

В ПОИСКАХ «НАСЛЕДСТВЕННЫХ» ФОРМ ДЕПРЕССИИ: КЛИНИЧЕСКИЕ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Е.Д. Касьянов¹, Г.Э. Мазо¹, А.О. Кибитов^{1,2}

¹ ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева» Минздрава России

² ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России

Выявление наследственной отягощённости в процессе клинического опроса – один из обязательных этапов диагностического процесса. Многие психические расстройства могут встречаться у нескольких членов семей в разных поколениях [31], а наличие сходных признаков заболевания у родственников больного может указывать на наследственный характер патологии. Этот факт способствовал проведению первых фундаментальных генетических исследований в области психических расстройств.

Феномен наследственной отягощённости и результаты генетических исследований послужили причиной выделения семейных форм заболеваний не только в соматической медицине, но и в психиатрии. Так, ярким примером является выделение семейной формы болезни Альцгеймера – аутосомно-доминантной семейной болезни Альцгеймера (Autosomal dominant familial Alzheimer's disease) [50], которая характеризуется более ранним началом (43 года), более выраженными двигательными расстройствами и худшим прогнозом, чем «классическая» болезнь Альцгеймера [45]. Как видно из примера, выделение семейных форм предполагает наличие специфического фенотипа, имеющего сходную траекторию развития у членов семьи в разных поколениях. Эти данные позволили не только уточнить патогенетические механизмы, но и выделить определённые группы риска, что дало возможность для ранней профилактики и разработки новых подходов к терапии.

Вместе с тем, не все случаи семейной патологии являются наследственными, так как болезнь может быть обусловлена влиянием на членов семей одинакового вредного фактора (например, чрезмерный стресс, проживание в экологически неблагоприятном районе и др.). В то же время, спорадические случаи, когда заболевание присутствует только у одного члена семьи, не исключают наследственного характера той или иной болезни [63]. В связи с этим, феномен семейной отягощённости требует проведения дополнительных диагностических изысканий

для верификации нозологической принадлежности патологии. При этом сам семейный анализ является полезным инструментом как в клинической практике, так и в научных исследованиях.

Наследственные формы любого заболевания – наиболее тяжелые, быстро прогрессирующие и «злокачественные», требующие ранней дифференцированной диагностики в целях эффективной, часто специфической и персонифицированной терапии. Однако в систематике психических расстройств такие формы не выделяются, клиническая картина «наследственной» психической патологии слабо дифференцирована, а семейная отягощённость по психическим расстройствам рассматривается вне специфических «наследственных» клинических характеристик заболевания, которые остаются неопределёнными.

Сегодня в психиатрии одним из объектов семейных исследований может рассматриваться депрессия, которая входит в обширный класс мультифакториальных заболеваний полигенной природы с наследственным предрасположением, и генетические факторы играют значительную роль в их формировании, развитии и клинических проявлениях [18]. Патологические механизмы формирования депрессии определяются дисрегуляцией нейро-эндокринно-иммунологических процессов [2], контролируемых генетическими факторами [35, 48].

Считается, что генетический риск развития таких мультифакториальных заболеваний, как депрессия формируется за счет совместного (аддитивного) влияния множества генетических вариантов (генетических полиморфизмов) значительного числа генов [22, 39]. В случае выявления и валидации наиболее значимых генетических маркеров будет возможен прогноз риска развития таких заболеваний на основе генетического тестирования [39].

Генетический риск – «спектральный» популяционный феномен, каждый индивидум в популяции имеет свой уровень генетического риска – от крайне низкого до крайне высокого. В рамках биопсихосо-

циальной модели этиопатогенеза полигенных мультифакториальных заболеваний, к которым относится и депрессия, реализация генетического риска происходит в процессе взаимодействия трех доменов: биологического (генетического), личностного и социального, причем два последних также имеют свои уровни генетического контроля [1].

Генетическое влияние на черты личности, темперамента и характера оценивается в 55–65% [6], а генетический контроль социального домена осуществляется на уровне систем реагирования на стрессоры [13], социальной адаптации и социального функционирования [47] и составляет до 30–35%. Личностный и социальный домены выступают «триггерами» и «модификаторами» исходного, данного при зачатии, уровня генетического риска [1].

С учетом многоуровневого и существенного генетического контроля всех доменов биопсихосоциальной модели, роль генетического влияния еще более возрастает и приобретает критическое значение для конкретного человека.

Индивидуальный уровень генетического риска является исходным и врожденным, а его реализация – переход вероятности заболевания в факт заболевания, происходит при совместном действии личностных и социальных факторов как «триггеров» или «модификаторов» [1].

Реализация риска – переход вероятности в факт заболевания, происходит при участии всех доменов этиопатогенеза: при невысоких уровнях генетического риска воздействие триггеров и модификаторов должно быть максимальным, при высоких уровнях генетического риска их влияние может быть минимальным и развитие заболевания облегчено и происходит внешне «спонтанно» [1].

Клинические проявления самой депрессии гетерогенны и формируются в результате сложного взаимодействия генетических и эпигенетических факторов, семейной отягощенности, особенностей раннего развития, а также влияния чрезмерного стресса [5], который, вне зависимости от типа стрессора (психологического и/или физического), на нейробиологическом уровне проявляется одинаково [25].

Поиск отдельных подтипов депрессии – сложная задача, попытки решения которой предпринимались на основании выделения специфичности клинической картины [4], вариантов течения [9] и ответа на терапевтические воздействия [3, 41]. Такой подход дал много гипотез, но даже при выделении определенных биологических показателей их генетическая валидность оставалась проблематичной в связи со сложностью патофизиологических механизмов в формировании определенных фенотипов, а также с трудностью доказательств их устойчивости в течении заболевания и наследуемости в семьях.

Рассмотрение семейной депрессии как отдельного подтипа имеет ряд преимуществ. В первую очередь, наследственная предрасположенность уже пред-

полагает наличие определенных генетических или эпигенетических факторов, которые могут определять не только риски развития заболевания, но и его фенотипические особенности. Кроме того, семейная отягощенность является явным, простым и хорошо выявляемым в клинической практике признаком существенного генетического влияния. Подробный сбор семейного анамнеза в отношении изучаемого заболевания и выявление случаев заболевания на клиническом или субклиническом уровнях дают адекватные результаты, особенно при привлечении близких родственников пациента в качестве дополнительного источника информации о семье.

