

Исследования структурных характеристик мозга в психогенетике

Илья М. Захаров*, Сергей Б. Малых

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Психологический институт Российской академии образования», г. Москва, Российская Федерация

* E-mail: iliazaharov@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7207-9641>, <https://orcid.org/0000-0002-3786-7447>

Аннотация

Введение. В статье представлен обзор современных исследований природы индивидуальных различий структурных характеристик мозга. В рамках концепции эндофенотипов (промежуточного звена между геном и комплексным фенотипическим признаком) рассматривается роль индивидуальных различий в структурных характеристиках мозга в формировании индивидуальных различий в психологических признаках.

Теоретическое обоснование. В настоящей работе анализируется роль генетических и средовых факторов в формировании индивидуальных различий в структурных характеристиках мозга, измеренных с помощью методов магнитно-резонансной томографии и диффузно-тензорной визуализации. В обзор включены результаты близнецовых исследований, исследований генов-кандидатов, а также полногеномных исследований ассоциаций.

Результаты и их обсуждение. В целом генетически информативные исследования структурных характеристик мозга свидетельствуют о том, что для небольшого ряда структур (например, проводящие пути кортикоспинального тракта или объем боковых желудочков) наблюдаются умеренные показатели наследуемости (от 20 до 50%), тогда как наследуемость большинства структурных характеристик – более 50%. Показано, что вклад генетических факторов в индивидуальные различия структурных характеристик мозга изменяется в ходе онтогенеза. На основании применения методов многомерного анализа выявлен общий генетический вклад в индивидуальные различия в структурных характеристиках мозга и поведенческих фенотипов. В обзоре представлены результаты новых типов молекулярно-генетических исследований, в первую очередь с применением метода полногеномного анализа ассоциаций, в котором рассматриваются сотни тысяч ДНК-маркеров одновременно. Обсуждаются также исследования таких генетических факторов, как вариация числа копий генов и всегеномные (whole-genome) исследования. В обзоре показано, что в связи с наметившимся в настоящее время переходом к формату многоцентровых консорциумов и связанному с этим росту исследуемых выборок, у современных исследователей открывается новое поле возможностей для изучения вклада генетических факторов в индивидуальные различия в структурных характеристиках мозга.

Ключевые слова

психогенетика, близнецовый метод, GWAS-анализ, гены-кандидаты, наследуемость, томографические методы, объем мозга, эндофенотип, интеллект, шизофрения

Основные положения

- для всех структурных характеристик мозга наблюдается высокий вклад генетических факторов;
 - структурные характеристики мозга на генетическом уровне связаны с рядом поведенческих характеристик (интеллект, шизофрения, биполярное расстройство и др.);
 - переход от близнецовых исследований к масштабным исследованиям на базе международных коллабораций позволяет выявить новые генетические механизмы, лежащие в основе индивидуальных различий в структурных характеристиках мозга.
-

Для цитирования

Захаров, И. М. и Малых, С. Б. (2020). Исследования структурных характеристик мозга в психогенетике. *Российский психологический журнал*, 17(2), 17–35. doi: 10.21702/rpj.2020.2.2

Дата получения рукописи: 20.05.2020

Дата окончания рецензирования: 17.06.2020

Дата принятия к публикации: 20.06.2020

Введение

Один из важнейших источников информации о природе индивидуальных различий – это генетически информативные исследования. Несмотря на принципиальную важность, высокая стоимость и трудоемкость исследований такого типа в течение долгого времени ограничивала их количество. Развитие методов анализа данных и новых технологий исследований деятельности мозга, а также формирование масштабных исследовательских коллабораций, объединяющих большие группы исследователей из разных лабораторий и стран, приводят к всё большему росту интереса к подобным исследованиям.

В 1972 г. И. Готтесманом (Gottesman & Shields, 1972) была предложена концепция эндофенотипов. В классической генетике фенотип – это любая наблюдаемая или измеряемая изменчивая характеристика (например, рост, вес, цвет глаз, личностные особенности, способности к обучению). Под эндофенотипом понимаются такие показатели, индивидуальные различия которых формируются под влиянием генетических факторов и связаны с психологическими признаками в норме или при психических нарушениях. Эндофенотипы рассматриваются как промежуточное звено между геном и поведением человека, т. е. это звено в цепочке «ген – эндофенотип – психологический признак». В качестве эндофенотипов того или иного поведенческого признака может выступать широкий круг различных характеристик – от особенностей морфологии мозга до электрофизиологических феноменов (Малых, Егорова и Мешкова, 2008).

В качестве эндофенотипов психологических характеристик в генетически информативных исследованиях (т. е. в тех исследованиях, в которых учитывается влияние генетических факторов на изучаемый признак) структурных характеристик мозга используется целый ряд показателей, которые регистрируются при использовании различных методов нейровизуализации, таких как магнитно-резонансная томография (МРТ), диффузная тензорная томография и др. Самым популярным на сегодняшний день методом исследования этиологии индивидуальных особенностей морфологии мозга человека является метод МРТ, позволяющий получить трехмерные изображения внутренних структур на основании различий в свойствах ядерного резонанса в разных тканях организма. Другим методом анализа морфологии мозга является метод диффузно-тензорной визуализации (Glahn et al., 2012; Brun et al., 2009; Kochunov et al., 2010). Этот

метод позволяет фиксировать пучки нервных волокон, соединяющие различные зоны мозга, а также связи между аксонами белого вещества головного мозга. Метод диффузно-тензорной визуализации (ДТВ) был предложен для оценки анизотропии (направления) в диффузии молекул воды в ткани головного мозга (Chiang et al., 2009).

Несмотря на то, что в последние годы роль структурных характеристик мозга как эндотипов психологических признаков подвергалась сомнению (Iacono, Malone, & Vrieze, 2017), совокупный анализ снимков структурной МРТ 21199 человек показал, что особенности строения головного мозга являются значимыми предикторами ряда психических заболеваний, в первую очередь шизофрении, биполярного расстройства и синдрома дефицита внимания и гиперактивности (Thompson et al., 2020). Кроме того, целый ряд исследований показал, что структурные особенности головного мозга связаны с индивидуальными различиями таких психологических фенотипов, как уровень интеллекта (Hilger, Ekman, Fiebach, & Basten, 2017), особенности эмоциональной сферы (Marstaller, Burianová, & Reutens, 2016; Adrián-Ventura, Costumero, Parcet, & Ávila, 2019) и даже демографические характеристики (Llera, Wolfers, Mulders, & Beckmann, 2019).

В данном обзоре анализируются генетически информативные исследования природы индивидуальных особенностей структурных характеристик мозга, связанных с различными психологическими фенотипами.

Теоретическое обоснование

Томографические исследования структурных характеристик мозга с применением близнецового метода

В психогенетике для оценки относительного вклада генетических и средовых факторов в индивидуальные различия нейрофизиологических признаков используют методы исследования членов семей с различной степенью генетического сходства (Малых, Ковас и Гайсина, 2016). Одним из наиболее информативных методов является сравнение данных, полученных с помощью методов нейровизуализации на монозиготных (МЗ) и дизиготных (ДЗ) близнецах. В основе метода лежит различие в генетическом сходстве между МЗ близнецами, вырастающими из одной оплодотворенной яйцеклетки (их сходство составляет 100%), и ДЗ близнецами, которые развиваются из двух разных яйцеклеток, оплодотворенных в одно и то же время (у них среднее количество разделенной ДНК равняется 50%). Сравнение внутрипарных МЗ и ДЗ корреляций позволяет оценить роль наследственных и средовых факторов в индивидуальных различиях изучаемого признака. Если генетические факторы вносят вклад в индивидуальные различия в определенном признаке, то корреляция между МЗ близнецами должна быть выше по этому признаку, чем между ДЗ близнецами. Для описания вклада генетических факторов в вариабельность признака часто используется термин «наследуемость». Близнецовый метод используется также для оценки этиологии связей между разными признаками на основе применения многомерных моделей, позволяющих оценить вклад генетических и средовых факторов в ковариацию нескольких фенотипических переменных (Малых и др., 2008).

