

КЛІНІКО-БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ОСОБИСТІСНИХ РОЗЛАДІВ

УДК 159.952 : 616.89 – 008

ПОМОГАЙБО Валентин Михайлович

кандидат біологічних наук, професор-консультант кафедри спеціальної освіти і соціальної роботи Полтавського національного педагогічного університету імені В.Г. Короленка

БЕРЕЗАН Олексій Іванович

кандидат медичних наук, доцент кафедри спеціальної освіти і соціальної роботи Полтавського національного педагогічного університету імені В.Г. Короленка

ПЕТРУШОВ Андрій Васильович

кандидат медичних наук, доцент кафедри спеціальної освіти і соціальної роботи Полтавського національного педагогічного університету імені В.Г. Короленка

ГЕНЕТИКА СИНДРОМУ ДЕФІЦИТУ УВАГИ З ГІПЕРАКТИВНІСТЮ

Синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ) – найпоширеніший психічний розлад, який охоплює по всьому світу в середньому 5% дітей шкільного віку та 2,5% дорослих. Як і інші ментальні розлади, він належить до захворювань зі спадковою схильністю. Генетична складова СДУГ за формулою К. Хольцингера становить в середньому 54%. Виявлено 24 фрагменти хромосом, причетних до розладу. Ідентифіковано 10 генів, які пов'язані з системами нейротрансмітерів та функціонуванням синапсів і мутації яких є факторами ризику розвитку СДУГ. Дослідження загальногеномних асоціацій (ДЗГА) виявили мутації, причетні до захворювання: 5 однонуклеотидних поліморфізмів, 5 дрібних інсерцій/делецій та понад 30 змін кількості копій. Ці мутації можуть бути локалізовані в екзонах та інтронах генів, а також ділянках ДНК, які не транскрибуються.

Ключові слова: *синдром дефіциту уваги з гіперактивністю, зчеплення, кандидатні гени, однонуклеотидні поліморфізми, дрібні інсерції/делеції, однонуклеотидні варіанти, зміни кількості копій.*

© В.М. Помогайбо, О.І. Березан, А.В. Петрушов, 2018

orcid.org/0000-0002-9828-2565

orcid.org/0000-0002-4959-3594

orcid.org/0000-0002-1269-2978

<http://doi.org/10.5281/zenodo.1170324>

Постановка проблеми. Синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (СДУГ; attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD) – найпоширеніший психічний розлад, який охоплює по всьому світу в середньому 5% дітей шкільного віку та 2,5% дорослих. Його основними ознаками є надмірно високий рівень рухової активності, імпульсивність та неухважність, що спричинює низькі результати навчального процесу, підвищений ризик наркоманійної залежності та негативні наслідки для сім'ї та спілкування з однолітками. Основні симптоми СДУГ можуть виразно перекриватися симптомами інших неврологічних розладів – аутизму, депресії, біполярного розладу, синдрому тривожності тощо. СДУГ частіше зустрічається у чоловіків, ніж у жінок із співвідношенням приблизно 2:1 у дітей та 1,6:1 у дорослих [5, с. 59-66]. Симптоми розладу мають хронічний характер і у майже 60% випадків зберігаються у зрілому віці [14]. Дана публікація продовжує нашу серію оглядів з генетики ментальних та поведінкових розладів людини [1; 2].

Мета статті полягає в теоретичному аналізі сучасних генетичних досліджень синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю.

Аналіз основних досліджень і публікацій. Для вивчення генетики СДУГ, як і інших спадкових захворювань, користуються такими технологіями як генеалогічні дослідження (дослідження родоходів, близнят і прийомних дітей), пошуки груп зчеплення та кандидатних генів, дослідження загальногеномних асоціацій тощо.

Генеалогічні дослідження. СДУГ, як і інші ментальні розлади, належить до захворювань зі спадковою схильністю, які відзначаються тим, що їх розвиток спричинюється генетичною складовою під дією відповідних чинників навколишнього середовища. Це було засвідчено результатами численних генеалогічних досліджень. По-перше, вони показали, що СДУГ обмежується окремими родоходами і що ризик розвитку розладу у родичів першого ступеня спорідненості із хворими становить близько 20%, тобто в 4 рази більше, ніж у загальній популяції [5, с. 59-66; 11].

