ЭНЦИКЛОПЕДИЯ
раннего детского
развития

СДВГ и Генетика

Филип Ашерсон, PhD

Кингс Колледж, Лондон, Великобритания

ноября 2010 г.

Введение

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) – это распространенное заболевание, впервые проявляющееся в детстве и часто продолжающееся во взрослом состоянии, которое ассоциируется с развитием когнитивного и функционального дефицита и коморбидными расстройствами. Это расстройство часто носит семейно-наследуемый характер, многочисленные близнецовые исследования демонстрируют высокую степень наследуемости СДВГ, а также свидетельствует о превалирующем влиянии генов на этиологическую картину заболевания. Несмотря на то, что такие исследования не исключают важности средовых факторов, они позволяют предположить, что в большинстве случаев последние взаимодействуют с генетическими факторами; хотя исключительные внешние условия, такие как ранняя выраженная депривация,[1] или исключительные генетические факторы риска, такие как редкие вариации числа копий (copy number variants, CNV),[2] могут в некоторых случаях оказывать значительное влияние на риск развития заболевания. Природа генетического влияния на развитие СДВГ во многом остается неизвестной, хотя считается, что она в значительной мере определяется аддитивным и интерактивным воздействием распространенных генетических вариаций.

Предмет

Генетические исследования СДВГ актуальны по двум причинам. Во-первых, количественные генетические исследования позволяют изучить масштаб влияния генетических факторов на СДВГ и степень общности генетической изменчивости у СДВГ и ассоциированных с ним когнитивных расстройств, нарушений функционирования мозга и коморбидных расстройств и черт. Во-вторых, молекулярно-генетические исследования делают возможным идентификацию конкретных факторов риска развития СДВГ, давая детальное понимание задействованных молекулярных и нейробиологических механизмов.

Ключевые вопросы

Каково генетическое влияние генов на СДВГ, и какие механизмы опосредствуют их воздействие на поведение? Каким образом взаимодействуют между собой генетические и средовые факторы в этиологии СДВГ и ассоциированных с ним поведенческих и когнитивных черт?

Результаты последних исследований

Семейные и близнецовые исследования дают представление о СДВГ как о семейном заболевании, риск развития которого у ближайших родственников-пробандов с СДВГ в 5-10 раз выше популяционного.[3,4] Примерно 76% дисперсии манифестации СДВГ объясняется генетическими факторами (наследуемостью).[5] Анализ частоты встречаемости этого синдрома среди близнецов и пробандов-сиблингов с СДВГ показал, что генетика влияет на уровень СДВГ в популяции, и что, в сущности, СДВГ является экстремальным проявлением одного или нескольких количественных признаков.[3] Генетические факторы, влияющие на две области симптомов СДВГ – невнимательность и гиперактивность-импульсивность – совпадают в значительной степени, но не полностью, подсказывая, что в их основе лежат как уникальные, так и общие генетические и нейробиологические процессы.[6] В других исследованиях изучалась степень общности генетических влияний для СДВГ и связанных с ним расстройств и черт. Эти исследования показали, что СДВГ, особенно симптомы дефицита внимания, и дислексия имеют общие генетические факторы,[7] гиперактивность-импульсивность имеет генетическую общность с проблемами трудновоспитуемости,[8] а СДВГ – с симптомами расстройств аутистического спектра.[9] Считается, что в данных симптомах проявляется плейотропное действие генов, влияющих одновременно на несколько расстройств.

Недавно благодаря частичному наложению семейных влияний на СДВГ и когнитивных нарушений были выявлены два семейных фактора, влияющих на когнитивную сферу.[10] Более значимый фактор, объясняющий 85% семейной дисперсии СДВГ, объединил все семейные влияния на среднее время реакции и вариабельность времени реакции при выполнении заданий на ускоренное время реакции, тогда как менее значимый фактор, объясняющий 12,5% семейной дисперсии СДВГ, объединил все семейные влияния на ошибки, выражающиеся в пропуске действия, и 60% семейных влияний на ошибки, возникающие в результате нарушения инструкции в задачах *go/no-go task*.* Кроме того, было обнаружено, что когнитивные факторы независимы от общих для СДВГ и IQ генетических влияний.[11] Таким образом кажется, что эти два фактора когнитивных функций являются индикаторами большинства семейных влияний на СДВГ, и считается, что они являются следствием, главным образом, генетических факторов. По существу, на данный момент имеется необходимость в дальнейшем изучении проблемы с целью описания генетических факторов, которые являются основой этих двух семейных когнитивных факторов и задействованных нейробиологических процессов, а также с целью выяснения того, являются ли данные факторы связующим звеном между генетическими влияниями и поведением или они представляют собой результат плейотропного действия генов.

