

КЛІНІКО-БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ОСОБИСТІСНИХ РОЗЛАДІВ

УДК 159.922-027.233.2

© В.М. Помогайбо, О.І. Березан, А.В. Петрушов, 2020

orcid.org/0000-0002-9828-2565

orcid.org/0000-0002-4959-3594

orcid.org/0000-0002-1269-2978

<https://doi.org/10.33989/2226-4078.2020.1.195251>

ПОМОГАЙБО Валентин Михайлович

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

БЕРЕЗАН Олексій Іванович

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

ПЕТРУШОВ Андрій Васильович

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

ГЕНЕТИКА ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Інтелектуальна недостатність (ІН) є розладом, який виникає протягом періоду розвитку організму і полягає в нестачі інтелектуальних і пристосувальних функцій в уможливленій, соціальній та практичній сферах діяльності. Поширеність розладу в генеральній сукупності складає близько 1% і варіює залежно від віку. У виникненні ІН, особливо синдромних форм, суттєву роль відіграють генетичні чинники. Розлад спричинюється різноманітними варіаціями ДНК геному – однонуклеотидними поліморфізмами, однонуклеотидними варіантами, дрібними інерціями/делеціями та змінами кількості копій. Мутація може передатися дитині від батьків або трапитися в процесі гаметогенезу. На цей час виявлено близько 700 кандидатних генів ІН, із яких 100 локалізованих в Х-хромосомі, 200 аутосомно-домінантних і 400 аутосомно-рецесивних. Із несиндромною формою ІН пов'язані 92 кандидатні гени, із яких 5 Х-зчеплених доміантних, 32 Х-зчеплених рецесивних, 33 аутосомно-домінантних і 22 аутосомно-рецесивних. Продукти більшості з цих генів беруть участь у формуванні та функціонуванні синапсів. Прикладами можуть

служувати такі рецесивні гени: *GD11 (Xq28)*, *GRIA3 (Xq25)*, *GRIK2 (6q16.3)* та *PRSS12 (4q26)*. Продукт гена *GD11* бере участь у вивільненні нейротрансмітерів та у переміщенні везикул між клітинними органелами. Ген *GRIA3* кодує іонотропний глутаматний рецептор 3, який грає важливу роль у синаптичній передачі збуджувальних нейротрансмітерів. Подібну функцію має продукт гена *GRIK2*. Ген *PRSS12* кодує фермент серинпротеазу, який може брати участь у структурній реорганізації нейронних мереж головного мозку у процесі навчання. Названі гени причетні також до інших ментальних розладів, серед яких шизофренія, аутизм, біполярний розлад та інші. Необхідно зауважити, що визначені кандидатні гени ІН потребують статистично достовірного підтвердження на достатньо великих вибірках пацієнтів і контрольних осіб.

Ключові слова: інтелектуальна недостатність, кандидатний ген, одонуклеотидний поліморфізм, одонуклеотидний варіант, інерція, делеція, зміна кількості копій.

Постановка проблеми. Інтелектуальна недостатність (ІН; intellectual disability, ID) є розладом, який виникає протягом періоду розвитку організму і полягає в нестачі інтелектуальних і пристосувальних функцій в умоглядній, соціальній та практичній сферах діяльності. Остаточний діагноз ІН оголошується у віці пацієнта, коли можна визначити коефіцієнт інтелекту, і він складає менше 70. Розлад розрізняють за ступенем прояву як легкий, помірний, тяжкий та глибокий. Поширеність ІН в генеральній сукупності складає близько 1% і варіює залежно від віку. Цей розлад спостерігається в усіх расах і культурах. Співвідношення чоловіків та жінок із ІН складає в середньому 1,6:1,0, що можна пояснити вищою генетичною схильністю чоловіків до мозкових інсультів. ІН у 3-4 рази частіше супроводжується іншими ментальними розладами та неврологічними захворюваннями, ніж вони зустрічаються у генеральній сукупності. Серед супутніх розладів домінують синдром дефіциту уваги із гіперактивністю, розлади аутистичного спектру, біполярний розлад, депресія, церебральний параліч, епілепсія тощо. (American Psychiatric Association, 2013; p.33-41). Тому розрізняють синдромні та несиндромні форми ІН. Синдромні форми розладу супроводжуються іншими фізичними та поведінковими відхиленнями, чого не спостерігається у випадках несиндромних форм. ІН може бути викликана екзогенними чинниками, такими як зловживання матері алкоголем під час

вагітності, інфекції, ускладнення при пологах і хронічне недоїдання, але такі випадки в своїй етіології не мають генетичної складової, і ми їх тут не розглядаємо.