Було також визначено, що конкордантність монозиготних близнят становить в середньому 70%, а дизиготних – 35% [22]. За цими показниками коефіцієнт успадкованості схильності

до СДУГ за формулою К. Хольцингера становить в середньому 54%. Таким чином, доля впливу умов навколишнього середовища на ризик розвитку цього розладу становить 46%, що свідчить про деякі можливості його профілактики та лікування.

Досліджень СДУГ на основі обстеження прийомних дітей досить мало і вони суперечливі через ряд причин [22]. По-перше, в багатьох країнах інформація про прийомних дітей закрита. По-друге, опікунські агенції передають безпритульних дітей звичайно в забезпечені родини.

Групи зчеплення. Дослідження причетності певних фрагментів хромосом (груп зчеплення, регіонів геному) до ризику СДУГ здійснюється шляхом пошуку відповідних ДНК-маркерів у геномах членів родоводів, обтяжених захворюванням. Вони розпочалися з перших років 21-го століття. На цей час запропоновано понад 100 таких регіонів, які локалізовані практично в усіх хромосомах, окрім 19-ої, 22-ої, 23-ої та Y-хромосоми. Однак лише 24 регіони є статистично достовірними, а в 15-и із них виявлені кандидатні гени СДУГ. Ці регіони розподілені по геному таким чином: по одному в хромосомах 4, 6, 11, 13, 14, 15 та 17, по два у хромосомах 1, 9 і 18, 3 в хромосомі 2 та по 4 в хромосомах 5 і 16 [13]. Найбільше переконливими є два регіони – 16p13 [17; 20] та 17p11 [4; 18], які були ідентифіковані в двох різних дослідженнях великих вибірок (понад 200 родоводів, загальним обсягом понад 800 осіб) за різними методиками.

Кандидатні гени. Виявлення кандидатних генів здійснюється в результаті пошуку відповідних ДНК-маркерів у межах окремих генів, а іноді і декількох генів. Запропоновано понад 300 генів-кандидатів СДУГ, але в переважній більшості дані виявилися суперечливими або статистично недостовірними. На цей час залишається принаймні 10 генів, причетність яких до ризику розвитку СДУГ переконливо підтверджена завдяки проведенню досліджень на великих вибірках, здійсненню мета-аналізів та перевірки на тваринних моделях (див. таблицю 1).

Таблиця 1

Кандидатні гени СДУГ (за Nawaj Z. et al. [7; 8]).

| Ген | Продукт гена та його функції | Мутація | Локалізація мутації | Причетність до інших захворювань |
|-------------------------|---|---|-----------------------|---|
| <i>SLC6A3</i> (5p15.3) | Мембранний протеїн, який здійснює зворотне переміщення нейротрансмітера дофаміну із синаксу в пресинаптичний нейрон | Зміна кількості тандемних повторів, розміром 40 bp кожний (у нормі 3-11 копій) | Нетрансло-ючий регіон | Шизофренія, біполярний розлад, аутизм, синдром тривожності, епілепсія, наркоманійна залежність тощо (всього понад 60) |
| <i>DRD4</i> (11p15.5) | Білок-рецептор дофаміну D4, який пригнічує фермент аденілатциклазу | Зміна кількості тандемних повторів, розміром 48 bp кожний (у нормі 2-10 копій), | Екзон | Шизофренія, тривожності, біполярний розлад, наркоманійна залежність тощо (всього понад 40) |
| <i>DRD5</i> (4p16.1) | Білок-рецептор дофаміну D5, який активізує фермент аденілатциклазу і бере участь у сприйманні позаклітинних сигналів у формі дофаміну | 148 bp динуклеотидних повторів | Промотор | Шизофренія, біполярний розлад, дистонія тощо (всього понад 20) |
| <i>SLC6A4</i> (17q11.2) | Мембранний протеїн, який здійснює зворотне переміщення нейротрансмітера серотоніну із синаксу в пресинаптичний нейрон | Інсерція/делеція розміром 40 bp | Промотор | Шизофренія, глибока депресія, аутизм, синдром тривожності, біполярний розлад, епілепсія, наркоманійна залежність тощо (всього близько 90) |

Таблиця 1 (продовження)

