

КЛІНІКО-БІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ОСОБИСТІСНИХ РОЗЛАДІВ

УДК 575-056.264

© В. М. Помогайбо, О. І. Березан, А. В. Петрушов, 2023

orcid.org/0000-0002-9828-2565

orcid.org/0000-0002-4959-3594

orcid.org/0000-0002-1269-2978

<https://doi.org/10.33989/2226-4078.2023.1.274744>

ПОМОГАЙБО Валентин Михайлович

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

БЕРЕЗАН Олексій Іванович

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

ПЕТРУШОВ Андрій Васильович

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

ГЕНЕТИКА ЗАЙКАННЯ

Зайкання характеризується частим повторенням або подовженням звуків, складів чи слів, або частими ваганнями чи паузами, що порушують ритмічний потік мовлення. Воно може супроводжуватися рухами обличчя та/або інших частин тіла, які за часом збігаються з повтореннями, подовженнями або паузами в мовленнєвому потоці. Поширеність зайкання коливається від 0,3% до 5,6%. Зазвичай у 80%-90% хворих воно починається у віці від 2-х до 7-и років поступово. Дослідження свідчать, що 65%-85% зайкуватих дітей одужують. Показник успадкованості зайкання становить близько 70%, що свідчить про те, що майже третина розладу спричинюється чинниками навколишнього середовища. На цей час ідентифіковано 4 гени зайкання, які беруть участь у внутрішньоклітинному обміні речовин: GNPTAB, GNPTG, NAGPA та

AP4E1. Розлад спричинюється одонуклеотидними синонімічними або місенс-мутаціями в екзонах цих генів. Різні особи, вражені заїканням, можуть мати різні набори мутантних варіантів – від одного до кількох. Вплив ідентифікованих генів на нейробіологічні процеси в головному мозкові людини та на розвиток заїкання залишається невідомим. Поки-що виявлено лише те, що заїкання виникає через порушення функції лізосом, яке шкідливо впливає на організацію нейрофіламентів нейронних мереж мовлення. Внесок у заїкання ідентифікованих генів складає лише 20%. Виявлено також 9 кандидатних генів заїкання (FADS2, PLXNA4, CTNNA3, ARNT2, EYA2, PCSK5, SLC24A3, FMN1 і ADARB2) та 7 регіонів 6-и хромосом (2p, 3p, 3q, 12q, 14q, 15q і 16q), достовірно зчеплених із цим розладом.

Необхідні подальші успішні генетичні дослідження заїкання, які дадуть перспективу покращити наше розуміння та лікування цього розладу.

Ключові слова: заїкання, генетика, ідентифіковані гени, мутантні варіанти, кандидатні гени, хромосоми, лізосоми, філаменти.

Постановка проблеми. Заїкання є поширеним розладом мовлення, що характеризується частим повторенням або подовженням звуків, складів чи слів, або частими ваганнями чи паузами, що порушують ритмічний потік мовлення. Воно може супроводжуватися рухами обличчя та/або інших частин тіла, які за часом збігаються з повтореннями, подовженнями або паузами в мовленнєвому потоці. (ICD-10, 2004: 289). Заїкання супроводжується напруженістю, тривогою та страхом перед мовленням, які посилюють порушення вільного оволодіння мовою. Внаслідок цього заїка, що говорить, намагається уникати певних слів чи звуків, уповільнює темп мовлення, уникає телефонування та публічних виступів. (DSM-5, 2013: 46).

Існують також рідкісні форми заїкання – нейрогенне заїкання, спричинене пошкодженнями головного мозку, наприклад, внаслідок інсульту чи черепно-мозкової травми, і психогенне заїкання, пов'язане з психологічним станом людини (Sander & Osborne, 2019). Для того, щоб відрізнити власне заїкання від інших його форм, американські фахівці для його позначення вживають такі терміни: розлад вільного володіння мовою з дитинства (заїкання) [childhood-onset fluency disorder (stuttering)] та розвиткове заїкання [developmental stuttering] (DSM-5, 2013: 45; NIDCD, 2016). У цій статті для зручності,

відповідно до «Діагностичного і статистичного посібника з ментальних розладів» США (DSM-5, 2013: 45) ми будемо вживати термін «заїкання», а мати на увазі розлад вільного володіння мовленням з дитинства чи розвивкове заїкання.