Молекулярно-генетические исследования СДВГ начинались с ассоциативных исследований генов-кандидатов в середине 1990-х годов. Первыми были найдены ассоциации с вариантами генов рецептора дофамина D4 (DRD4) транспортера дофамина (DAT1). Затем появилось сообщение об ассоциации СДВГ с микросателлитным маркером возле гена рецептора дофамина D5 (DRD5). С тех пор были проведены многочисленные повторные исследования, но лишь небольшая часть дала независимое воспроизведение результатов. Однако мета-анализ доступных данных свидетельствует в пользу ассоциации с DRD4 и DRD5, которая остается значимой на уровне полногеномного анализа в исследовании Li и соавторов.12 Свидетельства в пользу ассоциации с DAT1 более разрозненны, в целом связь улавливается очень слабо,[12] хотя имеется несколько потенциальных источников гетерогенности, которые могут это объяснять. Они включают специфическую ассоциацию с СДВГ, которая не коморбидна с расстройством поведения,[13] ассоциацию со специфическими гаплотипами (определенными наборами сцепленных генетических вариантов),[14,15] и взаимодействие со средовыми показателями, такими как курение матери во время беременности.[16-18] Результаты этих исследований генов-кандидатов важны, поскольку они являются первыми прямыми свидетельствами того, что гены-регуляторы

нейротрансмиссии, а именно – регуляторы дофамина, непосредственно влияют на риск развития СДВГ, и потому что они подтвердили выдвинутую ранее гипотезу, согласно которой предполагалось, что быстрое и заметное влияние стимуляторов на симптомы СДВГ зависит от изменения доступности дофамина в нейронных синапсах под действием этих стимуляторов.

Было проведено множество исследований других генов-кандидатов, фокусирующихся главным образом на дофаминовой, серотониновой и норадреналиновой системах. Согласно результатам мета-анализа этих работ в недавнем обзоре Gizer и соавторов,[19] имеются значимые ассоциации для нескольких генов (DRD4, DAT1, DRD5, DBH, ADRA2A, 5HTT, TPH2, MAOA, и SNAP25). По более ранним оценкам, общий размер эффекта для наиболее стабильно воспроизводившихся результатов генетических исследований составил около 3,3% изменчивости, объясняемых совокупным вкладом вышеперечисленных генов, что позволяет объяснить 4,3% суммарной генетической изменчивости СДВГ, коэффициент наследуемости которого составляет 76%.[20] Для того, чтобы объяснить остальную часть генетического влияния на СДВГ, безусловно, необходима дополнительная работа.

В последующих исследованиях успешно использовался метод панелей однонуклеотидных полиморфизмов (ОП, SNP), который позволяет генотипировать генетически информативные маркеры во всем геноме человека. В зависимости от плотности панели SNP могут охватывать 80% и более общераспространенных генетических вариантов. В случае СДВГ пока лишь предстоит установить ассоциации на уровне целого генома, поскольку все еще не обнаружено ни одного ОП (SNP), значимость которого бы достигала полногеномного уровня. Проблема заключается в том, что из-за очень большого количества независимых гаплотипов (скоррелированных последовательностей коррелирующей генетической изменчивости) на общепринятом уровне значимости 0,05 – 0,001 будет выявлено очень много случайных ассоциаций ОП. Как следствие, для компенсации высокой частоты «ложных тревог» при выявлении первоначальных ассоциаций в полногеномном анализе рекомендуется использовать более высокие уровни значимости (в регионе 5×10^{-8}).[21] Поскольку практически во всех случаях ассоциации отдельных аллелей с развитием распространенных мультифакторных заболеваний повышение риска невелико и отношение шансов составляет около 1,1 – 1,4 или менее, то при полногеномном исследовании требуется выборка в 12000 и более индивидов для того, чтобы надежно идентифицировать несколько ассоциированных ОП. Первый ППА в изучении СДВГ включал анализ 438784 ОП в