Кандидатні гени СДДУГ (за Nawil Z. et al. [7; 8])

| Ген | Продукт гена та його функції | Мутація | Локалізація мутації | Причетність до інших захворювань |
|---|--|--|------------------------|---|
| <i>HTR1B</i> (6q13) | Блок-рецептор нейротрансмітера серотоніну 1В, який є головною мішенню для антидепресантів і психотропних речовин | Однонуклеотидний поліморфізм rs6296 | Екзон 1 | Шизофренія, аутизм, синдром тривожності, алкоголізм тощо (всього понад 20) |
| <i>SNAP25</i> (20p12-p11.2) | Протеїн плазматичної мембрани, необхідний для синтезу синаптичних везикул та вивільнення нейротрансмітера | Однонуклеотидний поліморфізм rs3746544 | Нетранслокуючий регіон | Шизофренія, біполярний розлад, епілепсія тощо (всього 19) |
| <i>SLC9A9</i> (3q24) | Блок, який бере участь в обміні іонів водно і натрію через мембранні клітин | Інверсія у складі фрагменту 3p14-q21 | | Аутизм, первазивний розлад розвитку тощо (всього 4) |
| <i>ADGRL3</i> (<i>LPHN3</i>) (4q13.1) | Блок-рецептор латрофіліну 3, який може брати участь у адгезії клітин і трансдукції сигналу | Порушення сплайсінгу | Ексони 4-19 | Захворювання нементального характеру (всього 3) |
| <i>GIT1</i> (17q11.2) | Блок, який активує фермент гуанозин-3-фосфатазу і, можливо, причетний до міграції та адгезії клітин, а також формування та переміщення везикул | Однонуклеотидний поліморфізм rs550818 | Інtron | 6 нементальних захворювань, серед яких дві форми раку |
| <i>NOS1</i> (12q24.22) | Фермент синтезу оксид азоту, який має бактерицидні та протипухлинні властивості, а в нервовій системі може відігравати роль нейротрансмітера | 180–210 bp ЦА-повторів | Екзон | Шизофренія, біполярний розлад, розлад настрою, онкопатології тощо (всього понад 40) |

Як видно із таблиці, кандидатні гени СДУГ або мережі, в яких вони задіяні, пов'язані переважно з системами нейротрансмітерів та функціонуванням синапсів. Типи мутацій у цих генах самі різноманітні – від одонуклеотидних поліморфізмів до інверсії гена в складі фрагменту хромосоми. Кожен із зазначених кандидатних генів СДУГ, окрім двох, причетний також до кількох інших ментальних розладів.

Загальногеномні асоціації. Дослідження загальногеномних асоціацій (ДЗГА; genome-wide association study, GWAS) полягає у пошуку в геномі людини певних ДНК-маркерів, які пов'язані з хворобою. Ці маркери є порушеннями будови молекули ДНК і можуть мати місце як в екзонах, так і в інтронах та в фрагментах геному, які не транскрибуються. Вони бувають одонуклеотидними поліморфізмами, одонуклеотидними варіантами, дрібними інсерціями/делеціями та змінами кількості копій.

Одонуклеотидні поліморфізми (ОНП; single nucleotide polymorphisms, SNPs) є досить поширеними мутаціями генів, які полягають у заміні певного одного нуклеотиду на інший. Перші два достовірно причетні до СДУГ ОНП були виявлені у 2008 р. Лескі-Су з колегами [10]. Ці ОНП локалізовані в інтронних зонах генів *CDH13* (rs6565113) та *GFOD1* (rs552655). Невдовзі ці результати були підтвержені іншими авторами [6; 15; 23]. Ген *CDH13* (16q23.3) кодує білок кадєрин-13, який локалізується на поверхні клітинної мембрани і пригнічує ріст аксонів. Причетний, крім СДУГ, до ризику 24 захворювань, переважно онкологічних. Вважається, що ген *GFOD1* (6p23) кодує протеїн, який активізує фермент глюкозо-фруктозо-оксидоредуктазу. Він причетний також до двох форм карцином [8]. Незабаром були виявлені ще три ОНП у процесі вивчення кандидатних генів *HTR1B*, *SNAP25* і *GIT1* (див. таблицю 1).