Зазвичай заїкання у 80%-90% хворих починається у віці від 2-х до 7-и років поступово. Поширеність його коливається від 0,3% до 5,6%. Дослідження свідчать, що 65%-85% заїкуватих дітей одужують. Якщо заїкання не минається у 8-річному віці, то воно стає стійким і залишається на все життя. Поширеність стійкого заїкання в генеральній сукупності варіює в межах нижче 1%. Ризик виникнення заїкання серед родичів заїк із дитинства першого ступеня спорідненості понад утричі перевищує поширеність розладу у генеральній сукупності. У осіб чоловічої статі заїкання розвивається частіше, ніж у осіб жіночої, зі співвідношенням 5:1 відповідно. Крім того, жінки мають більшу ймовірність одужання. Вплив раси, етнічної приналежності, культури, двомовності та соціально-економічного статусу на поширеність заїкання залишається незначеним. (DSM-5, 2013: 46-47; Gunasekaran et al., 2021).

Ця стаття «Генетика заїкання» продовжує нашу серію оглядів із генетики ментальних і поведінкових розладів людини (Помогайбо та ін., 2017, 2018a, 2018b, 2018c, 2019a, 2019b, 2020a, 2020b, 2021a, 2022a 2022b).

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

Аналіз основних досліджень та публікацій. Рівень успадкованості заїкання. Для розрахунку рівня успадкованості будь-якої ознаки людини користуються дослідженнями близнят і усиновлених дітей. На цей час доступні результати, принаймні, 9-и досліджень заїкання у близнят (Frigerio-Domingues & Drauna, 2017). Ці дослідження значно розрізняються за мовним походженням учасників, розміром вибірок (від 37 до 22216 осіб), критеріями відбору учасників, технологією здійснення досліджень і статистичними методами, що унеможливує проведення мета-аналізу одержаних результатів. Середній показник успадкованості, який ми розрахували за результатами 6-и із цих досліджень, обсяг вибірок яких був у межах від 2289 до 22216 осіб, склав 70%. Він свідчить про те, що заїкання спричинюється

генетичними чинниками на 70%, а чинниками навколишнього середовища – на 30%. Таким чином, розвиток цього розладу приблизно на 2/3 залежить від генома і на 1/3 – від навколишнього середовища. Здійснювалися спроби виявити спосіб успадкування заїкання, але не вдалося виявити доказів, що ця ознака домінантна, рецесивна чи зчеплена зі статтю. Як показали генетичні дослідження заїкання за допомогою сучасних молекулярних технологій, цей розлад є вельми складною генетично зумовленою ознакою.

Генетичні чинники заїкання. Ідентифікація генетичних чинників будь-якого спадкового захворювання людини починається із визначення хромосом та їх регіонів, де можуть бути розташовані ці чинники. Воно здійснюється за допомогою технології дослідження генетичного зчеплення (Bailey-Wilson & Wilson, 2011). Дослідження генетичного зчеплення заїкання показали, що гени, причетні до нього достовірно розташовані в 7-и регіонах 6-и хромосом: 2p, 3p, 3q, 12q, 14q, 15q та 16q (Gunasekaran et al., 2021). Навіть якщо в кожному виявленому регіоні буде ідентифіковано хоча б по одному гену, причетному до заїкання, то воно буде визначатися ще 7-ма генами.

Точна локалізація гена в хромосомі, його молекулярна структура, мутації та їх позиції в структурі гена визначаються за допомогою технології дослідження загальногеномних асоціацій (genome-wide association studies, GWAS) (Uffelmann et al., 2021). На цей час ідентифіковано 4 гена, причетних до заїкання: *GNPTAB*, *GNPTG*, *NAGPA* та *AP4E1* (Frigerio-Domingues & Драуна, 2017; Gunasekaran et al., 2021). Подаємо опис цих генів щодо заїкання. Дані про їх локалізацію та функції взяті з бази даних GeneCards (GeneCards, 2021), а дані про причетність до інших захворювань людини – з бази даних MalaCards (MalaCard, 2021).

