

УДК 616.89-007-008.47/48-053.2-056.7+159.92/7
DOI: 10.56871/RBR.2023.94.76.004

ПОДХОДЫ К МОДЕЛИРОВАНИЮ АУТИЗМА ПРИ СИНДРОМЕ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ С ГИПЕРАКТИВНОСТЬЮ

© Дмитрий Сергеевич Трактиров, Эмма Магомедовна Мальсагова,
Замира Магомедовна Муружева, Нина Сергеевна Пестерева, Марина Николаевна Карпенко

Институт экспериментальной медицины. 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

Контактная информация: Дмитрий Сергеевич Трактиров — младший научный сотрудник физиологического отдела им. И.П. Павлова.
E-mail: ds.traktirov@gmail.com ORCID ID: 0000-0003-0424-6545

Для цитирования: Трактиров Д.С., Мальсагова Э.М., Муружева З.М., Пестерева Н.С., Карпенко М.Н. Подходы к моделированию аутизма при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 2. С. 25–32. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.94.76.004>

Поступила: 06.03.2023

Одобрена: 05.04.2023

Принята к печати: 10.05.2023

Резюме. Среди психических расстройств у детей наиболее распространенными и социально значимыми являются синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) и расстройства аутистического спектра (РАС). Уже доказано, что РАС и СДВГ имеют ряд общих звеньев патогенеза и характеризуются некоторыми общими клиническими особенностями, но факторы, действие которых приводило бы к развитию СДВГ, РАС или СДВГ + РАС, еще не описаны, что обуславливает необходимость разработки животных моделей такого состояния. Многие исследовательские группы рассматривают РАС и СДВГ как полигенные заболевания. Однако выявление все новых и новых генов-кандидатов не приближает нас к пониманию вопроса их этиологии. Согласно современным представлениям, для развития РАС + СДВГ необходимо сочетанное действие, как минимум, генетического и церебрально-органического факторов, поэтому для моделирования основных симптомов данного состояния оптимально использовать препараты, вызывающие органическое поражение головного мозга у животных с генетически детерминированными нарушениями. При данных заболеваниях генетически детерминированные нарушения, главным образом, должны затрагивать моноаминергические нейромедиаторные системы, потому что именно они определяют течение всех фундаментальных для ЦНС процессов. В данном обзоре приводятся доводы в пользу того, что крысы с нокаутом гена — транспортера дофамина (генетический фактор) и развившимся вальпроатным синдромом (церебрально-органический фактор) могут быть использованы для изучения патогенеза РАС в сочетании с СДВГ.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра; синдром дефицита внимания с гиперактивностью; DAT-KO крысы; вальпроат натрия.

APPROACHES TO MODELING AUTISM IN ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

© Dmitrii S. Traktirov, Emma M. Malsagova, Zamira M. Muruzheva, Nina S. Pestereva, Marina N. Karpenko

Institute of Experimental Medicine. Academician Pavlov st., 12, Saint Petersburg, Russian Federation, 197376

Contact information: Dmitrii S. Traktirov — junior researcher, I.P. Pavlov Department of Physiology. E-mail: ds.traktirov@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-0424-6545

For citation: Traktirov DS, Malsagova EM, Muruzheva ZM, Pestereva NS, Karpenko MN. Approaches to modeling autism in attention deficit hyperactivity disorder // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023; 8(2): 25–32. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.94.76.004>

Received: 06.03.2023

Revised: 05.04.2023

Accepted: 10.05.2023

Abstract. Among neurodevelopmental disorders in children, the most common and socially significant are attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and autism spectrum disorders (ASD). It has already been proven that ASD and

ADHD have a number of common components of pathogenesis and are characterized by some common clinical features, but the factors that would lead to the development of ADHD, ASD or ADHD + ASD have not yet been described, which necessitates the development of animal models of this condition. Many research groups consider ASD and ADHD as polygenic diseases. However, the identification of more and more new candidate genes does not bring us closer to understanding the etiology. According to modern concepts, the development of AS + ADHD requires a combined effect of at least a genetic and cerebro-organic factor, therefore, to model the main symptoms of this condition, it is optimal to use drugs that cause organic brain damage in animals with genetically determined disorders. In these diseases, genetically determined disorders should mainly affect monoaminergic neurotransmitter systems, because they determine the course of all fundamental processes for the CNS. This review argues that rats with knockout of the dopamine transporter gene (genetic factor) and developed valproate syndrome (cerebral-organic factor) can be used to study the pathogenesis of ASD combined with ADHD.

Key words: autism spectrum disorders; attention deficit hyperactivity disorder; dopamine transporter knockout rats; sodium valproate.

Среди психических расстройств у детей наиболее распространенными и социально значимыми являются синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) и расстройства аутистического спектра (РАС) [26, 37]. СДВГ — сложное поведенческое расстройство [32] с высокой степенью наследуемости [41]. Оно характеризуется невнимательностью, повышенной подвижностью и импульсивностью [32]. Согласно 5-му изданию диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам симптомы СДВГ возникают в возрасте до 12 лет, вызывая значительные нарушения социальных, академических и профессиональных функций на протяжении всей жизни [7]. Распространенность СДВГ в мире у детей составляет от 5 до 12% [25], встречается в 2–7 раз чаще у мальчиков [41]. РАС представляют собой гетерогенную группу психических заболеваний и состояний со схожими клиническими проявлениями в виде нарушения способности к социальному взаимодействию, вербальной и невербальной коммуникации, стереотипного поведения [3, 6]. Распространенность РАС в мире за последние несколько десятилетий возросла в 7–8 раз, и в настоящее время РАС наблюдаются у 0,7–2,6 % населения во всех популяциях независимо от расовых, этнических и социально-экономических условий [1, 27]. Как и СДВГ, РАС чаще встречается у мальчиков [2, 21].