Однак результати більшості пошуків ОНП, пов'язаних із розладом, виявилися суперечливими. Навіть мета-аналіз геномів кількох тисяч випадків СДУГ та контрольних осіб не дав однозначних позитивних результатів [16]. Таку ситуацію можна пояснити лише діагностичною складністю СДУГ та невизначеністю його меж із нормою. Новий підхід до проблеми запропонували Поулменс із колегами [19]. Цей підхід полягає в аналізі функціонального плетива кількох десятків генів, які

причетні до розвитку центральної нервової системи і в яких виявлено недостовірні ОНП. Такий аналіз сприятиме розумінню молекулярних основ СДУГ. Пізніше цей підхід успішно був використаний групою бразильських дослідників, які показали, що гени, експресовані у головному мозкові та причетні до СДУГ, пов'язані з адгезією клітин, синапсами, глутамат-ергічними та серотонінергічними шляхами [3].

Тим не менше, необхідно продовжувати виявлення ОНП, бо вони є поширеними і зручними ДНК-маркерами генетичних захворювань. Для цього потрібні великі вибірки обстежень рівня понад 10 тис. осіб, які з успіхом використовуються в дослідженнях інших ментальних розладів, наприклад аутизму, шизофренії, біполярного розладу, депресії тощо. Звичайно, дослідження таких обсягів можливі лише за тісного міжнародного співробітництва.

Однонуклеотидні варіанти (ОНВ; single nucleotide variants, SNVs) полягають у інсерції чи делеції одного нуклеотиду. На цей час відома поки-що одна публікація, присвячена загальногеномному дослідженню ОНВ [3]. Автори подають результати загальногеномного обстеження екзомів 30 бразильських трійок (обоє батьків та їхня дитина) із спорадичним СДУГ. Було виявлено 26 заново виниклих ОНВ з помірним та високим ефектом. Вони були наявні у половини хромосом – по одному в хромосомах 2, 3, 4, 5 до чотирьох в хромосомах 9 і 14. 17 із них виявилися досить поширеними, 2 – рідкісними та 7 раніше невідомими. Ці варіанти присутні у 25 генах (у гені *VWDE* – 2 ОНВ в одній і тій же родині), які експресуються в головному мозкові. Виявлено також 134 дуже рідкісних ОНВ з високим ефектом у 134 генах, експресованих у головному мозкові. Шість із цих генів (*ACOXL*, *ANKRD42*, *CYFIP2*, *MCP1*, *NPSR1*, *OBSL1*) із однаковими варіантами були представлені у двох родин, а інші гени – лише в одній. Крім того, дослідники виявили 127 рідкісних варіантів із помірним ефектом у 120 генах, які експресуються в головному мозкові. П'ять із цих генів (*ACSM1*, *GIMAP6*, *ILDRI*, *MUC6*, *RGS12*) мали по два варіанти в одній родині, один ген (*IFLTD1*) виявився із трьома варіантами в одній родині та один ген (*DNAH3*) мав той самий варіант у двох різних родин. Решта 113 генів мали лише по одному варіанту. Але необхідно зауважити, що ці

результати потребують підтверджень у подальших дослідженнях різних авторів.

Дрібні інсерції/делеції (ІнДел) охоплюють незначну кількість нуклеотидів – від кількох до 50 і вважаються рідкісними, специфічними мутаціями. На цей час Ін/Дел виявлена в одному кандидатному гені СДУГ – *SLC6A4* (див. таблицю 1).

Зміни кількості копій (ЗКК; *copy number variations, CNVs*) трапляються внаслідок делецій чи дуплікацій, які можуть охопити кілька генів, один ген або трапитися в межах окремого гена. Це призводить до порушення кількості копій генетичного матеріалу, що суттєво впливає на ступінь його експресії. ЗКК є рідкісними, специфічними аномаліями ДНК, які досить поширені і складають близько 13% геному людини [21].