Высокий вклад генетических факторов в индивидуальные различия в структурных характеристиках мозга был показан уже в одном из первых исследований у здоровых МЗ и ДЗ близнецов на примере объема латеральных желудочков (Basser, Mattiello, & Lebihan, 1994). В последующих работах высокие показатели наследуемости были выявлены для таких общих мозговых характеристик, как внутрочерепной объем ($h^2 > 81\%$) и общий объем

мозга (66–97 %) (Baaré et al., 2001; Bartley, Jones, & Weinberger, 1997; Wright, Sham, Murray, Weinberger, & Bullmore, 2002; Carmelli et al., 1998; Pfefferbaum, Sullivan, Swan, & Carmelli, 2000). Существенная роль генетических факторов (вклад более 82 %) была также показана в первом семейном, включающем как близнецов, так и сиблингов, исследовании индивидуальных различий в общем объеме белого и серого вещества мозга (Reveley, Reveley, Chitkara, & Clifford, 1984). В других работах было показано, что в вариативности объема каждого из полушарий 65 % обусловлено генетическими факторами (Geschwind, Miller, DeCarli, & Carmelli, 2002; Малых и др., 2016), оценка наследуемости объема мозжечка составила 88 % (Posthuma et al., 2000), мозолистого тела – 79–94 % (Pfefferbaum et al., 2000; Scamvougeras, Kigar, Jones, Weinberger, & Witelson, 2003).

Высокий уровень наследуемости (до 83 %) также показан для плотности серого вещества в областях Брока и Вернике, лобной коре, извилине Гешля, левой затылочной и левой теменной поясных областях, средней височной коре и миндалине (Cannon et al., 2006; Hulshoff Pol et al., 2006; Thompson et al., 2001). В целом ряде работ была также зафиксирована значительная роль генетических факторов в индивидуальных особенностях толщины коры, особенно во фронтальной и париетальной областях (Joshi et al., 2011; Lenroot et al., 2009; Rimol et al., 2010; Yoon, Fahim, Perusse, & Evans, 2010). Наиболее высокие показатели генетического вклада (до 93 %) наблюдаются для индивидуальных различий в плотности белого вещества кортикоспинального тракта, мозолистого тела, верхнего продольного и окципито-фронтального пучков (Thompson et al., 2001; Peper, Zwiers, Boomsma, Kahn, & Hulshoff Pol, 2009).

Значительное влияние генетических факторов в дисперсии структурных характеристик мозга было также показано на детской выборке (Wallace et al., 2006) и в исследованиях лиц пожилого возраста (69–80 лет) (Carmelli, Swan, DeCarli, & Reed, 2002). Учитывая, что в пожилом возрасте близнецы разделяют меньшее количество общих средовых факторов (например, проживают отдельно), полученные данные можно интерпретировать в контексте устойчивости генетического контроля объема исследованных мозговых структур.

Кроме МРТ-исследований, важный вклад генетических факторов был показан также в исследованиях с применением метода диффузно-тензорной томографии (ДТТ). Так, на основе использования ДТТ в исследовании с привлечением близнецов и других сиблингов были получены данные о заметной роли наследуемости в изменчивости асимметрии нижнего лобно-теменного пучка (33 %), переднего таламического расхождения (37 %) и крючковидного пучка (20 %). При этом был также показан вклад общих средовых факторов: 10 для малых щипцов и 15 % для кортикоспинального тракта (Jahanshad et al., 2010). Близнецовые исследования с применением диффузно-тензорной томографии также показали значительные показатели наследуемости мозолистого тела (Brun et al., 2009; Pfefferbaum et al., 2000), окципитальных долей коры (Brun et al., 2009), а также латеральной орбитофронтальной извилины, мозжечка, ряда подкорковых структур, ствола головного мозга и крючка головного мозга, правого темпорального белого вещества и верхней лобной извилины (Yoon, Perusse, Lee, & Evans, 2011).

Проведенный в 2012 г. метаанализ 62 генетически информативных исследований характеристик морфологии структур мозга показал, что в целом генетические факторы вносят значительный вклад в индивидуальные различия в таких общих параметрах, как внутричерепной объем, общий объем мозга, объем коры больших полушарий, общий и локальные объемы серого и белого вещества и др. (Blokland, de Zubicaray, McMahon, & Wright, 2012). При этом, согласно результатам метаанализа, также наблюдается значительная вариативность

в показателях наследуемости подкорковых структур, желудочков мозга, характеристик мозолистого тела, объема мозжечка и др.

В целом генетический анализ структурных характеристик мозга показывает, что умеренные показатели наследуемости (20 до 50 %) характерны для небольшого ряда структур (например, проводящие пути кортикоспинального тракта или объем боковых желудочков), тогда как наследуемость большинства показателей – более 50 % (Strike et al., 2015). Построение многомерных близнецовых моделей позволяет также оценить выраженность генетических корреляций, показывающих вклад генетических факторов в ковариацию между показателями на фенотипическом уровне. Так, для структур мозга наблюдаются выраженные генетические корреляции между характеристиками серого и белого вещества различных участков коры головного мозга: корреляции от 30 до 60 % – для связи затылочных областей мозга с остальными отделами коры, от 80 до 95 % – для объема серого и белого вещества во фронтальных, теменных и височных областях (Schmitt et al., 2008). Для подкорковых структур мозга выявлен общий генетический фактор, который объясняет до 60 % фенотипической ковариации (Schmitt et al., 2010). Наличие высоких генетических корреляций между характеристиками различных структур мозга может указывать на то, что одни и те же генетические факторы могут быть связаны с вариабельностью широкого ряда характеристик в мозге.

Возрастные изменения в наследуемости структурных характеристик мозга

Как известно, возрастные изменения мозга происходят на протяжении всей жизни человека. Так, МРТ-исследования в широком возрастном диапазоне (от 4 до 20 лет) показали увеличение объема серого и белого вещества в период от 4 лет до раннего подросткового возраста. В раннем подростковом возрасте объем серого вещества начинает снижаться (кроме серого вещества в височной области, объем которого увеличивается вплоть до позднего подросткового возраста), тогда как объем белого вещества продолжает расти (Paus et al., 1999; Durston et al., 2001). К шестилетнему возрасту общий объем мозга ребенка достигает 95 % объема мозга взрослого человека (Paus et al., 1999). Таким образом, несмотря на то, что к 6 годам общий размер мозга практически достигает своего постоянного объема, соотношение серого и белого вещества изменяется в период с подросткового до зрелого возраста (Paus, 2005; Toga & Thompson, 2005; Raz et al., 2004). В зрелом возрасте наблюдается уменьшение общего объема мозга, связанное с уменьшением объема серого вещества (Bartzokis et al., 2001). В то же время объем белого вещества продолжает возрастать до 45 лет; интересно, что у части выборки здоровых испытуемых общий объем мозга увеличивается вплоть до 40-летнего возраста (van Haren et al., 2008). В целом во взрослом возрасте продолжают значительные изменения структурных особенностей мозга: продолжается увеличение объема белого вещества, наблюдается нелинейный характер уменьшения общего объема мозга, а также объема и плотности серого вещества.

Психогенетические исследования показывают, что генетические влияния могут различаться в разных возрастах. Так, например, наследуемость интеллекта увеличивается в ходе развития (Plomin & Craig, 1997; Haworth et al., 2009). Соотношение генетических и средовых факторов изменчивости мозговых структур также может изменяться в ходе онтогенеза. Показатель наследуемости общего объема мозга в первый год жизни составляет 69 % (Gilmore et al., 2010), к 9 годам увеличиваясь до 94 % (Peper et al., 2009), и к 12 годам – до 96 % (van Soelen et al., 2010). Такие высокие значения наблюдаются до 27-летнего возраста (Bartley et al., 1997).

и уменьшаются к 30 годам до 90 % (Baaré et al., 2001), к 49 годам – до 69 % (Winkler et al., 2010), и к 64 годам – до 46 % (DeStefano et al., 2009). Генетический вклад в вариабельность размера мозжечка также увеличивается с 70 % в 8 лет (Yoon et al., 2011) до 89 % в 11 (Wallace et al., 2006) и 96 % в 12 лет (van Soelen et al., 2012). После максимума в 12 лет наблюдается уменьшение роли генетических факторов: в 17 лет – до 80 % (Bartley et al., 1997), и до 52 % в 47 (Batouli, Trollor, Wen, & Sachdev, 2014). Сходная картина наблюдается и для показателей наследуемости объема серого и белого вещества, внутрочерепного объема, отдельных долей мозга, объема желудочков. Обобщенные результаты исследований приведены на рисунке 1.