Наиболее неблагоприятный прогноз наблюдается при сочетании РАС и СДВГ [11, 12]. У детей, страдающих обоими расстройствами, выявлено больше проблем в обучении и социализации, чем у детей, у которых был, например, только аутизм. У 12,5% больных с СДВГ диагностируется расстройство аутистического спектра, что значительно чаще, чем в общей популяции [60]. Несмотря на большую социальную значимость и увеличивающуюся распространенность СДВГ и РАС, этиология и патогенез этих расстройств до сих пор остаются неясными. Высокая частота встречаемости сочетания РАС с СДВГ указывает на имеющиеся общие звенья в этиологии и патогенезе этих заболеваний. Например, при исследовании генетического сцепления нескольких групп полиморфных маркеров, расположенных в локусах 16p13, 2q24, 16p1, 17p11, 5p13 и 15q, было показано, что данные локусы

сцеплены с СДВГ и с РАС [4, 20]. Однако выявление все новых и новых сцепленных с РАС и с СДВГ генов не приближает нас к пониманию этиологии данных форм патологии.

При данных заболеваниях генетически детерминированные нарушения, главным образом, должны затрагивать моноaminергические нейромедиаторные системы, так как именно они определяют течение всех фундаментальных для центральной нервной системы (ЦНС) процессов. Например, дофамин оказывает регулирующее действие в отношении двигательной активности, мотивации, когнитивных функций, систем обучения с подкреплением, процессов возбуждения, возникновения зависимостей [23, 35, 55], а серотонин преимущественно вовлечен в психомоторное торможение, регуляцию эмоций и настроения, в познавательную деятельность и адаптацию к стрессорным воздействиям [9, 10]. Действительно, у детей с СДВГ найдены ассоциации между тяжестью течения заболевания и наличием мутаций в генах, кодирующих транспортер дофамина (DAT1), D₄-дофаминовый рецептор, D₅-дофаминовый рецептор, дофамин-бета-гидроксилазу, альфа-2А адренергический рецептор, транспортер серотонина, триптофан-гидроксилазу-2, моноаминоксидазу-А и др. [28]. Однако ни одна из обнаруженных мутаций не является облигатной. Для детей с СДВГ показано снижение содержания транспортера дофамина (dopamine transporter, DAT) в базальных ганглиях и таламусе [40, 47, 57]. Появилось также несколько работ, в которых показано наличие аминокислотных замен в последовательности DAT, ассоциированных с РАС [13, 19, 24]. Для одной из таких замен — DAT T356M — было доказано, что она приводит к увеличению содержания внеклеточного дофамина. Предположения, что развитие РАС связано с нарушением функционирования дофаминергической системы (ДА-системы), также подкрепляются широким клиническим применением в симптоматическом лечении РАС нейрорептиков, являющихся антагонистами D2-дофаминовых рецепторов [53]. Рецепторы D2 относятся к метаботропным рецепторам, механизм действия которых связан с ингибированием продукции циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) через Gi/Go белки [42]. Рецепторы широко представ-

лены в стриатуме (полосатом теле), а также обнаруживаются в височной, лобной, затылочной, префронтальной и передней поясной коре, т.е. в областях, участвующих в обработке эмоциональных и сенсомоторных модальностей, и локализуются как пре-, так и постсинаптически [42]. При РАС и СДВГ или их сочетании наблюдаются изменения в профиле экспрессии D_2 -рецепторов, что коррелирует с выраженностью симптомов данных психических расстройств [42].

В последние годы в качестве потенциальных «участников» патогенеза РАС и СДВГ стали рассматривать микроРНК, модулирующие экспрессию генов, кодирующих нейротрофический фактор мозга, транспортер дофамина DAT1, 2C-серотониновый рецептор, рецептор 1B 5-гидрокситриптамина [45]. Это неудивительно, поскольку около 70% всех известных микроРНК представлены в головном мозге и играют ключевую роль в регуляции синаптогенеза и синаптической пластичности [54]. В настоящее время показано снижение содержания шести микроРНК (miR-19a-3p, miR-361-5p, miR-3613-3p, miR-150-5p, miR-126-3p и miR-499a-5p) в сыворотке крови детей с РАС и здоровых членов их семей по сравнению с группой контроля [49]; выявлено пять микроРНК (miR-181b-5p, miR-320a, miR-572, miR-130a-3p и miR-19b-3p), имеющих высокую предикторную силу для диагностики РАС [43]. При оценке уровней микроРНК у детей и подростков с СДВГ было обнаружено снижение микроРНК 18a-5p, 22-3p, 24-3p, 106b-5p, 107 по сравнению с контрольной группой, при этом уровень микроРНК-107 обладал высокой предикторной силой для диагностики СДВГ [31].

Таким образом, РАС и СДВГ имеют ряд общих звеньев патогенеза и характеризуются некоторыми общими клиническими особенностями, но факторы, действие которых неизбежно приводило бы к развитию СДВГ, РАС или СДВГ + РАС, так и не описаны. В связи с этим большое значение приобретают исследования, направленные на выявление природы взаимосвязи РАС и СДВГ, поскольку раскрытие новых общих для этих заболеваний звеньев патогенеза, несомненно, будет способствовать разработке надежных диагностических процедур и эффективных лечебно-коррекционных подходов.

Поскольку спектр возможных планов клинических исследований, в особенности с привлечением несовершеннолетних, весьма ограничен, для решения описанной выше задачи требуется разработка адекватных животных моделей РАС+СДВГ. Однако в настоящее время получить у животного картину психопатологии, аналогичную наблюдаемой у человека, невозможно. Данную задачу возможно решить только частично, смоделировав с учетом известных данных об этиопатогенезе заболевания лишь ограниченный набор характеристик, наблюдаемых как у больных людей, так и у лабораторных животных, причем должны существовать методы объективной оценки данных характеристик.