Вместе с тем, для подтверждения рассмотрения семейной депрессии как отдельного подтипа депрессивного расстройства необходимо: 1) выделение клинических характеристик, отличающих семейную депрессию от спорадических случаев заболевания; 2) наличие доказательств о специфическом течении данной патологии, включая особенности траектории развития не только у определенного индивидуума, но и у его родственников; 3) изучение влияния средовых факторов на риски развития депрессии в пределах семьи; 4) доказательства наследуемости в семейных и близнецовых исследованиях; 5) молекулярно-генетическое подтверждение наличия специфических механизмов при формировании семейной депрессии.

Целью настоящего обзора является анализ данных современных клинических, генетических и биологических исследований по вопросу выявления «наследственных» форм депрессии.

Семейные и близнецовые исследования депрессии

В результате проведения в 80–90-е годы прошлого столетия широкомасштабных эпидемиологических исследований по изучению распространенности психических расстройств и рисков их развития среди населения (таблица) было обнаружено, что у индивидуумов с семейной отягощенностью, составляющих группу риска, вероятность развития депрессивных состояний увеличивается более чем в 2 раза. Это дало возможность предположить, что такая семейная агрегация депрессии может иметь генетический характер [19].

Результаты мета-анализа высококачественных семейных и близнецовых исследований показали, что наследуемость депрессии находится в диапазоне от 31 до 42% [48]. При этом распространенность депрессии была выше у дизиготных близнецов (около 69%), нежели монозиготных. Однако доказательств того, что факторы окружающей среды каким-либо образом способствовали семейной агрегации депрессии в анализируемых работах представлено не было.

В другом крупномасштабном близнецовом исследовании наследуемость депрессии составила 38% [29]. Кроме этого, получены данные о том, что потом-

ство родителей с депрессией и коморбидным ей деструктивным расстройством поведения (ДРП), имели более высокие показатели распространенности как депрессии, так и ДРП, и синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) по сравнению с потомством родителей, у которых наблюдалась только депрессия [21].

Эпидемиологические исследования показывают более высокий уровень распространенности депрессии среди женщин [55], что ставит вопрос о различии наследуемости депрессии в зависимости от пола, а также о различиях во влиянии одних и тех же генетических и средовых факторов на риск развития депрессии у мужчин и женщин.

Два основных исследования, которые рассматривали данные вопросы, имели сходные результаты [19, 28]. Так, в обоих исследованиях наследуемость депрессии была значительно выше у женщин, чем у мужчин (40 против 30% и 42 против 29% соответственно). Вероятно при сравнимом уровне генетического влияния и формирования близких уровней генетического риска развития депрессии, фактор пола способствует большей вероятности манифеста депрессии, выступая сильным «триггером» генетического риска. Более того, половая принадлежность сама по себе является безусловной генетической детерминантой уровня константы, что может способствовать повышенному мультифакториальному риску формирования депрессии у женщин.

Вместе с тем, авторы предполагают [29], что когда индивидуальные генетические варианты, которые влияют на риск развития депрессии, будут окончательно охарактеризованы, значительная часть из них будет относительно специфична по половому признаку и по своему эффекту. При этом вопрос о влиянии пола на эпигенетическую модификацию реализации генетического риска манифеста депрессии остается открытым.

Поиск клинического фенотипа «семейной» депрессии

Клинические исследования семей с повышенным риском развития депрессии также свидетельствуют о явной передаче депрессивных симптомов между поколениями. В частности, в исследовании 62 семей, которое длилось с 1982 по 2015 год, было обнаружено, что биологические дети родителей с наличием депрессии имели двукратное увеличение риска

возникновения данного расстройства, зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) и суицидальных мыслей по сравнению детьми, родители которых не страдали депрессивным расстройством [54]. Более того, наиболее высокому риску развития депрессии подвержены потомки двух поколений, ранее страдавших от депрессии [49].

Предпринимались попытки описания особенностей клинического течения депрессивных состояний у пациентов, имеющих семейную отягощенность в отношении депрессии. Так, ранний дебют депрессии (в детском и подростковом возрасте) чаще регистрировался у пациентов, члены семей которых имели историю данного заболевания [60]. Около 60% внуков из депрессивных семей, которым на момент исследования было около 12 лет, уже имели определенные психические нарушения в виде тревожных расстройств, что, по мнению авторов, могло являться ранним проявлением психопатологии детей из семей с отягощенным анамнезом по депрессии. В тех случаях, когда депрессия наблюдалась только у родителей, а дедушки/бабушки были здоровы, определялась более низкая распространенность, а также более поздний возраст манифестации.

Также было выявлено, что для пациентов с семейной отягощенностью в отношении депрессии характерно более тяжелое течение заболевания и более высокая частота рецидивов [30, 33].

Учитывая эти данные, учёные пришли к выводу, что историю депрессии у родственников пациента следует рассматривать как дополнительные критерии диагностики. Более того, наличие родителей с депрессией может способствовать более раннему возрасту манифестации депрессии в следующем поколении, в то же время у потомства с «внесемейными» формами депрессии наблюдается более поздний возраст начала заболевания [59].

Стоит отдельно отметить, что повышенная распространенность тревожных расстройств, предшествующих первому депрессивному эпизоду, среди внуков из семей с повышенным риском развития депрессии наблюдалась также у их родителей, когда они были того же возраста. Факт того, что тревожные расстройства у детей из семей высокого риска развития депрессии выступают в качестве предшественника последующей депрессии позволяет предположить, что тревога может рассматриваться как ассоциированное с возрастом проявление единого основного патогене-

Семейные исследования депрессии, проведенные в 80–90 гг. XX в.

Исследование	Страна	Источник пробандов	Заболеваемость у лиц с повышенным риском депрессии	Риск заболеваемости у группы сравнения
E.S.Gershon et al., 1982 [19]	США	Клиника	16,6	5,8
W.Maier et al., 1993 [36]	Германия	Клиника	21,6	10,6
G.Winokur et al., 1980 [62]	США	Клиника	15,2	7,5
M.M.Weissman et al., 1984 [57]	США	Клиника	17,6	5,9
M.M.Weissman et al., 1993 [58]	США	Клиника и общая популяция	21,0	5,5

тического процесса [42, 53, 61] и являться фактором риска развития депрессии в дальнейшем [32, 56].

