

НОВЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИ ИНФОРМАТИВНЫЙ ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ ЭТИОЛОГИИ ДЕТСКОЙ ПСИХОПАТОЛОГИИ

Р. СЕЛЛЕРС^{1*}, Ф.И. БАРСКИЙ^{2,3}, И.Д. ВОРОНИНА^{2,3}, Ю.В. КОВАС^{2,4}, Г.Т. ХАРОЛД^{1,2}

¹ Факультет психологии, Университет Сассекса, Сассекс, Великобритания,

² Международный центр исследований развития человека,

Национальный исследовательский Томский государственный университет,

³ Лаборатория возрастной психогенетики, ФГБНУ «Психологический институт РАО»

⁴ Голдсмитс, Лондон, Великобритания

В этой статье анализируются современные представления о роли общих генетических и средовых факторов, повышающих риск развития психопатологии у детей, а именно: обобщаются результаты исследований генно-средового взаимодействия в таких аспектах развития ребенка, как, например, депрессивность, проблемы поведения, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). В статье описан новый подход к изучению относительной роли общих генетических факторов, средовых факторов, а также взаимодействия между ними в детской психопатологии. Данный подход основан на изучении семей, воспользовавшихся для зачатия детей вспомогательными репродуктивными технологиями. Дети, зачатые этим методом, в частности, путем экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), могут быть генетическими родственниками обоих родителей (гомологичное ЭКО), только матери (донорство спермы), только отца (донорство яйцеклетки), а также не иметь генетической связи ни с кем из родителей (донорство эмбриона). Еще одну категорию составляют семьи, где оба родителя генетически связаны с ребенком, но внутриутробную среду предоставляет генетически несвязанная суррогатная мать. Сопоставление сходства родителей и детей между этими группами позволяет разделить относительный вклад генетических, внутриутробных и постнатальных средовых факторов в детскую психопатологию. Рассматриваемый подход уникальным образом дополняет исследования генно-средовых взаимосвязей в других научных областях, включая психиатрическую генетику, эпидемиологию и исследования развития.

Ключевые слова: генетические факторы, средовые факторы, детская психопатология, этиология.

Введение

У детей все чаще наблюдаются психопатологические расстройства в детском и подростковом возрастах. Как показывают исследования, у детей часто наблюдаются симптомы эмоциональных и поведенческих проблем, включая тревожность,

депрессивность, агрессивность, неподобающее поведение, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), школьную неуспеваемость и повышенный уровень проблем физического здоровья (Collishaw, Maughan, Goodman, & Pickles, 2004 [10]; Ford, 2008 [21]). Изучение природы и механизмов формирования детской психопатологии является сферой исследований, приобретающей все большую актуальность.

Исторически существовало два разных научных подхода к объяснению развития детской психопатологии. Первый подход объясняет нарушения психологического

© Селлерс Р., Барский Ф.И., Воронина И.Д., Ковас Ю.В., Харолд Г.Т., 2015.

* Для корреспонденции:

Селлерс Р.

Факультет психологии, Университет Сассекса, Сассекс, Великобритания

e-mail: R.Sellers@Sussex.ac.uk

функционирования генетическими влияниями, которые передаются от родителей к детям (Kopp & Beauchaine, 2007 [44]; Low, Cui, & Merikangas, 2008 [49]; McLaughlin et al., 2012 [52]). Второй подход рассматривает нарушения функционирования как следствие того, что дети подвергались воздействию неблагоприятной семейной среды (Appleyard, Egeland, van Dulmen, & Sroufe, 2005 [1]; Cowan & Cowan, 2006 [14]; Gilman, Kawachi, Fitzmaurice, & Buka, 2003 [25]; Sheeber, Hops, Alpert, Davis, & Andrews, 1997 [72]). В то время как каждый из упомянутых классов влияний с высокой вероятностью может быть причиной возникновения психопатологии у детей, маловероятно, что они действуют независимо друг от друга. Напротив, вероятное действие и со-действие (взаимосвязь) между генетической уязвимостью и средовым риском обеспечивают более полное объяснение причин, по которым у одних детей практически отсутствуют признаки психопатологии (при наличии факторов риска), тогда как у других наблюдаются долговременные клинические эмоциональные и поведенческие нарушения.

До недавнего времени было выполнено сравнительно немного исследований, направленных на понимание того, каким образом генетическая уязвимость и средовые факторы риска совместно влияют на нормальное и аномальное развитие детей. Предыдущие исследования опирались преимущественно на близнецовый метод, позволяющий оценить, насколько индивидуальные различия в конкретных фенотипах (например, депрессия, СДВГ) зависят от генетических, общесредовых и индивидуально-средовых факторов (Lifford, Harold, & Thapar, 2009 [48]; Rice, Harold, Shelton, & Thapar, 2006 [60]). Недавние молекулярно-генетические исследования продвинули наше понимание влияния конкретных генетических вариантов (например, MAOA) на фенотипические показатели (например, нарушение поведения; Thapar, Harold, Rice, Langley, O'Donovan, 2007) [80]. Тем не менее

относительная роль генетических и средовых факторов во многих областях детской психопатологии остается плохо изученной. Фундаментальной причиной пробелов в этой области являются ограничения прежних подходов, которые не всегда могут эффективно разделить генетические и средовые факторы.

Для того чтобы заполнить указанные пробелы, в настоящей работе анализируется современное понимание генетических и средовых факторов повышения риска психопатологии у детей. В исследовании также анализируется концепция генно-средового со-действия в детском психическом здоровье. Кроме того, в работе предложен новейший подход, который уже позволил углубить наше понимание семейных средовых факторов и роли воспитания, – исследовательский дизайн с использованием метода экстракорпорального оплодотворения. Дизайн ЭКО дает возможность учитывать (контролировать) вклады генетических факторов, которые являются общими (или уникальными) для диад родитель-ребенок при изучении средовых влияний на детское развитие и психическое здоровье.

Психогенетические исследования психического здоровья детей и подростков

Важная роль генов в этиологии детской психопатологии – это уже хорошо установленный факт. Исследования молекулярной и количественной психогенетики привели к выявлению факторов риска для различного рода проблем физического и психического здоровья у детей. При этом основным фокусом исследований является установление генов риска сложных количественных признаков и расстройств, включая СДВГ, проблемы поведения и депрессию (Banaschewski, Becker, Scherag, Franke, & Coghill, 2010 [3]; Hudziak, Rudiger, Neale, Heath, & Todd, 2000 [34]; Kendler, Gardner, & Lichtenstein, 2008 [40]; Levinson, 2006 [47]; Rutter, 2004 [66]; Thapar, Holmes, Poulton, & Harrington, 1999 [81]).

Молекулярно-генетические методы уже привели к идентификации целого ряда конкретных генетических факторов, связанных со здоровьем и поведением. Однако, поскольку большинство распространенных заболеваний являются полигенными, то идентификация генетических вариантов, отвечающих за распространенные заболевания и признаки, может занять много лет. Поэтому генетико-эпидемиологические исследования продолжают широко использоваться в данной области, в том числе и классический близнецовый метод. В основе метода лежит предположение, что монозиготные (из одной оплодотворенной яйцеклетки) и дизиготные (из двух отдельно оплодотворенных яйцеклеток) близнецовые пары разделяют среду в одинаковой степени. Поэтому более высокая степень сходства по любому фенотипу (например, психопатологии) принципиально приписывается сходству генетических факторов.

Близнецовые исследования позволяют оценить вклады генетических факторов и факторы общей и разделенной среды в развитие психопатологии у детей. Однако этот подход не лишен ограничений. Например, допущение «равенства сред» подразумевает, что подверженность тем или иным воздействиям семейной среды для членов пары близнецов будет одинаковой (Cronk et al., 2002 [15]; Kendler, Neale, Kessler, Heath, & Eaves, 1993 [41]). Тем не менее в нескольких исследованиях показано, что это допущение не всегда верно, так как генетически идентичные и неидентичные сибсы могут подвергаться разным уровням того или иного средового воздействия, а также по-разному реагировать на одинаковые и неодинаковые средовые воздействия (Felson, 2014 [18]; Richardson & Norgate, 2005 [62]; Tishler & Carey, 2007 [83]). Таким образом, среда может играть более важную роль, чем это оценивалось ранее, в исследованиях на основе традиционного генетико-эпидемиологического дизайна. Еще одно потенциальное ограничение близнецовых исследований, а также других ранее

использовавшихся методов для изучения генетических и средовых влияний заключается в том, что эти исследования преимущественно опираются на данные семей, где дети биологически связаны с родителями, воспитывающими их (Harold, Elam, Lewis, Rice, & Thapar, 2012) [27].

Исследования детей близнецов представляют собой расширение близнецового метода и могут способствовать разделению средовых и генетических факторов, связанных с конкретными показателями (D'Onofrio, 2005) [17]. Они включают в себя сравнение детей близнецов, которые в разной степени подвергались воздействию изучаемого фактора. Тем не менее у рассматриваемого подхода есть ряд ограничений, в том числе неспособность дизайнера учитывать специфические генетические риски, связанные с конкретными показателями (например, депрессия) у партнера близнеца (Singh et al., 2011 [75]; Singh & Waldman, 2010 [76]). Кроме того, данный подход не обладает достаточной мощностью для разграничения между средовыми механизмами, связанными с корреляцией между поколениями. Другие генетически информативные исследования, например, исследование приемных детей, обладают большими возможностями в этом смысле (Heath, Kendler, Eaves, & Markell, 1985) [33].

Исследования приемных детей построены на оценках сходства между биологически связанными и биологически несвязанными между собой родственниками. Выдвигается предположение, что сходство между приемными детьми и их биологическими родителями возникает благодаря общим генам, в то время как сходство между приемными детьми и их небологическими родителями приписывается общей среде.

Предполагается, что, установив генетическую составляющую с помощью дизайна исследования близнецов или приемных детей, мы далее можем манипулировать какими-либо аспектами среды, например, методами воспитания, которым подвергается ребенок, чтобы оценить роль, которую

средовой фактор играет по отношению к генетическим факторам в проявлении нарушений здоровья и поведения. Одно из потенциальных ограничений исследований приемных детей обусловлено временем, прошедшим до усыновления ребенка. Данный фактор может противоречить выводу о том, что именно среда приемной семьи оказывает влияние на исследуемый признак. Другие факторы, потенциально не учитываемые факторы, могут включать в себя избирательное распределение по семьям (когда приемная семья похожа на биологическую по определенным параметрам), недостаточную степень репрезентативности выборки и неспособность контролировать средовые риски пренатального периода.

