

7. Yun Liu Detecting Cancer Metastases on Gigapixel Pathology Images / Yun Liu, Krishna Gadepalli, Mohammad Norouzi, George E. Dahl, Timo Kohlberger, Aleksey Boyko, Subhashini Venugopalan, Aleksei Timofeev, Philip Q. Nelson, Greg S. Corrado, Jason D. HIPP, Lily Peng, Martin C. Stumpe. – eprint arXiv:1703.02442. – 03/2017.
8. Сайт чемпионата среди IT-команд по обнаружению метастазов рака в лимфатических узлах [Электронный ресурс] URL: <https://camelyon16.grand-challenge.org/> (дата обращения 17.05.2018).
9. UCI Machine Learning Repository: Datasets [Электронный ресурс]. URL: <http://archive.ics.uci.edu/ml/machine-learning-databases/breast-cancer-wisconsin/> (дата обращения 17.05.2018).
10. Manisha Arora Neuro-Fuzzy Expert System for Breast Cancer Diagnosis / Manisha Arora, Dinesh Tagra // ICACCI'12, August 3-5, Chennai, T Nada, India.
11. Bruce G. Buchanan Rule Based Expert Systems: The MYCIN Experiments of the Stanford Heuristic Programming Project / Bruce G. Buchanan, Edward H. Shortliffe // Addison-Wesley Publishing Company. – 1984.
12. Информатизация онкологического скрининга и предиктивный статус лиц, входящих в группу онкологического риска: учебное пособие / Ш.Х. Ганцев, А.Б. Полетаев, К.Ш. Ганцев, М.В. Франц, Ш.Р. Кзыргалин. – Уфа: Мир печати, 2018. – 120 с.

REFERENCES

1. Watson: iskusstvennyi intellekt IBM pyat' let spustya [Electronic resource] / I.Khel' // Hi-News.ru. – 2016. URL: <https://hi-news.ru/medicina/watson-iskusstvennyi-intellekt-ibm-pyat-let-spustya.html> (application date 17.05.2018).
2. How Microsoft's top scientists have built a big business in hacking healthcare — and helped a lot of people along the way [Electronic resource] / M. Weinberger // Business Insider. – 2018. URL: <http://www.businessinsider.com/peter-lee-microsoft-research-healthcare-next-interview-2018-2> (application date 17.05.2018).
3. Google is going to collect information to try and figure out the perfectly healthy human [Electronic resource] / K. Levy // Business Insider. – 2014. URL: <http://www.businessinsider.com/google-baseline-study-2014-7> (application date 17.05.2018).
4. Thinking on its own: AI in the NHS [Electronic resource] / E. Harwich, K. Laycock // Reform. – 2018. URL: <http://www.reform.uk/publication/thinking-on-its-own-ai-in-the-nhs/> (application date 17.05.2018).
5. Artificial Intelligence for Health and Health Care [Electronic resource] / JASON The MITRE Corporation // – 2017. URL: https://www.healthit.gov/sites/default/files/jsr-17-task-002_aiforhealthandhealthcare_12122017.pdf (application date 17.05.2018).
6. Google's DeepMind AI to use 1 million NHS eye scans to spot diseases earlier [Electronic resource] / Glyn Moody // ARSTECHNICA. – 2016. URL: <https://arstechnica.com/information-technology/2016/07/googles-deepmind-ai-to-use-1-million-nhs-eye-scans-to-spot-common-diseases-earlier/> (application date 17.05.2018).
7. Yun Liu Detecting Cancer Metastases on Gigapixel Pathology Images / Yun Liu, Krishna Gadepalli, Mohammad Norouzi, George E. Dahl, Timo Kohlberger, Aleksey Boyko, Subhashini Venugopalan, Aleksei Timofeev, Philip Q. Nelson, Greg S. Corrado, Jason D. HIPP, Lily Peng, Martin C. Stumpe. – eprint arXiv:1703.02442. – 03/2017.
8. Saichampionatsredi IT- komand po obnaruzheniyu metastazovraka v limfateskikh uzлах [Electronic resource] URL: <https://camelyon16.grand-challenge.org/> (application date 17.05.2018).
9. UCI Machine Learning Repository: Datasets [Electronic resource]. URL: <http://archive.ics.uci.edu/ml/machine-learning-databases/breast-cancer-wisconsin/> (application date 17.05.2018).
10. Manisha Arora Neuro-Fuzzy Expert System for Breast Cancer Diagnosis / Manisha Arora, Dinesh Tagra // ICACCI'12, August 3-5, Chennai, T Nada, India.
11. Bruce G. Buchanan Rule Based Expert Systems: The MYCIN Experiments of the Stanford Heuristic Programming Project / Bruce G. Buchanan, Edward H. Shortliffe // Addison-Wesley Publishing Company. – 1984.
12. Informatizatsiya onkologicheskogo skringinga i prediktivnyi status lits, vkhodyashchikh v gruppu onkologicheskogo riska: uchebnoe posobie / Sh.Kh. Gantsev, A.B. Poletaev, K.Sh. Gantsev, M.V. Frants, Sh.R. Kzyrgalin. Ufa: Mirpechati, 2018. 120 s.

УДК-616.89

© Коллектив авторов, 2018

Р.Р. Шарафиев¹, А.Р. Асадуллин¹, В.Л. Юлдашев¹,
А.В. Анцыборов², Л.В. Лямина³, Э.А. Ахметова¹

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ/ГИПЕРАКТИВНОСТИ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

²Медицинский центр «Альфа-Центр Здоровья», г. Ростов-на-Дону

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный педагогический университет
им М. Акмуллы», г. Уфа

Распространенность синдрома дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ), являющегося одним из заболеваний ЦНС, требующих повышенного внимания профессионального сообщества, в популяции составляет 5%. Проведенные клинические семейные исследования свидетельствуют о возможности наследования СДВГ. В результате исследований успешно идентифицированы локусы ассоциированные с СДВГ. Изучение эндофенотипов с помощью методов нейровизуализации и нейropsychологии, наряду с усовершенствованными методами статистики, позволяют выявить ранее не исследованные полиморфные варианты ряда генов, ассоциированных с этиологией заболевания. Исследование генов риска СДВГ предоставляет нам инструменты для прогнозирования возникновения заболевания, оценки тяжести симптомов клинической картины и оптимизации лечения.