З удосконаленням та здешевленням технології ДЗГА кількість досліджень загальногеномних ЗКК неупинно зростає. Звичайно, найбільшу статистичну достовірність мають ті дослідження, де обстежуються достатньо великі вибірки. Одне із таких досліджень здійснила Дж. Еліа з колегами [6]. Автори обстежили геноми понад 5 тис. випадків СДУГ та контрольних осіб, а також провели статистичний аналіз об'єднаної вибірки за даними інших авторів загальним обсягом 2,5 тис. випадків СДУГ і понад 9,2 тис. контрольних осіб. Результати дослідження показали достовірний зв'язок СДУГ із наявністю ЗКК в інтронах генів мережі метаботропних глутаматних рецепторів – дуплікації в гені *GRM1* (3697 bp) і делецій в генах *GRM5*, *GRM7* та *GRM8*. (82212, 13283 та 1108 bp відповідно). Ці рецептори розташовані на мембранах нейронів і забезпечують, на противагу швидкодіючим монотропним рецепторам, повільні реакції на глутаматергічні сигнали. Вони беруть участь у процесах пам'яті, навчання, відчуття тривоги та болі. Ген *GRM1* (6q24.3) кодує глутамат-метаботропний рецептор 1 (відомо 8) і може бути причетним, крім СДУГ, до понад 20 захворювань, серед яких шизофренія, біполярний розлад, хвороба Паркінсона, кілька форм раку тощо. Ген *GRM5* (11q14.3) кодує глутамат-метаботропний рецептор 5 і може бути причетним, крім СДУГ, до 16 захворювань, серед яких шизофренія, хорея Гантингтона, хвороба Паркінсона тощо. Ген *GRM7* (3p26.1) кодує глутамат-метаботропний рецептор 7 і може бути причетним, крім СДУГ,

до 3 захворювань, серед яких шизофренія, біполярний розлад і одна із форм деменції. Ген *GRM8* (7q31.33) кодує глутамат-метаботропний рецептор 8 і може бути причетним, крім СДУГ, до 6 захворювань, серед яких аутизм, шизофренія, хорея Гантингтона, алкоголізм. Крім того, автори підтвердили причетність до СДУГ дуплікації фрагменту 15q13.3, в якому локалізований ген *CHRNA7*. Цей ген кодує субодиницю альфа-7 нікотин-ацетилхолінового рецептора. Його дуплікація причетна, крім СДУГ, до понад 20 захворювань, серед яких аутизм, шизофренія, біполярний розлад, епілепсія, деменція тощо. [8]. В іншому загальногеномному аналізі ЗКК (обсягом понад 1,5 тис. осіб) було виявлено, що ген *PARK2* (6q26) містить у випадках СДУГ 3 делеції та 9 дуплікацій, а у контрольних осіб – 2 делеції та 2 дуплікації [9]. Функції цього гена поки-що невідомі. Він, крім СДУГ, причетний до майже 60 захворювань, у тому числі до аутизму, хвороби Паркінсона, епілепсії, декількох форм раку тощо.

ЗКК виявлені також принаймні у 4-х кандидатних генах: *SLC6A3*, *DRD4*, *DRD5*, *NOS1* (див. таблицю 1).

У геномах пацієнтів із СДУГ було виявлено також 4 нових (у 1,7% пацієнтів) та 19 рідкісних, специфічних ЗКК (у 7,7% пацієнтів) [12]. Нові ЗКК локалізовані в генах *DCLK2* (делеція 33 kb), *MACROD2* (делеція 109 kb), *SORCSI* (інсерція 318 kb) і *SORCS3* (інсерція 242 kb), які експресуються в головному мозкові та були раніше ідентифіковані як причетні до кількох інших психіатричних розладів. Ген *DCLK2* (4q31.3) кодує кортиноподібну кіназу 2, яка бере участь у взаємодії білків та організації структури гіпокампа. Він причетний також до епілепсії. Ген *MACROD2* (20p12.1) кодує О-ацетил-АДФ-рибозо-левцетилазу, яка бере участь у метаболізмі білків. Він причетний також до аутизму, синдрому Кабукі та двох форм раку. Ген *SORCSI* (10q25.1) кодує протеїн 1 рецептора сортиліну і експресуються в центральній нервовій системі. Він причетний також до біполярного розладу, нарколепсії та двох форм раку. Ген *SORCS3* (10q25.1) кодує протеїн 3 рецептора сортиліну і експресуються в головному мозкові. Він причетний також до біполярного розладу та хвороби Альцгеймера [8].

