300 // *Psychophysiology*. 2004. Vol. 4. P. 665–678.
- Dikman Z.V., Allen J.J.* Error monitoring during reward and avoidance learning in high- and low-socialized individuals // *Psychophysiology*. 2000. Vol. 37. P. 43–54.
- Donchin E., Coles M.* Is the P300 component a manifestation of context updating? // *Behav. Brain Sci*. 1988. Vol. 11. P. 357–427.
- Doppelmayr M., Klimesch W., Sauseng P., Hodlmoser K., Stadler W., Hanslmayr S.* Intelligence related differences in EEGbandpower // *Neuroscience Letters*. 2005. Vol. 381. P. 309–313.
- Ducci F., Enoch M.A., Yuan Q., Shen P.H., White K.V., Hodgkinson C., Albaugh B., Virkkunen M., Goldman D.* HTR3B is associated with alcoholism with antisocial behavior and alpha EEG power – an intermediate phenotype for alcoholism and co-morbid behaviors // *Alcohol*. 2009. Vol. 43. P. 73–84.
- Duffy F., McAnulty G.* Neurophysiological heterogeneity and the definition of dyslexia: Preliminary evidence for plasticity // *Neurophysiologica*. 1990. Vol. 28. P. 555–571
- Eason R.G., Aiken Jr. L.R., White C.T., Lichtenstein M.* Activation and Behavior. II. Visually evoked cortical potentials in man as indicants of activation level // *Percept. Mot. Skills*. 1964. Vol. 19. P. 875–895.
- Eischen S.E., Polich J.* P300 from families. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology // *Evoked Potentials Section*. 1994. Vol. 92 (4). P. 369–372.
- Ethridge L., Malone S., Iacono W., Clementz B.* Genetic influences on composite neural activations supporting visual target identification // *Biological Psychology*. 2013. Vol. 92, is. 2. P. 329–341.
- Fabiani M., Friedman D.* Changes in brain activity patterns in aging: the novelty oddball // *Psychophysiology*. 1995. Vol. 32. P. 579–594.
- Falkenstein M., Hohnsbein J., Hoormann J., Blanke L.* Effects of crossmodal divided attention on late ERP components. II. Error processing in choice reaction tasks // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1991. Vol. 78. P. 447–455.
- Falkenstein M., Hoormann J., Christ S., Hohnsbein J.* ERP components on reaction errors and their functional significance: a tutorial // *Biological Psychology*. 2000. Vol. 51. P. 87–107.
- Fallgatter A.J., Herrmann M.J., Roemmler J., Ehlis A.C., Wager A., Heidrich A., Ortega G., Zeng Y., Lesch K.P.* Allelic variation of serotonin transporter function modulates the brain electrical response for error processing // *Neuropsychopharmacology*. 2004. Vol. 29. P. 1506–1511.
- Filipovic S.R., Jahanshahi M., Rothwell J.C.* Uncoupling of contingent negative variation and alpha band event-related desynchronization in a go/no-go task // *Clinical Neurophysiology*. 2001. Vol. 112. P. 1307–1315.

- Fjell A.M., Walhovd K.B.* Life-span changes in P3a // *Psychophysiology*. 2004. Vol. 41. P. 575–583.
- Forbes E., Shaw D., Fox N., Cohn J., Silk J., Kovacs M.* Maternal depression, child frontal asymmetry, and child affective behavior as factors in child behavior problems // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2006. Vol. 47. P. 79–87.
- Fornito A., Zalesky A., Bassett D.S., Meunier D., Ellison-Wright I., Yucel M., Wood S.J., Shaw K., O'Connor J., Nertney D., Mowry B.J., Pantelis C., Bullmore E.T.* Genetic influences on cost-efficient organization of human cortical functional networks // *J. Neurosci*. 2011. Vol. 31. P. 3261–3270.
- Freedman R., Coon H., Myles-Worsley M., Orr-Urtreger A., Olincy A., Davis A., Polymeropoulos M., Holik J., Hopkins J., Hoff M., Rosenthal J., Waldo M.C., Reimherr F., Wender P., Yaw J., Young D.A., Breese C.R., Adams C., Patterson D., Adler L.E., Kruglyak L., Leonard S., Byerley W.* Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1997. Vol. 94. P. 587–592.
- Freedman R., Adams C.E., Adler L.E., Bickford P.C., Gault J., Harris J.G., Nagamoto H.T., Olincy A., Ross R.G., Stevens K.E., Waldo M., Leonard S.* Inhibitory neurophysiological deficit as a phenotype for genetic investigation of schizophrenia // *American Journal of Medical Genetics*. 2000. Vol. 97 (1). P. 58–64.
- Friedman D., Cornblatt B., Vaughun H., Erlenmeyer-Kimling L.* Event-related potentials in children at risk for schizophrenia during two continuous performance tests // *Psychiatry Res*. 1986. Vol. 18. P. 161–177.
- Gale A.* Electroencephalographic studies of extraversion-introversion: a case study in the psychophysiology of individual differences // *Personality and Individual Differences*. 1983. Vol. 4. P. 371–380.
- Gao Y., Raine A.* P3 event-related potential impairments in antisocial and psychopathic individuals: a meta-analysis // *Biol. Psychol*. 2009. Vol. 82. P. 199–210.
- Gao Y., Tuvblad C., Raine A., Lozano D.I., Baker L.A.* Genetic and environmental influences on frontal EEG asymmetry and alpha power in 9–10-year-old twins // *Psychophysiology*. 2009. Vol. 46. P. 787–796.
- Gehring W.J., Fencsik D.E.* Functions of the medial frontal cortex in the processing of conflict and errors // *Journal of Neuroscience*. 2001. Vol. 21. P. 9430–9437.
- Geschwind D.H., Miller B.L., DeCarli C., Carmelli D.* Heritability of lobar brain volumes in twins supports genetic models of cerebral laterality and handedness // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 2002. Vol. 99. P. 3176–3181.
- Giannitrapani D.* *The Electrophysiology of Intellectual Functions*. New York : Karger Press, 1985.
- Gould J., Austin F., Cook P.* A genetic analysis of sleep stage organization in newborn twins // *Sleep Res*. 1978. Vol. 7. P. 132.
- Hall M.H., Schulze K., Bramon E., Murray R.M., Sham P., Rijdsdijk F.* Genetic overlap between P300, P50, and duration mismatch negativity // *Am. J. Med. Genet. B: Neuropsychiatr. Genet*. 2006a. Vol. 141B. P. 336–343.
- Hall M.H., Rijdsdijk F., Picchioni M. et al.* Substantial shared genetic influences on schizophrenia and event-related potentials // *Am. J. Psychiatry*. 2007. Vol. 164. P. 804–812.
- Hansell N.K., Wright M.J., Geffen G.M., Geffen L.B., Smith G.A., Martin N.G.* Genetic influence on ERP slow wave measures of working memory // *Behav. Genet*. 2001. Vol. 31. P. 603–614.

- Hansell N.K., Wright M.J., Luciano M., Geffen G.M., Geffen L.B., Martin N.G.* Genetic covariation between event-related potential (ERP) and behavioral non-ERP measures of working-memory, processing speed, and IQ // *Behav. Genet.* 2005. Vol. 35. P. 695–706.
- Hill S.Y., Locke J., Zezza N., Kaplan B., Neiswanger K., Steinhauer S.R., Wipprecht G., Xu J.* Genetic association between reduced P300 amplitude and the DRD2 dopamine receptor A1 allele in children at high risk for alcoholism // *Biol. Psychiatry.* 1998. Vol. 43. P. 40–51.
- Hodgkinson C.A., Enoch M.A., Srivastava V., Cummins-Oman J.S., Ferrier C., Iarikova P., Sankararaman S., Yamini G., Yuan Q., Zhou Z., Albaugh B., White K.V., Shen P.H., Goldman D.* Genome-wide association identifies candidate genes that influence the human electroencephalogram // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010. Vol. 107. P. 8695–8700.
- Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G., Mandl R.C., Brans R.G., van Haren N.E., Baare W.F. et al.* Gray and white matter density changes in monozygotic and same-sex dizygotic twins discordant for schizophrenia using voxel-based morphometry // *Neuroimage.* 2006. Vol. 31 (2). P. 482–488.
- Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G., Posthuma D., Mandl R.C., Baare W.F., van Oel C. et al.* Genetic contributions to human brain morphology and intelligence // *Journal of Neuroscience.* 2006. Vol. 26. P. 10235–10242.
- Jahanshad N., Zhan L., Bernstein M.A., Borowski B.J., Jack C.R., Toga A.W. et al.* Diffusion tensor imaging in seven minutes: Determining trade-offs between spatial and directional resolution // *Biomedical Imaging: From Nano to Macro, IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI).* 2010. P. 1161–1164.
- Jaušovec N., Jaušovec K.* EEG activity during the performance of complex mental problems // *International Journal of Psychophysiology.* 2000. Vol. 36, is. 1. P. 73–88.
- Jausovec N., Jausovec K.* Differences in induced brain activity during the performance of learning and working-memory tasks related to intelligence // *Brain and Cognition.* 2004. Vol. 54. P. 65–74.
- Jensen O., Gelfand J., Kounios J., Lisman J.E.* Oscillations in the alpha band (9–12 Hz) increase with memory load during retention in a short-term memory task // *Cerebral Cortex.* 2002. Vol. 12. P. 877–882.
- John E., Ahn H., Pritchep L., Treptin M., Kaye H.* Developmental equations for the electroencephalogram // *Science.* 1980. Vol. 210. P. 1255–1258.
- Johnson J.S., Newport E.L.* Critical period effects in second language learning: the influence of maturational state on the acquisition of English as a second language // *Cognit. Psychol.* 1989. Vol. 21. P. 60–99.
- Johnstone S.J., Barry R.J., Anderson J.W.* Topographic distribution and developmental timecourse of auditory event-related potentials in two subtypes of attention-deficit hyperactivity disorder // *Int. J. Psychophysiol.* 2001. Vol. 42. P. 73–94.
- Jones K.A., Porjesz B., Almasy L., Bierut L., Goate A., Wang J.C. et al.* Linkage and linkage disequilibrium of evoked EEG oscillations with CHRM2 receptor gene polymorphisms: implications for human brain dynamics and cognition // *Int. J. Psychophysiol.* 2004. Vol. 53 (2). P. 75–90.
- Joshi A.A., Leporé N., Joshi S.H., Lee A.D., Barysheva M., Stein J.L., McMahon K.L., Johnson K., de Zubicaray G.I., Martin N.G., Wright M.J., Toga A.W., Thompson P.M.* The contribution of genes to cortical thickness and volume // *Neuroreport.* 2011. Vol. 22. P. 101–105.

- Kang S.J., Rangaswamy M., Manz N., Wang J.C., Wetherill L., Hinrichs T., Almasy L., Brooks A., Chorlian D.B., Dick D., Hesselbrock V., Kramer J., Kuperman S., Nurnberger Jr. J., Rice J., Schuckit M., Tischfield J., Bierut L.J., Edenberg H.J., Goate A., Foroud T., Porjesz B. Family-based genome-wide association study of frontal theta oscillations identifies potassium channel gene KCNJ6 // *Genes Brain Behav.* 2012. Vol. 11. P. 712–719.
- Katsanis J., Iacono W.G., McGue M.K., Carlson S.R. P300 event-related potential heritability in monozygotic and dizygotic twins // *Psychophysiology.* 1997. Vol. 34. P. 47–58.
- Katsanis J., Iacono W., and McGue M. The association between P300 and age from preadolescence to early adulthood // *Int. J. Psychophysiol.* 1996. Vol. 24. P. 213–221.
- Kemner C., van der Gaag R.J., Verbaten M., van Engeland H. ERP differences among subtypes of pervasive developmental disorders // *Biol Psychiatry.* 1999. Vol. 46. P. 781–789.
- Kendler K.S., Baker J.H. Genetic influences on measures of the environment: a systematic review // *Psychological Medicine.* 2007. Vol. 37. P. 615–626.
- Kennedy D.P., Redcay E., Courchesne E. Failing to deactivate: Resting functional abnormalities in autism // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006. Vol. 103. P. 8275–8280.
- Kesslak J.P., So V., Choi J., Cotman C.W., Gomez-Pinilla F. Learning upregulates brain-derived neurotrophic factor messenger ribonucleic acid: a mechanism to facilitate encoding and circuit maintenance? // *Behav. Neurosci.* 1998. Vol. 112. P. 1012–1019.
- Kirchhoff B.A., Buckner R.L. Functional-anatomic correlates of individual differences in memory // *Neuron.* 2006. Vol. 1. P. 263–274.
- Klimesch W., Schimke H., Pfurtscheller G. Alpha frequency, cognitive load and memory performance // *Brain Topogr.* 1993. Vol. 5. P. 241–251.
- Klimesch W., Doppelmayr M., Schwaiger J., Auinger P., Winkler T. “Paradoxical” alpha synchronization in a memory task // *Brain Research. Cognitive Brain Research.* 1999. Vol. 7. P. 493–501.
- Kilmesch W., Sauseng P., Hanslmayr S., Gruber W., Freunberger R. Event-related phase reorganization may explain evoked neural dynamics // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2007. Vol. 31 (7). P. 1003–1016.
- Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis // *Brain Res. Rev.* 1999. Vol. 29 (2-3). P. 169–195.
- Knott V. Electroencephalographic characterization of cigarette smoking behavior // *Alcohol.* 2001. Vol. 24, is. 2. P. 95–97.
- Kochunov P., Glahn D.C., Lancaster J.L., Winkler A.M., Smith S., Thompson P.M. et al. Genetics of microstructure of cerebral white matter using diffusion tensor imaging // *NeuroImage.* 2010. Vol. 53. P. 1109–1116.
- Kok A. On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity // *Psychophysiology.* 2001. Vol. 38. P. 557–577.
- Koten Jr. J.W., Wood G., Hagoort P., Goebel R., Propping P., Willmes K., Boomsma D.I. Genetic contribution to variation in cognitive function: An fMRI study in twins // *Science.* 2009. Vol. 323. P. 1737–1740.
- Krause C.M., Lang A.H., Laine M., Kuusisto M., Pörn B. Event-related EEG desynchronization and synchronization during an auditory memory task // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.* 1996. Vol. 98. P. 319–326.

- Kremen W.S., Prom-Wormley E., Panizzon M.S., Eyer L.T., Fischl B., Neale M.C. et al.* Genetic and environmental influences on the size of specific brain regions in midlife: the VETSA MRI study // *NeuroImage*. 2009. Vol. 49 (2). P. 1213–1223.
- Lazzaro I., Gordon E., Whitmont S., Plahn M., Li W., Clarke S., Dosen A., Meares R.* Quantified EEG activity in adolescent attention deficit hyperactivity disorder // *Clinical EEG (Electroencephalography)*. 1998. Vol. 29. P. 37–42.
- Lee A.D., Laporé N., Brun C., Chou Y.Y., Barysheva M., Chiang M.C., Madsen S.K., de Zubicaray G.I., McMahon K.L., Wright M.J., Toga A.W., Thompson P.M.* Tensor-based analysis of genetic influences on brain integrity using DTI in 100 twins // *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. 2009. Vol. 12. P. 967–974.
- Lenroot R.K., Schmitt J.E., Ordaz S.J., Wallace G.L., Neale M.C., Lerch J.P., Kendler K.S., Evans A.C., Giedd J.N.* Differences in genetic and environmental influences on the human cerebral cortex associated with development during childhood and adolescence // *Human Brain Mapping*. 2009. Vol. 30. P. 163–174.
- Leonard S., Gault J., Hopkins J., Logel J., Vianzon R., Short M., Drebing C., Berger R., Venn D., Sirota P., Zerbe G., Olincy A., Ross R.G., Adler L.E., Freedman R.* Association of promoter variants in the alpha7nicotinic acetylcholine receptor subunit gene with an inhibitory deficit found in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2002. Vol. 59. P. 1085–1096.
- Linkenkaer-Hansen K., Monto S., Rytsala H., Suominen K., Isometsa E., Kahkonen S.* Breakdown of long-range temporal correlations in theta oscillations in patients with major depressive disorder // *J. Neurosci*. 2005. Vol. 25. P. 10131–10137.
- Linkowski P., Kerkhofs M., Hauspie R., Mendlewicz J.* Genetic determinants of EEG sleep: A study in twins living apart // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1991. Vol. 79 (2). P. 114–118.
- Lu P.H., Thompson P.M., Leow A., Lee G.J., Lee A., Yanovsky I. et al.* Apolipoprotein E genotype is associated with temporal and hippocampal atrophy rates in healthy elderly adults: a tensor-based morphometry study // *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. 2011. Vol. 23. P. 433–442.
- Lykken D.T., Bouchard T.J. Jr., McGue M., Tellegen A.* Emergenesis: Genetic traits that may not run in families // *American Psychologist*. 1992. Vol. 47. P. 1565–1577.
- Lykken D.T., Tellegen A., Iacono W.G.* EEG spectra in twins: Evidence for a neglected mechanism of genetic determination // *Physiological Psychology*. 1982. Vol. 10. P. 60–65.
- Matthews S.C., Simmons A.N., Strigo I., Jang K., Stein M.B., Paulus M.P.* Heritability of anterior cingulate response to conflict: An fMRI study in female twins // *NeuroImage*. 2007. Vol. 38. P. 223–227.
- McLoughlin G., Makeig S., Tsuang M.* In search of biomarkers in psychiatry: EEG-based measures of brain function // *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2014a. Vol. 165, is. 2. P. 111–121.
- McLoughlin G., Palmer J., Rijdsdijk F., Makeig S.* Genetic Overlap between evoked fronto-central theta-band phase variability, reaction time variability, and attention-deficit / hyperactivity disorder symptoms in a twin study // *Biological Psychiatry*. 2014b. Vol. 75, is. 3. P. 238–247.
- Micheloyannis S., Pachou E., Stam C.J., Breakspear M., Bitsios P., Vourkas M., Zervakis M.* Smallworld networks and disturbed functional connectivity in schizophrenia // *Schizophrenia Research*. 2006. Vol. 87. P. 60–66.

- Min B.K., Busch N.A., Debener S., Kranczioch C., Hanslmayr S., Engel A.K. et al. The best of both worlds: Phase-reset of human EEG alpha activity and additive power contribute to ERP generation // *International Journal of Psychophysiology*. 2007. Vol. 65. P. 58–68.
- Mullis R.J., Holcomb P.J., Diner B.C., Dykman R.A. The effects of aging on the P3 component of the visual event-related potential // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1985. Vol. 62. P. 141–149.
- Myles-Worsley M., Coon H., Byerley W., Waldo M., Young D., Freedman R. Developmental and genetic influences on the P50 sensory gating phenotype // *Biol. Psychiatry*. 1996. Vol. 39. P. 289–295.
- Nikulin V.V., Linkenkaer-Hansen K., Nolte G., Lemm S., Muller K.R., Ilmoniemi R.J. et al. A novel mechanism for evoked responses in the human brain // *European Journal of Neuroscience*. 2007. Vol. 25. P. 3146–3154.
- O'Connor S.J., Morzorati S., Christian J.C., Li T.K. Heritable features of the auditory oddball event-related potential: Peaks, latencies, morphology and topography // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1994. Vol. 92. P. 115–125.
- Olbrich S., Arns M. EEG biomarkers in major depressive disorder: Discriminative power and prediction of treatment response // *International Review of Psychiatry*. 2013. Vol. 25 (5). P. 604–618.
- Olvet D.M., Hatchwell E., Hajcak G. Lack of association between the 5-HTTLPR and the error-related negativity (ERN) // *Biol. Psychol.* 2010. Vol. 85. P. 504–508.
- Onton J., Delorme A., Makeig S. Frontal midline EEG dynamics during working memory // *Neuroimage*. 2005. Vol. 27. P. 341–356.
- Orekhova E.V., Stroganova T.A., Posikera I.N., Malykh S.B. Heritability and “environmentability” of electroencephalogram in infants: the twin study // *Psycho-physiology*. 2003. Vol. 40. P. 727–741.
- Park J., Shedden K., Polk T.A. Correlation and heritability in neuroimaging datasets: a spatial decomposition approach with application to an fMRI study of twins // *Neuroimage*. 2012. Vol. 59. P. 1132–1142.
- Patterson B.W., Williams H.L., Mclean G.A., Smith L.T., Schaeffer K.W. Alcoholism and family history of alcoholism: Effects on visual and auditory event-related potentials // *Alcohol*. 1987. Vol. 4. P. 265–274.
- Pennington B.F., Filipek P.A., Lefly D., Chhabildas N., Kennedy D.N., Simon J.H. et al. A twin MRI study of size variations in human brain // *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2000. Vol. 12 (1). P. 223–232.
- Peper J.S., Brouwer R.M., Boomsma D.I., Kahn R.S., Hulshoff Pol H.E. Genetic influences on human brain structure: a review of brain imaging studies in twins // *Human Brain Mapping*. 2007. Vol. 28 (6). P. 464–473.
- Peper J.S. et al. *Human Brain Volume: What's in the Genes* // *Handbook of Behavior Genetics*. New York : Springer, 2009. P. 137–157.
- Perez-Edgar K., Fox N.A., Cohn J.F., Kovacs M. Behavioral and electrophysiological markers of selective attention in children of parents with a history of depression // *Biological Psychiatry*. 2006. Vol. 60. P. 1131–1138.
- Pfefferbaum A., Sullivan E.V., Swan G.E., Carmeli D. Brain structure in men remains highly heritable in the seventh and eighth decades of life // *Neurobiol Aging*. 2000. Vol. 21. P. 63–74.

