

© Абрамов А.В., Макушкин Е.В., 2024

РАСШИРЕННЫЙ РЕФЕРАТ

УДК 616.899-056.7; 616.899-02

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-90-98>

Нарушения нейropsychического развития, обусловленные генетическими дефектами структуры рецепторов глутаматергической системы

Александр Викторович Абрамов^{1,2}, Евгений Вадимович Макушкин^{2,3}

¹ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Автор для корреспонденции: Александр Викторович Абрамов, dr.aabramov@gmail.com

Резюме

Обоснование: в последние десятилетия происходит активное изучение роли дисфункции глутаматных рецепторов в генезе психических расстройств, неврологической и аутоиммунной патологии, онкологических и иных заболеваний. Ведется разработка лекарственных препаратов, воздействующих на глутаматергические рецепторы. **Цель:** изложить современные представления о вторичных расстройствах нейropsychического развития (согласно кодификации Международной классификации болезней 11-го пересмотра, блок L1-6E60), ассоциированных с генетически обусловленными нарушениями структуры глутаматергических рецепторов. **Материал и методы:** был проведен поиск и анализ описаний случаев нарушенного нейropsychического развития, ассоциированных с генетическими обусловленными дефектами субъединиц ионотропных и метаботропных глутаматных рецепторов в научных библиотеках MEDLINE/Gene database, MEDLINE/PubMed, Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), UniProt, ClinGen, eLibrary. **Заключение:** генетически обусловленные нарушения большинства известных ионотропных (GluA, GluN, GluK, GluD) и ряда метаботропных глутаматных рецепторов (mGluR1, 5, 7) ассоциированы с тяжелыми вариантами расстройств нейropsychического развития с манифестом в младенческом периоде и раннем детстве. Представленные разнообразные симптомы определяют трансонологический подход к диагностике и ведению пациентов, требующий привлечения специалистов в области педиатрии, детской психиатрии, неврологии, генетики и медико-социальной реабилитации.

Ключевые слова: нарушения нейropsychического развития, нарушения интеллектуального развития, расстройства аутистического спектра, глутамат, глутаматные рецепторы, генетика

Для цитирования: Абрамов А.В., Макушкин Е.В. Нарушения нейropsychического развития, обусловленные генетическими дефектами структуры рецепторов глутаматергической системы. *Психиатрия*. 2024;22(1):90–98. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-90-98>

EXTENDED ABSTRACT

UDC 616.899-056.7; 616.899-02

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-90-98>

Neurodevelopmental Disorders Caused by Genetic Defects in Structure of Glutamatergic Receptors

Aleksandr V. Abramov^{1,2}, Evgenii V. Makushkin^{2,3}

¹Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents named after G.E. Sukhareva, Moscow, Russia

²Federal State Autonomous Institution "Scientific Center of Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

Corresponding author: Aleksandr V. Abramov, dr.aabramov@gmail.com

Summary

Background: the role of glutamate receptor dysfunction in mental disorders, neurological, autoimmune, and oncological pathology has been intensively investigated in the past decade. The development of drugs that target glutamatergic receptors has also been a focus of research. **The aim** was to describe modern concepts of neurodevelopmental disorders (according to the International Classification of Diseases 11th revision, L1-6A0) that are associated with genetically induced alterations of the structure of glutamatergic receptors. **Material and method:** a search for descriptions of cases with impaired neuropsychiatric development associated with genetic defects of ionotropic and metabotropic glutamate receptor subunits was performed in the MEDLINE/Gene database, MEDLINE/PubMed scientific library, Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), UniProt, ClinGen and eLibrary. Genetically induced structural abnormalities of most known ionotropic (GluA, GluN, GluK, GluD) and a number of metabotropic glutamate receptors (mGluR1, 5, 7) are associated with severe variants of neuropsychiatric disorders that manifest in infancy and early childhood. **Conclusion:** the considerable variation in the clinical presentation of these cases demands

a transnosological approach to diagnosis and management of patients, under cooperation of specialists in pediatrics, child psychiatry, neurology, genetics, and medical and social rehabilitation.

Keywords: neurodevelopmental disorders, intellectual development disorders, autism spectrum disorders, glutamate, glutamate receptors, genetics

For citation: Abramov A.V., Makushkin E.V. Neurodevelopmental Disorders Caused by Genetic Defects in Structure of Glutamatergic Receptors. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(1):90–98. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-1-90-98>

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения нейropsychического развития, согласно кодификации Международной классификации болезней 11-го пересмотра, отнесены в блок L1-6A0 и включают в себя нарушения развития интеллекта (6A00), речи (6A01), координации движений, учебных навыков (6A03), расстройства аутистического спектра (6A02), расстройство стереотипных движений (6A04) и синдром дефицита внимания с гиперактивностью (6A05). Расстройства нейropsychического развития, обусловленные уточненными причинами (например, аутистические проявления при синдроме Ретта и др.) рекомендовано кодировать в блоке 6E60 — вторичные нарушения нейropsychического развития [1].

Результаты ряда исследований обосновывают важную роль своевременной экспрессии рецепторов глутаматергической сигнальной системы в процессе нейроонтогенетического развития [2–9].

Как известно, глутамат (или глутаминовая аминокислота) является главным возбуждающим нейромедиатором нервной системы. В синтезе, распаде и обратном захвате глутамата из синаптической области вовлечены глиальные клетки. Перед высвобождением из пресинаптического окончания глутамат хранится в пресинаптических пузырьках. Транспорт глутамата из области синаптического контакта опосредован транспортером возбуждающих аминокислот. В клетках глии происходит распад глутамата под действием фермента глутаминсинтетазы до глутамина, который покидает глиальную клетку при участии транспортера нейтральных аминокислот (specific neutral aminoacid transporter, SNAT) и/или с помощью переносчика аланина, серина и цистеина. Из межклеточного пространства глутамин при помощи SNAT переносится внутрь нейрона, где под действием митохондриального фермента глутаминазы превращается в глутамат и транспортируется в синаптические пузырьки при участии везикулярного транспортера глутамата [10]. Глутамат в пресинаптическом окончании в митохондриях обратимо синтезируется при аэробном окислении глюкозы из альфа-кетоглутарата, превращаясь под действием глутаматдекарбоксилазы в гамма-аминомасляную кислоту, являющуюся одним из основных тормозных медиаторов [11].