Ключевые слова: СДВГ, молекулярная генетика, наследственность, эндофенотип.

R.R. Sharafiev, A.R. Asadullin, V.L. Yuldashev,
A.V. Antsyborov, L.V. Lyamina, E.A. Akhmetova

GENETIC PECULIARITIES OF ATTENTION DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER (ADHD). UPDATE STATUS OF THE PROBLEM

In the population, the prevalence of ADHD is up to 5%. The problem of ADHD requires increased attention of the professional community. Previous clinical family studies show that ADHD can be inherited, they are found in our DNA and can be passed on. Currently, the loci associated with ADHD are identified. The study of endophenotype using methods of neurovisualisation and neuropsychology, along with improved statistical methods, allows to reveal non studied before polymorphic variants of a set of genes associated with the etiology of the disease. The study of ADHD risk genes provides us with tools for predicting the occurrence of the disease, assessing the severity of symptoms in the clinic picture, and optimizing treatment.

Key words: ADHD, molecular genetics, heredity, endophenotype.

Расстройство дефицита внимания / гиперактивности является относительно распространенной патологией, возникающей в детском возрасте, которая характеризуется хроническим течением, наличием различных нейropsychических нарушений, нарушением внимания, импульсивностью, гиперактивностью [3]. Устойчивым мнением является, что СДВГ – это преимущественно расстройство детского возраста, симптомы которого нивелируются в период полового созревания. Нарушения внимания, импульсивность, повышенный уровень тревоги, эмоциональные нарушения у взрослых пациентов являются не отражением СДВГ, а иными «неспецифическими» нарушениями, которые вторичны по отношению к другим видам патологии. Методологическая задача была решена, когда стали проводиться исследования детей с СДВГ, при длительном катамнестическом наблюдении, вплоть до взрослого возраста, что позволило оценить распространенность СДВГ у взрослых в пределах от 2,5 до 4,9% [15,40]. Клинические исследования доказывают, что особенности течения СДВГ у взрослых отличаются от «типичных» проявлений СДВГ у детей. У взрослых пациентов менее выражены симптомы гиперактивности и импульсивности, при этом больший удельный вес составляют симптомы нарушенного внимания. Частота коморбидности с психическими и поведенческими расстройствами также увеличивается с возрастом [1,2,19]. Отсутствие соответствующих возрасту клинических критериев замедляет диагностические возможности СДВГ с проведением генетических исследований. Однако широкий спектр полноформатных исследований показывает необходимость продолжения изучения патогенеза данного заболевания, в том числе и с молекулярно-биологической точки зрения.

Семейные и двойные исследования СДВГ в детском возрасте, демонстрируют высокую наследуемость в среднем около 70-80% [7,14]. Однако на сегодняшний день проведено мало исследований, в рамках которых изучались генетические и этиологические факторы, связанные с развитием заболевания и экстраполяцией данных во взрослый период. В то же

время длительные исследования близнецов демонстрируют, что стержневая симптоматика СДВГ у детей допубертата обусловлена общими генетическими влияниями [43]. Можно предположить, что «стабильные» генетические эффекты будут иметь продолжение и после пубертатного периода, однако на сегодняшний день существует лишь несколько исследований, посвященных этому вопросу. Генетические исследования СДВГ начались с постулата о том, что симптомы гиперактивности имеют тенденцию к накоплению в семьях, где есть пациенты с данным расстройством [32]. Современные семейные исследования продемонстрировали, что СДВГ от других заболеваний отличается так называемой семейной кластеризацией как внутри одной семьи, так и между поколениями. Так, высокая распространенность СДВГ отмечалась среди родителей, братьев и сестер и их детей [5,13]. В некоторых работах отмечен повышенный риск развития СДВГ (57%) у детей взрослых пациентов с диагнозом СДВГ [6]. Риск развития СДВГ среди братьев и сестер пациентов с установленным СДВГ составляет 15%. [30]. Проспективное четырехлетнее исследование подростков мужского пола продемонстрировало, что распространенность СДВГ значительно выше среди родителей, братьев и сестер полнородных сиблингов с клиникой СДВГ по сравнению с родственниками пробандов с тем же синдромом [6]. Таким образом, риск развития СДВГ оказывается выше среди родственников первой степени пробандов с СДВГ. Клинические проявления заболевания и степень выраженности симптомов у данной группы пациентов сохраняются в подростковом и в зрелом возрасте. Данные показатели выше по сравнению с родственниками пробандов с СДВГ, достигших взрослого возраста [25]. При исследовании усыновленных детей было установлено, что СДВГ передается только биологическим родственникам [12,39,40]. В выборке из 345 ветеранов армии США в 41% случаев ретроспективно были зарегистрированы симптомы СДВГ в детском возрасте. В голландском исследовании у взрослых пациентов (в возрасте

41 год – 58 лет), имевших в детском возрасте диагноз СДВГ, проблемы с нарушением внимания выявлены у 24-40%. Исследование 4245 пациентов из Голландии в возрасте 18-30 лет показало, что «активные» симптомы СДВГ наблюдались в 8,3 % случаев [11,15,31,43]. В рамках проведенных исследований установлено, что гендерных различий в оценках наследуемости не наблюдается. При оценке генетической корреляции (доля общих генетических эффектов) 60-70% приходится на симптомы нарушенного внимания, гиперактивности, импульсивности [17]. Довольно часто СДВГ сопровождается признаками сочетанных заболеваний: тревогой, депрессией, аддиктивной патологией [1]. Приведенные выше «фенокопии» увеличивают погрешность измерения генетической составляющей при СДВГ и уменьшают цифры наследуемости заболевания. Шведское исследование близнецов выявило, что дефицит внимания у пациентов в возрасте 19-20 лет находится в пределах 78% при условии объединения данных самоотчетов пациентов и

опросов родителей. Если оценивать только имеющиеся клинические проявления СДВГ, то наследуемость составляет 48% [28]. В отсутствие достаточных исследований по данному вопросу можно предположить, что генетические исследования с использованием семейных методов позволяют оценить наследование синдрома СДВГ.

