

Генетика умственной отсталости

Анисимова И.В.

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

Умственная отсталость (УО) встречается примерно у 1% населения. Нарушения интеллекта могут быть обусловлены различными этиологическими факторами. Около 40% случаев УО обусловлено генетическими причинами. Целями обзора являются отражение исторических этапов изучения природы нарушений интеллекта и оценка динамики эффективности диагностики генетических форм УО при внедрении современных методов исследований. Источники для обзора были отобраны в базах данных PubMed, Cochrane, Google Scholar и др. во временном интервале с 1972 по 2020 гг. Эффективность диагностики генетических форм УО за последние десятилетия возросла с 3,7% до 42%. Несмотря на совершенствование методов диагностики генетических форм нарушений интеллекта, в большинстве случаев этиология УО остается неясной.

Ключевые слова: умственная отсталость, нарушения интеллекта, распространенность, хромосомный микроматричный анализ, секвенирование нового поколения, диагностическая эффективность.

Для цитирования: Анисимова И.В. Генетика умственной отсталости. *Медицинская генетика* 2021; 20(2): 3-20.
DOI: 10.25557/2073-7998.2021.02.3-20

Автор для корреспонденции: Анисимова И.В.; **e-mail:** anisimova-inga@med-gen.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках госзадания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Поступила: 10.10.2020.

Genetics of mental retardation

Anisimova I.V.

Research Centre for Medical Genetics
Moskvorechye str. 1, Moscow, 115522, Russia

Mental retardation (MR) is found in about 1% of the population. Intellectual disability can be caused by various etiological factors. About 40% of cases MR are associated with genetic factors. The review aims are reflection of historical stages of studying the nature of intellectual disability and evaluation of dynamics of diagnostic efficiency of genetic forms of MR with the introduction modern research methods. The sources for the review were collected in the databases PubMed, Cochrane, Google Scholar etc. in the period from 1943 to 2020. Diagnostic efficiency of MR has increased from 3,7% to 42% over the last decades. Despite the improvement of diagnostic methods of genetic forms of intellectual disability, the etiology of MR remains unclear in most cases.

Keywords: mental retardation, intellectual disability, prevalence, chromosomal microarray analysis, next generation sequencing, diagnostic efficiency.

For citation: Anisimova I.V. Genetics of mental retardation. *Medicinskaja genetika [Medical genetics]* 2021; 20(2): 3-20. (In Russ.).
DOI: 10.25557/2073-7998.2021.02.3-20

Corresponding author: Anisimova I.V.; **e-mail:** anisimova-inga@med-gen.ru

Funding. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for Research Centre for Medical Genetics.

Conflict of interest. Author declare no conflicts of interest.

Accepted: 10.10.2020.

В течение длительного времени вопросы определения, классификации, этиологии и оценки умственной отсталости (УО) вызывают многочисленные споры. Понятие «умственная отсталость» появилось в 60-е годы 20-го столетия, чтобы заменить устаревшие и ставшие оскорбительными термины «имбецильность», «дебильность», «идиотия». Сейчас термин «умственная отсталость» все чаще заменяется менее резкими определениями, такими как

«интеллектуальная недостаточность», «когнитивные расстройства». Согласно МКБ-10, УО — состояние задержанного или неполного развития психики, которое, в первую очередь, характеризуется нарушением способностей, проявляющихся в период созревания и обеспечивающих общий уровень интеллектуального развития, т.е. когнитивных, речевых, моторных и социальных способностей. По данным 5-го издания диагностического и статистического руководства по пси-

хическим расстройствам (DSM-5), УО — расстройство развития нервной системы, которое начинается в детстве и характеризуется значительными ограничениями функций интеллекта и нарушениями адаптивного поведения [1].

Разнообразие определений и критериев присвоения пациенту данного диагноза приводит к существенным различиям в оценках распространенности нарушений интеллекта разными исследователями [2]. По данным мета-анализа, оценившего 52 исследования за 1980–2009 гг., интеллектуальная недостаточность встречается в популяции примерно у 1% населения (10,37:1000 человек) [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) распространенность УО разной степени тяжести среди населения в возрасте до 18 лет составляет 0,5–2,5% в развитых странах и около 4,8% в развивающихся странах [4]. Однако данные о распространенности широко варьируют в разных источниках.

Отличия в определении понятия «умственная отсталость», а также разные оцениваемые группы пациентов, безусловно, могут объяснять, по крайней мере, отчасти, расхождения в оценках распространенности УО. При исследовании различных возрастных групп (дети, взрослые, пожилые люди или смешанная группа) можно получить различные результаты распространенности УО [2]. По данным Австралийского управления по статистике коэффициент распространенности УО достигает своего пика в возрасте 10–14 лет, несколько снижается в группе подростков и заметно падает среди взрослых [5]. Гендерный признак также влияет на разницу в распространенности УО. Среди лиц мужского пола УО встречается примерно в 1,3–1,4 раза чаще, чем среди женщин, что в определенной мере может быть обусловлено X-сцепленной патологией [6,7]. Преобладание мужчин заметно при более легкой УО, при тяжелой УО, как правило, преобладания пациентов какого-то пола не наблюдается.

Помимо демографических характеристик, на распространенность УО также могут влиять социальные, экономические, культурные, расовые/этнические и различные экологические факторы. В большинстве исследований установлено, что значительная доля легкой УО связана с низким социально-экономическим уровнем пациентов [8–10]. В норвежском исследовании, включавшем 30 037 детей, было обнаружено, что дети из семей с низким социально-экономическим статусом имели больший риск легкой УО, для тяжелой УО такой тенденции не наблюдалось [11]. В крупном популяционном исследовании, посвященном УО неизвестной

этиологии и включавшем 4 590 333 детей, проводилась оценка связи между низким уровнем образования матерей и нарушениями интеллекта у детей [12]. При этом у 59% детей с легкой УО неизвестной этиологии матери имели высшее образование. Этот результат контрастирует с данными [8], которые обнаружили редкую встречаемость легкой УО среди детей, матери которых имели высокий или средний доход и более чем 12-летнее образование.

В различных этнических группах также наблюдается разница в распространенности УО. В исследовании, посвященном эпидемиологии УО, было обнаружено превалирование примерно на 50% легкой УО у афроамериканских детей по сравнению с другими расовыми группами [2]. При оценке причин этнических различий в распространенности УО важно учитывать структуру исследования, демографический состав исследуемой популяции, социально-экономические и культурные факторы, которые напрямую влияют на различия в распространенности патологии [2]. Таким образом, решение задач по снижению распространенности УО в развивающихся странах нередко требует изменения социальной политики государства.

Этиология УО включает влияние генетических факторов и факторов окружающей среды. По данным нескольких исследований [13–17] до 40% случаев УО обусловлено генетической патологией. На УО, обусловленную факторами окружающей среды, которые, как правило, выявляются при сборе анамнеза и клиническом обследовании, приходится около 15% случаев [18]. Несмотря на современные методы диагностики причины УО остаются невыясненными примерно в 50% случаев [19]. В исследовании, проведенном почти 20 лет назад, доля недифференцированных форм УО составляла 80% [20]. Эти две работы демонстрируют, что внедрение новых методов диагностики заметно снижает долю недифференцированной УО.

Далее в обзоре на основе собранного литературного материала мы будем рассматривать различные классификации УО, генетические формы нарушений интеллекта, патофизиологические механизмы их развития и методы диагностики.

Будет оценена диагностическая эффективность рутинного кариотипирования, FISH-анализа, хромосомного микроматричного анализа и полногеномного секвенирования для выявления хромосомных болезней. Для моногенной патологии будет проведено сравнение диагностической эффективности секвенирования по Сэнгеру и различных вариантов секвенирования нового поколения, возможности и ограничения каждой из методик. Также будут обсуждаться нерешенные проблемы диагностики УО.

Методы сбора материала

Поиск необходимых источников для обзора осуществлялся в базах данных PubMed, Cochrane, Google Scholar, medrxiv.org, biorxiv.org по ключевым словам и словосочетаниям «mental retardation» (умственная отсталость), «intellectual disability» (интеллектуальная недостаточность), «developmental delay» (задержка в развитии), «developmental disability» (нарушение развития) совместно с «genetic» (генетический), «etiology» (этиология), «epidemiology» (эпидемиология), «prevalence» (распространенность). Были выбраны следующие типы статей: review (обзор), literature review (литературный обзор), systematic review (систематический обзор), meta-analysis (мета-анализ), books (книги), research (исследование). Проведен анализ литературы за период 1943–2020 гг.

Было отобрано 84 источника, 9 (10,7%) из которых посвящены эпидемиологии УО, 54 (64,3%) — этиологии и 21 (25%) исследование было смешанным.

Эпидемиологические исследования опубликованы с 1995 по 2013 гг. и распределены достаточно равномерно в данном временном периоде. Исследования, посвященные этиологии, а также смешанные источники опубликованы в период с 1972 по 2020 гг., большая их часть — после 2005 года.

Классификация УО

С течением времени подход к типологии нарушений интеллекта претерпевал значительные изменения. Впервые французский психиатр Ф. Пинель (1745–1826) высказался о возможном разделении клинических форм слабоумия на врожденные и приобретенные, а его ученик, французский педиатр Ж.Э.Д. Эскироль (1772–1840), подтвердил это предположение [21]. Он, как и Пинель, считал, что возникновение психических заболеваний может быть связано с сильными душевными волнениями, и был убежден, что безумие не в полной мере влияет на разум пациента и поправимо.

Классификация, основанная на клинических критериях, впервые была предложена немецким психиатром В. Гризингером в 1867 году. В ее основу были положены различия темперамента, дети с врожденным слабоумием делились на апатичных и возбужденных.

Большой вклад в изучение психического дефекта при слабоумии внесли работы отечественных психиатров, физиологов и психологов: Г.Е. Сухаревой, Л.С. Выготского, Е.И. Кириченко, Т.П. Симеон, Е.Н. Правдиной-Винарской и других, изучавших возможности разделения пациентов в зависимости от степени выраженности интеллектуальных нарушений, на-

личия или отсутствия осложнений, типа проявлений олигофрении [22].

В нашей стране наиболее обобщающей считалась клинико-патогенетическая классификация олигофрении, разработанная Г.Е. Сухаревой в 1965 году, в которой были выделены три группы заболеваний: первая — обусловленная поражением генеративных клеток родителей, вторая — вредностями, имевшим место в период внутриутробного развития, и третья — вредностями, действовавшими во время родов и первые годы жизни ребенка. Каждая из групп, в свою очередь, подразделялась на ряд видов [23].

Использование психиатрами разных классификаций УО не позволяло вести общую статистику и проводить анализ данных. Поэтому под руководством ВОЗ было принято решение унифицировать названия болезней, в том числе УО, создав Международную классификацию болезней. В Международной классификации болезней девятого пересмотра (МКБ-9) УО делилась на три степени: идиотия (глубокая УО), имбецильность (УО средней степени тяжести) и дебильность (легкая УО). Данная система классификации широко использовалась психиатрами до 1999 года, до перехода статистического учета на МКБ-10 [24].

Более подробно мы рассмотрим три наиболее используемые в настоящее время классификации: по тяжести, формам и этиологии.

Классификация УО по тяжести (МКБ-10)

Данная классификация является наиболее распространенной и используемой среди психиатров и врачей других специальностей. Тяжесть УО определяется с помощью тестов для определения коэффициента интеллекта IQ, что позволяет стандартизировать оценку степени нарушений интеллекта. Считается, что средний IQ у здорового населения составляет приблизительно 100.