Недавно разработанный дизайн генетически информативного исследования включает в себя сильные аспекты предыдущих дизайнов и преодолевает их ограничения. В исследованиях такого типа изучается развитие детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), например, ЭКО. Исследования ЭКО опираются на данные нескольких групп семей, различающихся по методике зачатия: группы, где оба родителя могут быть генетическими родственниками ребенка, которого они воспитывают (гомологичная ЭКО или суррогатное материнство), где ни один из родителей не является генетическим родственником ребенка (донорство эмбриона) или где только один из родителей является генетическим родственником (лишь мать – генетический родственник, донорство спермы; лишь отец – генетический родственник, донорство яйцеклетки). Такой дизайн исследований описывался ранее как дизайн с усыновлением при зачатии (Harold, Leve, Elam, et al., 2013) [29] для специфических групп, различающихся по зачатию, поскольку родители, воспитывающие ребенка, не принадлежащего им генетическим родственником, «усыновляют» ребенка до его рождения. Данный подход решает проблемы, присущие исследованиям приемных детей, где

между рождением и усыновлением ребенка может пройти определенное время (задержка), либо где могут не контролироваться внутриутробные средовые влияния (например, курение матери).

На основе ряда вышеописанных генетически информативных исследовательских подходов (рис. 1) можно выдвинуть несколько положений относительно влияния генов и среды на детское развитие. Например, в исследованиях приемных детей ассоциации между приемными детьми и приемными родителями считаются следствиями средовых воздействий, в то время как ассоциации между биологическим родителем и биологическим ребенком считаются результатом генетических воздействий. В исследованиях ЭКО можно сравнивать между собой родителей, воспитывающих генетически родственных и генетически неродственных детей: как и в исследованиях приемных детей, связи между генетически неродственными диадами родитель-ребенок могут свидетельствовать о средовых влияниях. Тогда как связи между генетически родственными диадами родитель-ребенок могут свидетельствовать об общих генетических вкладах, либо указывать на то, что возможность влияния общих генетических факторов нельзя полностью исключить.

Семейные средовые влияния и детская психопатология

Важное значение роли генетических факторов в этиологии детской психопатологии, показанное во многих исследованиях, не исключает влияния семейной среды (например, неподобающее обращение, отвержение) на развитие большинства распространенных расстройств и поведенческих черт. Более того, возрастающую в последнее время частоту большинства сложных расстройств нельзя объяснить только генетическими факторами (Rutter, 2001) [65]. Исследования социализации в семье выявили множество средовых факторов, повышающих риск развития психопатологии у детей.

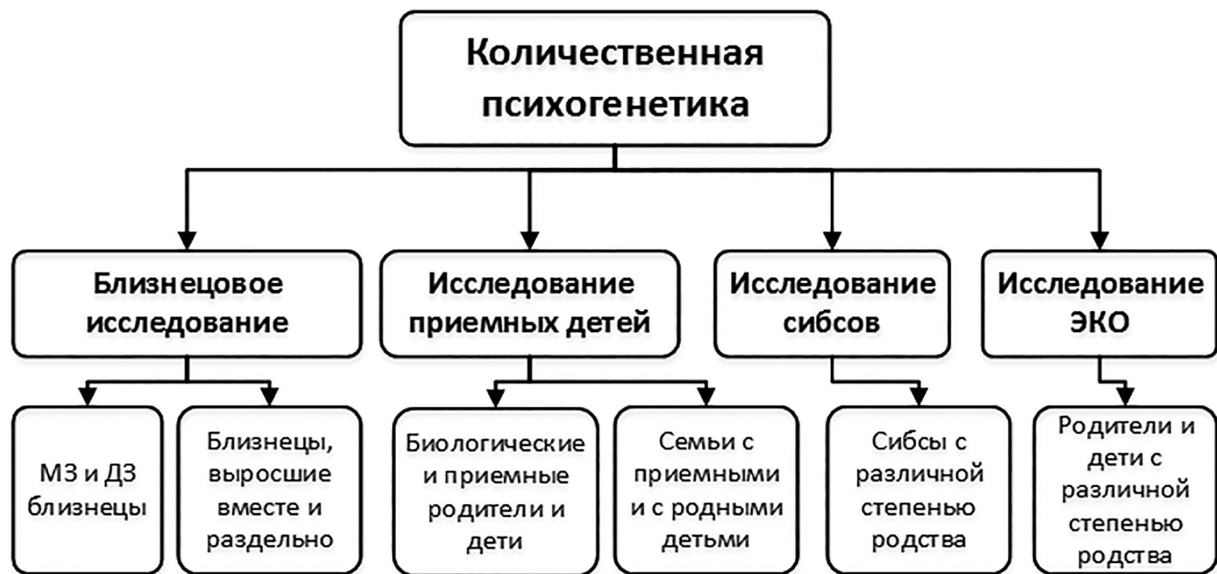


Рис. 1. Методы исследования в традиционной количественной психогенетике

Например, результаты исследований показывают, что дети, растущие в условиях экономического стресса, психопатологических расстройств у родителей, конфликта между детьми и родителями или между родителями, жестких мер воспитания/наказаний или негативных жизненных событий (например, потеря родителя, смена школы), находятся в зоне повышенного риска развития психопатологии по сравнению с детьми, которых окружала более позитивная семейная среда или которые испытывали меньшее воздействие негативных жизненных событий (Cummings, Koss, & Davies, 2014 [16]; Goodman et al., 2011 [26]; Johnson, Whisman, Corley, Hewitt, & Rhee, 2012 [37]; McLaughlin et al., 2011 [51]). Кроме того, исследования также проясняют, как эти факторы могут сочетаться между собой в своем разрушительном влиянии на последующее психосоциальное развитие детей. Например, пары в семьях, испытывающих экономические проблемы или стрессы на работе, сами могут находиться в зоне повышенного риска возникновения психологических проблем (например, депрессия, тревожность), что, в свою очередь, может приводить к ухудшению межродительских или детско-ро-

дительских отношений, приводя к повышению частоты возникновения эмоциональных и поведенческих проблем среди детей (Bøe et al., 2014 [6]; Conger et al., 1992 [12]; Conger, Ge, Elder Jr., Lorenz, & Simons, 1994 [13]; Rijlaarsdam et al., 2013 [63]). Проблемы в области межродительских и детско-родительских отношений привлекают внимание различных авторов. Результаты современных работ свидетельствуют, что эти факторы влияния на детей на уровне семьи могут приводить к негативным последствиям, в том числе нейробиологическим, психологическим, поведенческим и социальным проблемам в младенчестве, детстве и подростковом возрасте (Gilliam et al., 2014 [24]; van Goozen, Fairchild, Snoek, & Harold, 2007 [84]).

Неблагоприятные социальные условия в раннем возрасте рассматриваются как существенный фактор риска для возникновения проблем развития. Например, приемные дети из Румынии, подвергавшиеся серьезной средовой депривации до их усыновления в Великобритании, позднее испытывали долговременное отставание в когнитивной сфере (Beckett et al., 2006 [5]; O'Connor et al., 2000 [55]). Кроме того, у этих детей часто наблюдались пси-

хологические расстройства (проблемы поведения, Stevens et al., 2008 [77]). В других исследованиях показаны долговременные эффекты материнской послеродовой депрессии и недостаточного питания в раннем возрасте на частоту возникновения психопатологии в более позднем возрасте (Avan, Richter, Ramchandani, Norris, & Stein, 2010 [2]; Galler et al., 2010 [22]; Goodman et al., 2011 [26]). В ряде исследований также изучалась роль средовых влияний в период до рождения ребенка. Внутриутробные средовые факторы могут играть важную роль в этиологии психопатологии в детстве. Лонгитюдные исследования продемонстрировали наличие связей между различными негативными воздействиями во время беременности и последующим асоциальным поведением ребенка. Например, связь между курением матери во время беременности и проблемными формами поведения у ребенка обнаружена во многих работах (Nigg & Breslau, 2007 [54]; Wakschlag, Leventhal, Pine, Pickett, & Carter, 2006 [85]). Проблемы с психическим здоровьем матери во время беременности также повышают риск поведенческих проблем у детей (Barker, Jaffee, Uher, & Maughan, 2011 [4]; Hay, Pawlby, Waters, Perra, & Sharp, 2010 [32]). Кроме того, обнаружено, что материнское психическое здоровье в послеродовой период является значимым фактором детского психического здоровья (Fihrer, McMahon, & Taylor, 2009 [20]; Hay, Pawlby, Waters, & Sharp, 2008 [31]; Korhonen, Luoma, Salmelin, & Tamminen, 2012 [45]). Послеродовые и дородовые факторы среды, таким образом, занимают ключевое место в этиологии детской психопатологии. В отличие от традиционных подходов генетической эпидемиологии, новые подходы способны оценить роль таких средовых факторов в контексте генетических влияний на детское развитие. Например, как отмечено в недавнем обзоре генетически информативных подходов, материнская депрессия с высокой вероятностью является средо-

вым (а не генетическим) фактором риска для эмоционального и поведенческого развития ребенка (Natsuaki et al., 2014) [53]. Также связь между стрессом матери во время беременности и асоциальным поведением детей объясняется средовыми, а не генетическими факторами (Rice et al., 2010) [59].