Полученные данные о специфичности клинической картины депрессивного расстройства, выявляющегося у близких родственников в семьях, способствовали проведению исследований, нацеленных на изучение этиопатогенетических механизмов семейных форм депрессии.

Молекулярно-генетические исследования «семейной» депрессии

Несмотря на убедительные доказательства существенного генетического влияния на этиологию и патогенез депрессии, на сегодняшний день не выявлены генетические варианты, носительство которых увеличивает риск развития депрессии [24]. Так, полногеномный поиск ассоциаций (англ. GWAS, Genome-Wide Association Studies) с использованием когорты более чем 9000 случаев депрессии не смог обнаружить надёжные генетические маркеры на геномном уровне значимости [43]. Считается, что риск формирования депрессии связан с совместным небольшим по значимости влиянием множества генетических вариантов множества генов, возможно, с аддитивным эффектом [18]. Кроме того, клиническая и, вероятно, биологическая гетерогенность депрессии определяет неоднородность выборки, что оказывает влияние на результаты генетических исследований.

Для выявления конкретных генетических маркеров риска развития депрессии требуются очень большие выборки (более 10 000 пациентов и более 20 000 здоровых) и новые подходы к формированию валидных вариантов фенотипов депрессии. Например, в работе, которая считается самым большим исследованием депрессии методом полногеномного поиска ассоциаций на сегодняшний день [24] были изучены геномы 75 607 лиц с клиническим диагнозом депрессия и геномы 231 747 лиц без каких-либо депрессивных симптомов (все участники исследования имели европейское происхождение). Авторы обнаружили 17 независимых однонуклеотидных полиморфизмов (англ. SNP, single-nucleotide polymorphism), достигших геномного уровня значимости (rs10514299, rs1518395, rs2179744, rs11209948, rs454214, rs301806, rs1475120, rs10786831, rs12552, rs6476606, rs8025231, rs12065553, rs1656369, rs4543289, rs2125716, rs2422321, rs7044150). Также важнейшим аспектом является не только клиническая, но и этническая гетерогенность популяций, что может объяснять конфликтность и низкий уровень реплицируемости результатов ассоциативных исследований.

Для выявления «наследственных» форм депрессии наибольший интерес представляют молекулярно-генетические исследования в рамках семейных исследований депрессии, однако их количество невелико и они, как правило, опираются на небольшие выборки.

В рамках дизайна, включающего генетический анализ пациентов из семей с выраженной семейной отягощенностью по депрессии, что должно увеличивать шансы выявления генетических маркеров «наследственной» формы депрессии, не удалось подтвердить существенную роль функционального полиморфизма 5-HTTLPR в гене трансмембранного переносчика серотонина [49]. Этот полиморфизм влияет на экспрессию гена трансмембранного переносчика серотонина и активно изучается в рамках генетических исследований депрессии и эффективности антидепрессантов, однако все больше доказательств подтверждают предположение, что этот полиморфизм имеет отношение к индивидуальной вариабельности на уровне реакции на стресс, но не к патогенезу депрессии [26].

Показана связь более высокого уровня депрессивных симптомов в подростковом возрасте с историей депрессии у матери при наличии А-аллеля полиморфизма rs53576 окситоцинового рецептора [51]. Также имеются данные, что полиморфизм rs33990840 гена рецептора аргенина-вазопрессина 1В, участвующего в функционировании гипоталамо-гипофизарно надпочечниковой оси (ГГН-оси), связан с тревогой и депрессией у лиц с попытками суицида и семейной отягощенностью по депрессии [8].

Некоторое количество данных получено в рамках близнецовых исследований. Так, в одном близнецовом исследовании представлены доказательства влияния функционального полиморфизма Val66Met нейротрофического фактора мозга (англ. BDNF, brain-derived neurotrophic factor) и сопутствующих стрессорных событий на развитие депрессии [12].

При изучении уровня метилирования ДНК периферической крови в геномных локусах у монозиготных близнецов было выявлено, что гипометилирование интрона гена DEPDC7, важного регулятора каскадов передачи сигнала и нейропластичности, связано с различиями в выраженности депрессивной симптоматики в парах монозиготных близнецов [15]. Изменение уровня метилирования в промоторной области гена трансмембранного переносчика серотонина связано с выраженностью депрессивных симптомов у монозиготных близнецов. При этом данная взаимосвязь не зависела от генетических факторов и внешней среды, а генотип по полиморфизму 5-HTTLPR также не модулировал эту ассоциацию [64]. Эти данные свидетельствуют о вовлечении эпигенетических и генетических механизмов в формирование риска развития депрессии, но не дают информации о их специфичности при семейной депрессии, или общей закономерности для депрессии в целом.

Общая картина изучения депрессии согласуется с довольно недифференцированным фенотипом, возникающим как окончательный общий результат гетерогенных процессов. Такой процесс J.Flint и K.S.Kendler обозначили термином «эквивиналь-

ность»[®] [18]. Список возможных путей большой: помимо аномалий метаболизма моноаминов (включая пострецепторные компоненты сигнального пути цАМФ) [17] и нарушения передачи сигналов кортикостероидных рецепторов [23] имеются и более современные гипотезы, включающие участие нейротрофинов [46], факторов роста фибробластов (как лигандов, так рецепторов) [52], дефицит гамма-аминомасляной кислоты [34] и эпигенетических изменений, в частности промоторов генов глюкокортикоидных рецепторов и нейротрофического фактора мозга [37]. Однако на данном этапе развития науки при изучении депрессии в целом не обнаружено безусловных генетических подтверждений ни одной из этих теорий. При этом имеются основания предполагать, что изучение семейных форм депрессии будет способствовать гомогенизации выборки и выделению биологических механизмов, которые можно рассматривать как базовые, или приоритетные.

Биологические исследования «семейной» депрессии

Клинические проявления или фенотип депрессий формируется в результате сложного взаимодействия генетических и эпигенетических факторов, семейной отягощенности, особенностей перинатального развития, а также влияний внешней среды, прежде всего стрессорных воздействий: как на ранних этапах, так и в течение жизни [5]. С одной стороны, различные биологические процессы, контролируемые различными генами (генотип), могут проявляться в виде близких, но не тождественных фенотипов (феномен плейотропии). С другой стороны, один и тот же сложный полигенный генотип может порождать разные фенотипы или варианты фенотипов, часто совершенно разных клинически.

