 © Авторы статьи / Authors of the article

ПСИХОФИЗИОЛОГИЯ/PSYCHOPHYSIOLOGY

DOI: https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.138.43 EDN: LUKAXN

ВЛИЯНИЕ ПАТОГЕННЫХ ВАРИАЦИЙ ГЕНОВ НА УМСТВЕННУЮ ОТСТАЛОСТЬ

Научная статья

Дунаевская Э.Б.[1, *]
[1] ORCID : 0000-0001-9794-8284;
[1] Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (doroga2elvira[at]yandex.ru)

Предложена: 29.10.2023; Принята: 16.11.2023; Опубликована: 18.12.2023

Аннотация

В данном исследовании изложен поведенческий фенотип умственной отсталости, связанный с геном с *SYNGAP1*. Данное поведение представлено родителями или опекунами 27 детей через интервью. Вопросы были сосредоточены на восьми областях: основная информация (возраст, пол, генетическая изменчивость), семейный и перинатальный анамнез, прошлый медицинский анамнез, история развития, эпилепсия, диагноз РАС и синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), сенсорная чувствительность и общее поведение. По каждой области был задан ряд конкретных вопросов. Интервью было предназначено для того, чтобы родители могли своими словами дать широкое объяснение способностей и поведения своего ребенка. Было выявлено, что умственная отсталость, связанная с *SYNGAP1*, характеризуется высокой распространенностью эпилепсии, аутистического поведения, сенсорной чувствительности и трудностей развития.

Ключевые слова: умственная отсталость, мутация генов, поведение, развитие речи, сенсорный профиль, эмоциональное реагирование.

IMPACT OF PATHOGENIC GENE VARIATION ON MENTAL RETARDATION

Research article

Dunaevskaya E.B.[1, *]
[1] ORCID : 0000-0001-9794-8284;
[1] Herzen State Pedagogical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

* Corresponding author (doroga2elvira[at]yandex.ru)

Suggested: 29.10.2023; Accepted: 16.11.2023; Published: 18.12.2023

Abstract

This study outlines the behavioural phenotype of mental retardation associated with the *SYNGAP1* gene. These behaviours are presented by parents or guardians of 27 children through interviews. Questions focused on eight domains: basic information (age, gender, genetic variability), family and perinatal history, past medical history, developmental history, epilepsy, diagnosis of ASD and ADHD, sensory sensitivity and general behaviour. A number of specific questions were asked for each area. The interview was designed to allow parents to give a broad explanation of their child's abilities and behaviour in their own words. *SYNGAP1*-related mental retardation was found to have a high prevalence of epilepsy, autistic behaviour, sensory sensitivity and developmental difficulties.

Keywords: mental retardation, gene mutation, behaviour, language development, sensory profile, emotional responsiveness.

Введение

Нарушения нервно-психического развития – это состояния, при которых мозг развивается иначе, чем обычно ожидается, и в результате приводит к функциональным нарушениям. Эти расстройства обычно проявляются в раннем возрасте и могут влиять на самые разные сферы, включая обучение, память, моторику, общение и эмоции. Расстройство нервного развития, которое мы будем рассматривать в статье – умственная отсталость, характеризуется значительными глобальными когнитивными нарушениями. Клиническая диагностика умственной отсталости основана на вычислении коэффициента интеллекта (IQ). Диагноз ставится в случае, если IQ ниже 70 и есть существенные ограничения в деятельности, и трудности в адаптивном функционировании, которые становятся очевидными в возрасте до 18 лет и, по оценкам, затрагивают около 2% населения [8], [12].

Умственная отсталость (УО) представляет собой группу синдромов и расстройств, характеризующихся низким интеллектом и связанными с ним ограничениями в адаптивном поведении [1]. Умственная отсталость является наиболее распространенным тяжелым недостатком у детей, затрагивая от 1 до 3% населения.