Оценка генетических, пренатальных и постнатальных средовых влияний на показатели детского развития

В научном сообществе все больше принимается, что упрощенное разделение между генетическим и средовым рисками, включая внутриутробный риск, не позволяет оценить динамику взаимодействия между взаимодополняющими источниками влияний на детское психическое здоровье и развитие. В результате интерес ученых разворачивается в сторону исследования природы отношений между генетическими и средовыми источниками риска при объяснении происхождения расстройств в детском возрасте. Возрастные показатели уже не рассматриваются как производные либо природы (генетических влияний), либо воспитания (средовых влияний), а изучаются как взаимодействия того и другого. Однако предшествующие исследования, направленные на выявление связей между переменными на уровне семьи (например, способы воспитания или качество отношений между родителями) и детской психопатологией, как правило, проводились на биологически родственных друг другу родителях и детях (Combs-Ronto, Olson, Lunkenheimer, & Sameroff, 2009 [11]; Psychogiou, Daley, Thompson, & Sonuga-Barke, 2007 [57]; Sellers et al., 2014 [71]). Это представляет проблему для разделения генетических и средовых влияний, поскольку дети, которые воспитываются родителями – своими биологическими родственниками, будут разделять общую среду и гены со своими родителями. Следовательно, невозможно до конца точно понять, относятся ли вли-

яния родителей на детей к генетическим эффектам, семейным средовым эффектам или к тем и другим (Plomin, DeFries, & Loehlin, 1977 [56]; Scarr & McCartney, 1983 [70]), – поскольку и общие гены, и семейная среда могут влиять на поведение и родителя и ребенка. Это называют генно-средовой корреляцией (*rGE*; Plomin, DeFries, & Loehlin, 1977 [56]).

Понятие *rGE* обычно относится к трем разным процессам: реактивная *rGE* подразумевает, что генетически обусловленные характеристики ребенка могут вызывать определенную реакцию у других, например, негативные проявления у родителя (Ge et al., 1996) [23]. Пассивная *rGE* имеет место, когда родительские и детские гены (общие для биологических родственников) вносят вклад в наблюдаемые связи между средой и поведением ребенка (Jaffee & Price, 2007, 2012) [35, 36]. Активная *rGE* возникает в случае, когда генетически обусловленные черты влияют на выбор человеком определенных средовых условий (Rutter et al., 1997) [67]. Например, исследования показали, что многие средовые факторы, такие как родительское воспитание (Harold, et al., 2012 [27]; Kawabata, Alink, Tseng, van Ijzendoorn, & Crick, 2011 [38]), жизненные события (Thapar, Collishaw, Pine, & Thapar, 2012) [78] и особенности отношений со сверстниками (Choukas-Bradley & Prinstein, 2014 [9]; Rudolph et al., 2014 [64]), могут являться источниками риска. Однако те особенности ребенка, на которые влияют гены (например, темперамент и личность), могут оказывать влияние на то, какое именно воспитание получает ребенок (реактивная *rGE*), какие жизненные события происходят с ребенком и какие у ребенка друзья (активная *rGE*). Генетические особенности родителя (общие с ребенком) также могут влиять на то, как будут воспитывать ребенка (пассивная *rGE*) (Ge, et al., 1996 [23]; Rutter, Moffitt, & Caspi, 2006 [68]).

Одним из часто недооцениваемых факторов среды является внутриутробная среда, что может приводить к искажению оценок наследуемости. Существенным ограничением в исследовании приемных детей является то, что дети, которые были усыновлены, не только разделяют гены со своими биологическими родителями, но они проводят около девяти месяцев во внутриутробной среде биологической матери. Таким образом, любое сходство между биологической матерью и ее ребенком (отданным на усыновление) не обязательно объясняется только общими генами. Разделение соответствующих эффектов генетических и средовых факторов риска, когда оцениваются их уникальные и комбинированные (а не скоррелированные) вклады, дает лучшее понимание того, как генетическая предрасположенность и средовые риски взаимодействуют друг с другом.

Этот феномен описан как генно-средовое взаимодействие ($G \times E$). Ключ к пониманию изменчивости в здоровье и поведении детей и взрослых лежит во взаимодействии между генетической предрасположенностью и средовым риском, поэтому описание и количественная оценка этого взаимодействия остаются важной задачей (Rutter, et al., 2006) [68]. В результате реализации проекта «Геном человека» был достигнут определенный прогресс. Например, как показывают результаты исследований, у мужчин, являющихся носителями генетического варианта, который, как считается, снижает активность фермента моноаминоксидазы А (МАОА), риск поведенческих проблем выше, если они подвергались жестокому обращению в детстве (Kim-Cohen et al., 2006) [43]. Однако эти результаты воспроизводятся не во всех исследованиях (Kieling et al., 2013) [42]. Данные других исследований свидетельствуют о том, что функциональный вариант участка промотора гена транспортера серотонина (5НТТ) опосредует связь между стрессовыми жизненными событиями

и симптомами депрессии (Caspi et al., 2003 [8]; Kendler, Kuhn, Vittum, Prescott, & Riley, 2005 [39]). Эти результаты говорят о том, что реакция человека на средовые факторы опосредуется их генами. Однако необходимо достаточно большое время для составления полного каталога человеческих генов и для полного понимания того, как тот или иной генетический вариант взаимодействует со средовыми факторами риска. Учитывая ограничения традиционных методов близнецов и приемных детей в исследовании пренатальных влияний на сложные признаки, необходимы новые подходы, которые позволят разделить роль внутриутробной среды и генетических и постнатальных средовых воздействий.

Новый метод для раздельной оценки генетических, внутриутробных и постнатальных влияний на развитие детей

Вспомогательные репродуктивные технологии как средство зачатия становятся все более распространенными. По недавним оценкам, 0,6–4,6% родов в Европе сегодня происходят благодаря технологии ЭКО (Ferraretti et al., 2009) [19].

Подход к исследованию, который опирается на данные семей с детьми, рожденными при помощи ВРТ, дает возможность оценить, как генетические, пренатальные и/или постнатальные средовые факторы (отдельно или совместно) вносят свой вклад в индивидуальные различия в здоровье и поведении детей. Действительно, эти эффекты невозможно дифференцировать с помощью любого другого метода количественной генетики.

Доля изменчивости (σ^2) любого сложного признака (здоровье, поведение и т.д.), приписываемая генетическим (σ^2_g), внутриутробным (σ^2_u) и средовым (σ^2_e) факторам, может оцениваться с помощью сравнения групп, приведенных в таблице 1. Например, индивидуальные различия между детьми, рожденными с помощью ЭКО (где оба родителя предоставляют генетический материал – гомологично), связаны с 50% гене-

тической информации, полученной от каждого из родителей ($0,5\sigma^2_g$), внутриутробной средой матери (σ^2_u) и постнатальной семейной средой, создаваемой матерью и отцом (σ^2_e). С другой стороны, дети, рожденные с помощью донорства эмбриона, будут испытывать влияние внутриутробной среды матери (σ^2_u) и семейной среды, создаваемой матерью и отцом (σ^2_e), однако генетическая информация от «социальных родителей» в этой группе детям не передается.

Таким образом, указанный метод предоставляет уникальную возможность для разделения трех основных источников влияния, лежащих в основе любого показателя здоровья и поведения в детском возрасте. Новизна этого дизайна исследования состоит в том, что вместо «манипулирования» аспектами социальной среды, как это делается в традиционных исследованиях близнецов и приемных детей, создается возможность естественным образом «манипулировать» генетическими и внутриутробными влияниями, связанными с развитием детей, что позволяет эффективным образом разделить эти влияния. Данный подход уже апробирован на практике в Великобритании (Boivin et al., 2009 [7]; Harold et al., 2012 [27]; Rice et al., 2009 [58]; Shelton et al., 2009 [73]; Shelton, Collishaw, Rice, Harold, & Thapar, 2011 [74]; Thapar et al., 2007 [79]).

Таблица 1

Компоненты изменчивости в группах ЭКО и суррогатности

| Группа по зачатию | Мать-ребенок | Отец-ребенок |
|----------------------|---|------------------------------|
| Гомологичное ЭКО | $0,5\sigma^2_g + \sigma^2_u + \sigma^2_e$ | $0,5\sigma^2_g + \sigma^2_e$ |
| Донорство спермы | $0,5\sigma^2_g + \sigma^2_u + \sigma^2_e$ | σ^2_e |
| Донорство яйцеклетки | $\sigma^2_u + \sigma^2_e$ | $0,5\sigma^2_g + \sigma^2_e$ |
| Донорство эмбриона | $\sigma^2_u + \sigma^2_e$ | σ^2_e |
| Суррогатность | $0,5\sigma^2_g + \sigma^2_e$ | $0,5\sigma^2_g + \sigma^2_e$ |

Британское исследование ЭКО (Cardiff-IVF)

Данные собирались на выборке семей из Великобритании, дети которых родились между 1994 и 2002 годами (ребенок в возрасте от 4 до 10 лет) после успешного вспомогательного репродуктивного лечения (пять групп по зачатию – гомологичное ЭКО, донорство спермы, донорство яйцеклетки, донорство эмбриона, суррогатное материнство). В этом исследовании (Кардиф-ЭКО, Cardiff-IVF – C-IVF) семьи были набраны из 18 клиник Великобритании и одной клиники США (Thapar et al., 2007) [79].

В группах по типу зачатия состояло следующее количество семей: гомологичное ЭКО – 444, донорство спермы – 210, донорство яйцеклетки – 175, донорство эмбриона – 36, суррогатное материнство – 23 семьи. Эта выборка включает в себя родителей и детей, которые генетически связаны и не связаны с воспитывающими их матерью и отцом (генетически связаны лишь с матерью: донорство спермы; генетически связаны лишь с отцом: донорство яйцеклетки; генетически связаны и с матерью и с отцом: гомологичное ЭКО и суррогатное материнство; генетически не связаны ни с матерью, ни с отцом: донорство эмбриона). Уникальная особенность этого исследования заключается в том, что в донорские группы (донорство яйцеклетки, спермы или эмбриона) не включались генетические родственники из семей: все доноры не являлись родственниками воспитывающих родителей, так что наблюдаемые связи нельзя объяснить общими генами между родителем и донором.

Данные собирались с помощью опросников для родителей; кроме того, использовались данные медицинского анамнеза о протекании беременности. В исследовании участвовали 50,1% мальчиков и 49,4% девочек. Сравнения между этой выборкой и национальными нормами Великобритании установили минимальные различия в средних показателях по особенностям поведения (Shelton, et al., 2009) [73]. Такой дизайн исследования представляет собой оригинальный

подход к оценке взаимодействия генов и среды путем сравнения между генетически родственными и неродственными парами родитель-ребенок в этих пяти группах.

