



¹ Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

² Российский
университет
медицины

³ Московский
государственный
технический
университет
им. Н.Э. Баумана

SYNGAP1-ассоциированный синдром: патогенез, расстройства сна и их терапия

Е.М. Иванникова¹, Т.Ю. Дегтяревская¹, В.А. Войченко¹, Н.Н. Тарасова²,
В.И. Балезин³

Адрес для переписки: Екатерина Михайловна Иванникова, sen1ndi@yandex.ru

Для цитирования: Иванникова Е.М., Дегтяревская Т.Ю., Войченко В.А. и др. SYNGAP1-ассоциированный синдром: патогенез, расстройства сна и их терапия. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (27): 54–58.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-27-54-58

Проанализированы современные данные литературы о редком генетическом заболевании – SYNGAP1-ассоциированном синдроме, развивающемся вследствие дефицита SynGAP-белка. Рассмотрены структура белка и его роль в функционировании нервной системы, особенно в формировании и деятельности синапсов. Особое внимание уделено патогенезу синдрома и расстройствам сна, наблюдаемым при данной патологии. Описаны медикаментозные методы коррекции нарушений сна, а также показаны эффективность и перспективность применения в клинической практике новых генетических методик терапии, находящихся в настоящее время в стадии разработки.

Ключевые слова: SYNGAP1-ассоциированный синдром, SynGAP-белок, нарушения сна, терапия расстройств сна

Введение

SYNGAP1-ассоциированный синдром (SYNGAP1-associated syndrome, SRS) – крайне редкое аутосомно-доминантное моногенное заболевание [1], обусловленное спонтанными гетерозиготными мутациями в гене SYNGAP1, локализованном на коротком плече хромосомы 6p21.32 [1–17]. Клиническая картина характеризуется триадой основных нарушений [3]: умственной отсталостью (от умеренной до тяжелой), эпилепсией (98%) и расстройствами аутистического спектра (50%) [10]. Дополнительные симптомы включают поведенческие расстройства (гипервозбудимость, агрессия, самоповреждающее поведение), нарушения сна, которые нередко сопоставимы по степени влияния на качество жизни с эпилептическими приступами [3], а также двигательные нарушения, снижение болевого порога и запор.

Несмотря на общий фенотип, тяжесть заболевания зависит от типа мутации, что затрудняет окончательную диагностику [1–3, 9, 10, 12, 13]. Выделяют SYNGAP1-ассоциированную развивающуюся и эпилептическую энцефалопатию (SYNGAP1-DEE – developmental and epileptic encephalopathy), при которой наиболее выражены ранние, трудно поддающиеся лечению эпилептические приступы [2], усугубляющие когнитивные и поведенческие нарушения [2, 4, 9, 13].

Впервые заболевание было описано в 2009 г. в зарубежных исследованиях у трех пациентов с несиндромальной задержкой умственного развития [1, 2, 7, 9, 13]. В России первый случай зарегистрирован в 2014 г. [2, 11]. Синдром составляет

около 0,7–1% всех случаев умственной отсталости. В мире официально зарегистрировано более тысячи пациентов, однако истинная распространенность, вероятно, значительно выше, что подчеркивает актуальность изучения данной патологии [1, 2, 10, 11, 13].

Патогенез SYNGAP1-ассоциированного синдрома

Ген SYNGAP1 кодирует RAS-GTPаза-активирующий белок SynGAP, локализованный в постсинаптической плотности (postsynaptic density, PSD) возбуждающих глутаматергических нейронов и экспрессирующийся исключительно в тканях головного мозга. SynGAP – крупный мультидоменный белок, в структуре которого выделяют N-концевой PH-подобный (плекстрин-гомологичный) домен, C2-домен (чувствительный к кальцию и липидам), центральный Ras/Rap-GAP-домен (обеспечивающий GTPазную активность), а также C-концевые участки: пролин-обогащенный SH3-связывающий фрагмент, спиральный домен, отвечающий за мультимеризацию, и PDZ-связывающую область, взаимодействующую с белком PSD-95 [3].

Благодаря сложному альтернативному сплайсингу белок SynGAP имеет множество изоформ. Наиболее изученной считается изоформа альфа-1, которая в основном экспрессируется на поздних сроках постнатального развития, тогда как изоформа бета – на ранних этапах развития [3, 5]. Мутации неодинаково влияют на разные изоформы белка, что влечет за собой гетерогенность клинических проявлений болезни, в том числе их различный возрастной дебют [1, 3–8].



Белок SynGAP выполняет две взаимосвязанные функции в синаптической передаче [1, 3]:

- 1) ферментативную (GAP-активность). Через GAP-домен SynGAP подавляет активность малых GTPаз семейства Ras и Rap, катализируя гидролиз гуанозинтрифосфата до гуанозиндифосфата и переводя их в неактивное состояние [3, 5]. Ras в свою очередь активирует каскад Ras-ERK, запускающий транскрипцию генов и синтез белков, необходимых для синаптической пластичности, а также опосредует встраивание AMPA-рецепторов (рецепторы альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты) в постсинаптическую мембрану [1, 3, 5]. Таким образом, SynGAP предотвращает избыточную активацию Ras-ERK-пути и неконтролируемое встраивание AMPA-рецепторов в мембрану;
- 2) структурную. Через C-концевой PDZ-связывающий фрагмент SynGAP взаимодействует с белком PSD-95, участвуя в формировании постсинаптической плотности. Ключевой аспект – конкурентное взаимодействие SynGAP и вспомогательной субъединицы AMPA-рецепторов TARP за связывание с PSD-95 [1, 3]. Связываясь с PSD-95, SynGAP ограничивает количество AMPA-рецепторов, встраиваемых в мембрану, регулируя тем самым синаптическую активность [3, 5].