Поисковые данные NCBI PubMed по генетическим исследованиям СДВГ, позволили нам отобрать для анализа 46 публикаций по данной теме, большинство которых посвящены клинической картине заболевания у пациентов. В основном изучались одиночные (в некоторых исследованиях несколько) полиморфизмы дофаминергических и серотонинергических генов [41]. Сводные данные представлены в нижеследующей таблице. Однако следует отметить, что в рамках большинства исследований не было обнаружено убедительных доказательств ассоциации, обозначенных в таблице генов с СДВГ у взрослых пациентов [10,18,21,22,33,37].

Таблица

Генетические ассоциации факторов риска СДВГ у взрослых пациентов

Ген	Исследуемый полиморфизм	Метод исследования	Исследованные образцы	Результаты	Источник
1	2	3	4	5	6
SLC6A4/5-HTT	5-HTTLPR	Случай, контроль	30 алкоголиков, с диагнозом СДВГ. Пациенты с антисоциальным расстройством личности, в сравнении с алкоголиками без коморбидности с СДВГ составившие контрольную группу	Ассоциаций с СДВГ не выявлено	Johann et al. [21]
SLC6A4/5-HTT	5-HTTLPR	Случай, контроль	312 пациентов и 236 пациентов контрольной группы	Ассоциаций с СДВГ не выявлено; формальная ассоциация с симптомами нарушенного внимания, более высокая частота возникновения наркотической зависимости	Grevet et al. [18]
SLC6A4/5-HTT	5-HTTLPR	Случай, контроль	85 алкоголиков, из них 32,9% с диагнозом СДВ	Ассоциаций с СДВГ не выявлено	Kim et al. [23]
SLC6A4/5-HTT	5-HTTLPR	Регрессивный анализ	184 человека проходили лечение у психиатра. Процент СДВГ у взрослых пациентов не указан	L / L-генотип связан с фармако-резистентным типом СДВГ ($P = 0,047$); носители одного S-аллеля более чувствительны к неблагоприятным условиям окружающей среды, чем носители L/L ($P = 0,025$)	Retz et al. [35]
SLC6A4/5-HTT	5-HTTLPR; rs25531 в LPR	Регрессивный анализ	110 случаев	Аллель L демонстрировал высокую степень ассоциации с СДВГ, особенно в отношении аффективных нарушений ($P = 0,002$); у пациентов, рано заболевших, аллель L демонстрировал «защитный эффект» в сравнении с S-аллелем ($P = 0,003$)	Muller et al. [33]
SLC6A4/5-HTT	5-HTTLPR и семь тегов-SNP в образцах; 5-HTTLPR и один SNP в метаанализе	Случай, контроль	448 пациентов и 580 пациентов контрольной группы, 1894 пациента и 1977 пациентов контрольной группы в метаанализе	Ассоциация с rs140700 ($P = 0,00084$, у женщин) и S-аллелью 5-HTTLPR ($P = 0,06$); S-аллель, связанный с СДВГ у взрослых при $P = 0,06$ и при репликации. Потенциальные результаты для редких вариантов	Landaas et al. [26]
SLC6A4/5-HTT	5-HTTLPR	Регрессивный анализ, реакции типа ген-среда	123 случая СДВГ у взрослых и 183 пациента с расстройствами личности	Отсутствие связи с СДВГ у взрослых. Отсутствие эффектов $G \times E$	Jacob et al. [20]