Дана публікація продовжує нашу серію оглядів з генетики ментальних розладів людини (Ромошаібо et al., 2017; 2018a; 2018b; 2018c; 2019a; 2019b)

Мета статті полягає в теоретичному аналізі результатів сучасних досліджень генетичних механізмів інтелектуальної недостатності.

Аналіз основних досліджень і публікацій. Публікацій з генеалогічних досліджень ІН надзвичайно мало, а ті, що є, стосуються синдромних форм розладу, наприклад, форми, пов'язаної із синдромом ламкої Х-хромосоми (Statham et al., 2011). На жаль, дослідники ігнорують цей напрямок досліджень, який міг би дати цінну інформацію для лікування розладу та для батьків, які можуть мати підвищену ймовірність народження хворої дитини.

У виникненні ІН, особливо синдромних форм, суттєву роль відіграють генетичні чинники. Показники успадкованості власне розладу не визначені, але відомі результати розрахунків коефіцієнта успадкованості інтелекту на основі близнюкових досліджень, який у дітей становить 45%, а у старших підлітків та дорослих зростає до 75% (Neisser et al., 1996). Остання властивість свідчить про те, що показник інтелекту, який визначається за допомогою відповідних тестів, віддзеркалює скоріше рівень освіченості, а не рівень природного інтелекту. До того ж, існує така група ментальних розладів, як нездатність до навчання (Pennington, 2009).

Цитогенетичні дослідження ІН почалися з визначення трисомії 21-ої хромосоми причиною синдрому Дауна (Lejeune et al., 1959) та руйнування Х-хромосоми причиною синдрому ламкої Х хромосоми (синдрому Мартіна-Белла) (Lubs, 1969), адже ці захворювання супроводжуються ІН. Пізніше хромосомні аномалії були визнані одним із поширених чинників ІН, оскільки вони спричиняють близько 15% випадків цього розладу (Torper et al., 2011).

Мутації та кандидатні гени. Дослідження генів, причетних до ІН, започатковано у 1991 р., коли було виявлено, що причиною синдрому ламкої Х-хромосоми є домінантна мутація гена *FMRI* (Xq27.3) (Pieretti et al., 1991). Ген *FMRI*

експресується в головному мозкові та кодує білок, який бере участь у регуляції функцій синапсів і транспортуванні РНК із ядра в цитоплазму. У нормі він має 6-53 повтори тринуклеотиду ЦТГ в регіоні 5'UTR, а зростання кількості повторів до 55-230 спричинює синдром ламкої X хромосоми, який характеризується інтелектуальною недостатністю, затримкою розвитку, нестійкістю настрою, гіперактивністю, підвищеною чутливістю до подразників і має домінантне успадкування. Популяційна частота синдрому ламкої X-хромосоми становить близько 1:2500 новонароджених (Hagerman, 2008). Ген *FMRI* використовують у діагностиці ІН як один із генетичних маркерів. Він також причетний ще до понад 110 захворювань, серед яких дефіцит уваги із гіперактивністю, аутизм, хорея Гентингтона, епілепсія, хвороба Альцгеймера, синдром Вільямса-Бейрена, нейрофіброматоз та ін. [Human Gene Database, 2019).

Мутація в гені *FMRI*, яка характерна для ІН, є зміною кількості копій. Зміни кількості копій (ЗКК; copy number variations, CNVs) трапляються внаслідок делецій чи дуплікацій, які можуть охопити кілька генів, один ген або трапитися в межах окремого гена. Це призводить до порушення кількості копій генетичного матеріалу, що суттєво впливає на ступінь його експресії. ЗКК є рідкісними, специфічними аномаліями ДНК, які досить поширені і складають близько 13% геному людини (Stankiewicz & Lupski, 2010). Розрізняють ще такі мутації як однонуклеотидні поліморфізми, однонуклеотидні варіанти та дрібні інсерції/делеції. Однонуклеотидні поліморфізми (ОНП; single nucleotide polymorphisms, SNPs) є досить поширеними мутаціями генів, які полягають у заміні певного одного нуклеотиду на інший [Shastry, 2009, p.3-22.). Однонуклеотидні варіанти (ОНВ; single nucleotide variants, SNVs) полягають у інсерції чи делеції одного нуклеотиду (Haraksingh & Snyder, 2013). Дрібні інсерції/делеції (ІнДел) охоплюють незначну кількість нуклеотидів – від кількох до 50 і вважаються рідкісними, специфічними мутаціями (Sergouniotis et al., 2016). Мутації можуть бути локалізовані в екзонах та інтронах генів, а також в ділянках геному, які не транскрибуються. Мутація може передатися дитині від батьків або трапитися в процесі гаметогенезу.