Ген *GNPTAB* (12q23.2) локалізований в довгому плечі 12-ої хромосоми, має 21 екзон і кодує альфа- та бета-субодиниці ферменту N-ацетилглюкозамін-1-фосфотрансферази, пов'язаного з мембранами. Гамма-субодиниця цього ферменту є продуктом гена *GNPTG*, який ми розглянемо нижче. Фермент N-ацетилглюкозамін-1-фосфотрансфераза бере участь у транспортуванні відповідних ферментів до лізосом. Заїкання

спричинюється двома одонуклеотидними мутаціями: р. Glu1200Lys та р. Thr644Thr. Перша з них розташована в екзоні 19 гена і є міссенс-мутацією. Друга розташована в екзоні 13 і є синонімічною мутацією. Ген *GNPTAB* також пов'язаний із понад 100 захворювань людини, серед яких перше місце займають різні типи муколіпідозу. До переліку цих захворювань входять також різні розлади мови, мовлення та спілкування.

Ген *GNPTG* (16p13.3) розташований в короткому плечі 16-ої хромосоми, має 11 екзонів і кодує гамма-субодиницю ферменту N-ацетилглюкозамін-1-фосфотрансферази, пов'язаного з мембранами. Альфа- та бета-субодиниці цього ферменту кодує ген *GNPTAB*, розглянутий вище. Як уже зазначалося, N-ацетилглюкозамін-1-фосфотрансфераза бере участь у транспортуванні відповідних ферментів до лізосом. Заїкання спричинюється трьома одонуклеотидними мутаціями в гені *GNPTG*: 5' UTR (с.-4 С > Т), р. Pro234Pro та р. Ile268Leu. Перша з них розташована в некодуючій початковій ділянці гена, друга – в екзоні 9 гена і є синонімічною мутацією, а третя – в екзоні 10 і є міссенс-мутацією. Ген *GNPTG* також пов'язаний із майже 60-ма захворюваннями людини, серед яких домінують різні типи муколіпідозу. До переліку цих захворювань входять також різні розлади мови, мовлення та спілкування.

Ген *NAGPA* (16p13.3) розташований в короткому плечі 16-ої хромосоми, має 11 екзонів і кодує видалюючий фермент N-ацетилглюкозамін-1-фосфодієфірну альфа-N-ацетилглюкозамінідазу, який разом із продуктом генів *GNPTAB* та *GNPTG* N-ацетилглюкозамін-1-фосфотрансферазN-ацетилглюкозамін-1-фосфотрансферазою бере участь у транспортуванні відповідних ферментів до лізосом. Заїкання спричинюється трьома одонуклеотидними мутаціями в гені *NAGPA*: р. Arg44Pro, р. Leu47Phe та р. Asn495Asn. Перші дві мутації розташовані в екзоні 2 і є міссенс-мутаціями. Третя мутація гена розташована в екзоні 10 і є синонімічною. Ген *NAGPA* також пов'язаний із 27-ма захворюваннями людини, серед яких переважають різні форми муколіпідозу та розладів мови, мовлення та спілкування.

Ген *AP4E1* (15q21.2) розташований в довгому плечі 15-ої хромосоми, має 23 екзони і кодує епсилон-субодиницю адаптерного ферменту 4 (АФ4). На сьогоднішній день у людини описано п'ять таких адаптерних комплексів – від АФ1 до АФ5.

Кожен із цих комплексів містить чотири субодиниці, як правило, альфа- та бета-субодиниці плюс гамма-, дельта-, епсилон- або мю-субодиниці. Адаптерні комплекси розпізнають сполуки, що містяться в ендосомах, і беруть участь у внутрішньоклітинному обміні речовин. Заїкання спричинюється двома зчепленими одонуклеотидними місенс-мутаціями: р.Val517Phe в екзоні 14 та р.Glu801Lys в екзоні 18, а також варіантами втрати функції гена, включаючи делеції, зсув кадру, нонсенс-мутації та порушення порядку здійснення сплайсингу. Ген *AP4E1* також пов'язаний із майже 50-ма захворюваннями людини, у тому числі параплегія, розлад мовлення, аутизм, тощо.

Варто зазначити, що різні особи, вражені заїканням, можуть нести різні набори мутантних варіантів, наприклад, р. Glu1200Lys та р. Thr644Thr у гені *GNPTAB* і р. Asn495Asn у гені *NAGPA*, або р. Thr644Thr у гені *GNPTAB*, р. Phe268Leu у гені *GNPTG* і р. Asn495Asn у гені *NAGPA*, або лише р. Asn495Asn у гені *NAGPA* тощо (Gunasekaran et al., 2021).