Оценка пренатальных эффектов. Как было описано выше, неблагоприятная внутриутробная среда (например, стресс матери или курение во время беременности) связана с негативными показателями у детей (Nigg & Breslau, 2007 [54]; Wakschlag et al., 2006 [85]). Однако, как показывают результаты, подверженность воздействиям среды во внутриутробном периоде носит неслучайный характер – многие пренатальные факторы находятся под влиянием генетических особенностей матери (Maughan, Taylor, Caspi, & Moffitt, 2004 [50]; Rutter, Pickles, Murray, & Eaves, 2001 [69]). Британское исследование ЭКО позволило развести внутриутробные средовые влияния и наследственные риски патологии для ребенка, используя данные о пренатальном стрессе и курении матерей в течение беременности. Связь между пренатальным стрессом и асоциальным поведением ребенка наблюдалась как у генетически связанных, так и у генетически несвязанных пар мать-ребенок, что указывает на средовой (а не генетический) характер риска. Напротив, значимая связь между стрессом в период беременности и синдромом дефицита внимания и гиперактивности была обнаружена у генетически связанных между собой пар мать-ребенок, но не у генетически несвязанных пар, что указывает на вероятный наследственный характер данной связи по материнской линии (Rice et al., 2010) [59]. В рамках разделения внутриутробных и наследственных факторов детской психопатологии также изучался эффект курения матери во время беременности. Связи материнского курения с СДВГ у детей (Thapar et al., 2009) [82], а также с асоциальным поведением (Rice et al., 2009) [58] оказались статистически значимыми только у генетически связанных пар мать-ребенок, но не у генетически несвязанных пар, что свидетельствует о том,

что генетические влияния (а не внутриутробные эффекты) объясняют повышение риска детской психопатологии.

Указанные исследования подчеркивают важность применения подобных генетически информативных подходов, позволяющих дифференцировать внутриутробные и наследственные влияния на детское здоровье и поведение. Эта дифференцировка не всегда возможна с помощью статистических процедур, тогда как дизайн ЭКО может помочь установить, оказывают ли влияние факторы внутриутробного периода на развитие ребенка.

Семейная динамика. В Британском исследовании ЭКО для того чтобы раскрыть, каким образом семейная динамика может увеличивать риск развития детской психопатологии, оценивались эффекты воздействия детско-родительских отношений и конфликта между родителями в генетически связанных и несвязанных между собой семьях. Например, в семьях с детьми с асоциальным поведением семейные взаимоотношения хуже (по самоотчетам) по сравнению с семьями, в которых у детей не наблюдается асоциального поведения. Исследование ЭКО наилучшим образом подходит для того, чтобы определить, возникают ли подобные связи благодаря пассивной *rGE*. Обнаружено, что враждебность в детско-родительских отношениях выступает медиатором между асоциальным поведением родителей и асоциальным поведением у детей – как в генетически связанных, так и в генетически несвязанных группах мать/отец-ребенок, что свидетельствует в пользу среднего пути влияния (Harold et al., 2012 [27]; Harold et al., 2011 [30]). Исследование продемонстрировало, что враждебность в детско-родительских отношениях может также выступать опосредующим звеном между родительским конфликтом и асоциальным поведением у детей, опять же, в генетически связанных и генетически несвязанных парах родитель-ребенок (Harold, Leve, Elam et al., 2013) [28].

В семьях с детьми с СДВГ семейные отношения хуже (по самоотчетам) по сравнению с семьями с детьми без СДВГ. Дизайн ЭКО применялся здесь для оценки связи между материнскими симптомами СДВГ, методами воспитания и детскими симптомами СДВГ в биологически связанных и несвязанных парах мать-ребенок. Целью этого сравнения являлась оценка опосредующей роли генетических факторов во взаимосвязи между семейными отношениями и симптомами СДВГ. Как было сказано выше, данный подход дает возможность оценить эти связи, контролируя при этом вклад пассивной *rGE*. Британское исследование ЭКО также включало в себя анализ данных лонгитюдного исследования приемных детей, что позволило оценить вклад генно-средовых корреляций реактивного типа на основе данных от биологической матери и генетически неродственной ребенку приемной матери (Исследование раннего роста и развития. The Early Growth and Development Study – EGDS; см обзор в: Leve, Neiderhiser, Scaramella, & Reiss, 2010) [46]. В обеих подвыборках исследования были обнаружены значимые ассоциации между симптомами СДВГ у биологически неродственной матери, жесткими методами воспитания и симптомами СДВГ у ребенка. Дополнительные данные из выборки приемных детей указывают на наличие *rGE* реактивного типа, где симптомы СДВГ у биологически родственной матери оказались предикторами поведения ребенка в раннем возрасте, что влияло на поведение биологически неродственной приемной матери и симптомы СДВГ в более позднем возрасте (Harold, Leve, Barrett et al., 2013) [28].

Семейная динамика изучалась также в контексте вопроса о передаче депрессии из поколения в поколение. Согласно имеющимся данным, по крайней мере, для некоторых аспектов воспитания, зависимость между воспитанием и детской депрессивностью может возникать в связи с пассивной *rGE*: материнская «теплота» и «жесткость» выступали опосредующими

звеньями между материнской депрессией и детской депрессией в генетически родственных группах, но не в группах генетически не-родственников (Harold et al., 2011) [30]. Кроме того, позитивные аспекты родительства также оказались подверженными влиянию пассивной формы rGE, где позитивные формы родительского воспитания опосредовали эффект связи между материнской/отцовской депрессией и депрессией ребенка лишь в генетически связанных парах родитель-ребенок (Rice, Lewis, Harold, & Thapar, 2013) [61].

Результаты этих исследований указывают на важность применения подобных генетически информативных подходов для изучения семейной динамики, которая может повышать риск возникновения проблем у детей, потому что данная методология позволяет выявить и отфильтровать эффект пассивной rGE. Дизайн ЭКО, таким образом, может определить, влияют ли определенные процессы семейной динамики на показатели развития ребенка причинно-следственным образом или же они лучше объясняются генно-средовыми корреляциями.

Британское исследование ЭКО обладает рядом ограничений. Во-первых, оно не включает в себя данные (ни опросного типа, ни генетические) от доноров. Таким образом, это исследование не позволяет напрямую оценить эффекты генетического влияния на детское психическое развитие. Кроме того, исследование не позволяет изучать действие «реактивных» генно-средовых корреляций напрямую. Наилучшим образом для понимания генно-средового взаимодействия в объяснении рисков детского здоровья подошла бы база данных с информацией о донорах. Во-вторых, в рассматриваемом исследовании отсутствует лонгитюдная информация о ходе беременности. Наличие когорты беременных женщин, у которых была бы собрана информация о ходе беременности, дало бы возможность подробно рассмотреть внутриутробные влияния, что будет шагом вперед по сравнению с имеющимися данными.

Заключение

На сегодня достигнуто гораздо лучшее понимание роли генетических и средовых факторов в развитии детей. Появились новые методы, позволяющие напрямую разделять генетические, пренатальные и постнатальные средовые факторы. В частности, предложен метод, основанный на данных семей, воспользовавшихся вспомогательными репродуктивными технологиями. Дети, зачатые с помощью указанных методов, могут быть генетическими родственниками обоих родителей, лишь матери, лишь отца, либо не приходится родственниками никому из родителей. Сопоставление степеней сходства между родителями и детьми в каждой из перечисленных групп позволяет развести эффекты генов, внутриутробного периода и средовых влияний на детское здоровье и поведение. Этот подход представляет собой уникальное дополнение к исследованиям генно-средового взаимодействия и может найти широкое применение в исследованиях детского развития.

Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-48-00043).

Литература

1. Appleyard K., Egeland B., van Dulmen M.H., & Sroufe L.A. When more is not better: The role of cumulative risk in child behavior outcomes // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. – 2005. – Vol. 46(3). – P. 235–245.
2. Avan B., Richter L.M., Ramchandani P.G., Norris S.A., & Stein A. Maternal postnatal depression and children's growth and behaviour during the early years of life: Exploring the interaction between physical and mental health // *Archives of Disease in Childhood*. – 2010. – Vol. 95. – P. 690–695.
3. Banaschewski T., Becker K., Scherag S., Franke B., & Coghill D. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: An overview // *European Child & Adolescent Psychiatry*. – 2010. – Vol. 19(3). – P. 237–257.