Згідно огляду Л. Віссерса (Vissers et al., 2016), на цей час виявлено понад 700 кандидатних генів ІН, із яких 100 локалізованих в Х-хромосомі, 200 аутосомно-домінантних і 400 аутосомно-рецесивних. Із несиндромною формою ІН пов'язані 92 кандидатні гени, із яких 5 Х-зчеплених доміантних, 32 Х-зчеплених рецесивних, 33 аутосомно-домінантних і 22 аутосомно-рецесивних.

Х-зчеплена ІН. Нині Х-зчеплені ІН найкраще вивчені, хоча є надзвичайно складними поліморфними розладами. Це можна пояснити двома причинами По-перше, Х-зчеплені спадкові ознаки легко визначити. По-друге, порушення Х-хромосоми спричинюють близько 10% інтелектуальної недостатності чоловіків (Ropers & Hamel, 2005). Вірність такого висновку була підтверджена результатами досліджень з використанням наборів генів ІН чи просто генів Х-хромосоми для скринінгу нових мутацій, причетних до Х-зчепленої ІН (Brouwer et al., 2007; Tagrey et al., 2007). На цей час в Х-хромосомі виявлено понад 100 генів, мутації яких причетні до синдромних, несиндромних або тих та інших форм ІН разом (Vissers et al., 2016). Серед них найбільше форм розладу (11) спричинюють доміантні або рецесивні мутації гена *FLNA* (Xq28). Цей показник у відомого і добре вивченого гена *FMR1* становить всього 3. Ген *FLNA* кодує протеїн, який з'єднує актинові волокна та приєднує їх до мембранних глікопротеїнів, бере участь у переформування цитоскелету, внаслідок чого змінюється форма клітин і здійснюється їх міграція. Його мутації причетні також до близько 90 захворювань без ознак ІН, серед яких туберозний склероз, серцево-судинна дисплазія, скелетна дисплазія, міопатія, меланома та інші, переважно пов'язані з порушеннями диференціації клітин та формування тканин тіла. (Human Gene Database, 2019).

Аутосомна ІН. У той час, як кілька добре відомих аутосомно-домінантних захворювань, наприклад, нейрофіброматоз, туберозний склероз і міотонічна дистрофія, часто супроводжуються ІН різного ступеня тяжкості (Nelson, 2010), дуже мало відомо про мутації генів, які спричинюють несиндромні аутосомно-домінантні ІН. Такі мутації вивчати важко, бо вони утворюються щоразу заново внаслідок того, що пацієнти мають низьку репродуктивну здатність і найчастіше не передають патологічний ген наступному поколінню.

Незважаючи на ці перепони, нині визначено 33 таких гени, а також близько 200 аутосомно-домінантних генів, причетних до різних форм ІН (Visser et al., 2016). Серед них найбільше форм інтелектуального розладу (13) спричинюють домінантні мутації гена *FGFR3* (4p16.3). Цей ген кодує фермент тирозин-кіназу, який виконує функції рецептора на поверхні клітин і відіграє важливу роль у проліферації, диференціації та апоптозі клітин. Його мутації причетні також до понад 150 захворювань без ознак ІН, серед яких ахондроплазія, кератоз, сколіоз, скелетна дисплазія, численні форми раку тощо. (Human Gene Database, 2019).