1. УО легкой степени (F70) — IQ 50–70. Составляет примерно 85% всех случаев. Лица с легкой УО обладают способностью усваивать и сохранять знания, связанные с выполнением повседневных дел, однако испытывают трудности в социальном взаимодействии;
2. УО средней степени тяжести (F71) — IQ 30–49. Составляет около 10% случаев УО. При такой степени УО люди обладают способностью овладевать элементарными навыками в отношении личного здоровья и безопасности. Недавние исследования показали, что лица с легкой и умеренной УО имеют меньше шансов столкнуться с сопутствующими заболеваниями по сравнению с лицами с тяжелой и глубокой формой УО [25];

3. УО тяжелой степени (F72) — IQ 20–35. Встречается у 3,5% всех пациентов с нарушениями интеллекта. Эти люди способны к освоению наиболее простых навыков самообслуживания, также они способны ограниченно понимать речь. Им требуется помощь в повседневной деятельности, социальной жизни, а также в обеспечении безопасности;
4. УО глубокой степени (F73) — IQ менее 20. Встречается в 1,5% случаев УО и часто ассоциирована с врожденной патологией [17]. Пациенты имеют крайне ограниченные возможности общения, а также физические ограничения. Эти люди не могут жить в одиночестве, им требуется круглосуточная помощь в повседневной деятельности, которая включает в себя тщательный контроль за их безопасностью.

Классификация УО по формам

Клинико-физиологическая классификация, предложенная С.С. Мнухиным и Д.Н. Исаевым в 1967 году, рассматривает особенности развития познавательной, эмоциональной и личностной сфер детей. Эта классификация широко используется педагогами, психологами и психиатрами. Выделяются следующие формы и варианты форм:

1. Астеническая форма. Характеризуется неглубоким нарушением интеллекта, связанным преимущественно с трудностями освоения школьной программы. Диагностируется, как правило, в начале школьного обучения на основании недоразвития речи и трудностей установления последовательных умозаключений в рассказах. Внутри группы выделяется несколько клинических вариантов:
 - брадилалический — проявляется замедленным темпом психических процессов, особенно в мышлении и речи;
 - дислалический — ярко выражено недоразвитие речи;
 - диспрактический — характеризуется нарушением тонкой моторики;
 - дисмнемический — проявляется нарушением памяти;
2. Атоническая форма. Наряду с нарушением интеллекта у пациентов наблюдаются нарушения спонтанности в проявлении эмоций, их бедность и невыразительность. Это проявляется в снижении потребности в межличностных эмоциональных контактах. Также у таких пациентов наблюдается неспособность к психическому напряжению, что проявляется невозможностью удержания концентрации. Внутри группы выделяют такие клинические варианты:

- аспонтанно-апатический — проявляется ограничением интересов и снижением активности;
- акатизический — характеризуется бессмысленной активностью и двигательным беспокойством;
- мориоподобный — проявляется склонностью к дурашливости, нарушением поведения на фоне эйфории;

3. Дисфорическая форма. На фоне нарушений интеллекта наблюдается выраженная аффективная напряженность;

4. Стеническая форма. Характеризуется неравномерным развитием интеллектуальных, эмоционально-волевых и мнемических процессов. У таких пациентов наблюдаются стойкие побуждения, способствующие формированию у них упорства в преодолении препятствий. Внутри группы выделяют два варианта:

- уравновешенный
- неуравновешенный, при котором интеллектуальная недостаточность сочетается с двигательным беспокойством, суетливостью, эмоциональной неустойчивостью.

Классификация УО по этиологии

За последние 25 лет были достигнуты большие успехи в понимании этиологии УО. Были выделены 2 основные этиологические группы: генетическая патология и УО, обусловленная факторами окружающей среды. Для части нарушений этиология до сих пор неизвестна [26,27]. Данная классификация наиболее часто используется генетиками, а также неонатологами, педиатрами, психиатрами и врачами других специальностей.

1. УО, обусловленная факторами окружающей среды. К хорошо известным факторам окружающей среды, вызывающим УО, относят:
 - инфекции, перенесенные матерью во время беременности (цитомегаловирус, краснуха);
 - воздействие токсических веществ (алкоголь, свинец);
 - перинатальные осложнения (перивентрикулярное кровоизлияние, гипоксия/ишемия при преждевременных родах, врожденный гипотиреоз);
 - постнатальные события (менингит, травма головного мозга).

Одной из наиболее частых причин нарушений интеллекта является длительная гипоксия головного мозга. Антенатальная гипоксия приводит к замедлению роста капилляров, увеличению проницаемости клеточных мембран и метаболическому ацидозу, что способствует развитию ишемии мозга с внутриклеточным

ацидозом. Зачастую антенатальная гипоксия сочетается с интранатальной асфиксией, вместе они вызывают комплекс компенсаторно-приспособительных реакций, в том числе усиление анаэробного гликолиза. Комплекс микроциркуляторных и метаболических расстройств, обусловленных гипоксией, приводит к двум основным типам повреждений: геморрагическому инфаркту и развитию ишемии с последующей лейкомаляцией вещества мозга. Ишемическому и преимущественно геморрагическому поражению вещества мозга способствует ряд манипуляций в первые 48-72 часа жизни ребенка: искусственная вентиляция легких, введение гиперосмолярных растворов и др. У недоношенных детей повреждающее действие гипоксии усиливается за счет незрелости, что располагает к механической травматизации ребенка, особенно при патологических родах.

Изучение механизмов патогенеза гипоксически-ишемических поражений мозга помогло понять роль некоторых процессов в развитии УО. Например, блокада кальциевых каналов, вызывающая изменение тока ионов через каналы мембран нервных клеток, приводит к нарушению высвобождения нейромедиаторов, что является причиной повреждения мембран нервных клеток и, как следствие, развития нарушений интеллекта.

У одних пациентов связь между воздействием факторов окружающей среды и УО очевидна, в то время как у других оценить причинно-следственную связь бывает достаточно сложно. В таком случае стоит рассматривать возможные генетические причины нарушений интеллекта [27]. В одном из популяционных исследований было определено, что 72% случаев УО среди детей 6-16 лет связаны с патологией пре-, перинатального периода [28]. В более современном исследовании показано, что среди всех пациентов с УО на данные факторы приходится около 15% случаев [18]. Роль внешнесредовых факторов в исследованиях была установлена путем тщательного сбора информации о течении беременности и родов у матери, темпах раннего развития, возможной сопутствующей патологии, а также проведения клинического обследования. Расхождение в количестве пациентов с наследственной УО в двух исследованиях связаны, вероятно, с расширением возможностей диагностики и повышением качества оказания помощи в пре-, перинатальном периоде, а также неодинаковых по возрасту группах обследуемых;

2. Генетические формы УО.

Основываясь на имеющихся знаниях, генетические формы УО могут возникать вследствие: (1) хро-

мосомных аномалий, приводящих к нарушениям в связи с изменением дозы генов, (2) нарушений процессов импринтинга специфических генов или областей генома, (3) нарушений отдельных генов, необходимых для развития когнитивных функций. УО, возникающая в результате мутаций в генах, является либо единственным симптомом заболевания (несиндромальная УО), либо одним из клинических проявлений синдрома в сочетании с патологией других органов и систем (синдромальная УО) [29].

Поиск нарушений интеллекта в базе данных OMIM по словосочетанию «mental retardation» дает 2391 результат, а по «intellectual disability» — 1250 (информация на июнь 2020 г.). В данное число входят и гены, патогенные варианты в которых могут вызывать УО, и синдромы, при которых нарушения интеллекта могут быть как обязательным, так и маловероятным признаком.

Далее мы рассмотрим две большие группы генетических заболеваний с нарушениями интеллекта — хромосомные и моногенные болезни, в которых мы обсудим классификацию, возможные патофизиологические механизмы развития УО, исторические аспекты изучения каждой группы заболеваний и имеющиеся методы диагностики.

Хромосомные заболевания

Большинство хромосомных заболеваний сопровождается теми или иными нарушениями интеллекта. Поэтому изучению УО при хромосомной патологии всегда уделялось много внимания. Точного числа заболеваний с дефектом хромосом нет, но с появлением методов, выявляющих небольшие нарушения числа копий, представленность данной патологии в базах данных rarechromo.org, DECIPHER, OMIM и др. неуклонно растет и число таких описаний уже давно перешло за 1000.

Классификация

Все хромосомные нарушения делятся на 2 типа — численные и структурные. К численным аномалиям относятся те, при которых изменения обнаруживаются на уровне целых хромосом. При анеуплоидиях происходит утрата или появление дополнительных хромосом в кариотипе (моносомии, трисомии), при полиплоидиях наблюдают кратное гаплоидному набору увеличение числа хромосом. При структурных аномалиях теряется или добавляется только какой-либо участок хромосомы (делеции, дупликации) [30]. Также могут встречаться такие хромосомные аномалии как несбалансированные транслокации, инсерции, инверсии, изохромосомы, кольцевые хромосомы.

В нескольких исследованиях показано, что доля анеуплоидий среди пациентов с УО составляет 11–15% [20, 32, 33], среди них 6–8% составляет синдром Дауна [34]. Структурные аномалии, в том числе микро-структурная патология, по данным ряда работ составляют 15–20% от всех заболеваний с нарушениями интеллекта [6,35].

История изучения хромосомной патологии

Изучение хромосомной патологии, сопровождающейся УО, началось с открытия синдрома Дауна, или трисомии хромосомы 21. Впервые заболевание было описано английским врачом Джоном Дауном еще в 1866 году, а в 1959 году французским генетиком Жеромом Леженом была установлена его природа [36]. Впоследствии, благодаря совершенствованию цитогенетических методов, было обнаружено более 800 хромосомных синдромов, большая часть из которых сопровождалась УО. Цитогенетические методы позволили выявлять анеуплоидии и крупные хромосомные перестройки, в том числе сбалансированные. Разрешающая способность классического кариотипирования составляет 3–5 млн п.н. [17]. По данным литературного обзора, оценившего 219 исследований, посвященных обследованию пациентов всех возрастов с обязательным наличием УО, диагностическая эффективность кариотипирования составила 9,5% [37]. В обзоре, оценившем 6 исследований такой же тематики, в общей сложности включающих 3672 пациента с УО, средняя диагностическая эффективность метода составила 3,7% [38]. Высокая эффективность кариотипирования в некоторых исследованиях, по-видимому, связана с большой долей пациентов с синдромом Дауна – самой частой хромосомной патологией.

Ранее кариотипирование использовалось как тест первой линии у пациентов с нарушениями интеллекта, особенно при наличии особенностей фенотипа и пороков развития. Со временем хромосомный микроматричный анализ (ХМА) заменил цитогенетическое исследование и стал тестом первой линии у людей с УО [39]. Цитогенетический метод исследования целесообразно использовать для диагностики известных хромосомных аномалий [40].