С учетом сложности оценки и анализа фенотипов мультифакториальных заболеваний, полезной и адекватной является концепция эндофенотипов. Эндофенотипы («внутренние» или промежуточные фенотипы) – это измеряемые, количественные специфические биомаркеры, коррелирующие с заболеванием за счет общих или максимально близких генетических механизмов [20].

Эндофенотипы генетически проще и ближе к непосредственному уровню эффекта генов, чем даже хорошо дифференцированный клинический фенотип, так как уровень генетического влияния на эндофенотипы выше и лучше поддается статистическому и логическому анализу. В отличие от многообразия и сложности клинических проявлений (фенотипа) и конфликтности диагностических категорий, анализ эндофенотипов дает возможность понимания более простых взаимодействий «ген-маркер», а не «ген-клинический фенотип». В тоже время, если уровень этого взаимодействия высокий, то и результаты анализа окажутся более валидными, статистически значимыми и дадут возможность выявления

специфических биомаркеров заболевания и (или) его подтипов при существенном генетическом контроле.

Важнейшими критериями эндофенотипов в психиатрии являются: 1) связь с механизмами этиологии и патогенеза или прямое участие в этих механизмах; 2) наследуемость – эндофенотип должен выявляться как у пациентов, так и у их кровных родственников, возможно, и как правило в меньшей степени; 3) независимость от клинического статуса (эндофенотип выявляется, хотя и в разной степени у пациентов в доманифестном периоде, при манифесте, в стадии обострения заболевания и в ремиссии) [20].

Хотя концепция эндофенотипов прагматична, полезна и обладает высокой эвристической ценностью, до сих пор не выявлен ни один специфический эндофенотип для какого-либо психического расстройства, в том числе и для депрессии. Наиболее часто используемые «кандидатные» эндофенотипы – данные нейровизуализации, электрофизиологические, когнитивные, биохимические показатели. Перспективными и максимально близкими к генетическому уровню контроля можно считать также протеомные и транскриптомные эндофенотипы [20], отражающие непосредственную активность генов на этапах транскрипции и синтеза белков.

При изучении депрессий максимально информативным представляется выявление и анализ эндофенотипов не депрессии в целом, а ее клинических подтипов с учетом значительной клинической и, вероятно, патофизиологической гетерогенности депрессий. Для проведения исследований эндофенотипа или эндофенотипов «наследственной» формы депрессий, учитывая специфичность клинической картины и траектории развития семейной депрессии в поколениях семьи, необходимо выделение биологических маркеров с высоким уровнем генетического контроля – потенциальных эндофенотипов или «кандидатных» эндофенотипов.

Выявление таких эндофенотипов, определяющих специфичность патофизиологических механизмов, психопатологическую симптоматику и течение заболевания, позволит не только выявить «наследственную» форму депрессии как реальный феномен, но и предложить подходы к ранней диагностике этой формы с целью эффективной донозологической профилактики.

Наиболее убедительные данные получены с использованием методов нейровизуализации, часто в сочетании с генетическим анализом. Для членов семей с повышенным риском развития депрессии, включая здоровых лиц без истории депрессии, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) характерно двухстороннее уменьшение белого вещества в лобных и теменных долях, что свидетельствует о том, что гипоплазия белого вещества в этих регионах может быть кандидатным эндофенотипом семейной депрессии [49]. Кроме того, изменения белого вещества в лобных и теменных

долях, обнаруженные на МРТ, коррелировали с тяжестью депрессивных симптомов, выраженностью тревоги и импульсивности. Данные результаты, по мнению авторов, подтверждают модель патогенеза, при которой гипоплазия в нейронных сетях, обеспечивающих внимание и эмоциональную обработку, предрасполагает к депрессии [16].

В другом нейровизуализационном исследовании было обнаружено, что для лиц из группы высокого семейного риска развития депрессии характерно снижение толщины правой парагиппокампальной и веретенообразной извилин коры головного мозга [40], что также может являться элементом эндофенотипа «наследственной» формы депрессии.

Поиск ассоциаций между толщиной коры головного мозга, оцениваемой с помощью МРТ, и полиморфизмом 5-HTTLPR гена трансмембранного переносчика серотонина у лиц с высоким и низким риском развития депрессии (оценивался по выраженности семейной отягощенности по депрессии) показал, что прямые эффекты полиморфизма 5-HTTLPR на толщину коры головного мозга были малы. Тем не менее, были обнаружены значительные эффекты генетического риска: так, короткий «s» аллель (низкий уровень экспрессии гена) у лиц с низким семейным риском был ассоциирован с более тонкой корой в медиальной и нижней лобной извилинах, в верхней лобной извилине билатерально, а также средней поясной извилине в медиальной части левого полушария. Однако у лиц с повышенным семейным риском развития депрессии – носителей «s» аллеля, наблюдалось утолщение коры особенно в медиальной и нижней лобной извилине, передних областях верхней и средней височной извилины, а также в надкраевой извилине [7]. Видно, что имеется морфофизиологический эффект комбинации семейной отягощенности по депрессии и носительства того или иного варианта генотипа: один и тот же аллель проявляет свой эффект диаметрально противоположно в ситуации высокого семейного риска. Этот факт может быть как хорошей иллюстрацией сложной системы взаимосвязей внутри потенциальных эндофенотипов «наследственной» формы депрессии, так и давать некоторые направления для будущих исследований.

У взрослых лиц с депрессией и у здоровых детей родителей с депрессией с помощью ЭЭГ-исследования обнаружена патологическая альфа-асимметрия с относительно меньшей активностью теменно-височной области правого полушария, которая может быть маркером подверженности депрессии. Такая альфа-асимметрия у потомства с высоким риском развития депрессии без истории данного заболевания, по мнению авторов, также является эндофенотипическим маркером семейных форм депрессии [11].

Важным кандидатом в эндофенотипы считается и уровень функционирования нейроэндокринной системы, в частности, ГГН-оси. У здоровых инди-

видуумов из семей с высоким риском развития депрессии, результаты комбинированного DEX/CRH теста (Dexamethasone-suppression/Corticotropin-releasing hormone-stimulation test) оказываются в промежутке между результатами пациентов с острой депрессией и контрольной группой здоровых добровольцев. По мнению авторов, тонкие изменения ГГН-оси являются генетически контролируемым признаком, который с возрастом повышает риск развития депрессии или других опосредованных стрессом заболеваний. В совокупности, эти наблюдения поддерживают концепцию того, что дисрегуляция ГГН-оси, возможно, имеющая генетические причины, является важным фактором риска развития депрессии [38].