Доказано, что глутамат взаимодействует с двумя принципиально отличными классами рецепторов — ионотропными глутаматными рецепторами (ionotropic glutamate receptors, iGluR) и связанными с G-белком метаботропными глутаматными рецепторами (metabotropic glutamate receptors, mGluR).

Исходя из активирующего рецепторы вещества и генетической гомологии, iGluR подразделяются на четыре подтипа: альфа-амино-2-гидрокси-5-метил-изоксазол-4-пропионовой кислоты (AMPA, GluA) рецепторы, N-метил-D-аспартат (НМДА, NMDA) рецепторы, каинатные рецепторы (GluK), дельта-рецепторы (D-рецепторы). iGluR представляют собой тетрамерные белковые комплексы, обеспечивающие быстрый трансмембранный катионный транспорт на постсинаптической мембране.

Рецепторные комплексы образованы из белковых субъединиц, соотношение которых определяет классификацию внутри групп iGluR и mGluR и особенности работы рецептора. Исходя из идентичности или различия в субъединицах, рецепторы подразделяются на гомо- и гетеромеры. AMPA-рецепторы представлены гомо- и гетеромерными комплексами, состоящими из четырех субъединиц (наиболее часто в состав включена субъединица GluA2). NMDA-рецепторы имеют гетеромерную структуру, включающую две субъединицы GluN1 и комбинацию из двух GluN2A-D и/или GluN3A-B. GluK-рецепторы имеют гомо- и гетеромерную структуру и содержат пять субъединиц. Субъединицы 1–3 могут формировать гомомеры, могут комбинироваться с субъединицами 4–5 и формировать функциональные гетеромеры. D-рецепторы включают две субъединицы и формируют гомомеры [12–14]. До настоящего момента неизвестно, формируют ли D-рецепторы ионные каналы, несмотря на схожесть в их молекулярной структуре с остальными iGluR [15–17]. Исходя из генетической гомологии, селективности лигандов, функций mGluR подразделяются на три группы: 1-я группа (mGluR 1 и 5), 2-я группа (mGluR 2 и 3), 3-я группа (mGluR 4, 6–8).

Функционирование рецепторов зависит также от варианта сплайс-изоформы субъединицы, посттрансляционных изменений, дополнительных единиц, обеспечивающих их транспорт к синапсу из эндоплазматического ретикулума, передачу сигнала, десенситизацию [14, 19–22]. Экспрессия глутаматергических рецепторов вариabельна от пола и возраста, широко представлена в различных отделах центральной и периферической нервной системы и в иных системах органов (иммунная, эндокринная, половая и др.) [14].

Цель: изложить имеющуюся в научной литературе информацию о генетически обусловленных расстройствах нейropsychического развития, ассоциированных с нарушениями структуры метаботропных и ионотропных глутаматергических рецепторов.

Материал и методы: по ключевым словам «нарушения нейropsychического развития», «нарушения

Таблица 1. Количественные данные о вариантах мутаций в генах рецепторов к глутамату с вероятной клинической значимостью (база UniProt)**Table 1** Qualitative data about mutation variants in genes of glutamate receptors with probable clinical significance (base UniProt)

Рецептор или субъединица/ Receptor or subunit	Мутация/Mutation					
	Миссенс/ Missense	Делеция/ Deletion	Дупликация/ Duplication	Инсерция/ Insertion	Микросателлитная/ Microsatellite	Нонсенс/ Nonsense
GLUN2A	290	14	5	3	3	16
GLUN2B	289	10	4	0	5	22
GLUN1	110	5	2	1	1	2
GluA3	35	0	0	0	0	1
GLUN2D	29	0	0	0	0	0
GluA2	22	1	0	0	0	0
GLUK2	16	0	0	0	0	2
mGluR1	15	1	2	0	0	0
GluA4	13	0	0	0	0	1
GLUD2	11	0	0	0	0	2
mGluR7	6	3	0	0	0	2
GluA1	4	1	0	0	0	0
GLUN3B	2	0	0	0	0	0
mGluR5	1	0	0	0	0	0

интеллектуального развития», «расстройства аутистического спектра», «глутамат», «глутаматные рецепторы», «генетика» в научных библиотеках MEDLINE/Gene database, MEDLINE/PubMed, Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), eLibrary проведен поиск описаний нарушения нейropsychического развития, ассоциированного с генетическими обусловленными дефектами субъединиц ионотропных и метаболотропных глутаматных рецепторов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 суммирована информация OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man, постоянно обновляемый каталог человеческих генов, генетических нарушений и признаков с особым акцентом на отношения ген–фенотип) о нейроонтогенетических нарушениях, связанных с дефектами в структуре метаболотропных и ионотропных глутаматных рецепторов, полученная при анализе базы UniProt (The Universal Protein knowledgebase) о выявленном к настоящему времени количестве и вариантах мутаций с вероятной клинической значимостью.

Расстройства, ассоциированные с генетическими дефектами структуры метаболотропных глутаматных рецепторов

Нарушения структуры mGluR1 ассоциированы с дефектами моторного развития — врожденными мозжечковыми атаксиями, с манифестацией расстройства в раннем детстве [23]. При этом имеются данные о различных вариантах динамики развития интеллекта в зависимости от выявленной мутации [24].

Миссенс-мутацию по типу замены нуклеотидов в гене, кодирующем mGluR5, ассоциируют с расстройством аутистического спектра (UniProt). В исследованиях указывается на ассоциацию измененной экспрессии mGluR5 в различных регионах ЦНС с патогенезом синдрома ломкой X-хромосомы [25–28]. Взаимосвязь выраженности нарушений и объема мутации отражается в количестве повторов триплета азотистых оснований CGG в промоторном регионе гена FMR1: < 24 соответствует низкому значению, 24–42 — норме, 42–54 — «серой зоне», 55–200 — премутации или носительству (клинически отмечаются тремор, атаксия, первичные нарушения в яичниках), > 200 повторов соответствуют полной мутации [58–62]. Следует отметить, что изменение в генах в данном случае не затрагивает гены, кодирующие рецептор mGluR5.

Нарушения структуры mGluR7 связывают с синдромом, включающим эпилепсию, нарушения моторного и интеллектуального развития, микроцефалию и корковую атрофию (OMIM: 618922) [29].