- Plomin R., Spinath F.M.* Intelligence, genetics, genes and genomics // *J. Pers. Soc. Psychol.* 2004. Vol. 86. P. 112–129.
- Pogarell O., Juckel G., Mavrogiorgou P., Mulert C., Folkerts M., Hauke W., Zaudig M., Moller H.J., Hegerl U.* Symptom-specific EEG power correlations in patients with obsessive-compulsive disorder // *International Journal of Psychophysiology.* 2006. Vol. 62. P. 87–92.
- Polk T.A., Park J., Smith M.R., Park D.C.* Nature versus nurture in ventral visual cortex: a functional magnetic resonance imaging study of twins // *The Journal of Neuroscience.* 2007. Vol. 27. P. 13921–13925.
- Polich J., Burns T.* P300 from identical twins // *Neuropsychologia.* 1987. Vol. 25 (1B). P. 299–304.
- Polich J., Pollock V.E., Bloom F.E.* Meta-analysis of P300 amplitude from males at risk for alcoholism // *Psychol. Bull.* 1994. Vol. 115. P. 55–73.
- Polich J.* On the relationship between EEG and P300: Individual differences, aging, and ultradian rhythms // *Int. J. Psychophysiol.* 1997b. Vol. 26. P. 299–317.
- Pollock V.E., Schneider L.S., Lyness S.A.* Reliability of topographic quantitative EEG amplitude in healthy late-middle-aged and elderly subjects // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.* 1991. Vol. 79 (1). P. 20–26.
- Porjesz B., Begleiter H.* Effects of alcohol on electrophysiological activity of the brain // *Alcohol and Alcoholism. The Pharmacology of Alcohol and Alcohol Dependence* / eds. by H. Begleiter, B. Kissin. New York : Oxford University Press, 1996. Vol. 2. P. 207–247.
- Porjesz B., Begleiter H., Reich T., Van Eerdewegh P., Edenberg H.J., Foroud T., Goate A., Litke A., Chorlian D.B., Stimus A., Rice J., Blangero J., Almasy L., Sorbell J., Bauer L.O., Kuperman S., O'Connor S.J., Rohrbaugh J.* Amplitude of visual P3 event-related potential as a phenotypic marker for a predisposition to alcoholism: Preliminary results from the COGA project // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* 1998. Vol. 22 (6). P. 1317–1323.
- Porjesz B., Begleiter H., Wang K., Almasy L., Chorlian D.B., Stimus A.T., Kuperman S., O'Connor S.J., Rohrbaugh J., Bauer L.O., Edenberg H.J., Goate A., Rice J.P., Reich T.* Linkage and linkage disequilibrium mapping of ERP and EEG phenotypes // *Biol. Psychol.* 2002. Vol. 61. P. 229–248.
- Posthuma D., de Geus E.J., Neale M.C., Hulshoff Pol H.E., Baare W.E.C., Kahn R.S., Boomsma D.* Multivariate genetic analysis of brain structure in an extended twin design // *Behav. Genet.* 2000. Vol. 30. P. 311–319.
- Posthuma D., de Geus E.J.C., Boomsma D.I.* Perceptual speed and IQ are associated through common genetic factors // *Behav. Genet.* 2001. Vol. 31. P. 593–602.
- Posthuma D.* Genetic variation and cognitive ability : unpublished doctoral dissertation / Vrije Universiteit Amsterdam. Amsterdam, 2002.
- Posthuma D., Boomsma D.I.* Mx scripts library: Structural equation modeling scripts for twin and family data // *Behav. Genet.* 2005. Vol. 35. P. 499–505.
- Potts G.F., George M.R., Martin L.E., Barratt E.S.* Reduced punishment sensitivity in neural systems of behavior monitoring in impulsive individuals // *Neuroscience Letters.* 2006. Vol. 397. P. 130–134.
- Reiser E., Schulte G., Elisabeth M., Weiss E., Fink A., Rominger C., Papousek I.* Decrease of prefrontal-posterior EEG coherence: Loose control during social-emotional stimulation // *Brain and Cognition.* 2012. Vol. 80. P. 144–154.



- Reveley A.M., Reveley M.A., Chitkara B., Clifford C. The genetic basis of cerebral ventricular volume // *Psychiatry Res.* 1984. Vol. 13. P. 261–266.
- Rijsdijk F.V., Viding E., De Brito S., Forgiarini M., Mechelli A., Jones A.P., McCrory E. Heritable variations in gray matter concentration as a potential endophenotype for psychopathic traits // *Archives of General Psychiatry.* 2010. Vol. 67. P. 406–413.
- Rijsdijk F.V., van Haren N.E., Picchioni M.M., McDonald C., Touloupoulou T., Hulshoff Pol H.E., Kahn R.S., Murray R., Sham P.C. Brain MRI abnormalities in schizophrenia: Same genes or same environment? // *Psychological Medicine.* 2005. Vol. 35. P. 1399–1409.
- Richter-Schmidinger T., Alexopoulos P., Horn M., Maus S., Reichel M., Rhein C., Lewczuk P., Sidiropoulos C., Kneib T., Perneczky R., Doerfler A., Kornhuber J. Influence of brain-derived neurotrophic-factor and apolipoprotein E genetic variants on hippocampal volume and memory performance in healthy young adults // *J. Neural. Transm.* 2011. Vol. 118. P. 249–257.
- Rimol L.M., Agartz I., Djurovic S., Brown A.A., Roddey J.C., Kahler A.K. et al. Sex-dependent association of common variants of microcephaly genes with brain structure // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2010. Vol. 107. P. 384–388.
- Rockstroh B., Elbert T., Canavan A., Lutzenberger W., Birbaumer N. Slow cortical potentials and behavior. 2<sup>nd</sup> ed. Munchen : Urban & Schwarzenberg, 1989.
- Rogers T.D., Deary I. The P300 component of the auditory event-related potential in monozygotic and dizygotic twins // *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 1991. Vol. 83 (5). P. 412–416.
- Ruchow M., Spitzer M., Gron G., Grothe J., Kiefer M. Error processing and impulsiveness in normals: Evidence from event-related potentials // *Cognitive Brain Research.* 2005. Vol. 24. P. 317–325.
- Ruchkin D.S., Canoune H.L., Johnson R., Ritter W. Working memory and preparation elicit different patterns of slow wave event-related brain potentials // *Psychophysiology.* 1995. Vol. 32. P. 399–410.
- Salinsky M.C., Oken B.S., Morehead L. Test-retest reliability in EEG frequency analysis // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.* 1991. Vol. 79 (5). P. 382–392.
- Santesso D.L., Segalowitz S.J., Schmidt L.A. ERP correlates of error monitoring in 10-year olds are related to socialization // *Biological Psychology.* 2005. Vol. 70. P. 79–87.
- Santesso D.L., Segalowitz S.J., Schmidt L.A. Errorrelated electrocortical responses in 10-year-old children and young adults // *Developmental Science.* 2006. Vol. 9. P. 473–481.
- Satterfield J.H., Schell A.M., Barks R.W., Hidaka K.C. A crosssectional and longitudinal study of age effects of electrophysiological measures in hyperactive and normal children // *Biol. Psychiatry.* 1984. Vol. 19. P. 973–990.
- Sauseng P., Klimesch W., Doppelmayr M., Pecherstorfer T., Freunberger R., Hanslmayr S. EEG alpha synchronization and functional coupling during top-down processing in a working memory task // *Human Brain Mapping.* 2005. Vol. 26. P. 148–155.
- Sauseng P., Klimesch W., Schabus M., Doppelmayr M. Fronto-parietal EEG coherence in theta and upper alpha reflect central executive functions of working memory // *International Journal of Psychophysiology.* 2005. Vol. 57. P. 97–103.
- Scamvougeras A., Kigar D.L., Jones D., Weinberger D.R., Witelson S.F. Size of the human corpus callosum is genetically determined: an MRI study in mono and dizygotic twins // *Neuroscience Letters.* 2003. Vol. 338. P. 91–94.

- Schmitt J.E., Lenroot R.K., Wallace G.L., Ordaz S., Taylor K.N., Kabani N., Greenstein D., Lerch J.P., Kendler K.S., Neale M.C., Giedd J.N.* Identification of genetically mediated cortical networks: A multivariate study of pediatric twins and siblings // *Cerebral Cortex*. 2008. Vol. 18. P. 1737–1747.
- Schutte N., Hansell N., de Geus E., Martin N., Wright M., Smit D.* Heritability of resting state EEG functional connectivity patterns // *Twin Research and Human Genetics*. 2013. Vol. 16 (5). P. 962–969.
- Silverman M., Krueger R., Iacono W., Malone S., Hunt R., Thomas K.* Quantifying familial influences on brain activation during the monetary incentive delay task: an adolescent monozygotic twin study // *Biological Psychology*. 2014. Vol. 103. P. 7–14.
- Smit D.J., Posthuma D., Boomsma D.I., Geus E.J.* Heritability of background EEG across the power spectrum // *Psychophysiology*. 2005. Vol. 42. P. 691–697.
- Smit D.J., Stam C.J., Posthuma D., Boomsma D.I., de Geus E.J.* Heritability of “small-world” networks in the brain: a graph theoretical analysis of resting-state EEG functional connectivity // *Hum. Brain Mapp.* 2008. Vol. 29. P. 1368–1378.
- Smit D.J., Boersma M., van Beijsterveldt C.E., Posthuma D., Boomsma D.I., Stam C.J., de Geus E.J.* Endophenotypes in a dynamically connected brain // *Behav. Genet.* 2010. Vol. 40. P. 167–177.
- Smit D.J., Posthuma D., Boomsma D.I., de Geus E.J.* Genetic contribution to the P3 in young and middle-aged adults // *Twin Res. Hum. Genet.* 2007a. Vol. 10. P. 335–347.
- Smit D.J.A., Posthuma D., Boomsma D.I., de Geus E.J.C.* Phenotypic and genetic correlations between evoked EEG/ERP measures during the response anticipation period of a delayed response task // *Psychophysiology*. 2009. Vol. 46. P. 344–356.
- Smit D.J., Stam C.J., Posthuma D., Boomsma D.I., de Geus E.J.* Heritability of “small-world” networks in the brain: a graph theoretical analysis of resting-state EEG functional connectivity // *Hum. Brain Mapp.* 2008. Vol. 29. P. 1368–1378.
- Smith D.A., Boutros N.N., Schwarzkopf S.B.* Reliability of P50 auditory event-related potential indices of sensory gating // *Psychophysiology*. 1994. Vol. 31. P. 495–502.
- Steriade M.* Corticothalamic resonance, states of vigilance and mentation // *Neuroscience*. 2000. Vol. 101. P. 243–276.
- Stroganova S., Posikera I., Orekhova E., Tsetlin M., Novikova S., Kuravsky L.* The nature of individual differences in EEG parameters during homogeneous visual field in 5- and 6-year-old twins: a pilot study // *Clinical Neurophysiology*. 2009. Vol. 120, is. 8. P. 1492–1500.
- Surwillo W.W.* Cortical evoked potentials in monozygotic twins and unrelated subjects: comparisons of exogenous and endogenous components // *Behavior Genetics*. 1980. Vol. 10 (2). P. 201–209.
- Sutton S., Braren M., Zubin J., John E.R.* Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty // *Science*. 1965. Vol. 150. P. 1187–1188.
- Taylor M.J.* Maturational changes in ERPs to orthographic and phonological tasks // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1993. Vol. 88. P. 494–507.
- Tesche C., Karhu J.* Theta oscillations index human hippocampal activation during a working memory task // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000. Vol. 97 (2). P. 919–924.
- Thatcher R., Walker R., Guidice S.* Human cerebral hemispheres develop at different rates and ages // *Science*. 1987. Vol. 236. P. 1110–1113.

- Thatcher R.W. Maturation of the human frontal lobes: Physiological evidence for staging // *Dev. Neuropsychol.* 1991. Vol. 7 (3). P. 370–394.
- Thatcher R.W. Cyclic cortical reorganization, origins of human cognitive development // *Human behavior and the developing brain* / eds. by G. Dawson, K. Fischer. New York : Guilford, 1994. P. 232–266.
- Thatcher R.W., North D.M., Biver C.J. Development of cortical connections as measured by EEG coherence and phase delays // *Hum. Brain Mapp.* 2008. Vol. 29. P. 1400–1415.
- Thatcher R., McAlaster R., Lester M., Horst R., Cantor D. Hemispheric EEG asymmetries related to cognitive functioning in children // *Cognitive processing in the right hemisphere* / ed. by E. Perecman. New York : academic Press, 1983. P. 125–146.
- Thompson P.M., Cannon T.D., Narr K.L., van Erp T., Poutanen V.P., Huttunen M. et al. Genetic influences on brain structure // *Nature Neuroscience.* 2001. Vol. 4. P. 1253–1258.
- Toga A.W., Thompson P.M. Genetics of brain structure and intelligence // *Annu. Rev. Neurosci.* 2004. Vol. 28. P. 1–23.
- Tomarken A.J., Davidson R.J., Henriques J.B. Resting frontal brain asymmetry predicts affective responses to films // *Journal of Personality and Social Psychology.* 1990. Vol. 59 (4). P. 791–801.
- Thompson P.M., Stein J.L., Medland S.E., Hibar D.P. et al. The ENIGMA Consortium: large-scale collaborative analyses of neuroimaging and genetic data // *Brain Imaging and Behavior.* 2014. Vol. 8. P. 153–182.
- Tran Y., Craig A., Boord P., Connell K., Cooper N., Gordon E. Personality traits and its association with resting regional brain activity // *International Journal of Psychophysiology.* 2006. Vol. 60. P. 215–224.
- Van Baal G.C., de Geus E.J., Boomsma D.I. Genetic architecture of EEG power spectra in early life // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1996. Vol. 98. P. 502–514.
- Van Baal G.C., de Geus E.J., Boomsma D.I. Genetic influences on EEG coherence in 5-year-old twins // *Behav. Genet.* 1998. Vol. 28. P. 9–19.
- Van Baal G.C., Boomsma D.I., de Geus E.J. Longitudinal genetic analysis of EEG coherence in young twins // *Behavioral Genetics.* 2001. Vol. 31. P. 637–651.
- Van Beijsterveldt C.E., van Baal G.C. Twin and family studies of the human electroencephalogram: a review and a meta-analysis // *Biol. Psychol.* 2002. Vol. 61. P. 111–138.
- Van Beijsterveldt C.E.M., Boomsma D.I. Genetics of the human electroencephalogram (EEG) and event-related brain potentials (ERPs): a review // *Human Genetics.* 1994. Vol. 94. P. 319–330.
- Van Beijsterveldt C.E., Molenaar P.C., de Geus E.J., Boomsma D.I. Genetic and environmental influences on EEG coherence // *Behavioral Genetics.* 1998. Vol. 28. P. 443–453.
- Van Beijsterveldt C.E., van Baal G.C., Molenaar P.C., Boomsma D.I., de Geus E.J. Stability of genetic and environmental influences on P300 amplitude, a longitudinal study in adolescent twins // *Behavior Genetics.* 2001. Vol. 31. P. 533–543.
- Van Beijsterveldt C.E.M., Molenaar P.C.M., de Geus E.J.C., Boomsma D.I. Heritability of human brain functioning as assessed by electroencephalography // *Am. J. Human Genet.* 1996. Vol. 58. P. 562–573.

- Van Beijsterveldt C.E., Molenaar P.C., de Geus E.J., Boomsma D.I.* Genetic and environmental influences on EEG coherence // *Behav. Genet.* 1998a. Vol. 28. P. 443–453.
- Van Beijsterveldt C.E., Molenaar P.C., de Geus E.J., Boomsma D.I.* Individual differences in P300 amplitude: a genetic study in adolescent twins // *Biol. Psychol.* 1998b. Vol. 47. P. 97–120.
- Van Erp T., Cannon T., Tran H., Wobbekind A., Huttunen M., Lönnqvist J. et al.* Genetic influences on human brain morphology // *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging.* 2004. P. 583–586.
- Van den Heuvel M.P., van Soelen I.L., Stam C.J., Kahn R.S., Boomsma D.I., Hulshoff Pol H.E.* Genetic control of functional brain network efficiency in children // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013. Vol. 23. P. 19–23.
- Van der Schot A.C., Vonk R., Brans R.G., van Haren N.E., Koolschijn P.C., Nuboer V., Schnack H.G., van Baal G.C., Boomsma D.I., Nolen W.A., Hulshoff Pol H.E., Kahn R.S.* Influence of genes and environment on brain volumes in twin pairs concordant and discordant for bipolar disorder // *Archives of General Psychiatry.* 2009. Vol. 66. P. 142–151.
- Van Soelen I.L., Brouwer R.M., Peper J.S., van Leeuwen M., Koenis M.M., van Beijsterveldt T.C. et al.* Brain SCALE: brain structure and cognition: an adolescent longitudinal twin study into the genetic etiology of individual differences // *Twin Research and Human Genetics.* 2012. Vol. 15 (3). P. 453–467.
- Van Veen V., Carter C.S.* The anterior cingulate as a conflict monitor: fMRI and ERP studies // *Physiol. Behav.* 2002. Vol. 77. P. 477–482.
- Verleger R.* Event-related potentials and cognition: a critique of the context updating hypothesis and an alternative interpretation of P3 // *The Behavioral and Brain Sciences.* 1988. Vol. 11. P. 343–427.
- Vernon P.A., Mori M.* Intelligence, reaction times, and nerve conduction velocity // *Behav. Genet.* 1989. Vol. 19 (6). P. 779–779.
- Pritchard W.S., Duke D.W.* Measuring “chaos” in the brain: a tutorial review of EEG dimension estimation // *Brain Cogn.* 1995. Vol. 27. P. 353–397.
- Wallace G.L., Schmitt J.E., Lenroot R.K., Viding E., Ordaz S., Rosenthal M.A. et al.* A pediatric twin study of brain morphometry // *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* 2006. Vol. 47. P. 987–993.
- Watson N.* Genetics of electroencephalography during wakefulness and sleep // *Sleep. Med. Clin.* 2011. Vol. 6. P. 155–169.
- Webb W.B., Campbell S.S.* Relationships in sleep characteristics of identical and fraternal twins // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1983. Vol. 40 (10). P. 1093–1095.
- Wheeler R.E., Davidson R.J., Tomarken A.J.* Frontal brain asymmetry and emotional reactivity: a biological substrate of affective style // *Psychophysiology.* 1993. Vol. 30 (1). P. 82–89.
- Whitfield-Gabrieli S., Thermenos H., Milanovic S., Tsuang M., Faraone S., McCarley R., Shenton M., Green A., Nieto-Castanon A., LaViolette P., Wojcik J., Gabrieli J., Seidman L.* Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia // *PNAS.* 2009. Vol. 106 (4). P. 1279–1284.
- Winkler A.M., Kochunov P., Blangero J., Almasy L., Zilles K., Fox P.T. et al.* Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies // *NeuroImage.* 2010. Vol. 53 (3). P. 1135–1146.

- Wright M.J., Boomsma D.I., de Geus E.J.C., Posthuma D., van Baal G.C.M., Luciano M. et al. Genetics of cognition: Outline of collaborative twin study // *Twin Research*. 2001. Vol. 4. P. 48–56.
- Wright M.J., Hansell N.K., Geffen G.M., Geffen L.B., Smith G.A., Martin N.G. Genetic influence on the variance in P3 amplitude and latency // *Behavior Genetics*. 2001. Vol. 31. P. 555–565.
- Wright I.C., Sham P., Murray R.M., Weinberger D.R., Bullmore E.T. Genetic contributions to regional variability in human brain structure: Methods and preliminary results // *NeuroImage*. 2002. Vol. 17. P. 256–271.
- Wright M.J., Luciano M., Hansell N.K., Geffen G.M., Geffen L.B., Martin N.G. Genetic sources of covariation among P3(00) and online performance in a delayed response working memory task // *Behav. Genet.* 2002. Vol. 61. P. 183–202.
- Yoon U., Fahim C., Perusse D., Evans A.C. Lateralized genetic and environmental influences on human brain morphology of 8-year-old twins // *Neuroimage*. 2010. Vol. 53. P. 1117–1125.
- Yoon U., Perusse D., Lee J.M., Evans A.C. Genetic and environmental influences on structural variability of the brain in pediatric twin: Deformation based morphometry // *Neuroscience Letters*. 2011. Vol. 493. P. 8–13.
- Young D.A., Waldo M., Rutledge III J.H., Freedman R. Heritability of inhibitory gating of the P50 auditory-evoked potential in monozygotic and dizygotic twins // *Neuropsychobiology*. 1996. Vol. 33. P. 113–117.
- Zietsch B.P., Hansen J.L., Hansell N.K., Geffen G.M., Martin N.G., Wright M.J. Common and specific genetic influences on EEG power bands delta, theta, alpha, and beta // *Biological Psychology*. 2007. Vol. 75. P. 154–164.
- Zlojutro M., Manz N., Rangaswamy M., Xuei X., Flury-Wetherill L., Koller D., Bierut L.J., Goate A., Hesselbrock V., Kuperman S., Nurnberger Jr. J., Rice J.P., Schuckit M.A., Foroud T., Edenberg H.J., Porjesz B., Almasy L. Genome-wide association study of theta band event-related oscillations identifies serotonin receptor gene HTR7 influencing risk of alcohol dependence // *Am. J. Med. Genet. B: Neuropsychiatr. Genet.* 2011. Vol. 156B. P. 44–58.