Обсуждение

Очевидно, что у пациентов с семейной отягощенностью по депрессии имеется ряд отличительных особенностей, таких как развитие различных тревожных расстройств ещё до первого депрессивного эпизода [42], более ранний манифест [49], более высокий риск развития не только самой депрессии, но также суицидальных действий и зависимости от ПАВ, что уже говорит о более тяжёлом течении данного расстройства и худшем прогнозе [54].

Кроме того, нейровизуализационные и биохимические исследования показали интересные результаты, которые говорят об определённых изменениях работы головного мозга и эндокринного фона даже у здоровых членов семей с отягощённым анамнезом по депрессии, что позволяет предположить наличие определённых эндофенотипов семейной депрессии [11, 38].

Все эти данные позволяют рассматривать семейную отягощенность как клиническое проявление предрасположенности и генетического влияния на риск развития депрессии. При этом вполне ясно, что для проверки тезиса о наличии «наследственных» форм депрессии, требуются ответить и на множество других не менее важных вопросов.

1). Каковы фенотипические проявления «наследственных» форм депрессии? Имеют ли они какие-либо характерологические особенности и чем тогда они контролируются?

2). Существуют ли специфические депрессивные симптомокомплексы, которые преобладают при «наследственных» депрессиях? Насколько выражена тяжесть симптомов у «более генетически обусловленных» форм депрессии?

3). Отличается ли ответ на фармакотерапию у лиц с отягощённым анамнезом и без него?

4). Какое влияние оказывает окружающая среда (в том числе стрессорные воздействия в детстве и юношестве) на развитие у таких индивидов?

5). Можно ли выявить какие-либо эндофенотипы депрессии в семьях с повышенным риском её развития?

б). Какие генетические особенности могут обуславливать наличие «наследственных» форм депрессии?

В связи с этим, дальнейшее изучение семей с высоким риском развития депрессии требуют междисциплинарного подхода с включением как фундаментальных (генетических, биохимических, нейровизуализационных и др.), так и клинических методов исследования. Идентификация рисков развития депрессии даст возможность прогнозировать развитие психического расстройства у восприимчивых людей, что, в свою очередь, может привести к раннему лечению и профилактике, а также к способности прогнозировать реакцию на конкретные виды лечения [14].

Также немаловажный момент – изучение влияния факторов окружающей среды на членов семей с высоким риском развития депрессии. Это необходимо для определения причинно-следственных связей в развитии депрессии, где, с одной стороны, нежелательные жизненные события, которые способствуют «индукции» депрессии, а с другой – гены, определяющие риск её возникновения. В рамках биопсихосоциальной модели, как уже говорилось ранее, личностный и социальный домены выступают «триггерами» и «модификаторами» исходного, данного при зачатии, уровня генетического риска. Выяснение вклада каждого из этих факторов будет определять направление разработок как профилактических, так и терапевтических мероприятий при депрессии.

Заключение

Изучение пациентов с высокой степенью семейной отягощенности для выявления «наследственной» депрессии является перспективным направлением биологической психиатрии. Накопленные данные уже сейчас позволяют сделать первые выводы о семейном характере депрессии и генетическом риске её развития. Однако вопрос «существуют ли наследственные формы депрессии?» всё ещё остаётся открытым и требует дальнейших исследований, рабочий дизайн которых предполагает изучение членов семей в нескольких поколениях, имеющих (или не имеющих) историю униполярной депрессии.

С этих позиций изучение семей с высоким риском развития депрессии с использованием как клинического, так и биологического (в том числе генетического) подходов, может во многом помочь в исследовании нейробиологического базиса депрессии, а также в выявлении специфических биомаркеров данного расстройства – эндофенотипов «наследственной» формы депрессии. Выявление таких эндофенотипов, определяющих специфичность патофизиологических механизмов, психопатологическую симптоматику и траекторию развития и течение заболевания, позволит не только описать «наследственную» форму депрессии как реальный феномен, но и предложить подходы к ранней диагностике этой формы с целью эффективной донозологической профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кибитов А.О. Биопсихосоциальная модель этиопатогенеза психических заболеваний: критическая роль генетических факторов. Биомаркеры в психиатрии: поиск и перспективы // сб. тезисов Российской конференции с международным участием. Томск: Иван Федоров, 2016. С. 59–61.
2. Мазо Г.Э., Дубинина Е.Е., Крижановский А.С. Нейровоспаление и депрессия: роль окислительного стресса, гормональных и клеточных факторов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014. Т. 114. № 1. С. 80–84.
3. Мазо Г.Э., Кибитов А.О., Рукавишников Г.В., Ганзенко М.А., Грицевская Е.М., Фадеев Д.В., Палкин Ю.Р., Лиманкин О.В., Незнанов Н.Г. Терапевтическая резистентность при депрессии как объект междисциплинарного биомедицинского исследования // Социальная и клиническая психиатрия. 2017. Т. 27. № 4. С. 70–81.
4. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Кибитов А.О., Горобец Л.Н. Атипичная депрессия: от фенотипа к эндофенотипу // Социальная и клиническая психиатрия. 2016. Т. 26. № 3. С. 5–16.
5. Alhajji L., Nemeroff C.B. Personalized Medicine and Mood Disorders // *Psychiatr. Clin. North. Am.* 2015. Vol. 38, N 3. P. 395–403.
6. Balestri M., Calati R., Serretti A., De Ronchi D. Genetic modulation of personality traits. *International // Clin. Psychopharmacol.* 2014. Vol. 29, N 1. P. 1–15. doi:10.1097/yc.0b013e328364590b
7. Bansal R., Peterson B.S., Gingrich J., Hao X., Odgerel Z., Warner V., Wickramaratne P.J., Talati A., Ansoorge M., Brown A.S., Sourander A., Weissman M.M. Serotonin signaling modulates the effects of familial risk for depression on cortical thickness // *Psychiatry Res.* 2016. Vol. 248. P. 83–93. doi: 10.1016/j.psychres.2016.01.004.
8. Ben-Efraim Y.J., Wasserman D., Wasserman J., Sokolowski M. Family-based study of AVPR1B association and interaction with stressful life events on depression and anxiety in suicide attempts // *Neuropsychopharmacology.* 2013. Vol. 38. P. 1504–1511. doi: 10.1038/npp.2013.49
9. Boyce P., Parker G. Seasonal affective disorder in the southern hemisphere // *Am. J. Psychiatry.* 145, 96–99.
10. Baumeister H., Parker G. Meta-review of depressive subtyping models // *J. Affect. Dis.* 1998. Vol. 139. P. 126–140.
11. Bruder G.E., Tenke C.E., Warner V., Weissman M.M. Grandchildren at high and low risk for depression differ in EEG measures of regional brain asymmetry // *Biol. Psychiatry.* 2007. Vol. 62. P. 1317–1323.
12. Chen J., Li X., McGue M. The interacting effect of the BDNF Val66Met polymorphism and stressful life events on adolescent depression is not an artifact of gene-environment correlation: evidence from a longitudinal twin study // *J. Child Psychol. Psychiatry.* 2013. Vol. 54. P. 1066–1073. doi: 10.1111/jcpp.12099
13. Clarke T.-K., Nymberg C., Schumann G. Genetic and Environmental Determinants of Stress Responding // *Alcohol Research : Cur. Rev.* 2012. Vol. 34. P. 484–494.
14. Cook I.A., Hunter A.M., Abrams M., Siegman B., Leuchter A.F. Midline and right frontal brain function as a physiologic biomarker of remission in major depression // *Psychiatr. Res.: Neuroimaging.* 2009. Vol. 174. P. 152–157.
15. Cordova-Palomera A., Fatjó-Vilas M. et al. Further evidence of DEPDC7 DNA hypomethylation in depression: A study in adult twins // *Eur. Psychiatry.* 2015. Vol. 30. P. 715–718. doi: 10.1016/j.eurpsy.2015.04.001
16. Dubin M.J., Weissman M.M. Identification of a circuit-based endophenotype for familial depression // *Psychiatry Res.* 2012. Vol. 31. P. 175–181. doi: 10.1016/j.psychres.2011.11.007
17. Duman R.S., Heninger G.R., Nestler E.J. A molecular and cellular theory of depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1997. Vol. 54. P. 597–606.
18. Flint J., Kendler K.S. The Genetics of Major Depression // *Neuron.* 2014. Vol. 81. P. 484–503.
19. Gershon E.S. et al. A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1982. Vol. 39. P. 1157–1167.
20. Gottesman I.I., Gould T.D. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions // *Am. J. Psychiatry.* 2003. Vol. 160. P. 636–645.