С появлением флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) появилась возможность детекции микроделеционных и микродупликационных синдромов с УО, таких как синдромы Вильямса, ДиДжорджи, Смит–Магенис [33]. В основе FISH-метода лежит реакция гибридизации между ДНК-зондом и комплементарной ему нуклеотидной последовательностью ядерной ДНК. В состав ДНК-зондов входят нуклеозиды, меченные флуорофорами, делающими зонды «ви-

димыми» во флуоресцентном микроскопе. Разрешающая способность метода значительно выше, чем при кариотипировании, и составляет 30–100 т.п.н. FISH позволяет выявлять сбалансированные и несбалансированные хромосомные перестройки и мозаицизм. По данным нескольких исследований диагностическая эффективность FISH в диагностике УО составляет 3–5% [33,34,41]. Эта технология является самой эффективной для выявления синдрома Паллистера-Киллиана, сопровождающегося в большинстве случаев нарушениями интеллекта (мозаичная форма тетрасомии 12р). В одном из исследований показано, что диагностическая эффективность FISH для данного синдрома составила 75%, в то время как хромосомный микроматричный анализ выявил патологию лишь в 15,8% случаев [42].

Следующим шагом в расширении возможностей диагностики УО у пациентов с хромосомной патологией стало внедрение технологии молекулярного кариотипирования, или ХМА, позволяющего проводить полногеномную амплификацию с последующим анализом множества отдельных фрагментов генома с применением микроматрицы. Высокое разрешение метода (40000 п.н.) привело к нахождению огромного количества клинически значимых микроделений и микродупликаций. Таким образом, был открыт новый класс заболеваний – микрохромосомные перестройки, имеющие важное значение в диагностике нарушений интеллекта. Практически все описанные микроделеционные и микродупликационные синдромы сопровождаются той или иной степенью УО. ХМА значительно увеличил эффективность диагностики хромосомных заболеваний с УО [43]. Ограничением метода является невозможность выявления сбалансированных перестроек, низкоуровневого мозаицизма, определения точной структуры хромосомной перестройки [44]. В исследовании, посвященном изучению хромосомных болезней с УО, показано, что результативность диагностики данной патологии возросла с 3–5% до 15–20%, если использовали ХМА [45]. В одной из работ диагностическая эффективность ХМА составила 10–15%. Большая часть хромосомной патологии была выявлена у пациентов с дизморфичными чертами лица, врожденными аномалиями, УО и аутистическими чертами [16]. В другом исследовании при проведении ХМА 329 пациентам с недифференцированной формой УО различной степени тяжести диагностическая эффективность теста составила 16% [25]. При этом часть обследуемых была без особенностей фенотипа, часть – с дизморфичными чертами. 30,77% микроструктурных изменений было обнаружено у пациентов с легкой формой УО. В некоторых исследованиях предлагается сделать

ХМА анализом первой линии всем пациентам с УО, задержкой развития и расстройствами аутистического спектра [40, 46]. Одним из недостатков анализа является высокая стоимость, поэтому его назначение целесообразно именно при недифференцированных формах УО, когда применение других методов диагностики неэффективно.

Большой вклад в понимании причин нарушений интеллекта за последние 10 лет внесла технология секвенирования нового поколения (NGS — next generation sequencing). Метод наиболее часто используется для выявления моногенных заболеваний, однако такая разновидность NGS как полногеномное секвенирование (whole-genome sequencing (WGS)) позволяет выявлять хромосомные аномалии даже очень малых размеров, которые могут быть пропущены при молекулярном кариотипировании. Анализ является довольно трудоемким, длительным и дорогостоящим [47], и его назначение оправдано в тех случаях, когда другие методы диагностики оказались неэффективными. Группа исследователей провела полногеномное секвенирование 50 пациентам с УО, у которых ранее ХМА и полнозкомное секвенирование не выявили патологии. В результате было обнаружено много микроструктурных изменений, возникших *de novo*. Например, были выявлены две делеции одного экзона и одна внутри-экзонная делеция, содержащие гены, ассоциированные с нарушением интеллекта [35].

Таким образом, эволюция методов диагностики хромосомной патологии позволила существенно увеличить эффективность выявления причин нарушений интеллекта, дала информацию о новых синдромах, улучшила качество консультирования пациентов и их семей.

Патогенетические механизмы хромосомной патологии с УО

Вопрос патогенеза хромосомных заболеваний с УО, несмотря на обширные знания клиники и цитогенетики, изучен не до конца. Нет общей схемы развития патологических процессов, объясняющих УО при хромосомных болезнях. При полных и частичных моносомиях и трисомиях выделяют 3 типа генетических эффектов: специфические, полуспецифические и неспецифические.

К специфическим относятся эффекты, связанные с изменением числа структурных генов, кодирующих белок. Например, при трисомии хромосомы 21 отмечается повышение активности фермента супероксиддисмутазы, играющей важнейшую роль в антиоксидантной защите практически всех клеток. Ген этого фермента (*SOD1*) локализован в хромосоме 21. Такой

«эффект дозы гена» выявлен для нескольких десятков генов при трисомиях по различным хромосомам. Изменение числа аллелей гена не во всех случаях вызывает пропорциональное изменение продукции соответствующего белка. Также при хромосомной патологии могут наблюдаться значительные изменения количества белков или активности других ферментов, гены которых расположены не на вовлеченной в дисбаланс хромосоме.

Полуспецифические эффекты при хромосомных заболеваниях обусловлены изменением числа генов, которые в норме представлены в виде многочисленных копий. Это гены транспортных и рибосомных РНК, гистоновых и рибосомных белков, сократительных белков актина и тубулина. Эти белки в норме отвечают за важные этапы метаболизма клетки, процессы ее деления, межклеточное взаимодействие. Вопрос о том, каковы фенотипические проявления дисбаланса этой группы генов и как происходит компенсация их недостатка или избытка, пока остается открытым.

К неспецифическим относят эффекты, связанные с изменением содержания гетерохроматина в клетке. Известно, что гетерохроматин играет важную роль в делении и росте клетки, а также других биологических функциях [48].

Таким образом, изучение патогенеза генетических эффектов при хромосомной патологии, в том числе сопровождающейся УО, позволило сформулировать некоторые принципы, например, эффект дозы генов, но все еще находится в самом начале пути.

Моногенные заболевания

Моногенные болезни встречаются у новорожденных с частотой около 1%, а в некоторых популяциях и выше. Всего их описано около 8000. Большинство из них встречается редко или очень редко. За последние годы в связи с появлением новых методов диагностики генетических заболеваний количество описанных генов, мутации в которых ведут к УО, заметно увеличилось.

В исследовании 1976 года была проведена оценка вероятного количества генов, обуславливающих УО. Пациенты с нарушениями интеллекта, наблюдавшиеся и получающие лечение в клиническом госпитале г. Колчестер в Великобритании (N=1280), несмотря на высокую гетерогенность причин УО, из практических соображений были разделены на 3 этиологические группы: биологическую, характеризующуюся, как правило, аномальным фенотипом и ранней постановкой диагноза, медицинскую, при которой УО часто бывает тяжелой и/или прогрессирующей и объясняется

специфическим фактором окружающей среды, социальную, при которой выделить этиологический фактор довольно трудно, пациенты обладают нормальным фенотипом и IQ родителей и пациента практически одинаковый. Пациенты с биологическими причинами УО составили 33%, с медицинскими — 7%, а с социальными — 60%. Далее пробанды были разделены на группы по тяжести нарушений интеллекта, половому признаку, возрасту и др. параметрам. Используя знания о распространенности УО в популяции, были проведены статистические исследования и сегрегационный анализ, с помощью которых было установлено, что на аутосомах находится, как минимум, 351 ген, а на хромосоме X — 18 генов, связанных с формированием УО [49]. Количество генов УО, известное в наше время, значительно превзошло ожидания ученых. Так в 2006 году база данных ОММ содержала информацию о 290 генах УО [29], а в настоящее время количество таких генов возросло до 800 и число их неуклонно растет [50].

Классификация

По типу наследования выделяют 3 формы моногенных заболеваний:

- аутосомно-доминантные заболевания (АД). Они обусловлены наличием патогенного варианта в одной копии гена. Заболевания могут передаваться от больного родителя с вероятностью 50% или возникать спорадически в половых клетках одного из родителей [51]. В последнем случае повторный риск для потомства низкий при условии отсутствия герминального мозаицизма. Результаты поиска в базе данных ОММ показывают, что в настоящее время описано около 180 генов АД УО [19];
- аутосомно-рецессивные заболевания (АР). Для проявления данной патологии необходимо наличие патогенных вариантов в обеих копиях гена. Как правило, оба родителя являются здоровыми носителями мутации в одной копии гена и вероятность унаследования потомством обеих мутаций составляет 25% [51]. По данным ОММ известно, что в настоящее время описано около 400 генов, ответственных за развитие АР форм УО [19];
- X-сцепленные заболевания. Эти заболевания обусловлены наличием патогенного варианта в гене, расположенном на хромосоме X и могут быть доминантными и рецессивными. X-сцепленные рецессивные заболевания, как правило, проявляются у лиц мужского пола (в редких случаях у женского пола — при моносомии X) и передают-

ся от здоровых матерей-носителей сыновьям с риском 50%. Болезни с X-сцепленным доминантным наследованием встречаются преимущественно у женщин; мутации у плодов мужского пола, унаследованные от матери, часто летальны. На данный момент известно о более чем 150 генах X-сцепленной УО [7].

Патогенетические механизмы формирования УО при моногенных заболеваниях

Мутации в отдельных генах, вызывающие нарушения интеллекта, дают уникальную возможность понять молекулярные и клеточные процессы, способствующие нормальному функционированию головного мозга, а также формированию патологии умственного развития.

Первые этапы патогенеза УО моногенных заболеваний были описаны для болезней обмена веществ. В 1934 году норвежский врач и биохимик И.А. Фёллинг выделил из мочи двух детей с УО фенилпировиноградную кислоту. Автор назвал заболевание фенилпировиноградной олигофренией, впоследствии оно было переименовано в фенилкетонурию. Заболевание характеризуется дефицитом фермента фенилаланин-4-гидроксилазы, контролирующего превращение фенилаланина в тирозин. Высокий уровень фенилаланина и его дериватов оказывает токсическое влияние на нервную ткань в период созревания мозга, что приводит к формированию интеллектуальной недостаточности.

Также болезнями с хорошо изученным патогенезом являются мукополисахаридозы, сопровождающиеся дефицитом ферментов (альфа-1-идуронидазы, идуронатсульфатазы и др.), приводящим к накоплению соответствующих гликозаминогликанов в лизосомах клеток практически всех органов, в том числе в нервной ткани. Поражаются клетки коры больших полушарий, ствола, таламуса, что обуславливает развитие нарушений интеллекта. В настоящее время описано большое число болезней обмена веществ, сопровождающихся когнитивными расстройствами. Патогенетический механизм развития нарушений интеллекта при всех болезнях обмена обусловлен накоплением какого-либо субстрата, вызывающего нарушение функций и гибель нервных клеток. Рассмотрим некоторые группы метаболических заболеваний, при которых одним из клинических симптомов является УО, в зависимости от нарушения обмена, с примерами и краткой информацией о патогенезе.

Болезни обмена аминокислот (фенилкетонурия, тирозинемия и др.). Дефицит ферментов, участвующих в метаболизме аминокислот, часто приводит к нако-

плению токсических веществ с последующим повреждением органов. Более других страдают мозг, печень и почки. Тяжесть клинических проявлений, обусловленных токсичностью накапливаемых метаболитов, зависит от степени ферментативной недостаточности. Некоторые расстройства не сопровождаются острой недостаточностью фермента и вызывают хроническое повреждение нервной системы. Большинство аминокислотнопатий вызваны дефицитом цитозольных ферментов и выявляются при анализе аминокислот в плазме крови или моче.