1	2	3	4	5	6
SLC6A4/5-HTT	5-HTTLPR	Регрессия Кокса/модель пропорциональных рисков	Пациенты с СДВГ и члены их семей (n = 563)	Отсутствие связи с 5-HTT	Biederman et al. [6]
SLC6A4/5-HTT, TPH2	5-HTTLPR в SLC6A4 / 5-HTT, rs1843809 в TPH2	Анализ дисперсии. Сравнение пациентов с аутизмом и СДВГ с коморбидными расстройствами употребления ПАВ	49 пациентов детского возраста с СДВГ, и 61 взрослый пациент с СДВГ	Переход G-аллеля TPH2 rs1843809 и L-аллеля 5-HTTLPR – это редкий случай при СДВГ у детей в сравнении с взрослыми пациентами с СДВГ (P = 0,041 и 0,04 соответственно)	Sizoo et al. [41]
HTR1A, HTR1B, HTR1D, HTR1E, HTR1F, HTR2A, HTR2B, HTR2C, HTR3A, HTR3B, HTR4, HTR5A, HTR6, HTR7, SLC6A4/5-HTT, TPH1, DDC, MAOA, MAOB	132 tag-SNPs	Случай, контроль	188 человек взрослых с СДВГ (263 ребенка). 400 человек контрольной группы	DDC: связан с СДВГ у взрослых (самый низкий P = 00053, OR 2.17) и детским СДВГ; MAO типа B: связан у взрослых с СДВГ (самый низкий P = 0,0029, OR 1,9); HTR2A- связь с комбинированным типом СДВГ у взрослых (самая низкая P = 0,0036, OR 1,63) и у детей	Ribases et al. [37]
HTR2C	Cys23Ser	Случай, контроль	30 (из 314) больных алкоголизмом с диагнозом СДВГ и анти-социальным расстройством личности. Контрольная группа – пациенты с алкоголизмом без коморбидной патологии	Ассоциаций не выявлено	Johann et al. [21]
HTR2A	102T> C	Регрессионный анализ	203 здоровых добровольца, опрошенных с помощью шкалы ASRS для взрослых пациентов с СДВГ	Ассоциация аллеля C с гиперактивностью / импульсивностью (P = 0,020) и общей шкалой ASRS (P = 0,042), наивысшие оценки в генотипе T / T	Reuter et al. [36]
HTR2A	rs6314 (His452Tyr)	Регрессионный анализ, учитывающий жизненные события и личностные факторы	110 случаев	Ассоциаций генов, влияющих на тяжесть СДВГ, не выявлено	Muller et al. [33]
HTR1A	rs6295	Регрессионный анализ, реакции типа ген-среда	123 случая СДВГ у взрослых пациентов 183 пациента, страдающих расстройствами личности (контрольная группа)	Малый риск возникновения тревожных расстройств у взрослых с диагнозом СДВГ (P = 0,016)	Jacob et al. [20]
TPH2	rs4570625	Регрессионный анализ, реакции типа ген-среда	123 взрослых пациента с СДВГ и 183 пациента, страдающих расстройствами личности (контрольная группа)	Отсутствие связи со взрослым СДВГ, отсутствие эффектов G×E	Jacob et al. [20]
TPH2/TPH1	rs17794760	Регрессивный анализ; мета-анализ	1636 случаев, 1923 человека (контрольная группа в метаанализе)	TPH1: номинальная ассоциация для rs17794760; TPH2: нет ассоциации	Johansson et al. [22]
SLC6A2/NE T1	rs998424 (интрон 9)	ANOVA (анализ дисперсии, качественный и количественный, FBAT – семейный тест ассоциации)	128 случаев семейной заболеваемости (ребенок+2 взрослых)	Ассоциаций генов не выявлено	De Luca et al. [10]
SLC6A2/NE T1	rs5569, rs998424, rs2242447	Регрессивный анализ	184 человека наблюдались у психиатра. Частота СДВГ у взрослых пациентов не указана	Отсутствие ассоциации с СДВГ. Отсутствие реакций типа ген-среда. Формальная связь с СДВГ по балльной оценке, по шкалам в комбинации двух гаплотипов SLC6A4 и COMT	Retz et al. [35]
SLC6A2/NE T1	rs998424 (интрон 9)	Регрессивный анализ	110 случаев	Ассоциаций не выявлено	Muller et al. [33]
ADRA2A	rs1800544, rs1800544, rs553668	Случай, контроль	403 случая, 232 человека контрольной группы	Ассоциаций не выявлено	de Cerqueira et al. [9]
ADRA2C	(TG) n 15 kb	Неравновесный тест на передачу (TDT)	128 случаев семейной заболеваемости (ребенок+2 взрослых)	Отсутствие ассоциации (аллели TG 16 и TG 17)	De Luca et al. [10]

продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6
NGF, BDNF, NTF3, NTF4/5, CNTF, NTRK1, NTRK2, NTRK3, NGFR, CNTFR	183 teta-SNP	Случай, контроль	216 взрослых (330 детей), 546 человек контрольной группы	Гаплотипная ассоциация с одним маркером, CNTFR у взрослых (самая низкая P = 0,0077, OR = 1,38) и у детей с СДВГ	Ribases et al. [37]
NTF3, NTRK2, NTRK3, BDNF, NGFR	NTF3 rs6332 и rs4930767, NTRK2 rs1212171, NTRK3 rs1017412, BDNF rs6265 (Val66Met), p75(NTR) rs2072446	Регрессивный анализ	143 пациента (мужчины) направлены на обследование к психиатру. Частота СДВГ у взрослых пациентов не известна	Экзонный вариант NTF3 (rs6332) продемонстрировал формальную тенденцию к увеличению, коррелируя со шкалой оценки Wender-Utah (WURS-k) (P = 0,05) и баллами по Интервью Вендера-Реймфера для СДВГ у взрослых (P = 0,03)	Conner et al. [8]
BDNF	rs6265 (Val66Met)	Случай, контроль, метаанализ, регрессионный анализ	1445 случаев и 2247 человек контрольной группы	Ассоциаций не выявлено	Sanchez-Mora et al. [38].
BDNF	rs6265, rs4923463, rs2049045, rs7103411	Регрессионный анализ, учитывающий события жизни и личностные факторы	110 случаев	Ассоциаций генов, влияющих на тяжесть течения СДВГ, не выявлено	Mulleretal [22]
BDNF, LIN-7	rs4923463, rs6265 (Val66Met), rs11030104, rs2049045 и rs7103411 в BDNF; rs10835188 и rs3763965 в LIN-7	Неравновесный тест на передачу (TDT) и случай/контроль	80 взрослых троен с СДВГ и их родителей; 121 случай, 121 человек контрольной группы	BDNF Val66Met, BDNF rs11030104, LIN-7 rs10835188 ассоциированы с СДВГ при комбинированном анализе	Lanktree et al. [27]
PRKG1	2276C> T	Неравновесный тест на передачу (TDT)	63 семьи с высоким СДВГ	Ассоциаций не выявлено	DeLucaetal [10]
CHRNA7, PRKG1, TAAR9	CHRNA7 D15S1360; PRKG1 2276C > T; TAAR9 181A > T	Регрессионный анализ, учитывающий события жизни, и личностные факторы	110 случаев	Ассоциаций генов, влияющих на тяжесть течения СДВГ, не выявлено	Mulleretal [33]
CLOCK	rs1801260, 30-UTR	Регрессионный анализ	143 пациента направлены на обследование к психиатру. Частота СДВГ у взрослых пациентов не известна	Ассоциация генотипов по меньшей мере одним Т-аллелем. Тяжесть симптомов определялась СДВГ по опросникам самооценки (самый низкий P = 0,00002)	Kissling et al. [24]
ALDH2	SNP, без идентификации	Случай, контроль	85 пациентов с алкоголизмом, 32,9% с диагнозом СДВГ	Ассоциаций не выявлено	Kim et al. [23]
CNR1	4 teta-SNP	Релевантный случай-контроль для взрослых с СДВГ	Клинический случай заболевания подростка и случай семейного заболевания (ребенок с СДВГ + родители). Родители (с СДВГ и без СДВГ), вошедшие в дополнительную контрольную группу взрослых (n = 320, 46%)	Ассоциация с детским СДВГ, отсутствие связи со СДВГ у взрослых	Lu et al. [29]
NOS1	Ex1f VNTR	Случай, контроль	Расстройства личности (n = 403), СДВГ у взрослых (n = 383), семейный СДВГ (n = 151), суицидальные попытки (n = 189), уголовные преступники (n = 182). Контроль (n = 1954)	Укороченный вариант чаще встречается у взрослых с СДВГ (P = 0,002), пациентов с расстройством личности (P = 0,01), с аутоагрессивным (P = 0,02) /гетероагрессивным (P = 0,04) поведением	Reif et al. [34]
LPHN3	Наборы rs6551665, rs1947274 и rs2345039 исследованы	Случай, контроль	2627 случаев СДВГ (дети и взрослые) и 2531 человек контрольной группы	rs6551665 (P = 0,000346), rs1947274 (P = 0,000541) и rs2345039 (P = 0,000897) продемонстрировали значительную ассоциацию	Arcos-Burgos et al. [4]