Дослідження аутосомно-рецесивних форм ІН теж стикається із значними проблемами. Мутації генів цих розладів можна виявляти через пошук і обстеження гомозиготних членів родин із випадками захворювання. Однак це стало практично неможливим через надзвичайно малі розміри родин, особливо у країнах Європи та Північної Америки. Для дослідження аутосомно-рецесивних форм захворювань сприятливими є близькосторіднені шлюби, які поширені в окремих країнах, наприклад, в Ірані та Туреччині, де нещодавно за допомогою новітніх технологій геномного секвенування було ідентифіковано понад 40 аутосомно-рецесивних генів, причетних до несиндромної ІН і виявлено, що аутосомно-рецесивні форми ІН є більш поширеними, ніж аутосомно-домінантні (Hu et al., 2019; McSherry et al., 2018). Найбільше форм інтелектуального розладу спричинюють рецесивні мутації генів *ERCC6* (6) та *VPS13B* (5). Ген *ERCC6* (10q11.23) кодує фермент, який бере участь у репарації пошкодженої ДНК. Його мутації причетні також до понад 20 захворювань без ознак ІН, серед яких кокаїнова залежність, кілька форм раку, пігментна ксеродерма та інші. Ген *VPS13B* (8q22–q23) кодує трансмембранний фермент, який бере участь у сортуванні та транспорті білків у межах клітин, а також у розвитку і функціонуванні нервової та гематологічної систем. Мутації цього гена причетні також до понад 30 інших захворювань, у тому числі до аутизму, недостатністю уваги з гіперактивністю, шизофренії, лейкемії, хвороб очей тощо. (Human Gene Database, 2019).

Таблиця

Деякі кандидатні гени ІН, причетні до функціонування синапсів

Ген	Продукт гена та його функції	Причетність до інших захворювань
<i>DLG3/SAP102</i> (Xq13.1), рецесивний	Гуанілат-кіназний фермент, який може брати участь у кластеризації синапсних рецепторів, чим забезпечується пластичність синапсів	Шизофренія, аутизм, міотонічна дистрофія, нейробластома, анкілоз тощо (всього майже 20)
<i>GDI1</i> (Xq28), рецесивний	Протеїн, який бере участь у вивільненні нейротрансмітерів та у переміщенні везикул між клітинними органелами	Синдром Ретта, пухлина підшлункової залози, інсомнія тощо (всього 4)
<i>GRIA3</i> (Xq25), рецесивний	Іонотропний глутаматний рецептор 3, який грає важливу роль у синаптичній передачі збуджувальних нейротрансмітерів	Шизофренія, біполярний розлад, слухова нейропатія, рак підшлункової залози тощо (всього близько 10)
<i>GRIK2</i> (6q16.3), рецесивний	Іонотропний кайнатний рецептор глутамату, який бере участь у синаптичній передачі збуджувальних нейротрансмітерів	Шизофренія, аутизм, обсессивно-компульсивний розлад, епілепсія тощо (всього близько 10)
<i>ILIRAPL1</i> (Xp22.1-p21.3), рецесивний	Білок-рецептор інтерлеукіну-1, який може регулювати пресинаптичне диференціювання нейротрансмітерів	Аутизм, епілепсія, адrenalна гіпоплазія тощо (всього понад 10)
<i>NLGN4</i> (Xp22.3), домінантний	Один із протеїнів поверхні нейронів, який бере участь у формуванні та реконструкції синапсів центральної нервової системи	Шизофренія та 2 форми аутизму (всього 3)
<i>PAK3</i> (Xq23), рецесивний	Фермент серин-треонін-кіназа, який необхідний для розвитку дендритів і пластичності синапсів	Шизофренія, хвороба Альцгеймера, Нейробластома тощо (всього 5)
<i>PRSS12</i> (4q26), рецесивний	Фермент серин-протеаза, який може брати участь у структурній реорганізації нейронних мереж головного мозку у процесі навчання	Синдром Аксенфельд-Рідера, нейронітис та спастичний церебральний параліч (всього 3)

Найбільшу зацікавленість викликають гени ІН, продукти яких беруть участь у формуванні та функціонуванні синапсів. Кілька таких генів подані в таблиці (за Vissers et al., 2016 та Human Gene Database, 2019).

Із 8-и синаптичних генів, поданих у таблиці, 7 рецесивних (5 Х-зчеплених і 2 аутосомних) і 1 доміантний Х-зчеплений. Ці гени спричинюють не тільки ІН, а й інші захворювання без ознак ІН, наприклад, нейробластому, анкілоз, рак підшлункової залози тощо..

Кандидатні гени ІН можуть бути використані для діагностики синдромних і несиндромних інтелектуальних розладів, але необхідно зауважити, що вони потребують статистично достовірного підтвердження на достатньо великих вибірках пацієнтів і контрольних осіб. Дослідження генів, причетних до ІН, інтенсивно продовжується і припускається, що їх кількість значно перевищує 1000 (Vissers et al., 2016).