С клинической точки зрения Х-сцепленную умственную отсталость принято разделять на синдромальную (MRXS – mental retardation, X-linked, syndromic) и несиндромальную (неспецифическую, MRX – mental retardation, X-linked). При синдромальных формах Х-сцепленной умственной отсталости помимо нарушений интеллекта обнаруживают различные аномалии при клиническом осмотре, лабораторных и функциональных исследованиях. Больные могут иметь нарушения физического развития, пороки развития мозга и других органов, комплекс

 © Авторы статьи / Authors of the article

микроаномалий, неврологические симптомы, особенности поведения, метаболические нарушения. При несиндромальных формах эти признаки отсутствуют, и наблюдается изолированная умственная отсталость. Деление на синдромальные и несиндромальные формы является общепринятым, обоснованным с клинических позиций, и при этом не является специфичным только для Х-сцепленной умственной отсталости, а используется в отношении всех, в том числе аутосомных форм. У большинства пациентов наблюдается несиндромальная форма заболевания, которая характеризуется отсутствием сопутствующих морфологических, рентгенологических и метаболических особенностей. Генетические факторы, участвующие в несиндромальной умственной отсталости, остаются малоизученными.

Одной из наиболее известных причин спорадической или ненаследственной умственной отсталости является мутация гена *SYNGAP1*, которая составляет 0,5–1% всех случаев [2], [4], [6]. Как правило, генетический «сбой» происходит в момент зачатия и является единичным и случайным событием. Нет никаких доказательств того, что это вызвано какими-то действиями или, наоборот, бездействием родителей на этапе планирования беременности или во время беременности. Теоретически возможно, что изменения в этом гене возникли в половых клетках родителей (яйцеклетке/сперматозоиде), что называется гонадным мозаицизмом. Эта вероятность, скорее всего, очень мала (менее 1%), соответственно, тестирование на гонадный мозаицизм проводить нецелесообразно. Дети с мутациями в гене SYNGAP1 редко заводят семьи. Однако, риски передачи синдрома детям высокие, 50%.

Ген *SYNGAP1* кодирует белок, активирующий ras-GTPase. Ras – небольшой G-белок, известный как центральный регулятор передачи клеточного сигнала, индуцирующий такие процессы, как деление клеток, транскрипция.

SYNGAP1, играет важную роль в функционировании и развитии мозга. *Впервые мутации гена SYNGAP1* были зарегистрированы у пациентов с несиндромальной умственной отсталостью в 2009 году [7].

С тех пор выявлялось все большее число случаев, большинство из которых были вызваны укорачивающими мутациями *SYNGAP1* [10], [16].

По состоянию на 2018 год было зарегистрировано более 200 пациентов с мутациями *SYNGAP1* [11]. Тем не менее может быть гораздо больше лиц, не имеющих документов, с этим генетическим заболеванием, особенно потому, что оно является причиной большого количества спорадических – наследственных случаев умственной отсталости в популяции.

Связанная *с SYNGAP1* умственная отсталость обычно характеризуется как умственная отсталость от умеренной до тяжелой степени, эпилепсия, аутизм, дефицит внимания и/или расстройства настроения [7], [12]. Сообщается, что распространенность судорог среди пациентов *с SYNGAP1* высока [9], [10], [12], [14]. Поведенческие проблемы, такие как агрессия, также были отмечены как характерные для *SYNGAP1*, распространенность которых варьируется от 60% [9] до 73% в этой популяции, в то время как расстройства аутистического спектра (РАС) наблюдались как минимум у половины всех пациентов [2], [9], [10], [14]. Наряду с этим, Власкамп и др. [14] выявили другие особенности, которые были общими для пациентов с SYNGAP1, включая высокий болевой порог (72%), проблемы с питанием, включая отвращение к пероральному приему (68%), гипотонию (67%), проблемы со сном (62%) и атаксию/нарушения походки (51%) [14].

Поскольку умственная отсталость, связанная с *SYNGAP1*, была зарегистрирована у пациентов только в 2009 году, исследования проводятся лишь ограниченно, и в результате отсутствует понимание поведенческого фенотипа этого расстройства. На сегодняшний день наиболее распространенный метод оценки поведенческих аспектов этого расстройства основан на кратких анкетах и выявлении существующих диагностических ярлыков. Однако этот метод ограничивает ответы респондентов, и поэтому ценная информация о поведенческом фенотипе может быть упущена, особенно в относительно недавно описанном состоянии. Чтобы преодолеть эту проблему, в этом отчете представлено полу структурированные интервью с родителями и опекунами детей с умственной отсталостью, связанным с *SYNGAP1*. Этот подход обеспечивает более естественный способ взаимодействия с семьями, что позволит нам получить более полные данные и подтвердить существующие результаты исследований. В результате это поможет достоверно охарактеризовать клинические и поведенческие особенности этого моногенного заболевания. Получение более глубокого понимания поведенческих особенностей этого расстройства важно для информирования клинической практики, дальнейшего выявления дополнительных случаев и оказания помощи лицам с умственной отсталостью, связанной с SYNGAP1.