4. *Barker E.D., Jaffee S.R., Uher R., & Maughan B.* The contribution of prenatal and postnatal maternal anxiety and depression to child maladjustment // *Depression and Anxiety*. – 2011. – Vol. 28(8). – P. 696–702.
5. *Beckett C., Maughan M., Rutter M., Castle J., Colvert E., Groothues C., Kreppner J., Stevens S., O'Connor T.G., & Sonuga-Barke E.J.S.* Do the effects of early severe deprivation on cognition persist into early adolescence? Findings from the English and Romanian Adoptees Study // *Child Development*. – 2006. – Vol. 77(3). – P. 696–711.
6. *Bøe T., Sivertsen B., Heiervang E., Goodman R., Lundervold A.J., & Hysing M.* Socioeconomic status and child mental health: The role of parental emotional well-being and parenting practices // *Journal of Abnormal Child Psychology*. – 2014. – Vol. 42(5). – P. 705–715.
7. *Boivin J., Rice F., Hay D., Harold G., Lewis A., van den Bree M., & Thapar A.* Associations between maternal older age, family environment and parent and child wellbeing in families using Assisted Reproductive Techniques to Conceive // *Social Science & Medicine*. – 2009. – Vol. 68(11). – P. 1948–1955.
8. *Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E., Taylor A., Craig I.W., Harrington H., McClay J., Mill J., Martin J., Braithwaite A., & Poulton R.* Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene // *Science*. – 2003. – Vol. 301(5361). – P. 386–389.
9. *Choukas-Bradley S., & Prinstein M.J.* Peer relationships and the development of psychopathology / In: M. Lewis & K.D. Rudolph (Eds.). *Handbook of Developmental Psychopathology*. – New York: Springer, 2014. – Vol. 2. – P. 185–204.
10. *Collishaw S., Maughan B., Goodman R., & Pickles A.* Time trends in adolescent mental health // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. – 2004. – Vol. 45. – P. 1350–1362.
11. *Combs-Ronto L.A., Olson S.L., Lunkenheimer E.S., & Sameroff A.J.* Interactions between maternal parenting and children's early disruptive behavior: Bidirectional associations across the transition from preschool to school entry // *Journal of Abnormal Child Psychology*. – 2009. – Vol. 37(8). – P. 1151–1163.
12. *Conger R.D., Conger K.J., Elder Jr. G.H., Lorenz F.O., Simons R.L., & Whitbeck L.B.* A family process model of economic hardship and adjustment of early adolescent boys // *Child Development*. – 1992. – Vol. 63(3). – P. 526–541.
13. *Conger R.D., Ge X., Elder Jr. G.H., Lorenz F.O., & Simons R.L.* Economic stress, coercive family process, and developmental problems of adolescents // *Child Development*. – 1994. – Vol. 65(2). – P. 541–561.
14. *Cowan P.A., & Cowan C.P.* Developmental psychopathology from family systems and family risk factors perspectives: Implications for family research, practice, and policy / In: D. Cicchetti & D.J. Cohen (Eds.). *Developmental Psychopathology* (2nd ed.). – New York: Wiley, 2006. – Vol. 1. – P. 530–587.
15. *Cronk N.J., Slutske W.S., Madden P.A., Bucholz K.K., Reich W., & Heath A.C.* Emotional and behavioral problems among female twins: An evaluation of the equal environments assumption // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. – 2002. – Vol. 41(7). – P. 829–837.
16. *Cummings E.M., Koss K.J., & Davies P.T.* Prospective relations between family conflict and adolescent maladjustment: Security in the family system as a mediating process // *Journal of Abnormal Child Psychology*. – 2015. – Vol. 43(3). – P. 503–515.
17. *D'Onofrio B.M.* Children of Twins Design. – *Encyclopedia of Statistics in Behavioral Science*, 2005.
18. *Felton J.* What can we learn from twin studies? A comprehensive evaluation of the equal environments assumption // *Social Science Research*. – 2014. – Vol. 43. – P. 184–199.
19. *Ferraretti A.P., Goossens V., Kupka M., Bhattacharya S., de Mouzon J., Castilla J.A., Erb K., Korsak V., Andersen A.N., & The European IVF-monitoring (EIM) Consortium for The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE).* Assisted Reproductive Technology in Europe, 2009: Results Generated from European Registers by Eshr. *Human Reproduction*. – 2009. – Vol. 28(9). – P. 2318–2331.
20. *Fihrer I., McMahon C., & Taylor A.* The impact of postnatal and concurrent maternal depression on child behaviour during the early school years // *Journal of Affective Disorders*. – 2009. – Vol. 119(1–3). – P. 116–123.
21. *Ford T.* Practitioner review: How can epidemiology help us plan and deliver effective child and adolescent mental health services? //

- Journal of Child Psychology and Psychiatry. – 2008. – Vol. 49. – P. 900–914.
22. *Galler J.R., Bryce C.P., Waber D., Hock R.S., Exner N., Eaglesfield D., Fitzmaurice G., & Harrison R.* Early childhood malnutrition predicts depressive symptoms at ages 11–17 // *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* – 2010. – Vol. 51(7). – P. 789–798.
 23. *Ge X., Conger R., Cadoret R., Neiderhiser J., Yates W., Troughton E., & Stewart M.* The developmental interface between nature and nurture: A mutual influence model of child antisocial behavior and parent behaviors // *Developmental Psychology.* – 1996. – Vol. 32(4). – P. 574–589.
 24. *Gilliam M., Forbes E.E., Gianaros P.J., Erickson K.I., Brennan L.M., & Shaw D.S.* Maternal depression in childhood and aggression in young adulthood: Evidence for mediation by offspring amygdala-hippocampal volume ratio // *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* – 2015. – Vol. 56(10). – P. 1083–1091. DOI: 10.1111/jcpp.12364.
 25. *Gilman S.E., Kawachi I., Fitzmaurice G.M., & Buka S.L.* Family disruption in childhood and risk of adult depression // *American Journal of Psychiatry.* – 2003. – Vol. 160. – P. 939–946.
 26. *Goodman S.H., Rouse M.H., Connell A.M., Broth M.R., Hall C.M., & Heyward D.* Maternal depression and child psychopathology: A meta-analytic review // *Clinical Child and Family Psychology Review.* – 2011. – Vol. 14(1). – P. 1–27.
 27. *Harold G.T., Elam K.K., Lewis G., Rice F., & Thapar A.* Interparental conflict, parent psychopathology, hostile parenting, and child antisocial behavior: Examining the role of maternal versus paternal influences using a novel genetically sensitive research design // *Development and Psychopathology.* – 2012. – Vol. 24(4). – P. 1283–1295.
 28. *Harold G.T., Leve L.D., Barrett D., Elam K.K., Neiderhiser J.M., Natsuaki M.N., Shaw D.S., Reiss D., & Thapar A.* Biological and rearing mother influences on child ADHD symptoms: Revisiting the developmental interface between nature and nurture // *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* – 2013. – Vol. 54(10). – P. 1038–1046.
 29. *Harold G.T., Leve L.D., Elam K.K., Thapar A., Neiderhiser J.M., Natsuaki M.N., Shaw D.S., & Reiss D.* The nature of nurture: Disentangling passive genotype-environment correlation from family relationship influences on children's externalizing problems // *Journal of Family Psychology.* – 2013. – Vol. 27(1). – P. 12–21.
 30. *Harold G.T., Rice F., Hay D.F., Boivin J., van den Bree M., & Thapar A.* Familial transmission of depression and antisocial behavior symptoms: Disentangling the contribution of inherited and environmental factors and testing the mediating role of parenting // *Psychological Medicine.* – 2011. – Vol. 22. – P. 1–11.
 31. *Hay D., Pawlby S., Waters C., & Sharp D.* Antepartum and postpartum exposure to maternal depression: Different effects on different adolescent outcomes // *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* – 2008. – Vol. 49(10). – P. 1079–1088.
 32. *Hay D.F., Pawlby S., Waters C.S., Perra O., & Sharp D.* Mothers' antenatal depression and their children's antisocial outcomes // *Child Development.* – 2010. – Vol. 81(1). – P. 149–165.
 33. *Heath A.C., Kendler K.S., Eaves L.J., & Markell D.* The resolution of cultural and biological inheritance: Informativeness of different relationships // *Behavior Genetics.* – 1985. – Vol. 15(5). – P. 439–465.
 34. *Hudziak J.J., Rudiger L.P., Neale M.C., Heath A.C., & Todd R.D.* A twin study of inattentive, aggressive, and anxious/depressed behaviors // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* – 2000. – Vol. 39(4). – P. 469–476.
 35. *Jaffee S.R., & Price T.S.* Gene-environment correlations: A review of the evidence and implications for prevention of mental illness // *Molecular Psychiatry.* – 2007. – Vol. 12. – P. 432–442.
 36. *Jaffee S.R., & Price T.S.* The implications of genotype-environment correlation for establishing causal processes in psychopathology // *Development and Psychopathology.* – 2012. – Vol. 24(4). – P. 1253–1264.
 37. *Johnson D.P., Whisman M.A., Corley R.P., Hewitt J.K., & Rhee S.H.* Association between depressive symptoms and negative dependent life events from late childhood to adolescence // *Journal of Abnormal Child Psychology.* – 2012. – Vol. 40(8). – P. 1985–1400.
 38. *Kawabata Y., Alink L.R.A., Tseng W., van Ijzendoorn M.H., & Crick N.R.* Maternal and paternal parenting styles associated with relational aggression in children and adolescents:

- A conceptual analysis and meta-analytic review // *Developmental Review*. – 2011. – Vol. 31(4). – P. 240–278.
39. Kendler K., Kuhn J.W., Vittum J., Prescott C., & Riley B. The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: A replication // *Archives of General Psychiatry*. – 2005. – Vol. 62(5). – P. 529–535.
 40. Kendler K.S., Gardner C.O., & Lichtenstein P. A developmental twin study of symptoms of anxiety and depression: Evidence for genetic innovation and attenuation // *Psychological Medicine*. – 2008. – Vol. 38(11). – P. 1567–1575.
 41. Kendler K.S., Neale M.C., Kessler R.C., Heath A.C., & Eaves L.J. A test of the equal-environment assumption in twin studies of psychiatric illness // *Behavior Genetics*. – 1993. – Vol. 23(1). – P. 21–27.
 42. Kieling C., Hutz M.H., Genro J.P., Polanczyk G.V., Anselmi L., Camey S., Hallal P.C., Barros F.C., Victora C.G., Menezes A.M.B., & Rohde L.A. Gene-environment interaction in externalizing problems among adolescents: Evidence from the Pelotas 1993 Birth Cohort Study // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. – 2013. – Vol. 54(3). – P. 298–304.
 43. Kim-Cohen J., Caspi A., Taylor A., Williams B., Newcombe R., Craig I.W., & Moffitt T.E. MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: New evidence and a meta-analysis // *Molecular Psychiatry*. – 2006. – Vol. 11(10). – P. 903–913.
 44. Kopp L.M., & Beauchaine T.P. Patterns of psychopathology in the families of children with conduct problems, depression, and both psychiatric conditions // *Journal of Abnormal Child Psychology*. – 2007. – Vol. 35(2). – P. 301–312.
 45. Korhonen M., Luoma I., Salmelin R., & Tamminen T. A longitudinal study of maternal prenatal, postnatal and concurrent depressive symptoms and adolescent well-being // *Journal of Affective Disorders*. – 2012. – Vol. 136(3). – P. 680–692.
 46. Leve L.D., Neiderhiser J.M., Scaramella L.V., & Reiss D. The early growth and development study: Using the prospective adoption design to examine genotype-environment interplay. [Special Section] // *Behavior Genetics*. – 2010. – Vol. 40(3). – P. 306–314.
 47. Levinson D.F. The genetics of depression: A review // *Biological Psychiatry*. – 2006. – Vol. 60(2). – P. 84–92.
 48. Lifford K.J., Harold G.T., & Thapar A. Parent-child hostility and child ADHD symptoms: A genetically sensitive and longitudinal analysis // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. – 2009. – Vol. 50(12). – P. 1468–1476.
 49. Low N.C., Cui L.H., & Merikangas K.R. Specificity of familial transmission of anxiety and comorbid disorders // *Journal of Psychiatric Research*. – 2008. – Vol. 42(7). – P. 596–604.
 50. Maughan B., Taylor A., Caspi A., & Moffitt T.E. Prenatal smoking and early childhood conduct problems: Testing genetic and environmental explanations of the association // *Archives of General Psychiatry*. – 2004. – Vol. 61(8). – P. 836–843.
 51. McLaughlin K.A., Breslau J., Green J.G., Lakoma M.D., Sampson N.A., Zaslavsky A.M., & Kessler R.C. Childhood socio-economic status and the onset, persistence, and severity of DSM-IV mental disorders in a US national sample // *Social Science & Medicine*. – 2011. – Vol. 73(7). – P. 1088–1096.
 52. McLaughlin K.A., Gadermann A.M., Hwang I., Sampson N.A., Al-Hamzawi A., Andrade L.H., Angermeyer M.C., Benjet C., Bromet E.J., Bruffaerts R., Caldas-De-Almeida J.M., de Girolamo G., de Graad R., Florescu S., Gureje O., Haro J.M., Hinkov H.R., Horiguchi I., Hu C., Karam A.N., Kovess-Masfety V., Lee S., Murphy S.D., Nizamie S.H., Posada-Villa J., Williams D.R., & Kessler R.C. Parent psychopathology and offspring mental disorders: Results from the W.H.O. World Mental Health Surveys // *British Journal of Psychiatry*. – 2012. – Vol. 200(4). – P. 290–299.
 53. Natsuaki M.N., Ge X., Leve L.D., Neiderhiser J.M., Shaw D.S., Conger R.D., Scaramella L.V., Reid J.B., & Reiss D. Genetic liability, environment, and the development of fussiness in toddlers: The roles of maternal depression and parental responsiveness // *Developmental Psychology*. – 2014. – Vol. 46(5). – P. 1147–1158.
 54. Nigg J.T., & Breslau N. Prenatal smoking exposure, low birth weight, and disruptive behavior disorders // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. – 2007. – Vol. 46(3). – P. 362–369.
 55. O'Connor T.G., Rutter M., Beckett C., Keaveney L., Kreppner K.M., & English and Romanian