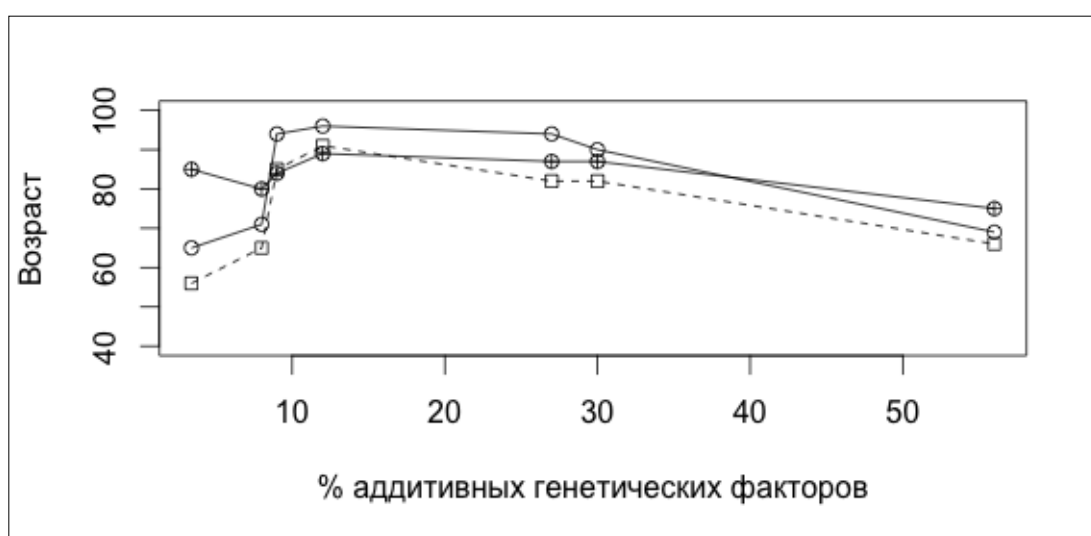


Рисунок 1. Изменение вклада аддитивных генетических факторов в вариабельность общего объема мозга, объема серого и белого вещества (адаптировано на основе данных Batouli et al., 2014)

Условные обозначения: круглые полые точки – общий объем мозга; квадратные точки – объем серого вещества; круглые точки с крестом – объем белого вещества.

Исследования с применением метода ДТТ на основании оценки фракционной анизотропии (характеризующей количество и ориентации проводящих путей (трактов) белого вещества головного мозга) также показали наличие возрастных различий. Так, масштабное генетически информативное исследование (705 близнецов и их сиблингов, подростков и взрослых) выявило, что вклад генетических факторов в вариативность характеристик белого вещества у подростков был более выражен, чем у взрослых (Chiang et al., 2011).

При этом необходимо отметить, что на данный момент результаты исследований объема других структур мозга в разные годы жизни противоречивы, что, возможно, связано с ошибками измерения из-за небольшого размера изучаемых областей (Batouli et al., 2014).

Молекулярно-генетические исследования структурных характеристик мозга

Несмотря на то, что вклад генетических факторов в индивидуальные различия в большом ряде структурных характеристик мозга установлен в целой серии близнецовых и семейных

исследований, конкретные молекулярно-генетические механизмы, которые вносят вклад в эту изменчивость, до сих пор остаются не до конца изученными (Brans et al., 2008). В настоящее время все больше генетически информативных исследований направлено на идентификацию конкретных генов, вносящих вклад в вариативность нейрофизиологических особенностей. Эти особенности связаны с большим количеством генетических факторов с малыми размерами эффектов (так называемые локусы количественных признаков – Quantitative Trait Loci). На сегодняшний день разработаны методы, которые позволяют провести картирование участков генома, связанных с интересующими исследователей количественными признаками при помощи молекулярных маркеров (таких как, например, однонуклеотидные полиморфизмы, ОНП). Такой метод получил название метода анализа генетических ассоциаций, целью которого является определение ассоциаций между одним или множеством ДНК-полиморфных вариантов и каким-либо (например, нейрофизиологическим) признаком (Малых и др., 2016).

Один из подходов к анализу генетических ассоциаций – это подбор генов-кандидатов, выделяемых на основе теоретических биологических механизмов формирования исследуемых признаков. На сегодняшний день выявлен целый ряд генов-кандидатов, связанных с различиями в структурных характеристиках мозга. Среди наиболее исследуемых генов можно назвать, например, BDNF, APOE, MECP2, HFE, MTHFR, NRG1.

Нейротрофический фактор BDNF (brain-derived neurotrophic factor) играет важнейшую роль в формировании центральной нервной системы, участвуя в процессах пролиферации и синаптического роста нейронов мозга, а также в модуляции синаптических сигналов (например, в случае долговременной потенциации нейронов гиппокампа). Замена валина на метионин в кодоне 66 гена BDNF (аллеля Val66Met) связывают с изменениями структурных и функциональных характеристик гиппокампа, которые, в свою очередь, влияют на показатели рабочей памяти у человека. Другой важный участник метаболических процессов, связанных с ростом, дегенерацией и регенерацией нервных клеток – аполипротеин плазмы крови ApoE. Он связан с нормальным катаболизмом богатых триглицеридами составляющими липопротеинов. Было показано, что аллель ApoE4 связан с генетическими рисками развития болезни Альцгеймера (Lu et al., 2011). Разные варианты гена MTHFR связывают с патологическим развитием нервной трубки. Существуют аллели MTHFR, которые ассоциируются с повышенным уровнем гомоцистеина в плазме крови, а также повреждениями нервной ткани и атрофией мозга (Brans et al., 2008). Ген HFE регулирует абсорбцию ионов железа.

В работе Jahanshad et al. (2012) было показано, что с вариациями в этом гене связана целостность нервных волокон, измеренная с помощью фракционной анизотропии ДТВ. Эти данные могут указывать на важную роль метаболизма ионов железа в развитии и дегенерации нервной ткани. Ген MECP2 кодирует белок, связывающийся с метилированной ДНК, и участвует в процессах дифференциации клеток во время эмбрионального развития. Joyner et al. (2009) показали наличие ассоциации между этим геном и площадью поверхности (но не толщиной) коры головного мозга. Ген нейрегулина (NRG1) и ген рецептора нейрегулина (ErbB4) связывают с широким спектром проявлений патогенеза у больных шизофренией и биполярным расстройством. Предполагается, что на структурном уровне эти процессы ассоциируются с изменениями в целостности белого вещества в переднем слое внутренней капсулы (anterior limb of the internal capsule, ALIC). Изменения в сигнальном пути NRG1–ErbB4, выявленные у групп испытуемых с разными симптомами, кодируются аллелями s4673628 (Zuliani et al., 2011), rs6994992 (McIntosh et al., 2007), rs839523 (Konrad et al., 2009).

Вероятно, что структурные характеристики мозга связаны с суммарным действием большого количества генов. В качестве примера можно привести данные о генах, которые вносят наибольший вклад в вариабельность объема височной коры (Kohannim et al., 2012).

При изучении структурных характеристик мозга большое количество изучаемых генов приводит к проблеме множественных сравнений и большой вероятности ошибок I рода. Для решения этой проблемы используются специальные поправки и статистические процедуры (например, Family-Wise Error Rate – FWER, Worsley et al., 1996; и False Discovery Rate – FDR, Genovese, Lazar, & Nichols, 2002). Моделирование на основе реальных генетических данных показывает, что применение поправок на множественные сравнения позволяет снизить количество ошибок I рода до 5 % (Meyer-Lindenberg et al., 2008). Однако все равно сохраняется необходимость репликации полученных данных в независимых исследованиях. Так, например, в ряде исследований была обнаружена связь гена FOXP2, ассоциируемого с развитием речи у людей в эволюции, с характеристиками разных структур мозга (в первую очередь, нижней передней извилины, хвостатого ядра, мозжечка). Однако первоначальные данные были получены в MPT-исследованиях на группах от 14 до 96 испытуемых. Тем не менее, репликация данных на выборке из 1301 человека не выявила связи вариабельности нейроанатомических показателей с ОНП FOXP2 (Hoogman et al., 2014). Существуют эволюционные и экспериментальные предпосылки считать гены, связанные с первичной микроцефалией (ASPM, MCPH1, CDK5RAP2 и BRCA1 гены), основой для индивидуальных различий в размерах мозга в нормальной популяции, а также выраженности лингвистических и когнитивных способностей. Тем не менее, в исследовании 1776 испытуемых из 789 близнецовых семей не было обнаружено связей между этими генами и исследуемыми признаками (Bates et al., 2008).

В связи с определенными ограничениями метода генов-кандидатов, в последние годы в генетически информативных исследованиях структуры мозга используется метод полногеномного анализа ассоциаций (Genome-Wide Association Study, GWAS), который рассматривает сотни тысяч ДНК-маркеров одновременно в их взаимосвязи с различными признаками. GWAS-исследования фокусируются, в первую очередь, на изучении однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) – типа вариабельности в последовательности ДНК у разных людей, связанного с заменой одного нуклеотида на другой в конкретном ДНК-локусе (например, аденина (А) на тимин (Т)) и характеризующегося наличием разных аллелей (обычно двух) в популяции (например, аллель А и аллель Т). Учитывая величину исследуемых эффектов, для получения статистически значимых результатов требуются большие выборки испытуемых.