Методы и принципы исследования

Респондентами стали родители или опекуны 11 мальчиков, средний возраст которых составил 9,4 лет, и 16 девочек, средний возраст которых составил 7,8 лет, у которых всем был поставлен диагноз умственная отсталость, связанный с *SYNGAP1*. Всего было 27 детей (n=27), чьи родители или опекуны согласились принять участие в исследовании. Все родители дали информированное письменное согласие на предоставление информации о своем ребенке, а также согласие на включение информации об их ребенке в исследование. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен Комитетом по этике исследований Национальной службы здравоохранения Шотландии. Семьи были набраны через Образовательный и исследовательский фонд Bridge the Gap – SYNGAP, а также через устное сообщение.

Интервью состояло из серии полуструктурированных вопросов с родителями/опекунами детей с идентификатором, связанным с *SYNGAP1*. Вопросы были сосредоточены на восьми областях: основная информация (возраст, пол, генетическая изменчивость), семейный и перинатальный анамнез, прошлый медицинский анамнез, история развития, эпилепсия, диагноз РАС и синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), сенсорная чувствительность и общее поведение. По каждой области был задан ряд конкретных вопросов. Интервью было предназначено для того, чтобы родители могли своими словами дать широкое объяснение способностей и поведения своего ребенка. Интервью проводились двумя авторами и одним дополнительным интервьюером либо лично, либо

 © Авторы статьи / Authors of the article

удаленно (по телефону или посредством видеозвонка). Ответы родителей и опекунов были расшифрованы, а перед анализом любая идентифицируемая информация была анонимизирована.

Для изучения ответов родителей/опекунов использовался смешанный подход. Для изучения ответов родителей, касающихся семейного и перинатального анамнеза, истории болезни, истории развития, эпилепсии и РАС, а также диагноза СДВГ, был использован количественный подход, заключающийся в представлении описательной статистики. Качественный контент-анализ индуктивного подхода [7] был проведен на основе ответов родителей о сенсорной чувствительности их ребенка, общем поведении и трех формах поведения, которые они или их ребенок сочли наиболее трудными. Ответы о сенсорной чувствительности анализировались отдельно от ответов родителей об общем поведении их ребенка. Все испытуемые, согласились, что выявленные результаты соответствуют фенотипу поведения, который они наблюдали у своего ребенка.

Основные результаты

Все родители сообщили, что они являются кровными родственниками, при этом 16 родителей сообщили об отсутствии ранее случаев умственной отсталости, РАС, СДВГ или эпилепсии в семье первой степени. Одиннадцать сообщили, что у них были дальние члены семьи (например, двоюродный брат, дядя, дальний родственник), у которых наблюдались те или иные формы расстройства личности, РАС или задержки развития.

Что касается перинатального анамнеза, все беременности протекали доношенными, средний срок беременности составил 39 недель. Ни один из родителей не сообщил о преждевременных родах до 37 недель. Из 27 случаев 23 были вагинальными родами, пять из них были индуцированными – искусственно вызванными родами до их спонтанного начала по показаниям со стороны матери и/или плод, а еще три – искусственными родами, как прерывание беременности на сроках от 20 недель или пересаживании после 41 недели. Остальные четверо родов произошли посредством кесарева сечения. Сообщалось, что только один ребенок имел очень низкую массу тела при рождении (менее 1,5 кг), при этом средний вес при рождении составил 3,25 кг (минимум 1,3 кг; максимум 4,9 кг). Двадцать четыре родителя сообщили, что не подвергались воздействию каких-либо известных тератогенов. Те, кто это сделал, сообщили о контакте с гриппом, инфекцией листерии и вакциной против краснухи.