	в большой выборке				
LPHN3	44 SNP, ген-таггинг	Случай, контроль	334 случая, 334 человека контрольной группы	rs6858066: P = 0,0019, OR = 1,82 (1,25-2,70); трехмаркерный гаплотип (rs1868790 / rs6813183 / rs12503398): P = 5.1e-05, OR = 2,25 (1,52-3,34) ассоциированы с комбинированным вариантом СДВГ	Ribasesetal [37]
BAIAP2, DAPPER1, LMO4, NEUROD6, ATP2B3, ID2	30 тегов-SNP	Случай, контроль	270 взрослых (317 детей) и 587 человек контрольной группы. Образцы репликации: 639 взрослых с СДВГ, 612 человек контрольной группы и 417 взрослых с СДВГ, 469 человек контрольной группы	Анализ с использованием одно-кратного и множественного маркеров показал связь BAIAP2 с СДВГ у взрослых (P = 0,0026 и 0,0016 соответственно). Репликация в больше, чем в одном из двух образцов (P = 0,0062)	Ribasesetal [37]
CACNA1C, ANK3, MYO5B, TSPAN8 и ZNF804A	ZNF804A rs1344706, ANK3 rs9804190 и rs10994336, CACNA1C rs1006737, TSPAN8 rs1705236, MYO5B rs4939921	Регрессивный анализ	561 случай СДВГ и 711 человек контрольной группы	Ассоциаций не выявлено	Landaas et al. [26]
CNTNAP2, CDH13	rs7794745 в CNTNAP2, rs6565113 в CDH13	Дисперсионный анализ, сравнение между пациентами с аутизмом (ASD) и СДВГ с коморбидными расстройствами, связанными с употреблением ПАВ	49 случаев СДВГ, 61 пациент с расстройствами аутистического спектра	Перенос Т-аллеля полиморфизма CNTNAP2 rs7794745 чаще встречается в группе СДВГ в сравнении с группой больных с расстройствами аутистического спектра (P = 0,025)	Sizoo et al. [41]

Заключение

В настоящем обзоре мы постарались критически рассмотреть данные литературы по генетике СДВГ у взрослых пациентов. Большинство исследований носит ограниченный характер, так как основные работы сосредоточены на детском варианте СДВГ. Степень наследуемости СДВГ до конца не установлена. Поиск генов-маркеров, являющихся предикторами СДВГ, не достигает уровня значимости. Результаты некоторых исследований демонстрируют большое влияние генома на некоторые иные психические расстройства, чем на исследуемый синдром [1]. Для

оптимизации диагностических инструментов и терапевтических подходов требуются продолжительные и систематические молекулярно-генетические исследования в данном направлении. Стремление к совершенствованию статистических инструментов, используемых для проведения подобных исследований, и оптимальная интеграция полученных результатов в практическую медицину должно стать одной из приоритетных задач. Исследования эндофенотипов с применением методов нейровизуализации и нейропсихологических методик смогут помочь идентифицировать новые гены СДВГ.

Сведения об авторах статьи:

Шарафиев Рафаэль Радикович – аспирант кафедры психиатрии и наркологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: doctor_sharafiev@mail.ru.

Асадуллин Азат Раилевич – к.м.н., доцент кафедры психиатрии и наркологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: droar@yandex.ru.

Юлдашев Владимир Лабирович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии и наркологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: uvlprof@gmail.com.

Анцыборов Андрей Викторович – психиатр, психиатр-нарколог Медицинского центра «Альфа Центр Здоровья». Адрес: г. Ростов-на-Дону, ул. Социалистическая, 154а. E-mail: 4science4me@gmail.com.

Лямина Людмила Васильевна – кандидат психологических наук, доцент, зав. кафедрой психологии образования и развития ФГБОУ ВО БГПУ им. М. Акмуллы. Адрес: г. Уфа, ул. Октябрьской революции, 3а. E-mail: llyamina@mail.ru

Ахметова Эльвина Аслямовна – ассистент кафедры психиатрии и наркологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: aea1202@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асадуллин, А.Р. Полиморфные варианты гена рецептора дофамина drd4 у лиц, употребляющих и не употребляющих синтетические катионы [Текст] / А.Р. Асадуллин, В.Л. Юлдашев, И.В. Николаев, Э.А. Ахметова, С.А. Халиков // Рецензируемый журнал Неврологический вестник. – 2017. – Т. XLIX, вып. 1. – С. 30-33.
2. Ахметова, Э.А. Дисгармоничная семья как фактор формирования зависимости к новым синтетическим «Дизайнерским» наркотикам // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12. – № 1 (67).