Наиболее полный на сегодняшний день метаанализ связей структурных характеристик мозга с конкретными генами был проведен коллективом исследователей из консорциума ENIGMA (Thompson et al., 2020). В первоначальной работе консорциума анализировались данные 30717 испытуемых из 50 когорт. Вся выборка была поделена на 2 равных части для проведения полногеномного (GWAS) анализа ассоциаций отдельных локусов со структурными характеристиками отделов мозга. Математическая модель ассоциаций была проверена на подвыборке из 13171 испытуемого и верифицирована на второй подвыборке из 17546 испытуемых. В работе были обнаружены 8 основных локусов, связанных с объемом таких структур, как хвостатое ядро, гиппокамп, скорлупа чечевицеобразного ядра, а также с внутричерепным объемом мозга. Значимые связи, выявленные в исследовании, объясняли от 0.17 до 0.52 % фенотипической вариабельности объемов в различных областях мозга. Интересно, что проанализированные локусы ассоциировались с отдельными структурами, а не с множественными эффектами

на разные участки мозга. Размер эффекта гена KTN1 был максимальным для различий в объеме скорлупы мозга. Этот ген кодирует белок рецептора кинектина, который связывает кинезин, а также вовлечен в процессы транспорта органелл. Экспрессия гена DCC в мозге наиболее выражена во время первых двух триместров пренатального развития, что предполагает его связь с регуляцией объема мозговых структур на ранних этапах роста нервной системы. Как известно, ген DCC (rs62097986; 18q21.2; $n = 28,036$; $P = 1.01 * 10^{-13}$) кодирует нетрин (рецептор, связанный с ростом и миграцией аксона, а также с ростом стриатума). Экспрессия BCL2L1 максимальна на 24–38 недель после зачатия, в период наиболее активного апоптоза в скорлупе мозга. BCL2L1 (rs6087771; 20q11.21; $n = 25,540$; $P = 1.28 * 10^{-12}$) кодирует антиапоптоз-фактор, тормозящий программируемую смерть незрелых нейронов в мозге. Максимально DLG2 активен в середине внутриутробного развития во время роста стриатума. Ген DLG2 (rs683250; 11q14.1; $n = 26,258$; $P = 3.94 * 10^{-11}$) кодирует плотность протеина 93 в постинаптической области (Hibar et al., 2015). Генетические варианты в этом локусе ассоциируют с процессами научения и когнитивной гибкостью (в некоторых исследованиях также с шизофренией).

В более поздних исследованиях данные, собранные в рамках консорциума ENIGMA, были объединены с данными двух других масштабных проектов: консорциума CHARGE и биобанка Великобритании (UK Biobank). На основании проведенного анализа исследователи смогли выявить более 200 индивидуальных локусов, вносящих вклад в варибельность характеристик 70 разных структур мозга (Thompson et al., 2020). При этом, несмотря на то, что вклад единичного локуса в общую фенотипическую варибельность варьировался в диапазоне от 0,1 % до 1 %, объединение обнаруженных локусов в одну модель позволяло объяснить до 20 % общей дисперсии. В целом для генетических локусов, связанных с морфологией мозга, наблюдается связь с регуляторными генами, а также с регуляторными элементами, специфическими для человека по сравнению с другими млекопитающими. Для доступа к полученным данным коллективом ENIGMA на сегодняшний день создан интерактивный сайт <https://enigma-brain.org/enigmavis/>, позволяющий исследователям получить более детальную информацию как об интересующих их структурах мозга, так и о вкладе конкретных генетических локусов.

Результаты и их обсуждение

Структурные характеристики мозга как эндофенотипы поведенческих фенотипов

В рамках концепции эндофенотипов структурные характеристики мозга могут рассматриваться как в качестве промежуточных признаков, связанных с психическими заболеваниями, так и в контексте изучения нормальных психологических признаков. Так, например, согласно современным метааналитическим исследованиям, общий объем мозга, объем серого и белого вещества связаны с общим интеллектом (Gignac & Bates, 2017). В исследованиях связи интеллекта и общего объема серого и белого вещества в мозге наблюдаются умеренные ($r = \pm 0.30$) фенотипические корреляции. Использование в генетически информативных исследованиях многомерных моделей позволяет увидеть, что существует общий генетический вклад в таких показателях, как индивидуальные различия в объеме мозга и баллы тестов на вербальный и невербальный интеллект (Posthuma, 2002; Малых и др., 2016), а также в ковариации объема серого вещества лобных долей и интеллекта (Strike et al., 2015; Carmelli et al., 2002). Кроме того, выявленные общие генетические факторы наблюдаются в ковариации вербального и невербального интеллекта с такими структурами головного мозга, как серое вещество

лобных, затылочных и парагиппокампальных областей, а также волокон белого вещества верхнего затылочно-лобного пучка и мозолистого тела (Hulshoff Pol et al., 2006). При этом близнецовые исследования также позволяют получить информацию о роли средовых факторов в индивидуальных различиях признака. Например, общие средовые влияния обнаружены для индивидуальных различий в характеристиках управляющих функций и объеме лобно-височных областей мозга (Carmelli et al., 2002). При этом необходимо учитывать, что воздействие средовых и генетических факторов может быть разнонаправленным, тем самым снижая фенотипические корреляции (Strike et al., 2015).

В таблице 1 приведены результаты основных генетически информативных исследований ковариации интеллекта и структурных характеристик мозга.

Таблица 1 Генетически информативные исследования связи структурных характеристик головного мозга и общих когнитивных способностей (IQ)						
Ковариация фенотипов	Выборка МЗ/ДЗ	Возраст	r_p	r_g	r_e	Статья
Общий объем коры и FSIQ	25/23	>12 лет	–	0.48	–	Pennigton et al., 2000
Объем серого вещества коры ГМ и фактор g	24/31	19–69	0.25	0.29	–	Posthuma, 2002
Объем белого вещества коры ГМ и фактор g			0.24	0.24	–	
Белое вещество мозолистого тела и вербальный интеллект (VIQ)	54/58	19–69	0.14	0.15	–	Hulshoff Pol et al., 2006
Парагиппокампальное белое вещество и PIQ			0.23	0.40	–	
Объем серого вещества коры и прогрессивные матрицы Равена	48/64	9	0.22	0.36	–0.16	van Leeuwen et al., 2009
Толщина коры в передних медиальных областях ЛП и затылочных областях ПП и FSIQ	77/84	30	0.8 0.34	0.56 1	–0.66 0.22	Brans et al., 2010

Таблица 1

Генетически информативные исследования связи структурных характеристик головного мозга и общих когнитивных способностей (IQ)

Ковариация фенотипов	Выборка МЗ/ДЗ	Возраст	r_p	r_g	r_e	Статья
Общий объем мозга и FSIQ	11/21	19–56	0.27	0.50	–0.17	Brouwer et al., 2014
Объем белого вещества коры ГМ и VIQ			0.29	1	–0.41	
Толщина коры в области околоцентральной дольки ЛП и FSIQ	23/28	12	–0.29	–0.32	–0.24	Brouwer et al., 2014
Толщина коры в области клина и VIQ			–0.28	–1	0.39	
Объем скорлупы (бил.) и таламуса (бил.) и FSIQ	50/56	19–55	0.01 0.26	0 0.29	0.08 0.08	Bohlken et al., 2014
Толщина серого вещества и площадь поверхности коры ГМ и общие когнитивные способности	131/96	51–60	0.08 0.21	0.09 0.24	0.10 0.21	Vuoksima et al., 2015

Примечание: FSIQ (full scale intelligence) – общий интеллект; VIQ (verbal intelligence) – вербальный интеллект; PIQ (performance intelligence) – невербальный интеллект; r_p – фенотипические корреляции; r_g – генетические корреляции; r_e – средовые корреляции.