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ПЕРСПЕКТИВЫ ПОВЕДЕНЧЕСКОЙ ГЕНОМИКИ В ОБРАЗОВАНИИ

---

*Ю.В. Ковас, С.Б. Малых*

Эта книга представляет систематический обзор результатов исследований, свидетельствующих о значении генетики для детского развития и образования. Данная новая область исследований на стыке генетики и образования – образовательная геномика – уже внесла большой вклад в понимание процессов формирования индивидуальных различий в значимых для образования особенностях ребенка.

К настоящему времени наше представление о генетических и средовых влияниях на развитие ребенка существенно изменилось: от представления о дихотомии (гены *или* среда) к представлениям о сложных процессах со-действия генов и среды в ходе развития. Происходит переход исследований к изучению со-действия молекулярно-генетических механизмов и среды, например, о том, как среда воздействует на экспрессию генов (эпигенетические процессы), а гены влияют на восприятие и на сам выбор среды (генно-средовые корреляции).

Современные исследования в образовании ассимилируют новые технологические и концептуальные подходы к изучению природы психологических особенностей детей. В количественной психогенетике используются большие репрезентативные выборки близнецов, приемных детей и их семей, а также новые аналитические и статистические методы. Недавно также разработан новый перспективный метод исследования – «усыновление при зачатии», при котором изучаются дети, рожденные в результате экстракорпорального оплодотворения и различающиеся степенью генетического родства с их родителями (Harold et al., 2012)<sup>1</sup>. Этот метод позволяет разделить влияние генетических факторов и пренатальной среды на развитие ребенка. Еще один новый метод количественной генетики – Полногеномный Анализ Сложных Признаков

---

<sup>1</sup> Harold G.T., Elam K.K., Lewis G., Rice F., Thapar A. Interparental conflict, parent psychopathology, hostile parenting, and child antisocial behavior: Examining the role of maternal versus paternal influences using a novel genetically sensitive research design // *Development and Psychopathology*. 2012. Vol. 24 (4). P. 1283–1295.

(Genome-wide Complex Trait Analysis, GCTA), который оценивает генетические влияния на сложные признаки, используя информацию о полногеномном генотипировании в больших выборках не связанных родством людей (Plomin, Deary, 2015)<sup>1</sup>. Сравнение результатов, полученных с помощью метода GCTA, с результатами близнецовых исследований вносит важный вклад в понимание генетической архитектуры сложных признаков.

Часто интуитивные представления о том, как гены влияют на психологические особенности детей, парадоксальным образом отличаются от реального положения дел. В отличие от ошибочных представлений о детерминистическом характере генетических влияний на сегодняшний день очевидно, что генетические влияния на сложные признаки носят вероятностный характер. Кроме того, влияние генов на поведение не статично и может меняться в ходе развития. Например, генетические влияния на индивидуальные различия в интеллекте в раннем детском возрасте гораздо слабее, чем средовые влияния. Однако в ходе развития они постепенно возрастают, и во взрослом состоянии индивидуальные различия по интеллекту во многом определяются генетическими различиями между людьми. Возможно, это обусловлено процессами генно-средовой корреляции, при которых люди активно выбирают, изменяют и реагируют на среду под влиянием своих генов. В то же время успешность в изучении школьных предметов с самого начала обучения находится под сильным влиянием генетических факторов. Это может быть связано с тем, что школа создает унифицированную среду (например, стандартные учебные планы, стандартная форма обучения). Возможно, когда среда унифицирована, наблюдаемые различия между людьми в основном определяются генетическими различиями (Kovas et al., 2013)<sup>2</sup>. Если бы школ не существовало или школы кардинально отличались друг от друга, то тогда влияние генетических факторов на успешность в обучении было бы гораздо меньше, а наблюдаемые различия объяснились бы большим влиянием среды. Действительно, существуют данные международных исследований, свидетельствующие о том, что при большей вариативности типов школ и их качества генетические факторы объяс-

---

<sup>1</sup> Plomin R., Deary I.J. Genetics and intelligence differences: five special findings // *Molecular Psychiatry*. 2015. Vol. 20(1). P. 98–108. doi: 10.1038/mp.2014.105; Epub 2014. Sep. 16.

<sup>2</sup> Kovas Y., Voronin I., Kaydalov A., Malykh S.B., Dale P.S., Plomin R. Literacy and numeracy are more heritable than intelligence in primary school // *Psychological Science*. 2013. Vol. 24 (10). P. 2048–2056.

няют меньшую долю индивидуальных различий в академических способностях и успешности (см. напр.: Petrill et al., 2007)<sup>1</sup>.

И в унифицированной образовательной среде имеются различия в среднем уровне успешности детей между классами, школами, регионами и странами. Например, по данным международного исследования PISA (Programme for International Student Assessment), средний уровень математической успешности детей различается между странами (PISA, 2009)<sup>2</sup>. Необходимо, однако, понимать, что эти средние различия очень незначительны и объясняют лишь небольшую долю индивидуальных различий. Аналогично средние различия между регионами, городами, школами и классами объясняют лишь малую долю вариативности в способностях и успеваемости внутри каждой страны. При отсутствии специального отбора (например, отбор учеников в специализированные школы) эффект общей среды (например, унифицирующий эффект школьной программы, школьной среды и т.д.) невелик. Иными словами, практически весь спектр существующих индивидуальных различий наблюдается внутри каждого класса (Kovas et al., 2007<sup>3</sup>; Byrne et al., 2010<sup>4</sup>).

Столь небольшая величина общих эффектов среды кажется парадоксальной и на первый взгляд противоречащей значению учителя, школы, системы образования для академических достижений ребенка. Однако может быть несколько объяснений такому феномену. Например, эта ситуация может отражать достижения современного образования. Если общество обеспечивает всем детям равный доступ к качественному образованию, то большинство детей может достичь определенного уровня знаний. А различия между детьми выше этого уровня объясняются в основном генетическими различиями и индивидуальным опытом. Возможно, что в менее эгалитарном обществе, в котором доступ к качественному образованию является привилегией определенных групп общества, влияние общей образовательной среды на академическую мотивацию и успешность будет сильнее. Однако в таком обществе разброс в уровне академической успешности будет еще шире. Возможно и другое, менее оптимистичное

---

<sup>1</sup> Petrill S.A., Deater-Deckard K., Thompson L., Schatschneider C., DeThorne L. Longitudinal genetic analysis of early reading: The Western Reserve Reading Project // *Reading and Writing*. 2007. Vol. 20 (1-2). P. 127–246.

<sup>2</sup> PISA Results: Executive summary. 2009.

<sup>3</sup> Kovas Y., Haworth C.M.A., Petrill S.A., Plomin R. Mathematical ability of 10-year-old boys and girls: Genetic and environmental etiology of typical and low performance // *Journal of Learning Disabilities*. 2007. Vol. 40(6). P. 554–567.

<sup>4</sup> Byrne B., Coventry W.L., Olson R.K., Wadsworth S., Samuelsson S., Petrill S.A., Willcutt E.G., Corley R. «Teacher effects» in early literacy development: Evidence from a study of twins // *Journal of Educational Psychology*. 2010. Vol. 102 (1). P. 32–42.



объяснение малой величины общих эффектов среды: одна и та же среда может подходить одному ученику (повышая его результаты) и не подходить другому (понижая его результаты), маскируя эффекты на уровне средних показателей. Индивидуализированные методы обучения могут быть более эффективными и приводить к повышению результатов всех учеников (т.е. средний уровень знаний будет выше), а разброс уровней знаний у разных детей будет более узким (т.е. дисперсия будет меньше).

Любой опытный учитель прекрасно знает, насколько велики различия между детьми в каждом классе (при отсутствии специального отбора в классы или школы). Признание генетических различий как важного фактора индивидуальных особенностей в обучении не умаляет значения образования, но помогает понять, что для достижения одного и того же результата разным детям требуются разные методы, подходы и ресурсы. О необходимости индивидуализации образования говорят и результаты исследований, касающихся среды. Многочисленные исследования показывают, что в основном среда вносит вклад в различия между родственниками, а не в сходство между ними. Например, академическая мотивация сильно различается даже у генетически идентичных монозиготных близнецов, живущих в одной семье и обучающихся в одном классе (Kovas et al., 2015)<sup>1</sup>. В выпускаемой нами настоящей книге приведен ряд примеров, которые демонстрируют, что индивидуальная среда является важным источником формирования психологических особенностей ребенка.

В последнее время генетически информативные исследования направлены не только на изучение этиологии отдельных психологических характеристик, но и на изучение природы взаимосвязей между различными характеристиками. Например, многомерные генетические модели используются для анализа связей между способностями к чтению и математике (Kovas et al., 2007<sup>2</sup>; Hart et al., 2010<sup>3</sup>; Hart et al., 2009<sup>1</sup>), между внима-

---

<sup>1</sup> Kovas Y., Garon-Carrier G., Boivin M., Petrill S.A., Plomin R., Malykh S.B., Spinath F., Murayama K., Ando J., Bogdanova O.Y., Brendgen M., Dionne G., Forget-Dubois N., Galajinsky E.V., Gottschling J., Guay F., Lemelin J.-P., Logan J.A.R., Yamagata S., Shikishima C., Spinath B., Thompson L.A., Tikhomirova T.N., Tosto M.G., Tremblay R., Vitaro F. Why children differ in motivation to learn: Insights from over 13,000 twins from 6 countries // *Personality and Individual Differences*. 2015. Vol. 80. P. 51–63.

<sup>2</sup> Kovas Y., Haworth C.M.A., Harlaar N., Petrill S.A., Dale P.S., Plomin R. Overlap and specificity of genetic and environmental influences on mathematics and reading disability in 10-year-old twins // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2007. Vol. 48 (9). P. 914–922.

<sup>3</sup> Hart S.A., Petrill S.A., Kamp Dush C.M. Genetic influences on language, reading, and mathematics skills in a national sample: An analysis using the National Longitudinal Survey of Youth // *Language, Speech, and Hearing Services in Schools*. 2010. Vol. 41. P. 118–128.

нием и способностями к чтению и математике (Hart et al., 2010)<sup>2</sup>, между академической мотивацией и достижениями в ходе развития (Luo et al., 2011)<sup>3</sup>, между способностями к чтению и особенностями среды (Harlaar et al., 2011)<sup>4</sup>. Если одни и те же гены влияют на разные признаки (биологическое явление – плеiotропия), то отмечается генетическая корреляция между этими признаками. Эффект плеiotропии наблюдается для многих важных для образования психологических черт, что свидетельствует о том, что генетические эффекты в основном являются общими, а не специфическими для каждого признака. Существенные общие генетические эффекты констатируются не только для нормальных признаков, но и для нарушений способностей к обучению – высокие генетические корреляции были обнаружены между проблемами с чтением, математикой и родным языком; умеренные генетические корреляции наблюдались между нарушениями способностей к обучению и поведенческими проблемами, такими как СДВГ (Plomin, Kovas, 2005<sup>5</sup>; Butterworth, Kovas, 2013<sup>6</sup>).

В двух недавних многомерных близнецовых исследованиях, направленных на анализ генетической архитектуры академических достижений, было получено несколько принципиальных результатов.

Во-первых, наследуемость академических достижений (измеренных по результатам государственных экзаменов) оказалась средней для всех школьных предметов, включая математику, родной язык, естественнонаучные дисциплины, изобразительное искусство и основы бизнеса (Rimfeld et al., 2015<sup>7</sup>). Во-вторых, наблюдаемые значительные корреляции между оценками по всем школьным предметам объяснялись в основном общими

---

<sup>1</sup> Hart S.A., Petrill S.A., Thompson L.A., Plomin R. The ABCs of math: A genetic analysis of mathematics and its links with reading ability and general cognitive ability // *Journal of Educational Psychology*. 2009. Vol. 101 (2). P. 388–402.

<sup>2</sup> Hart S.A., Petrill S.A., Thompson L.A. A factorial analysis of timed and untimed measures of mathematics and reading abilities in school aged twins // *Learning and Individual Differences*. 2010. Vol. 20 (2). P. 63–69.

<sup>3</sup> Luo L.L.Y., Kovas Y., Haworth C.M.A., Plomin R. The etiology of mathematical self-evaluation and mathematics achievement: Understanding the relationship using a cross-lagged twin study from ages 9 to 12 // *Learning and Individual Differences*. 2011. Vol. 21 (6). P. 710–718.

<sup>4</sup> Harlaar N., Deater-Deckard K., Thompson L.A., Dethorne L.S., Petrill S.A. Associations between reading achievement and independent reading in early elementary school: a genetically informative cross-lagged study // *Child Development*. 2011. Vol. 82 (6). P. 2123–2137.

<sup>5</sup> Plomin R., Kovas Y. Generalist genes and learning disabilities // *Psychological Bulletin*. 2005. Vol. 131. P. 592–617.

<sup>6</sup> Butterworth B., Kovas Y. Understanding neurocognitive developmental disorders can improve education for all // *Science*. 2013. Vol. 340. P. 300–305.

<sup>7</sup> Rimfeld K., Kovas Y., Dale P.S., Plomin R. Pleiotropy across academic subjects at the end of compulsory education // *Scientific Reports*. 2015. Vol. 5. P. 11713.

генетическими факторами. В-третьих, эти общие генетические эффекты не уменьшились (или уменьшились совсем немного) и при контроле интеллекта. Иными словами, в большой степени одни и те же гены влияют на результаты экзаменов по разным предметам (например, математика и изобразительное искусство) даже при контроле общих генетических эффектов с интеллектом. В-четвертых, генетические влияния на академические достижения в основных школьных предметах частично совпадают с генетическими влияниями не только на интеллект, но и на целый ряд других характеристик, таких как самооценка, личность, психопатология, поведенческие проблемы, здоровье, психологическое благополучие и даже восприятие семейной и школьной среды (Krapohl et al., 2014)<sup>1</sup>.

Наше понимание генно-средового взаимодействия постоянно улучшается, однако само по себе оно не влияет на образовательную политику. При разных ценностях одни и те же научные знания могут приводить к разным образовательным стратегиям. Например, общество может распределять образовательные ресурсы, исходя из цели достижения всеми детьми определенного уровня знаний. С другой стороны, больше ресурсов может направляться на развитие одаренных детей. Конечно, более оптимальной стратегией для любого общества было бы увеличение ресурсов для образования, так как это не только социально, но и экономически оправдано. Показано, что в Великобритании слабые математические знания негативно влияют не только на жизненные перспективы человека, но и обходятся обществу в £2,4 млрд в год (Butterworth et al., 2011)<sup>2</sup>.

Однако в условиях ограниченных экономических ресурсов наиболее перспективной стратегией является распределение образовательных ресурсов таким образом, чтобы у всех детей была возможность получения соответствующего уровня знаний, который необходим для успешного существования в современном технологическом и цифровом обществе. Данная стратегия может быть успешной только в том случае, когда обучение персонализировано, т.е. каждому ребенку предоставляются необходимые для него образовательные ресурсы. При этом необходимо учитывать, что ребенок – не пассивный объект обучения, а активный участник образовательного процесса. Существующие образовательные модели, ориентированные на среднего ученика, не учитывают генно-средовые процессы, описанные в представле-

---

<sup>1</sup> Krapohl E., Rimfeld K., Shakeshaft N.G., Trzaskowski M., McMillan A., Pingault J.-B., Asbury K., Harlaar N., Kovas Y., Dale P.S., Plomin R. The high heritability of educational achievement reflects many genetically influenced traits, not just intelligence // PNAS. 2014. URL: [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1408777111](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1408777111).

<sup>2</sup> Butterworth B., Varma S., Laurillard D. Dyscalculia: from brain to education // Science. 2011. Vol. 332(6033). P. 1049–1053.

мой читателю книге. Дети отличаются не только своими способностями к обучению, но и склонностями, мотивацией и другими ключевыми для образования психологическими характеристиками. В будущем, мы надеемся, каждый ребенок будет иметь больше возможностей для активного участия в определении траектории своего обучения. В подобном процессе значимым ресурсом могут служить адаптивные информационные технологии, дающие возможность подбирать темп, содержание и последовательность изучения материала и уровень его сложности, предотвращая скуку у одних учеников и избегая ситуации повторяющихся неудач у других и оптимизируя образовательный процесс для каждого ученика в целом.

Прогресс в геномных исследованиях может внести существенный вклад и в образование детей с нарушениями способности к обучению, такими как дислексия, дисграфия и др. Подобные нарушения часто имеют гетерогенную природу. Понимание генетических и нейробиологических механизмов нарушений позволит более точно диагностировать, корректировать и, возможно, предотвращать развитие таких нарушений с помощью подбора адекватной среды. Как отмечалось во многих главах настоящей книги, прогресс в генетических исследованиях сложных признаков происходит очень быстро. В ближайшее время, вероятно, будут выявлены множество генов, а также эпигенетические и нейробиологические механизмы, посредством которых гены вносят вклад в базовые для образования признаки. Несмотря на то, что, как правило, действие каждого генетического варианта очень мало, набор большого количества таких генетических вариантов (polygenic risk score – полигенный индекс риска; Plomin, Deary, 2015<sup>1</sup>) может быть использован для ранней диагностики проблем с обучением и для подбора адекватной образовательной среды. Более того, подобная вероятностная диагностика на основе указанных полигенных индексов может использоваться не только для прогнозирования нарушений способностей к обучению, но и для развития индивидуальных особенностей и потребностей в целом. С этой точки зрения проблемы с обучением и поведением рассматриваются не как «расстройства», а как часть количественного континуума. Соответственно генетические варианты рассматриваются не как факторы риска, а как факторы общей изменчивости (Plomin, Deary, 2015)<sup>2</sup>. Действительно, многие близнецовые исследования показывают, что нарушения способ-

---

<sup>1</sup> Plomin R., Deary I.J. Genetics and intelligence differences: five special findings // *Molecular Psychiatry*. 2015. Vol. 20(1). P. 98–108. doi: 10.1038/mp.2014.105; Epub 2014. Sep. 16.

<sup>2</sup> Plomin R., Deary I.J. Genetics and intelligence differences: five special findings // *Molecular Psychiatry*. 2015. Vol. 20 (1). P. 98–108. doi: 10.1038/mp.2014.105; Epub 2014. Sep. 16.

ностей к обучению (например, очень низкая успешность в математике) находятся на одном континууме с нормальной успешностью. Другими словами, одни и те же генетические (и средовые) факторы могут определять положение ребенка на нижней части континуума (нарушения) и приводить к несколько худшему результату ребенка в верхней части континуума (высокие способности). Количество и комбинация таких факторов определяют позицию каждого ребенка на этом континууме (Plomin & Kovas, 2005<sup>1</sup>; Plomin et al., 2009<sup>2</sup>; Butterworth, Kovas, 2013<sup>3</sup>). Однако возможно, что на самых крайних концах континуума могут действовать иные факторы. Эти гипотезы могут быть проверены в масштабных генетически информативных исследованиях (Plomin, Deary, 2015)<sup>4</sup>.

Количественные генетические методы остаются необходимыми методами исследования природы индивидуальных различий и создают основу для молекулярно-генетических исследований в образовании. Стремительно развивающаяся молекулярная генетика направлена на идентификацию генетических вариантов, участвующих в изменчивости сложных признаков. Сегодня в распоряжении специалистов находится целый ряд молекулярно-генетических методов. Они включают в себя новые и постоянно улучшающиеся технологии, такие как микрочипы, позволяющие генотипировать тысячи ДНК-маркеров и оценивать эпигенетические процессы всех генов одновременно, а также становящееся все более доступным полногеномное секвенирование, открывающее возможность установить полную последовательность ДНК каждого человека. Молекулярная генетика, возможно, самая быстро развивающаяся область за всю историю науки. Несмотря на свой «юный» возраст, она уже внесла значительный вклад в понимание этиологии и механизмов индивидуальных различий.

Ожидается, что уже в ближайшем будущем информация о своем полном генетическом профиле будет доступна любому человеку. Однако процесс прослеживания пути от каждого генетического варианта к поведению займет достаточно длительное время. Изучение конкретных механизмов того, как каждый ген (взаимодействуя со средой) влияет на опре-

---

<sup>1</sup> Plomin R., Kovas Y. Generalist genes and learning disabilities // *Psychological Bulletin*. 2005. Vol. 131. P. 592–617.