Согласно современным представлениям, для развития РАС+СДВГ необходимо сочетанное действие, как минимум, генетического и церебрально-органического фактора [29, 33, 37], поэтому для моделирования основных симптомов данно-

го состояния оптимально использовать препараты, вызывающие органическое поражение головного мозга у животных с генетически детерминированными нарушениями, например с нарушениями обмена дофамина. Одним из таких препаратов является вальпроевая кислота — короткоцепочечная жирная кислота, которая применяется в клинике в качестве противоэпилептического препарата. Механизм действия вальпроевой кислоты реализуется через модуляцию нейромедиаторной передачи, ингибирование активности деацетилазы гистонов, ингибирование катаболизма гамма-аминомасляной кислоты, активации β -катенин-Ras-ERK-p21 сигнального пути, ингибирования 3β -киназы гликогенсинтазы [46]. Однако вальпроевая кислота при использовании во время беременности проникает через плацентарный барьер, накапливается в кровотоке плода [56], где анион кислоты образует ковалентные связи с отрицательно заряженными молекулами, например с антиоксидантными ферментами, нарушая их работу. Накопление свободных радикалов, в свою очередь, вызывает повреждение нуклеиновых кислот (в том числе митохондриальной ДНК), липидов и белков [48], что приводит к дефектам нервной трубки [17]. Вальпроевая кислота также ингибирует ферменты метаболизма фолиевой кислоты, что отражается в уменьшении ее содержания и/или в снижении скорости превращения неактивной формы фолиевой кислоты в биологически активную [38]. Таким образом, вальпроевая кислота оказывает выраженное тератогенное действие, что было подтверждено в многоцентровых клинических исследованиях [14, 59]. На основании описанных выше данных вальпроат стали использовать для моделирования некоторых симптомов аутизма [39]. Так, было показано, что у крысят, подвергшихся действию вальпроевой кислоты *in utero*, понижена болевая чувствительность, наблюдается гиперактивность, стереотипность действий, повышенный уровень беспокойства и уменьшение социального взаимодействия [52]. Данные проявления феноменологически соответствуют характерным для РАС симптомам (триада ядерных симптомов аутизма). При этом стоит отметить, что нарушения социальной адаптации и поведения являются характерными чертами всех форм РАС, а также одним из симптомов СДВГ.

В нескольких исследованиях у мышей и крыс были продемонстрированы анатомические изменения в коре головного мозга и мозжечке, вызванные введением вальпроевой кислоты (ВПК): уменьшение числа клеток Пуркинье, повреждение ядер черепных нервов и синаптические изменения в коре головного мозга [2, 3, 24], сопровождающиеся РАС-подобным поведением. Следовательно, моделирование РАС с помощью введения препаратов вальпроевой кислоты имеет этиологическую основу [51, 52]. Тем не менее РАС может развиваться и у детей, рожденных от матерей, никогда не получавших вальпроатов. Кроме того, показано, что тератогенное действие вальпроатов одинаково сказывается как на самцах, так и на самках крыс, в то время как аутизм у мальчиков развивается в 4 раза чаще, чем у девочек [22]; повреждающее действие вальпроатов напрямую не связано с модуляцией моноаминергических нейромедиаторных систем (есть толь-

ко одно исследование, демонстрирующее увеличение содержания серотонина в гиппокампе и снижение дофамина в префронтальной коре у крысят после введения вальпроатов на 9-й день развития эмбриона) [44]. Самое удивительное — при действии вальпроата на дофаминергические нейроны в культуре (линия N27) наблюдалось 3–10-кратное увеличение продукции мРНК и двукратное увеличение содержания белка DAT [30], что не соответствует клиническим наблюдениям. Именно поэтому валидность данной модели весьма ограничена. Существует вероятность, что введение низких доз вальпроата в сочетании с генетически детерминированным нарушением обмена дофамина, заданного с помощью нокаута гена *dat* (крыс и мышей линии DAT-KO уже традиционно рассматривают в качестве модельных объектов для изучения этиологии и патогенеза СДВГ), позволит снять имеющиеся у описанной выше модели ограничения.

Уже установленными фенотипическими проявлениями нокаута гена DAT у мышей являются гиперактивность и когнитивные нарушения. Гиперактивность DAT-KO мышей наблюдалась во многих исследованиях, в частности в тестах «Открытое поле», тесте прерывания луча (*beam-break test*), тесте на двигательную активность в новой обстановке (*Loco*). Пройденное в тестах расстояние у таких мышей оказывалось значительно больше, их средняя скорость была выше, а время неподвижности меньше, чем у животных дикого типа [23, 50]. Кроме того, средний угол поворота DAT-KO мышей и извилистость их траектории в тесте «Открытое поле» были ниже, как и уровень взаимодействия с новыми объектами в *Loco*, на основании чего можно сделать вывод о снижении у них исследовательской активности [22].

Когнитивные нарушения КО-мышей были продемонстрированы в тестах «У-образный лабиринт» (У-лабиринт) и «Н-образный лабиринт» (Н-лабиринт). В Н-лабиринте такие мыши хуже справлялись с изучением правил, при том что обонятельные функции, необходимые для успешного запоминания правил, у них нарушены не были [18]. В У-лабиринте у КО-мышей наблюдалось снижение спонтанного чередования рукавов [36]. Кроме того, КО-мыши показывали худшие результаты в водном лабиринте Морриса [58]. В совокупности эти данные свидетельствуют о нарушении функций рабочей памяти.

Тревожность КО-мышей была оценена при помощи приподнятого крестообразного лабиринта и теста «Темно-светлая камера» [15]. В приподнятом крестообразном лабиринте наблюдалось снижение уровня тревожности у КО-мышей по сравнению с мышами дикого типа, что проявлялось в увеличении времени нахождения в открытых (светлых) рукавах лабиринта и увеличении числа свешиваний в открытых рукавах. Анксиолитический фенотип (сниженная тревожность) был подтвержден в тесте «Темно-светлая камера», где КО-мыши проводили гораздо больше времени в светлом отсеке камеры по сравнению с мышами дикого типа.