958 тройках «родители и пробанд» с комбинированным типом СДВГ. Не было обнаружено ни одного гена со средним или большим эффектом,[22] и ни для каких ассоциаций значимость не достигла уровня полногеномной. Однако исследование группы из 51 гена-кандидата, относящихся главным образом к дофаминовой, норадреналиновой и серотониновой нейротрансмитерным системам, выявило значимый групповой показатель ассоциации анализировавшихся ОП. Аналогичные результаты были впоследствие получены в анализе, использовавшем данные ППА нескольких исследований.

Особо интересен ген кадхерина (CDH13), который, как было обнаружено в ходе нескольких ППА, связан с СДВГ, а также, согласно мета-аналитическому исследованию групп сцепления с СДВГ, лежит в пределах единственной области, достигшей уровня полногеномной значимости.[23-25] Эти и другие данные, полученные при ППА, показывают, что гены, участвующие в клеточном делении, клеточной адгезии и нейронной миграции и пластичности, могут также влиять на риск развития СДВГ.[26]

В целом, предстоит еще большая работа по описанию специфических генетических факторов, которые объясняют высокую степень наследуемости данного расстройства. Однако это обычное явление в изучении широко распространенных расстройств, и по этому поводу были выдвинуты несколько возможных объяснений так называемой «темной материи» наследственности. Среди возможных причин: многочисленные гены с очень небольшими индивидуальными эффектами; генетическая гетерогенность, когда за риск развития заболевания отвечают множество генов и (аллельных) вариантов в генах; высокая степень взаимодействия между генами и средой и этиологическая гетерогенность. Кроме того, мы все еще не понимаем вклад в развитие СДВГ, вносимый вариациями числа копий (CNVs) или другими редкими генетическими вариациями, хотя новейшие данные предполагают, что в нескольких случаях CNVs могут быть главной причиной расстройства.[2]

Наконец, внимание в большинстве генетических исследований обратилось к выявлению промежуточных фенотипов – нейробиологических показателей, опосредующих влияние генов на СДВГ и имеющих более тесную связь с ними. Например, как показано в нескольких исследованиях фМРТ, для ряда признаков связь с отдельными генетическими вариантами обладает статистическим эффектом большего размера.[27,28] Если бы обнаружилось сходное положение дел с когнитивными переменными, разделяющими общую генетическую изменчивость с СДВГ, то тогда генетические исследования промежуточных фенотипов

позволили бы идентифицировать генетические варианты, ассоциированные с СДВГ. Исследования промежуточных фенотипов должны быть направлены главным образом на процессы, лежащих в основе двух семейных когнитивных факторов, которые выражаются в ухудшении функционирования, приводящего к замедлению и нестабильности времени реакции, а также в увеличении числа ошибок пропуска действия и нарушения инструкции при выполнении заданий на оценку когнитивных функций,[10] поскольку именно эти когнитивные нарушения при СДВГ прежде всего ассоциированы с генетическими факторами.

Интересно, что наиболее часто воспроизводимой ассоциацией с критериями когнитивных функций при СДВГ является отрицательная ассоциация между когнитивной функцией и аллелем гена DRD4, ответственным за риск развития СДВГ. Среди детей с СДВГ аллель гена с семью повторами DRD4-7R, связываемый с высоким риском СДВГ, ассоциирован с меньшим расстройством когнитивных функций, чем аллели, не повышающие риск СДВГ.[29] Такие же неожиданные результаты были получены для гена ZNF804A и шизофрении.[30] Возможно, что такой характер связи может быть присущ различным нейропсихиатрическим расстройствам. Эти данные позволяют предположить, что когнитивные функции указывают на важный источник гетерогенности, причем группа с менее выраженными расстройствами функций демонстрирует особый механизм молекулярного патогенеза.