Родители выделили ряд различных заболеваний, с которыми сталкивался их ребенок, включая сенную лихорадку (4 человека), рефлюкс (4), сухость кожи (2), дисплазию тазобедренного сустава (2), пневмонию (2), кашель и простуду (2), кифоз (2) и склеенное ухо (2). Был также ряд состояний, которые были упомянуты только один раз, в том числе фебрильные судороги, астма, ушные инфекции, фокальная кортикальная дисплазия, нистагм, гастростомия, микобактериальный абсцесс, гиперинсулинемия, ранние менструации, преждевременное половое созревание, депрессия, тревога, инфекции дыхательных путей и пищевая недостаточность – белковый синдром энтероколита. Пять родителей сообщили, что у их ребенка не было никакой истории болезни, о которой можно было бы сообщить.

Обсуждение

В соответствии с существующей литературой, количественный анализ ответов лиц, осуществляющих уход, показал, что задержки развития, эпилепсия и РАС были особенно распространены у лиц с *SYNGAP1*. Эпилептические припадки были зарегистрированы у 19 из 27 наших участников, средний возраст начала которых составил 4 года. В выборке преобладали нарушения развития: многие родители сообщали об ограничении мелкой и крупной моторики наряду с языковыми нарушениями. Навыки мелкой моторики включали ограниченную способность брать предметы с помощью клещей или кулака, в то время как крупная моторика включала в себя ограниченную способность ходить, но сообщалось о наличии атаксии и диспраксии. Это согласуется с предыдущими сообщениями, в которых подчеркивалось, что атаксия и нарушения походки являются частыми признаками синдрома *SYNGAP1*, возникающего в 51% случаев [10], [14]. Также было продемонстрировано нарушение речи: почти половина участников сообщили, что они невербальные, в то время как те, у кого были более высокие языковые способности, перешли только к одному слову или простым предложениям. Миньо и др. [10] и Власкамп и др. [14] также сообщили о схожих языковых способностях в своих выборках. Эти данные свидетельствуют о том, что дети с расстройством личности, связанным *с SYNGAP1*, первоначально добивались некоторого прогресса в развитии, но вскоре этот прогресс стабилизируется, что приводит к ограничению двигательных и языковых способностей.

Что касается распространенности эпилепсии и судорог, 70% группы сообщили о диагнозе эпилепсии. Этот результат ниже, чем было обнаружено ранее: эпилепсия наблюдалась примерно в 98% ранее описанных образцов *SYNGAP1* [10], [14]. Между тем, ранее сообщалось, что диагноз РАС является признаком от 50% до 54% пациентов с умственной отсталостью, связанным с *SYNGAP1* [10], [14]. Наше исследование соответствовало этому: 52% участников выборки получили диагноз РАС.

Чтобы получить полную картину поведенческого фенотипа *SYNGAP1*, также были опрошены опекуны об общем поведении их ребенка. Возникшие темы касались навыков повседневной жизни, поведения, связанного с дистрессом, эмоциональной регуляции, трудностей с переменами, отсутствия осознания опасности и сенсорной дисфункции. Многие из этих моделей поведения касались действий, с которыми у их ребенка были проблемы, и поэтому еще раз подчеркивают значительное влияние *SYNGAP1* на жизнь человека во многих сферах. Кроме того, многие из этих тем соответствовали предыдущим количественным исследованиям, которые предположили, что поведенческие особенности SYNGAP1 характеризуются агрессией и сенсорными проблемами [10].

Качественный анализ ответов родителей показал, что сенсорная чувствительность людей с *SYNGAP1* сосредоточена на аудио, визуальных, тактильных, проприоцептивных и вкусовых темах. Отмечается, что у многих участников диагностирован аутизм, и будущие исследования могут быть направлены на выяснение того, как эта чувствительность связана с другими аутистическими чертами в этой группе населения. Ранее сообщили, что пациенты *с SYNGAP1* сообщали о преобладающих сенсорных нарушениях с акцентом на реакции на тактильные стимулы. Действительно, тактильные проблемы, по-видимому, являются распространенным фенотипом *SYNGAP1*,

 © Авторы статьи / Authors of the article

причем мышиные модели *syngap1* также демонстрируют эти аномалии [10]. Данное исследование позволило не только дополнительно описать это поведение с учетом конкретных текстур и тактильных стимулов, таких как вода и грязная игра, но также выделить другие стимулы, которые люди с *SYNGAP1* находят особенно приятными или отталкивающими; например движение и громкий шум соответственно.