Фенотипические проявления нокаута гена *dat* у крыс во многом схожи с таковыми у DAT-KO мышей. Гиперактивность DAT-KO крыс была подтверждена во многих исследованиях [5,

8, 16, 34]. Так, например, в тесте условного рефлекса активного избегания DAT-KO крысы демонстрировали высокий уровень двигательной активности даже после получения удара током [5]. В тесте «Открытое поле» DAT-KO крысы проходили путь, в разы превышающий показатели контрольной группы, но при этом двигались они однонаправленно по периферии арены. Когнитивные нарушения DAT-KO крыс демонстрировались в таких тестах, как У-лабиринт, тесты закапывания шариков и нетерпимости к задержке (*Intolerance-to-Delay Task*) [5, 16, 34]. В У-лабиринте такие крысы имели сниженный по сравнению с животными дикого типа уровень спонтанного чередования, что может свидетельствовать об ухудшении рабочей памяти [34]. Результаты теста закапывания шариков и теста «Нетерпимость к задержке» позволяют сделать предположение о компульсивном поведении DAT-KO крыс [5, 16]: такие крысы значительно больше времени проводят во взаимодействии с шарами, а также отдают предпочтение большей награде, даже если она подается через субоптимальное время (*large and late reward*).

При анализе уровня тревожности DAT-KO крыс были получены противоречивые результаты. Если в тесте приподнятого крестообразного лабиринта DAT-KO крысы демонстрировали повышенную исследовательскую активность, что свидетельствует о низком уровне тревоги, то в тесте «Темно-светлая камера» их активность в светлой части ящика была снижена (наблюдаются продолжительные замирания) [5, 8]. Исходя из этого, можно предположить, что общий уровень тревожности DAT-KO крыс снижен (аналогично мышам), однако они проявляют кратковременную тревожность при определенных условиях.

Таким образом, РАС и СДВГ имеют общие звенья патогенеза, сопровождаются нарушением обмена дофамина, а их сочетание является наиболее неблагоприятным. Наблюдаемые при РАС + СДВГ изменения могут быть заданы в эксперименте с помощью внутриутробного воздействия низких доз вальпроатов как дополнительного церебрально-органического фактора у крыс линии DAT-KO. Моделирование РАС + СДВГ позволит расширить понимание патогенеза данных заболеваний и повысить возможность разработки таргетной фармакотерапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа поддержана Российским научным фондом, проект № 22-25-00124.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis,

interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. The work was supported by the Russian Science Foundation, project № 22-25-00124.

ЛИТЕРАТУРА

- Макаров И.В., Автенюк А.С. Диагностика детского аутизма: ошибки и трудности. Социальная и клиническая психиатрия. 2018; 28(3): 74–81.
- Расстройства аутистического спектра в детском возрасте: диагностика, терапия, профилактика, реабилитация. Клинические рекомендации. М.; 2020.
- Симашковой Н.В., Макушкина Е.В., ред. Расстройства аутистического спектра: диагностика, лечение, наблюдение. Клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2015.
- Рональд А., Симонов Э., Кунци Дж. и др. Доказательства перекрывающихся генетических влияний на поведение аутистов и СДВГ в выборке близнецов из сообщества. Детская психологическая психиатрия. 2008; 49(5): 535–42.
- Adinolfi A., Zelli S., Leo D. et al. Behavioral characterization of DAT-KO rats and evidence of asocial-like phenotypes in DAT-HET rats: The potential involvement of norepinephrine system. Behavioural Brain Research. 2019; 359: 516–27. DOI: 10.1016/j.bbr.2018.11.028.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Association; 2013.
- Anand D., Colpo G.D., Zeni G. et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder And Inflammation: What Does Current Knowledge Tell Us? A Systematic Review. Front Psychiatry. 2017; 8: 228. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00228.
- Apriyatin S.A., Shipelin V.A., Trusov N.V. et al. Comparative analysis of the influence of a high-fat/high-carbohydrate diet on the level of anxiety and neuromotor and cognitive functions in Wistar and DAT-KO rats. Physiological Reports. 2019; 7(4): e13987. DOI: 10.14814/phy2.13987.