Нові напрямки генетичних досліджень ІН. Поки-що генетичні дослідження ІН зосереджені переважно на вивченні моногенних випадків з високою пенетрантністю. Вони здатні пояснити генетику найбільш тяжких форм цього розладу, але нез'ясовано залишається велика група помірних і легких форм ІН з відсутністю додаткових вад розвитку або неврологічних порушень. Нині лише розпочинаються генетичні дослідження цього розладу за трьома різними, але взаємодоповнюючими напрямками: вивчення соматичних причин ІН, вивчення дигенних і олігогенних форм ІН і вивчення причетності некодуєчих регіонів геному до ІН.

У ході розвитку організму та протягом подальшого життя у нервових клітинах або їх попередниках можуть траплятися і накопичуватися генетичні мутації. Якщо їх кількість досягає певного критичного рівня і охоплює значну масу нейронів, це може призвести до ІН (Poduri et al., 2013). Дослідження таких випадків стикається із двома досить суттєвими проблемами: взяття проб нервових клітин і розрізнення соматичних та успадкованих від батьків мутацій.

Фенотип ІН, як і будь-якого іншого ментального розладу, дуже рідко можна пояснити однією мутацією певного гена. Переважна більшість цих розладів гетерогенні не тільки за причетністю до розладу різних генів, а й за причетністю різних мутацій в одному й тому ж гені [Girirajan et al., 2012]

Дослідження таких складних форм ІН вимагає великих вибірок пацієнтів і контрольних осіб, а також ретельного індивідуального повногеномного секвенування батьків та їх дітей у сім'ях із пробандом.

Захворювання людини можуть бути викликані мутаціями не тільки генних екзонів, тобто кодуючої частини ДНК геному, а й інтронів, міжгенних регіонів та інших некодуючих ділянок ДНК. Такі мутації складають близько 3% від усіх відомих патогенних мутацій (Cooper et al., 2010). На цьому напрямку досліджень необхідно зосередитися, перш за все, на вивченні нових мутацій, які трапляються в некодуючих регіонах поблизу кандидатних генів ІН.

Висновки та перспективи подальших розвідок у даному напрямку. Дослідження останнього десятиліття суттєво збагатили наші уявлення про генетичні механізми ІН і показали, що основною причиною, перш за все, тяжких форм ІН є нові мутації, кількість яких у гаметах зростає з віком батьків (Kong et al., 2012). У цьому випадку профілактика ІН полягає у заохоченні пологів у найбільш сприятливий, особливо для жінок, вік – 20-35 років. Оскільки ІН характеризується значною індивідуальною гетерогенністю, то її достовірна діагностика та консультивання потребують загальногеномних підходів і навіть повного секвенування геному пацієнта по мірі доступності цієї поки-що досить дорогої технології.

Список використаних джерел

- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Publishing. doi: 10.1176/appi.books.
- Brouwer, de, A. P. M., Yntema, H. G., Kleefstra, T., Lugtenberg, D., Oudakker, A. R. ... Hamel, B. C. (2007). Mutation frequencies of X-linked mental retardation genes in families from the EuroMRX consortium. *Hum. Mut.*, 28(2), 207-208. doi: 10.1002/humu.9482.
- Cooper, D. N., Chen, J.-M., Ball, E. V. Howells, K., Mort, M., Phillips, A. D. ... Stenson, P. D. (2010). Genes, mutations, and human inherited disease at the dawn of the age of personalized genomics. *Hum. Mutat.*, 31(6), 631-655. doi: 10.1002/humu.21260
- Girirajan, S., Rosenfeld, J. A., Coe, B. P. Parikh S., Friedman N., Goldstein A. ... Eichler, E. E. (2012). Phenotypic heterogeneity of genomic disorders and rare copy-number variants. *N. Engl. J. Med.*, 367(14), 1321-1331. doi: 10.1056/NEJMoa1200395.
- Hagerman, P. J. (2008). The fragile X prevalence paradox. *J. Med. Genet.*, 45(8), 498-499. doi: 10.1136/jmg.2008.059055