Болезни обмена органических кислот (3-метилглютаконовая ацидурия, этилмалоновая энцефалопатия и др.). Классические органические ацидурии обусловлены дефицитом митохондриальных ферментов, необходимых для расщепления коэнзима А, участвующего в цикле трикарбоновых кислот. Органические ацидурии часто нарушают энергетический обмен и вызывают метаболический ацидоз (накопление кетоновых тел и молочной кислоты), нарушающий функции клеточных мембран, в том числе клеток нервной системы (K^+ выходит во внеклеточное пространство, а Na^+ и вода поступают в клетку, вызывая набухание).

Лизосомные болезни накопления (ЛБН) (мукополисахаридозы, нейрональные цероидные липофусцинозы, сфинголипидозы и др.). Группа ЛБН обусловлена дефицитом ферментов лизосом, вызывающим прогрессирующее внутриклеточное накопление промежуточного субстрата в различных органах и тканях (в костной, соединительной тканях и, прежде всего, в нервной ткани), что нарушает функции клеток; данный механизм приводит к органомегалии и другим морфологическим изменениям [52].

Болезни обмена углеводов (галактоземия, синдром дефицита транспортера глюкозы I и др.). Патогенетические механизмы достаточно вариабельны внутри данной группы. Например, галактоземия I типа обусловлена недостаточностью фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы и проявляется накоплением галактозо-1-фосфата, галактозы и галактитола в клетках нервной системы, печени, эритроцитах. Галактитол, влияя на осмотические процессы, вызывает набухание нейронов с формированием псевдотуморозных процессов [53].

Следует отметить, что здесь отражена лишь часть наследственных болезней обмена веществ, сопровождающихся нарушениями интеллекта.

Рассмотрим пример разделения моногенных форм УО по другому признаку. Авторы при изучении патогенетических механизмов моногенной патологии предложили классификацию, которая разделяет УО на группу с выявленными отклонениями в развитии коры

головного мозга и УО с нормальной видимой структурой мозга. Действительно во многих случаях УО является частью синдрома, включающего в себя аномалии развития мозга, такие как микроцефалия, лиссэнцефалия, нейрональная гетеротопия, агенезия, полимикрогирия и шизэнцефалия, нарушающие нормальную организацию коры головного мозга. УО в этих случаях, скорее всего, является вторичным симптомом, и гены, участвующие в развитии такой патологии, можно рассматривать как факторы, необходимые для нормального развития ЦНС. Напротив, при отсутствии очевидных изменений структуры мозга, причиной УО, скорее всего, являются тонкие нарушения взаимодействия нейрональных и/или глиальных клеток. Соответственно, можно выделить две основные группы генов: (1) гены, объясняющие УО с пороками развития мозга; (2) гены, связанные с УО без специфических аномалий мозга. Несмотря на то, что такое разделение имеет много недостатков, оно позволяет выделить гены, вовлеченные в потенциально общие функциональные пути, и приблизиться к пониманию патофизиологических механизмов, лежащих в основе УО.

Гены, связанные с нарушениями интеллекта, кодируют различные белки, формирующие отдельные функциональные подклассы, такие как транскрипционные и хроматин-ремоделирующие факторы, трансмембранные и актин-связывающие белки, белки, ассоциированные с микротрубочками, регуляторы и/или эффекторы путей Rho ГТФазы [29]. Рассмотрим некоторые гены, ассоциированные с УО, функции которых связаны с взаимодействием нейронов, структурой и работой синапса, а также процессами транскрипции и ремоделирования хроматина, представленные в таблице.

Предполагается, что нарушения синаптогенеза и синаптической пластичности, особенно в период обучения, развития интеллектуальных способностей и эмоционального поведения являются, возможно, важнейшими клеточными процессами, лежащими в основе нарушений интеллекта и возникающими в результате действия патогенных вариантов в генах, связанных с УО. Одним из подтверждений этой теории является субклеточная локализация в пре- и/или постсинаптических областях пулов белков, кодируемых генами, ассоциированными с УО (например, *FMRI*, *GDII*, *RSK2* и др. (таблица). Важность синапса в патофизиологии УО хорошо иллюстрирует продукт экспрессии гена *FMRI* – белок FMRP (fragile X mental retardation protein), отсутствие или дефект которого вызывает синдром ломкой хромосомы X – наиболее распространенной причины УО с отсутствием пороков головного мозга. FMRP является РНК-связывающим белком, необходимым для развития дендритов и функциональ-

ных синапсов, который может находиться в цитоплазме и ядре практически во всех тканях, но преимущественно в мозге, где он связан с полирибосомами и регулируется посредством стимуляции метаболитными глутаматными рецепторами. В одном исследовании, посвященном формированию УО у пациентов с синдромом ломкой хромосомы Х, было показано, что морфологические и/или функциональные нарушения дендритных шипиков в коре головного мозга, мозжечке и гиппокампе оказывают влияние на развитие УО [54].

Различные типы дисморфогенеза дендритных шипиков, связанные с УО, были подробно описаны с момента появления первых наблюдений примерно 45 лет назад [55, 56]. У пациентов с синдромом ломкой хромосомы Х шипики обычно длиннее и тоньше, чем у пациентов контрольной группы [57, 58]. Кроме того, у пациентов с данным синдромом на единицу длины дендрита приходится больше шипиков. Исследование, проведенное на нокаутированных мышцах с синдромом ломкой хромосомы Х, показало наличие аномальных шипиков в зрительной коре, области бочонков соматосенсорной коры и культивированных нейронах гиппокампа [59]. Избыток длинных, тонких, незрелых шипиков указывает на нарушение процесса прунинга, который обычно устраняет избыток шипиков во время развития и способствует нормальному развитию структур мозга [60].

Важность целостности структуры и работы синапса в патофизиологии УО также были показаны при изучении таких генов УО как *PAK3*, *ARHGEF6*, *OPHN1* и *FGD1*, кодирующих регуляторы и/или эффекторы Rho ГТФазы, а также влияние *OPHN1* и *PAK3* на регуляцию морфологии дендритных шипиков и/или синаптической передачи [61–63]. Влияние белка PAK3 (p21 protein-activated kinase 3) на образование синапсов и синаптическую пластичность было наглядно продемонстрировано в двух исследованиях. В первом исследовании авторы, используя транзиторную сверхэкспрессию в культурах органотипических срезов гиппокампа, показали, что дендритные шипики содержат белок PAK3 и что его инактивация приводит к формированию аномальных дендритных шипиков, снижению синаптической активности и нарушению долговременной потенциации [61]. В другой работе были созданы нокаутные мыши с дефицитом белка PAK3. Было показано, что данная модель демонстрирует значительные изменения синаптической пластичности, что приводит к выраженным нарушениям процессов обучения и памяти [63].

Группа ученых провела исследование по изучению биологических механизмов, лежащих в основе УО, обусловленной мутацией в гене *ARHGEF6* (Rho guanine

nucleotide exchange factor). Было показано его участие в морфогенезе дендритных шипиков и связь с геном *PAK3*. Чрезмерная экспрессия *ARHGEF6*, *PAK3* или конститутивно активного *PAK3* не вызвала изменений строения шипиков. Напротив, нокадаун гена *ARHGEF6* с использованием малых интерферирующих РНК привел к аномалиям морфологии дендритных шипиков, аналогичных тем, которые были отмечены при нокадауне *PAK3*. Результаты исследования показывают, что белок ARHGEF6 локализован в дендритных шипиках, где он отвечает за регуляцию их морфогенеза, вероятно, действуя через последующую активацию PAK3. Подобные механизмы являются причиной возникновения УО, обусловленной мутациями в генах *ARHGEF6* и *PAK3* [64].

Патогенные варианты в гене *OPHN1* приводят к снижению экспрессии олигофренина-1, что является причиной уменьшения длины дендритных шипиков в пирамидальных нейронах области гиппокампа CA1. Такие изменения могут нарушать синаптическую пластичность и негативно влиять на интеллектуальное развитие. Следует отметить, что ген *OPHN1* также взаимодействует с адаптерным белком семейства Homer, который связывает глутаматные рецепторы (GluR-1) с множеством внутриклеточных мишеней и влияет на морфогенез дендритных шипиков и синаптическую передачу [62,65].

Варианты, приводящие к нарушению функции гена *FGD1* (FYVE, RhoGEF and PH domain containing 1), вызывают синдром Аарского-Скотта, или синдромальную Х-сцепленную УО 16 типа. Ген *FGD1* кодирует фактор обмена гуанин-нуклеотида, который является специфическим для Rho ГТФазы 42 (*CDC42*) [66]. Cdc 42 регулирует сигнальные пути, управляющие различными функциями в клетке, отвечает за нормальную морфологию, миграцию клеток и эндоцитоз [67]. *FGD1* экспрессируется, в основном, в костной ткани, что объясняет фенотипические особенности синдрома Аарского-Скотта, а также в нервной ткани, что может приводить к нарушениям интеллекта.

Нарушение функций белков, кодируемых генами, участвующими в широком спектре когнитивных нарушений, может привести к дефектам структуры и/или функции синапса, нарушению нейронных связей, тем самым ограничивая возможности нормального функционирования мозга при анализе и обработке информации.

История изучения моногенной патологии

Установление диагноза моногенного заболевания, сопровождающегося УО, зачастую является многоэтапным процессом, включающим различные мето-

ды диагностики. В настоящее время мы располагаем большими возможностями обследования больного, включающими широкий спектр лабораторных и инструментальных методов, что помогает в постановке точного диагноза, определении типа наследования и прогноза потомства.

В данном разделе мы рассмотрим эволюцию и эффективность различных методов обследования, начиная с одного из наиболее важных — клинического. Будет показана эволюция лабораторных методов диагностики УО. Также обсудим важность синдромологического подхода и возможности портретной диагностики.