21. Hirshfeld-Becker D.R., Petty C. et al. Disruptive behavior disorders in offspring of parents with major depression: associations with parental behavior disorders // *J. Affect Dis.* 2008. Vol. 111. P.176–184. doi: 10.1016/j.jad.2008.02.019.
22. Hollands G., French D., Griffin S. et al. The impact of communicating genetic risks of disease on risk-reducing health behaviour: systematic review with meta-analysis // *BMJ.* 2016. i1102. doi:10.1136/bmj.i1102
23. Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression // *Neuropsychopharmacology.* 2000. Vol. 23. P. 477–501.
24. Hyde C.L., Nagle M.W., Tian C. Identification of 15 genetic loci associated with risk of major depression in individuals of European descent // *Nat. Genet.* 2016. Vol. 48. P. 1031–1036.
25. Joels M., Baram T.Z. The neuro-symphony of stress // *Nat. Rev. Neurosci.* 2009. Vol. 10. P. 459–466.
26. 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 // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2011. Vol. 68. P. 444–454.
27. Kendler K.S. Overview: a current perspective on twin studies of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 1983. Vol. 140. P. 1413–1425.
28. Kendler K.S., Gardner C.O., Neale M.C., Prescott C.A. Genetic risk factors for major depression in men and women: similar or different heritabilities and same or partly distinct genes? // *Psychol. Med.* 2001. Vol. 31. P. 605–616.
29. Kendler K.S., Gatz M., Gardner C.O., Pedersen N.L. A Swedish national twin study of lifetime major depression // *Am. J. Psychiatry.* 2006. Vol. 163. P. 109–114.
30. Kendler K.S., Neale M.C., Kessler R.C., Heath A.C., Eaves L.J. The clinical characteristics of major depression as indices of the familial risk to illness // *Br. J. Psychiatry.* 1994. Vol. 165. P. 66–72.
31. Kendler K.S., Silberg J.L., Neale M.C. et al. The family history method: whose psychiatric history is measured? // *Am. J. Psychiatry.* 1991. Vol. 148. P. 1501–1504.
32. Kovacs M., Gatsonis C., Paulauskas S.L., Richards C. Depressive disorders in childhood. IV. A longitudinal study of comorbidity with and risk for anxiety disorders // *Arch. Gen. Psychiat.* 1989. Vol. 46. P. 776–782.
33. Lieb R., Isensee B., Höfler M., Pfister H., Wittchen H.U. Parental major depression and the risk of depression and other mental disorders in offspring: a prospective-longitudinal community study // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2002. Vol. 59. P. 365–374.
34. Luscher B., Shen Q., Sahir N. The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder // *Mol. Psychiatry.* 2011. Vol. 16. P. 383–406.
35. Maes M., Leonard B., Fernandez A. et al. Neuroinflammation and neuroprogression as new pathway and drug targets in depression: from antioxidants to kinase inhibitors // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2011. Vol. 35. P. 659–663.
36. Maier W., Lichtermann D., Minges J., Hallmayer J., Heun R., Benkert O., Levinson D.F. Continuity and discontinuity of affective disorders and schizophrenia: results of a controlled family study // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1993. Vol. 50. P. 871–883.
37. McGowan P.O., Sasaki A., D'Alessio A.C., Dymov S., Labonté B., Szyf M., Turecki G., Meaney M.J. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse // *Nat. Neurosci.* 2009. Vol. 12. P. 342–348.
38. Modell S. et al. Hormonal response pattern in the combined DEX-CRH test is stable over time in subjects at high familial risk for affective disorders // *Neuropsychopharmacology.* 1998. Vol. 18. P. 253–262.
39. Muller B., Wilcke A., Boulestex A. et al. Improved prediction of complex diseases by common genetic markers: state of the art and further perspectives // *Human Genetics.* 2016. Vol. 135. P. 259–272. doi:10.1007/s00439-016-1636-z
40. Pappmeyer M., Giles S. et al. Cortical Thickness in Individuals at High Familial Risk of Mood Disorders as They Develop Major Depressive Disorder // *Biol. Psychiatry.* 2015. Vol. 78. P. 58–66. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.10.018.
41. Paykel E.S., Rowan P.R., Parker R.R., Bhat A.V. Response to phenelzine and amitriptyline in subtypes of outpatient depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1982. Vol. 39. P. 1041–1049.
42. Rice F., Sellers R. et al. Antecedents of New-Onset Major Depressive Disorder in Children and Adolescents at High Familial Risk // *JAMA Psychiatry.* 2016. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.3140
43. Ripke S., Wray N.R., Lewis C.M., Hamilton S.P., Weissman M.M., Breen G., Byrne E.M., Blackwood D.H., Boomsma D.I., Cichon S., Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder // *Mol. Psychiatry.* 2013. Vol. 18. P. 497–511.