- Haraksingh, R. R., & Snyder, M. P. (2013). Impacts of variation in the human genome on gene regulation. *J. Mol. Biol.*, 425(21), 3970-3977. doi: 10.1016/j.jmb.2013.07.015
- Hu, H., Kahrizi, K., Musante, L., Fattahi, Z., Herwig, R., Hosseini, M. ... Najmabadi, H. (2019). Genetics of intellectual disability in consanguineous families. *Mol Psychiatry*, 24(7), 1027-1039. doi:10.1038/s41380-017-0012-2
- Human Gene Database. (2019). Retrieved from <http://www.genecards.org>; <http://www.malacards.org>.
- Kong, A., Frigge, M. L., Masson, G., Besenbacher, S., Sulem P., Magnusson, G. ... Stefansson, K. (2012). Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*, 488(7412), 471-475. doi: 10.1038/nature11396
- Lejeune, J., Gautier, M., & Turpin, R. (1959). Étude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *C.R. Acad. Sci. Paris*, 248(11), 1721-1722.
- Lubs, H. A. (1969). A marker X chromosome. *Am. J. Hum. Genet.*, 21(3), 231-244.
- McSherry, M., Masih, K. E., Elcioglu, N. H., Celik, P., Balci, O., Cengiz, F.B. ... Tekin, M. (2018). Identification of candidate gene FAM183A and novel pathogenic variants in known genes: Highgenetic heterogeneity for autosomal recessive intellectual disability. *PLoS ONE*, 13(11), e0208324. doi: 10.1371/journal.pone.0208324
- Neisser, U., Boodoo, G., Bouchard, Thomas J., Boykin, A. W., Brody, N. ... Urbina, S. (1996). Intelligence: Knowns and unknowns. *Am. Psychol.*, 51(2), 77-101. doi: 10.1037/0003-066X.51.2.77
- Nelson, D. L. (2010). Mental retardation and intellectual disability. In: M. R. Speicher, S. E. Antonarakis & A.G. Motulsky (Eds.), *Vogel and Motulsky's Human Genetics: Problems and Approaches*. (4th ed.). (pp. 663-680). Berlin: Springer.
- Pennington, B. F. (2009). *Diagnosing learning disorders: a neuropsychological framework* (2nd ed.). NY: The Guilford Press.
- Pieretti, M., Zhang, F. P., Fu, Y. H., Warren, S. T., Oostra, B. A., Caskey, C. T., & Nelson, D. L. (1991). Absence of expression of the *FMR-1* gene in fragile X syndrome. *Cell*. 66(4), 817-822. doi: 10.1016/0092-8674(91)90125-i
- Poduri, A., Evrony, G. D., Cai, X., & Walsh, C. A. (2013). Somatic mutation, genomic variation, and neurological disease. *Science*, 341(6141), 43-51. doi: 10.1126/science.1237758
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I. & Petrushov, A. V. (2017). Генетика розладів аутистичного спектру [Genetics of autism spectrum disorders]. *Світ медицини та біології [World of Medicine and Biology]*, 1(59), 208-212 [in Ukrainian: Помогайбо В. М., Березан О. І., & Петрушов А. В. (2017). Генетика розладів