- Bacqué-Cazenave J., Bharatiya R., Barrière G. et al. Serotonin in Animal Cognition and Behavior. Int J Mol Sci. 2020; 21(5): 1649. DOI: 10.3390/ijms21051649.
- Bamalan O.A., Khalili Y.A. Physiology, Serotonin. Stat Pearls Publishing; 2019.
- Berenguer C., Roselló B., Colomer C. et al. Children with autism and attention deficit hyperactivity disorder. Relationships between symptoms and executive function, theory of mind, and behavioral problems. Research in Developmental Disabilities. 2018; 83: 260–9. DOI: 10.1016/j.ridd.2018.10.001.
- Berenguer-Fornier C., Miranda-Casas A., Pastor-Cerezuela G., Roselló-Miranda R. Comorbilidad del trastorno del espectro autista y el déficit de atención con hiperactividad. Estudio de revisión [Comorbidity of autism spectrum disorder and attention deficit with hyperactivity. A review study]. Rev Neurol. 2015; 60(1): 37–43. (in Spanish).
- Bowton E., Saunders C., Reddy I.A. et al. SLC6A3 coding variant Ala559Val found in two autism probands alters dopamine transporter function and trafficking. Translational psychiatry. 2014; 10 (4): e464. DOI: 10.1038/tp.2014.90.
- Bromley R.L., Mawer G., Love J. et al. Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: A prospective report. Epilepsia. 2010; 10 (51): 2058–65. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02668.x.
- Carpenter A.C., Saborido T.P., Stanwood G.D. Development of hyperactivity and anxiety responses in dopamine transporter-deficient mice. Developmental Neuroscience. 2012; 2–3 (34): 250–7. DOI: 10.1159/000336824.
- Cinque S., Zoratto F., Pileggi A. et al. Behavioral phenotyping of dopamine transporter knockout rats: Compulsive traits, motor stereotypes, and anhedonia. Frontiers in Psychiatry. 2018; 9: 43. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00043.
- Copp A.J., Greene N.D., Murdoch J.N. The genetic basis of mammalian neurulation. Nat Rev Genet. 2003; 4: 784–93. DOI: 10.1038/nrg1181.
- Del'Guidice T., Lemasson M., Etiévant A. et al. Dissociations between cognitive and motor effects of psychostimulants and atomoxetine in hyperactive DAT-KO mice. Psychopharmacology. 2014; 1 (231): 109–22. DOI: 10.1007/s00213-013-3212-8.
- DiCarlo G.E., Aguilar J.I., Matthies H.J. et al. Autism-linked dopamine transporter mutation alters striatal dopamine neurotransmission and dopamine-dependent behaviors. Journal of Clinical Investigation. 2019; 8 (129): 3407–19. DOI: 10.1172/JCI127411.
- Fisher S.E., Francks C., McCracken J.T. et al. A genomewide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. Am J Hum Genet. 2002; 70(5): 1183–96. DOI: 10.1086/340112.
- Fombonne E. Epidemiological trends in rates of autism. Molecular Psychiatry. 2002; 7: 4–6. DOI: 10.1038/sj.mp.4001162.
- Fox M.A., Panessiti M.G., Hall F.S. et al. An evaluation of the serotonin system and perseverative, compulsive, stereotypical, and hyperactive behaviors in dopamine transporter (DAT) knockout mice. Psychopharmacology (Berl). 2013; 227(4): 685–95. DOI: 10.1007/s00213-013-2988-x.
- Franco R., Reyes-Resina I., Navarro G. Dopamine in health and disease: Much more than a neurotransmitter. Biomedicine. 2021; 9(2): 1–13. DOI: 10.3390/biomedicine9020109.
- Gadow K.D., Roohi J., DeVincent C.J., Hatchwell E. Association of ADHD, tics, and anxiety with dopamine transporter (DAT1) genotype in autism spectrum disorder. J Child Psychol Psychiatry. 2008; 49(12): 1331–8. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2008.01952.x.
- García-Martínez I., Sánchez-Mora C., Pagerols M. et al. Preliminary evidence for association of genetic variants in pri-miR-34b/c and abnormal miR-34c expression with attention deficit and hyperactivity disorder. Transl Psychiatry. 2016; 6(8): e879. DOI: 10.1038/tp.2016.151.
- Genovese A., Butler M.G. Clinical Assessment, Genetics, and Treatment Approaches in Autism Spectrum Disorder (ASD). Int J Mol Sci. 2020; 21(13): 4726. DOI: 10.3390/ijms21134726.
- Gesundheit B., Rosenzweig J.P., Naor D. et al. Immunological and autoimmune considerations of Autism Spectrum Disorders. J Autoimmun. 2013; 44: 1–7. DOI: 10.1016/j.jaut.2013.05.005.