44. Robins L., Regier D.A. *Psychiatric disorders in America: the epidemiologic catchment area study.* New York, NY: Free Press, 1991.
45. Ryan N.C., Nicholas J.M. et al. Clinical phenotype and genetic associations in autosomal dominant familial Alzheimer's disease: a case series // *Lancet Neurol.* Vol.15, N 13. P. 1326–1335.
46. Samuels B.A., Hen R. Neurogenesis and affective disorders // *Eur. J. Neurosci.* 2011. Vol. 33. P. 1152–1159.
47. St. Pourcain B., Haworth C., Davis O. et al. Heritability and genome-wide analyses of problematic peer relationships during childhood and adolescence // *Hum. Gen.* 2014. Vol. 134. P. 539–551.
48. Sullivan P.F., Neale M.C., Kendler K.S. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis // *Am. J. Psychiatry.* 2000. Vol. 157. P. 1552–1562.
49. Talati A., Weissman M.M., Hamilton S.P. Using the high-risk family design to identify biomarkers for major depression // *Philos Trans R. Soc. Lond. B. Biol Sci.* 2013. Vol. 368, N 1615. doi: 10.1098/rstb.2012.0129.
50. Tang M., Mengxuan D.C. et al. Neurological manifestations of autosomal dominant familial Alzheimer's disease: a comparison of the published literature with the Dominantly Inherited Alzheimer Network observational study (DIAN-OBS) // *Lancet Neurology,* Vol. 15, N 13. P. 1317–132521.
51. Thompson S.M., Hammen C., Starr L.R. Oxytocin receptor gene polymorphism (rs53576) moderates the intergenerational transmission of depression // *Psychoneuroendocrinology.* 2014. Vol. 43. P. 11–19.
52. Turner C.A., Watson S.J., Akil H. The fibroblast growth factor family: neuromodulation of affective behavior // *Neuron.* 2012. Vol. 76. P. 160–174.
53. Warner V., Weissman M.M., Mufson L., Wickramaratne P.J. Grandparents, parents, and grandchildren at high risk for depression: a three-generation study // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 1999. Vol. 38. P. 289–296.
54. Weissman M.M., Berry O.O., Warner V., Gameraff M.J., Skipper J., Talati A., Pilowsky D.J., Wickramaratne P. A 30-Year Study of 3 Generations at High Risk and Low Risk for Depression // *JAMA Psychiatry.* 2016. Vol. 73. P. 970–977.
55. Weissman M.M., Bland R.C., Canino G.J., Faravelli C., Greenwald S., Hwu H.G., Joyce P.R., Karam E.G., Lee C.K., Lellouch J. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder // *JAMA.* 1996. Vol. 276. P. 293–299.
56. Weissman M.M., Gammon G.D., John K., Merikangas K.R., Warner V., Prusoff B.A., Sholomskas D. Children of depressed parents. Increased psychopathology and early onset of major depression // *Arch. Gen. Psychiat.* 1987. Vol. 44. P. 847–853.
57. Weissman M.M., Gershon E.S., Kidd K.K., Prusoff B.A., Leckman J.F., Dibble E., Hamovit J., Thompson W.D., Pauls D.L., Guroff J.J. Psychiatric disorders in the relatives of probands with affective disorders: the Yale University-NIMH Collaborative Study // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1984. Vol. 41. P. 13–21.
58. Weissman M.M., Wickramaratne P., Adams P.B., Lish J.D., Horwath E., Charney D., Woods S.W., Leeman E., Frosch E. The relationship between panic disorder and major depression: a new family study // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1993. Vol. 50. P. 767–780.
59. Weissman M.M., Wickramaratne P., Nomura Y., Warner V., Verdelli H., Pilowsky D.J., Grillon C., Bruder G. Families at high and low risk for depression: a 3-generation study // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2005. Vol. 62. P. 29–36.
60. Weissman M.M., Wickramaratne P., Merikangas K.R., Leckman J.F., Prusoff B.A., Caruso K.A., Kidd K.K., Gammon G.D. Onset of major depression in early adulthood. Increased familial loading and specificity // *Arch. Gen. Psychiat.* 1984. Vol. 41. P. 1136–1143.
61. Wickramaratne P.J., Weissman M.M. Onset of psychopathology in offspring by developmental phase and parental depression // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 1998. Vol. 37. P. 933–942.
62. Winokur G., Tsuang M.T., Crowe R.R. Morbidity risks of schizophrenia and affective disorders among first-degree relatives of patients with schizophrenia, mania, depression, and surgical conditions // *Br. J. Psychiatry.* 1980. Vol. 137. P. 497–504.
63. Zhao L.P., Hsu L., Davidov O., Potter J. Population-based family study designs: an interdisciplinary research framework for genetic epidemiology // *Genet. Epidemiol.* 1997. Vol. 14. P. 365–388.
64. Zhao J., Goldberg J. et al. Association Between Promoter Methylation of Serotonin Transporter Gene and Depressive Symptoms: A Monozygotic Twin Study // *Psychosom Med.* 2013. Vol. 75. 10.1097/PSY.0b013e3182924cf4