Кандидатні гени заїкання. Крім ідентифікованих генів, внесок яких у заїкання орієнтовно може складати лише 20% (Frigerio-Domingues & Драупа, 2017), залишається ціла низка кандидатних генів цього розладу: *FADS2* (11q12.2), *PLXNA4* (7q32.3), *CTNNA3* (10q21.3), *ARNT2* (15q25.1), *EYA2* (20q13.12), *PCSK5* (9q21.13), *SLC24A3* (20p11.23), *FMNI* (15q13.3) і *ADARB2* (10p15.3), які беруть участь у діяльності нервових шляхів головного мозку людини (Kraft, 2010: 59). Із цих 9-и генів лише два локалізовані в одному регіоні 15q із 7-и відомих регіонів зчеплення (див. вище). Таким чином, загальна кількість кандидатних генів заїкання може бути близько 20 генів, а можливо й більше.

Нейробиологія заїкання. Хоча у дослідженні генетики заїкання є певні успіхи, але вплив ідентифікованих генів на нейронні ланцюги та розвиток цього розладу залишається невідомим. За таких обставин викликає значну зацікавленість недавнє дослідження міжнародної групи нейробиологів, організовану американським науковцем Х. Сепулкре (Benito-Aragón et al., 2020). У цьому дослідженні за допомогою магнітно-резонансної томографії та «Атласу головного мозку людини» Інституту Аллена США була визначена досить

розгалужена мережа кори головного мозку, характерна для заїкання. На підставі наявності кодуючих транскриптомів було виявлено, що причетний до заїкання ген *GNPTG*, продукт якого бере участь у транспортуванні рецепторного протеїна маннозо-6-фосфату до лізосом, був значно експресований у корковій мережі заїк. Використання технології пов'язування набору варіантів генів із фенотипними змінами дала змогу авторам продемонструвати, що лізосомні гени, причетні до заїкання, функціонально пов'язані з генами нейрофіламентної цитоскелетної організації нейронів коркової мережі (*NEFH*, *NEFL* та *INA*) за допомогою генів *CDK5*, *SNCA* та *ACTB*. Ці результати свідчать, що заїкання виникає через порушення функцій лізосом, яке шкідливо впливає на організацію нейрофіламентів нейронних ланцюгів мовлення. Вони є першим кроком до розуміння поки-що невідомих інтригуючих зв'язків між лізосомними змінами та заїканням.

Висновки та перспективи подальших розвідок. Генетичні дослідження заїкання, та й то вельми помірні, почалися лише на початку XXI ст. (Frigerio-Domingues & Drayna, 2017), швидше за все, тому, що ця недуга не настільки загрозлива для здоров'я та добробуту людини, порівняно з іншими ментальними розладами, наприклад, шизофренією, аутизмом, депресією тощо. На цей час визначено рівень успадкованості заїкання, тобто доля впливу геному на розвиток розладу, ідентифіковано 4 гени заїкання, виявлено 9 генів, ймовірно причетних до заїкання, та 7 регіонів 6-и хромосом, зчеплених із цим розладом. Ідентифіковані гени свідчать, що причиною заїкання є порушення внутрішньоклітинного обміну речовин. Варто зазначити, що цей дефект спочатку був виявлений у випадках рідкісних моногенних захворювань, які успадковуються за правилами Г. Менделя, – хореї Хантингтона, хвороб Паркінсона та Альцгеймера (Frigerio-Domingues & Drayna, 2017).