28. Giros B., Jaber M., Jones S.R. et al. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature*. 1996; 379(6566): 606–12. DOI: 10.1038/379606a0.
29. Gizer I.R., Ficks C., Waldman I.D. Candidate gene studies of ADHD: A meta-analytic review. *Human Genetics*. 2009; 126(1): 51–90. DOI: 10.1007/s00439-009-0694-x.
30. Green A.L., Zhan L., Eid A. et al. Valproate increases dopamine transporter expression through histone acetylation and enhanced promoter binding of Nurr1. *Neuropharmacology*. 2017; 125: 189–96. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.07.020.
31. Kandemir H., Erdal M.E., Selek S. et al. Evaluation of several micro RNA (miRNA) levels in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett*. 2014; 580: 158–62. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.07.060.
32. Klassen L.J., Blackwood C.M., Reaume C.J. et al. A survey of adult referrals to specialist attention-deficit/hyperactivity disorder clinics in Canada. *Int J Gen Med*. 2017; 11: 1–10. DOI: 10.2147/IJGM.S145269.
33. Korkmaz B. Theory of mind and neurodevelopmental disorders of childhood. *Pediatric Research*. 2011; 5(2): 69. DOI: 10.1203/PDR.0b013e318212c177.
34. Leo D., Sukhanov I., Zoratto F. et al. Pronounced Hyperactivity, Cognitive Dysfunctions, and BDNF Dysregulation in Dopamine Transporter Knock-out Rats. *J Neurosci*. 2018; 38(8): 1959–72. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1931-17.2018.
35. Lerner T.N., Holloway A.L., Seiler J.L. Dopamine, Updated: Reward Prediction Error and Beyond. *Current Opinion in Neurobiology*. 2021; 67: 123–30. DOI: 10.1016/j.conb.2020.10.012.
36. Li B., Arime Y., Hall F.S. et al. Impaired spatial working memory and decreased frontal cortex BDNF protein level in dopamine transporter knockout mice. *Eur J Pharmacol*. 2010; 628(1-3): 104–7. DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.11.036.
37. Liu L., Zhang D., Rodzinka-Pasko J.K., Li Y.M. Environmental risk factors for autism spectrum disorders. *Nervenarzt*. 2016; 87(2): 55–61. DOI: 10.1007/s00115-016-0172-3.
38. Lloyd K.A. A scientific review: mechanisms of valproate-mediated teratogenesis. *Biosci Horiz*. 2013; 6: 1–10. DOI: 10.1093/biohorizons/hzt003.
39. Markram K., Rinaldi T., La Mendola D. et al. Abnormal fear conditioning and amygdala processing in an animal model of autism. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33(4): 901–12. DOI: 10.1038/sj.npp.1301453.
40. Marotta R., Risoleo M.C., Messina G. et al. The Neurochemistry of Autism. *Brain Sci*. 2020; 10(3): 163. DOI: 10.3390/brainsci10030163.
41. Martin J., Walters R.K., Demontis D. et al. A Genetic Investigation of Sex Bias in the Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. 2018; 83(12): 1044–53. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.11.026.
42. Millan M.J., Dekeyne A., Gobert A. et al. Dual-acting agents for improving cognition and real-world function in Alzheimer's disease: Focus on 5-HT6 and D3 receptors as hubs. *Neuropharmacology*. 2020; 177: 108099. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2020.108099.
43. Mundalil Vasu M., Anitha A., Thanseem I. et al. Serum microRNA profiles in children with autism. *Molecular autism*. 2014; 5: 40. DOI: 10.1186/2040-2392-5-40.
44. Narita N., Kato M., Tazoe M. et al. Increased monoamine concentration in the brain and blood of fetal thalidomide- and valproic acid-exposed rat: putative animal models for autism. *Pediatr Res*. 2002; 52(4): 576–9. DOI: 10.1203/00006450-200210000-00018.
45. Németh N., Kovács-Nagy R., Székely A. et al. Association of impulsivity and polymorphic microRNA-641 target sites in the SNAP-25 gene. *PLoS One*. 2013; 8(12): e84207. DOI: 10.1371/journal.pone.0084207.
46. Nicolini C., Fahnestock M. The valproic acid-induced rodent model of autism. *Experimental Neurology*. 2018; 299(A): 217–27. DOI: 10.1016/j.expneurol.2017.04.017.
47. Oades R.D. Dopamine-serotonin interactions in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Progress in Brain Research*. 2008; 172: 543–65. DOI: 10.1016/S0079-6123(08)00926-6.
48. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? *Reprod Toxicol*. 2009; 28(1): 1–10. DOI: 10.1016/j.reprotox.2009.02.014.
49. Ozkul Y., Taheri S., Bayram K.K. et al. A heritable profile of six miRNAs in autistic patients and mouse models. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 9011. DOI: 10.1038/s41598-020-65847-8.
50. Perona M.T., Waters S., Hall F.S. et al. Animal models of depression in dopamine, serotonin, and norepinephrine transporter knockout mice: prominent effects of dopamine transporter deletions. *Behav Pharmacol*. 2008; 19(5-6): 566–74. DOI: 10.1097/FBP.0b013e31832830cd80f.
51. Rodier P.M., Ingram J.L., Tisdale B. et al. Embryological origin for autism: developmental anomalies of the cranial nerve motor nuclei. *J Comp Neurol*. 1996; 370(2): 247–61. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9861(19960624)370:2<247::AID-CNE8>3.0.CO;2-2.
52. Schneider T., Przewlocki R. Behavioral alterations in rats prenatally to valproic acid: Animal model of autism. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 1(30): 80–9. DOI: 10.1038/sj.npp.1300518.
53. Seeman P. Dopamine D2 receptors as treatment targets in schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2010; 4(1): 56–73. DOI: 10.3371/CSRP.4.1.5.
54. Stranger B.E., Nica A.C., Forrest M.S. et al. Population genomics of human gene expression. *Nat Genet*. 2007; 39(10): 1217–24. DOI: 10.1038/ng2142.
55. Torrisi S.A., Laudani S., Contarini G. et al. Dopamine, Cognitive Impairments and Second-Generation Antipsychotics: From Mechanistic Advances to More Personalized Treatments. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020; 13(11): 365. DOI: 10.3390/ph13110365.
56. Vajda F. Dose issues in antiepileptic therapy. *J Clin Neurosci*. 2012; 19: 1475–7. DOI: 10.1016/j.jocn.2012.05.003.
57. Volkow N.D., Wang G.J., Newcorn J. et al. Brain dopamine transporter levels in treatment and drug naïve adults with ADHD. *Neuroimage*. 2007; 34(3): 1182–90. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.10.014.
58. Vorhees C.V., Williams M.T. Morris water maze: Procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nature Protocols*. 2006; 2(1): 848–58. DOI: 10.1038/nprot.2006.116.
59. Wiggs K.K., Rickert M.E., Suján A.C. et al. Antiseizure medication use during pregnancy and risk of ASD and ADHD in children. *Neurology*. 2020; 95(24): e3232–40. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010993.
60. Zablotzky B., Bramlett M.D., Blumberg S.J. The Co-Occurrence of Autism Spectrum Disorder in Children With ADHD. *J Atten Disord*. 2020; 24(1): 94–103. DOI: 10.1177/1087054717713638.