В совокупности эти результаты показывают, что люди с *SYNGAP1* демонстрируют ряд поведенческих проблем, включая сенсорную чувствительность, языковые трудности и повторяющееся поведение; многие из них соответствуют поведению, выявленному при других состояниях ЙДЗ, а также при РАС. Сенсорная обработка изменяется при ряде генетических нарушений нервного развития, включая ID и РАС [11]. Поведенческие и электрофизиологические исследования продемонстрировали чувствительность и изменения в сенсорной обработке, особенно в слуховой сфере, как при РАС [11], так и при синдроме ломкой мышцы х (FXS), который является основной причиной умственной отсталости и РАС. Повторяющееся и ограниченное поведение также часто наблюдается как при FXS, так и при РАС, в то время как также были продемонстрированы задержки в речевом/языковом и жестовом развитии [3]. Таким образом, это исследование предоставляет дополнительные доказательства поведенческих трудностей, с которыми сталкиваются люди с умственными нарушениями и РАС. Выделение этих поведенческих характеристик должно помочь сосредоточить внимание на вмешательствах и в дальнейшем установить основные диагностические критерии для ID, связанных с *SYNGAP1*.

Однако результаты исследования следует интерпретировать в контексте некоторых ограничений. Исследование основывалось на интервью для описания фенотипа ID, связанного с *SYNGAP1*. Хотя этот подход дает родителям возможность описать поведение своего ребенка своими словами, что приводит к большей гибкости в ответе, чем это можно обеспечить с помощью структурированных анкет, у него есть некоторые недостатки. Во-первых, поскольку интервью были полуструктурированными и ответы могли быть открытыми, это означало, что полученная информация иногда могла быть неполной и не была стандартизирована между респондентами. Во-вторых, ответы могли быть предвзятыми со стороны некоторых родителей, которые подчеркивали конкретные особенности поведения своего ребенка, игнорируя при этом другие, которые, по их мнению, были менее важными. Эти ограничения могли ограничить сделанные интерпретации и поэтому не могли полностью отражать все поведенческие фенотипы ID, связанного с *SYNGAP1*. В результате необходимы дальнейшие исследования для предоставления дополнительных описаний характеристик, связанных с идентификатором, связанным с *SYNGAP1*.

Заключение

В заключение в этом исследовании изложен поведенческий фенотип умственной отсталости, связанного с *SYNGAP1*, как описано родителями и опекунами детей с этим расстройством. Было подчеркнуто, что умственная отсталость, связанная с *SYNGAP1*, характеризуется высокой распространенностью эпилепсии, аутистического поведения, сенсорной чувствительности и трудностей развития.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Левченко О. А. Массовое параллельное секвенирование в молекулярно-генетической диагностике умственной отсталости / О. А. Левченко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2018. — Т. 118, № 12. — с. 65-71. — URL: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36922029 (accessed 10.11.2023). — DOI: 10.17116/jnevro201811812165.

2. Berryer M.H. Cristo GD. Mutations in SYNGAP1 cause intellectual disability, autism, and a specific form of epilepsy by inducing haploinsufficiency / M.H. Berryer // Hum Mutat. — 2013. — 34 (2). — P. 385–394. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23161826/ (accessed: 10.11.23). — DOI: 10.1002/humu.22248

3. Carulla L.S. Intellectual developmental disorders: towards a new name, definition and framework for «mental retardation/intellectual disability» in ICD-11 / L.S. Carulla // World Psychiatry. — 2011. — 10 (3). — P. 175-180. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21991267/ (accessed: 10.11.23). — DOI: 10.1002/j.2051-5545.2011.tb00045.x

4. Fitzgerald T.W. Large-scale discovery of novel genetic causes of developmental disorders / T.W. Fitzgerald // Nature. — 2014. — 519 (7542). — P. 223-8. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25533962/ (accessed: 10.11.23). — DOI: 10.1038/nature14135

5. Elo S. The qualitative content analysis process. / S. Elo // J Adv Nurs. — 2008. — 62 (1). — P. 7–115. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18352969/ (accessed: 10.11.23). — DOI: 10.1111/j.13652648.2007.04569.x