- Adoptees Study Team*. The effects of global severe privation on cognitive competence: Extension and longitudinal follow-up // *Child Development*. – 2000. – Vol. 71(2). – P. 376–390.
56. *Plomin R., DeFries J.C., & Loehlin J.C.* Genotype-environment interaction and correlation in the analysis of human behavior // *Psychological Bulletin*. – 1977. – Vol. 84(2). – P. 309–322.
 57. *Psychogiou L., Daley D.M., Thompson M.J., & Sonuga-Barke E.J.S.* Mothers' expressed emotion toward their school-aged sons – associations with child and maternal symptoms of psychopathology // *European Child & Adolescent Psychiatry*. – 2007. – Vol. 16(7). – P. 458–464.
 58. *Rice F., Harold G.T., Boivin J., Hay D., van den Bree M., & Thapar A.* Disentangling prenatal and inherited influences in humans with an experimental design // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2009. – Vol. 106(7). – P. 2464–2467.
 59. *Rice F., Harold G.T., Boivin J., van den Bree M., Hay D.F., & Thapar A.* The links between prenatal stress and offspring development and psychopathology: Disentangling environmental and inherited influences // *Psychological Medicine*. – 2010. – Vol. 40(2). – P. 335–345.
 60. *Rice F., Harold G.T., Shelton K.H., & Thapar A.* Family conflict interacts with genetic liability in predicting childhood and adolescent depression // *American Journal of Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163(7). – P. 841–848.
 61. *Rice F., Lewis G., Harold G.T., & Thapar A.* Examining the role of passive gene-environment correlation in childhood depression using a novel genetically sensitive design // *Development and Psychopathology*. – 2013. – Vol. 25(1). – P. 37–50.
 62. *Richardson K., & Norgate S.* The equal environments assumption of classical twin studies may not hold // *British Journal of Educational Psychology*. – 2005. – Vol. 75(3). – P. 339–350.
 63. *Rijlaarsdam J., Stevens G.W.J.M., van der Ende J., Hofman A., Jaddoe V.W.V., Mackenbach J.P., Verhulst F.C., & Tiemeier H.* Economic disadvantage and young children's emotional and behavioral problems: Mechanisms of risk // *Journal of Abnormal Child Psychology*. – 2013. – Vol. 41(1). – P. 125–137.
 64. *Rudolph K.D., Lansford J.E., Agoston A.M., Sugimura N., Schwartz D., Dodge K.A., Pettit G.S., & Bates J.E.* Peer victimization and social alienation: Predicting deviant peer affiliation in middle school // *Child Development*. – 2014. – Vol. 85(1). – P. 124–139.
 65. *Rutter M.* Psychosocial adversity and child psychopathology / In: J. Green & W. Yule (Eds.). *Research and Innovation on the Road to Modern Child Psychiatry*. – Glasgow: Gaskell. – 2001. – Vol. 1. – P. 129–152.
 66. *Rutter M.* Pathways of genetic influences on psychopathology // *European Review*. – 2004. – Vol. 12(1). – P. 19–33.
 67. *Rutter M., Dunn J., Plomin R., Simonoff E., Pickles A., Maughan B., Ormel J., Meyer J., & Eaves L.* Integrating nature and nurture: implications of person-environment correlations and interactions for developmental psychopathology // *Development and Psychopathology*. – 1997. – Vol. 9(2). – P. 335–364.
 68. *Rutter M., Moffitt T.E., & Caspi A.* Gene-environment interplay and psychopathology: Multiple varieties but real effects // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. – 2006. – Vol. 47(3–4). – P. 226–261.
 69. *Rutter M., Pickles A., Murray R., & Eaves L.* Testing hypotheses on specific environmental causal effects on behavior // *Psychological Bulletin*. – 2001. – Vol. 127(3). – P. 291–324.
 70. *Scarr S., & McCartney K.* How people make their own environments: A theory of genotype greater than environment effects // *Child Development*. – 1983. – Vol. 54(2). – P. 424–435.
 71. *Sellers R., Harold G.T., Elam K.K., Rhoades K.A., Potter R., Mars B., Craddock N., Thapar A., & Collishaw S.* Maternal depression and co-occurring antisocial behaviour: Testing maternal hostility and warmth as mediators of risk for offspring psychopathology // *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. – 2014. – Vol. 55(2). – P. 112–120.
 72. *Sheeber L., Hops H., Alpert A., Davis B., & Andrews J.* Family support and conflict: Prospective relations to adolescent depression // *Journal of Abnormal Child Psychology*. – 1997. – Vol. 25(4). – P. 333–344.
 73. *Shelton K.H., Boivin J., Hay D., Van den Bree M., Rice F., Harold G.T., & Thapar A.* Examining differences in psychological adjustment problems among children conceived by assisted reproductive technologies // *International Journal of Behavioral Development*. – 2009. – Vol. 33(5). – P. 385–392.

74. Shelton K.H., Collishaw S., Rice F.J., Harold G.T., & Thapar A. Using a genetically informative design to examine the relationship between breastfeeding and childhood conduct problems // *European Child & Adolescent Psychiatry*. – 2011. – Vol. 20(11–12). – P. 571–579.
75. Singh A.L., D'Onofrio B.M., Slutske W.S., Turkheimer E., Emery R.E., Harden K.P., Heath A.C., Madden P.A., Statham D.J., & Martin N.G. Parental depression and offspring psychopathology: A children of twins study // *Psychological Medicine*. – 2011. – Vol. 41(7). – P. 1385–1395.
76. Singh A.L., & Waldman I.D. The etiology of associations between negative emotionality and childhood externalizing disorders // *Journal of Abnormal Psychology*. – 2010. – Vol. 119(2). – P. 376–388.
77. Stevens S.E., Sonuga-Barke E.J.S., Kreppner J.M., 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. – Vol. 36(3). – P. 385–398.
78. Thapar A., Collishaw S., Pine D.S., & Thapar A.K. Depression in adolescence // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379(9820). – P. 1056–1067.
79. Thapar A., Harold G.T., Rice F., Ge X., Boivin J., Hay D., van den Bree M., & Lewis A. Do intrauterine or genetic influences explain the foetal origins of chronic disease? A novel experimental method for disentangling effects // *BMC Medical Research Methodology*. – 2007. – Vol. 7. – P. 25. DOI: 10.1186/1471-2288-7-25.
80. Thapar A., Harold G.T., Rice F.J., Langley K., & O'Donovan M. The contribution of gene-environment interaction to psychopathology // *Development and Psychopathology*. – 2007. – Vol. 19(4). – P. 989–1004.
81. Thapar A., Holmes J., Poulton K., & Harrington R. Genetic basis of attention deficit and hyperactivity // *British Journal of Psychiatry*. – 1999. – Vol. 174. – P. 105–111.
82. Thapar A., Rice F., Hay D., Boivin J., Langley K., van den Bree M., Rutter M., & Harold G.T. Prenatal smoking might not cause attention-deficit/hyperactivity disorder: Evidence from a novel design // *Biological Psychiatry*. – 2009. – Vol. 66(8). – P. 722–727.
83. Tishler P.V., & Carey V.J. Can comparison of MZ- and DZ-twin concordance rates be used invariably to estimate heritability? // *Twin Research and Human Genetics*. – 2007. – Vol. 10(5). – P. 715–717.
84. van Goozen S.H.M., Fairchild G., Snoek H., & Harold G.T. The evidence for a neurobiological model of childhood antisocial behavior // *Psychological Bulletin*. – 2007. – Vol. 133(1). – P. 149–182.
85. Wakschlag L.S., Leventhal B.L., Pine D.S., Pickett K.E., & Carter A.S. Elucidating early mechanisms of developmental psychopathology: The case of prenatal smoking and disruptive behavior // *Child Development*. – 2006. – Vol. 77(4). – P. 893–906.