Таблица

Гены, ассоциированные с синдромальными и несиндромальными формами УО

Ген	Локус	Нарушение/фенотип	Функция кодируемого белка; субклеточная локализация*
<i>Гены, участвующие в нейрогенезе</i>			
<i>MCPH1</i>	8p23.1	Первичная микроцефалия	Контроль клеточного цикла и репарации ДНК
<i>CDK5RAP2</i>	9q33.2	Первичная микроцефалия	Функционирование митотического веретена в нейробластах
<i>ASPM</i>	1q31.3	Первичная микроцефалия	Формирование митотического веретена в процессах митоза и мейоза
<i>CENPJ</i>	13q12.2-q12.3	Первичная микроцефалия	Поддержание целостности centrosомы и нормальной морфологии веретен во время деления клетки
<i>Гены, ответственные за миграцию нейронов</i>			
<i>PAFAH1B1</i>	17p13.3	Лиссэнцефалия 1 типа, пахикирия, полосовидная субкортикальная гетеротопия («двойная кора»)	Взаимодействует с динеином и играет роль в нескольких процессах, включая миграцию и дифференциацию клеток
<i>DCX</i>	Xq23	Лиссэнцефалия 1 типа, пахикирия, полосовидная субкортикальная гетеротопия («двойная кора»)	Белок, ассоциированный с микротрубочками
<i>RELN</i>	7q22.1	Лиссэнцефалия 2 типа («булжниковая»)	Молекула внеклеточного матрикса, сигнальный путь белка рилина
<i>POMT1</i>	9q34.13	Синдром Уокера-Варбург	Белок О-маннозилтрансфераза 1 (гликозилирование альфа-дистрогликана)
<i>FKTN</i>	9q31.2	Врожденная прогрессирующая мышечная дистрофия, тип Фукуяма с лиссэнцефалией 2 типа («булжниковая»)	Гомология с гликопротеин-модифицированными ферментами
<i>Гены, ответственные за нейронные и синаптические функции</i>			
<i>FMR1</i>	Xq27.3	Синдром ломкой хромосомы X	mPНК-связывающий белок, роль в трансляции mPНК; постсинаптическая локализация
<i>FGD1</i>	Xp11.22	Синдром Аарского-Скотта	Белок RhoGEF, активирует Rac1 и Cdc42
<i>PAK3</i>	Xq23	Несиндромальная УО 30 типа	p21-активирующая киназа, эффектор Rac1 и Cdc42
<i>GDI1</i>	Xq28	Несиндромальная УО 41 типа	Регуляция активности Rab4 и Rab5, и рециркуляции сиптических пузырьков; пре- и постсинаптическая локализация
<i>Факторы транскрипции и ремоделирующие факторы</i>			
<i>RSK2</i>	Xp22.12	Синдром Коффина-Лоури	Серин-треонин протеинкиназа, фосфорилирование CREB, участвует в Ras/ERK/MAPK сигнальном пути; постсинаптическая локализация
<i>CDKL5</i>	Xp22.13	Ранняя младенческая эпилептическая энцефалопатия 2 типа	Серин-треонин киназа, взаимодействует с MECP2, влияние на ремоделирование хроматина
<i>MECP2</i>	Xq28	Синдром Ретта (у девочек; плоды мужского пола часто погибают)	Метил-CpG-связывающий белок 2; хроматин-ремоделирующий фактор, влияет на подавление транскрипции
<i>PHF6</i>	Xq26.2	Синдром Бьерсона-Форсмана-Лемана	Сходный с гомеодоменом фактор транскрипции

Примечание: Информация, представленная в таблице, получена из базы данных OMIM и обзора, посвященного патофизиологии УО [29]

* Субклеточная локализация указана, главным образом, для белков, присутствующих в пре- и/или постсинаптических пространствах

Много лет назад был доступен только клинический метод, с которого и сейчас всегда начинается медико-генетическая консультация. Он включает сбор анамнеза заболевания и семейного анамнеза, составление родословной с попыткой определения типа наследования, физикальное исследование с измерением роста, веса, окружности головы, проведение неврологического осмотра. Раньше хорошим результатом консультирования считались клиническое установление диагноза, например, при наличии патогномичных признаков и/или биомаркеров, и определение типа наследования, помогавшее понять повторный риск рождения ребенка с патологией. Следующим шагом в исследовании причин моногенных заболеваний с УО стало картирование генов наследственных болезней — определение позиции структурных генов на хромосоме. Благодаря научно-исследовательскому проекту «Геном человека» (1990—2003 гг.) была получена полная картина человеческого генома, основанная на физических и генетических картах, что значительно облегчило картирование генов. В ходе проекта проведена идентификация примерно 22000 генов. Существенно возросло число исследований, посвященных картированию генов, в том числе связанных с нарушениями интеллекта. Например, группа авторов описала большую семью с несиндромальной УО, предположив X-сцепленный рецессивный тип наследования в связи с наличием заболевания у 6 пациентов мужского пола, рожденных от 2 интеллектуально здоровых матерей. Анализ сцепления показал значительную связь между УО и маркерами области Xq23 [68].

В 1992 году в 10 издании каталога генов и наследственных болезней МакКьюсика была информация, как минимум, о 95 X-сцепленных заболеваниях с нарушениями интеллекта. Для 40 из них гены были картированы на хромосоме X путём анализа сцепления с использованием ДНК-маркеров в отдельных больших семьях или в группе семей с одинаковым X-сцепленным синдромом [69]. Такая инновация позволила проводить косвенную (непрямую) ДНК-диагностику, основанную на использовании сцепленных с геном полиморфных маркеров.

В диагностике моногенных заболеваний большую роль играет синдромологический подход, заключающийся в анализе всех симптомов заболевания у пациента и выделении из них основных, если возможно — патогномичных, и дополнительных. В медико-генетической практике врач часто сталкивается с больными с нарушениями интеллекта, и выделение симптомов, отличительных для конкретного пациента, в некоторых случаях помогает быстрее прийти к верному диагнозу [44]. С появлением баз данных с наследствен-

ными заболеваниями и возможностью поиска болезни по введенным симптомам правильный выбор этих признаков стал, как никогда, актуален. К таким базам данных можно отнести POSSUM, OMIM, Phenomizer и др.

Одним из современных методов поиска моногенных (а иногда и хромосомных) форм УО является портретная диагностика, заключающаяся в анализе фотографий лица пациента с помощью технологий искусственного интеллекта. Программа сравнивает черты лица с уже имеющимися фотографиями пациентов с подтвержденными диагнозами и выдает возможные варианты заболеваний. Качество такой диагностики улучшается из года в год в связи с постоянным накоплением материала о наследственных заболеваниях и появлением десятков тысяч новых проработанных случаев. Самой известной программой, занимающейся портретной диагностикой, является Face2Gene. В ближайшем будущем разработчики планируют появление возможности поиска синдрома по снимкам МРТ.

Особой группой моногенной УО являются наследственные болезни обмена веществ, для диагностики которых во многих случаях существуют специфические биохимические маркеры. Многие метаболические заболевания вызывают постоянное хроническое повреждение головного мозга и УО. Такие болезни могут быть непрерывно прогрессирующими или сопровождаться потерей ранее приобретенных навыков, проявляться различными нарушениями поведения, такими как гиперактивность, раздражительность, агрессия и нарушения сна. Для некоторых наследственных болезней обмена веществ с нарушениями интеллекта разработана специфическая терапия, направленная на полное или частичное восстановление метаболизма и улучшение когнитивных функций. В обзоре [70] описано 81 генетическое метаболическое заболевание с УО с возможностью терапии, предотвращающей в той или иной мере развитие нарушений интеллекта. Среди этих заболеваний было выделено 12 нарушений обмена аминокислот (фенилкетонурия, синдром гиперорнитинемии-гипераммониемии-гомоцитруллинемии, некотитическая гиперглицинемия и др.), 2 дефекта метаболизма холестерина и жирных кислот (синдром Смита-Лемли-Опица, церебротендинальный ксантоматоз), 12 лизосомных болезней накопления (мукополисахаридозы Гурлера и Хантера, болезнь Ниманна-Пика, тип С, альфа-маннозидоз и др.). 62% нарушений были выявлены с помощью скрининговых исследований метаболитов в крови (аминокислоты, гомоцистеин и др.) и моче (метаболиты креатина, гликозаминогликаны, органические кислоты и др.). Для остальных заболеваний (38%) первичным было молекулярное исследование. Терапевтические возможности для опи-

санных болезней обмена с УО включали соблюдение диеты, прием витаминов, снижение накопления токсичного для головного мозга вещества, генотерапию. Лечебный эффект включал улучшение или стабилизацию психомоторного развития, психических и поведенческих нарушений, неврологических и системных проявлений. Наибольшая результативность терапии в отношении предотвращения/исправления когнитивных нарушений была показана для недостаточности биотинидазы, дефицита дигидроптерин-редуктазы, синдрома Иммерслунд-Гресбека (B12-дефицитная анемия) [70]. Необходимость максимально раннего начала коррекции метаболических нарушений при наследственных болезнях обмена говорит о важности введения программ расширенного скрининга новорожденных и настороженности детских врачей всех специальностей в отношении данной группы моногенных болезней.

В настоящее время диагностика любого генетического заболевания считается законченной при установлении клинического диагноза, подтвержденного молекулярными исследованиями, необходимыми для предоставления семье полной информации о течении болезни и возможностях терапии, для точной пренатальной диагностики.

Развитие молекулярной диагностики способствовало выявлению новых генов УО. Наряду с косвенной развивалась и прямая ДНК-диагностика моногенных наследственных болезней, предметом анализа которой являются мутации гена. Проведение ее было возможно при условии, что ген заболевания картирован и известна его нуклеотидная последовательность. Одним из наиболее известных и надежных методов прямой ДНК-диагностики является секвенирование по Сэнгеру, предложенное английским биохимиком Фредериком Сэнгером в 1977 году, за что он был удостоен своей второй Нобелевской премии по химии в 1980 году. Данная технология секвенирования последовательности ДНК позволяет «прочитать» последовательности до 1000 п.н. В настоящее время метод полностью автоматизирован, и результаты анализируют с помощью компьютера и представляют в виде последовательности разноцветных пиков, соответствующих четырём нуклеотидам. Сейчас данный метод, как правило, используют для анализа небольших генов или участков генов, для валидации вариантов, выявленных при секвенировании нового поколения.

Крупные исследования по выявлению генов УО начинались с секвенирования по Сэнгеру, но по причине высокой стоимости и трудозатратности были ограничены в возможностях и малочисленны [71]. В одном исследовании группе пациентов (N = 95) со

спорадической несиндромальной формой УО было проведено секвенирование по Сэнгеру 197 генов, участвующих в нейротрансмиссии глутамата. Выявлено 10 патогенных вариантов в генах *SYNGAP1*, *STXBPI*, *SHANK3* и др. [72]. В другом исследовании было проведено секвенирование всех генов, кодирующих белки, на хромосоме X (N = 829) в 208 семьях с предполагаемой X-сцепленной УО — выявлено 9 новых генов, связанных с УО [73]. В менее крупном исследовании ученые провели секвенирование 47 генов хромосомы X в области Xp11 (7,4 млн п.н.), экспрессирующихся в головном мозге, в 11 семьях с предполагаемой X-сцепленной УО — выявлено 4 новых гена УО [74]. В вышеупомянутом исследовании [73] мутации были выявлены также в 19 генах, которые оказались не связанными с болезнью, поэтому интерпретация найденных вариантов должна быть очень тщательной (проверка через базы данных ExAC, NHLBI ESP и 1000 геномов и др.) [71].

Примерно 15 лет назад в диагностике моногенных заболеваний произошел большой скачок в связи с появлением секвенирования нового поколения (NGS — next generation sequencing), позволяющего одновременно анализировать миллионы коротких фрагментов ДНК. Данный метод стал широко применяться для диагностики моногенных форм УО, способствовал более быстрому выявлению новых генов нарушений интеллекта. NGS может использоваться в виде панелей генов для определенной группы заболеваний (например, УО, эпилепсии, расстройств аутистического спектра), секвенирования экзона и генома [75]. Рассмотрим каждый из них по отдельности.

При таргетном методе происходит секвенирование необходимой группы генов. Использование такого подхода эффективно при установленном клиническом диагнозе. Это может быть панель генов, мутации в которых вызывают синдромальную/несиндромальную УО.

Путем картирования участков гомозиготности и проведения таргетного секвенирования в 136 инбредных иранских семьях был проведен поиск генов аутосомно-рецессивной УО (АРУО). Было выявлено 50 новых генов-кандидатов АРУО, а в 26 семьях были обнаружены патогенные варианты в известных генах АРУО (синдромальная УО). Также отмечено, что только два новых гена были обнаружены более чем в одной семье, что говорит о высокой гетерогенности АРУО. В результате в 78 из 136 семей была выявлена молекулярная причина УО, что составило 57% [76]. В другой работе было проведено таргетное секвенирование 107 генов X-сцепленной УО двум группам пациентов. Первая группа (N = 50) включала пациентов с семейным анамнезом, наводящим на

мысль об X-сцепленном наследовании. Вторая группа (N = 100) была представлена пациентами со спорадическими случаями УО. В первой группе в 13 случаях (26%) были выявлены вероятно патогенные варианты, во второй группе — лишь в 5 случаях (5%) [77]. Такой целенаправленный подход оказался полезным для выявления новых и редких вариантов, ассоциированных с УО, достаточно быстрым и менее затратным по сравнению с другими вариантами NGS. Однако метод ориентирован на секвенирование определенных регионов и некоторые гены остаются «незамеченными».