<sup>2</sup> Plomin R., Haworth C.M.A., Davis O.S.P. Common disorders are quantitative traits // *Nature Reviews Genetics*. 2009. Vol. 10 (12). P. 872–878.

<sup>3</sup> Butterworth B., Kovas Y. Understanding neurocognitive developmental disorders can improve education for all // *Science*. 2013. Vol. 340. P. 300–305.

<sup>4</sup> Plomin R., Deary I.J. Genetics and intelligence differences: five special findings // *Molecular Psychiatry*. 2015. Vol. 20 (1). P. 98–108. doi: 10.1038/mp.2014.105; Epub 2014. Sep. 16.

деленную поведенческую черту, сложно и включает в себя несколько уровней: от профиля экспрессии гена – к специфической функции белка, физиологии, структуре и функции мозга (Plomin et al., 2009)<sup>1</sup>.

Можно надеяться, что все эти новые знания внесут существенный вклад в развитие образования. Для этого необходима активная поддержка со стороны основных участников образовательного процесса – педагогов, родителей, администрации и т.д. В свою очередь, это зависит от степени понимания ими сложных процессов взаимодействия генетических и средовых факторов в развитии детей. К сожалению, такие знания часто недоступны педагогам, родителям и общественности. Это приводит к заблуждениям и искаженным представлениям о реальных процессах, начиная уже с ошибочной интерпретации концепции наследуемости как относящейся к отдельному конкретному человеку. Например, высокая наследуемость роста (около 90%) часто ошибочно понимается таким образом, что 90% роста конкретного человека определяется его генами. Это абсолютно неправильно. Высокая наследуемость роста означает, что около 90% индивидуальных различий (изменчивости) в популяции в определенный период времени определяется генетическими различиями между людьми. Таким образом, концепция наследуемости относится к различиям между людьми, а не к конкретному человеку (см. прил. 3).

В выходящей в свет книге мы постарались прояснить основные концепции, понятия, методы генетики. Мы надеемся, что это поможет выстраиванию моста между научным знанием и их практическим применением в образовании. Всеобщий доступ к образованию – одно из важнейших достижений современного общества, однако сегодня перед обществом стоит новая глобальная задача: обеспечить оптимальные условия для обучения каждому ребенку.

---

<sup>1</sup> Plomin R., Haworth C.M.A., Davis O.S.P. Common disorders are quantitative traits // Nature Reviews Genetics. 2009. Vol. 10 (12). P. 872–878.

# **ПРИЛОЖЕНИЯ**





### Близнецовый метод

Различия между людьми по всем сложным признакам (как по физическим, так и психологическим характеристикам) чрезвычайно велики.



Эти индивидуальные различия (вариация, дисперсия, изменчивость) называются фенотипическими различиями, или фенотипической дисперсией. Вся изменчивость (100%, или 1) конкретного сложного признака (например, роста) в конкретной популяции (например, в российской популяции взрослых людей в 2015 г.) объясняется генетическими или средовыми факторами. Последовательность ДНК (~3 млрд пар оснований генома человека) практически одинакова у всех людей, различие составляет в среднем ~1%. Не связанные биологическим родством люди могут быть случайным образом генетически более сходны. Обычно это означает, что они более похожи друг на друга физически и / или психологически. Физическое и психологическое сходство людей, не являющихся биологическими родственниками, может также объясняться похожими условиями среды. Например, игра в шахматы может способствовать повышению когнитивных способностей. Игра в шахматы в этом примере является фактором общей среды (имеет общий эффект на когнитивные способности) для играющих в шахматы и фактором неразделенной, индивидуальной среды для играющих и не играющих в шахматы.

В психогенетике 100% фенотипической изменчивости (P) определенного признака в конкретной популяции раскладывается на генетический компонент (эффект) ( $h^2$ ), компонент разделенной (общей) среды ( $c^2$ ) и компонент неразделенной (индивидуальной) среды ( $e^2$ ):

$$P = h^2 + c^2 + e^2.$$

Биологические родственники генетически более сходны: например, сиблинги (родные братья, сестры) разделяют ~50%, а двоюродные сиблинги ~25% от ~1% варьирующей (сегрегирующей) ДНК. Различная

степень генетического родства отражается в различной степени фенотипического (наблюдаемого, измеряемого) сходства между людьми. Например, родственники первого порядка (сиблинги; дети и их родители), как правило, более похожи друг на друга по физическим и поведенческим признакам, чем родственники второго порядка (двоюродные сиблинги; тети и их племянники).

Исследования с участием членов семьи с различной степенью генетического сходства помогают оценить относительный вклад генетических и средовых факторов в индивидуальные различия (дисперсию) в различных признаках. Одним из наиболее информативных методов является сравнение монозиготных (идентичных, однойцевых, МЗ) и дизиготных (неидентичных, разнойцевых, «двойняшек», ДЗ) близнецов.



МЗ близнецы появляются в результате деления одной оплодотворенной яйцеклетки (зиготы), поэтому их генетическое сходство составляет 100%. ДЗ близнецы развиваются из двух разных яйцеклеток, оплодотворенных в одно и то же время. Как и любые сиблинги, в среднем они разделяют примерно 50% сегрегирующей ДНК.

Сходство МЗ близнецов (внутрипарная корреляция,  $r_{MZ}$ ) связано с влиянием генетических факторов и факторов общей среды. Сходство ДЗ близнецов ( $r_{DZ}$ ) также связано с влиянием генетических факторов и факторов общей среды, однако, как было сказано выше, ДЗ близнецы разделяют только половину сегрегирующей ДНК:

$$r_{MZ} = h^2 + c^2;$$
$$r_{DZ} = \frac{1}{2}h^2 + c^2.$$

Если генетические факторы вносят вклад в индивидуальные различия (фенотипическую изменчивость) в определенном признаке, МЗ близнецы должны быть более похожими друг на друга по этому признаку, чем

ДЗ близнецы. Оценка вклада генетических факторов в фенотипическую изменчивость признака называется наследуемостью ( $h^2$ ). Наследуемость признака вычисляется как удвоенная разница между внутрипарными корреляциями МЗ и ДЗ близнецов. Факторы среды, делающие близнецов более похожими по определенному признаку, называют **разделенной (общей) средой** ( $c^2$ ), их вклад вычисляется как разница между корреляцией МЗ близнецов и оценкой наследуемости. Вклад **неразделенной (индивидуальной) среды** ( $e^2$ ) отражает различия между МЗ близнецами и вычисляется как разница между 100% (полная фенотипическая дисперсия) и внутрипарной корреляцией МЗ близнецов. Индивидуальная среда включает в себя факторы среды, приводящие к различиям между близнецами, а также ошибку измерения:

$$h^2 = 2 \times (r_{MZ} - r_{DZ});$$

$$c^2 = r_{MZ} - h^2;$$

$$e^2 = 1 - r_{MZ}.$$

Например, если внутрипарная корреляция математической успеваемости равна 0,68 (68%) у МЗ близнецов и 0,41 (41%) у ДЗ близнецов (рис. 1), наследуемость математической успеваемости равна  $2 \times (0,68 - 0,41) = 0,54$ . Другими словами, 54% фенотипической дисперсии математической успеваемости объясняется генетическими факторами. Вклад общей среды составляет  $0,68 - 0,54 = 0,14$  (14% фенотипической дисперсии), а вклад индивидуальной среды –  $1 - 0,68 = 0,32$  (32% фенотипической дисперсии).

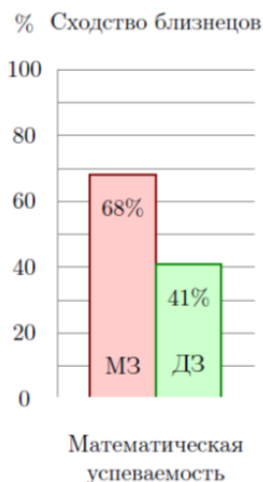


Рис. 1. Внутрипарные корреляции математической успеваемости (Luo et al., 2011)

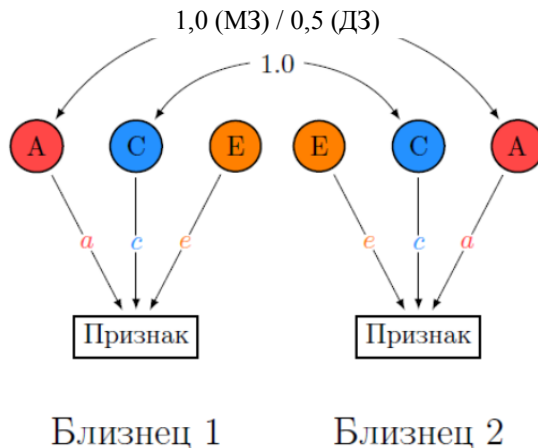


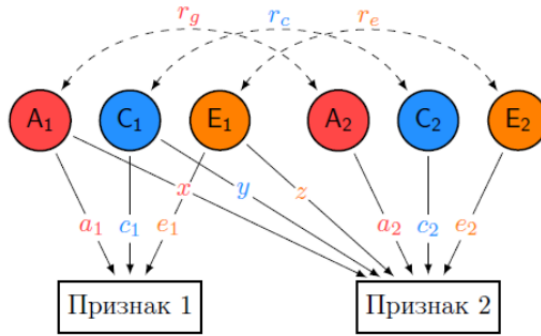
Рис. 2. Одномерная модель ACE (путевая диаграмма).

Признаки (наблюдаемые переменные) изображены в форме прямоугольников. А, С и Е – латентные (неизмеряемые) переменные, изображены в форме кругов.

МЗ близнецы разделяют все (1,0) аддитивные генетические факторы (А), а ДЗ близнецы только половину (0,5). Близнецы в паре полностью разделяют общую среду (С). Индивидуальная среда (Е) является уникальной для каждого близнеца. Пути, обозначенные стрелками, отражают статистическую связь между переменными (подробно см.: Plomin et al., 2013, p. 392–393). В модели ACE  $h$  обозначается как  $a$

Компоненты  $h^2$ ,  $c^2$ ,  $e^2$  также могут оцениваться при помощи методов моделирования структурными уравнениями с использованием специального программного обеспечения (например, OpenMx). Эта модель, называемая моделью ACE, может быть представлена в виде путевой диаграммы (рис. 2). В этой модели генетические и средовые факторы представлены как латентные (неизмеряемые) переменные: А обозначает аддитивные генетические факторы, С – факторы общей среды, Е – факторы индивидуальной среды. Латентные переменные А, С, Е объясняют всю фенотипическую дисперсию признака.

Близнецовый метод также позволяет объяснить корреляцию между двумя признаками. **Многомерные модели** используются для разложения ковариации для двух или более признаков (рис. 3). Латентные переменные  $A_1$ ,  $C_1$ ,  $E_1$  объясняют всю дисперсию Признака 1 и часть дисперсии Признака 2. Остаточная (специфическая) дисперсия Признака 2 объясняется латентными переменными  $A_2$ ,  $C_2$ ,  $E_2$ , не связанными с Признаком 1. Пути  $a_1$ ,  $c_1$ ,  $e_1$  и  $a_2$ ,  $c_2$ ,  $e_2$  обозначают влияние генетических, общесредовых и индивидуально-средовых факторов, специфических для Признака 1 и Признака 2 соответственно.



Близнец 1

Рис. 3. Двумерная модель ACE (путевая диаграмма). Стрелки обозначают стандартизированные пути: сумма возведенных в квадрат параметров на всех путях, ведущих к признаку, составляет полную дисперсию этого признака (100%, или 1).

Полная вариация Признака 1 вычисляется как  $a_1^2 + c_1^2 + e_1^2$ . Полная вариация Признака 2 вычисляется как  $a_2^2 + c_2^2 + e_2^2 + x^2 + y^2 + z^2$ . Наследуемость Признака 2 равна сумме всех генетических вкладов в этот признак:  $a_2^2 + x^2$ . Та же логика применяется для вычисления относительного вклада общей и индивидуальной среды:  $c_2^2 + y^2$  и  $e_2^2 + z^2$  соответственно (подробно см.: Plomin et al., 2013, p. 393–399).

Параметры  $r_g$ ,  $r_c$  и  $r_e$  также могут быть вычислены на основе других параметров

Пути  $x$ ,  $y$  и  $z$  обозначают влияния генетических ( $x$ ), общесредовых ( $y$ ) и индивидуально-средовых ( $z$ ) факторов, общих для этих двух признаков.

Корреляция между двумя генетическими латентными переменными  $A_1$  и  $A_2$  ( $r_g$ , генетическая корреляция) отражает влияние общих генетических факторов на Признак 1 и Признак 2. Абсолютное значение генетической корреляции может варьировать от 0 (нет общих генетических факторов) до 1 (генетические факторы, обуславливающие сходство близнецов по Признаку 1, полностью совпадают с генетическими факторами, обуславливающими сходство близнецов по Признаку 2). Аналогично общесредовая корреляция ( $r_c$ ) указывает на общие для Признака 1 и Признака 2 факторы среды, вносящие вклад в сходство близнецов по обоим чертам, тогда как индивидуально-средовая корреляция ( $r_e$ ) указывает на факторы среды, которые определяют различие близнецов по обоим чертам.

Многомерный генетический анализ также используется для оценки относительного вклада генетических и средовых факторов в фенотипическую корреляцию двух признаков. **Двумерная наследуемость** – это доля фенотипической корреляции двух признаков, объясняемая генетическими факторами. Аналогично вычисляются доли фенотипической корреляции,

объясняемые факторами общей и индивидуальной среды. Взятые вместе генетические и средовые факторы полностью объясняют фенотипическую корреляцию между Признаком 1 и Признаком 2.

Многомерный генетический анализ широко применяется для исследования этиологии коморбидности различных психопатологий, а также ковариации различных способностей к обучению и ковариации когнитивных и / или поведенческих характеристик на разных этапах развития. Например, в исследовании, использующем этот метод, было обнаружено, что ковариация между математической успеваемостью и мотивацией в ходе развития (с 9 до 12 лет) объясняется генетическими, а не средовыми факторами (Luo et al., 2011). Другое многомерное близнецовое исследование свидетельствует о гетерогенности этиологии синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), поскольку генетическая корреляция между компонентами СДВГ – гиперактивностью и дефицитом внимания – была лишь 0,55 (Greven et al., 2011).

### **Литература**

- Greven C.U., Rijdsdijk F.V., Plomin R.* A twin study of ADHD symptoms in early adolescence: hyperactivity-impulsivity and inattentiveness show substantial genetic overlap but also genetic specificity // *Journal of Abnormal Child Psychology*. 2011. Vol. 39 (2). P. 265–275.
- Luo Y.L., Kovas Y., Haworth C.M., Plomin R.* The etiology of mathematical self-evaluation and mathematics achievement: understanding the relationship using a cross-lagged twin study from age 9 to 12 // *Learning and Individual Differences*. 2011. Vol. 21 (6). P. 710.
- Plomin R., DeFries J.C., Knopik V.S., Neiderhiser J.M.* *Behavioral Genetics*. 6<sup>th</sup> ed. Worth Publishers, 2013.

### Методы исследования в нейронауке

**Электроэнцефалография (ЭЭГ)** – метод исследования суммарной электрической активности мозга, регистрируемой с поверхности кожи головы с помощью ЭЭГ-датчиков (электродов). Основные характеристики ЭЭГ – это частота (измеряется в герцах, Гц) и амплитуда (измеряется в микровольтах, мкВ) сигнала. В ЭЭГ различают несколько типов ритмов на основании выделения разных диапазонов частот: дельта (1–4 Гц), тета (4–8 Гц), альфа (8–14 Гц), бета (14–30 Гц), гамма (30–170 Гц) и другие. Например, альфа-ритм – это колебания амплитуды ЭЭГ с частотой приблизительно 8–14 Гц. Такие колебания сильнее всего выражены в затылочных областях мозга при закрытых глазах или в состоянии дремоты. Показатели ЭЭГ используются для анализа активности мозга, связанной со специфическими стимулами или событиями.

**Магнитоэнцефалография (МЭГ)** – метод, тесно связанный с ЭЭГ, позволяющий регистрировать магнитные поля, связанные с электрической активностью мозга. В связи с различиями в распространении электрического и магнитного полей от источника тока сигнал МЭГ отражает активность только корковых областей мозга.

Существуют следующие типы анализа ЭЭГ и МЭГ:

**1. Связанные с событиями, или вызванные, потенциалы (ССП или ВП)** – метод исследования электрической активности мозга в ответ на стимулы. СПП получают с помощью усреднения (суммирования) ряда отрезков ЭЭГ в ответ на стимул. Усредненный СПП состоит из последовательности позитивных и негативных пиков (рис. 1). Различные компоненты СПП связывают с разными аспектами когнитивной обработки информации.

**2. Спектральный анализ ЭЭГ (преобразование Фурье)** – математический метод анализа ЭЭГ, который позволяет разложить сложные колебания электрической активности мозга на составляющие частотные диапазоны (дельта, тета, альфа, бета, гамма).

**3. Связанные с событием спектральные пертурбации (СССП)** – метод анализа спектральных характеристик ЭЭГ в ответ на предъявление стимула (рис. 2). СССП – это усредненная характеристика частотных колебаний ЭЭГ (изменения амплитудного спектра ЭЭГ), связанная с конкретным событием. СССП-анализ можно проводить как для одного, так и для нескольких частотных диапазонов.

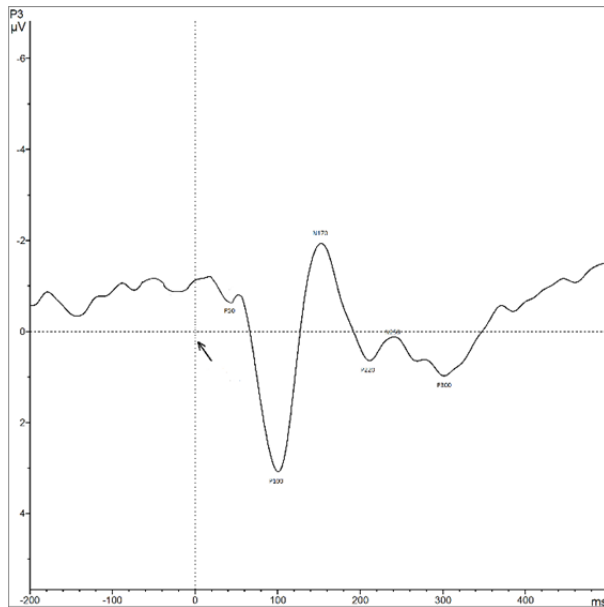


Рис. 1. ССП в ответ на предъявление зрительного стимула. По оси абсцисс – время в миллисекундах (ms) от момента до появления стимула (отрицательные значения) и после него (положительные значения). Предъявление стимула отмечено стрелкой, указывающей на 0 по оси абсцисс. Ось ординат показывает величину электрической активности в микровольтах (mcV), шкала амплитуды ССП инвертирована (отрицательные значения расположены в верхней части рисунка). ССП состоит из последовательности позитивных и негативных отклонений (компоненты ССП). Названия компонентов состоят из латинской буквы, указывающей на направление отклонения (позитивное – P или негативное – N), и числа, указывающего на латентный период появления пика или порядковый номер компонента. Например, первый негативный пик, который можно наблюдать через 100 мс после предъявления стимула, чаще всего называют N100, или N1. За этим пиком часто следует пик P2, или P200

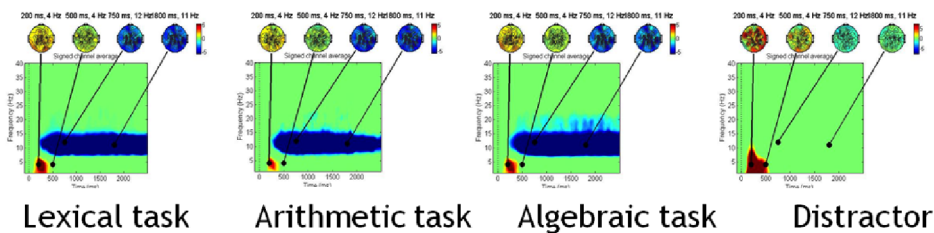


Рис. 2. СССП при выполнении трех типов задач на распознавание ошибки (лексической, арифметической или алгебраической) и предъявление звукового дистрактора. В заданиях на распознавание можно наблюдать раннюю кратковременную синхронизацию (изображена красным цветом) в дельта- и тета-диапазонах, а также более продолжительную десинхронизацию (изображена синим цветом) в альфа- и бета-диапазонах. Синхронизация подразумевает увеличение выраженности колебаний определенного диапазона, тогда как десинхронизация – уменьшение. Предъявление дистрактора приводит к синхронизации в высокоамплитудном медленноволновом диапазоне



**4. Магнитно-резонансная томография (МРТ)** – неинвазивный метод, который позволяет получать изображения внутренних структур организма, включая головной мозг. Метод основан на измерении электромагнитного отклика ядер атомов водорода на возбуждение их определенной комбинацией электромагнитных волн в постоянном магнитном поле высокой напряженности.

Существует несколько основных типов МРТ.