Активность SynGAP контролируется нейрональными механизмами. Большинство дендритных шипиков реагируют на возбуждающий нейромедиатор глутамат через N-метил-D-аспарататные рецепторы (NMDAR), связанные с множеством трансмембранных, каркасных и сигнальных белков. SynGAP входит в сигнальный комплекс, который через NMDAR ингибирует GTPазы. При поступлении глутамата, активации NMDA-рецепторов и последующем входе ионов кальция в постсинаптическую мембрану запускается фосфорилирование SynGAP [3, 5], регулируемое протеинкиназой CaMKII, что снижает его аффинность к PSD-95. В результате SynGAP отделяется от мембраны и перемещается внутрь нейрона. Временное освобождение синапса от ингибирующего влияния SynGAP позволяет активировать Ras, запустить ERK-каскад и встроить дополнительные AMPA-рецепторы в мембрану. Это явление лежит в основе долговременной потенциации (long term potentiation, LTP) – механизма обучения и памяти [3, 5]. По окончании сигнала SynGAP возвращается в PSD, восстанавливая тормозной контроль.

Экспериментально показано, что мыши с гомозиготными мутациями SYNGAP1 погибают вскоре после рождения, что свидетельствует о критической роли гена в раннем постнатальном развитии; гетерозиготные животные жизнеспособны, но имеют нарушения синаптической пластичности и обучения [7].

При гаплонедостаточности SYNGAP1 уровень белка SynGAP снижается на 50% от нормы [1, 3], что вызывает патологические изменения на молекулярном и клеточном уровнях. Важным открытием последних лет, изменившим понимание патогенеза расстройств, связанных с мутациями в гене SYNGAP1,

стало доказательство того, что структурная функция SynGAP не менее значима, чем ферментативная [1, 3]. В экспериментах на мышах селективное нарушение GAP-активности (при сохраненной структурной функции) не вызывало эпилепсии и не нарушало ЛТР, тогда как повреждение структурной функции сопровождалось развитием эпилептического фенотипа [1, 3]. Снижение количества SynGAP в PSD приводит к гиперактивации Ras-ERK-сигнального пути. При отсутствии достаточного тормозного контроля со стороны SynGAP Ras остается в активном состоянии долгое время, и происходит избыточная активация ERK-каскада [3, 5]. Это вызывает чрезмерную транскрипцию генов и способствует большему встраиванию AMPA-рецепторов в постсинаптическую мембрану. Кроме этого, снижение количества SynGAP освобождает места для AMPA-рецепторов, что приводит к их избыточному встраиванию в синапс [1, 3]. Это явление, подтвержденное экспериментально, показало, что именно структурная функция SynGAP важна для предотвращения избыточной синаптической передачи [3].

На клеточном уровне дефицит SynGAP вызывает преждевременное созревание дендритных шипиков – специализированных постсинаптических структур, которые находятся в местах синаптических контактов [3, 5]. В норме синапсы проходят последовательные стадии созревания. При патологии вследствие избыточного встраивания AMPA-рецепторов синапсы достигают функциональной зрелости раньше срока: увеличивается соотношение AMPA/NMDA-токов, ускоряется формирование зрелых шипиков, возрастает синаптическая передача [5]. Это подтверждено на мышах и на нейронах, дифференцированных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток пациентов [1, 3]. Преждевременное созревание синапсов негативно влияет на синаптическую пластичность. Механизмы обучения и памяти требуют встраивания новых AMPA-рецепторов в ответ на синаптическую активность. Однако если синапс уже содержит максимальное количество AMPA-рецепторов, его способность к дальнейшему созреванию резко снижается [3, 5]. Диапазон синаптической пластичности сужается, что ведет к нарушению формирования гиппокампа [2, 5, 8, 11], неокортекса [5, 8, 10] и в меньшей степени полосатых тел [5]. Клинически это проявляется когнитивными расстройствами: снижением обучаемости и проблемами с памятью. Нарушения закладываются внутриутробно, но сохраняются в течение всей жизни и трудно поддаются лечению [2, 3, 5, 6, 8, 10, 12].