Кроме генетических и средовых факторов самих по себе, важную роль в формировании индивидуальных различий может играть генотип-средовое взаимодействие. В ряде работ наблюдается взаимодействие социально-экономического статуса (СЭС) и генетических факторов, которые влияют на целостность волокон белого вещества мозга, измеренных с помощью метода диффузной тензорной томографии: показатели наследуемости были выше у участников с более высоким СЭС (Малых и др., 2016). Другим примером генотип-средового взаимодействия можно считать результаты исследований различий в наследуемости показателей ДТТ у участников с разным уровнем IQ. Согласно полученным результатам Blockland et al. (2012), у группы участников с высокими показателями IQ более 80 % наблюдаемых индивидуальных различий в фракционной анизотропии в задней ножке внутренней капсулы, колоне мозолистого тела, верхнем лучистом венце и таламусе было связано с генетическими факторами. При этом у участников с низкими показателями IQ вклад генетики не превышал 40 %. Несмотря

на то, что конкретные механизмы такого взаимодействия до сих пор неясны и требуют дополнительного изучения, можно предположить, что связь индивидуальных различий в показателях СЭС и интеллекта с наследуемостью структурных характеристик мозга может зависеть от характеристик экспрессии определенных генов. Так, например, известно, что экспрессия гена нейротрофического фактора BDNF, связанного с ростом нейронов и когнитивными функциями, может меняться под воздействием обучения (Kesslak, So, Choi, Cotman, & Gomez-Pinilla, 1998). Генетические факторы могут также играть активную роль в трансформации физической и социальной среды, что может проявляться в эффекте генно-средовых корреляций (Hoogman et al., 2019). В частности, за счет вклада генов, влияющих на индивидуальные различия в характеристиках белого вещества, может меняться аксональная проводимость нейронных сигналов в таламусе и кортикоспинальном тракте, что может косвенно отражаться на формировании показателей интеллекта. Таким образом, генетические эффекты могут быть опосредованы другими показателями, такими как пол, возраст, СЭС и IQ и др. (Hackman & Farah, 2009; Zavala et al., 2018).

Генетически информативные исследования также активно применяются при изучении этиологии психопатологических признаков. В ряде работ, направленных на изучение мозговых механизмов шизофрении, у пациентов было обнаружено прогрессирующее во времени уменьшение объема лобных и височных долей коры больших полушарий и уменьшение общего объема мозга. Оказалось, что в ковариации между рисками развития шизофрении и изменениями в структурных характеристиках мозга выраженную роль играют аддитивные генетические влияния (для общего объема мозга – 66 %, лобных долей – 76 %, височных долей – 79 %) (Batouli et al., 2014; Малых и др., 2016). Общий генетический фактор, полученный на основании многомерного моделирования структурными уравнениями, также объясняет значительную часть вариативности связей между шизофренией и концентрацией серого вещества в лобной и височной областях (Brans et al., 2008). Снижение объема белого вещества связано с генетическим риском развития биполярного расстройства (77 %), несмотря на то, что конкретные генетические механизмы такой связи требуют дальнейшего анализа (Gershon, Alliey-Rodriguez, & Liu, 2011). Современные масштабные исследования связи структурных характеристик мозга и психопатологии позволили выявить нейрофизиологические профили подкорковых структур мозга, характерные для лиц с такими заболеваниями, как шизофрения, биполярное расстройство, СДВГ и большое депрессивное расстройство (major depressive disorder, MDD). На основе данных 21199 человек было показано, что шизофрения, биполярное расстройство и большое депрессивное расстройство связаны со снижением объема гиппокампальных областей мозга, желудочков мозга, таламуса, амигдалы и прилежащего ядра, при этом выраженность изменений максимальна для шизофрении, приблизительно вдвое меньше для биполярного расстройства и вчетверо меньше для большого депрессивного расстройства (Mufford et al., 2019). Для СДВГ также характерны изменения амигдалы и прилежащего ядра, при этом также наблюдается уменьшение объема скорлупы мозга и хвостатого ядра (более подробные данные представлены на интерактивном сайте проекта ENIGMA).

В связи с переходом к формату многоцентровых консорциумов, у современных исследователей открывается новое поле возможностей. Так, за счет увеличения изучаемых выборок, были получены данные на новых группах психопатологии, таких как синдром Туретта (Mufford et al., 2019), бессонница (Grasby et al., 2020) или анорексия (Walton et al., 2019). Кроме того, к исследованиям ОНП добавились исследования вариаций в числе копий генов (Copy Number

Variations) в качестве факторов риска развития психопатологии и индивидуальных различий в характеристиках как корковых, так и подкорковых структур мозга (Thompson et al., 2020). В настоящее время также наблюдается постепенный переход от полногеномных исследований к всегеномным, в рамках которых возможен учет даже редко встречающихся генетических вариантов (Medland, Jahanshad, Neale, & Thompson, 2014).

Заключение

Увеличение количества генетически информативных исследований структур и функций головного мозга, а также значительное увеличение изучаемых выборок являются одними из важнейших трендов в исследованиях на стыке генетики и нейронауки в последние годы. Результаты близнецовых исследований убедительно свидетельствуют о наличии значительной роли генетических факторов в формировании индивидуальных различий во многих структурных характеристиках мозга (общий объем мозга, толщина и площадь поверхности коры головного мозга, объем серого и белого вещества в мозге и др.). При этом развитие молекулярно-генетических методов позволяет приблизиться к анализу связи нейрофизиологических характеристик с конкретными полиморфными вариантами различных генов-кандидатов. Комплексный подход к изучению позволяет проследить путь от генов к психологическим фенотипам через опосредующие их индивидуальные различия в структурных и функциональных особенностях головного мозга. Переход к новым типам молекулярно-генетических исследований, в том числе к исследованиям таких генетических факторов, как вариация числа копий генов, полногеномным и всегеномным (whole-genome) исследованиям, открывает новые возможности для определения молекулярно-генетических механизмов, лежащих в основе индивидуальных различий в структурных характеристиках мозга и психологических признаках.

Литература

- Малых, С. Б., Егорова, М. С. и Мешкова, Т. А. (2008). *Психогенетика*. Санкт-Петербург: Питер.
- Малых, С. Б., Ковас, Ю. В. и Гайсина, Д. А. (ред.) (2016). *Геномика поведения: детское развитие и образование*. Томск: Издательский Дом Томского государственного университета.
- Adrián-Ventura, J., Costumero, V., Parcet, M. A., & Ávila, C. (2019). Linking personality and brain anatomy: A structural MRI approach to Reinforcement Sensitivity Theory. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 14(3), 329–338. doi: [10.1093/scan/nsz011](https://doi.org/10.1093/scan/nsz011)
- Baaré, W. F. C., Hulshoff Pol, H. E., Boomsma, D. I., Posthuma, D., de Geus, E. J. C., Schnack, H. G., ... Kahn, R. S. (2001). Quantitative genetic modeling of variation in human brain morphology. *Cerebral Cortex*, 11(9), 816–824. doi: [10.1093/cercor/11.9.816](https://doi.org/10.1093/cercor/11.9.816)
- Bartley, A. J., Jones, D. W., & Weinberger, D. R. (1997). Genetic variability of human brain size and cortical gyral patterns. *Brain*, 120(2), 257–269. doi: [10.1093/brain/120.2.257](https://doi.org/10.1093/brain/120.2.257)
- Bartzokis, G., Beckson, M., Lu, P. H., Nuechterlein, K. H., Edwards, N., & Mintz, J. (2001). Age-related changes in frontal and temporal lobe volumes in men. *Archives of General Psychiatry*, 58(5), 461–465. doi: [10.1001/archpsyc.58.5.461](https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.5.461)
- Basser, P. J., Mattiello, J., & Lebihan, D. (1994). Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *Journal of Magnetic Resonance, Series B*, 103(3), 247–254. doi: [10.1006/jmrb.1994.1037](https://doi.org/10.1006/jmrb.1994.1037)