**Структурная МРТ (сМРТ)** применяется для изучения анатомических особенностей мозга, например объема серого или белого вещества. В медицине сМРТ используется для диагностики опухолей, демиелинизации или цереброваскулярных заболеваний. В психофизиологических исследованиях сМРТ применяется в основном для поиска связи между анатомическими особенностями мозга и различными поведенческими фенотипами (например, когнитивными способностями или различными психопатологиями).

**Функциональная МРТ (фМРТ)** основана на том, что при обработке информации определенным структурам мозга требуется повышенное потребление кислорода. Кислород доставляется к нервным клеткам мозга с помощью гемоглобина крови. фМРТ позволяет измерить изменения кровотока и наполнение кислородом (оксигенацию) в тех областях мозга, которые сильнее активируются во время выполнения когнитивных задач (например, чтения, счета и т.д.; рис. 3).

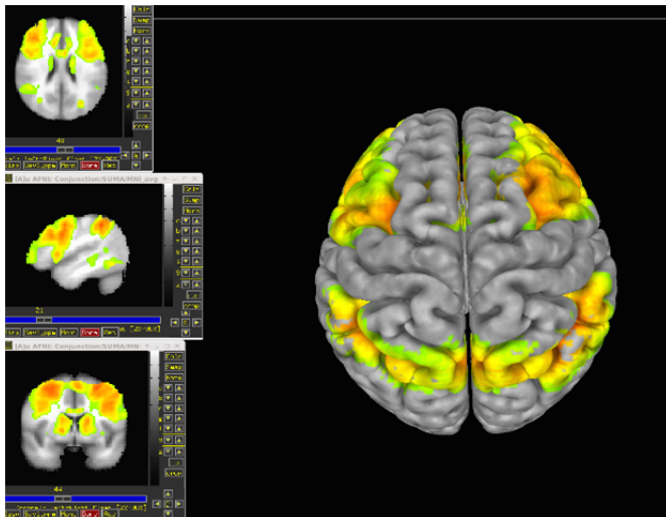


Рис. 3. Локализация активности мозга методом фМРТ: повышенная активация фронтальных и теменных областей указана желто-оранжевым цветом

**Диффузионная тензорная томография (ДТТ)** – разновидность метода МРТ, которая реконструирует движение молекул воды в нервной ткани мозга. Метод ДТТ позволяет визуализировать волокна белого вещества, выраженность и основное направление диффузии молекул воды (анизотропия). Этот метод применяется преимущественно для изучения микроскопических анатомических деталей живой ткани мозга. Метод ДТТ дает возможность визуализировать нейронные связи (трактография) между различными областями мозга (рис. 4).

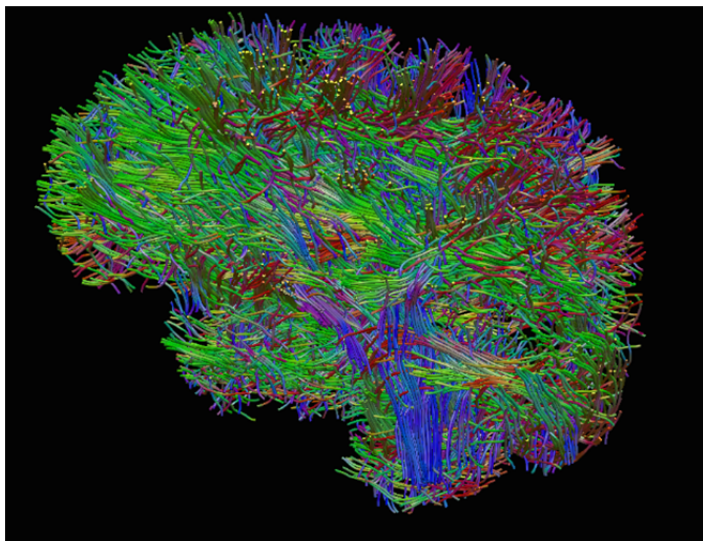


Рис. 4. Изображение нервных волокон (проводящих путей) мозга, полученное на основе ДТТ-трактографии. Разные проводящие пути (тракты) представлены в виде цветных волокон, цвет которых обозначает направление диффузии молекул воды

**Связность мозга** (англ. brain connectivity) – понятие, означающее структурную организацию анатомических связей мозга («анатомическая связность») и статистические зависимости («функциональная связность») или причинно-следственные взаимодействия («эффективная связность») между различными отделами нервной системы. Элементами связей являются отдельные нейроны, нейронные ансамбли, клеточные популяции или анатомически обособленные отделы мозга. В мозге высших позвоночных насчитывается около 100 млрд нейронов, которые образуют между собой дискретные связи контактного типа (синапсы) численностью порядка триллиона и обеспечивают поляризованное проведение нервных импульсов. Характеристики связей в мозге изучаются с помощью таких методов, как ЭЭГ, фМРТ или ДТТ.

### Индивидуальные и групповые различия (на примере роста)

На рис. 1 показаны разброс и средние значения по росту в трех странах у мужчин и женщин. Наблюдаются как популяционные, так и половые различия. Например, средний рост людей в России выше, чем в Индии. В целом у мужчин рост выше, чем у женщин.

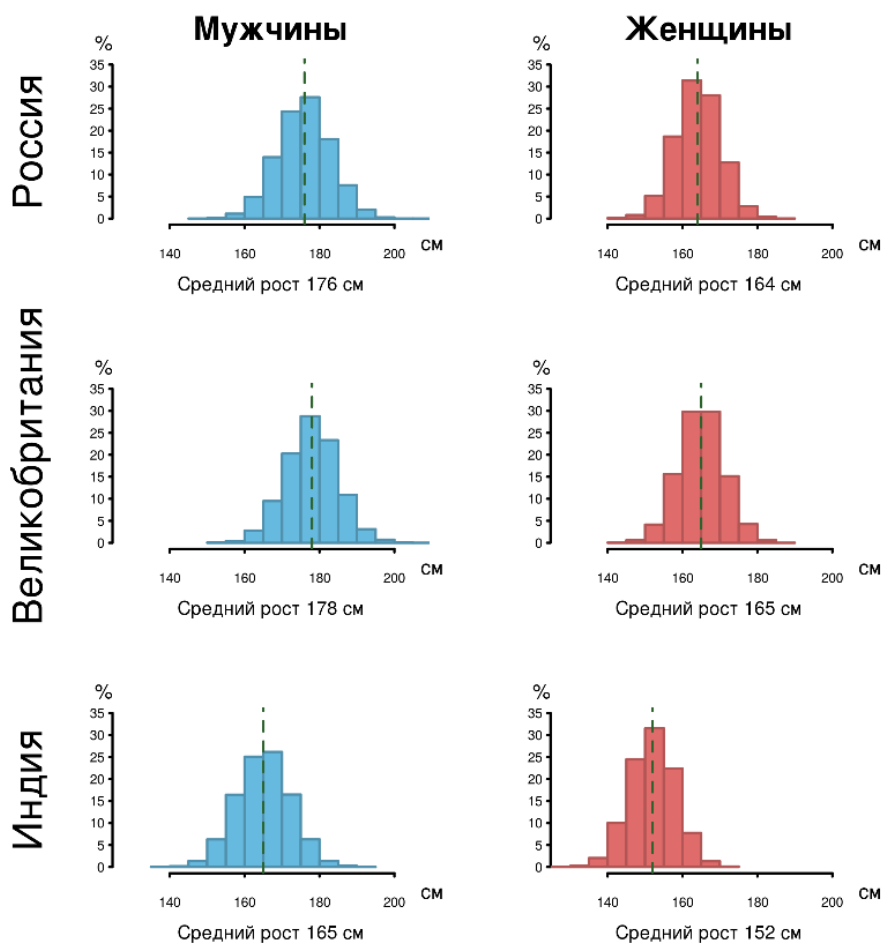


Рис.1. Разброс и средние значения по росту в 3 странах у мужчин и женщин (по данным: [http://en.wikipedia.org/wiki/Human\\_height#Average\\_height\\_around\\_the\\_world](http://en.wikipedia.org/wiki/Human_height#Average_height_around_the_world))

Кроме того, существуют различия в среднем росте между разными поколениями в одной и той же стране (эффект когорты). На рис. 2 представлены данные по среднему росту в Великобритании в период с 1880 по 1980 г. За 100 лет средний рост мужчин в Великобритании увеличился примерно на 10 см. Подобные тенденции наблюдаются во многих странах мира (Silventoinen et al., 2003).

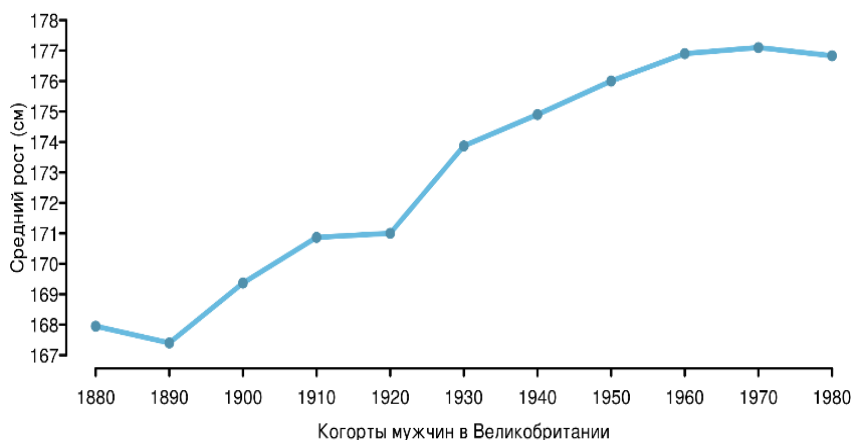


Рис. 2. Данные по среднему росту у мужчин в Великобритании в период с 1880 по 1980 г. (по данным: <https://www.clio-infra.eu/datasets/indicators>)

Однако различия в средних между группами (половые, популяционные, когортные) значительно меньше, чем различия между людьми внутри этих групп (индивидуальные различия). Например, как показано на рис. 1, максимальная разница в средних по росту в Индии и Великобритании составляет 13 см, тогда как максимальная разница, например, внутри английской популяции больше 50 см.

Факторы, объясняющие средние различия, могут совпадать или различаться с факторами, объясняющими индивидуальные различия. Например, популяционные различия в средних по росту могут частично объясняться такими средовыми факторами, как уровень дохода, доступ к качественному питанию и т.д. Половые различия в средних по росту в основном обусловлены генетическими факторами, приводящими к целому ряду биологических различий между мужчинами и женщинами (половой диморфизм).

Количественные генетические исследования на разных популяциях показали, что индивидуальные различия по росту в основном объясняются генетическими факторами. У мужчин генетические факторы объясняют около 90% индивидуальных различий в росте, тогда как оставшаяся часть

вариативности объясняется индивидуальными средовыми факторами. У женщин от 70 до 80% индивидуальных различий объясняется генетическими факторами, а оставшаяся часть – как общими, так и индивидуальными факторами среды (Silventoinen et al., 2003). Интересно, что с начала XX в. по настоящее время наблюдается повышение показателей наследуемости роста (Silventoinen et al., 2000). Целый ряд молекулярно-генетических исследований показал, что индивидуальные различия в росте обусловлены большим количеством генов с малыми эффектами (полигенный признак). В недавнем масштабном исследовании было установлено, что тысячи генетических вариантов вместе объясняют приблизительно 30% индивидуальных различий в росте (Wood et al., 2014).

### **Литература**

- Silventoinen K., Kaprio J., Lahelma E., Koskenvuo M.* Relative effect of genetic and environmental factors on body height: differences across birth cohorts among Finnish men and women // *American Journal of Public Health*. 2000. Vol. 90 (4). P. 627–630.
- Silventoinen K., Sarnalisto S., Perola M., Boomsma D.I., Cornes B.K., Davis C., Kaprio J.* Heritability of adult body height: a comparative study of twin cohorts in eight countries // *Twin Research*. 2003. Vol. 6 (05). P. 399–408.
- Wood A.R., Esko T., Yang J., Vedantam S., Pers T.H., Gustafsson S., Lim U.* Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height // *Nature Genetics*. 2014. Vol. 46 (11). P. 1173–1186.

## ГЛОССАРИЙ

---

Многие термины, приведенные в данном глоссарии, используются в разных областях и отражают их специфику. В этом глоссарии даются определения понятий в контексте психологической науки.

**Аддитивная генно-средовая модель / Модель ACE** – модель, предполагающая, что вариация (изменчивость) фенотипа обусловлена аддитивными генетическими факторами (A), факторами общей среды (C) и факторами индивидуальной среды (E).

**Аддитивные генетические факторы** – генетические факторы, отдельные эффекты которых суммируются, «складываются» в своем влиянии на признак.

**Активная генно-средовая ковариация / корреляция** – тип генно-средовой корреляции, при котором человек активно ищет, изменяет, создает среду, в наибольшей степени отвечающую его генетическим особенностям. Разное восприятие одной среды разными людьми также относится к этому типу генно-средовой корреляции.

**Аллель** – альтернативная форма (вариант) одного и того же гена (генетического локуса).

**Ассортативный подбор** – неслучайный подбор партнеров или супругов – что приводит к их (и их детей) большому генетическому сходству.

**Ацетилирование гистонов** – эпигенетический механизм, при котором ацетильные группы присоединяются к гистонам (белкам, входящим в состав хроматина), что приводит к изменению транскрипционной активности генов.

**БДГ-сон / Стадия быстрых движений глаз** – стадия сна, характеризующаяся электрической активностью мозга, сходной с состоянием бодрствования. Вместе с тем в этой стадии сна человек находится в полной неподвижности вследствие резкого падения мышечного тонуса. При этом глазные яблоки совершают быстрые движения под сомкнутыми веками.

**Близнецовый регистр** – база данных близнецов, созданная для изучения роли генетических и средовых факторов в формировании индивидуальных различий тех или иных признаков.

**Близнецовый метод** – см. прил. 1.

**Близнецы** – братья и сестры, появившиеся на свет в результате одной беременности. Существует два типа близнецов – **монозиготные и dizиготные близнецы / двойняшки**.

**Вариация числа tandemных повторов** (англ. variable number of tandem repeats, VNTR) – тип генетического полиморфизма, при котором повторяется короткая последовательность (две или более пары) нуклеотидов, непосредственно примыкающих друг к другу (tandemный повтор). Аллели такого полиморфизма различаются по числу tandemных повторов.

**Вероятность проявления признака** – отражение эффекта каждого генетического фактора на уровне выраженности признака является вероятностным (не детерминирующим), поскольку существует множество генетических факторов, каждый из которых вносит небольшой вклад в признак. Кроме того, генетический фактор может иметь как положительный, так и отрицательный эффект на признак в зависимости от других генетических и средовых факторов.

**Внутриременная борозда** (англ. intraparietal sulcus) – борозда, проходящая почти посередине теменной доли коры головного мозга; разделяет верхнюю и нижнюю теменные доли.

**Вставка / Инсерция** (англ. insertion) – тип ДНК вариативности, при котором происходит вставка одного или нескольких нуклеотидов.

**Гаплотип** – комбинация аллелей разных ДНК-локусов, которые находятся на одной хромосоме и сцеплены друг с другом (т.е. наследуются совместно). См.: **Неравновесие по сцеплению**.

**Ген** – основная единица наследственности. Представляет собой участок молекулы ДНК, который кодирует белок или РНК, тем самым участвуя в формировании признака.

**Генетическая ассоциация** – связь (статистическая) между ДНК-полиморфизмом и индивидуальными различиями в каком-либо признаке.

**Генетическая корреляция** – степень влияния одних и тех же генетических факторов на два разных признака или на один и тот же признак в двух разных возрастах. Генетические корреляции можно оценить с помощью близнецового метода с использованием многомерного анализа. См. прил. 1.

**Генетический анализ сцепления** (англ. linkage analysis) – метод, использующий генетические маркеры в родственных семьях для определения регионов в геноме, которые могут быть связаны (сцеплены) с определенным признаком. См.: **Генетическое сцепление**.

**Генетический профиль** – уникальный геном конкретного человека или уникальный паттерн экспрессии этого генома – результат генного и генно-средового со-действия.

**Генетически-информативный дизайн** – дизайн исследования сложных признаков, при котором учитывается влияние генетических факторов.

**Генетическое ассоциативное исследование / Анализ генетических ассоциаций** – исследование, целью которого является определение ассоциаций между одним или множеством ДНК-полиморфизмов и каким-либо признаком (количественной характеристикой, например способностью к чтению, или качественной характеристикой / заболеванием, например дислексией).

**Генетическое сцепление** (англ. genetic linkage) – связь между двумя ДНК-локусами, в результате чего они передаются вместе от родителей к потомкам с большей частотой, чем ожидается при независимом наследовании.

**Генно-средовая ковариация (корреляция)** – тип генно-средового со-действия, отражающий соответствие среды человека его генотипу, что может приводить к неравномерному распределению генотипов в разных средах. Выделяют три типа генно-средовой корреляции: **пассивный, реактивный, активный.**

**Генно-средовое взаимодействие** – тип генно-средового со-действия, который отражает взаимозависимость влияния генов и средовых факторов на признак. В данном случае влияние генов на признак зависит от определенных условий среды или наоборот, влияние того или иного средового фактора на признак модифицируется наличием определенных вариантов генов.

**Генно-средовое со-действие** (англ. gene-environment co-action / gene-environment interplay) – совместное влияние генетических и средовых факторов на формирование индивидуальных различий в сложных признаках (фенотипах), включает в себя **генно-средовую корреляцию и генно-средовое взаимодействие.**

**Геном** – совокупность наследственного материала (ДНК), заключенного в клетке человека (ядерный и митохондриальный геном). Ядерный геном человека организован в 23 пары хромосом (22 пары аутосомных хромосом и 1 пара половых хромосом) и состоит из 3 млрд пар нуклеотидов.

**Геномный адрес** – позиция ДНК маркера в последовательности генома, например его позиция на хромосоме, в гене.



- Геномный импринтинг** – эпигенетический процесс, при котором экспрессируется только один из аллелей гена, унаследованных от родителей; например, аллель, наследуемый от отца, может быть подавлен (imprinted), а аллель, наследуемый от матери, активен.
- Генотип** – а) совокупность всех генетических факторов конкретного человека, которая характеризует его индивидуальные (а не видовые) особенности; б) комбинация аллелей в определенном ДНК локусе у конкретного человека.
- Генотипирование** – молекулярно-генетические технологии, направленные на определение вариантов (аллелей и генотипов) в ДНК-последовательности конкретного человека.
- Гены, связанные с X-хромосомой** – гены, расположенные на половой хромосоме (X). У женщин две X-хромосомы (XX); у мужчин одна X-хромосома и одна Y-хромосома (XY). Хотя у женщин две X-хромосомы, в соматических клетках одна из них инактивирована, т.е. экспрессия генов происходит только на одной X-хромосоме.
- Гены сегрегирующие / ДНК сегрегирующие** – изменчивые гены, ДНК-локусы, варианты которых различаются между людьми.
- Ген-кандидат** – ген, кодирующий белок, вовлеченный в биологические процессы, которые могут связаны с индивидуальными различиями в конкретном сложном признаке.
- Гиперметилирование и гипометилирование** – повышение или понижение эпигенетического метилирования цитозина. Эти процессы не являются сами по себе негативными или положительными. В большинстве случаев гиперметилирование означает меньший уровень экспрессии гена, тогда как гипометилирование – больший уровень экспрессии гена. Негативный или положительный эффект этих процессов зависит от конкретной клетки, гена и контекста.
- Двумерный анализ близнецовых данных** – анализ данных, позволяющий на основе близнецовых корреляций оценить вклад генетических и средовых факторов в ковариацию двух переменных.
- Дизиготные близнецы (двойняшки, ДЗ близнецы)** – близнецы, как разнополые, так и однополые, которые появились в результате одной беременности из двух зигот (двух разных независимо оплодотворенных яйцеклеток). У этих близнецов генетическое сходство такое же, как у обычных братьев и сестер, т.е. у них совпадает 50% изменчивой (сегрегирующей) ДНК.
- Дискордантность** – несходство членов семьи по какому-либо признаку; например, у одного из близнецов в паре есть дислексия, а у другого – нет.

**Диффузионная тензорная томография (ДТТ)** – метод магнитно-резонансной томографии, в котором эффекты магнитного резонанса используются для визуализации направленной диффузии молекул воды в живых тканях. Этот метод позволяет получить изображение волокон белого вещества головного мозга, а также показатели направления диффузии (анизотропия). См. прил. 2.

**ДНК-код (генетический код)** – способ кодирования аминокислотной последовательности белков с помощью последовательности нуклеотидов. Молекула ДНК построена с помощью четырех типов азотистых оснований – аденина (А), гуанина (Г), цитозина (Ц), тимина (Т). Эти буквы (англ. A, G, C, T) – алфавит генетического кода. Последовательность трех нуклеотидов представляет собой триплет, и каждый триплет используется для кодирования определенных аминокислот, а также сигнала, означающего конец белковой последовательности.

**ДНК-маркер / Генетический маркер** – полиморфный участок ДНК, например **однонуклеотидный полиморфизм** или **вариация числа tandemных повторов**.