References

1. Appleyard K, Egeland B, van Dulmen MH, & Sroufe LA. When more is not better: The role of cumulative risk in child behavior outcomes. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2005; 46(3):235–245.
2. Avan B, Richter LM, Ramchandani PG, Norris SA, & Stein A. Maternal postnatal depression and children's growth and behaviour during the early years of life: Exploring the interaction between physical and mental health. *Archives of Disease in Childhood* 2010; 95:690–695.
3. Banaschewski T, Becker K, Scherag S, Franke B, & Coghill D. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: An overview. *European Child & Adolescent Psychiatry* 2010; 19(3):237–257.
4. Barker ED, Jaffee SR, Uher R, & Maughan B. The contribution of prenatal and postnatal maternal anxiety and depression to child maladjustment. *Depression and Anxiety* 2011; 28(8):696–702.
5. Beckett C, Maughan M, Rutter M, Castle J, Colvert E, Groothues C, Kreppner J, Stevens S, O'Connor TG, & Sonuga-Barke EJS. Do the effects of early severe deprivation on cognition persist into early adolescence? Findings from the English and Romanian Adoptees Study. *Child Development* 2006; 77(3):696–711.
6. Bøe T, Sivertsen B, Heiervang E, Goodman R, Lundervold AJ, & Hysing M. Socioeconomic status and child mental health: The role of parental emotional well-being and parenting

- practices. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2014; 42(5):705–715.
7. Boivin J, Rice F, Hay D, Harold G, Lewis A, van den Bree M, & Thapar A. Associations between maternal older age, family environment and parent and child wellbeing in families using Assisted Reproductive Techniques to Conceive. *Social Science & Medicine* 2009; 68(11):1948–1955.
 8. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, & Poulton R. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301(5361):386–389.
 9. Choukas-Bradley S, & Prinstein MJ. Peer relationships and the development of psychopathology. In M Lewis & KD Rudolph (Eds.). *Handbook of Developmental Psychopathology*. New York: Springer, 2014; 2:185–204.
 10. Collishaw S, Maughan B, Goodman R, & Pickles A. Time trends in adolescent mental health. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2004; 45:1350–1362.
 11. Combs-Ronto LA, Olson SL, Lunkenheimer ES, & Sameroff AJ. Interactions between maternal parenting and children's early disruptive behavior: Bidirectional associations across the transition from preschool to school entry. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2009; 37(8):1151–1163.
 12. Conger RD, Conger KJ, Elder Jr GH, Lorenz FO, Simons RL, & Whitbeck LB. A family process model of economic hardship and adjustment of early adolescent boys. *Child Development* 1992; 63(3):526–541.
 13. Conger RD, Ge X, Elder Jr GH, Lorenz FO, & Simons RL. Economic stress, coercive family process, and developmental problems of adolescents. *Child Development* 1994; 65(2):541–561.
 14. Cowan PA, & Cowan CP. Developmental psychopathology from family systems and family risk factors perspectives: Implications for family research, practice, and policy. In D Cicchetti & DJ Cohen (Eds.). *Developmental Psychopathology* (2nd ed.). New York: Wiley, 2006; 1:530–587.
 15. Cronk NJ, Slutske WS, Madden PA, Bucholz KK, Reich W, & Heath AC. Emotional and behavioral problems among female twins: An evaluation of the equal environments assumption. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2002; 41(7):829–837.
 16. Cummings EM, Koss KJ, & Davies PT. Prospective relations between family conflict and adolescent maladjustment: Security in the family system as a mediating process. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2015; 43(3):503–515.
 17. D'Onofrio BM. *Children of Twins Design*. – *Encyclopedia of Statistics in Behavioral Science*, 2005.
 18. Felson J. What can we learn from twin studies? A comprehensive evaluation of the equal environments assumption. *Social Science Research* 2014; 43:184–199.
 19. Ferraretti AP, Goossens V, Kupka M, Bhat-tacharya S, de Mouzon J, Castilla JA, Erb K, Korsak V, Andersen AN, & The European IVF-monitoring (EIM) Consortium for The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Assisted Reproductive Technology in Europe, 2009: Results Generated from European Registers by Eshr*. *Human Reproduction* 2009; 28(9):2318–2331.
 20. Fihrer I, McMahon C, & Taylor A. The impact of postnatal and concurrent maternal depression on child behaviour during the early school years. *Journal of Affective Disorders*. 2009; 119(1–3):116–123.
 21. Ford T. Practitioner review: How can epidemiology help us plan and deliver effective child and adolescent mental health services?. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2008; 49:900–914.
 22. Galler JR, Bryce CP, Waber D, Hock RS, Exner N, Eaglesfield D, Fitzmaurice G, & Harrison R. Early childhood malnutrition predicts depressive symptoms at ages 11–17. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2010; 51(7):789–798.
 23. Ge X, Conger R, Cadoret R, Neiderhiser J, Yates W, Troughton E, & Stewart M. The developmental interface between nature and nurture: A mutual influence model of child antisocial behavior and parent behaviors. *Developmental Psychology* 1996; 32(4):574–589.
 24. Gilliam M, Forbes EE, Gianaros PJ, Erickson KI, Brennan LM, & Shaw DS. Maternal depression in childhood and aggression in young adulthood: Evidence for mediation by offspring amygdala-hippocampal volume ra-

- tio. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2015; 56(10):1083–1091. DOI: 10.1111/jcpp.12364.
25. Gilman SE, Kawachi I, Fitzmaurice GM, & Buka SL. Family disruption in childhood and risk of adult depression. *American Journal of Psychiatry* 2003; 160:939–946.
 26. Goodman SH, Rouse MH, Connell AM, Broth MR, Hall CM, & Heyward D. Maternal depression and child psychopathology: A meta-analytic review. *Clinical Child and Family Psychology Review* 2011; 14(1):1–27.
 27. Harold GT, Elam KK, Lewis G, Rice F, & Thapar A. Interparental conflict, parent psychopathology, hostile parenting, and child antisocial behavior: Examining the role of maternal versus paternal influences using a novel genetically sensitive research design. *Development and Psychopathology* 2012; 24(4):1283–1295.
 28. Harold GT, Leve LD, Barrett D, Elam KK, Neiderhiser JM, Natsuaki MN, Shaw DS, Reiss D, & Thapar A. Biological and rearing mother influences on child ADHD symptoms: Revisiting the developmental interface between nature and nurture. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2013; 54(10):1038–1046.
 29. Harold GT, Leve LD, Elam KK, Thapar A, Neiderhiser JM, Natsuaki MN, Shaw DS, & Reiss D. The nature of nurture: Disentangling passive genotype-environment correlation from family relationship influences on children's externalizing problems. *Journal of Family Psychology* 2013; 27(1):12–21.
 30. Harold GT, Rice F, Hay DF, Boivin J, van den Bree M, & Thapar A. Familial transmission of depression and antisocial behavior symptoms: Disentangling the contribution of inherited and environmental factors and testing the mediating role of parenting. *Psychological Medicine* 2011; 22:1–11.
 31. Hay D, Pawlby S, Waters C, & Sharp D. Antepartum and postpartum exposure to maternal depression: Different effects on different adolescent outcomes. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2008; 49(10):1079–1088.
 32. Hay DF, Pawlby S, Waters CS, Perra O, & Sharp D. Mothers' antenatal depression and their children's antisocial outcomes. *Child Development* 2010; 81(1):149–165.
 33. Heath AC, Kendler KS, Eaves LJ, & Markell D. The resolution of cultural and biological inheritance: Informativeness of different relationships. *Behavior Genetics* 1985; 15(5):439–465.
 34. Hudziak JJ, Rudiger LP, Neale MC, Heath AC, & Todd RD. A twin study of inattentive, aggressive, and anxious/depressed behaviors. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2000; 39(4):469–476.
 35. Jaffee SR, & Price TS. Gene-environment correlations: A review of the evidence and implications for prevention of mental illness. *Molecular Psychiatry* 2007; 12:432–442.
 36. Jaffee SR, & Price TS. The implications of genotype-environment correlation for establishing causal processes in psychopathology. *Development and Psychopathology* 2012; 24(4):1253–1264.
 37. Johnson DP, Whisman MA, Corley RP, Hewitt JK, & Rhee SH. Association between depressive symptoms and negative dependent life events from late childhood to adolescence. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2012; 40(8):1985–1400.
 38. Kawabata Y, Alink LRA, Tseng W, van IJzendoorn MH, & Crick NR. Maternal and paternal parenting styles associated with relational aggression in children and adolescents: A conceptual analysis and meta-analytic review. *Developmental Review* 2011; 31(4):240–278.
 39. Kendler K, Kuhn JW, Vittum J, Prescott C, & Riley B. The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: A replication. *Archives of General Psychiatry* 2005; 62(5):529–535.
 40. Kendler KS, Gardner CO, & Lichtenstein P. A developmental twin study of symptoms of anxiety and depression: Evidence for genetic innovation and attenuation. *Psychological Medicine* 2008; 38(11):1567–1575.
 41. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, & Eaves LJ. A test of the equal-environment assumption in twin studies of psychiatric illness. *Behavior Genetics* 1993; 23(1):21–27.
 42. Kieling C, Hutz MH, Genro JP, Polanczyk GV, Anselmi L, Camey S, Hallal PC, Barros FC, Victora CG, Menezes AMB, & Rohde LA. Gene-environment interaction in externalizing problems among adolescents: Evidence from the Pelotas 1993 Birth Cohort Study.