- Bates, T. C., Luciano, M., Lind, P. A., Wright, M. J., Montgomery, G. W., & Martin, N. G. (2008). Recently-derived variants of brain-size genes ASPM, MCPH1, CDK5RAP and BRCA1 not associated with general cognition, reading or language. *Intelligence*, 36(6), 689–693. doi: [10.1016/j.intell.2008.04.001](https://doi.org/10.1016/j.intell.2008.04.001)
- Batouli, S. A. H., Trollor, J. N., Wen, W., & Sachdev, P. S. (2014). The heritability of volumes of brain structures and its relationship to age: A review of twin and family studies. *Ageing Research Reviews*, 13, 1–9. doi: [10.1016/j.arr.2013.10.003](https://doi.org/10.1016/j.arr.2013.10.003)
- Blokland, G. A. M., de Zubicaray, G. I., McMahon, K. L., & Wright, M. J. (2012). Genetic and environmental influences on neuroimaging phenotypes: A meta-analytical perspective on twin imaging studies. *Twin Research and Human Genetics*, 15(3), 351–371. doi: [10.1017/thg.2012.11](https://doi.org/10.1017/thg.2012.11)
- Bohlken, M. M., Brouwer, R. M., Mandl, R. C. W., van Haren, N. E. M., Brans, R. G. H., van Baal, G. C. M., ... & Hulshoff Pol, H. E. (2014). Genes contributing to subcortical volumes and intellectual ability implicate the thalamus. *Human Brain Mapping*, 35(6), 2632–2642. doi: [10.1002/hbm.22356](https://doi.org/10.1002/hbm.22356)
- Brans, R. G. H., Kahn, R. S., Schnack, H. G., van Baal, G. C. M., Posthuma, D., van Haren, N. E. M., ... & Hulshoff Pol, H. E. (2010). Brain plasticity and intellectual ability are influenced by shared genes. *Journal of Neuroscience*, 30(16), 5519–5524. doi: [10.1523/JNEUROSCI.5841-09.2010](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5841-09.2010)
- Brans, R. G. H., van Haren, N. E. M., van Baal, G. C. M., Schnack, H. G., Kahn, R. S., & Hulshoff Pol, H. E. (2008). Heritability of changes in brain volume over time in twin pairs discordant for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 65(11), 1259–1268. doi: [10.1001/archpsyc.65.11.1259](https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.11.1259)
- Brouwer, R. M., Hedman, A. M., van Haren, N. E., Schnack, H. G., Brans, R. G. H., Smit, D. J. A., ... & Hulshoff Pol, H. E. (2014). Heritability of brain volume change and its relation to intelligence. *NeuroImage*, 100, 676–683. doi: [10.1016/j.neuroimage.2014.04.072](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.04.072)
- Brun, C. C., Leporé, N., Pennec, X., Lee, A. D., Barysheva, M., Madsen, S. K., ... Thompson, P. M. (2009). Mapping the regional influence of genetics on brain structure variability – A Tensor-Based Morphometry study. *NeuroImage*, 48(1), 37–49. doi: [10.1016/j.neuroimage.2009.05.022](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.05.022)
- Cannon, T. D., Thompson, P. M., van Erp, T. G. M., Huttunen, M., Lonnqvist, J., Kaprio, J., & Toga, A. W. (2006). Mapping heritability and molecular genetic associations with cortical features using probabilistic brain atlases: Methods and applications to schizophrenia. *Neuroinformatics*, 4, 5–19. doi: [10.1385/ni:4:1:5](https://doi.org/10.1385/ni:4:1:5)
- Carmelli, D., DeCarli, C., Swan, G. E., Jack, L. M., Reed, T., Wolf, P. A., & Miller, B. L. (1998). Evidence for genetic variance in white matter hyperintensity volume in normal elderly male twins. *Stroke*, 29(6), 1177–1181. doi: [10.1161/01.str.29.6.1177](https://doi.org/10.1161/01.str.29.6.1177)
- Carmelli, D., Swan, G. E., DeCarli, C., & Reed, T. (2002). Quantitative genetic modeling of regional brain volumes and cognitive performance in older male twins. *Biological Psychology*, 61(1–2), 139–155. doi: [10.1016/s0301-0511\(02\)00056-x](https://doi.org/10.1016/s0301-0511(02)00056-x)
- Chiang, M.-C., Barysheva, M., Shattuck, D. W., Lee, A. D., Madsen, S. K., Avedissian, C., ... Thompson, P. M. (2009). Genetics of brain fiber architecture and intellectual performance. *Journal of Neuroscience*, 29(7), 2212–2224. doi: [10.1523/jneurosci.4184-08.2009](https://doi.org/10.1523/jneurosci.4184-08.2009)
- Chiang, M.-C., McMahon, K. L., de Zubicaray, G. I., Martin, N. G., Hickie, I., Toga, A. W., ... Thompson, P. M. (2011). Genetics of white matter development: A DTI study of 705 twins and their siblings aged 12 to 29. *NeuroImage*, 54(3), 2308–2317. doi: [10.1016/j.neuroimage.2010.10.015](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.015)
- DeStefano, A. L., Seshadri, S., Beiser, A., Atwood, L. D., Massaro, J. M., Au, R., ... DeCarli, C. (2009). Bivariate heritability of total and regional brain volumes: The Framingham Study. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 23(3), 218–223. doi: [10.1097/wad.0b013e31819cadd8](https://doi.org/10.1097/wad.0b013e31819cadd8)

- Durston, S., Hulshoff Pol, H. E., Casey, B. J., Giedd, J. N., Buitelaar, J. K., & Engeland, H. V. (2001). Anatomical MRI of the developing human brain: What have we learned? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 40(9), 1012–1020. doi: [10.1097/00004583-200109000-00009](https://doi.org/10.1097/00004583-200109000-00009)
- Genovese, C. R., Lazar, N. A., & Nichols, T. (2002). Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *NeuroImage*, 15(4), 870–878. doi: [10.1006/nimg.2001.1037](https://doi.org/10.1006/nimg.2001.1037)
- Gershon, E. S., Alliey-Rodriguez, N., & Liu, C. (2011). After GWAS: searching for genetic risk for schizophrenia and bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 168(3), 253–256. doi: [10.1176/appi.ajp.2010.10091340](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10091340)
- Geschwind, D. H., Miller, B. L., DeCarli, C., & Carmelli, D. (2002). Heritability of lobar brain volumes in twins supports genetic models of cerebral laterality and handedness. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(5), 3176–3181. doi: [10.1073/pnas.052494999](https://doi.org/10.1073/pnas.052494999)
- Gignac, G. E., & Bates, T. C. (2017). Brain volume and intelligence: The moderating role of intelligence measurement quality. *Intelligence*, 64, 18–29. doi: [10.1016/j.intell.2017.06.004](https://doi.org/10.1016/j.intell.2017.06.004)
- Gilmore, J. H., Schmitt, J. E., Knickmeyer, R. C., Smith, J. K., Lin, W., Styner, M., ... Neale, M. C. (2010). Genetic and environmental contributions to neonatal brain structure: A twin study. *Human Brain Mapping*, 31(8), 1174–1182. doi: [10.1002/hbm.20926](https://doi.org/10.1002/hbm.20926)
- Glahn, D. C., Curran, J. E., Winkler, A. M., Carless, M. A., Kent Jr., J. W., Charlesworth, J. C., ... Blangero, J. (2012). High dimensional endophenotype ranking in the search for major depression risk genes. *Biological Psychiatry*, 71(1), 6–14. doi: [10.1016/j.biopsych.2011.08.022](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.08.022)
- Gottesman, I. I., & Shields, J. (1972). *Schizophrenia and genetics. A Twin Study Vantage Point*. New York: Acad. Press.
- Grasby, K. L., Jahanshad, N., Painter, J. N., Colodro-Conde, L., Bralten, J., Hibar, D. P., ... Medland, S. E. (2020). The genetic architecture of the human cerebral cortex. *Science*, 367(6484). doi: [10.1126/science.aay6690](https://doi.org/10.1126/science.aay6690)
- Hackman, D. A., & Farah, M. J. (2009). Socioeconomic status and the developing brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 13(2), 65–73. doi: [10.1016/j.tics.2008.11.003](https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.11.003)
- Haworth, C. M. A., Wright, M. J., Luciano, M., Martin, N. G., de Geus, E. J. C., van Beijsterveldt, C. E. M., ... Plomin, R. (2009). The heritability of general cognitive ability increases linearly from childhood to young adulthood. *Molecular Psychiatry*, 15, 1112–1120. doi: [10.1038/mp.2009.55](https://doi.org/10.1038/mp.2009.55)
- Hibar, D. P., Stein, J. L., Renteria, M. E., Arias-Vasquez, A., Desrivieres, S., Jahanshad, N., ... & Medland, S. E. (2015). Common genetic variants influence human subcortical brain structures. *Nature*, 520, 224–229. doi: [10.1038/nature14101](https://doi.org/10.1038/nature14101)
- Hilger, K., Ekman, M., Fiebach, C. J., & Basten, U. (2017). Intelligence is associated with the modular structure of intrinsic brain networks. *Scientific Reports*, 7, 16088. doi: [10.1038/s41598-017-15795-7](https://doi.org/10.1038/s41598-017-15795-7)
- Hoogman, M., Guadalupe, T., Zwiers, M. P., Klarenbeek, P., Francks, C., & Fisher, S. E. (2014). Assessing the effects of common variation in the FOXP2 gene on human brain structure. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 473. doi: [10.3389/fnhum.2014.00473](https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00473)
- Hoogman, M., Muetzel, R., Guimaraes, J. P., Shumskaya, E., Mennes, M., Zwiers, M. P., ... Franke, B. (2019). Brain imaging of the cortex in ADHD: A coordinated analysis of large-scale clinical and population-based samples. *American Journal of Psychiatry*, 176(7), 531–542. doi: [10.1176/appi.ajp.2019.18091033](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18091033)
- Hulshoff Pol, H. E., Schnack, H. G., Posthuma, D., Mandl, R. C. W., Baaré, W. F., van Oel, C., ... Kahn, R. S. (2006). Genetic contributions to human brain morphology and intelligence. *Journal of Neuroscience*, 26(40), 10235–10242. doi: [10.1523/jneurosci.1312-06.2006](https://doi.org/10.1523/jneurosci.1312-06.2006)