Зрозуміло, що отримані результати генетичних досліджень заїкання незначні та лише початкові. Попереду на дослідників чекає складна і тому тривала робота. Складність її полягає, перш за все, в тому, що необхідно ідентифікувати не менше 20 нових генів, ефект кожного з яких лежатиме в межах всього кількох процентів. По-друге, функції цих генів, взаємозв'язок між ними та зв'язок з іншими генами абсолютно невідомі, і їх

ідентифікація може виявити непередбачувані патологічні механізми заїкання. Крім того, дослідження близнят свідчать, що деякі випадки заїкання, ймовірно, можуть бути викликані неспадковими причинами. Таким чином, ідентифікація навіть усіх генів, причетних до заїкання, не створить повної картини походження та розвитку цього розладу. Для вирішення усіх цих проблем необхідно залучити нетрадиційні методи досліджень на зразок генетично придатної тваринної моделі, наприклад, лабораторних мишей, які несуть мутації заїкання людини та можуть відтворювати важливу клінічну ознаку захворювання (Barnes et al. 2016). Крім того, на мишах можна використовувати численні непридатні для людини експериментальні прийоми, які включають здатність викликати мутації заїкання в певних типах клітин і в певний період розвитку. Для ідентифікації генів заїкання людини, визначення їх будови, функцій, характеру та місця мутацій необхідне використання новітньої технології секвенування нового покоління (Next-generation sequencing), яка дає можливість масового паралельного визначення послідовності нуклеотидів у молекулах ДНК і РНК, забезпечує надвисоку пропускну здатність, масштабованість і швидкість (Behjati & Tarpey, 2013).

Подальші успішні генетичні дослідження заїкання дадуть перспективу покращити наше розуміння та лікування цього давнього загадкового розладу.

Список використаних джерел

- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика розладів аутистичного спектру. *Світ медицини та біології*. 2017. № 1 (59). С. 208–212.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю. *Психологія і особистість*. 2018а. № 1 (13). С. 171–182. doi: 10.5281/zenodo.1170324.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика специфічного розладу навчання. *Психологія і особистість*. 2018б. № 2 (14). С. 197–207. doi: 10.5281/zenodo.1342361.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика біполярного розладу. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018с. № 2 (147). С. 62–65. doi: 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-62-65.

- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Шизофренія: пошуки генетичних факторів ризику. *Психологія і особистість*. 2019а. № 1 (15). С. 241–252. doi: 10.5281/zenodo.2560068.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика великого депресивного розладу. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019б. № 2 (149). С. 40–45. doi: 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-40-45.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика інтелектуальної недостатності. *Психологія і особистість*. 2020а. № 1 (17). С. 212–223. doi: 10.33989/2226-4078.2020.1.195251.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика розладу загальної тривожності. *Психологія і особистість*. 2020б. № 2 (18). С. 280–291. doi: 10.33989/2226-4078.2020.2.211928.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика обсесивно-компульсивного розладу. *Психологія і особистість*. 2021а. № 1 (19). С. 270–280. doi: 10.33989/2226-4078.2021.1.227328.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика фобічних розладів. *Психологія і особистість*. 2021б. № 2 (20). С. 245–256. doi: 10.33989/2226-4078.2021.2.239990.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика параноїдного розладу особистості. *Психологія і особистість*. 2022. № 1 (21). С. 198–211. doi: 10.33989/2226-4078.2022.1.252067.
- Помогайбо В. М., Березан О. І., Петрушов А. В. Генетика епілепсії. *Психологія і особистість*. 2022б. № 2 (22). С. 255–266. doi: 10.33989/2226-4078.2022.2.265503.
- Bailey-Wilson J. E., Wilson A. F. Linkage analysis in the next-generation sequencing era. *Human Heredity*. 2011. Vol. 7 2(4). P. 228–236.
- Barnes T. D., Wozniak D. F., Gutierrez J., Han T.-U., Drayna D., Holy T. E. A mutation associated with stuttering alters mouse pup ultrasonic vocalizations. *Current Biology*, 2016. Vol. 26 (8). P. 1009–1018. doi.org/10.1016/j.cub.2016.02.068.
- Behjati S., Tarpey P. S. What is next generation sequencing? *Archives of disease in childhood: education and practice edition*. 2013. Vol. 98 (6). P. 236–238. doi:10.1136/archdischild-2013-304340.
- Benito-Aragón C., Gonzalez-Sarmiento R., Liddell Th. et al. Neurofilament-lysosomal genetic intersections in the cortical network of stuttering. 2020. *Progress in Neurobiology*, Vol. 184. art. 101718.
- DSM-5. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington: American Psychiatric Association, 2013.