**ДНК чип** – технология, используемая для одновременного генотипирования большого количества (сотни тысяч) ДНК-маркеров.

**Индивидуальная среда** (англ. non-shared environment, unique environment, individual specific environment) – в количественной генетике любые негенетические факторы, которые увеличивают различия между родственниками в одной семье. См. прил. 1.

**Индивидуальный эффект учителя** – эффект учителя, при котором учебные показатели разных учеников в одном и том же классе могут как повышаться, так и понижаться. Таким образом, один и тот же учитель может оказывать положительное влияние на учебные показатели одних учеников и отрицательное – на учебные показатели других.

**Картирование генома** – создание детальной физической карты генома человека максимального разрешения, т.е. описание его полной нуклеотидной последовательности. Этот термин также используется для описания функционального картирования – для установления ассоциаций между ДНК-полиморфизмами в геноме и индивидуальными различиями в признаках.

**Каузальность** – причинность, непосредственное (прямое) влияние одного признака на другой. Например, нарушение способностей к чтению может приводить к неэффективному освоению математического материала, представленного в текстовой форме.

**Качественные половые различия** – в количественной генетике различия в генетических и средовых факторах, влияющих на вариативность

определенного признака у мужчин и женщин. Например, было показано, что генетические факторы индивидуальных различий в депрессии частично различаются у мужчин и женщин.

**Количественные половые различия** – в количественной генетике различия в относительном вкладе генетических и средовых факторов в вариативность определенного признака у мужчин и женщин. Например, было показано, что наследуемость депрессии у женщин выше, чем у мужчин.

**Коморбидность** – совместное проявление двух или более психических и / или физических расстройств / заболеваний.

**Конкордантность** – сходство членов семьи по какому-либо признаку; например, дислексия наблюдается у обоих членов близнецовой пары.

**Коэффициент наследуемости** (англ. heritability,  $h^2$ , A) – доля вариативности определенного признака, которая объясняется генетическими факторами. Рассчитывается как удвоенная разность между МЗ и ДЗ близнецовыми корреляциями по изучаемому признаку. См. прил. 1.

**Кросс-культурная психогенетика** – научная область, предметом изучения которой является оценка роли культуры (язык, традиции, социальные нормы и т.д.) в этиологии индивидуальных различий психологических признаков человека.

**Локус количественного признака** (англ. quantitative trait locus, QTL) – участок ДНК (например, ОНП) в полигенной системе, связанный с количественной (непрерывной) вариативностью признака. См. **Полигенный признак**.

**Локус-специфичное метилирование** – метилирование в определенном локусе, например в конкретном гене.

**Нуклеарные семьи** – отец–потомок, мать–потомок, супружеские пары.

**Перекрестно-лонгитюдный анализ** (англ. cross-lagged analysis) – статистический анализ лонгитюдных данных по двум и более признакам для исследования причинно-следственных связей между ними. Анализ основан на регрессии переменных в одной временной точке на переменные в предшествующей временной точке, чтобы оценить, в какой степени предшествующие переменные объясняют вариацию последующих.

**Плейотропия** – влияние одного и того же гена на разные признаки.

**Магнитно-резонансная томография (МРТ)** – неинвазивный метод визуализации внутренних структур тела человека (в том числе головного мозга) при помощи мощного постоянного магнитного поля, тогда как исследуемая часть тела дополнительно подвергается воздействию высокочастотного переменного магнитного поля. Такое соче-

тание постоянного и переменного полей приводит к резонансу атомов в молекулах исследуемых структур. Этот резонанс позволяет строить изображение исследуемых структур. См. прил. 2.

**Международный проект HarMap / «Карта гаплотипов человека»** – проект, целью которого является определение и предоставление в свободном доступе данных о расположении однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в геноме человека, частот их аллелей и генотипов и корреляции между ними в разных популяциях. В проекте представлены данные по более 10 млн ОНП в европейских, африканских и азиатских популяциях.

**Метилирование ДНК** – эпигенетический механизм, заключающийся в присоединении метильной группы к цитозину. Паттерн метилирования генома устанавливается заново в каждом поколении, в основном не наследуется, но есть и исключения – доказаны факты наследования статуса метилирования некоторых локусов.

**Метод детей близнецов** (англ. children of twins method) – метод с использованием выборки близнецов, у которых есть дети. Метод основан на том, что дети монозиготных близнецов генетически так же сходны (50%) с родителем, как с дядей (тетей) – со-близнецом родителя. Существуют различные варианты этого метода. Например, сравнивают детей МЗ близнецов, которые дискордантны по какому-либо признаку (например, развод), для того чтобы оценить, является ли этот признак средовым фактором поведения детей.

**Метод с использованием внутриспарных различий МЗ близнецов** – метод для оценки роли конкретного средового фактора в изменчивости признака. Например, исследования с использованием этого метода показали, что если близнецы из одной МЗ пары различаются в уровне конфликтных отношений с родителями, то у близнеца с более высоким уровнем конфликтных отношений с родителями с большей вероятностью наблюдаются проблемы в поведении. Это свидетельствует о том, что детско-родительский конфликт является средовым фактором риска проблем поведения.

**Метод поперечных срезов / Срезовые исследования** – метод получения эмпирических данных в один определенный момент времени.

**Метод приемных детей** – метод оценки влияния генетических и средовых факторов на индивидуальные различия в признаке путем сравнения сходства по данному признаку: 1) между усыновленными детьми и их биологическими и приемными родителями; 2) между сиблингами из биологических семей и сиблингами из приемных семей.

- МЗ (ДЗ) близнецовая корреляция** – внутриспарный коэффициент корреляции для МЗ и ДЗ близнецов (см. прил. 1).
- Микро-РНК (мРНК)** – малые некодирующие молекулы РНК длиной 18–25 нуклеотидов. мРНК принимает участие в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов.
- Микросателлитный маркер** – См. **Вариация числа tandemных повторов.**
- Минорный аллель** (англ. minor allele) – аллель ДНК локуса, характеризующийся меньшей частотой в популяции. Например, у локуса с 2 аллелями (например, ОНП) частота одного аллеля в популяции может быть 70%, а другого аллеля – 30%. Аллель с наименьшей частотой встречаемости (30% в данном случае) является минорным для данного локуса.
- Многомерный анализ близнецовых данных** – анализ данных, позволяющий на основе МЗ (ДЗ) близнецовых корреляций оценить вклад генетических и средовых факторов в ковариацию нескольких фенотипических переменных.
- Модификация хроматина** – изменение структуры хроматина, при котором к белкам или нуклеиновым кислотам, входящим в его состав, присоединяются различные функциональные группы или крупные молекулы, что приводит к изменению процессов транскрипции или репрессии генов данного участка хромосомы.
- Молекулярно-генетическое исследование** – исследование, направленное на выявление связей между индивидуальными различиями в последовательности ДНК и индивидуальными различиями в фенотипе.
- Моногенное заболевание** – заболевание, вызываемое мутацией / мутациями в одном гене.
- Монозиготные близнецы (идентичные, МЗ)** – близнецы, которые появились в результате спонтанного разделения одной зиготы (одной оплодотворенной яйцеклетки). У МЗ близнецов последовательность нуклеотидов в молекуле ДНК, как правило, полностью совпадает.
- Неаддитивные генетические факторы** – генетические факторы с нелинейным эффектом на фенотип (доминантность, эпистаз). Например, при доминантности эффект одного аллеля ДНК локуса может подавлять (ослаблять) действие другого аллеля данного локуса.
- Неравновесие по сцеплению** (англ. linkage disequilibrium) – неслучайная ассоциация аллелей разных ДНК локусов, которые находятся на одной хромосоме и с большей вероятностью наследуются совместно (т.е. сцеплены друг с другом). В ассоциативных исследованиях данный феномен позволяет вычислить аллели ДНК локусов, которые не были напрямую генотипированы в данной выборке.

- Нейропластичность** – свойство человеческого мозга изменяться под действием опыта, а также восстанавливать утраченные связи после повреждения.
- Нуклеарная семья (простая семья / основная семья)** – семья, состоящая из супружеской пары с детьми или без детей, или одного родителя с детьми.
- Нуклеотид** – молекула, содержащая азотистое основание, сахар и фосфорную кислоту. Нуклеотиды являются строительным материалом для нуклеиновых кислот – ДНК и РНК.
- Нейрогеномика** – область науки, направленная на изучение индивидуальных различий в структурах и функциях головного мозга с использованием генетически информативных подходов.
- Образовательная геномика** – научная область на стыке генетики и образования, целью которой является понимание генетических, средовых, нейрофизиологических и психологических процессов, лежащих в основе индивидуальных различий признаков, важных для образования.
- Общая среда** (англ. shared environment, common environment) – в количественной генетике – любые негенетические факторы, которые увеличивают сходство между родственниками в одной семье.
- Общий эффект учителя** – эффект учителя на уровне всех учеников в конкретном классе, когда их учебные показатели оказываются лучше (или хуже), чем если бы они обучались у другого педагога (так называемый эффект «хорошего» или «плохого» учителя).
- Однонуклеотидный полиморфизм, ОНП** (англ. single nucleotide polymorphism, SNP) – тип полиморфизма последовательности ДНК, связанный с заменой одного нуклеотида на другой в конкретном ДНК-локусе (например, аденина (А) на тимин (Т)) и характеризующийся наличием разных аллелей (обычно двух) в популяции (например, аллель А и аллель Т).
- Октамеры** – специфический комплекс из восьми нуклеосомных гистонов (гистоновый октамер), вокруг которого наматывается двойная спираль ДНК.
- Основной аллель** (англ. major allele) – аллель ДНК локуса, характеризующийся наибольшей частотой в популяции. Например, у локуса с двумя аллелями (в частности, ОНП), частота одного аллеля в популяции может быть 70%, а другого – 30%. Аллель с наибольшей частотой встречаемости (70% в данном случае) является основным для данного локуса.
- Оценка компонентов изменчивости** – в количественной генетике – статистическая оценка относительного вклада генетических и средовых факторов в изменчивость признака (фенотипа).

- Пассивная генно-средовая корреляция** – тип генно-средовой корреляции, когда родители создают для детей среду под влиянием особенностей своего поведения, которое частично обусловлено генетическими факторами. Например, родители могут передавать детям генетические факторы, связанные с музыкальной одаренностью и создавать для них «музыкальную среду».
- Плейотропия** – влияние генетического фактора на несколько фенотипов. Например, ген, который влияет на цвет волос, также связан с цветом кожи и наличием веснушек.
- Полигенность** – влияние множества генетических факторов на один фенотип.
- Полигенный показатель (индекс)** – совместное аддитивное влияние множества ДНК маркеров (в частности, однуклеотидных полиморфизмов). Например, данный показатель может использоваться для оценки риска дислексии (полигенный индекс риска). См. **Локус количественного признака**.
- Полигенный признак** – признак, вариативность которого связана с действием множества генетических факторов (локусов).
- Полиморфизм / Полиморфный локус** – ДНК-локус с наличием двух или более вариантов (аллелей) в популяции.
- Полногеномный анализ ассоциаций** (англ. Genome-Wide Association Study, GWAS) – анализ ассоциаций большого количества (сотни тысяч) ДНК локусов по всему геному с определенным признаком.
- Пороговое значение** – критический показатель (порог) на континууме признака, значения за пределами которого считаются вне нормы. Например, в контексте проблем с обучением (в частности, с чтением) порог может выражаться в виде показателей по определенному тесту (например, ниже двух стандартных отклонений от среднего по тесту чтения), на уровне которого проблемы считаются критически для обучения ребенка и классифицируются как расстройство (например, дислексия).
- Потенциал, связанный с событиями (ССП) / Вызванный потенциал (ВП)** – метод анализа ЭЭГ, основанный на усреднении биоэлектрической активности мозга в ответ на определенное количество повторяющихся стимулов. См. прил. 2.
- Пробанд** – человек, чьи показатели на континууме определенного признака находятся за пределами **порогового значения**.
- Проблема «потерянной наследуемости»** (англ. missing heritability problem) – несоответствие между достаточно высокими оценками наследуемости сложных признаков, получаемыми с помощью мето-

дов количественной генетики, и небольшими эффектами ДНК-локусов, идентифицированных с помощью методов молекулярной генетики.

**Психогенетика / Генетика поведения** – междисциплинарная научная область, предметом изучения которой является влияние генетических и средовых факторов на формирование индивидуальных различий в психологических (поведенческих) признаках. Существует два основных направления психогенетики – количественная и молекулярная генетика.

**Распространенный полиморфизм** (англ. common polymorphism) – изменчивый ДНК-локус, минорный аллель которого встречается с частотой более 1% в популяции.

**Реактивная генно-средовая корреляция** – тип генно-средовой корреляции, относящейся к ситуации, когда поведение человека, частично связанное с влиянием генетических факторов, вызывает ответную реакцию со стороны других людей. Например, агрессивное поведение ребенка (которое частично связано с действием генетических факторов) может вызывать негативное отношение со стороны сверстников.

**Редкий полиморфизм / мутация** – изменчивый ДНК-локус, минорный аллель которого встречается с частотой менее 1% в популяции.

**Реплицирование результатов** – воспроизведение первоначальных результатов исследования в других независимых исследованиях или на независимых выборках.

**Репрезентативная выборка** – выборка, в которой все основные признаки генеральной совокупности (популяции), из которой извлечена данная выборка, представлены с той же частотой, с которой данный признак выступает в этой генеральной совокупности (популяции).

**РНК** – класс нуклеиновых кислот, линейных полимеров нуклеотидов, в состав которых входят: остаток фосфорной кислоты, рибоза (в отличие от ДНК, содержащей дезоксирибозу) и азотистые основания – аденин, цитозин, гуанин и урацил (в отличие от ДНК, содержащей вместо урацила тимин). Эти молекулы содержатся в клетках всех живых организмов.

**Сензитивный период развития** – наиболее благоприятный период для формирования определенных психологических свойств в процессе развития. Например, ранний возраст является сензитивным периодом для усвоения языка.

**Связанные с событием осцилляции / спектральные пертурбации (ССО / СССП)** – метод анализа активности ЭЭГ, связанной с каки-



ми-либо событиями. Данный метод дает информацию не только об амплитудных и временных характеристиках сигнала, но и о его частотных составляющих. См. прил. 2.

**Связность мозга** (англ. brain connectivity) – понятие, означающее структурную организацию анатомических связей мозга («анатомическая связность») и статистические зависимости («функциональная связность») или причинно-следственные взаимодействия («эффективная связность») между различными отделами нервной системы. Элементами связей являются отдельные нейроны, нейронные ансамбли, клеточные популяции или анатомически обособленные отделы мозга. В мозге высших позвоночных насчитывается около 100 млрд нейронов, которые образуют между собой дискретные связи контактного типа (синапсы) численностью порядка триллиона и обеспечивают поляризованное проведение нервных импульсов. Характеристики связей в мозге изучаются с помощью таких методов, как ЭЭГ, фМРТ или ДТТ. См. прил. 2.

**Секвенирование ДНК** (англ. DNA sequencing) – общее название методов, которые позволяют установить последовательность нуклеотидов в молекуле ДНК конкретного человека.

**Семейное сходство / Семейная форма** (англ. familiarity) – сходство между членами одной семьи по какому-либо признаку, которое может быть связано как с общими генетическими, так и с общими средовыми факторами.

**Семейный риск** – отношение вероятности проявления определенного признака в семье к частоте его встречаемости в популяции.

**Сибсы** (англ. siblings) – дети одних родителей: родные братья и сестры.

**Синтез белка** – многостадийный процесс синтеза полипептидной цепи из аминокислот, происходящий на рибосомах с участием молекул матричной РНК и транспортной РНК в клетках живых организмов.

**Спектральный анализ ЭЭГ (Фурье-анализ)** – метод анализа ЭЭГ, который дает возможность исследовать сложную структуру периодических процессов в ЭЭГ и получать ее в виде спектра частот. См. прил. 2.

**Специализированные гены / Гены специализированного действия** – феномен, связанный с относительно специализированным эффектом генетических факторов на конкретные признаки. Например, несмотря на то, что большинство генов, оказывающих влияние на математические способности, также влияют на интеллект и способность к чтению, существуют генетические факторы, влияющие на математические способности, но не на другие когнитивные способности.

- Средовая корреляция** – степень влияния одних и тех же средовых факторов на два разных признака или на один и тот же признак в разных возрастах. Средовые корреляции (общие и индивидуальные) можно оценить с помощью многомерного анализа близнецовых данных.
- Структурная МРТ, сМРТ** (англ. sMRI) – метод магнитно-резонансной томографии, с помощью которого исследуют анатомические особенности различных структур мозга. См. прил. 2.
- Теория «амплификации»** – усиление действия генетических факторов на фенотип в онтогенезе за счет генно-средовых корреляций.
- Транскрипция ДНК в РНК** – процесс синтеза РНК с использованием ДНК в качестве матрицы. В результате транскрипции генетическая информация переносится с ДНК на РНК.
- Удаление / Делеция** (англ. deletion) – тип ДНК полиморфизма, при котором происходит выпадение одного или нескольких нуклеотидов.
- Универсальные гены / Гены-генералисты / Гены общего действия** (англ. generalist genes) – феномен, отражающий влияние одних и тех же генетических факторов на разные признаки, например на способности к чтению и математике.
- Фенотип** – наблюдаемая или измеряемая изменчивая характеристика, признак (например, рост, вес, цвет глаз, личностные особенности, способности к обучению).
- Функциональная МРТ, фМРТ** (англ. fMRI) – метод магнитно-резонансной томографии, основанный на изменении свойств локального кровотока в мозге во время какой-либо мозговой деятельности. Например, при восприятии зрительных стимулов наблюдается увеличенная активация в затылочных областях мозга, а при решении задач, связанных с планированием, – в лобных областях. См. прил. 2.
- Хроматин** – комплекс нуклеиновых кислот и белков, образующий высокоупорядоченные в пространстве структуры – хромосомы. В хроматине, который находится внутри ядра клеток, происходит реализация генетической информации.
- Хромосома** – нуклеопротеидная структура в ядре клетки. Клетка человека содержит 23 пары хромосом, в которых сосредоточена большая часть наследственной информации (ДНК) и которые предназначены для ее хранения, реализации и передачи.
- Хромосомная аномалия** – патология, связанная с изменением структуры и / или числа хромосом (например, потеря или добавление хромосомы).

- Эвдемонизм** – направление в этике, признающее критерием нравственности и поведения стремление к реализации смысла жизни, целеполагания и достижения счастья, благополучия и др.
- Экспрессия генов** – процесс, в ходе которого наследственная информация от генов преобразуется в функциональные продукты – РНК или белок; проявление действия гена на уровне РНК и белка в клетках организма.
- Электроэнцефалография (ЭЭГ)** – метод, позволяющий измерить суммарную электрическую активность, которую генерируют нервные клетки мозга. См. прил. 2.
- Эпигенетика** – наука, изучающая закономерности изменения активности генов при сохранении в неизменном виде структуры ДНК. В переводе с греческого «эпи» означает «над», «выше», «поверх». Примерами эпигенетических изменений являются метилирование ДНК и деацетилирование гистонов.
- Эпигенетические механизмы** – механизмы, вызывающие изменения экспрессии генов без изменения последовательности ДНК.
- Эпистаз / Межгенные взаимодействия** – феномен, при котором активность одного гена находится под влиянием другого гена (генов).

# АННОТАЦИИ ГЛАВ НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

---

## **Chapter 1: Behavioural Genetics for Education**

*Yulia Kovas, Tatiana Tikhomirova, Fatos Selita, Maria G. Tosto,  
Sergey Malykh*

The chapter presents an overview of the contribution of behavioural genetics to the study of individual differences in educationally relevant traits. It provides examples of quantitative and molecular genetic investigations into learning abilities, motivation and academic achievement. The chapter highlights the importance of behavioural genetic approaches for understanding the complex processes of gene–environment co-action and the causal mechanisms underlying individual differences in learning.

## **Chapter 2: Gene-Environment Co-Action and Psychological Traits**

*Philipp Barsky, Darya Gaysina*

Gene–environment interplay refers to complex relationships between genetic and environmental factors. This chapter explores these complex relationships and highlights the importance of considering the role of these factors together. Quantitative behavioural genetic studies have demonstrated that for almost all complex behavioural traits environmental influences account for a substantial proportion of the population variance. However, exposure to specific environmental factors may depend on the person’s genetic background – the phenomenon known as ‘gene–environment correlation’ (rGE). Moreover, exposure to certain environments may have different effects on behavioural phenotypes depending on the person’s genetic make-up – the phenomenon known as ‘gene–environment interaction’ (GxE). Genetically informative research designs are used to identify important environmentally mediated factors. Molecular genetic and epigenetic studies are utilized in order to get further insights into biological mechanisms of gene–environment co-action.