Наиболее распространенным методом NGS является полноэкзомное секвенирование (WES — whole exome sequencing), направленное на поиск вариантов, расположенных в кодирующей части генома — экземе, составляющей около 2% [71]. Примерно 85% мутаций выявляется именно в этой части генома [78], поэтому WES является бесценным инструментом для открытия новых генов-кандидатов УО [19,79]. Диагностическая эффективность WES наиболее высока в тех случаях, когда анализ проводится после нормального результата ХМА [17]. Группа ученых провела картирование генов, связанных с АРУО в 192 пакистанских и иранских инбредных семьях. Для идентификации генов и патогенных вариантов использовались картирование гомозиготности «по происхождению», анализ вариаций числа копий и WES. В 51% случаев мутации были выявлены в 72 описанных ранее генах или генах-кандидатах, включая 26 генов АРУО, о которых ранее не сообщалось, например, *ABI2*, *MAPK8*, *MPDZ*, *PIDD1*, *SLAIN1*, *TBC1D23*, *TRAPPC6B*, *UBA7*, *USP44* и др. [80].

В другом исследовании было проведено WES 100 пациентам с УО, а также их здоровым родителям после получения нормального результата ХМА. Данное исследование было направлено, преимущественно, на выявление патогенных вариантов, возникших *de novo*. Патогенность вариантов определялась с помощью алгоритмов SIFT, PolyPhen и Gene Ontology. Варианты, возникшие *de novo*, были выявлены у 53% пациентов, установить окончательный диагноз удалось 13% пациентов. У 3% пациентов обнаружены варианты X-сцепленной УО. Некоторые выявленные варианты смогли помочь в подборе терапии (назначение противоэpileптических препаратов для предотвращения блокировки натриевых каналов пациенту с мутациями в гене *SCN2A*; рекомендации по диете пациенту с мутацией в гене *PDHAI*) [81]. При проведении WES 1133 семейным трио с УО у пробанда в общей сложности из 80000 выявленных геномных вариантов 400 оказались патогенными и изменяли функцию белка. Диагностическая эффективность исследования составила 27% [82]. При выполнении WES 138 детям (<5 лет) с задержкой психоречевого

развития диагностическая эффективность при проведении секвенирования только пробанду составила 9%, семейному трио — 41% [83].

Появление WES способствовало открытию новых генов УО, дало возможность довольно быстро анализировать кодирующую часть генома, увеличило эффективность диагностики генетических форм УО. Секвенирование экзема на основе трио стало одним из наиболее полезных и информативных методов выявления патогенных вариантов *de novo* [6]. Но, несмотря на эти достижения, причина УО в большинстве случаев остается неизвестной.

Наиболее полным и информативным диагностическим тестом среди NGS является полногеномное секвенирование (WGS — whole genome sequencing), позволяющее выявлять однонуклеотидные, структурные варианты как в кодирующей, так и некодирующей частях генома [19].

В исследовании, посвященном определению эффективности WGS, было проведено секвенирование генома 50 пациентам с УО тяжелой степени. Ранее при назначении таргетного секвенирования, WES и ХМА причина УО у них не была выяснена. При проведении WGS были выявлены 82 однонуклеотидные замены и 84 нарушения числа копий, не обнаруженные ранее методом ХМА ввиду малых размеров. В результате окончательный диагноз был поставлен 21 пациенту. Диагностическая эффективность составила 42% [35]. В другом исследовании WGS было проведено 324 пациентам с нарушением интеллекта различной степени тяжести. Части пациентов ранее был проведен ХМА с нормальным результатом. Диагностическая эффективность исследования составила 27% [84]. Различия в диагностической эффективности в исследованиях, вероятнее всего, связаны с различной тяжестью УО у пациентов. В группе с тяжелой формой УО при проведении WGS вероятность обнаружения генетического дефекта значительно выше.

WGS является наиболее результативным диагностическим тестом из всех доступных. Однако трудности, связанные с интерпретацией полученных результатов, обработкой и хранением данных, а также высокая стоимость исследования, не позволяют проводить его часто. Большими преимуществами WGS является секвенирование некодирующей части генома, а также существенно превосходящие возможности выявления нарушения числа копий по сравнению с WES [71].

Появление новых молекулярно-генетических методов диагностики существенно расширило список генов с различной функцией, патогенные варианты в которых ведут к УО. Однако мы можем констатировать, что наши представления о генетическом контроле умственного развития все еще остаются весьма ограниченными.

Литература

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, (5th ed.), Washington, 2013.
- Leonard H., Wen X. The epidemiology of mental retardation: challenges and opportunities in the new millennium. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002;8(3):117-34.
- Maulik P.K., Mascarenhas M.N., Mathers C.D. et al. Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies. *Res. Dev. Disabil.* 2011;32:419–436.
- Murthy R.S., Bertolote J.M., Epping-Jordan J.A. et al. The world health report. Mental health: new understanding, new hope. WHO. 2001;104.
- Wen X. The definition and prevalence of intellectual disability in Australia. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare, 1997.
- Vissers L.E.L.M., Gilissen C., Veltman J.A. Genetic studies in intellectual disability and related disorders. *Nat Rev Genet.* 2016;17(1):9-18.
- De Luca C., Race V., Keldermans L. et al. Challenges in molecular diagnosis of X-linked Intellectual disability. *Br Med Bull.* 2020;00:1-13.
- Drews C.D., Yeargin-Allsopp M., Decoufle P., et al. Variation in the influence of selected sociodemographic risk factors for mental retardation. *Am J Public Health.* 1995;85:329–334.
- Harris, J. C. Intellectual disability: Understanding its development, causes, classification, evaluation, and treatment. New York: Oxford University Press. 2006;42-98.
- King B.H., Toth K.E., Hodapp R. M. et al. Intellectual disability. *Comprehensive textbook of psychiatry.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2009 (9th ed.);3444–3474.
- Stromme P., Magnus P. Correlations between socioeconomic status, IQ and aetiology in mental retardation: a population-based study of Norwegian children. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2000;35:12–18.
- Croen L.A., Grether J.K., Selvin S. 2001. The epidemiology of mental retardation of unknown cause. *Pediatrics.* 2001;107:E86.
- Stromme P. Aetiology in severe and mild mental retardation: a population-based study of Norwegian children. *Dev Med Child Neurol.* 2000;42:76–86.
- Tasman A., Kay J., Lieberman J.A. et al. *Psychiatry* (3rd ed.). John Wiley & Sons. 2008. 689-746.
- Moeschler J.B., Shevell M. Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global and developmental delays. *Pediatrics.* 2014;134(3):e903-e918.
- Puri R.D., Tuteja M., Verma I.C. Genetic Approach to Diagnosis of Intellectual Disability [published correction appears in *Indian J Pediatr.* 2017 Mar;84(3):256]. *Indian J Pediatr.* 2016;83(10):1141-1149.
- Vickers R.R., Gibson J.S. A review of the genomic analysis of children presenting with developmental delay/intellectual disability and associated dysmorphic features. *Cureus.* 2019;11(1):e3873.
- Miclea D., Peca L., Cuzmici Z. et al. Genetic testing in patients with global developmental delay/intellectual disabilities. A review. *Clujul Med.* 2015;88(3):288-292.
- Ilyas M., Mir A., Efthymiou S. et al. The genetics of intellectual disability: advancing technology and gene editing. *F1000Res.* 2020;9:22.
- Stevenson R.E., Procopio-Allen A.M., Schroer R.J. et al. Genetic syndromes among individuals with mental retardation. *Am J Med Genet A.* 2003;123A(1):29-32.
- Huertas R. Between doctrine and clinical practice: nosography and semiology in the work of Jean-Etienne-Dominique Esquirol (1772-1840). *Hist Psychiatry.* 2008;19(74 Pt 2):123-140.
- Гуровец Г.В. Психопатология детского возраста. Изд-во: Владос, 2008. – 359с.
- Горюнов А.В., Лазарева И.И., Шевченко Ю.С. Г.Е. Сухарева: жизненный путь и научно-педагогическое наследие (к 125-летию со дня рождения). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;4;59-63.
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №170 от 27 мая 1997 года «О переходе органов и учреждений здравоохранения Российской Федерации на Международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем X пересмотра». <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=73815>
- D'Arrigo S., Gavazzi F., Alfei E. et al. The Diagnostic Yield of Array Comparative Genomic Hybridization Is High Regardless of Severity of Intellectual Disability/Developmental Delay in Children. *J Child Neurol.* 2016;31(6):691-699.
- The Deciphering Developmental Disorders Study. Large-scale discovery of novel genetic causes of developmental disorders. *Nature* 519, 223–228 (2015).
- de la Paz M.P. Rare diseases epidemiology: update and overview, advances in experimental medicine and biology. 2017.
- Wellesley D.G., Hockey K.A., Montgomery P.D. et al. 1992. Prevalence of intellectual handicap in Western Australia: a community study. *Med J Aust.* 1992;156:94–102.
- Chelly J., Khelfaoui M., Francis F. et al. Genetics and pathophysiology of mental retardation. *Eur J Hum Genet.* 2006;14(6):701-713.
- Гинтер Е.К. Медицинская генетика. Изд-во: Медицина Москва 2003.
- Linden M.G., Bender B.G., Robinson A. Sex chromosome tetrasomy and pentasomy. *Pediatrics.* 1995, 96:672-682.
- Devriendt K., Holvoet M., Fryns J. An etiological diagnostic survey in children attending a school for special education. *Genet Couns.* 2003;14:125.
- Rauch A., Hoyer J., Guth S. et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet Part A.* 2006;140A:2063–74.
- Michelson D.J., Shevell M.I., Sherr E.H. et al. Evidence report: genetic and metabolic testing on children with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2011;77:1629–35.
- Gilissen C., Hehir-Kwa J.Y., Thung D.T. et al. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature.* 2014;511(7509):344–347.
- Desai S.S. Down syndrome: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;84(3):279-285.
- van Kamebeek C.D., Jansweijer M.C., Leenders A.G. et al. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. *Eur J Hum Genet.* 2005;13:6–25.
- Shevell M., Ashwal S., Donley D. et al. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2003;60:367-380.
- Beaudet A.L. The utility of chromosomal microarray analysis in developmental and behavioral pediatrics. *Child Dev.* 2013;84(1):121-132.
- Miller D.T., Adam M.P., Aradhya S. et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010;86:749–764.
- Stankiewicz P., Beaudet A.L. Use of array CGH in the evaluation of dysmorphology, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation. *Curr Opin Genet Dev.* 2007;17(3):182-192.
- Blyth M., Maloney V., Beal S. et al. Pallister-Killian syndrome: a study of 22 British patients. *J Med Genet.* 2015;52(7):454-464.
- Shaw-Smith C., Redon R., Rickman L. et al. Microarray based comparative genomic hybridisation (array-CGH) detects