При анализе информации по нарушениям структуры генов метаболотропных рецепторов 2-го, 3-го, 4-го, 6-го, 8-го типов не выявлено вариантов с высокой вероятностью клинической значимости в отношении нарушений нейropsychического развития. Генетические дефекты рецепторов метаболотропных рецепторов 6-го типа ассоциированы с аутосомно-рецессивной формой врожденной ночной слепоты (болезнью Oguchi). В то же время следует отметить, что метаболотропные рецепторы изучаются в патогенезе широкого спектра психических расстройств, включая шизофрению, аффективные, нейрокогнитивные расстройства, расстройства, связанные со стрессом, тревогой и страхом, а также

расстройства телесных ощущений. Ведется разработка лекарственных препаратов с направленным влиянием на эту группу рецепторов.

Расстройства, ассоциированные с генетическими дефектами структуры AMPA-рецепторов

Клиническая картина нарушения нейropsychического развития, связанного с дефектами GluA1-субъединицы AMPA-рецептора, представлена различной по степени выраженности ретардацией интеллектуального развития с началом проявлений в раннем детстве. Дополнительно могут иметь место расстройства аутистического спектра, СДВГ, нарушения сна. Отклонений в картине МРТ головного мозга не выявлено (OMIM: 619927; 619931) [30].

Связанное с дефектами субъединицы GluA2 AMPA-рецептора нарушение нейropsychического развития наиболее часто представлено задержкой речевого развития и/или интеллекта, РАС, СДВГ, тонико-клоническими судорожными припадками. В нескольких случаях описан феномен регресса развития (OMIM: 618917) [31].

Нарушение нейropsychического развития, связанное с дефектами субъединицы GluA3 AMPA-рецептора. X-сцепленное нарушение интеллектуального развития. Клиническая картина включает в себя нарушения интеллектуального развития различной степени выраженности, расстройства аутистического спектра, ауто- и гетероагрессивное поведение, эпилептические припадки, краниофациальные аномалии, астенический тип телосложения, мышечную слабость, гипорефлексию, явные признаки задержки моторного, речевого и интеллектуального развития с младенчества или раннего детства (OMIM: 300699) [32–34].

Нарушение нейropsychического развития, связанное с дефектами субъединицы GluA4 AMPA-рецептора. Клиническая картина включает в себя явные признаки задержки моторного, речевого и интеллектуального развития с младенчества или раннего детства, нарушение интеллектуального развития различной степени (от легкой до глубокой), агрессивное поведение, мышечный гипертонус в раннем детстве с постепенным формированием спастических проявлений и изменением походки (OMIM: 617864) [35].

Расстройства, ассоциированные с генетическими дефектами структуры NMDA-рецепторов

Эти отклонения обусловлены дефектами субъединиц GluN1, GluN2B, GluN-2D NMDA-рецепторов и GRIN-1 и GRIN-2B, GRIN-2D, ассоциированными с задержкой нейropsychического развития.

Клиническая картина представлена нарушением развития интеллекта — от легкой до тяжелой степени. Явные признаки задержки моторного, речевого и интеллектуального развития с младенчества или раннего детства. Одновременно могут отмечаться мышечная гипотония или спастические проявления; дистония, дискинезии, гиперкинезы; РАС, эпилепсия, микроцефалия; корковая слепота; изменения картины МРТ (OMIM: 614254; 617820; 616139; 613970; 617162) [36–39].

GRIN1-ассоциированная эпилептическая энцефалопатия развития характеризуется ранним манифестом

эпилептических припадков в первые дни и месяцы жизни, выраженными нарушениями нейropsychического развития (OMIM: 619814) [40].

Дефекты субъединицы GluN2A NMDA-рецептора лежат в основе синдрома Ландау–Клеффнера. Состояние характеризуется регрессом речевого развития (рецептивной и/или экспрессивной речи) и эпилептическими пароксизмами. Более ранний манифест нарушений ассоциирован с худшим прогнозом (OMIM: 245570) [41–45].

Онтогенетическая экспрессия субъединиц GluN2C, GluN3A, GluN2B более интенсивна в постнатальном периоде [14]. В базу UniProt включены два случая миссенс-мутаций в гене субъединицы GluN2B с неоднозначной клинической значимостью в отношении нарушения нейropsychического развития. В литературе имеются указания на ассоциацию нарушений этих субъединиц с иными вариантами психической патологии.

Расстройства, ассоциированные с генетическими дефектами структуры каинатных рецепторов

C.R. Haldeman-Englert и соавт. описали задержку речевого развития, двигательную гиперактивность, аутистические черты в поведении у 7-летнего мальчика с дефектами субъединицы GluK1 каинатного рецептора и комплексной мутацией: интерстициальной делецией 21q21.1–q21.3 и транслокацией участков 6-й и 10-й хромосомы. Делеция затрагивала регион гена GRIK1, кодирующего субъединицу GluK1 каинатного рецептора [46].

Дефекты субъединицы GluK2 каинатного рецептора приводят к аутосомно-рецессивному нарушению развития интеллекта с проявлениями дефицитарного онтогенеза от легкой до тяжелой степени. В некоторых описаниях отмечены хорошо контролируемые судорожные припадки, миоклонус мышц, дистония, тремор (OMIM: 611092) [47–49].

Проявившееся с раннего детства нарушение интеллектуального, моторного и речевого развития, нарушения питания описаны Т. Takenouchi и соавт. у 8-летней девочки с дефектами субъединицы GluK3 каинатного рецептора и микроделецией в области 1p34.3, кодирующей рецептор GluK3 [50].

Нарушения в гене GRIK4 описаны B.S. Pickard и соавт. у пациентки, имеющей дефекты субъединицы GluK4 каинатного рецептора. Особенностью этого случая стало сочетание легкой степени умственной отсталости и манифестировавшей в возрасте 35 лет шизофрении [51].

Нарушения нейropsychического развития, ассоциированные с генетическими дефектами субъединицы GluK5, в настоящее время не описаны. При этом в базу UniProt лишь для GluK2-субъединицы включены варианты с вероятностью клинической значимости.

Расстройства, ассоциированные с генетическими дефектами структуры субъединиц D-рецепторов

В литературе не обнаружено данных о связи дефектов субъединицы GluD1 и нарушений нейropsychического

развития. Однако есть работы, посвященные изучению связи этих дефектов с шизофренией [52–55].

Исследователи относят дефекты субъединицы GluD2 к первазивным расстройствам развития, сочетающимся с моторными и координаторными нарушениями и нарушением интеллектуального развития [56], и спиноцереbellарной атаксии аутосомно-рецессивного типа с задержкой развития интеллекта [57].