- Iacono, W. G., Malone, S. M., & Vrieze, S. I. (2017). Endophenotype best practices. *International Journal of Psychophysiology*, 111, 115–144. doi: [10.1016/j.ijpsycho.2016.07.516](https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2016.07.516)
- Jahanshad, N., Kohannim, O., Hibar, D. P., Stein, J. L., McMahon, K. L., de Zubicaray, G. I., ... Thompson, P. M. (2012). Brain structure in healthy adults is related to serum transferrin and the H63D polymorphism in the HFE gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(14), E851–E859. doi: [10.1073/pnas.1105543109](https://doi.org/10.1073/pnas.1105543109)
- Jahanshad, N., Lee, A. D., Barysheva, M., McMahon, K. L., de Zubicaray, G. I., Martin, N. G., ... & Thompson, P. M. (2010). Genetic influences on brain asymmetry: A DTI study of 374 twins and siblings. *NeuroImage*, 52(2), 455–469. doi: [10.1016/j.neuroimage.2010.04.236](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.236)
- Joshi, A. A., Leporé, N., Joshi, S. H., Lee, A. D., Barysheva, M., Stein, J. L., ... Thompson, P. M. (2011). The contribution of genes to cortical thickness and volume. *NeuroReport*, 22(3), 101–105. doi: [10.1097/wnr.0b013e3283424c84](https://doi.org/10.1097/wnr.0b013e3283424c84)
- Joyner, A. H., Roddey, J. C., Bloss, C. S., Bakken, T. E., Rimol, L. M., Melle, I., ... Dale, A. M. (2009). A common MECP2 haplotype associates with reduced cortical surface area in humans in two independent populations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(36), 15483–15488. doi: [10.1073/pnas.0901866106](https://doi.org/10.1073/pnas.0901866106)
- Kesslak, J. P., So, V., Choi, J., Cotman, C. W., & Gomez-Pinilla, F. (1998). Learning upregulates brain-derived neurotrophic factor messenger ribonucleic acid: A mechanism to facilitate encoding and circuit maintenance? *Behavioral Neuroscience*, 112(4), 1012–1019. doi: [10.1037/0735-7044.112.4.1012](https://doi.org/10.1037/0735-7044.112.4.1012)
- Kochunov, P., Glahn, D. C., Lancaster, J. L., Winkler, A. M., Smith, S., Thompson, P. M., ... Blangero, J. (2010). Genetics of microstructure of cerebral white matter using diffusion tensor imaging. *NeuroImage*, 53(3), 1109–1116. doi: [10.1016/j.neuroimage.2010.01.078](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.01.078)
- Kohannim, O., Hibar, D. P., Stein, J. L., Jahanshad, N., Hua, X., Rajagopalan, P., ... The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2012). Discovery and replication of gene influences on brain structure using LASSO regression. *Frontiers in Neuroscience*, 6, 115. doi: [10.3389/fnins.2012.00115](https://doi.org/10.3389/fnins.2012.00115)
- Konrad, A., Vucurevic, G., Musso, F., Stoeter, P., Dahmen, N., & Winterer, G. (2009). ErbB4 genotype predicts left frontotemporal structural connectivity in human brain. *Neuropsychopharmacology*, 34, 641–650. doi: [10.1038/npp.2008.112](https://doi.org/10.1038/npp.2008.112)
- Lenroot, R. K., Schmitt, J. E., Ordaz, S. J., Wallace, G. L., Neale, M. C., Lerch, J. P., ... Giedd, J. N. (2009). Differences in genetic and environmental influences on the human cerebral cortex associated with development during childhood and adolescence. *Human Brain Mapping*, 30(1), 163–174. doi: [10.1002/hbm.20494](https://doi.org/10.1002/hbm.20494)
- Llera, A., Wolfers, T., Mulders, P., & Beckmann, C. F. (2019). Inter-individual differences in human brain structure and morphology link to variation in demographics and behavior. *eLife*, 8. doi: [10.7554/elife.44443](https://doi.org/10.7554/elife.44443)
- Lu, P. H., Thompson, P. M., Leow, A., Lee, G. J., Lee, A., Yanovsky, I., ... Bartzokis, G. (2011). 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*, 23(3), 433–442. doi: [10.3233/jad-2010-101398](https://doi.org/10.3233/jad-2010-101398)
- Marstaller, L., Burianová, H., & Reutens, D. C. (2016). Individual differences in structural and functional connectivity predict speed of emotion discrimination. *Cortex*, 85, 65–74. doi: [10.1016/j.cortex.2016.10.001](https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.10.001)
- McIntosh, A. M., Moorhead, T. W. J., Job, D., Lymer, G. K. S., Maniega, S. M., McKirdy, J., ... Hall, J. (2007). The effects of a neuregulin 1 variant on white matter density and integrity. *Molecular Psychiatry*, 13, 1054–1059. doi: [10.1038/sj.mp.4002103](https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002103)

- Medland, S. E., Jahanshad, N., Neale, B. M., & Thompson, P. M. (2014). Whole-genome analyses of whole-brain data: Working within an expanded search space. *Nature Neuroscience*, *17*, 791–800. doi: [10.1038/nn.3718](https://doi.org/10.1038/nn.3718)
- Meyer-Lindenberg, A., Nicodemus, K. K., Egan, M. F., Callicott, J. H., Mattay, V., & Weinberger, D. R. (2008). False positives in imaging genetics. *NeuroImage*, *40*(2), 655–661. doi: [10.1016/j.neuroimage.2007.11.058](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.11.058)
- Mufford, M., Cheung, J., Jahanshad, N., van der Merwe, C., Ding, L., Groenewold, N., ... Psychiatric Genomics Consortium – Tourette Syndrome working group (2019). Concordance of genetic variation that increases risk for Tourette Syndrome and that influences its underlying neurocircuitry. *Translational Psychiatry*, *9*, 120. doi: [10.1038/s41398-019-0452-3](https://doi.org/10.1038/s41398-019-0452-3)
- Paus, T. (2005). Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence. *Trends in Cognitive Sciences*, *9*(2), 60–68. doi: [10.1016/j.tics.2004.12.008](https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.12.008)
- Paus, T., Zijdenbos, A., Worsley, K., Collins, D. L., Blumenthal, J., Giedd, J. N., ... Evans, A. C. (1999). Structural maturation of neural pathways in children and adolescents: In vivo study. *Science*, *283*(5409), 1908–1911. doi: [10.1126/science.283.5409.1908](https://doi.org/10.1126/science.283.5409.1908)
- Pennington, B. F., Filipek, P. A., Lefly, D., Chhabildas, N., Kennedy, D. N., Simon, J. H., ... DeFries, J. C. (2000). A twin MRI study of size variations in the human brain. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *12*(1), 223–232. doi: [10.1162/089892900561850](https://doi.org/10.1162/089892900561850)
- Peper, J. S., Zwiers, M. P., Boomsma, D. I., Kahn, R. S., & Hulshoff Pol, H. E. (2009). Human brain volume: What's in the genes? In Kim, Y. K. (Ed.), *Handbook of Behavior Genetics* (pp. 137–157). New York: Springer. doi: [10.1007/978-0-387-76727-7_10](https://doi.org/10.1007/978-0-387-76727-7_10)
- Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V., Swan, G. E., & Carmelli, D. (2000). Brain structure in men remains highly heritable in the seventh and eighth decades of life. *Neurobiology of Aging*, *21*(1), 63–74. doi: [10.1016/s0197-4580\(00\)00086-5](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(00)00086-5)
- Plomin, R., & Craig, I. (1997). Human behavioural genetics of cognitive abilities and disabilities. *BioEssays*, *19*(12), 1117–1124. doi: [10.1002/bies.950191211](https://doi.org/10.1002/bies.950191211)
- Posthuma, D. (2002). *Genetic variation and cognitive ability*. Amsterdam: VU.
- Posthuma, D., de Geus, E. J. C., Neale, M. C., Hulshoff Pol, H. E., Baaré, W. E. C., Kahn, R. S., & Boomsma, D. (2000). Multivariate genetic analysis of brain structure in an extended twin design. *Behavior Genetics*, *30*, 311–319. doi: [10.1023/A:1026501501434](https://doi.org/10.1023/A:1026501501434)
- Raz, N., Gunning-Dixon, F., Head, D., Rodrigue, K. M., Williamson, A., & Acker, J. D. (2004). Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: Replicability of regional differences in volume. *Neurobiology of Aging*, *25*(3), 377–396. doi: [10.1016/s0197-4580\(03\)00118-0](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(03)00118-0)
- Reveley, A. M., Reveley, M. A., Chitkara, B., & Clifford, C. (1984). The genetic basis of cerebral ventricular volume. *Psychiatry Research*, *13*(3), 261–266. doi: [10.1016/0165-1781\(84\)90041-6](https://doi.org/10.1016/0165-1781(84)90041-6)
- Rimol, L. M., Agartz, I., Djurovic, S., Brown, A. A., Roddey, J. C., Kähler, A. K., ... Andreassen, O. A. (2010). Sex-dependent association of common variants of microcephaly genes with brain structure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(1), 384–388. doi: [10.1073/pnas.0908454107](https://doi.org/10.1073/pnas.0908454107)
- Scamvougeras, A., Kigar, D. L., Jones, D., Weinberger, D. R., & Witelson, S. F. (2003). Size of the human corpus callosum is genetically determined: An MRI study in mono and dizygotic twins. *Neuroscience Letters*, *338*(2), 91–94. doi: [10.1016/s0304394002013332](https://doi.org/10.1016/s0304394002013332)
- Schmitt, J. E., Lenroot, R. K., Wallace, G. L., Ordaz, S., Taylor, K. N., Kabani, N., ... Giedd, J. N. (2008). Identification of genetically mediated cortical networks: A multivariate study of pediatric twins and siblings. *Cerebral Cortex*, *18*(8), 1737–1747. doi: [10.1093/cercor/bhm211](https://doi.org/10.1093/cercor/bhm211)