В ПОИСКАХ «НАСЛЕДСТВЕННЫХ» ФОРМ ДЕПРЕССИИ: КЛИНИЧЕСКИЕ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Е.Д. Касьянов, Г.Э. Мазо, А.О. Кибитов

Наследственные формы любого заболевания – наиболее тяжелые, быстро прогрессирующие и «злокачественные» и требуют ранней дифференцированной диагностики. Известно, что психические заболевания часто накапливаются в семьях и генетические факторы играют существенную роль в их этиологии и патогенезе, однако в систематике психических расстройств такие формы не выделяются, а клиническая картина «наследственной» психической патологии слабо дифференцирована. Целью настоящего обзора является анализ данных современных клинических, генетических и биологических исследований по вопросу выявления «наследственных» форм депрессии. У пациентов с семейной отягощенностью по депрессии имеется ряд отличительных особенностей: развитие различных тревожных расстройств ещё до первого депрессивного эпизода, более ранний манифест, более тяжёлое

течение депрессии и худший прогноз. Нейровизуализационные, генетические и биохимические исследования обнаруживают изменения функционирования ЦНС и нейроэндокринной системы как у пациентов, так и у здоровых членов семей с отягощённым анамнезом по депрессии, что позволяет предположить наличие определённых эндофенотипов семейной депрессии. Выявление таких эндофенотипов, определяющих специфичность патофизиологических механизмов, психопатологическую симптоматику, траекторию развития и течение заболевания, позволит не только описать «наследственную» форму депрессии как реальный феномен, но и предложить подходы к ранней диагностике этой формы с целью эффективной донозологической профилактики.

Ключевые слова: депрессия, семейные исследования, семейная отягощенность, наследственность, генетика, эндофенотипы.

IN SEARCH OF «HEREDITARY» FORMS OF DEPRESSION: CLINICAL, GENETIC AND BIOLOGICAL APPROACHES

E.D. Kasyanov, G.E. Mazo, A.O. Kibitov

The hereditary forms of diseases are considered the most severe, rapidly progressing and “malignant” among others, thus requiring early differential diagnosis. It is known that mental disorders often accumulate in families and genetic factors play a significant role in their etiology and pathogenesis. However, such forms are not distinguished in the systematics of mental disorders. Moreover, the clinical features of the “hereditary” mental pathology are poorly differentiated. The purpose of this review is to analyze the data of recent clinical, genetic and biological studies to identify the “hereditary” forms of depression. Patients with family forms of depression show a number of distinctive features (e.g. the variety of anxiety disorders before the first depressive episode; earlier manifestation; more

severe course of depression; worse prognosis). Neuroimaging, genetic and biochemical studies reveal changes in functioning of the central nervous and neuroendocrine systems in patients with a history of depressive disorder and healthy family members alike. These data suggests the existence of certain endophenotypes of family depression. Identification of endophenotypes for specific pathophysiological mechanisms, psychopathological symptoms, development and the course of the disease will allow describing the «hereditary» form of depression as a real phenomenon and providing new approaches to early diagnosis for its effective prevention.

Key words: depression, family research, family burden, heredity, genetics, endophenotypes.

Касьянов Евгений Дмитриевич – врач-ординатор отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева» Минздрава России; e-mail: ohkasyan@yandex.ru

Мазо Галина Элевна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева» Минздрава России; e-mail: galina-mazo@yandex.ru

Кибитов Александр Олегович – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева» Минздрава России; e-mail: druggen@mail.ru

ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ*

И.С. Сухачевский¹, В.Н. Анисимов², А.В. Латанов², А.Б. Шмуклер¹

¹Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФБГУ
«НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Первые публикации, посвященные изучению движения глаз, появились в конце XIX века [18, 40], и уже в 1908 году А.Р. Diefendorf и R. Dodge [19] опубликовали первую работу, посвященную глазодвигательным нарушениям у больных шизофренией. Во второй половине XX века дальнейшее развитие данного направления исследований способствовало изучению когнитивных функций как у здоровых испытуемых, так и у больных шизофренией. Многие стандартизированные парадигмы изучения движений глаз, разработанные в этот период, используются до настоящего времени. Первоначально точность регистрации движений глаз в подобных исследованиях ограничивалась техническими возможностями, и с появлением высокоскоростных видеокамер, позволяющих осуществлять цифровую компьютеризованную запись и обработку полученных результатов, методология изучения выявляемых отклонений вышла на качественно новый уровень.

К основным экспериментальным подходам для изучения движений глаз относятся плавное проследивание движущихся объектов, фиксация взора, свободное рассматривание изображений, задачи на выполнение саккад (вызванных зрительными объектами или воспоминаниями об их возникновении) и антисаккад. При этом существенным для понимания выявляемых нарушений, в частности, у больных шизофренией, являются онтогенетические аспекты развития основных компонентов данной системы.

Плавное проследивание (smooth pursuit eye movement – SPEM) представляет собой процесс произвольного плавного сопровождения взглядом движущегося стимула, воспроизводя скорость проследиваемого объекта с целью его позиционирования на центральной ямке сетчатки (фовеа, *fovea*). Показано, что система мозга, обеспечивающая плавное проследивание, прилегает к областям системы саккад и

перекрывается с областями вестибулярной системы, вовлеченной в данный процесс, с участием также экстрастриарных областей зрительной системы, обеспечивающих движения [4, 29, 53, 63].

Система слежения за объектом не развита к моменту рождения, и ее интенсивное созревание происходит в течение первого года жизни. На протяжении первых 2-х недель ребенок имеет возможность следить за объектом, используя оптокинетический нистагм [72], а первые 2 месяца жизни слежение за движущимся объектом сопровождается саккадическими движениями [73]. Способность следить за движущимися объектами медленными контролируемыми движениями глаз, отличными от саккад, развивается в течение первых нескольких месяцев жизни, однако движения остаются медленными и неточными [73]. Участие саккад в этом процессе появляется к 6 месяцу жизни [33], постепенно развиваясь в дальнейшем вплоть до взрослого возраста. Способность предвосхищать движение отсутствует до 8 месяцев, созревая в течение последующего развития по мере взросления (незрелость данной системы может обнаруживаться еще у подростков) [74]. Точность следящих движений глаз отражает взаимодействие нейросетей, рассогласование которых, как считается, лежит в основе различной психопатологической симптоматики.

Система фиксации взора представляет собой способность сдерживать произвольные движения глаз с целью фокусировки на сетчатке неподвижных объектов и является активным процессом поддержания внимания и торможения «неадекватного» движения глаз, что не исключает наличия микро-саккад и других микродвижений в пределах области фиксируемого объекта (что, в частности, и является подтверждением активности данного процесса). В работу данной системы вовлечены диффузные нейронные сети, включающие лобное глазодвигательное поле, задние отделы теменной области и некоторые ядра ствола [19, 61, 62].

*Обзор зарубежной литературы