В результате анализа отмечено наибольшее количество нарушений при генетически обусловленных дефектах структуры NMDA-рецепторов, что в целом укладывается в логику суждений о предполагаемом значении функционирования этих рецепторов в нейроматриксной синаптогенезе [14]. Вероятно, этим объясняется тенденция к самостоятельному выделению и обобщению расстройств, связанных с патологией iGluR, в так называемые gri-расстройства (gri-disorder, исходя из подтипа рецептора — GRIA-, GRIK-, GRIN- и GRID-расстройства соответственно).

Широкая топографическая представленность и разнообразие рецепторов к глутамату в головном мозге, значительная роль изменения интенсивности их экспрессии в процессе эмбрионального и постнатального нейроонтогенеза в совокупности могут объяснять тотальность описанных выше нарушений, являющихся специфическими ранними малообратимыми дизонтогенетическими нарушениями, приводящими к инвалидизации с раннего детства. Представляется вероятным наличие подвариантов описанных выше расстройств в зависимости от вида мутации и обусловленного ею патогенеза по аналогии с синдромом ломкой X-хромосомы (синдром Мартина–Белл). Метаботропные и ионотропные рецепторы формируют сложные функционально-динамические рецепторные ансамбли, работа и изменчивость которых зависит от этапа онтогенеза, локализации, пола, этносоциокультуральных и средовых факторов. Сложность изучения нейроразвития психических расстройств в детской популяции обусловлена участием глутаматергической системы в функционировании иных нейроразвития систем, таких как моноамины, факторы роста, гормоны, цитокины и др., с учетом их онтогенетических и иных параметров.

В расширенном реферате не затрагивались варианты нарушений, ассоциированные с различными сплайс-изоформами субъединиц глутаматных рецепторов и необходимых для их работы дополнительных белковых подструктур (auxiliary subunits во всестороннем обзоре K.B. Hansen и соавт.), а также нарушения при ферментопатиях в путях синтеза и распада глутамата [14]. Дополнить картину этиологически уточненных форм нарушений нейроразвития могут данные о генетически обусловленных вариантах в иных нейроразвития системах, в особенности в таргетных, для существующей психофармакотерапии.

В настоящий момент в стадии разработки находятся препараты, являющиеся блокаторами, агонистами и аллостерическими модуляторами различных типов

рецепторов глутаматергической нейротрансмиссии, научно обоснованное применение которых может иметь большое значение в развитии детской персонализированной онтогенетически ориентированной психофармакотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изложенные современные данные в области исследований повреждений структуры глутаматергической системы позволяют сопоставлять признаки дизонтогенетических поломок с представлениями о вторичных расстройствах нейроразвития в психиатрии и неврологии, а в перспективе способствовать повышению качества диагностического, лечебного, коррекционного и реабилитационного процесса. Генетически обусловленные нарушения ионотропных и метаботропных рецепторов к глутамату (mGluR 1, 5, 7; большинство iGluR и в особенности NMDA-рецепторы) ассоциированы с тяжелыми вариантами нарушений нейроразвития с вариативной клиникой и манифестом в младенческом периоде и раннем детстве, что определяет транснаукологический подход к диагностике и ведению пациентов с привлечением профильных (детских психиатров) и смежных специалистов (детских неврологов, медицинских генетиков, педиатров и др.).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11). Geneva: World Health Organization; 2022. License: CC BY-ND 3.0 IGO
2. Manent JB, Jorquera I, Ben-Ari Y, Aniksztejn L, Represa A. Glutamate acting on AMPA but not NMDA receptors modulates the migration of hippocampal interneurons. *J Neurosci.* 2006;26(22):5901–5909. doi: [10.1523/JNEUROSCI.1033-06.2006](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1033-06.2006)
3. Ambrogini P, Minelli A, Lattanzi D, Ciuffoli S, Fanelli M, Cuppini R. Synaptically-silent immature neurons show gaba and glutamate receptor-mediated currents in adult rat dentate gyrus. *Arch Ital Biol.* 2006;144(2):115–126. PMID: 16642790.
4. Huang LC, Barclay M, Lee K, Peter S, Housley GD, Thorne PR, Montgomery JM. Synaptic profiles during neurite extension, refinement and retraction in the developing cochlea. *Neural Dev.* 2012; 7(1):38. doi: [10.1186/1749-8104-7-38](https://doi.org/10.1186/1749-8104-7-38)
5. Xu W, Löwel S, Schlüter OM. Silent Synapse-Based Mechanisms of Critical Period Plasticity. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:213. doi: [10.3389/fn-cel.2020.00213](https://doi.org/10.3389/fn-cel.2020.00213) PMID: 32765222
6. Hanson E, Armbruster M, Lau LA, Sommer ME, Kluft ZJ, Swanger SA, Traynelis SF, Moss SJ, Noubary F, Chadchankar J, Dulla CG. Tonic Activation of GluN2C/GluN2D-Containing NMDA Receptors by Ambient Glutamate Facilitates Cortical Interneuron Maturation. *J Neurosci.* 2019;39(19):3611–3626. doi: [10.1523/JNEUROSCI.1033-06.2006](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1033-06.2006)