3. American Psychiatric Association [et al.]. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (revised 4th ed.) //Washington, DC: Author. – 2000.
4. Arcos-Burgos M. [et al.]. A common variant of the latrophilin 3 gene, LPHN3, confers susceptibility to ADHD and predicts effectiveness of stimulant medication //Molecular psychiatry. – 2010. – Т. 15. – № 11. – С. 1053.
5. Biederman J. [et al.]. Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder //Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – 1990. – Т. 29. – № 4. – С. 526-533.
6. Biederman J. [et al.]. Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence: results from a four-year prospective follow-up study //Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – 1996. – Т. 35. – № 3. – С. 343-351.
7. Burt S.A. Rethinking environmental contributions to child and adolescent psychopathology: A meta-analysis of shared environmental influences //Psychological bulletin. – 2009. – Т. 135. – № 4. – С. 608.
8. Conner A.C. [et al.]. Neurotrophic factor-related gene polymorphisms and adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) score in a high risk male population //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2008. – Т. 147. – № 8. – С. 1476-1480.
9. deCerreira C. S. [et al.]. ADRA2A polymorphisms and ADHD in adults: possible mediating effect of personality //Psychiatry research. – 2011. – Т. 186. – № 2-3. – С. 345-350.
10. De Luca V. [et al.]. Adrenergic alpha 2C receptor genomic organization: association study in adult ADHD //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2004. – Т. 127. – № 1. – С. 65-67.
11. Ehringer M.A. [et al.]. Genetic and environmental contributions to common psychopathologies of childhood and adolescence: a study of twins and their siblings //Journal of abnormal child psychology. – 2006. – Т. 34. – № 1. – С. 1-17.
12. Epstein J.N. [et al.]. Familial aggregation of ADHD characteristics //Journal of abnormal child psychology. – 2000. – Т. 28. – № 6. – С. 585-594.
13. Faraone S.V. [et al.]. Separation of DSM-III attention deficit disorder and conduct disorder: evidence from a family-genetic study of American child psychiatric patients //Psychological Medicine. – 1991. – Т. 21. – № 1. – С. 109-121.
14. Faraone S.V. [et al.]. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder //Biological psychiatry. – 2005. – Т. 57. – № 11. – С. 1313-1323.
15. Faraone S.V., Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder //Psychiatric Clinics. – 2010. – Т. 33. – № 1. – С. 159-180.
16. Franke B., Neale B.M., Faraone S.V. Genome-wide association studies in ADHD //Human genetics. – 2009. – Т. 126. – № 1. – С. 13-50.
17. Gizer I. R., Ficks C., Waldman I. D. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review //Human genetics. – 2009. – Т. 126. – № 1. – С. 51-90.
18. Grevet E.H. [et al.]. Serotonin transporter gene polymorphism and the phenotypic heterogeneity of adult ADHD //Journal of neural transmission. – 2007. – Т. 114. – № 12. – С. 1631-1636.
19. Haavik J. [et al.]. Clinical assessment and diagnosis of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder //Expert review of neurotherapeutics. – 2010. – Т. 10. – № 10. – С. 1569-1580.
20. Jacob C.P. [et al.]. A gene–environment investigation on personality traits in two independent clinical sets of adult patients with personality disorder and attention deficit/hyperactive disorder //European archives of psychiatry and clinical neuroscience. – 2010. – Т. 260. – № 4. – С. 317-326.
21. Johann M. [et al.]. Comorbidity of alcohol dependence with attention-deficit hyperactivity disorder: Differences in phenotype with increased severity of the substance disorder, but not in genotype (serotonin transporter and 5-hydroxytryptamine-2c receptor) //Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2003. – Т. 27. – № 10. – С. 1527-1534.
22. Johansson S. [et al.]. Common variants in the TPH1 and TPH2 regions are not associated with persistent ADHD in a combined sample of 1,636 adult cases and 1,923 controls from four European populations //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2010. – Т. 153. – № 5. – С. 1008-1015.
23. Kim J.W. [et al.]. Clinical and genetic characteristics of Korean male alcoholics with and without attention deficit hyperactivity disorder //Alcohol and Alcoholism. – 2006. – Т. 41. – № 4. – С. 407-411.
24. Kissling C. [et al.]. A polymorphism at the 3'untranslated region of the CLOCK gene is associated with adult attention deficit hyperactivity disorder //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2008. – Т. 147. – № 3. – С. 333-338.
25. Lahey B.B. [et al.]. Higher-order genetic and environmental structure of prevalent forms of child and adolescent psychopathology // Archives of general psychiatry. – 2011. – Т. 68. – № 2. – С. 181-189.
26. Landaas E.T. [et al.]. Bipolar disorder risk alleles in adult ADHD patients //Genes, Brain and Behavior. – 2011. – Т. 10. – № 4. – С. 418-423.
27. Lanktree M. [et al.]. Association study of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and LIN-7 homolog (LIN-7) genes with adult attention-deficit/hyperactivity disorder //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2008. – Т. 147. – № 6. – С. 945-951.
28. Larsson J.O., Larsson H., Lichtenstein P. Genetic and environmental contributions to stability and change of ADHD symptoms between 8 and 13 years of age: a longitudinal twin study //Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – 2004. – Т. 43. – № 10. – С. 1267-1275.
29. Lu A. T. [et al.]. Association of the cannabinoid receptor gene (CNR1) with ADHD and post-traumatic stress disorder //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2008. – Т. 147. – № 8. – С. 1488-1494.
30. Manshadi M. [et al.]. Alcohol abuse and attention deficit disorder //The Journal of clinical psychiatry. – 1983.
31. Mc Loughlin G. [et al.]. Genetic support for the dual nature of attention deficit hyperactivity disorder: substantial genetic overlap between the inattentive and hyperactive-impulsive components //Journal of abnormal child psychology. – 2007. – Т. 35. – № 6. – С. 999-1008.
32. Morrison J.R., Stewart M.A. A family study of the hyperactive child syndrome //Biological Psychiatry. – 1971.
33. Müller D.J. [et al.]. Serotonin transporter gene and adverse life events in adult ADHD //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2008. – Т. 147. – № 8. – С. 1461-1469.
34. Reif A. [et al.]. Influence of functional variant of neuronal nitric oxide synthase on impulsive behaviors in humans //Archives of General Psychiatry. – 2009. – Т. 66. – № 1. – С. 41-50.
35. Retz W. [et al.]. Norepinephrine transporter and catecholamine-O-methyltransferase gene variants and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in adults //Journal of neural transmission. – 2008. – Т. 115. – № 2. – С. 323-329.
36. Reuter M., Kirsch P., Hennig J. Inferring candidate genes for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) assessed by the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) //Journal of neural transmission. – 2006. – Т. 113. – № 7. – С. 929-938.
37. Ribases M. [et al.]. Exploration of 19 serotoninergic candidate genes in adults and children with attention-deficit/hyperactivity disorder identifies association for 5HT2A, DDC and MAOB //Molecular psychiatry. – 2009. – Т. 14. – № 1. – С. 71.
38. Sánchez-Mora C. [et al.]. Meta-analysis of brain-derived neurotrophic factor p. Val66Met in adult ADHD in four European populations // American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2010. – Т. 153. – № 2. – С. 512-523.
39. Schultz M. R. [et al.]. Efficacy of retrospective recall of attention-deficit hyperactivity disorder symptoms: a twin study //Twin Research and Human Genetics. – 2006. – Т. 9. – № 2. – С. 220-232.
40. Simon V. [et al.]. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis //The British Journal of Psychiatry. – 2009. – Т. 194. – № 3. – С. 204-211.