- Journal of Child Psychology and Psychiatry 2013; 54(3):298–304.
43. Kim-Cohen J, Caspi A, Taylor A, Williams B, Newcombe R, Craig IW, & Moffitt TE. MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: New evidence and a meta-analysis. *Molecular Psychiatry* 2006; 11(10):903–913.
 44. Kopp LM, & Beauchaine TP. Patterns of psychopathology in the families of children with conduct problems, depression, and both psychiatric conditions. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2007; 35(2):301–312.
 45. Korhonen M, Luoma I, Salmelin R, & Tamminen T. A longitudinal study of maternal prenatal, postnatal and concurrent depressive symptoms and adolescent well-being. *Journal of Affective Disorders* 2012; 136(3):680–692.
 46. Leve LD, Neiderhiser JM, Scaramella LV, & Reiss D. The early growth and development study: Using the prospective adoption design to examine genotype-environment interplay. [Special Section]. *Behavior Genetics* 2010; 40(3):306–314.
 47. Levinson DF. The genetics of depression: A review. *Biological Psychiatry* 2006; 60(2):84–92.
 48. Lifford KJ, Harold GT, & Thapar A. Parent-child hostility and child ADHD symptoms: A genetically sensitive and longitudinal analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2009; 50(12):1468–1476.
 49. Low NC, Cui LH, & Merikangas KR. Specificity of familial transmission of anxiety and comorbid disorders. *Journal of Psychiatric Research* 2008; 42(7):596–604.
 50. Maughan B, Taylor A, Caspi A, & Moffitt TE. Prenatal smoking and early childhood conduct problems: Testing genetic and environmental explanations of the association. *Archives of General Psychiatry* 2004; 61(8):836–843.
 51. McLaughlin KA, Breslau J, Green JG, Lakoma MD, Sampson NA, Zaslavsky AM, & Kessler RC. Childhood socio-economic status and the onset, persistence, and severity of DSM-IV mental disorders in a US national sample. *Social Science & Medicine* 2011; 73(7):1088–1096.
 52. McLaughlin KA, Gadernann AM, Hwang I, Sampson NA, Al-Hamzawi A, Andrade LH, Angermeyer MC, Benjet C, Bromet EJ, Bruffaerts R, Caldas-De-Almeida JM, de Girolamo G, de Graad R, Florescu S, Gureje O, Haro JM, Hinkov HR, Horiguchi I, Hu C, Karam AN, Kovess-Masfety V, Lee S, Murphy SD, Nizamie SH, Posada-Villa J, Williams DR, & Kessler RC. Parent psychopathology and offspring mental disorders: Results from the W.H.O. World Mental Health Surveys. *British Journal of Psychiatry* 2012; 200(4):290–299.
 53. Natsuaki MN, Ge X, Leve LD, Neiderhiser JM, Shaw DS, Conger RD, Scaramella LV, Reid JB, & Reiss D. Genetic liability, environment, and the development of fussiness in toddlers: The roles of maternal depression and parental responsiveness. *Developmental Psychology* 2014; 46(5):1147–1158.
 54. Nigg JT, & Breslau N. Prenatal smoking exposure, low birth weight, and disruptive behavior disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2007; 46(3):362–369.
 55. O'Connor TG, Rutter M, Beckett C, Keaveney L, Kreppner KM, & English and Romanian Adoptees Study Team. The effects of global severe privation on cognitive competence: Extension and longitudinal follow-up. *Child Development* 2000; 71(2):376–390.
 56. Plomin R, DeFries JC, & Loehlin JC. Genotype-environment interaction and correlation in the analysis of human behavior. *Psychological Bulletin* 1977; 84(2):309–322.
 57. Psychogiou L, Daley DM, Thompson MJ, & Sonuga-Barke EJS. Mothers' expressed emotion toward their school-aged sons – associations with child and maternal symptoms of psychopathology. *European Child & Adolescent Psychiatry* 2007; 16(7):458–464.
 58. Rice F, Harold GT, Boivin J, Hay D, van den Bree M, & Thapar A. Disentangling prenatal and inherited influences in humans with an experimental design. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2009; 106(7):2464–2467.
 59. Rice F, Harold GT, Boivin J, van den Bree M, Hay DF, & Thapar A. The links between prenatal stress and offspring development and psychopathology: Disentangling environmental and inherited influences. *Psychological Medicine* 2010; 40(2):335–345.
 60. Rice F, Harold GT, Shelton KH, & Thapar A. Family conflict interacts with genetic liability in predicting childhood and adolescent depression. *American Journal of Psychiatry* 2006; 45(7):841–848.

61. Rice F, Lewis G, Harold GT, & Thapar A. Examining the role of passive gene-environment correlation in childhood depression using a novel genetically sensitive design. *Development and Psychopathology* 2013; 25(1):37–50.
62. Richardson K, & Norgate S. The equal environments assumption of classical twin studies may not hold. *British Journal of Educational Psychology* 2005; 75(3):339–350.
63. Rijlaarsdam J, Stevens GWJM, van der Ende J, Hofman A, Jaddoe VWV, Mackenbach JP, Verhulst FC, & Tiemeier H. Economic disadvantage and young children's emotional and behavioral problems: Mechanisms of risk. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2013; 41(1):125–137.
64. Rudolph KD, Lansford JE, Agoston AM, Sugimura N, Schwartz D, Dodge KA, Pettit GS, & Bates JE. Peer victimization and social alienation: Predicting deviant peer affiliation in middle school. *Child Development* 2014; 85(1):124–139.
65. Rutter M. Psychosocial adversity and child psychopathology. In J Green & W Yule (Eds.). *Research and Innovation on the Road to Modern Child Psychiatry*. Glasgow: Gaskell 2001; 1:129–152.
66. Rutter M. Pathways of genetic influences on psychopathology. *European Review* 2004; 12(1):19–33.
67. Rutter M, Dunn J, Plomin R, Simonoff E, Pickles A, Maughan B, Ormel J, Meyer J, & Eaves L. Integrating nature and nurture: implications of person-environment correlations and interactions for developmental psychopathology. *Development and Psychopathology* 1997; 9(2):335–364.
68. Rutter M, Moffitt TE, & Caspi A. Gene-environment interplay and psychopathology: Multiple varieties but real effects. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2006; 47(3–4):226–261.
69. Rutter M, Pickles A, Murray R, & Eaves L. Testing hypotheses on specific environmental causal effects on behavior. *Psychological Bulletin* 2001; 127(3):291–324.
70. Scarr S, & McCartney K. How people make their own environments: A theory of genotype greater than environment effects. *Child Development* 1983; 54(2):424–435.
71. Sellers R, Harold GT, Elam KK, Rhoades KA, Potter R, Mars B, Craddock N, Thapar A, & Collishaw S. Maternal depression and co-occurring antisocial behaviour: Testing maternal hostility and warmth as mediators of risk for offspring psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2014; 55(2):112–120.
72. Sheeber L, Hops H, Alpert A, Davis B, & Andrews J. Family support and conflict: Prospective relations to adolescent depression. *Journal of Abnormal Child Psychology* 1997; 25(4):333–344.
73. Shelton KH, Boivin J, Hay D, Van den Bree M, Rice F, Harold GT, & Thapar A. Examining differences in psychological adjustment problems among children conceived by assisted reproductive technologies. *International Journal of Behavioral Development* 2009; 33(5):385–392.
74. Shelton KH, Collishaw S, Rice FJ, Harold GT, & Thapar A. Using a genetically informative design to examine the relationship between breastfeeding and childhood conduct problems. *European Child & Adolescent Psychiatry* 2011; 20(11–12):571–579.
75. Singh AL, D'Onofrio BM, Slutske WS, Turkheimer E, Emery RE, Harden KP, Heath AC, Madden PA, Statham DJ, & Martin NG. Parental depression and offspring psychopathology: A children of twins study. *Psychological Medicine* 2011; 41(7):1385–1395.
76. Singh AL, & Waldman ID. The etiology of associations between negative emotionality and childhood externalizing disorders. *Journal of Abnormal Psychology* 2010; 119(2):376–388.
77. Stevens SE, Sonuga-Barke EJS, 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):385–398.
78. Thapar A, Collishaw S, Pine DS, & Thapar AK. Depression in adolescence. *Lancet* 2012; 379(9820):1056–1067.
79. Thapar A, Harold GT, Rice F, Ge X, Boivin J, Hay D, van den Bree M, & Lewis A. Do intrauterine or genetic influences explain the foetal origins of chronic disease? A novel experimental method for disentangling effects // *BMC Medical Research Methodology* 2007; 7:25. DOI: 10.1186/1471-2288-7-25.

80. Thapar A, Harold GT, Rice FJ, Langley K, & O'Donovan M. The contribution of gene-environment interaction to psychopathology. *Development and Psychopathology* 2007; 19(4):989–1004.
81. Thapar A, Holmes J, Poulton K, & Harrington R. Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *British Journal of Psychiatry* 1999; 174:105–111.
82. Thapar A, Rice F, Hay D, Boivin J, Langley K, van den Bree M, Rutter M, & Harold GT. Prenatal smoking might not cause attention-deficit/hyperactivity disorder: Evidence from a novel design. *Biological Psychiatry* 2009; 66(8):722–727.
83. Tishler PV, & Carey VJ. Can comparison of MZ- and DZ-twin concordance rates be used invariably to estimate heritability? *Twin Research and Human Genetics* 2007; 10(5):715–717.
84. van Goozen SHM., Fairchild G, Snoek H, & Harold GT. The evidence for a neurobiological model of childhood antisocial behavior. *Psychological Bulletin* 2007; 133(1):149–182.
85. Wakschlag LS, Leventhal BL, Pine DS, Pickett KE, & Carter AS. Elucidating early mechanisms of developmental psychopathology: The case of prenatal smoking and disruptive behavior. *Child Development* 2006; 77(4):893–906.

A NEW GENETICALLY INFORMATIVE APPROACH TO THE STUDY OF CHILD PSYCHOPATHOLOGY

R. SELLERS¹, Ph.I. BARSKY^{2,3}, I.D. VORONINA^{2,3}, Yu.V. KOVAS^{2,4}, G.T. HAROLD^{1,2}

¹ *Department of Psychology, University of Sussex, Sussex, UK;*

² *International Center for Research in Human Development, Tomsk State University, Russia,*

³ *Laboratory of age psychogenetics, Psychological Institute of RAE, Russia;*

⁴ *Goldsmiths, University of London, UK*

In this paper, we outline current understanding of the role of common genetic and environmental factors underlying risk for offspring psychopathology. Specifically we summarise research examining gene-environment interplay and child-related developmental outcomes (e.g. depression, conduct problems, Attention Deficit Hyperactivity Disorder: ADHD) before briefly describing a novel methodology that has begun to advance our understanding of the relative role of common genetic factors, environmental factors, and the interplay between the two in explaining variation in children's psychopathology. This methodology is based on families where children have been conceived through assisted reproductive technologies (ART). Children conceived via these methods, specifically in vitro fertilization (IVF) may be genetically related to both parents (homologous IVF), the mother only (sperm donation), the father only (egg donation), or to neither parent (embryo donation). A further category exists where both parents are genetically related to the child but the intrauterine environment is provided by a genetically unrelated surrogate. By comparing the similarity of parent and offspring across each of these groups, we can examine the contribution of genes, and also disentangle the relative effects of genes, intrauterine and post-natal environmental influences on childhood psychopathology. This methodology offers a unique complement to the study of gene-environment interplay, with relevance to a range of complementary disciplines including psychiatric genetics, epidemiology and developmentally-focused research.

Keywords: genetic factors, environmental factors, child psychopathology, etiology.

Address:

R. Sellers, Department of Psychology, University of Sussex,
Sussex, United Kingdom
E-mail: R.Sellers@sussex.ac.uk