- JNEUROSCI.1392-18.2019 Epub 2019 Mar 7. PMID: 30846615; PMCID: PMC6510335.
7. Jack A, Hamad MIK, Gonda S, Gralla S, Pahl S, Hollmann M, Wahle P. Development of cortical pyramidal cell and interneuronal dendrites: a role for kainate receptor subunits and NETO1. *Mol Neurobiol*. 2019;56(7):4960–4979. doi: [10.1007/s12035-018-1414-0](https://doi.org/10.1007/s12035-018-1414-0) PMID: 30421168.
 8. Lauri SE, Segerstråle M, Vesikansa A, Maingret F, Mulle C, Collingridge GL, Isaac JT, Taira T. Endogenous activation of kainate receptors regulates glutamate release and network activity in the developing hippocampus. *J Neurosci*. 2005;25(18):4473–4484. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4050-04.2005>
 9. Tashiro A, Sandler VM, Toni N, Zhao C, Gage FH. NMDA-receptor-mediated, cell-specific integration of new neurons in adult dentate gyrus. *Nature*. 2006;442(7105):929–933. doi: [10.1038/nature05028](https://doi.org/10.1038/nature05028)
 10. Stahl SM. *Prescriber's Guide (Stahl's Essential Psychopharmacology)*. 7th Edition, Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2021.
 11. *Atlas of Psychiatric Pharmacotherapy*, Second Edition: By R. Shiloh, R. Stryker, A. Weizman, D. Nutt, London: Taylor & Francis 2006:288 p. ISBN 1-84184-281-8.
 12. Watkins JC, Jane DE. The glutamate story. *Br J Pharmacol*. 2006;147(1):100–108. doi: [10.1038/sj.bjp.0706444](https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706444)
 13. Hollmann M, Heinemann S. Cloned glutamate receptors. *Annu Rev Neurosci*. 1994;17(1):31–108. doi: [10.1146/annurev.ne.17.030194.000335](https://doi.org/10.1146/annurev.ne.17.030194.000335)
 14. Hansen KB, Wollmuth LP, Bowie D, Furukawa H, Meniti FS, Sobolevsky AI, Swanson GT, Swanger SA, Greger IH, Nakagawa T, McBain CJ, Jayaraman V, Low CM, Dell'Acqua ML, Diamond JS, Camp CR, Perszyk RE, Yuan H, Traynelis SF. Structure, Function, and Pharmacology of Glutamate Receptor Ion Channels. *Pharmacol Rev*. 2021;73(4):298–487. doi: [10.1124/pharmrev.120.000131](https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000131) PMID: 34753794; PMCID: PMC8626789.
 15. Kakegawa W, Miyazaki T, Hirai H, Motohashi J, Mishina M, Watanabe M, Yuzaki M. Ca²⁺ permeability of the channel pore is not essential for the delta2 glutamate receptor to regulate synaptic plasticity and motor coordination. *J Physiol*. 2007;579:729–735. doi: [10.1113/jphysiol.2006.127100](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.127100) PMID: 17255161. PMCID: PMC2151382.
 16. Schmid SM, Kott S, Sager C, Huelsken T, Hollmann M. The glutamate receptor subunit delta2 is capable of gating its intrinsic ion channel as revealed by ligand binding domain transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(25):10320–10325. doi: [10.1073/pnas.0900329106](https://doi.org/10.1073/pnas.0900329106) PMID: 19506248.
 17. Elegheert J, Kakegawa W, Clay JE, Shanks NF, Behiels E, Matsuda K, Kohda K, Miura E, Rossmann M, Mitakidis N, Motohashi J, Chang VT, Siebold C, Greger IH, Nakagawa T, Yuzaki M, Aricescu AR. Structural basis for integration of GluD receptors within synaptic organizer complexes. *Science*. 2016;353(6296):295–299. doi: [10.1126/science.aae0104](https://doi.org/10.1126/science.aae0104) PMID: 27418511; PMCID: PMC5291321.
 18. Dadak S, Bouquier N, Goyet E, Fagni L, Levenes C, Perroy J. MGlu1 receptor canonical signaling pathway contributes to the opening of the orphan GluD2 receptor. *Neuropharmacology*. 2017;115(1):92–99. doi: [10.1016/j.neuropharm.2016.06.001](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.06.001)
 19. Sommer B, Keinänen K, Verdoorn TA, Wisden W, Burnashev N, Herb A, Köhler M, Takagi T, Sakmann B, Seeburg PH. Flip and flop: a cell-specific functional switch in glutamate-operated channels of the CNS. *Science*. 1990;249(4976):1580–1585. doi: [10.1126/science.1699275](https://doi.org/10.1126/science.1699275) PMID: 1699275.
 20. Mao LM, Guo ML, Jin DZ, Fibuch EE, Choe ES, Wang JQ. Post-translational modification biology of glutamate receptors and drug addiction *Front Neuroanat*. 2011;5:19. doi: [10.3389/fnana.2011.00019](https://doi.org/10.3389/fnana.2011.00019)
 21. Lussier MP, Sanz-Clemente A, Roche KW. Dynamic regulation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) and α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptors by posttranslational modifications. *J Biol Chem*. October 2015;290(48):28596–28603. doi: [10.1074/jbc.r115.652750](https://doi.org/10.1074/jbc.r115.652750)
 22. Diering GH, Huganir RL. The AMPA receptor code of synaptic plasticity *Neuron*. 2018;100(2):314–329. doi: [10.1016/j.neuron.2018.10.018](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.10.018)
 23. Guergueltcheva V, Azmanov DN, Angelicheva D, Smith KR, Chamova T, Florez L, Bynevelt M, Nguyen T, Cherninkova S, Bojinova V, Kaprelyan A, Angelova L, Morar B, Chandler D, Kaneva R, Bahlo M, Tournev I, Kallaydjieva L. Autosomal-recessive congenital cerebellar ataxia is caused by mutations in metabotropic glutamate receptor 1. *Am J Hum Genet*. 2012;91(3):553–564. doi: [10.1016/j.ajhg.2012.07.019](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.07.019) Epub 2012 Aug 16. PMID: 22901947; PMCID: PMC3511982.
 24. Protasova MS, Andreeva TV, Klyushnikov SA, Illarionkin SN, Rogaev EI. Genetic Variant in GRM1 Underlies Congenital Cerebellar Ataxia with No Obvious Intellectual Disability. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1551. doi: [10.3390/ijms24021551](https://doi.org/10.3390/ijms24021551) PMID: 36675067; PMCID: PMC9865416.
 25. Brašić JR, Goodman JA, Nandi A, Russell DS, Jennings D, Barret O, Martin SD, Slifer K, Sedlak T, Mathur AK, Seibyl JP, Berry-Kravis EM, Wong DF, Budimirovic DB. Fragile X Mental Retardation Protein and Cerebral Expression of Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 5 in Men with Fragile X Syndrome: A Pilot Study. *Brain Sci*. 2022;12(3):314. doi: [10.3390/brainsci12030314](https://doi.org/10.3390/brainsci12030314) PMID: 35326270; PMCID: PMC8946825.
 26. Di Marco B, Dell'Albani P, D'Antoni S, Spatuzza M, Bonaccorso CM, Musumeci SA, Drago F, Bardoni B, Catania MV. Fragile X mental retardation protein (FMRP) and metabotropic glutamate receptor subtype 5 (mGlu5) control stress granule formation in astrocytes. *Neurobiol Dis*. 2021;154:105338. doi: [10.1016/j.nbd.2021.105338](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105338) Epub 2021 Mar 26. PMID: 33775821.