41. Sizoo B. [et al.]. Do candidate genes discriminate patients with an autism spectrum disorder from those with attention deficit/hyperactivity disorder and is there an effect of lifetime substance use disorders? //The World Journal of Biological Psychiatry. – 2010. – T. 11. – № 5. – С. 699-708.
42. Sprich S. [et al.]. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD //Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – 2000. – T. 39. – № 11. – С. 1432-1437.
43. Van den Berg S.M. [et al.]. Genetic etiology of stability of attention problems in young adulthood //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2006. – T. 141. – № 1. – С. 55-60.

REFERENCES

1. Asadullin A.R. Polimorfnyevaryantnygenaretseptoradofaminadr4 ulitsupotrebyayushchikhineupotrebyayushchikhsinteticheskieskatinyon [Tekst] / A.R. Asadullin, V.L. Yuldashev, I.V. Nikolaev, E.A. Akhmetova, S.A. Khalikov // Retsenziruemyizhurnal «Nevrologicheskii vestnik», 2017 – T. XLIX, vyp. 1 – S. 30-33. (In Russ).
2. Akhmetova E.A. Disgarmnichnayasen'yakakfaktorformirovaniyazavisimostiknovymsinteticheskim «Dizainerskim» narkotikam // MeditsinskiyvestnikBashkortostana. – 2017. – T. 12. – № 1 (67). (In Russ).
3. American Psychiatric Association [et al.]. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (revised 4th ed.) //Washington, DC: Author. – 2000.
4. Arcos-Burgos M. [et al.]. A common variant of the latrophilin 3 gene, LPHN3, confers susceptibility to ADHD and predicts effectiveness of stimulant medication //Molecular psychiatry. – 2010. – T. 15. – № 11. – С. 1053.
5. Biederman J. [et al.]. Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM-III attention deficit disorder //Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – 1990. – T. 29. – № 4. – С. 526-533.
6. Biederman J. [et al.]. Predictors of persistence and remission of ADHD into adolescence: results from a four-year prospective follow-up study //Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – 1996. – T. 35. – № 3. – С. 343-351.
7. Burt S.A. Rethinking environmental contributions to child and adolescent psychopathology: A meta-analysis of shared environmental influences //Psychological bulletin. – 2009. – T. 135. – № 4. – С. 608.
8. Conner A.C. [et al.]. Neurotrophic factor-related gene polymorphisms and adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) score in a high risk male population //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2008. – T. 147. – № 8. – С. 1476-1480.
9. de Cerqueira C. C. S. [et al.]. ADRA2A polymorphisms and ADHD in adults: possible mediating effect of personality //Psychiatry research. – 2011. – T. 186. – № 2-3. – С. 345-350.
10. De Luca V. [et al.]. Adrenergic alpha 2C receptor genomic organization: association study in adult ADHD //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2004. – T. 127. – № 1. – С. 65-67.
11. Ehringer M.A. [et al.]. Genetic and environmental contributions to common psychopathologies of childhood and adolescence: a study of twins and their siblings //Journal of abnormal child psychology. – 2006. – T. 34. – № 1. – С. 1-17.
12. Epstein J.N. [et al.]. Familial aggregation of ADHD characteristics //Journal of abnormal child psychology. – 2000. – T. 28. – № 6. – С. 585-594.
13. Faraone S.V. [et al.]. Separation of DSM-III attention deficit disorder and conduct disorder: evidence from a family-genetic study of American child psychiatric patients //Psychological Medicine. – 1991. – T. 21. – № 1. – С. 109-121.
14. Faraone S.V. [et al.]. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder //Biological psychiatry. – 2005. – T. 57. – № 11. – С. 1313-1323.
15. Faraone S.V., Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder //Psychiatric Clinics. – 2010. – T. 33. – № 1. – С. 159-180.
16. Franke B., Neale B.M., Faraone S.V. Genome-wide association studies in ADHD //Human genetics. – 2009. – T. 126. – № 1. – С. 13-50.
17. Gizer I.R., Ficks C., Waldman I.D. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review //Human genetics. – 2009. – T. 126. – № 1. – С. 51-90.
18. Grevet E.H. [et al.]. Serotonin transporter gene polymorphism and the phenotypic heterogeneity of adult ADHD //Journal of neural transmission. – 2007. – T. 114. – № 12. – С. 1631-1636.
19. Haavik J. [et al.]. Clinical assessment and diagnosis of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder //Expert review of neurotherapeutics. – 2010. – T. 10. – № 10. – С. 1569-1580.
20. Jacob C.P. [et al.]. A gene-environment investigation on personality traits in two independent clinical sets of adult patients with personality disorder and attention deficit/hyperactive disorder //European archives of psychiatry and clinical neuroscience. – 2010. – T. 260. – № 4. – С. 317-326.
21. Johann M. [et al.]. Comorbidity of alcohol dependence with attention-deficit hyperactivity disorder: Differences in phenotype with increased severity of the substance disorder, but not in genotype (serotonin transporter and 5-hydroxytryptamine-2c receptor) // Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2003. – T. 27. – № 10. – С. 1527-1534.