REFERENCES

1. Makarov I.V., Avtenuk A.S. Diagnostika detskogo autizma: oshibki i trudnosti [Diagnostics of childhood autism: mistakes and difficulties]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2018; 28 (3): 74–81. (in Russian).
2. Rasstroystva autisticheskogo spektra v detskom vozraste: diagnostika, terapiya, profilaktika, reabilitatsiya [Autism spectrum disorders in childhood: diagnosis, therapy, prevention, rehabilitation]. *Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow; 2020. (in Russian).
3. Simashkovoy N.V., Makushkina E.V., eds. Rasstroystva autisticheskogo spektra: diagnostika, lechenie, nablyudeniye [Autism Spectrum Disorders: Diagnosis, Treatment, Monitoring]. *Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya)*. Moscow; 2015. (in Russian).
4. Ronald A., Simonov E., Kuntsi Dzh., Asherson P., Plomin R. Dokazatel'stva perekryvayushchikhsya geneticheskikh vliyaniy na povedeniye autistov i SDVG v vyborke bliznetsov iz soobshchestva [Evidence for overlapping genetic influences on autistic and ADHD behavior in community twin selection]. *Detskaya psikhologicheskaya psikiatriya*. 2008; 49 (5): 535–542. (in Russian).
5. Adinolfi A., Zelli S., Leo D. et al. Behavioral characterization of DAT-KO rats and evidence of asocial-like phenotypes in DAT-HET rats: The potential involvement of norepinephrine system. *Behavioural Brain Research*. 2019; 359: 516–27. DOI: 10.1016/j.bbr.2018.11.028.
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Association; 2013.
7. Anand D., Colpo G.D., Zeni G. et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder And Inflammation: What Does Current Knowledge Tell Us? A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2017; 8: 228. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00228.
8. Apriyatin S.A., Shipelin V.A., Trusov N.V. et al. Comparative analysis of the influence of a high-fat/high-carbohydrate diet on the level of anxiety and neuromotor and cognitive functions in Wistar and DAT-KO rats. *Physiological Reports*. 2019; 7(4): e13987. DOI: 10.14814/phy.2.13987.
9. Bacqué-Cazenave J., Bharatiya R., Barrière G. et al. Serotonin in Animal Cognition and Behavior. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(5): 1649. DOI: 10.3390/ijms21051649.
10. Bamanan O.A., Khalili Y.A.I. Physiology, Serotonin. *Stat Pearls Publishing*; 2019.
11. Berenguer C., Roselló B., Colomer C. et al. Children with autism and attention deficit hyperactivity disorder. Relationships between symptoms and executive function, theory of mind, and behavioral problems. *Research in Developmental Disabilities*. 2018; 83: 260–9. DOI: 10.1016/j.ridd.2018.10.001.
12. Berenguer-Fornier C., Miranda-Casas A., Pastor-Cerezuela G., Roselló-Miranda R. Comorbilidad del trastorno del espectro autista y el déficit de atención con hiperactividad. Estudio de revisión [Comorbidity of autism spectrum disorder and attention deficit with hyperactivity. A review study]. *Rev Neurol*. 2015; 60(1): 37–43. (in Spanish).
13. Bowton E., Saunders C., Reddy I.A. et al. SLC6A3 coding variant Ala559Val found in two autism probands alters dopamine transporter function and trafficking. *Translational psychiatry*. 2014; 10 (4): e464. DOI: 10.1038/tp.2014.90.
14. Bromley R.L., Mawer G., Love J. et al. Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: A prospective report. *Epilepsia*. 2010; 10 (51): 2058–65. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02668.x.
15. Carpenter A.C., Saborido T.P., Stanwood G.D. Development of hyperactivity and anxiety responses in dopamine transporter-deficient mice. *Developmental Neuroscience*. 2012; 2–3 (34): 250–7. DOI: 10.1159/000336824.
16. Cinque S., Zoratto F., Poleggi A. et al. Behavioral phenotyping of dopamine transporter knockout rats: Compulsive traits, motor stereotypies, and anhedonia. *Frontiers in Psychiatry*. 2018; 9: 43. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00043.
17. Copp A.J., Greene N.D., Murdoch J.N. The genetic basis of mammalian neurulation. *Nat Rev Genet*. 2003; 4: 784–93. DOI: 10.1038/nrg1181.
18. Del'Guidice T., Lemasson M., Etiévant A. et al. Dissociations between cognitive and motor effects of psychostimulants and atomoxetine in hyperactive DAT-KO mice. *Psychopharmacology*. 2014; 1 (231): 109–22. DOI: 10.1007/s00213-013-3212-8.
19. DiCarlo G.E., Aguilar J.I., Matthies H.J. et al. Autism-linked dopamine transporter mutation alters striatal dopamine neurotransmission and dopamine-dependent behaviors. *Journal of Clinical Investigation*. 2019; 8 (129): 3407–19. DOI: 10.1172/JCI127411.
20. Fisher S.E., Francks C., McCracken J.T. et al. A genomewide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Hum Genet*. 2002; 70(5): 1183–96. DOI: 10.1086/340112.
21. Fombonne E. Epidemiological trends in rates of autism. *Molecular Psychiatry*. 2002; 7: 4–6. DOI: 10.1038/sj.mp.4001162.
22. Fox M.A., Panessiti M.G., Hall F.S. et al. An evaluation of the serotonin system and perseverative, compulsive, stereotypical, and hyperactive behaviors in dopamine transporter (DAT) knockout mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013; 227(4): 685–95. DOI: 10.1007/s00213-013-2988-x.
23. Franco R., Reyes-Resina I., Navarro G. Dopamine in health and disease: Much more than a neurotransmitter. *Biomedicines*. 2021; 9(2): 1–13. DOI: 10.3390/biomedicines9020109.
24. Gadow K.D., Roohi J., DeVincent C.J., Hatchwell E. Association of ADHD, tics, and anxiety with dopamine transporter (DAT1) genotype in autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. 2008; 49(12): 1331–8. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2008.01952.x.
25. Garcia-Martínez I., Sánchez-Mora C., Pagerols M. et al. Preliminary evidence for association of genetic variants in pri-miR-34b/c and abnormal miR-34c expression with attention deficit and hyperactivity disorder. *Transl Psychiatry*. 2016; 6(8): e879. DOI: 10.1038/tp.2016.151.
26. Genovese A., Butler M.G. Clinical Assessment, Genetics, and Treatment Approaches in Autism Spectrum Disorder (ASD). *Int J Mol Sci*. 2020; 21(13): 4726. DOI: 10.3390/ijms21134726.
27. Gesundheit B., Rosenzweig J.P., Naor D. et al. Immunological and autoimmune considerations of Autism Spectrum Disorders. *J Autoimmun*. 2013; 44: 1–7. DOI: 10.1016/j.jaut.2013.05.005.
28. Giros B., Jaber M., Jones S.R. et al. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature*. 1996; 379(6566): 606–12. DOI: 10.1038/379606a0.