27. Budimirovic DB, Schlageter A, Filipovic-Sadic S, Protic DD, Bram E, Mahone EM, Nicholson K, Culp K, Javanmardi K, Kemppainen J, Hadd A, Sharp K, Adayev T, LaFauci G, Dobkin C, Zhou L, Brown WT, Berry-Kravis E, Kaufmann WE, Latham GJ. A Genotype-Phenotype Study of High-Resolution *FMR1* Nucleic Acid and Protein Analyses in Fragile X Patients with Neurobehavioral Assessments. *Brain Sci.* 2020;10(10):694. doi: [10.3390/brainsci10100694](https://doi.org/10.3390/brainsci10100694) PMID: 33008014; PMCID: PMC7601415.
28. Brašić JR, Nandi A, Russell DS, Jennings D, Barret O, Martin SD, Slifer K, Sedlak T, Seibyl JP, Wong DF, Budimirovic DB. Cerebral Expression of Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 5 in Idiopathic Autism Spectrum Disorder and Fragile X Syndrome: A Pilot Study. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):2863. doi: [10.3390/ijms22062863](https://doi.org/10.3390/ijms22062863) PMID: 33799851; PMCID: PMC7999711.
29. Marafi D, Mitani T, Isikay S, Hertecant J, Almannai M, Manickam K, AbouJamra R, El-Hattab AW, Rajah J, Fatih JM, Du H, Karaca E, Bayram Y, Punetha J, Rosenfeld JA, Jhangiani SN, Boerwinkle E, Akdemir ZC, Erdin S, Hunter JV, Gibbs RA, Pehlivan D, Posey JE, Lupski JR. Biallelic GRM7 variants cause epilepsy, microcephaly, and cerebral atrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7(5):610–627. doi: [10.1002/acn3.51003](https://doi.org/10.1002/acn3.51003) PMID: 32286009; PMCID: PMC7261753.
30. Ismail V, Zachariassen LG, Godwin A, Sahakian M, Ellard S, Stals KL, Baple E, Brown KT, Foulds N, Wheway G, Parker MO, Lyngby SM, Pedersen MG, Desir J, Bayat A, Musgaard M, Guille M, Kristensen AS, Baralle D. Identification and functional evaluation of GRIA1 missense and truncation variants in individuals with ID: An emerging neurodevelopmental syndrome. *Am J Hum Genet.* 2022;109(7):1217–1241. doi: [10.1016/j.ajhg.2022.05.009](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2022.05.009) Epub 2022 Jun 7. PMID: 35675825; PMCID: PMC9300760.
31. Salpietro V, Dixon CL, Guo H, Bello OD, Vandrovcova J, Efthymiou S, Maroofian R, Heimer G, Burglen L, Valence S, Torti E, Hacke M, Rankin J, Tariq H, Colin E, Procaccio V, Striano P, Mankad K, Lieb A, Chen S, Pisani L, Bettencourt C, Männikkö R, Manole A, Brusco A, Grosso E, Ferrero GB, Armstrong-Moron J, Gueden S, Bar-Yosef O, Tzadok M, Monaghan KG, Santiago-Sim T, Person RE, Cho MT, Willaert R, Yoo Y, Chae JH, Quan Y, Wu H, Wang T, Bernier RA, Xia K, Blesson A, Jain M, Motazacker MM, Jaeger B, Schneider AL, Boysen K, Muir AM, Myers CT, Gavrilova RH, Gunderson L, Schultz-Rogers L, Klee EW, Dymont D, Osmond M, Parellada M, Llorente C, Gonzalez-Peñas J, Carracedo A, Van Haeringen A, Ruivenkamp C, Nava C, Heron D, Nardello R, Iacomino M, Minetti C, Skabar A, Fabretto A; SYNAPS Study Group; Raspall-Chaure M, Chez M, Tsai A, Fassi E, Shinawi M, Constantino JN, De Zorzi R, Fortuna S, Kok F, Keren B, Bonneau D, Choi M, Benzeev B, Zara F, Mefford HC, Scheffer IE, Clayton-Smith J, Macaya A, Rothman JE, Eichler EE, Kullmann DM, Houlden H. AMPA receptor GluA2 subunit defects are a cause of neurodevelopmental disorders. *Nat Commun.* 2019;10(3094):1–16. doi: [10.1038/s41467-019-10910-w](https://doi.org/10.1038/s41467-019-10910-w) PMID: 31300657; PMCID: PMC6626132.
32. Bonnet C, Leheup B, Béri M, Philippe C, Grégoire MJ, Jonveaux P. Aberrant GRIA3 transcripts with multi-exon duplications in a family with X-linked mental retardation. *Am J Med Genet Part A.* 2009;149A(6):1280–1289. doi: [10.1002/ajmg.a.32858](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32858) PMID: 19449417.
33. Philips AK, Sirén A, Avela K, Somer M, Peippo M, Ahvenainen M, Doagu F, Arvio M, Kääriäinen H, Van Esch H, Froyen G, Haas SA, Hu H, Kalscheuer VM, Järvelä I. X-exome sequencing in Finnish families with intellectual disability — four novel mutations and two novel syndromic phenotypes. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9(1):49. doi: [10.1186/1750-1172-9-49](https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-49) PMID: 24721225; PMCID: PMC4022384.
34. Hamanaka K, Miyoshi K, Sun JH, Hamada K, Komatsubara T, Saida K, Tsuchida N, Uchiyama Y, Fujita A, Mizuguchi T, Gerard B, Bayat A, Rinaldi B, Kato M, Tohyama J, Ogata K, Shi YS, Saito K, Miyatake S, Matsumoto N. Amelioration of a neurodevelopmental disorder by carbamazepine in a case having a gain-of-function GRIA3 variant. *Hum Genet.* 2022;141(2):1–11. doi: [10.1007/s00439-021-02416-7](https://doi.org/10.1007/s00439-021-02416-7) Epub 2022 Jan 15. PMID: 35031858.
35. Martin S, Chamberlin A, Shinde DN, Hempel M, Strom TM, Schreiber A, Johannsen J, Ousager LB, Larsen MJ, Hansen LK, Fatemi A, Cohen JS, Lemke J, Sørensen KP, Helbig KL, Lessel D, AbouJamra R. De Novo Variants in GRIA4 Lead to Intellectual Disability with or without Seizures and Gait Abnormalities. *Am J Hum Genet.* 2017;101(6):1013–1020. doi: [10.1016/j.ajhg.2017.11.004](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.11.004) PMID: 29220673; PMCID: PMC5812909.
36. Platzer K, Lemke JR. GRIN1-Related Neurodevelopmental Disorder. 2019 Jun 20 [Updated 2021 Apr 1]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542807/>
37. Platzer K, Lemke JR. GRIN2B-Related Neurodevelopmental Disorder. 2018 May 31 [Updated 2021 Mar 25]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501979/>
38. Li D, Yuan H, Ortiz-Gonzalez XR, Marsh ED, Tian L, McCormick EM, Kosobucki GJ, Chen W, Schulien AJ, Chia-vacci R, Tankovic A, Naase C, Brueckner F, von Stülpnagel-Steinbeis C, Hu C, Kusumoto H, Hedrich UB, Elsen G, Hörtnagel K, Aizenman E, Lemke JR, Hakonarson H, Traynelis SF, Falk MJ. GRIN2D Recurrent De Novo Dominant Mutation Causes a Severe Epileptic Encephalopathy Treatable with NMDA Receptor Channel Blockers. *Am J Hum Genet.* 2016;99(4):802–816. doi: [10.1016/j.ajhg.2016.07.013](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.07.013) Epub 2016 Sep 8. PMID: 27616483; PMCID: PMC5065652.