- submicroscopic chromosomal deletions and duplications in patients with learning disability/mental retardation and dysmorphic features. *J Med Genet.* 2004;41:241–248.
44. Наследственные болезни: национальное руководство / Под ред. Н. П. Бочкова, Е. К. Гинтера, В. П. Пузырева - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 936 с.
45. Berisha S.Z., Shetty S., Prior T.W. et al. Cytogenetic and molecular diagnostic testing associated with prenatal and postnatal birth defects. *Birth Defects Res.* 2020;112(4):293–306.
46. Shin S., Yu N., Choi J.R. et al. Routine chromosomal microarray analysis is necessary in Korean patients with unexplained developmental delay/mental retardation/autism spectrum disorder. *Ann Lab Med.* 2015;35(5):510–518.
47. Han J.Y., Lee I.G. Genetic tests by next generation sequencing in children with developmental delay and/or intellectual disability. *Clin Exp Pediatr.* 2020;10.
48. Патофизиология, т.1 / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. Изд-во: ГЭОТАР-Медиа 2013.
49. Morton N., Rao D.C., Lang-Brown H. et al. Colchester revisited: a genetic study of mental defect. *J. Med. Genet.* 1977;14:1–9.
50. Binaafar S., Razmara E., Mahdih N. et al. A novel missense variant in *GPT2* causes non-syndromic autosomal recessive intellectual disability in a consanguineous Iranian family. *Eur J Med Genet.* 2020;63(5):103853.
51. Williams et al. Genetic disorders sourcebook. Omnigraphics (7th edition). 2019.
52. Hoffmann G.F., Zschocke J., Nyhan W.L. Inherited metabolic diseases. Springer. 2010.
53. Волгина С.Я., Асанов А.Ю., Соколов А.А. Современные аспекты диагностики, лечения и наблюдения детей с галактоземией I типа. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2015;5:179–187.
54. Bagni C., Greenough W.T. From mRNP trafficking to spine dysmorphogenesis: the roots of fragile X syndrome. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6:376–387.
55. Marin-Padilla M. Structural abnormalities of the cerebral cortex in human chromosomal aberrations: a Golgi study. *Brain Res.* 1972;44:625–629.
56. Purpura D.P. Dendritic spine 'dysgenesis' and mental retardation. *Science.* 1976;186:1126–1128.
57. Hinton V.J., Brown W.T., Wisniewski K. et al. Analysis of neocortex in three males with the fragile X syndrome. *Am J Med Genet.* 1991;41:289–294.
58. Irwin S.A., Patel B., Idupulapati M. et al. Abnormal dendritic spine characteristics in the temporal and visual cortices of patients with fragile-X syndrome: a quantitative examination. *Am J Med Genet.* 2001;98:161–167.
59. Comery T.A., Harris J.B., Willems P.J. et al. Abnormal dendritic spines in fragile X knockout mice: maturation and pruning deficits. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:5401–5404.
60. Huttenlocher P.R., Dabholkar A.S. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol.* 1997;387:167–178.
61. Boda B., Alberi S., Nikonenko I. et al. The mental retardation protein *PAK3* contributes to synapse formation and plasticity in hippocampus. *J Neurosci.* 2004;24:10816–10825.
62. Govek E.E., Newey S.E., Akerman C.J. et al. The X-linked mental retardation protein oligophrenin-1 is required for dendritic spine morphogenesis. *Nat Neurosci.* 2004;7:364–372.
63. Meng J., Meng Y., Hanna A. et al. Abnormal long-lasting synaptic plasticity and cognition in mice lacking the mental retardation gene *Pak3*. *J Neurosci.* 2005;25:6641–6650.
64. Nodé-Langlois R., Muller D., Boda B. Sequential implication of the mental retardation proteins *ARHGEF6* and *PAK3* in spine morphogenesis. *J Cell Sci.* 2006;119(Pt 23):4986–4993.
65. Fischer M., Kaech S., Wagner U. et al. Glutamate receptors regulate actin-based plasticity in dendritic spines. *Nat Neurosci.* 2000;3:887–894.
66. Genot E., Daubon T., Sorrentino V. et al. *FGD1* as a central regulator of extracellular matrix remodeling lessons from faciogenital dysplasia. *J Cell Sci.* 2012;125(Pt 14):3265–3270.
67. Qadir M.I., Parveen A., Ali M. Cdc42: Role in cancer management. *Chem Biol Drug Des.* 2015;86(4): 432–439.
68. des Portes V., Soufir N., Carrié A. et al. Gene for nonspecific X-linked mental retardation (*MRX 47*) is located in Xq22.3–q24. *Am J Med Genet.* 1997;72(3):324–328.
69. Schwartz C.E. X-linked mental retardation: in pursuit of a gene map. *Am J Hum Genet.* 1993;52(6):1025–1031.
70. van Karnebeek C.D., Stockler S. Treatable inborn errors of metabolism causing intellectual disability: a systematic literature review. *Mol Genet Metab.* 2012;105(3):368–381.
71. Harripaul R., Noor A., Ayub M. et al. The use of next-generation sequencing for research and diagnostics for intellectual disability. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017;7(3):a026864.
72. Hamdan F.F., Gauthier J., Araki Y. et al. Excess of de novo deleterious mutations in genes associated with glutamatergic systems in non-syndromic intellectual disability [published correction appears in *Am J Hum Genet.* 2011 Apr 8;88(4):516]. *Am J Hum Genet.* 2011;88(3):306–316.
73. Tarpey P.S., Smith R., Pleasance E. et al. A systematic, large-scale resequencing screen of X-chromosome coding exons in mental retardation. *Nat Genet.* 2009;41:535–543.
74. Jensen L.R., Lenzner S., Moser B. et al. X-linked mental retardation: A comprehensive molecular screen of 47 candidate genes from a 7.4 Mb interval in Xp11. *Eur J Hum Genet.* 2007;15: 68–75.
75. Boycott K.M., Vanstone M.R., Bulman, D. E. et al. Rare-disease genetics in the era of next-generation sequencing: discovery to translation. *Nat. Rev. Genet.* 2013;14:681–691.
76. Najmabadi H., Hu H., Garshasbi M. et al. Deep sequencing reveals 50 novel genes for recessive cognitive disorders. *Nature.* 2011;478:57–63.
77. Tzschach A., Grasshoff U., Beck-Woedl S. et al. Next-generation sequencing in X-linked intellectual disability. *Eur J Hum Genet.* 2015;23:1513–1518.
78. Choi M., Scholl U.I., Ji W. et al. Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(45):19096–19101.
79. Clark M.M., Stark Z., Farnaes L. et al. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases. *Npj Genom Med.* 2018;3:16.
80. Harripaul R., Vasli N., Mikhailov A. et al. Mapping autosomal recessive intellectual disability: combined microarray and exome sequencing identifies 26 novel candidate genes in 192 consanguineous families. *Mol Psychiatry.* 2018;23(4):973–984.
81. de Ligt J., Willemsen M.H., van Bon B.W.M. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med.* 2012;367:1921–1929.
82. Wright C.F., Fitzgerald T.W., Jones W.D. et al. Genetic diagnosis of developmental disorders in the DDD study: a scalable analysis of genome-wide research data. *Lancet.* 2015;385:1305–1314.
83. Lee H., Deignan J.L., Dorrani N. et al. Clinical exome sequencing for genetic identification of rare Mendelian disorders. *JAMA.* 2014;312:1880–1887.
84. Lindstrand A., Eisfeldt J., Pettersson M. et al. From cytogenetics to cytogenomics: whole-genome sequencing as a first-line test comprehensively captures the diverse spectrum of disease-causing genetic variation underlying intellectual disability. *Genome Med.* 2019;11(1):68.

References

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. (5th ed.), Washington, 2013.
- Leonard H., Wen X. The epidemiology of mental retardation: challenges and opportunities in the new millennium. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002;8(3):117–34.
- Maulik P.K., Mascarenhas M.N., Mathers C.D. et al. Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies. *Res. Dev. Disabil.* 2011;32:419–436.
- Murthy R.S., Bertolote J.M., Epping-Jordan J.A. et al. The world health report. Mental health: new understanding, new hope. WHO. 2001;104.
- Wen X. The definition and prevalence of intellectual disability in Australia. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare, 1997.
- Vissers L.E.L.M., Gilissen C., Veltman J.A. Genetic studies in intellectual disability and related disorders. *Nat Rev Genet.* 2016;17(1):9–18.
- De Luca C., Race V., Keldermans L. et al. Challenges in molecular diagnosis of X-linked Intellectual disability. *Br Med Bull.* 2020;00:1–13.
- Drews C.D., Yeargin-Allsopp M., Decoufle P., et al. Variation in the influence of selected sociodemographic risk factors for mental retardation. *Am J Public Health.* 1995;85:329–334.
- Harris, J. C. Intellectual disability: Understanding its development, causes, classification, evaluation, and treatment. New York: Oxford University Press. 2006:42–98.
- King B.H., Toth K.E., Hodapp R. M. et al. Intellectual disability. Comprehensive textbook of psychiatry. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2009 (9th ed.);3444–3474.
- Stromme P., Magnus P. Correlations between socioeconomic status, IQ and aetiology in mental retardation: a population-based study of Norwegian children. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2000;35:12–18.
- Croen L.A., Grether J.K., Selvin S. 2001. The epidemiology of mental retardation of unknown cause. *Pediatrics.* 2001;107:E86.
- Stromme P. Aetiology in severe and mild mental retardation: a population-based study of Norwegian children. *Dev Med Child Neurol.* 2000;42:76–86.
- Tasman A., Kay J., Lieberman J.A. et al. *Psychiatry* (3rd ed.). John Wiley & Sons. 2008. 689–746.
- Moeschler J.B., Shevell M. Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global and developmental delays. *Pediatrics.* 2014;134(3):e903–e918.
- Puri R.D., Tuteja M., Verma I.C. Genetic Approach to Diagnosis of Intellectual Disability [published correction appears in *Indian J Pediatr.* 2017 Mar;84(3):256]. *Indian J Pediatr.* 2016;83(10):1141–1149.
- Vickers R.R., Gibson J.S. A review of the genomic analysis of children presenting with developmental delay/intellectual disability and associated dysmorphic features. *Cureus.* 2019;11(1):e3873.
- Miclea D., Peca L., Cuzmici Z. et al. Genetic testing in patients with global developmental delay/intellectual disabilities. A review. *Clujul Med.* 2015;88(3):288–292.
- Ilyas M., Mir A., Efthymiou S. et al. The genetics of intellectual disability: advancing technology and gene editing. *F1000Res.* 2020;9:22.
- Stevenson R.E., Procopio-Allen A.M., Schroer R.J. et al. Genetic syndromes among individuals with mental retardation. *Am J Med Genet A.* 2003;123A(1):29–32.
- Huertas R. Between doctrine and clinical practice: nosography and semiology in the work of Jean-Etienne-Dominique Esquirol (1772–1840). *Hist Psychiatry.* 2008;19(74 Pt 2):123–140.
- Gurovets G.V. *Psikhopatologiya detskogo vozrasta* [Psychopathology of childhood]. Izd-vo: Vlado [Publishing house: Vlado], 2008 –359p. (In Russ.)
- Goryunov A.V., Lazareva I.I., Shevchenko Yu.S. G.Ye. Sukhareva: zhiznenny put' i nauchno-pedagogicheskoye nasledie (k 125-letiyu so dnya rozhdeniya) [G.E. Sukhareva: a course of life and scientific/pedagogical heritage]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2017;4:59–63. (In Russ.)
- Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy federatsii №170 ot 27 maya 1997 goda «O perekhode organov i uchrezhdeniy zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii na Mezhdunarodnyuyu statisticheskuyu klassifikatsiyu bolezney i problem, svyazannykh so zdorov'yem X peresmotra» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 170 of May 27, 1997 “On the transition of health authorities and institutions of the Russian Federation to the International Statistical Classification of Diseases and Health Problems X revision]. <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=73815> (In Russ.)
- D'Arrigo S., Gavazzi F., Alfei E. et al. The Diagnostic Yield of Array Comparative Genomic Hybridization Is High Regardless of Severity of Intellectual Disability/Developmental Delay in Children. *J Child Neurol.* 2016;31(6):691–699.
- The Deciphering Developmental Disorders Study. Large-scale discovery of novel genetic causes of developmental disorders. *Nature* 519, 223–228 (2015).
- de la Paz M.P. Rare diseases epidemiology: update and overview, advances in experimental medicine and biology. 2017.
- Wellesley D.G., Hockey K.A., Montgomery P.D. et al. 1992. Prevalence of intellectual handicap in Western Australia: a community study. *Med J Aust.* 1992;156:94–102.
- Chelly J., Khelfaoui M., Francis F. et al. Genetics and pathophysiology of mental retardation. *Eur J Hum Genet.* 2006;14(6):701–713.
- Ginter E.K. *Meditsinskaya genetika* [Medical genetics]. Izd-vo: Meditsina Moskva [Publishing house: Medicine Moscow] 2003. (In Russ.)
- Linden M.G., Bender B.G., Robinson A. Sex chromosome tetrasomy and pentasomy. *Pediatrics.* 1995, 96:672–682.
- Devriendt K., Holvoet M., Fryns J. An etiological diagnostic survey in children attending a school for special education. *Genet Couns.* 2003;14:125.
- Rauch A., Hoyer J., Guth S. et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet Part A.* 2006;140A:2063–74.
- Michelson D.J., Shevell M.I., Sherr E.H. et al. Evidence report: genetic and metabolic testing on children with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2011;77:1629–35.
- Gilissen C., Hehir-Kwa J.Y., Thung D.T. et al. Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature.* 2014;511(7509):344–347.
- Desai S.S. Down syndrome: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;84(3):279–285.
- van Karnebeek C.D., Jansweijer M.C., Leenders A.G. et al. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. *Eur J Hum Genet.* 2005;13:6–25.
- Shevell M., Ashwal S., Donley D. et al. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2003;60:367–380.
- Beaudet A.L. The utility of chromosomal microarray analysis in developmental and behavioral pediatrics. *Child Dev.* 2013;84(1):121–132.
- Miller D.T., Adam M.P., Aradhya S. et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010;86:749–764.
- Stankiewicz P., Beaudet A.L. Use of array CGH in the evaluation of dysmorphism, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation. *Curr Opin Genet Dev.* 2007;17(3):182–192.
- Blyth M., Maloney V., Beal S. et al. Pallister-Killian syndrome: a study of 22 British patients. *J Med Genet.* 2015;52(7):454–464.