Рідкісні ЗКК виявлені в локусах, які раніше були визначені як причетні до СДУГ та/або до інших психіатричних розладів:

4p12 (делеція 64 kb), 6p24.2, 12q24.33 і 20p12.1 (аутизм), 11q22.1, 15q13 і 16p11.2 (СДУГ, аутизм, шизофренія), 9q33.1 (аутизм, біполярний розлад, шизофренія) тощо. Для визначення ролі нових та рідкісних ЗКК у розвитку СДУГ, необхідні подальші ретельні дослідження на достатньо великих вибірках, а також з використанням технології мета-аналізу.

Висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку. У вивченні молекулярно-генетичних механізмів розвитку СДУГ досягнуті результати, недостатні для розробки стратегії успішного його лікування. Не вирішить проблему і просте накопичення даних про гени та мутації, причетні до розладу. За такої ситуації потрібен новий підхід, який полягає у інтегрованому аналізі функціонального плетива принаймні кількох десятків генів, які причетні до розвитку центральної нервової системи і, перш за все, головного мозку.

Список використаних джерел

1. Помогайбо В. М. Генетика розладів аутистичного спектру / В. М. Помогайбо, О. І. Березан, А. В. Петрушов // Світ медицини та біології. – 2017. – №1(59). – С. 208–212.
2. Помогайбо В. М. Психогігієнічні аспекти підготовки спеціальних педагогів і соціальних працівників до роботи з дів'янтами / В. М. Помогайбо, О. І. Березан // Спеціальна освіта і соціальна робота: теорія і практика підготовки фахівця : монографія / ПНПУ імені В. Г. Короленка : [за заг. ред. Пахомової Н. Г., Погребняка В. А.]. – Полтава: ТОВ «АСМІ», 2017. – С. 227–245.
3. Araújo Lima de L. An integrative approach to investigate the respective roles of single-nucleotide variants and copy-number variants in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder / L. de Araújo Lima, A.C. Feiodos-Santos, S.I. Belanger et al. // Sci. Rep. – 2016. – Vol. 6. – Art. 22851. – 13 p.
4. Arcos-Burgos M. Attention-deficit/hyperactivity disorder in a population isolate: linkage to loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22, and 17p11 / M. Arcos-Burgos, F.X. Castellanos, D. Pineda et al. // Am. J. Hum. Genet. – 2004. – Vol. 75. – No. 6. – P. 998-1014.
5. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. – Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013. – 992 p.: 59-66.
6. Elia J. Genome-wide copy number variation study associates metabotropic glutamate receptor gene networks with attention deficit hyperactivity disorder / J. Elia, J.T. Glessner, K. Wang et al. // Nat. Genet. – 2012. – Vol. 44. – No. 1. – P. 78-84.

7. Hawi Z. The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder / Z. Hawi, T.D.R. Cummins, J. Tong et al. // *Mol. Psychiatry*. – 2015. – Vol. 20. – No. 3. – P. 289-297.

8. Human Gene Database. – 2017. – URL: <http://www.genecards.org>; <http://www.malacards.org>

9. Jarick I. Genome-wide analysis of rare copy number variations reveals *PARK2* as a candidate gene for attention-deficit/hyperactivity disorder / I. Jarick, A.L. Volckmar, C. Putter et al. // *Mol. psychiatry*. – 2014. – Vol. 19. – No. . – P. 115-121.

10. Lasky-Su J. Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations / J. Lasky-Su, B.M. Neale, B. Franke et al. // *Am. J. Med. Genet. B* – 2008. – Vol. 147B. – No. 8. – P. 1345-1354.

11. Levy F. Attention-deficit hyperactivity disorder: A category or a continuum? Genetic analysis of a large-scale twin study // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. – 1997. – Vol. 36. – No. 6. – P. 737-744.

12. Lionel A.C. Rare copy number variation discovery and cross-disorder comparisons identify risk genes for ADHD / A.C. Lionel, J. Crosbie, N. Barbosa et al. // *Sci. Transl. Med.* – 2011. – Vol 3. – No. 95. – 95ra75.

13. Li Zh. Molecular genetic studies of ADHD and its candidate genes: A review / Zh. Li, S. Chang, L. Zhang, L. Gao and J. Wang // *Psychiatry Research*. – 2014. – Vol. 219. – No. 1. – P. 10-24

14. Mannuzza S. Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status / S. Mannuzza, R.G. Klein, A. Bessler et al. // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1993. – Vol. 50. – No. 7. – P. 565-576.