29. Gizer I.R., Ficks C., Waldman I.D. Candidate gene studies of ADHD: A meta-analytic review. *Human Genetics*. 2009; 126(1): 51–90. DOI: 10.1007/s00439-009-0694-x.
30. Green A.L., Zhan L., Eid A. et al. Valproate increases dopamine transporter expression through histone acetylation and enhanced promoter binding of Nurr1. *Neuropharmacology*. 2017; 125: 189–96. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.07.020.
31. Kandemir H., Erdal M.E., Selek S. et al. Evaluation of several micro RNA (miRNA) levels in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Lett*. 2014; 580: 158–62. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.07.060.
32. Klassen L.J., Blackwood C.M., Reaume C.J. et al. A survey of adult referrals to specialist attention-deficit/hyperactivity disorder clinics in Canada. *Int J Gen Med*. 2017; 11: 1–10. DOI: 10.2147/IJGM.S145269.
33. Korkmaz B. Theory of mind and neurodevelopmental disorders of childhood. *Pediatric Research*. 2011; 5(2): 69. DOI: 10.1203/PDR.0b013e318212c177.
34. Leo D., Sukhanov I., Zoratto F. et al. Pronounced Hyperactivity, Cognitive Dysfunctions, and BDNF Dysregulation in Dopamine Transporter Knock-out Rats. *J Neurosci*. 2018; 38(8): 1959–72. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1931-17.2018.
35. Lerner T.N., Holloway A.L., Seiler J.L. Dopamine, Updated: Reward Prediction Error and Beyond. *Current Opinion in Neurobiology*. 2021; 67: 123–30. DOI: 10.1016/j.conb.2020.10.012.
36. Li B., Arime Y., Hall F.S. et al. Impaired spatial working memory and decreased frontal cortex BDNF protein level in dopamine transporter knockout mice. *Eur J Pharmacol*. 2010; 628(1-3): 104–7. DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.11.036.
37. Liu L., Zhang D., Rodzinka-Pasko J.K., Li Y.M. Environmental risk factors for autism spectrum disorders. *Nervenarzt*. 2016; 87(2): 55–61. DOI: 10.1007/s00115-016-0172-3.
38. Lloyd K.A. A scientific review: mechanisms of valproate-mediated teratogenesis. *Biosci Horiz*. 2013; 6: 1–10. DOI: 10.1093/biohorizons/hzt003.
39. Markram K., Rinaldi T., La Mendola D. et al. Abnormal fear conditioning and amygdala processing in an animal model of autism. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33(4): 901–12. DOI: 10.1038/sj.npp.1301453.
40. Marotta R., Risoleo M.C., Messina G. et al. The Neurochemistry of Autism. *Brain Sci*. 2020; 10(3): 163. DOI: 10.3390/brainsci10030163.
41. Martin J., Walters R.K., Demontis D. et al. A Genetic Investigation of Sex Bias in the Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry*. 2018; 83(12): 1044–53. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.11.026.
42. Millan M.J., Dekeyne A., Gobert A. et al. Dual-acting agents for improving cognition and real-world function in Alzheimer's disease: Focus on 5-HT6 and D3 receptors as hubs. *Neuropharmacology*. 2020; 177: 108099. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2020.108099.
43. Mundalil Vasu M., Anitha A., Thanseem I. et al. Serum microRNA profiles in children with autism. *Molecular autism*. 2014; 5: 40. DOI: 10.1186/2040-2392-5-40.
44. Narita N., Kato M., Tazoe M. et al. Increased monoamine concentration in the brain and blood of fetal thalidomide- and valproic acid-exposed rat: putative animal models for autism. *Pediatr Res*. 2002; 52(4): 576–9. DOI: 10.1203/00006450-200210000-00018.
45. Németh N., Kovács-Nagy R., Székely A. et al. Association of impulsivity and polymorphic microRNA-641 target sites in the SNAP-25 gene. *PLoS One*. 2013; 8(12): e84207. DOI: 10.1371/journal.pone.0084207.
46. Nicolini C., Fahnestock M. The valproic acid-induced rodent model of autism. *Experimental Neurology*. 2018; 299(A): 217–27. DOI: 10.1016/j.expneurol.2017.04.017.
47. Oades R.D. Dopamine-serotonin interactions in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Progress in Brain Research*. 2008; 172: 543–65. DOI: 10.1016/S0079-6123(08)00926-6.
48. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? *Reprod Toxicol*. 2009; 28(1): 1–10. DOI: 10.1016/j.reprotox.2009.02.014.
49. Ozkul Y., Taheri S., Bayram K.K. et al. A heritable profile of six miRNAs in autistic patients and mouse models. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 9011. DOI: 10.1038/s41598-020-65847-8.
50. Perona M.T., Waters S., Hall F.S. et al. Animal models of depression in dopamine, serotonin, and norepinephrine transporter knockout mice: prominent effects of dopamine transporter deletions. *Behav Pharmacol*. 2008; 19(5-6): 566–74. DOI: 10.1097/FBP.0b013e32830cd80f.
51. Rodier P.M., Ingram J.L., Tisdale B. et al. Embryological origin for autism: developmental anomalies of the cranial nerve motor nuclei. *J Comp Neurol*. 1996; 370(2): 247–61. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9861(19960624)370:2<247::AID-CNE8>3.0.CO;2-2.
52. Schneider T., Przewłocki R. Behavioral alterations in rats prenatally to valproic acid: Animal model of autism. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 1(30): 80–9. DOI: 10.1038/sj.npp.1300518.
53. Seeman P. Dopamine D2 receptors as treatment targets in schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2010; 4(1): 56–73. DOI: 10.3371/CSRP.4.1.5.
54. Stranger B.E., Nica A.C., Forrest M.S. et al. Population genomics of human gene expression. *Nat Genet*. 2007; 39(10): 1217–24. DOI: 10.1038/ng2142.
55. Torrisi S.A., Laudani S., Contarini G. et al. Dopamine, Cognitive Impairments and Second-Generation Antipsychotics: From Mechanistic Advances to More Personalized Treatments. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020; 13(11): 365. DOI: 10.3390/ph13110365.
56. Vajda F. Dose issues in antiepileptic therapy. *J Clin Neurosci*. 2012; 19: 1475–7. DOI: 10.1016/j.jocn.2012.05.003.
57. Volkow N.D., Wang G.J., Newcorn J. et al. Brain dopamine transporter levels in treatment and drug naïve adults with ADHD. *Neuroimage*. 2007; 34(3): 1182–90. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.10.014.
58. Vorhees C.V., Williams M.T. Morris water maze: Procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nature Protocols*. 2006; 2(1): 848–58. DOI: 10.1038/nprot.2006.116.
59. Wiggs K.K., Rickert M.E., Sujan A.C. et al. Antiseizure medication use during pregnancy and risk of ASD and ADHD in children. *Neurology*. 2020; 95(24): e3232–40. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010993.
60. Zablotzky B., Bramlett M.D., Blumberg S.J. The Co-Occurrence of Autism Spectrum Disorder in Children With ADHD. *J Atten Disord*. 2020; 24(1): 94–103. DOI: 10.1177/1087054717713638.