43. Shaw-Smith C., Redon R., Rickman L. et al. Microarray based comparative genomic hybridisation (array-CGH) detects submicroscopic chromosomal deletions and duplications in patients with learning disability/mental retardation and dysmorphic features. *J Med Genet.* 2004;41:241–248.
44. Nasledstvennyye bolezni : natsional'noye rukovodstvo / Pod red. N. P. Bochkova, Ye. K. Gintera, V. P. Puzyreva [Hereditary Diseases: National Guidelines / Ed. N.P.Bochkov, E.K. Ginter, V.P. Puzyrev] - Moskva : GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media], 2012. - 936 p. (In Russ.)
45. Berisha S.Z., Shetty S., Prior T.W. et al. Cytogenetic and molecular diagnostic testing associated with prenatal and postnatal birth defects. *Birth Defects Res.* 2020;112(4):293–306.
46. Shin S., Yu N., Choi J.R. et al. Routine chromosomal microarray analysis is necessary in Korean patients with unexplained developmental delay/mental retardation/autism spectrum disorder. *Ann Lab Med.* 2015;35(5):510–518.
47. Han J.Y., Lee I.G. Genetic tests by next generation sequencing in children with developmental delay and/or intellectual disability. *Clin Exp Pediatr.* 2020;10.
48. Patofiziologiya, t.1 / pod red. V.V. Novitskogo, Ye.D. Gol'dberga, O.I. Urazovoy [Pathophysiology, vol.1 / ed. V.V. Novitsky, E. D. Goldberg, O. I. Urazova]. Izd-vo: GEOTAR-Media [Publishing house: GEOTAR-Media] 2013. (In Russ.)
49. Morton N., Rao D.C., Lang-Brown H. et al. Colchester revisited: a genetic study of mental defect. *J. Med. Genet.* 1977;14:1–9.
50. Binaafar S., Razmara E., Mahdih N. et al. A novel missense variant in GPT2 causes non-syndromic autosomal recessive intellectual disability in a consanguineous Iranian family. *Eur J Med Genet.* 2020;63(5):103853.
51. Williams et al. Genetic disorders sourcebook. Omnigraphics (7th edition). 2019.
52. Hoffmann G.F., Zschocke J., Nyhan W.L. Inherited metabolic diseases. Springer. 2010.
53. Volgina S.Y., Asanov A.Yu., Sokolov A.A. Sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya i nablyudeniya detey s galaktozemiyey I tipa [Current aspects of the diagnosis, treatment, and follow-up of children with type I galactosemia]. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]*. 2015;60(5):179–187. (In Russ.)
54. Bagni C., Greenough W.T. From mRNP trafficking to spine dysmorphogenesis: the roots of fragile X syndrome. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6:376–387.
55. Marin-Padilla M. Structural abnormalities of the cerebral cortex in human chromosomal aberrations: a Golgi study. *Brain Res.* 1972;44:625–629.
56. Purpura D.P. Dendritic spine 'dysgenesis' and mental retardation. *Science.* 1976;186:1126–1128.
57. Hinton V.J., Brown W.T., Wisniewski K. et al. Analysis of neocortex in three males with the fragile X syndrome. *Am J Med Genet.* 1991;41:289–294.
58. Irwin S.A., Patel B., Idupulapati M. et al. Abnormal dendritic spine characteristics in the temporal and visual cortices of patients with fragile-X syndrome: a quantitative examination. *Am J Med Genet.* 2001;98:161–167.
59. Comery T.A., Harris J.B., Willems P.J. et al. Abnormal dendritic spines in fragile X knockout mice: maturation and pruning deficits. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:5401–5404.
60. Huttenlocher P.R., Dabholkar A.S. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol.* 1997;387:167–178.
61. Boda B., Alberi S., Nikonenko I. et al. The mental retardation protein PAK3 contributes to synapse formation and plasticity in hippocampus. *J Neurosci.* 2004;24:10816–10825.
62. Govek E.E., Newey S.E., Akerman C.J. et al. The X-linked mental retardation protein oligophrenin-1 is required for dendritic spine morphogenesis. *Nat Neurosci.* 2004;7:364–372.
63. Meng J., Meng Y., Hanna A. et al. Abnormal long-lasting synaptic plasticity and cognition in mice lacking the mental retardation gene Pak3. *J Neurosci.* 2005;25:6641–6650.
64. Nodé-Langlois R., Muller D., Boda B. Sequential implication of the mental retardation proteins ARHGEF6 and PAK3 in spine morphogenesis. *J Cell Sci.* 2006;119(Pt 23):4986–4993.
65. Fischer M., Kaech S., Wagner U. et al. Glutamate receptors regulate actin-based plasticity in dendritic spines. *Nat Neurosci.* 2000;3:887–894.
66. Genot E., Daubon T., Sorrentino V. et al. FGD1 as a central regulator of extracellular matrix remodeling lessons from faciogenital dysplasia. *J Cell Sci.* 2012;125(Pt 14):3265–3270.
67. Qadir M.I., Parveen A., Ali M. Cdc42: Role in cancer management. *Chem Biol Drug Des.* 2015;86(4): 432–439.
68. des Portes V., Soufir N., Carrié A. et al. Gene for nonspecific X-linked mental retardation (MRX 47) is located in Xq22.3–q24. *Am J Med Genet.* 1997;72(3):324–328.
69. Schwartz C.E. X-linked mental retardation: in pursuit of a gene map. *Am J Hum Genet.* 1993;52(6):1025–1031.
70. van Karnebeek C.D., Stockler S. Treatable inborn errors of metabolism causing intellectual disability: a systematic literature review. *Mol Genet Metab.* 2012;105(3):368–381.
71. Harripaul R., Noor A., Ayub M. et al. The use of next-generation sequencing for research and diagnostics for intellectual disability. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017;7(3):a026864.
72. Hamdan F.F., Gauthier J., Araki Y. et al. Excess of de novo deleterious mutations in genes associated with glutamatergic systems in nonsyndromic intellectual disability [published correction appears in *Am J Hum Genet.* 2011 Apr 8;88(4):516]. *Am J Hum Genet.* 2011;88(3):306–316.
73. Tarpey P.S., Smith R., Pleasance E. et al. A systematic, large-scale resequencing screen of X-chromosome coding exons in mental retardation. *Nat Genet.* 2009;41:535–543.
74. Jensen L.R., Lenzner S., Moser B. et al. X-linked mental retardation: A comprehensive molecular screen of 47 candidate genes from a 7.4 Mb interval in Xp11. *Eur J Hum Genet.* 2007;15: 68–75.
75. Boycott K.M., Vanstone M.R., Bulman, D. E. et al. Rare-disease genetics in the era of next-generation sequencing: discovery to translation. *Nat. Rev. Genet.* 2013;14:681–691.
76. Najmabadi H., Hu H., Garshasbi M. et al. Deep sequencing reveals 50 novel genes for recessive cognitive disorders. *Nature.* 2011;478:57–63.
77. Tzschach A., Grasshoff U., Beck-Woedl S. et al. Next-generation sequencing in X-linked intellectual disability. *Eur J Hum Genet.* 2015;23:1513–1518.
78. Choi M., Scholl U.I., Ji W. et al. Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(45):19096–19101.
79. Clark M.M., Stark Z., Farnaes L. et al. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases. *Npj Genom Med.* 2018;3:16.
80. Harripaul R., Vasli N., Mikhailov A. et al. Mapping autosomal recessive intellectual disability: combined microarray and exome sequencing identifies 26 novel candidate genes in 192 consanguineous families. *Mol Psychiatry.* 2018;23(4):973–984.
81. de Ligt J., Willemsen M.H., van Bon B.W.M. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med.* 2012;367:1921–1929.
82. Wright C.F., Fitzgerald T.W., Jones W.D. et al. Genetic diagnosis of developmental disorders in the DDD study: a scalable analysis of genome-wide research data. *Lancet.* 2015;385:1305–1314.
83. Lee H., Deignan J.L., Dorrani N. et al. Clinical exome sequencing for genetic identification of rare Mendelian disorders. *JAMA.* 2014;312:1880–1887.
84. Lindstrand A., Eisfeldt J., Pettersson M. et al. From cytogenetics to cytogenomics: whole-genome sequencing as a first-line test comprehensively captures the diverse spectrum of disease-causing genetic variation underlying intellectual disability. *Genome Med.* 2019;11(1):68.