15. Neale B.M. Case-control genome-wide association study of attention-deficit/hyperactivity disorder / B.M. Neale, S. Medland, S. Ripke et al. // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. – 2010. – Vol. 49. – No. 9. – P. 906-920.

16. Neale, B.M. Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder / B.M. Neale, S. Medland, S. Ripke et al. // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. – 2010. – Vol. 49. – P. 884-897.

17. Ogdie M.N. A genome-wide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in an extended sample: suggestive linkage on 17p11 / M.N. Ogdie, I.L. Macphie, S.L. Minassian et al. // *Am. J. Hum. Genet.* – 2003. – Vol. 72. – No. 5. – P. 1268-1279.

18. Ogdie M.N. Attention deficit hyperactivity disorder: fine mapping supports linkage to 5p13, 6q12, 16p13, and 17p11 / M.N. Ogdie, S.E. Fisher, M. Yang et al. // *Am. J. Hum. Genet.* – 2004. – Val. 75. – No. 4. – P. 661-668.

19. Poelmans G. Integrated genome-wide association study findings: identification of a neurodevelopmental network for attention deficit

hyperactivity disorder / G. Poelmans, D.L. Pauls, J.K. Buitelaar and B. Franke // *Am. J. Psychiatry*. – 2011. – Vol. 168. – P. 365-377.

20. Smalley S.L. Genetic linkage of attention-deficit/hyperactivity disorder on chromosome 16p13, in a region implicated in autism / S.L. Smalley, V. Kustanovich, S.L. Minassian et al. // *Am. J. Hum. Genet.* – 2002. – Vol. 71. – No. 4. – P. 959-963.

21. Stankiewicz P. Structural variation in the human genome and its role in disease / P. Stankiewicz and J.R. Lupski // *Annu. Rev. Med.* – 2010. – Vol. 61. – P. 437-455.

22. Willcutt E. The etiology of ADHD: Behavioral and molecular genetic approaches / E. Willcutt // In: *Handbook of cognitive and affective neuroscience of psychopathology*. Ed. D.M. Barch. – Oxford University Press, 2009. – 704 p. – URL: http://psych.colorado.edu/~willcutt/pdfs/willcutt_adhd_genetics_inpress.pdf

23. Zhou K. Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder / K. Zhou, A. Dempfle, M. Arcos-Burgos et al. // *Am. J. Med. Genet. B.* – 2008. – Vol. 147B. – No. 8. – P. 1392-1398.

V. Pomohaibo, O. Berezan, A. Petrushov

GENETICS OF ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is the most common mental disorder, which affects about 5% of school-age children and about 2,5% of adults worldwide. Like other mental disorders it is a disease with genetic predisposition. Genetic component of ADHD is about 54% under K. Holzinger's formula. Thus, the impact of environmental conditions on risk of the disorder development reaches 46% that indicates a possibility of successful treatment of some of its forms. There were identified 24 fragments of chromosomes that have been implicated in the disorder. There were identified 10 genes that have been associated with neurotransmitter systems and with synapse structure and function. Mutations of these genes are risk to the development of ADHD. Most of the attention is drawn to 6 of these genes, whose products are involved in the exchange of neurotransmitters and which are also involved in a number of other mental disorders – schizophrenia, bipolar disorder, autism, epilepsy, etc.: SLC6A3 (5p15.3), DRD4 (11p15.5), DRD5 (4p16.1), SLC6A4 (17q11.2), HTR1B (6q13) and SNAP25 (20p12-p11.2). Genome-wide association study has been found mutation involved in the disease: 5 single-nucleotide polymorphisms, 5 small insertions/deletions and above 30 copy number variations. These mutations may be localized in exons and introns of genes and in DNA-regions that are not transcribed. Only one publication offered almost 300 single nucleotide variants implicated in ADHD, but these data need to replicate in sufficiently large samples. The obtained results of genetic studies are scanty to understand the molecular mechanisms of this disorder as a basis for creation of a treatment strategies. There is need an analysis of the functional network of at least several tens of genes that are involved in a development of the central nervous system and primarily the brain.

Key words: attention-deficit/hyperactivity disorder, linkage, candidate genes, single nucleotide polymorphisms, small insertions/deletions, single nucleotide variants, copy number variations.

Надійшла до редакції 22.01.2018 р.