6. Hamdan F.F. De novo SYNGAP1 mutations in nonsyndromic intellectual disability and autism / F.F. Hamdan // BiolPsychiatry. — 2011. — 69 (9). — P. 898–901. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21237447/ (accessed: 09.11.23). — DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.11.015

7. Hamdan F.F. Mutations in SYNGAP1 in autosomal nonsyndromic mental retardation / F.F. Hamdan // N Engl J Med. — 2009. — 360 (6). — P. 599–605. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19196676/ (accessed: 09.11.23). — DOI: 10.1056/NEJMoa0805392

 © Авторы статьи / Authors of the article

8. Heather C. Genomics, Intellectual Disability, and Autism / C. Heather // N Engl J Med. — 2012. — 366 (8). — p. 733-743. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22356326/ (accessed: 10.11.2023) DOI: org/10.1056/nejmc1204397.

9. Jimenez-Gomez A. Phenotypic characterization of individuals with SYNGAP1 pathogenic variants reveals a potential correlation between posterior dominant rhythm and developmental progression / A. Jimenez-Gomez // J Neurodev Disord. — 2019. — 11 (1). — P. 18. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31395010/ (accessed: 10.11.23). — DOI: 10.1186/s11689-019-9276-y

10. Mignot C. Genetic and neurodevelopmental spectrum of SYNGAP1-associated intellectual disability and epilepsy / C. Mignot // J Med Genet. — 2016. — 53 (8). — P. 511–522. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26989088/ (accessed: 10.11.23). — DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103451

11. Lane A.E. Sensory processing subtypes in autism: association with adaptive behavior / A.E. Lane // J Autism Dev Disord. — 2010. — 40 (1). — P. 112–122. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19644746/ (accessed: 10.11.23). — DOI: 10.1007/s10803-009-0840-2

12. Patel D.R. Intellectual disability: definitions, evaluation and principles of treatment / D.R. Patel // Pediatr Med. — 2018. — 1 (11). — P. 132-41. — URL: https://pm.amegroups.org/article/view/4626/html (accessed: 10.11.23). — DOI: 10.21037/pm.2018.12.02

13. Rauch A. Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: An exome sequencing study / A. Rauch // Lancet. — 2012. — 380 (9854). — P. 1674–1682. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23020937/ (accessed: 10.11.23). — DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61480-9

14. Vlaskamp D.R. SYNGAP1 encephalopathy: A distinctive generalized developmental and epileptic encephalopathy / D.R. Vlaskamp // Neurology. — 2019. — 92 (2). — P. 96–107. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30541864/ (accessed: 10.11.23). — DOI: 10.1212/WNL.0000000000006729

15. Wright D. Clinical and behavioural features of SYNGAP1-related intellectual disability: a parent and caregiver description / D. Wright // J Neurodev Disord. — 2022. — 14 (1). — P. 32. — URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9164368/ (accessed: 10.11.23). — DOI: 10.1186/s11689-022-09437-x

16. Writzl K. 6p21.3 microdeletion involving the SYNGAP1 gene in a patient with intellectual disability, seizures, and severe speech impairment / K. Writzl // Am J Med Genet A. — 2013. — 61A (7). — P. 1682-5. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23687080/ (accessed: 10.11.23). — DOI: 10.1002/ajmg.a.35930

Список литературы на английском языке / References in English

1. Levchenko O. A. Massovoe parallel'noe sekvenirovanie v molekuljarno-geneticheskoj diagnostike umstvennoj otstalosti [Massively parallel sequencing in molecular genetic diagnosis of mental retardation] / O. A. Levchenko // Journal of Neurology and Psychiatry. C.C. Korsakov. — 2018. — V. 118, № 12. — p. 65-71. — URL: https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36922029 (accessed 10.11.2023). — DOI: 10.17116/jnevro201811812165. [in Russian]

2. Berryer M.H. Cristo GD. Mutations in SYNGAP1 cause intellectual disability, autism, and a specific form of epilepsy by inducing haploinsufficiency / M.H. Berryer // Hum Mutat. — 2013. — 34 (2). — P. 385–394. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23161826/ (accessed: 10.11.23). — DOI: 10.1002/humu.22248