39. Tsuchida N, Hamada K, Shiina M, Kato M, Kobayashi Y, Tohyama J, Kimura K, Hoshino K, Ganesan V, Teik KW, Nakashima M, Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Saitsu H, Ogata K, Miyatake S, Matsumoto N. GRIN2D variants in three cases of developmental and epileptic encephalopathy. *Clin Genet*. 2018;94(6):538–547. doi: [10.1111/cge.13454](https://doi.org/10.1111/cge.13454) PMID: 30280376.
40. Blakes AJM, English J, Banka S, Basu H. A homozygous GRIN1 null variant causes a more severe phenotype of early infantile epileptic encephalopathy. *Am J Med Genet A*. 2022;188(2):595–599. doi: [10.1002/ajmg.a.62528](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62528) Epub 2021 Oct 6. PMID: 34611970.
41. Landau WM, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology*. 1957;7(8):523–530. doi: [10.1212/wnl.7.8.523](https://doi.org/10.1212/wnl.7.8.523) PMID: 13451887.
42. Huppke P, Kallenberg K, Gärtner J. Perisylvian-polymicrogyria in Landau–Kleffner syndrome. *Neurology*. 2005;64(9):1660. doi: [10.1212/01.WNL.0000160386.79347.4A](https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000160386.79347.4A) PMID: 15883344.
43. Kugler SL, Bali B, Lieberman P, Strug L, Gagnon B, Murphy PL, Clarke T, Greenberg DA, Pal DK. An autosomal dominant genetically heterogeneous variant of rolandic epilepsy and speech disorder. *Epilepsia*. 2008;49(6):1086–1090. doi: [10.1111/j.1528-1167.2007.01517.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01517.x) Epub 2008 Jan 31. PMID: 18248446; PMCID: PMC2435390.
44. Stefanatos G. Changing perspectives on Landau–Kleffner syndrome. *Clin Neuropsychol*. 2011;25(6):963–988. doi: [10.1080/13854046.2011.614779](https://doi.org/10.1080/13854046.2011.614779) PMID: 21955111.
45. Turner SJ, Mayes AK, Verhoeven A, Mandelstam SA, Morgan AT, Scheffer IE. GRIN2A: an aptly named gene for speech dysfunction. *Neurology*. 2015;84(6):586–593. doi: [10.1212/WNL.0000000000001228](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001228) Epub 2015 Jan 16. PMID: 25596506; PMCID: PMC4335991.
46. Haldeman-Englert CR, Chapman KA, Kruger H, Geiger EA, McDonald-McGinn DM, Rappaport E, Zackai EH, Spinner NB, Shaikh TH. A de novo 8.8-Mb deletion of 21q21.1–q21.3 in an autistic male with a complex rearrangement involving chromosomes 6, 10 and 21. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(1):196–202. doi: [10.1002/ajmg.a.33176](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33176) PMCID: 20034085
47. Córdoba M, Rodríguez S, González Morón D, Medina N, Kauffman MA. Expanding the spectrum of Grik2 mutations: intellectual disability, behavioural disorder, epilepsy and dystonia. *Clin Genet*. 2014;87(3):293–295. doi: [10.1111/cge.12423](https://doi.org/10.1111/cge.12423) Epub 2014 Jul 10. PMID: 25039795.
48. Motazacker MM, Rost BR, Hucho T, Garshasbi M, Kahrizi K, Ullmann R, Abedini SS, Nieh SE, Amini SH, Goswami C, Tzschach A, Jensen LR, Schmitz D, Ropers HH, Najmabadi H, Kuss AW. A defect in the ionotropic glutamate receptor 6 gene (GRIK2) is associated with autosomal recessive mental retardation. *Am J Hum Genet*. 2007;81(4):792–798. doi: [10.1086/521275](https://doi.org/10.1086/521275) Epub 2007 Aug 31. PMID: 17847003; PMCID: PMC2227928.
49. Najmabadi H, Motazacker MM, Garshasbi M, Kahrizi K, Tzschach A, Chen W, Behjati F, Hadavi V, Nieh SE, Abedini SS, Vazifehmand R, Firouzabadi SG, Jamali P, Falah M, Seifati SM, Grüters A, Lenzner S, Jensen LR, Rüschendorf F, Kuss AW, Ropers HH. Homozygosity mapping in consanguineous families reveals extreme heterogeneity of non-syndromic autosomal recessive mental retardation and identifies 8 novel gene loci. *Hum Genet*. 2007;121(1):43–48. doi: [10.1007/s00439-006-0292-0](https://doi.org/10.1007/s00439-006-0292-0) Epub 2006 Nov 21. PMID: 17120046.
50. Takenouchi T, Hashida N, Torii C, Kosaki R, Takahashi T, Kosaki K. 1p34.3 deletion involving GRIK3: Further clinical implication of GRIK family glutamate receptors in the pathogenesis of developmental delay. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(2):456–460. doi: [10.1002/ajmg.a.36240](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36240) Epub 2013 Nov 25. PMID: 24449200.
51. Pickard BS, Malloy MP, Christoforou A, Thomson PA, Evans KL, Morris SW, Hampson M, Porteous DJ, Blackwood DH, Muir WJ. Cytogenetic and genetic evidence supports a role for the kainate-type glutamate receptor gene, GRIK4, in schizophrenia and bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2006;11(9):847–857. doi: [10.1038/sj.mp.4001867](https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001867)
52. Nenadic I, Maitra R, Scherpiet S, Gaser C, Schultz CC, Schachtzabel C, Smesny S, Reichenbach JR, Treutlein J, Mühleisen TW, Deufel T, Cichon S, Rietschel M, Nöthen MM, Sauer H, Schlösser RG. Glutamate receptor δ 1 (GRID1) genetic variation and brain structure in schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2012;46(12):1531–1539. doi: [10.1016/j.jpsychires.2012.08.02](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.08.02) Epub 2012 Sep 25. PMID: 23017809.
53. Treutlein J, Mühleisen TW, Frank J, Mattheisen M, Herms S, Ludwig KU, Treutlein T, Schmael C, Strohmaier J, Bössenz KV, Breuer R, Paul T, Witt SH, Schulze TG, Schlösser RG, Nenadic I, Sauer H, Becker T, Maier W, Cichon S, Nöthen MM, Rietschel M. Dissection of phenotype reveals possible association between schizophrenia and Glutamate Receptor Delta 1 (GRID1) gene promoter. *Schizophr Res*. 2009;111(1–3):123–130. doi: [10.1016/j.schres.2009.03.011](https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.011) Epub 2009 Apr 5. PMID: 19346103.
54. Guo SZ, Huang K, Shi YY, Tang W, Zhou J, Feng GY, Zhu SM, Liu HJ, Chen Y, Sun XD, He L. A case-control association study between the GRID1 gene and schizophrenia in the Chinese Northern Han population. *Schizophr Res*. 2007;93(1–3):385–390. doi: [10.1016/j.schres.2007.03.007](https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.03.007) Epub 2007 May 9. PMID: 17490860.
55. Fallin MD, Lasseter VK, Avramopoulos D, Nicodemus KK, Wolyniec PS, McGrath JA, Steel G, Nestadt G, Liang KY, Haganir RL, Valle D, Pulver AE. Bipolar I disorder and schizophrenia: a 440-single-nucleotide polymorphism screen of 64 candidate genes among Ashkenazi Jewish case-parent trios. *Am J Hum Genet*. 2005;77(6):918–936. doi: [10.1086/497703](https://doi.org/10.1086/497703) Epub 2005 Oct 28. PMID: 16380905; PMCID: PMC1285177.
56. Grigorenko AP, Protasova MS, Lisenkova AA, Reshetov DA, Andreeva TV, Garcias GL, Martino Roth MDG,