### **Chapter 3: Gene-Environment Correlations in the Context of Parenting and Peer Relationships**

*Jeffrey Henry, Michel Boivin, Mara Brendgen*

Extant work in behavioural genetics suggests that genetic and environmental sources of causation reciprocally influence each other through gene-environment co-action processes. Among these processes, a gene-environment correlation (rGE) is indicated when genetic variation of a child is related with variation in exposure to a specific environment. Thorough investigation of rGE asks two related questions about the role of environment in child development: (1) To what extent are measured environments shared or uniquely experienced by twin siblings? (2) Are these environments associated to genetically influenced child characteristics? Investigation of possible rGE in childhood and adolescence through the study of twins has occupied an increasing portion of the recent child development literature. Most of these studies have focused on early parenting and peer relations as putative environments. This chapter reviews emerging rGE evidence and then illustrates how different forms of rGE may underlie social-affective experiences within the family and with peers. We start by considering early parenting and follow by reviewing similar evidence of rGE in adverse peer relations (i.e., peer victimization/rejection, deviant peer affiliation). We conclude with a discussion of methodological caveats and future directions of this particular research area.

### **Chapter 4: Behavioural Genetic Studies of Reading and Mathematics Skills**

*Stephen A. Petrill*

Reading Disability (RD) and Math Disability (MD) co-occur in 30–70% of individuals with these disabilities. Both disabilities have been associated with negative consequences for academic achievement, job quality, social relationships and mental health. The purpose of this chapter is to examine the comorbidity and independence of reading and math skills from a behavioural genetics perspective. First, the chapter describes the behavioural genetic approach, discussing the genetic and environmental aetiology of RD and MD, as well as of wider reading and math skills. Second, the chapter discusses multivariate genetic studies of the relationship between math and reading ability/disability. Third, the chapter examines molecular genetic studies, and the promise of neurobiological markers for understanding the genetic and environmental underpinnings

of reading and math ability/disability. Finally, conclusions and implications for educational practice are presented.

### **Chapter 5: Studying Rare Genetic Syndromes as a Method of Investigating Aetiology of Normal Variation in Educationally Relevant Traits**

*Maja Rodic, Darya Gaysina, Sophia Docherty, Sergey Malykh, Kaili Rimfeld, Robert Plomin, Yulia Kovas*

This chapter presents evidence of quantitative and molecular genetic approaches of educationally relevant traits. A novel approach of investigating aetiology of normal variation in educationally relevant traits, by using the perspective of rare genetic disorders, is discussed. A detailed description of cognitive profiles of two genetic syndromes – Williams and Prader–Willi – is provided. The chapter also presents the results from a recent association study investigating specific genetic regions implicated in these syndromes in a normal population. In conclusion, we outline future directions for behavioural genetic investigations of educationally relevant traits as well as potential implications of this research.

### **Chapter 6: Self in the Mirror of Behavioural Genetics: Reflections from Twin Studies on Self-Esteem and Self-Concept**

*Yu L. L. Luo, Huajian Cai*

The self is one of the most researched topics in psychology. Two core components of the self – self-esteem and self-concept – representing affective self-evaluation and cognitive self-knowledge, respectively, have attracted increasing attention from behavioural genetic scientists. In this chapter, findings of twin studies on self-esteem and self-concept are presented showing that: 1) self-esteem and self-concept are moderately heritable, though non-shared environmental factors also contribute to individual differences; 2) the stability of self-esteem is largely genetically determined, whereas genetic contribution to the stability of self-concept varies across domains; 3) the associations between self-esteem and affect as well as between self-concept and cognition are mainly under genetic influences. Future studies can benefit from extending the research to different cultures, and from considering people of extreme self-view.

## **Chapter 7: The Nature and Nurture of Wellbeing**

*Claire M.A. Haworth*

Psychological research has contributed to considerable progress in understanding and treating mental illness, however, much less is known about positive mental health and wellbeing, and how we can promote human flourishing. A key question is why some individuals are happier than others. And beyond happiness, what causes individual differences in wellbeing, including life satisfaction and feelings of meaning and purpose in life? Behavioural genetic methods are well suited for the investigation of the underlying causes of individual differences in complex traits, like wellbeing. This chapter provides an introduction to the current research on the nature and nurture of wellbeing, including the importance of genetic factors, the links between mental health and illness and the role of the environment in creating individual differences in positive wellbeing across the lifespan.

## **Chapter 8: Molecular Genetic Investigations of Personality: From Candidate Genes to Genome-Wide Associations**

*Anastasia Kazantseva, Sergey Malykh, Elza Khusnutdinova*

Personality traits are influenced by both genetic and environmental factors. Psychobiological models of personality suggest that biological mechanisms, specifically, central nervous system (CNS) functions, are involved in the development of personality traits. Therefore, studies of genetic bases of personality are of particular interest. According to twin and family studies, 40–60% of individual differences in personality are explained by genetic influences. The present chapter focuses on molecular genetic investigations of personality traits: from candidate gene studies to genome wide association studies (GWAS). Some specific genetic findings of the role of neurotransmitters, neurotrophines and hormones, in personality traits are presented. The chapter also considers the role of gene-environment interplay in personality traits.

## **Chapter 9: The Role of Genetic, Prenatal and Postnatal Environmental Factors in Child Development**

*Gordon Harold, Sergey Malykh, Yulia Kovas*

Recently, new research methods have emerged that allow us to disentangle the role of genetic, prenatal and postnatal factors in child development. Specific-

ly, one new method studies families who used artificial reproductive technologies to conceive children. This chapter presents results of investigations that used this method. The results provide new information about causal processes in child development. In particular, the method evaluates whether some processes are causal or are better understood in terms of gene-environment correlations. This approach is a unique addition to the study of gene-environment coaction and may become increasingly popular in the study of child development.

## **Chapter 10: Early Environment and Development: Epigenetic Mechanisms**

*Yulia Kovas, Jeffry Henry, Inna Feklicheva, Elena Soldatova, Sergey Malykh*

Recent research has suggested that epigenetic processes may be the actual biological mechanisms that link children's early environmental conditions with their subsequent development. Epigenetic processes do not involve changes in the structure of DNA, but rather in the gene expression that lead to changes in phenotypes. This chapter briefly describes the main epigenetic mechanisms, with particular focus on methylation as it is the most stable of all epigenetic mechanisms. The chapter also reviews results from recent epigenetic studies of child development. These results suggest that it is possible that in the future epigenetic information may be used in practice, such as diagnosis, prevention, and treatment of psychopathology and behavioural problems.

## **Chapter 11: Behavioural Genetic Studies of Child and Adolescent Psychopathology**

*Elena Gindina, Darya Gaysina*

In this chapter, key findings from quantitative and molecular genetic research of developmental psychopathology are presented. The chapter reviews studies in children and adolescents that focus on clinically diagnosed psychiatric disorders (i.e., affective disorders, autism, ADHD and conduct disorder), as well as studies that deal with symptoms rather than disorders (i.e., internalizing and externalizing symptoms). Quantitative behavioural genetic studies have demonstrated that genetic factors account for a substantial proportion of the population variance for all developmental psychopathologies. Molecular genetic studies using candidate gene and genome wide association approaches have been trying to identify specific variations in the genome that are responsible for genetic vulnerability to psychiatric symptoms and disorders. The chapter high-



lights the need of taking into account the role of sex, age and developmental stage in genetic studies of developmental psychopathology. The importance of gene–environment correlations (rGE) and interactions (GxE) in normal and abnormal psychological development is also emphasized.

## **Chapter 12: Genetic Research on Sleep, Sleep Disturbances and Associated Difficulties**

*Alice M. Gregory, Michael J. Parsons, Nicola L. Barclay, Philip Gehrman, Rachael E. O’Leary*

Sleep is a fundamental state which is of profound significance to our functioning and well-being. This chapter describes behavioural genetic research which has helped us understand more about individual differences with regard to sleep. Beyond traditional family studies of sleep, the chapter presents quantitative genetic studies including those of twins. Interesting trends, such as the increased heritability of sleep length with age, are highlighted. Moving beyond simply estimating the heritability of different phenotypes, this chapter describes work looking at associations between traits such as the well-established links between sleep disturbances and emotional difficulties. Studies which attempt to specify genetic and environmental influences are also referenced as are those informing knowledge of gene-environment interplay and the pathways by which genes and the environment influence sleep. Promising avenues for future research (such as examining the role of genotype in response to psychological treatment for insomnia) and possible implications of this work are considered.

## **Chapter 13: The Role of Genetic and Environmental Risk Factors in the Aetiology of Suicidal Behaviour**

*Aigul Zainullina, Adelina Valiullina, Elza Khusnutdinova*

Suicidal behaviour is an extreme manifestation of psychological problems across the life course. This chapter reviews behavioural genetic studies of suicidal behaviour. The existing evidence suggests that multiple genetic and environmental factors and their interplay contribute to the aetiology of suicidal behaviour. Although the prediction and prevention of suicide is a complex problem, contemporary behavioural genetic studies can provide new directions for finding solutions.

## **Chapter 14: Genetically Informative Investigations of Neurophysiological Traits**

*Sergey Malykh*

Genetic contributions to phenotypic variation in educationally relevant psychological traits have been studied extensively. Less research has been conducted on genetic contributions to brain structures and functions that are involved in these traits. This chapter presents key findings from quantitative and molecular genetic research of a wide range of neurophysiological traits. Twin and family studies have shown substantive impact of genetic factors on individual differences in neurophysiological traits; and on the covariance between neurophysiological and psychological phenotypes. Molecular genetic studies have begun to identify candidate genes for specific brain functions. These studies have already revealed some specific associations between genetic polymorphisms and brain structures and functions.

### **Conclusion: Behavioural Genomics and Education**

*Yulia Kovas, Sergey Malykh*

Genomics has already made a significant contribution to our understanding of the processes underlying child development. Genomic research has led to a shift from viewing genetic and environmental influences on child development as dichotomous (genes versus environment) to appreciation of complex processes of gene-environment interplay during development. This chapter presents an evaluation of the knowledge that is rapidly emerging in the field of genomics and of future applications of this knowledge.

## Информация о редакторах / авторах Information about the editors / authors

---

### Редакторы / Editors

**Sergey Malykh**, Doctor of Psychology, professor, academician of the Russian Academy of Education, academician-secretary of the Department of Psychology and Developmental Physiology of the Russian Academy of Education. Head of the Laboratory of Developmental Behavioral Genetics, co-head of the Russian-British Laboratory of Behavioral Genetics of the Psychological Institute of the Russian Academy of Education and co-head of the International Center for Research in Human Development at Tomsk State University. Area of scientific interests: genetic and environmental factors of individual differences in psychological and psycho-physiological characteristics. Author of more than 300 publications, including the textbook «Handbook of Behavioral Genetics» (1998), - the first textbook on this topic in Russia.

**Сергей Борисович Малых**, доктор психологических наук, профессор, академик Российской академии образования, академик-секретарь отделения психологии и возрастной физиологии Российской академии образования. Заведующий лабораторией возрастной психогенетики, со-руководитель Российско-Британской лаборатории психогенетики Психологического института Российской академии образования и со-руководитель Международного центра исследований развития человека Томского государственного университета (ТГУ). Область научных интересов: генетические и средовые факторы индивидуальных различий в психологических и психофизиологических характеристиках. Автор более 350 публикаций, в том числе учебника «Основы психогенетики» (1998) – первого учебника по этой теме в России.

**Yulia Kovas** is Professor of Genetics and Psychology at Goldsmiths, University of London, where she directs InLab – International Laboratory for Interdisciplinary Investigations into Individual Differences in Learning. She is also the Director of the Laboratory for Cognitive Investigations and Behavioural Genetics, Tomsk State University (TSU); Co-Director of the International Centre for Research in Human Development (TSU); and Co-Director of the Russian–

British Laboratory for Behavioural Genetics, Psychological Institute of the Russian Academy of Education. She directs the Russian School Twin Register (RSTR) and leads the mathematics research direction in the Twins Early Development Study (TEDS) at King's College London.

**Юлия Ковас**, профессор генетики и психологии в Голдсмитс, Университете Лондона, в котором возглавляет InLab – Международную лабораторию междисциплинарных исследований индивидуальных различий в обучении. Руководитель лаборатории когнитивных исследований и психогенетики в Томском государственном университете (ТГУ); директор Международного центра исследований развития человека (ТГУ); со-руководитель Российско-Британской лаборатории психогенетики Психологического института Российской академии образования. Профессор Ю. Ковас руководит проектом «Российский школьный близнецовый регистр» и исследовательским направлением по математике в проекте «Исследование раннего развития близнецов» (TEDS) в Кингз Колледже Лондона.

**Darya Gaysina** is Lecturer in Psychology at the University of Sussex, UK and leads the interdisciplinary research programme in Genetics and Psychopathology (EDGE Lab). Darya holds a PhD in Human Genetics from the Russian Academy of Sciences. Her research focuses on exploring environmental and genetic factors and their interplay, in relation to psychopathology across the life course. She is the author of more than 40 peer-reviewed papers and book chapters.

**Дарья Александровна Гайсина**, лектор психологии в Университете Сассекса, Великобритания, и руководитель междисциплинарной исследовательской программы «Генетика и психопатология» (EDGE Lab – Лаборатория среды, развития, генетики и эпигенетики в психопатологии). Кандидат биологических наук по специальности «Генетика человека». Область научных интересов: исследование средовых и генетических факторов и их взаимосвязи в контексте психопатологии на протяжении всей жизни. Автор более 40 публикаций в ведущих рецензируемых журналах.

## **Авторы / Authors**

**Nicola L. Barclay** is Senior Lecturer in Psychology and Associate Director of the Northumbria Centre for Sleep Research at Northumbria University, Newcastle upon Tyne, UK. She completed her PhD at Goldsmiths, University of London, in 2011 under the supervision of Dr Alice Gregory. She specializes in the genetic and neurobiological basis of sleep and circadian rhythms, with particular interest in insomnia, circadian rhythm disorders, and physiological and behavioural effects of sleep deprivation. She is the author of more than 20 peer-reviewed journal articles and contributed to a number of handbooks on sleep.

**Никола Л. Барклей**, ведущий лектор психологии и директор Нортумбрийского центра исследований сна в Нортумбрийском университете, Ньюкасл-апон-Тайн, Великобритания; получила степень PhD в Голдсмитс, Университете Лондона, в 2011 г. под руководством д-ра Элис Грегори. Область научных интересов: генетические и нейробиологические основы сна и циркадных ритмов с особым фокусом на бессоннице, нарушениях циркадных ритмов, физиологических и поведенческих эффектах недосыпания. Автор более 20 публикаций в ведущих рецензируемых журналах и соавтор нескольких учебников по проблемам сна.

**Phillip Barsky**, PhD in Psychology, senior researcher at the laboratory for Developmental Behavioral Genetics of the Psychological Institute of the Russian Academy of Education. Area of scientific interests: problems of specific environmental influences and gene-environment interactions in personality, intelligence and family relations.

**Филипп Ильич Барский**, кандидат психологических наук, старший научный сотрудник лаборатории возрастной психогенетики Психологического института Российской академии образования. Область научных интересов: проблемы специфичных средовых влияний и генно-средовых взаимодействий в таких психологических фенотипах, как личность, интеллект и семейные отношения.

**Mara Brendgen** is Professor of Psychology at the Université du Québec à Montréal and a Senior Research Scientist at the Ste Justine Hospital Research Centre in Montréal. Her research focuses on the interplay between individual, family-related, and peer-related factors in the etiology of aggression and victimization in youth utilizing a genetically informed longitudinal twin design. She is the author of more than 120 peer-reviewed papers and book chapters, and her research has been consistently funded by the Canadian Institutes of Health Sciences, the Social Sciences and Humanities Research Council and the Fonds Québécois de Recherchesur la Sociétéet la Culture.

**Мара Брендген**, профессор психологии Квебекского университета в Монреале и старший научный сотрудник Исследовательского центра Госпиталя Св. Жюстины в Монреале. Область научных интересов: исследование взаимосвязи индивидуальных факторов и факторов, связанных с семьей и отношениями со сверстниками, и их вклада в этиологию агрессии и виктимизации подростков на основе генетически информативного лонгитюдного близнецового метода. Автор более 120 публикаций в ведущих рецензируемых журналах и разделов в нескольких монографиях. Проводимые ею исследования постоянно поддерживаются Канадскими институтами наук о здоровье, Исследовательским советом по социальным и гуманитарным наукам и Квебекским фондом в области исследований общества и культуры.

**Michel Boivin** is Canada Research Chair in Child Development and Director of the Research Unit on Children's Psychosocial Maladjustment (GRIP) at Université Laval, where he leads a research programme on the interplay of biological and social factors in child development. This research focuses on large longitudinal follow-ups of children, including the Quebec Newborn Twin Study and the Quebec Longitudinal Study of Child Development. His programme of research has led to more than 200 peer-reviewed publications. He also leads a knowledge mobilization initiative on early childhood development (ECD), and is one of the editors of the Encyclopedia on Early Childhood Development. He is a member of the Royal Society of Canada.

**Мишель Буаван**, ведущий канадский исследователь в области детского развития, руководитель Центра исследований психосоциальной дезадаптации детей в Университете Лавала, Квебек, Канада, где реализует исследовательскую программу по взаимосвязи биологических и социальных факторов детского развития. Это исследование сфокусировано на масштабных лонгитюдных проектах, включая Квебекское близнецовое исследование новорожденных и Квебекское лонгитюдное исследование детского развития. Автор более 200 статей в рецензируемых журналах. Возглавляет инициативу по популяризации знаний в области раннего детского развития; один из редакторов «Энциклопедии раннего детского развития»; член Королевского общества Канады.

**Adelina Valiullina**, PhD in Biology, researcher at Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Science Center, Russian Academy of Sciences. Research interests include genetic predisposition to suicidal and aggressive behavior. Author of more than 20 publications on molecular, medical and psychiatric genetics.

**Аделина Рамиловна Валиуллина**, кандидат биологических наук, научный сотрудник Института биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук. Исследовательские интересы включают генетическую предрасположенность к суицидальному и агрессивному поведению. Автор более 20 публикаций по молекулярной, медицинской и психиатрической генетике.

**Jeffrey Henry** is a graduate student at Laval University, Quebec City, Canada. His work is funded by the Canadian Health Institutes for Research, on the Frederick Banting and Charles Best Canada Graduate Scholarship Doctoral Award. As a researcher, his primary interest is in uncovering the various gene–environment processes involved in the development of callous-unemotional traits and persistent conduct problems. In the context of his doctorate, he benefits from a large, normative twin sample (Quebec Newborn Twin Study; QNTS). His work is supervised by Professors Michel Boivin and Ginette Dionne.

**Джеффри Генри**, исследователь Университета Лавалья, Квебек, Канада. Его докторское исследование поддержано Канадскими институтами исследований здоровья и получило награду им. Фредерика Бантинга и Чарльза Беста. Область научных интересов: исследование различных гено-средовых процессов, участвующих в развитии черт незэмоциональности и устойчивых проблем с поведением. Докторское исследование реализуется на материале масштабной репрезентативной близнецовой выборки (Квебекское близнецовое исследование новорожденных) под руководством профессора Мишеля Буавана и профессора Джинет Дион.

**Philip Gehrman** is Assistant Professor of Psychology in the Department of Psychiatry, University of Pennsylvania School of Medicine, where he directs the Sleep and Traumatic Stress programme. He completed his graduate training in clinical psychology at the University of California, San Diego, including a predoctoral internship at the Durham VA Medical Center and a postdoctoral fellowship in sleepmedicine at Penn. He has an active research programme exploring the mechanisms and treatment of insomnia in the context of mental illness. His work includes studies on the genetics of insomnia for which he leads an international consortium of genetics researches.

**Филипп Герман**, ассоциированный профессор психологии на факультете психиатрии Школы медицины Университета Пенсильвании, где является руководителем программы исследований сна и травматического стресса. Получил образование по направлению «клиническая психология» в Университете Калифорнии, Сан Диего. Обучался в преддокторантуре Меди-

цинского центра Дарема и постдокторантуре в области медицины сна в Пенсильванском университете. Реализует исследовательскую программу по изучению механизмов и лечения бессонницы в контексте психических отклонений. Проводит исследования по генетике бессонницы и руководит Международным консорциумом исследователей в области генетики.

**Elena Gindina**, PhD in Psychology, senior researcher at the laboratory for Developmental Behavior Genetics of the Psychological Institute of the Russian Academy of Education. She graduated from the Psychology Department of Moscow State University, and then got her Master's Degree in Applied Psychology at Columbia University, New York. Gindina E.D. was awarded a gold medal by the Russian Academy of Education for young scientists. At present, the field of scientific interests is related to the etiology of emotional and behavioral problems in adolescents. Author of more than 50 scientific works.

**Елена Дмитриевна Гиндина**, кандидат психологических наук, старший научный сотрудник лаборатории возрастной психогенетики Психологического института Российской академии образования. Окончила факультет психологии Московского государственного университета, затем магистратуру по прикладной психологии Колумбийского университета, Нью-Йорк. Е.Д. Гиндина награждена золотой медалью Российской академии образования молодым ученым. В настоящее время область научных интересов связана с этиологией эмоциональных и поведенческих проблем у подростков. Автор более 50 научных работ.