3. Carulla L.S. Intellectual developmental disorders: towards a new name, definition and framework for «mental retardation/intellectual disability» in ICD-11 / L.S. Carulla // World Psychiatry. — 2011. — 10 (3). — P. 175-180. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21991267/ (accessed: 10.11.23). — DOI: 10.1002/j.2051-5545.2011.tb00045.x

4. Fitzgerald T.W. Large-scale discovery of novel genetic causes of developmental disorders / T.W. Fitzgerald // Nature. — 2014. — 519 (7542). — P. 223-8. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25533962/ (accessed: 10.11.23). — DOI: 10.1038/nature14135

5. Elo S. The qualitative content analysis process. / S. Elo // J Adv Nurs. — 2008. — 62 (1). — P. 7–115. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18352969/ (accessed: 10.11.23). — DOI: 10.1111/j.13652648.2007.04569.x

6. Hamdan F.F. De novo SYNGAP1 mutations in nonsyndromic intellectual disability and autism / F.F. Hamdan // BiolPsychiatry. — 2011. — 69 (9). — P. 898–901. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21237447/ (accessed: 09.11.23). — DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.11.015

7. Hamdan F.F. Mutations in SYNGAP1 in autosomal nonsyndromic mental retardation / F.F. Hamdan // N Engl J Med. — 2009. — 360 (6). — P. 599–605. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19196676/ (accessed: 09.11.23). — DOI: 10.1056/NEJMoa0805392

8. Heather C. Genomics, Intellectual Disability, and Autism / C. Heather // N Engl J Med. — 2012. — 366 (8). — p. 733-743. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22356326/ (accessed: 10.11.2023) DOI: org/10.1056/nejmc1204397.

9. Jimenez-Gomez A. Phenotypic characterization of individuals with SYNGAP1 pathogenic variants reveals a potential correlation between posterior dominant rhythm and developmental progression / A. Jimenez-Gomez // J Neurodev Disord. — 2019. — 11 (1). — P. 18. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31395010/ (accessed: 10.11.23). — DOI: 10.1186/s11689-019-9276-y

10. Mignot C. Genetic and neurodevelopmental spectrum of SYNGAP1-associated intellectual disability and epilepsy / C. Mignot // J Med Genet. — 2016. — 53 (8). — P. 511–522. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26989088/ (accessed: 10.11.23). — DOI: 10.1136/jmedgenet-2015-103451

11. Lane A.E. Sensory processing subtypes in autism: association with adaptive behavior / A.E. Lane // J Autism Dev Disord. — 2010. — 40 (1). — P. 112–122. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19644746/ (accessed: 10.11.23). — DOI: 10.1007/s10803-009-0840-2

 © Авторы статьи / Authors of the article

12. Patel D.R. Intellectual disability: definitions, evaluation and principles of treatment / D.R. Patel // Pediatr Med. — 2018. — 1 (11). — P. 132-41. — URL: https://pm.amegroups.org/article/view/4626/html (accessed: 10.11.23). — DOI: 10.21037/pm.2018.12.02

13. Rauch A. Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: An exome sequencing study / A. Rauch // Lancet. — 2012. — 380 (9854). — P. 1674–1682. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23020937/ (accessed: 10.11.23). — DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61480-9

14. Vlaskamp D.R. SYNGAP1 encephalopathy: A distinctive generalized developmental and epileptic encephalopathy / D.R. Vlaskamp // Neurology. — 2019. — 92 (2). — P. 96–107. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30541864/ (accessed: 10.11.23). — DOI: 10.1212/WNL.0000000000006729

15. Wright D. Clinical and behavioural features of SYNGAP1-related intellectual disability: a parent and caregiver description / D. Wright // J Neurodev Disord. — 2022. — 14 (1). — P. 32. — URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9164368/ (accessed: 10.11.23). — DOI: 10.1186/s11689-022-09437-x

16. Writzl K. 6p21.3 microdeletion involving the SYNGAP1 gene in a patient with intellectual disability, seizures, and severe speech impairment / K. Writzl // Am J Med Genet A. — 2013. — 61A (7). — P. 1682-5. — URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23687080/ (accessed: 10.11.23). — DOI: 10.1002/ajmg.a.35930