- Schmitt, J. E., Wallace, G. L., Lenroot, R. K., Ordaz, S. E., Greenstein, D., Clasen, L., ... Giedd, J. N. (2010). A twin study of intracerebral volumetric relationships. *Behavior Genetics*, *40*, 114–124. doi: [10.1007/s10519-010-9332-6](https://doi.org/10.1007/s10519-010-9332-6)
- Strike, L. T., Couvy-Duchesne, B., Hansell, N. K., Cuellar-Partida, G., Medland, S. E., & Wright, M. J. (2015). Genetics and brain morphology. *Neuropsychology Review*, *25*, 63–96. doi: [10.1007/s11065-015-9281-1](https://doi.org/10.1007/s11065-015-9281-1)
- Thompson, P. M., Cannon, T. D., Narr, K. L., van Erp, T., Poutanen, V.-P., Huttunen, M., ... Toga, A. W. (2001). Genetic influences on brain structure. *Nature Neuroscience*, *4*, 1253–1258. doi: [10.1038/nn758](https://doi.org/10.1038/nn758)
- Thompson, P. M., Jahanshad, N., Ching, C. R. K., Salminen, L. E., Thomopoulos, S. I., Bright, J., ... & for the ENIGMA Consortium (2020). ENIGMA and global neuroscience: A decade of large-scale studies of the brain in health and disease across more than 40 countries. *Translational Psychiatry*, *10*, 100. doi: [10.1038/s41398-020-0705-1](https://doi.org/10.1038/s41398-020-0705-1)
- Toga, A. W., & Thompson, P. M. (2005). Genetics of brain structure and intelligence. *Annual Review of Neuroscience*, *28*, 1–23. doi: [10.1146/annurev.neuro.28.061604.135655](https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.28.061604.135655)
- van Haren, N. E. M., Hulshoff Pol, H. E., Schnack, H. G., Cahn, W., Brans, R., Carati, I., ... Kahn, R. S. (2008). Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: Evidence of maturational abnormalities in early adulthood. *Biological Psychiatry*, *63*(1), 106–113. doi: [10.1016/j.biopsych.2007.01.004](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.004)
- van Leeuwen, M., van den Berg, S. M., Peper, J. S., Hulshoff Pol, H. E., & Boomsma, D. I. (2009). Genetic covariance structure of reading, intelligence and memory in children. *Behavior Genetics*, *39*, 245–254. doi: [10.1007/s10519-009-9264-1](https://doi.org/10.1007/s10519-009-9264-1)
- van Soelen, I. L. C., Brouwer, R. M., Peper, J. S., van Beijsterveldt, T. C. E. M., van Leeuwen, M., de Vries, L. S., ... Boomsma, D. I. (2010). Effects of gestational age and birth weight on brain volumes in healthy 9 year-old children. *The Journal of Pediatrics*, *156*(6), 896–901. doi: [10.1016/j.jpeds.2009.12.052](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.12.052)
- van Soelen, I. L. C., Brouwer, R. M., Peper, J. S., van Leeuwen, M., Koenis, M. M. G., van Beijsterveldt, T. C. E. M., ... & Boomsma, D. I. (2012). Brain SCALE: Brain structure and cognition: An adolescent longitudinal twin study into the genetic etiology of individual differences. *Twin Research and Human Genetics*, *15*(3), 453–467. doi: [10.1017/thg.2012.4](https://doi.org/10.1017/thg.2012.4)
- Vuoksima, E., Panizzon, M. S., Chen, C.-H., Fiecas, M., Eyster, L. T., Fennema-Notestine, C., ... & Kremen, W. S. (2015). The genetic association between neocortical volume and general cognitive ability is driven by global surface area rather than thickness. *Cerebral Cortex*, *25*(8), 2127–2137. doi: [10.1093/cercor/bhu018](https://doi.org/10.1093/cercor/bhu018)
- Wallace, G. L., Schmitt, J. E., Lenroot, R., Viding, E., Ordaz, S., Rosenthal, M. A., ... Giedd, J. N. (2006). A pediatric twin study of brain morphometry. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *47*(10), 987–993. doi: [10.1111/j.1469-7610.2006.01676.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01676.x)
- Walton, E., Hibar, D., Yilmaz, Z., Jahanshad, N., Cheung, J., Batury, V.-L., ... Ehrlich, S. (2019). Exploration of shared genetic architecture between subcortical brain volumes and anorexia nervosa. *Molecular Neurobiology*, *56*, 5146–5156. doi: [10.1007/s12035-018-1439-4](https://doi.org/10.1007/s12035-018-1439-4)
- Winkler, A. M., Kochunov, P., Blangero, J., Almasy, L., Zilles, K., Fox, P. T., ... Glahn, D. C. (2010). Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies. *NeuroImage*, *53*(3), 1135–1146. doi: [10.1016/j.neuroimage.2009.12.028](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.028)

- Worsley, K. J., Marrett, S., Neelin, P., Vandal, A. C., Friston, K. J., & Evans, A. C. (1996). A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Human Brain Mapping*, 4(1), 58–73. doi: [10.1002/\(sici\)1097-0193\(1996\)4:1<58::aid-hbm4>3.0.co;2-o](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0193(1996)4:1<58::aid-hbm4>3.0.co;2-o)
- Wright, I. C., Sham, P., Murray, R. M., Weinberger, D. R., & Bullmore, E. T. (2002). Genetic contributions to regional variability in human brain structure: Methods and preliminary results. *NeuroImage*, 17(1), 256–271. doi: [10.1006/nimg.2002.1163](https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1163)
- Yoon, U., Fahim, C., Perusse, D., & Evans, A. C. (2010). Lateralized genetic and environmental influences on human brain morphology of 8-year-old twins. *NeuroImage*, 53(3), 1117–1125. doi: [10.1016/j.neuroimage.2010.01.007](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.01.007)
- Yoon, U., Perusse, D., Lee, J.-M., & Evans, A. C. (2011). Genetic and environmental influences on structural variability of the brain in pediatric twin: Deformation based morphometry. *Neuroscience Letters*, 493(1–2), 8–13. doi: [10.1016/j.neulet.2011.01.070](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.01.070)
- Zavala, C., Beam, C. R., Finch, B. K., Gatz, M., Johnson, W., Kremen, W. S., ... & Reynolds, C. A. (2018). Attained SES as a moderator of adult cognitive performance: Testing gene–environment interaction in various cognitive domains. *Developmental Psychology*, 54(12), 2356–2370. doi: [10.1037/dev0000576](https://doi.org/10.1037/dev0000576)
- Zuliani, R., Moorhead, T. W. J., Bastin, M. E., Johnstone, E. C., Lawrie, S. M., Brambilla, P., ... McIntosh, A. M. (2011). Genetic variants in the ErbB4 gene are associated with white matter integrity. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 191(2), 133–137. doi: [10.1016/j.psychresns.2010.11.001](https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2010.11.001)

Конфликт интересов отсутствует