- Frigerio-Domingues C., Drayna D. Genetic contributions to stuttering: the current evidence. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2017. Vol. 5 (2). P. 95–102.
- GeneCards. The human gene database. 2021. URL: <http://www.genecards.org/>.
- Gunasekaran N. D., Jayasankaran Ch., Margret J. J., Krishnamoorthy M., Srisailapathy C. R. S. Evaluation of recurrent *GNPTAB*, *GNPTG*, and *NAGPA* variants associated with stuttering. *Advanced Genetics*. 2021. Vol. 2 (2). P. e10043.
- ICD-10. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization, 2004.
- Kraft S. J. Genome-wide association study of persistent developmental stuttering. Urbana-Champaign: University of Illinois, 2010.
- MalaCard. The Human Disease Database. 2021. URL: <http://www.malacards.org/>.
- NIDCD. National Institute on Deafness and Other Communication Disorders. Voice, speech, and language: Stuttering. 2016. URL: <https://www.nidcd.nih.gov/sites/default/files/Documents/health/voice/Stuttering.pdf>.
- Sander R. W., Osborne C. Stuttering: Understanding and Treating a Common Disability. *American Family Physician*. 2019. Vol. 100 (9). P. 556–560.
- Uffelmann E., Huang Q. Q., Munung N. S. et al. Genome-wide association studies. *Nature Reviews Methods Primers*. 2021. Vol. 1. P. 59. doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9.

References

- Bailey-Wilson, J. E., & Wilson, A. F. (2011). Linkage analysis in the next-generation sequencing era. *Human Heredity*, 72(4), 228-236.
- Barnes, T. D., Wozniak, D. F., Gutierrez, J., Han, T.-U., Drayna, D., & Holy, T. E. (2016). A mutation associated with stuttering alters mouse pup ultrasonic vocalizations. *Current Biology*, 26(8), 1009-1018. doi.org/10.1016/j.cub.2016.02.068.
- Behjati, S., & Tarpey, P. S. (2013). What is next generation sequencing? *Archives of disease in childhood: education and practice edition*, 98(6), 236-238. doi:10.1136/archdischild-2013-304340.
- Benito-Aragón, C., Gonzalez-Sarmiento, R., Liddell, Th., ..., & Sepulcre, J. (2020). Neurofilament-lysosomal genetic intersections in the cortical network of stuttering. *Progress in Neurobiology*, 184, art. 101718.

- DSM-5. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Washington: American Psychiatric Association.
- Frigerio-Domingues, C., & Drayna, D. (2017). Genetic contributions to stuttering: the current evidence. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 5(2), 95-102.
- GeneCards. (2021). The human gene database. Retrieved from <http://www.genecards.org/>.
- Gunasekaran, N. D., Jayasankaran, Ch., Margret, J. J., Krishnamoorthy, M., & Srisailapathy, C. R. S. (2021). Evaluation of recurrent *GNPTAB*, *GNPTG*, and *NAGPA* variants associated with stuttering. *Advanced Genetics*, 2(2), e10043.
- ICD-10. (2004). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization.
- Kraft, S. J. (2010). *Genome-wide association study of persistent developmental stuttering*. Urbana-Champaign: University of Illinois.
- MalaCard. (2021). *The Human Disease Database*. Retrieved from <http://www.malacards.org/>.
- NIDCD. (2016). *National Institute on Deafness and Other Communication Disorders*. Voice, speech, and language: Stuttering. Retrieved from <https://www.nidcd.nih.gov/sites/default/files/Documents/health/voice/Stuttering.pdf>.
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I. & Petrushov, A. V. (2020a). Henetyka intelektualnoi nedostatnosti [Genetics of intellectual disability]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 1(17), 212-223. doi: 10.33989/2226-4078.2020.1.195251 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I. & Petrushov, A. V. (2020b). Henetyka rozladu zahalnoi tryvozhnosti [Genetics of generalized anxiety disorder]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 2(18), 280-223. doi: 10.33989/2226-4078.2020.2.211928.
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2017). Henetyka rozladiv autystychnoho spektru [Genetics of autism spectrum disorders]. *Svit medytsyny ta biolohii [World of Medicine and Biology]*, 1(59), 208-212 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2018b). Henetyka spetsyfichnoho rozladu navchannia [Genetics of Specific learning disorder]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 2(14), 197-207. doi: 10.5281/zenodo.1342361[in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2018c). Henetyka bipoliarnogo rozladu [Genetics of bipolar disorder]. *Svit medytsyny*