Неисследованные области

В дальнейшем необходимо идентифицировать как широко распространенные, так и редкие генетические варианты, ответственные за наследуемость СДВГ, с использованием очень большой выборки и технологий секвенирования всего генома. Необходимо, чтобы нейробиологические исследования сфокусировались на показателях, которые генетически коррелируют с СДВГ, и использовали данные о генетических ассоциациях для определения природы когнитивных, нейронных и клеточных процессов, выступающих связующим звеном между генетическими рисками и поведением. Генетические исследования СДВГ у взрослых только начинаются, однако ожидается, что будут обнаружены некоторые генетические факторы, которые отвечают за персистенцию и ремиссию расстройства в течение переходных лет из детства во взрослое состояние. Наконец, необходимы дополнительные исследования, чтобы идентифицировать средовые риски, которые сопутствуют или взаимодействуют с генетическими рисками развития СДВГ.

Выводы

СДВГ – это высоко наследуемое расстройство, которое начинается в детском возрасте и часто продолжается во взрослом состоянии. Количественные генетические исследования помогают нам понять этиологические связи, существующие между СДВГ и коморбидными расстройствами с чертами характера, а также раскрыть когнитивные процессы, которые являются промежуточным звеном между генетическими влияниями и поведением. Дальнейшие исследования нужны для понимания процессов, лежащих в основе ассоциированного с СДВГ дефицита когнитивных функций, проявляющегося во времени реакции и ошибках пропуска действия и нарушения инструкции. В этиологии СДВГ определенную роль играют гены, кодирующие дофаминовую систему, в частности DRD4 и DRD5, а также, о чем свидетельствуют результаты ППА, другие гены, регулирующие нейротрансмиссию и развитие нервной системы, такие как SNAP-25 и CDH13. Предыдущие исследования идентифицировали редкие вариации числа копий как главный фактор риска развития СДВГ, но они, по-видимому, касаются лишь немногих случаев. Нужны дальнейшие исследования, чтобы объяснить «темную материю» наследуемости, связав ее с генетическими вариациями, ассоциированными с СДВГ.

Рекомендации

Исследования семей, близнецов и приемных родственников оказали значительное влияние на восприятие СДВГ, а это, в свою очередь, повлияло на принятие решений в клинике. Мы знаем, что наследственность в значительной степени влияет на данное расстройство, и что генетические влияния ответственны за стабильность СДВГ во времени. Кроме того, генетические исследования помогли понять процесс развития коморбидных расстройств. В будущем исследования будут использовать генетические данные для идентификации подгрупп, различных по этиологии, с целью улучшения прогнозирования клинического исхода и разработки новых стратегий адресного вмешательства лечения данного расстройства и профилактики его прогрессирования в процессе взросления. Разработка таких стратегий необходима из-за значительных личных и социальных издержек, связанных с СДВГ, включая проблемы с образованием и трудоустройством, высокую частоту несчастных случаев и большой риск развития тревожности, депрессии, наркотической и алкогольной зависимостей и асоциального поведения.

Литература

1. Stevens SE, Sonuga-Barke EJ, Kreppner JM, Beckett C, Castle J, Colvert E, Groothues C, Hawkins A, Rutter M. Inattention/overactivity following early severe institutional deprivation: presentation and associations in early adolescence. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2008;36(3):385-98.

2. Elia J, Gai X, Xie HM, Perin JC, Geiger E, Glessner JT, D'arcy M, deBerardinis R, Frackelton E, Kim C, Lantieri F, Muganga BM, Wang L, Takeda T, Rappaport EF, Grant SF, Berrettini W, Devoto M, Shaikh TH, Hakonarson H, White PS. Rare structural variants found in attention-deficit hyperactivity disorder are preferentially associated with neurodevelopmental genes. *Molecular Psychiatry* 2010;15(6):637-46.

3. Chen W, Zhou K, Sham P, Franke B, Kuntsi J, Campbell D, Fleischman K, Knight J, Andreou P, Arnold R, Altink M, Boer F, Boholst MJ, Buschgens C, Butler L, Christiansen H, Fliers E, Howe-Forbes R, Gabriëls I, Heise A, Korn-Lubetzki I, Marco R, Medad S, Minderaa R, Müller UC, Mulligan A, Psychogiou L, Rommelse N, Sethna V, Uebel H, McGuffin P, Plomin R, Banaschewski T, Buitelaar J, Ebstein R, Eisenberg J, Gill M, Manor I, Miranda A, Mulas F, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Taylor E, Thompson M, Faraone SV, Asherson P. DSM-IV combined type ADHD shows familial association with sibling trait scores: a sampling strategy for QTL linkage. *American Journal of Medical Genetic Part B-Neuropsychiatric Genetic* 2008;147B(8): 1450-60.