- аутистичного спектру. *Світ медицини та біології*, 1(59), 208-212].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I. & Petrushov, A. V. (2018a). Hnetyka syndromu defitsytu уваhy z hiperaktyvnistiю [Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder]. *Psykhohohiia i osobystist [Psychology and personality]*, 1(13), 171-182 [in Ukrainian: Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. (2018a). Генетика синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю. *Психологія і особистість*, 1(13), 171-182]. doi: 10.5281/zenodo.1170324.
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I. & Petrushov, A. V. (2018b). Hnetyka spetsyfichnoho rozladu navchannia [Genetics of Specific learning disorder]. *Psykhohohiia i osobystist [Psychology and personality]*, 2(14), 197-207 [in Ukrainian: Помогайбо В. М., Березан О. І., & Петрушов А. В. (2018b). Генетика специфічного розладу навчання. *Психологія і особистість*, 2(14), 197-207]. doi: 10.5281/zenodo.1342361.
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2018c). Hnetyka bipoliarnoho rozladu [Genetics of bipolar disorder]. *Svit medytsyny ta biolohii [Bulletin of problems biology and medicine]*, 4(2 (147)), 62-65 [in Ukrainian: Помогайбо В. М., Березан О. І., & Петрушов А. В. (2018c). Генетика біполярного розладу. *Вісник проблем біології і медицини*, 4(2(147)), 62-65]. doi: 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-62-65.
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A.V. (2019a). Schizophrenia: The search for genetic risk factors. *Psykhohohiia i osobystist [Psychology and personality]*, 1(15), 241-252 [in Ukrainian: Помогайбо В. М., Березан О. І., & Петрушов, А. В. (2019a). Шизофренія: пошуки генетичних факторів ризику. *Психологія і особистість*, 1(15), 241-252]. doi: 10.5281/zenodo.2560068
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2019b). Genetics of maior depressive disorder. *Svit medytsyny ta biolohii [Bulletin of problems biology and medicine]*, 1(2 (149)), 40-45 [in Ukrainian: Помогайбо В. М., Березан О. І., & Петрушов А. В. (2019b). Генетика великого депресивного розладу. *Вісник проблем біології і медицини*, 1(2(149)), 40-45]. doi: 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-40-45
- Ropers, H.-H., & Hamel, B. C. J. (2005). X-linked mental retardation. *Nat. Rev. Genet.*, 6(1), 46-57. doi: 10.1038/nrg1501
- Sergouniotis, P. I., Barton, S. J., Waller, S., Perveen, R., Ellingford, J. M., & Campbell, C. ... Lovell S. C. (2016). The role of small in-frame insertions/deletions in inherited eye disorders and how structural modelling can help estimate their pathogenicity. *Orphanet J. Rare Dis.*, 11(125), 1-8. doi: 10.1186/s13023-016-0505-0.

- Shastry, B. S. (2009). SNPs: Impact on gene function and phenotype. In A. A. Komar (Ed.), *Single nucleotide polymorphisms: Methods and protocols*. USA: Humana Press.
- Stankiewicz, P., & Lupski, J. R. (2010). Structural variation in the human genome and its role in disease. *Annu. Rev. Med.*, 61, 437-455. doi: 10.1146/annurev-med-100708-204735
- Statham, H., Ponder, M., & Richards, M. (2011). A family perspective of the value of a diagnosis for intellectual disability: experiences from a genetic research study. *Brit. J. Learn. Disabil.*, 39(1), 46-56. doi: 10.1111/j.1468-3156.2010.00615.x
- Tarpey, P. S., Raymond, F. L., Nguyen, L. S., Rodriguez, J., Hackett, A., Vandeleur, L. ... Gecz, J. (2007). Mutations in UPF3B, a member of the nonsense-mediated mRNA decay complex, cause syndromic and nonsyndromic mental retardation. *Nat. Genet.*, 39(9), 1127-1133. doi: [10.1038/ng2100](https://doi.org/10.1038/ng2100).
- Topper, S., Ober, C., & Das, S. (2011). Exome sequencing and the genetics of intellectual disability. *Clin. Genet.*, 80(2), 117-126. doi: 10.1111/j.1399-0004.2011.01720.x
- Visser, L. E., Gilissen, Ch., & Veltman, J. A. (2016). Genetic studies in intellectual disability and related disorders. *Nat. Rev. Genet.*, 17(1), 9-18. doi: 10.1038/nrg3999

V. Pomohaibo, O. Berezan, A. Petrushov

GENETICS OF INTELLECTUAL DISABILITY

Intellectual disability (ID) is a disorder with onset during the developmental period that includes both intellectual and adaptive functioning deficits in conceptual, social, and practical domains. The disorder has an overall general population prevalence of approximately 1%, and prevalence rates vary by age. Genetic factors play a major part in ID, especially in syndromic forms. The disorder is provoked by diverse variations of genome DNA – single nucleotide polymorphisms, single nucleotide variants, small insertions/deletions and copy number variations. The mutation can be transmitted from parents to children or happen de novo in a germline. Now there are found about 700 candidate ID genes: 100 X-linked, 200 autosomal-dominant and 400 autosomal-recessive. Non-syndromic forms of ID are associated with 92 candidate genes, of which 5 X-linked-dominant, 32 X-linked-recessive, 33 autosomal-dominant and 22 autosomal-recessive genes. Encoded proteins of most these genes take part in a formation and functioning of synapses. It should be noted that proposed ID candidate genes stand in need of a statistically significant under-statement on sufficiently large samples of patients and control individuals.

Keywords: *intellectual disability, candidate gene, single nucleotide polymorphism, single nucleotide variant, insertion, deletion, copy number variation.*

Надійшла до редакції 27.11.2019 р.