22. Johansson S. [et al.]. Common variants in the TPH1 and TPH2 regions are not associated with persistent ADHD in a combined sample of 1,636 adult cases and 1,923 controls from four European populations //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2010. – T. 153. – № 5. – С. 1008-1015.
23. Kim J. W. [et al.]. Clinical and genetic characteristics of Korean male alcoholics with and without attention deficit hyperactivity disorder // Alcohol and Alcoholism. – 2006. – T. 41. – № 4. – С. 407-411.
24. Kissling C. [et al.]. A polymorphism at the 3'untranslated region of the CLOCK gene is associated with adult attentiondeficit hyperactivity disorder //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2008. – T. 147. – № 3. – С. 333-338.
25. Lahey B. B. [et al.]. Higher-order genetic and environmental structure of prevalent forms of child and adolescent psychopathology // Archives of general psychiatry. – 2011. – T. 68. – № 2. – С. 181-189.
26. Landaas E. T. [et al.]. Bipolar disorder risk alleles in adult ADHD patients //Genes, Brain and Behavior. – 2011. – T. 10. – № 4. – С. 418-423.
27. Lanktree M. [et al.]. Association study of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and LIN-7 homolog (LIN-7) genes with adult attention-deficit/hyperactivity disorder //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2008. – T. 147. – № 6. – С. 945-951.
28. Larsson J.O., Larsson H., Lichtenstein P. Genetic and environmental contributions to stability and change of ADHD symptoms between 8 and 13 years of age: a longitudinal twin study //Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – 2004. – T. 43. – № 10. – С. 1267-1275.
29. Lu A. T. [et al.]. Association of the cannabinoid receptor gene (CNR1) with ADHD and post-traumatic stress disorder //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2008. – T. 147. – № 8. – С. 1488-1494.
30. Manshadi M. [et al.]. Alcohol abuse and attention deficit disorder //The Journal of clinical psychiatry. – 1983.
31. McLoughlin G. [et al.]. Genetic support for the dual nature of attention deficit hyperactivity disorder: substantial genetic overlap between the inattentive and hyperactive-impulsive components //Journal of abnormal child psychology. – 2007. – T. 35. – № 6. – С. 999-1008.
32. Morrison J.R., Stewart M.A. A family study of the hyperactive child syndrome //Biological Psychiatry. – 1971.

33. Müller D. J. [et al.]. Serotonin transporter gene and adverse life events in adult ADHD //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2008. – Т. 147.– № 8. – С. 1461-1469.
34. Reif A. [et al.]. Influence of functional variant of neuronal nitric oxide synthase on impulsive behaviors in humans //Archives of General Psychiatry. – 2009. – Т. 66.– № 1. – С. 41-50.
35. Retz W. [et al.]. Norepinephrine transporter and catecholamine-O-methyltransferase gene variants and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in adults //Journal of neural transmission. – 2008. – Т. 115.– № 2. – С. 323-329.
36. Reuter M., Kirsch P., Hennig J. Inferring candidate genes for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) assessed by the World Health Organization Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) //Journal of neural transmission. – 2006. – Т. 113.– № 7. – С. 929-938.
37. Ribases M. [et al.]. Exploration of 19 serotonergic candidate genes in adults and children with attention-deficit/hyperactivity disorder identifies association for 5HT2A, DDC and MAOB //Molecular psychiatry. – 2009. – Т. 14.– № 1. – С. 71.
38. Sánchez-Mora C. [et al.] Meta-analysis of brain-derived neurotrophic factor p. Val66Met in adult ADHD in four European populations // American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2010. – Т. 153.– № 2. – С. 512-523.
39. Schultz M.R. [et al.] Efficacy of retrospective recall of attention-deficit hyperactivity disorder symptoms: a twin study //Twin Research and Human Genetics. – 2006. – Т. 9.– № 2. – С. 220-232.
40. Simon V. [et al.]. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis //The British Journal of Psychiatry. – 2009. – Т. 194.– № 3. – С. 204-211.
41. Sizoo B. [et al.]. Do candidate genes discriminate patients with an autism spectrum disorder from those with attention deficit/hyperactivity disorder and is there an effect of lifetime substance use disorders? //The World Journal of Biological Psychiatry. – 2010. – Т. 11.– № 5. – С. 699-708.
42. Sprich S. [et al.]. Adoptive and biological families of children and adolescents with ADHD //Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – 2000. – Т. 39.– № 11. – С. 1432-1437.
43. Van den Berg S. M. [et al.]. Genetic etiology of stability of attention problems in young adulthood //American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2006. – Т. 141.– № 1. – С. 55-60.