4. Faraone SV, Biederman J, Monuteaux MC. Toward guidelines for pedigree selection in genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder. *Genetic Epidemiology* 2000;18(1):1-16.

5. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2005;57(11):1313-23.

6. McLoughlin G, Ronald A, Kuntsi J, Asherson P, Plomin R. 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;35(6):999-1008.

7. Paloyelis Y, Rijsdijk F, Wood AC, Asherson P, Kuntsi J. The genetic association between ADHD symptoms and reading difficulties: The role of inattentiveness and IQ. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2010;38(8):1083-95.

8. Wood AC, Rijsdijk F, Asherson P, Kuntsi J. Hyperactive-impulsive symptom scores and oppositional behaviours reflect alternate manifestations of a single liability. *Behavior Genetics* 2009;39(5):447-60.

9. Ronald A, Simonoff E, Kuntsi J, Asherson P, Plomin R. Evidence for overlapping genetic influences on autistic and ADHD behaviours in a community twin sample. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2008;49(5):535-42.

10. Kuntsi J, Wood AC, Rijsdijk F, Johnson KA, Andreou P, Albrecht B, Arias-Vasquez A, Buitelaar JK, McLoughlin G, Rommelse NN, Sergeant JA, Sonuga-Barke EJ, Uebel H, van der Meere JJ, Banaschewski T, Gill M, Manor I, Miranda A, Mulas F, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Steinhausen HC, Faraone SV, Asherson P. Separation of cognitive impairments in attention deficit hyperactivity disorder into two familial factors. *Archives of General Psychiatry* 2010;67(11):1159-67.

11. Wood AC, Rijsdijk F, Johnson KA, Andreou P, Albrecht B, Arias-Vasquez A, Buitelaar JK, McLoughlin G, Rommelse NN, Sergeant JA, Sonuga-Barke EJ, Uebel H, van der Meere JJ, Banaschewski T, Gill M, Manor I, Miranda A, Mulas F, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Steinhausen HC, Faraone SV, Asherson P, Kuntsi J. The relationship between ADHD and key cognitive phenotypes is not mediated by shared familial effects with IQ. *Psychological Medicine* 2010:1-11.

12. Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human Molecular Genetics* 2006;15(14):2276-84.

13. Zhou K, Chen W, Buitelaar J, Banaschewski T, Oades RD, Franke B, Sonuga-Barke E, Ebstein R, Eisenberg J, Gill M, Manor I, Miranda A, Mulas F, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Lasky-Su J, Taylor E, Brookes KJ, Xu X, Neale BM, Rijsdijk F, Thompson M, Asherson P, Faraone SV. Genetic heterogeneity in ADHD: DAT1 gene only affects probands without CD. *AmericanJournal of Medical Genetic Part B-Neuropsychiatry Genetic* 2008;147B(8):1481-7.

14. Asherson P, Brookes K, Franke B, Chen W, Gill M, Ebstein RP, Buitelaar J, Banaschewski T, Sonuga-Barke E, Eisenberg J, Manor I, Miranda A, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Faraone SV. Confirmation that a

specific haplotype of the dopamine transporter gene is associated with combined-type ADHD. *American Journal of Psychiatry* 2007;164(4):674-7.