- ta biolohii [Bulletin of problems biology and medicine]*, 4(2 (147)), 62-65. doi: 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-62-65 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2018a). Henetyka syndromu defitsytu uvahy z hiperaktyvnistiu [Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 1(13), 171-182. doi: 10.5281/zenodo.1170324 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2019a). Shyzofreniia: poshuk henetychnykh faktoriv ryzyku [Schizophrenia: The search for genetic risk factors]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 1(15), 241-252. doi: 10.5281/zenodo.2560068 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2019b). Mentalni ta henetychni chynnyky zhyttievoho uspicchu osobystosti [Mental and genetic factors of personal life success]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 2(16), 244-256. doi: 10.33989/2226-4078.2019.2.177359 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2019c). Henetyka velykoho depresyvnogo rozladu [Genetics of major depressive disorder]. *Svit medytsyny ta biolohii [Bulletin of problems biology & medicine]*, 1(2 (149)), 40-45. doi: 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-40-45 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2021a). Henetyka obsesyvno-kompulsyvnogo rozladu [Genetics of obsessive-compulsive disorder]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 1(19), 270-280. doi: 10.33989/2226-4078.2021.1.227328 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2021b). Henetyka fobichnykh rozladiv [Genetics of phobic disorders]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 2(20), 245-256. doi: 10.33989/2226-4078.2021.2.239990 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2022a). Henetyka paranoidnoho rozladu osobystosti [Genetics of paranoid personality disorder]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 1(21), 198-211. doi: 10.33989/2226-4078.2022.1.252067 [in Ukrainian].
- Pomohaibo, V. M., Berezan, O. I., & Petrushov, A. V. (2022b). Henetyka epilepsii [The Genetics of epilepsy]. *Psykhologhiia i osobystist [Psychology and personality]*, 2(22), 255-266. doi: 10.33989/2226-4078.2022.2.265503 [in Ukrainian].

- Sander, R. W., & Osborne, C. A. (2019). Stuttering: Understanding and Treating a Common Disability. *American Family Physician*, 100(9), 556-560.
- Uffelmann, E., Huang, Q.Q., Munung, N. S., Vries, J., Okada, Y., Martin, A. R. ... Posthuma, D. (2021). Genome-wide association studies. *Nature Reviews Methods Primers*, 1, art. 59. doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9.

V. Pomohaibo, O. Berezan, A. Petrushov

GENETICS OF STUTTERING

Stuttering is characterized by frequent repetition or lengthening of sounds, syllables or words, or by frequent hesitations or pauses that disrupt the rhythmic flow of speech. It may be accompanied by movements of the face and/or other parts of the body that coincide in time with the repetitions, prolongations, or pauses in speech flow. The prevalence of stuttering ranges from 0.3% to 5.6%. Usually for 80%-90% of patients stuttering starts gradually when children are 2-7 years old. Longitudinal research shows that 65% -85% of stuttering children recover. The rate of heritability of stuttering is about 70%, indicating that almost one third of the disorder is caused by environmental factors. Currently four stuttering genes have been identified that are involved in intracellular metabolism: GNPTAB, GNPTG, NAGPA and AP4E1. The disorder is caused by single nucleotide synonymous or missense mutations in the exons of these genes. Different people affected by stuttering can carry different sets of mutant variants – from one to several. The effect of the identified genes on neurobiological processes in the human brain and on the development of stuttering remains unknown. So far it has only been discovered that stuttering occurs due to lysosomal dysfunction, which adversely affects the organization of neurofilaments of speech neural networks. The contribution of identified genes to stuttering cumulatively is only 20%. There were identified also 9 candidate stuttering genes (FADS2, PLXNA4, CTNNA3, ARNT2, EYA2, PCSK5, SLC24A3, FMN1 and ADARB2) and 7 regions of 6 chromosomes (2p, 3p, 3q, 12q, 14q, 15q and 16q) reliably linked to this disorder.

Further successful genetic studies of stuttering are needed to improve our understanding and treatment of this long-enigmatic disorder.

Key words: *stuttering, genetics, identified genes, mutant variants, candidate genes, chromosomes, lysosomes, filaments.*

Надійшла до редакції 26.01.2023 р.