**Alice M. Gregory** is a professor in the Department of Psychology, Goldsmiths, University of London. She first developed an interest in sleep research as an undergraduate student at Oxford University. Following completion of her degree, she studied in Japan for a year collecting cross-cultural data for her first publication in the field of sleep research. Upon her return she commenced her PhD at the Institute of Psychiatry using epidemiological and twin samples to learn more about the associations between sleep disturbances, anxiety, and depression concurrently and longitudinally. She is the author of more than 100 publications, many of which focus on sleep and associated traits.

**Элис М. Грегори**, профессор факультета психологии в Голдсмитс, Университете Лондона. Научные интересы в области исследований сна начали развиваться в период обучения в Оксфордском университете. После окончания Оксфорда Э.М. Грегори в течение года обучалась в Японии, собирая кросс-культурные данные для первой публикации в области исследований сна. После возвращения из Японии получила степень PhD в



Институте психиатрии, проводя исследование на лонгитюдной близнецовой выборке с целью получения новых знаний о взаимосвязях нарушений сна, тревожности и депрессии в определенный момент времени и в лонгитюдной перспективе. Автор более 100 публикаций, многие из которых посвящены проблемам сна и ассоциированным характеристикам.

**Sophia Docherty** received her PhD in 2011 from the SGDP Centre, Institute of Psychiatry, King's College London. Her thesis explored the aetiology of mathematical ability and disability at the molecular genetic level. Since her PhD, she has continued to investigate the genetic basis of cognitive abilities, working on gene-environment interaction projects, and exploring variation in learning abilities in the context of serious genetic disorders.

**София Дохерти**, в 2011 г. получила степень PhD в Центре социальной, генетической и возрастной психиатрии Института психиатрии Кингз Колледжа Лондона. В диссертационной работе исследовала вопрос об этиологии математических способностей и затруднений на молекулярно-генетическом уровне. Продолжает изучать генетические основы когнитивных способностей, работает над проектами в области генно-средового взаимодействия и исследует индивидуальные различия в способностях к обучению в контексте серьезных генетических нарушений.

**Aigul Zainullina**, PhD in Medical Sciences, senior researcher at the Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Science Center of the Russian Academy of Sciences. The field of scientific research includes genetic predisposition to suicidal and aggressive behavior, schizophrenia. Author of more than 40 publications on molecular, medical and psychiatric genetics.

**Айгуль Галиевна Зайнулина**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Института биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук. Область научных исследований включает генетическую предрасположенность к суицидальному и агрессивному поведению, шизофрении. Автор более 40 публикаций по молекулярной, медицинской и психиатрической генетике.

**Anastasia Kazantseva**, PhD in Biology, Senior Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Science Center, Russian Academy of Sciences. Area of scientific interests: molecular genetic basis of personality, cognitive abilities, addiction and depression. A.V. Kazantseva is the author of more than 50 publications on molecular, medical and psychiatric genetics.

**Анастасия Валерьевна Казанцева**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Института биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук. Область научных интересов: молекулярно-генетические основы личности, когнитивных способностей, аддикции и депрессии. А.В. Казанцева автор более 50 публикаций по молекулярной, медицинской и психиатрической генетике.

**Yu L.L. Luo** is an associate professor at the Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing, China. She received her PhD in Psychology from Beijing Normal University in 2011. She is interested in self-positivity (e.g., narcissism, self-esteem), particularly the genetic basis and neural mechanism underlying such constructs. Her research methods include twin study and functional MRI. She has presented her studies in the Journal of Research in Personality, Journal of Neuroscience, Journal of Cognitive Neuroscience, Plos One, Personality and Individual Differences, Learning and Individual Differences, Frontiers in Psychology and other journals.

**Ю Л.Л. Люо**, доцент института психологии Китайской академии наук, Пекин, Китай. В 2011 г. получила степень PhD по психологии в Пекинском педагогическом университете. Область научных интересов: склонность к позитивному представлению о себе, например нарциссизм, самооценка, генетические основы и нейронные механизмы этих конструктов. Исследования основаны на близнецовом методе и функциональной магнитно-резонансной томографии. Результаты исследований опубликованы в таких журналах, как «Journal of Research in Personality», «Journal of Neuroscience», «Journal of Cognitive Neuroscience», «PLoS One», «Personality and Individual Differences», «Learning and Individual Differences», «Frontiers in Psychology» и др.

**Rachael E. O'Leary** currently works in Insights for a large healthcare company. She developed an interest in sleep research whilst on a year placement at Goldsmiths University assisting Alice Gregory. She was involved in several projects focusing on sleep including a twin study and a study focusing on cognitive aspects of sleep in adolescents. Rachael holds a BSc in Psychology from the University of Kent.

**Рэйчел И. О'Лири**, сотрудник крупной медицинской компании. Научные интересы в области сна формировались в процессе профессиональной практики в Голдсмитс, Университете Лондона, под руководством Элис М. Грегори. Принимала участие в нескольких проектах по исследованию сна, включая близнецовое исследование и исследование когнитивных ас-

пектов сна у подростков. Получила степень бакалавра по психологии Университета Кента.

**Michael J. Parsons** works at MRC Harwell. His research combines both human psychiatric genetics and the use of genetic mouse models to determine the effects of sleep and circadian disruption on psychiatric illness. His research aims to (1) determine the unique and shared genetics of circadian rhythms/sleep and psychiatric disorders in human; (2) generate genetic mouse models to validate and further characterize these associations; and (3) identify novel biomarkers and targets for treatment of sleep and psychiatric disorders.

**Майкл Дж. Парсонс**, сотрудник Международного центра Харвелл по исследованию генетики мышей. Исследование объединяет психиатрическую генетику человека и генетические модели сна у мышей для определения влияния сна и нарушений циркадных ритмов на психические расстройства. Целями исследования являются: определение генетических основ циркадных ритмов / сна и психических расстройств; разработка генетических моделей сна у мышей для валидации и дальнейшего описания этих ассоциаций; определение новых биомаркеров и «мишеней» для лечения нарушений сна и психических нарушений.

**Stephen A. Petrill** received his PhD from Case Western Reserve University in 1995 and completed postdoctoral studies in 1997 at the Social, Genetic and Developmental Research Centre in the UK. Since that time, he has held faculty positions at Wesleyan University (1997–2001), Pennsylvania State University (2001–2006), and Ohio State University (2006–present). He currently directs one of four Learning Disabilities Innovation Hubs in the United States. Funded by NICHD in 2012, the Ohio State HUB conducts research at the intersection of neuroimaging, behavioural genetics, and learning disabilities. Petrill has more than 150 peer-reviewed papers, is a member of the National Advisory Child Health and Human Development Council, and was awarded a Fulbright Research Scholar Award (Russia).

**Стивен А. Петрилл**, в 1995 г. получил степень PhD в Университете Кейс Вестерн Резерв и в 1997 г. окончил постдокторантуру в Центре социальных, генетических и возрастных исследований в Великобритании. С 1997 по 2001 г. – сотрудник Уэслианского университета, с 2001 по 2006 г. – Университета штата Пенсильвания, с 2006 г. по настоящее время – сотрудник Университета штата Огайо. В настоящее время С.А. Петрилл является руководителем одного из четырех инновационных центров исследова-

дования затруднений в обучении в США. Центр создан в 2012 г. при финансовой поддержке Национального института детского развития и развития человека и проводит междисциплинарные исследования в области нейровизуализации, поведенческой генетики и затруднений в обучении. Автор более 150 публикаций, член Национального совета по детскому здоровью и развитию человека; получил исследовательский грант фонда Фулбрайта (Россия).

**Robert Plomin** has been MRC Research Professor of Behavioural Genetics at the Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London since 1994, when he co-founded and subsequently directed the MRC Social, Genetic and Developmental Psychiatry Centre, whose goal is to bring together genetic and environmental strategies to study behavioural development. In 1995, he launched the Twins Early Development Study (TEDS) of all twins born in England and Wales during 1994–1996, which focuses on developmental problems in cognition and behaviour. He is the author of more than 500 papers and more than a dozen books and has received lifetime research achievement awards from the three major international associations in his field.

**Роберт Пломин**, профессор поведенческой генетики (Совет по медицинским исследованиям) Института психиатрии, психологии и нейронауки Кингз Колледжа Лондона с 1994 г., когда он основал и впоследствии возглавил Центр социальной, генетической и возрастной психиатрии, цель которого заключается в интеграции генетических и средовых стратегий для изучения развития поведения человека. В 1995 г. Р. Пломин основал проект «Исследование раннего развития близнецов» (TEDS), который включает всех близнецов, рожденных в Англии и Уэльсе в период с 1994 по 1996 г. Проект направлен на исследование проблем в развитии когнитивных процессов и поведения. Автор более 500 статей и более 12 монографий. Имеет награды за выдающиеся достижения в науке.

**Kaili Rimfeld** is a doctoral candidate at the Social, Genetic and Developmental Psychiatry Centre, King's College London, working under the supervision of Professors Robert Plomin and YuliaKovas. She holds a BSc in Psychology and an MSc in Developmental Psychology from Birkbeck College, University of London. Her research explores the role of gene-environment interplay in educational achievement. She is also interested in early predictors of educational achievement, as well as associated life outcomes, such as quality of life and health outcomes.

**Кайли Римфельд**, докторант Центра социальной, генетической и возрастной психиатрии Кингз Колледжа Лондона; реализует исследование

под руководством профессора Роберта Пломина и профессора Юлии Ковас. К. Римфельд окончила Биркбек Колледж, Университет Лондона: бакалавриат по психологии и магистратуру по психологии развития. Научная работа посвящена исследованию роли генно-средовой взаимосвязи в академических достижениях. Область научных интересов: ранние предикторы академических достижений и достижений в жизни, такие как качество жизни и здоровье.

**Maja Rodic** received her PhD in 2015 from Goldsmiths, University of London. The principal goal of her PhD research was to increase the knowledge of the links between early (untaught) numerical development and later (taught) mathematical skills, using cross-cultural and genetically informative designs. She is currently a postdoctoral research fellow at University of Sussex working on an evaluation of the Adopt parenting programme, specifically designed for adoptive parents to help promote parenting techniques and supports that address particular difficulties that adopted children may experience.

**Майя Родич**, в 2015 г. получила степень PhD в Голдсмитс, Университете Лондона. Основная цель диссертационного исследования – получение знания о взаимосвязях раннего (не выученного) числового развития и более поздних (выученных) математических навыков с использованием кросс-культурных и генетически информативных дизайнов. В настоящее время Майя Родич работает в постдокторантуре Университета Сассекса по оцениванию программы для приемных родителей, направленной на развитие специальных компетенций родителей в воспитании детей и поддержку в преодолении конкретных затруднений, которые могут испытывать приемные дети.

**Fatos Selita** is a Barrister of England and Wales, and an Attorney of the State of New York, USA. He is a Consultant at Emerging Law in London, the Director of AIR Courses at Goldsmiths, University of London and of the Department of Intellectual Property Transfers at Tomsk State University (TSU), Russia. A visiting lecturer at TSU and Higher School of Economics in Moscow, he collaborates with scientists on issues related to implications and dissemination of research, and chairs the Council on Ethical, Societal and Legal Implications of Genetic Research in Child Development and Education at TSU.

**Фатос Селита**, барристер Англии и Уэльса, адвокат штата Нью Йорк, США. Консультант «Emerging Law» в Лондоне, директор курсов «AIR» в Голдсмитс, Университете Лондона, руководитель отдела трансфера ин-

теллектуальной собственности ТГУ, Россия. Приглашенный лектор в Томском государственном университете и Высшей Школе Экономики, Москва; сотрудничает с исследователями по вопросам опубликования результатов исследований; возглавляет Совет по этическим, общественным и правовым аспектам генетических исследований в области детского развития и образования ТГУ.

**Elena Soldatova**, Professor, Doctor of Psychological Sciences, Dean of Psychological Faculty, Head of Chair of Developmental Psychology and Psychological counseling of South Ural State University. Fields of professional activities: Developmental psychology, Psychology of personality, normative developmental crises, Development and diagnostics creativity, Consultation and psychological family follow-up. She is an expert in the field of individual and family consultation. Author of more than 100 scientific works and educational and methodical publications on developmental psychology.

**Елена Леонидовна Солдатова**, доктор психологических наук, профессор, декан факультета психологии, заведующая кафедрой «Психология развития и возрастного консультирования» Южно-Уральского государственного университета (НИУ). Область научных интересов: психология развития; развитие и диагностика креативности; исследование врожденных и приобретенных оснований креативности; особенности проживания возрастных и нормативных кризисов развития личности. Сертифицированный специалист в сфере консультирования и психологического сопровождение семьи. Автор более 100 научных и учебно-методических работ.

**Tatyana Tikhomirova**, Doctor of Psychology, leading researcher at the laboratory for Developmental Behavioral Genetics of the Psychological Institute of the Russian Academy of Education. Scientific leader of the Regional Innovation Platform of the Ministry of Education of the Moscow Region. Manages a longitudinal study of the cognitive basis of individual differences in academic achievement. Her scientific interests are related to the relationship of mental development and learning in different sociocultural conditions. Author of more than 100 scientific works.

**Татьяна Николаевна Тихомирова**, доктор психологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной психогенетики Психологического института Российской академии образования. Научный руководитель Региональной инновационной площадки Министерства образования Московской области. Руководит лонгитюдным исследованием когнитивных основ индивидуальных различий в академических достижениях. Ее научные

интересы связаны с решением важнейшей фундаментальной проблемы психологии – проблемы соотношения психического развития и обучения в различных социокультурных условиях. Автор более 100 научных работ.

**Maria G. Tosto** holds a PhD in Psychology and Behavioural Genetics at Goldsmiths, University of London. She has taught across different branches of the University of London and is now an associate professor in the Department of General and Pedagogical Psychology at Tomsk State University. Her research is centred on learning abilities and disabilities and encompasses the study of genetic and environmental effects on the numerical ability of “number sense”. She actively collaborates with different twin studies in the UK, US, Russia, and Canada.

**Мария Г. Тосто**, имеет степень PhD по психологии и психогенетике Голдсмита, Университета Лондона; преподавала в различных подразделениях Университета Лондона; в настоящее время также является доцентом кафедры общей и педагогической психологии Томского государственного университета. Область научных интересов: способности и затруднения в обучении; исследования генетических и средовых влияний на «чувство числа». М.Г. Тосто активно сотрудничает с близнецовыми исследованиями в Великобритании, США, России и Канаде.

**Inna Feklicheva**, PhD in Medical Science, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Studies of Health and Development of South Ural State University. Her scientific interests include molecular genetic basis of personality and cognitive abilities.

**Инна Викторовна Фекличева**, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярно-генетических исследований здоровья и развития Южно-Уральского государственного университета. Область научных интересов: молекулярно-генетические основы личности, когнитивных способностей.

**Gordon Thomas Harold**, Doctor in Psychology, professor of Child and Adolescent Mental Health in the School of Psychology at the University of Sussex, Director of the Rudd Centre for Adoption Research and Practice at the University of Sussex. Professor of Psychology at Cardiff University. Member of American Psychological Association (APA), International Academy of Family Psychology (IAFP), Society for Research in Child Development (SRCD), Society for Research in Adolescence (SRA), Society for Prevention Research

(SPR), Behavior Genetics Association (BGA) Associate Editor of Journal of Research on Adolescence, Australian Psychologist, British Medical Council (BMC Psychology). Author of more than 50 publications on family environment, child and adolescent psychopathology, behavioral genetics.

**Гордон Томас Харольд**, доктор психологических наук, профессор Университета Сассекса и Университета Кардиффа, директор центра Радд по исследованию приемных семей. Член Американской психологической ассоциации, Международной академии семейной психологии, Общества исследований детского развития, Общества подростковых исследований, Общества превентивных исследований, Ассоциации психогенетики. Автор более 50 публикаций по психогенетике, семейной среде, психопатологии детей и подростков.

**Elza Khusnutdinova**, Doctor of Biological Sciences, professor, corresponding member of the Russian Academy of Education. Head of the genomics department of the Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Science Center of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Faculty of Biology, Bashkir State University; Member of the Council for Science and Education under the President of the Russian Federation (2012–2013). E.K. Khusnutdinova is the author of more than 700 publications on molecular, medical and population genetics.

**Эльза Камилевна Хуснутдинова**, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент Российской академии образования. Руководитель отдела геномики Института биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, заведующая кафедрой генетики и фундаментальной медицины факультета биологии Башкирского государственного университета; член Совета по науке и образованию при Президенте Российской Федерации (2012–2013 гг.). Э.К. Хуснутдинова автор более 700 публикаций по молекулярной, медицинской и популяционной генетике.

**Claire M.A. Haworth** is Reader in Behavioural Genetics at the MRC Integrative Epidemiology Unit, University of Bristol, and Co-Director of the Dynamic Genetics Lab. She studied Experimental Psychology at the University of Oxford and then spent a year working as an assistant psychologist. Funded by an MRC studentship, she completed an MSc and PhD in Social Genetic and Developmental Psychiatry at the Institute of Psychiatry, King's College London with Professor Robert Plomin. Since her PhD she has been funded by fellowships and grants from the MRC, ESRC, British Academy and the Wellcome Trust.



**Клэр М.Э. Хэвортс**, доцент поведенческой генетики в Центре интегративной эпидемиологии Совета по медицинским исследованиям в Университете Бристоля и со-руководитель Лаборатории динамической генетики. Изучала экспериментальную психологию в Университете Оксфорда, работала в течение года ассистентом психолога. Получив стипендию Совета по медицинским исследованиям, К.М.Э. Хэвортс окончила магистратуру и аспирантуру по направлению «Социальная, генетическая и возрастная психиатрия» в Институте психиатрии Кингз Колледжа Лондона под руководством профессора Роберта Пломина. После окончания аспирантуры её исследования были поддержаны стипендиями и грантами Совета по медицинским исследованиям, Совета по экономическим и социальным исследованиям, Британской академии и Фонда «Велком Траст».

**Huajian Cai** is a professor at the Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences. He received his PhD in Psychology from East China Normal University in 2002. In recent years, he has examined the genetic basis of self-positivity, including narcissism, explicit and implicit self-esteem. His articles have appeared in the Journal of Personality and Social Psychology, Psychological Science, Social Psychological and Personality Science, Social Cognition, Emotion, European Journal of Personality, Journal of Research in Personality, Journal of Cross-cultural Psychology, Plos One, Personality and Individual Differences, and Frontiers in Psychology.

**Хуаджан Цай**, профессор института психологии Китайской академии наук. В 2002 г. получил степень PhD по психологии Восточного Китайского педагогического университета. Область научных интересов: генетические основы склонности к позитивному представлению о себе, включая нарциссизм, эксплицитную и имплицитную самооценку. Результаты исследований опубликованы в таких журналах, как «Journal of Personality and Social Psychology», «Psychological Science», «Social Psychological and Personality Science», «Social Cognition», «Emotion», «European Journal of Personality», «Journal of Research in Personality», «Journal of Cross-cultural Psychology», «PLOS One», «Personality and Individual Differences», «Frontiers in Psychology».

*Научное издание*

*Авторский коллектив:*

Никола Л. Барклей, Филипп Ильич Барский, Мара Брендген, Мишель Буаван,  
Аделина Рамиловна Валиуллина, Дарья Александровна Гайсина,  
Джеффри Генри, Филипп Герман, Елена Дмитриевна Гиндина, Элис М. Грегори,  
София Дохерти, Айгуль Галиевна Зайнуллина, Анастасия Казанцева, Юлия Ковас,  
Ю Л.Л. Люо, Сергей Борисович Малых, Рэйчел И. О'Лири, Майкл Дж. Парсонс,  
Стивен А. Петрилл, Роберт Пломин, Кайли Римфелд, Майа Родич, Фатос Селита,  
Елена Леонидовна Солдатова, Татьяна Николаевна Тихомирова,  
Мария Г. Тосто, Инна Викоровна Фекличева, Гордон Томас Харольд,  
Эльза Камилевна Хуснутдинова, Клэр М.Э. Хэвортс, Хуаджан Цай

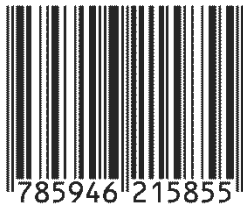
## **ГЕНОМИКА ПОВЕДЕНИЯ: ДЕТСКОЕ РАЗВИТИЕ И ОБРАЗОВАНИЕ**

Редактор К.Г. Шилько  
Корректор Е.Г. Шумская  
Оригинал-макет А.И. Лелюор  
Дизайн обложки Л.Д. Кривцовой

Подписано к печати 12.12.2016 г. Формат 70×100<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Бумага для офисной техники. Гарнитура Times.  
Усл. печ. л. 35,9.  
Тираж 250 экз. Заказ № 2259.

Отпечатано на оборудовании  
Издательского Дома  
Томского государственного университета  
634050, г. Томск, пр. Ленина, 36  
Тел. 8+(382-2)–53-15-28  
Сайт: <http://publish.tsu.ru>  
E-mail: [rio.tsu@mail.ru](mailto:rio.tsu@mail.ru)

ISBN 978-5-94621-585-5



9 785946 215855