15. Brookes KJ, Xu X, Anney R, Franke B, Zhou K, Chen W, Banaschewski T, Buitelaar J, Ebstein R, Eisenberg J, Gill M, Miranda A, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Taylor E, Faraone SV, Asherson P. Association of ADHD with genetic variants in the 5'-region of the dopamine transporter gene: evidence for allelic heterogeneity. *American Journal of Medical Genetic Part B-Neuropsychiatry Genetic* 2008;147B(8):1519-23.
16. Brookes KJ, Mill J, Guindalini C, Curran S, Xu X, Knight J, Chen CK, Huang YS, Sethna V, Taylor E, Chen W, Breen G, Asherson P. A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. *Archives of General Psychiatry* 2006;63(1):74-81.
17. Becker K, El-Faddagh M, Schmidt MH, Esser G, Laucht M. Interaction of dopamine transporter genotype with prenatal smoke exposure on ADHD symptoms. *Journal of Pediatrics* 2008;152(2):263-9.
18. Kahn RS, Khoury J, Nichols WC, Lanphear BP. Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *Journal of Pediatrics* 2003;143(1):104-10.
19. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Human Genetics* 2009;126(1):51-90.
20. Kuntsi J, Neale BM, Chen W, Faraone SV, Asherson P. The IMAGE project: methodological issues for the molecular genetic analysis of ADHD. *Behavioral and Brain Function* 2006;2:27.
21. Dudbridge F, Gusnanto A. Estimation of significance thresholds for genomewide association scans. *Genetic Epidemiology* 2008;32(3):227-34.
22. Neale BM, Lasky-Su J, Anney R, Franke B, Zhou K, Maller JB, Vasquez AA, Asherson P, Chen W, Banaschewski T, Buitelaar J, Ebstein R, Gill M, Miranda A, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Sonuga-Barke E, Mulas F, Taylor E, Laird N, Lange C, Daly M, Faraone SV. Genome-wide association scan of attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics* 2008;147B(8):1337-1344.
23. Zhou K, Dempfle A, Arcos-Burgos M, Bakker SC, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar J, Castellanos FX, Doyle A, Ebstein RP, Ekholm J, Forabosco P, Franke B, Freitag C, Friedel S, Gill M, Hebebrand J, Hinney A, Jacob C, Lesch KP, Loo SK, Lopera F, McCracken JT, McGough JJ, Meyer J, Mick E, Miranda A, Muenke M, Mulas F, Nelson SF, Nguyen TT, Oades RD, Ogdie MN, Palacio JD, Pineda D, Reif A, Renner TJ, Roeyers H, Romanos M, Rothenberger A, Schäfer H, Sergeant J, Sinke RJ, Smalley SL, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, van der Meulen E, Walitza S, Warnke A, Lewis CM, Faraone SV, Asherson P. Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics* 2008;147B(8):1392-8.
24. Lasky-Su J, Neale BM, Franke B, Anney RJ, Zhou K, Maller JB, Vasquez AA, Chen W, Asherson P, Buitelaar J, Banaschewski T, Ebstein R, Gill M, Miranda A, Mulas F, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Taylor E, Daly M, Laird N, Lange C, Faraone SV.. Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations. *American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics* 2008;147B(8):1345-54.
25. Lesch KP, Timmesfeld N, Renner TJ, Halperin R, Röser C, Nguyen TT, Craig DW, Romanos J, Heine M, Meyer J, Freitag C, Warnke A, Romanos M, Schäfer H, Walitza S, Reif A, Stephan DA, Jacob C. Molecular genetics of adult ADHD: converging evidence from genome-wide association and extended pedigree linkage studies. *Journal of Neural Transmission* 2008;115(11):1573-85.
26. Franke B, Neale BM, Faraone SV. Genome-wide association studies in ADHD. *Human Genetics* 2009;126(1):13-50.
27. Munafo MR, Brown SM, Hariri AR. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: a meta-analysis. *Biological Psychiatry* 2008;63(9):852-7.

28. Green AE, Munafò MR, DeYoung CG, Fossella JA, Fan J, Gray JR. Using genetic data in cognitive neuroscience: from growing pains to genuine insights. *Nature Reviews Neuroscience* 2008;9:710-720.

29. Kebir O, Tabbane K, Sengupta S, Joober R. Candidate genes and neuropsychological phenotypes in children with ADHD: review of association studies. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 2009;34(2):88-101.

30. Walters JT, Corvin A, Owen MJ, Williams H, Dragovic M, Quinn EM, Judge R, Smith DJ, Norton N, Giegling I, Hartmann AM, Möller HJ, Muglia P, Moskvina V, Dwyer S, O'Donoghue T, Morar B, Cooper M, Chandler D, Jablensky A, Gill M, Kaladjieva L, Morris DW, O'Donovan MC, Rujescu D, Donohoe G. Psychosis susceptibility gene ZNF804A and cognitive performance in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 2010;67(7):692-700.

*Примечание: Go/no-go task – вид задания, в котором участник должен реагировать на некоторый стимул, игнорируя при этом другие стимулы.