- Papassotiropoulos A, Rogaev EI. Neurodevelopmental Syndrome with Intellectual Disability, Speech Impairment, and Quadripedia Is Associated with Glutamate Receptor Delta 2 Gene Defect. *Cells*. 2022;11(3):400. doi: [10.3390/cells11030400](https://doi.org/10.3390/cells11030400) PMID: 35159210; PMCID: PMC8834146.
57. Hills LB, Masri A, Konno K, Kakegawa W, Lam AT, Lim-Melia E, Chandy N, Hill RS, Partlow JN, Al-Saffar M, Nasir R, Stoler JM, Barkovich AJ, Watanabe M, Yuzaki M, Mochida GH. Deletions in GRID2 lead to a recessive syndrome of cerebellar ataxia and tonic up-gaze in humans. *Neurology*. 2013;81(16):1378–1386. doi: [10.1212/WNL.0b013e3182a841a3](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a841a3) Epub 2013 Sep 27. PMID: 24078737; PMCID: PMC3806907.
58. Bagni C, Tassone F, Neri G, Hagerman R. Fragile X syndrome: causes, diagnosis, mechanisms, and therapeutics. *J Clin Invest*. 2012;122(12):4314–4322. doi: [10.1172/JCI63141](https://doi.org/10.1172/JCI63141) Epub 2012 Dec 3. PMID: 23202739; PMCID: PMC3533539.
59. Kim K, Hessel D, Randol JL, Espinal GM, Schneider A, Protic D, Aydin EY, Hagerman RJ, Hagerman PJ. Association between IQ and FMR1 protein (FMRP) across the spectrum of CGG repeat expansions. *PLoS One* 2019;14(12):e0226811. doi: [10.1371/journal.pone.0226811](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226811) PMID: 31891607; PMCID: PMC6938341.
60. Richter JD, Zhao X. The molecular biology of FMRP: new insights into fragile X syndrome. *Nat Rev Neurosci*. 2021;22(4):209–222. doi: [10.1038/s41583-021-00432-0](https://doi.org/10.1038/s41583-021-00432-0) Epub 2021 Feb 19. PMID: 33608673; PMCID: PMC8094212.
61. LaFauci G, Adayev T, Kascsak R, Brown WT. Detection and Quantification of the Fragile X Mental Retardation Protein 1 (FMRP). *Genes (Basel)*. 2016;7(12):121. doi: [10.3390/genes7120121](https://doi.org/10.3390/genes7120121) PMID: 27941672; PMCID: PMC5192497.
62. Sirois CL, Li M, Guo Y, Korabelnikov T, Xing Y, Levesque B, Bhattacharyya A, Zhao X. Function of the trinucleotide (CGG) repeats within the FMR1 gene in human neurons; Proceedings of the Society for Neuroscience 50th Annual Meeting; 12–16 November 2021; (accessed on 25 June 2023). Available online: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/10485/presentation/16188>

Сведения об авторах

Александр Викторович Абрамов, младший научный сотрудник, научно-организационный отдел, преподаватель учебно-методического отдела, врач-психиатр детский, ГБУЗ «НПЦ ПЗДП им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ», детский консультативно-диагностический центр ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2505-741X>

dr.aabramov@gmail.com

Евгений Вадимович Макушкин, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный детский специалист — психиатр Министерства здравоохранения Российской Федерации; начальник научно-медицинского центра детской психиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1937-5908>

evm14@list.ru

Information about the authors

Aleksandr V. Abramov, Junior Researcher, Scientific and Organizational Department, Teacher, Educational and Methodological Department, Child Psychiatrist, Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents named after G.E. Sukhareva, Federal State Autonomous Institution “Scientific Center of Children’s Health” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2505-741X>

dr.aabramov@gmail.com

Evgenii V. Makushkin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Untenured Specialist Child Psychiatrist, Russian Ministry of Health; Head of the Scientific and Medical Center of Child Psychiatry, Federal State Autonomous Institution “Scientific Center of Children’s Health” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chief Researcher, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1937-5908>

evm14@list.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Дата поступления 02.08.2023
Received 02.08.2023

Дата рецензирования 30.11.2023
Revised 30.11.2023

Дата принятия 19.12.2023
Accepted for publication 19.12.2023