Еще одним следствием гаплонедостаточности SYNGAP1 является нарушение баланса возбуждения/торможения (E/I-дисбаланс) [1, 3]. Этот патофизиологический механизм вызывает аномальную нейрональную возбудимость, приводящую к эпилептическим припадкам, повышенной реактивности и нарушениям сна. Долгое время считалось, что E/I-дисбаланс обусловлен преимущественно гиперактивностью возбуждающих глутаматергических нейронов. Однако исследования последних лет показали не менее



важную роль дисфункции тормозных ГАМКергических нейронов, особенно парвальбуминовых (PV+) интернейронов [1, 3]. Эксперименты на мышах продемонстрировали, что SYNGAP1 экспрессируется не только в возбуждающих, но и в тормозных интернейронах, где он также необходим для нормального развития и функционирования [1, 3]. При гаплонедостаточности SYNGAP1 в PV+-интернейронах наблюдаются снижение частоты спонтанных возбуждающих постсинаптических токов, увеличение порога генерации потенциала действия (интернейроны становятся менее возбудимыми) и нарушение регуляции калиевых токов [1, 3].

В результате PV+-интернейроны (основные генераторы гамма-ритмов) теряют способность эффективно синхронизировать и тормозить активность возбуждающих нейронов [3, 4]. При этом сами возбуждающие нейроны становятся гиперовозбудимыми из-за избытка AMPA-рецепторов. Гиперовозбудимость нейронной сети клинически проявляется эпилептическими приступами, тревожностью и сенсорными нарушениями [13]. Нарушения в тормозной системе не ограничиваются PV+-интернейронами: вовлекаются и другие типы интернейронов, нарушается ГАМКергическая передача [1, 3].

Нарушения сна

Нарушения сна относятся к числу наиболее устойчивых проявлений SRS: их распространенность достигает 62% в детской популяции [17] и 86% – во взрослой [9], что указывает на прогрессирующий, а не регрессирующий характер проблемы [18]. Основным методом исследования – опросник для родителей Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ) [15]; инструментальные методы включают полисомнографию, актиграфию и продленную видеоэлектроэнцефалографию (ЭЭГ) [12].

Нарушения сна при SRS необходимо рассматривать как прямое клиническое следствие дефицита тормозного контроля. Сонные веретена, обеспечивающие непрерывность сна и защиту от внешних раздражителей, формируются таламическими ГАМКергическими нейронами. В экспериментах у животных с гаплонедостаточностью SYNGAP1 отмечалось уменьшение количества ГАМКергических нейронов в среднем и заднем мозге, что приводило к Е/І-дисбалансу вследствие нарушения соотношения возбуждающих и тормозных влияний [1]. Этим, вероятно, объясняется снижение плотности сонных веретен, зарегистрированное у 82% пациентов при видео-ЭЭГ-мониторинге [19]. При SRS во время переходов между фазами сна наблюдается дисрегуляция гамма-ритма: гамма-активность патологически сохраняется высокой в NREM-сне вместо физиологического снижения [4], что приводит к фрагментации сна и частым пробуждениям [17].

Эпилептиформная активность при SRS закономерно усиливается во сне [3], что также укладывается в картину дефицита тормозных влияний, максимально проявляющегося в состояниях, физиологически зависящих от ГАМКергической активности.

Ведущая жалоба родителей детей с SRS – сопротивление отходу ко сну (bedtime resistance) [17], статистически тесно связанное с тревожностью, ассоциированной со сном, и парасомниями [17]. Дополнительным фактором является затруднение снижения двигательной и эмоциональной активности перед сном: дети с SRS демонстрируют выраженную гиперактивность в вечерние часы, препятствующую наступлению физиологического сна [17]. Сравнительный анализ подтверждает, что по ключевым параметрам (увеличенная латентность засыпания, частые ночные пробуждения, потребность в присутствии родителя, трудности засыпания вне дома) показатели детей с SRS статистически значимо превышают таковые здоровых сверстников [20]. Среди парасомний чаще всего встречаются ночной энурез и двигательное беспокойство во сне, вносящие вклад во фрагментацию сна, не связанный напрямую с эпилептиформной активностью [17].

По данным CSHQ, тяжесть нарушений сна при SRS достоверно превышает таковую при синдроме Фелан – МакДермид, а после десяти лет выраженность нарушений статистически значимо нарастает [15]. Ретроспективный анализ полисомнографии у пациентов с SRS выявил значимое снижение стадии REM-сна, увеличение латентности ее наступления и более частую потребность в снотворных средствах, что указывает на структурный, а не только на поведенческий характер нарушений [15]. Актиграфия дает более сложную картину, лишь частично совпадающую с родительскими анкетами: у детей с SRS зарегистрирован бифазный характер сна с выраженным вторичным периодом дневного сна, меньшим числом эпизодов сна в ранние утренние часы и повышенной фрагментацией [12].

SYNGAP1-энцефалопатия определена как самостоятельная форма генерализованной эпилептической энцефалопатии развития, при которой сон выступает основным фактором активации эпилептиформной активности [21]. Характерные типы приступов – атипичные абсансы, миоклонически-атонические приступы, миоклонии век с абсансами – демонстрируют выраженную активацию именно во сне и при переходах между фазами [21]. У значительной части пациентов эпилептиформные разряды регистрируются преимущественно или исключительно во сне (при отсутствии в состоянии бодрствования), что делает ЭЭГ-мониторинг обязательным при подозрении на SRS [20]. Связь между сном и эпилепсией носит двунаправленный характер: плохой сон не только сопутствует эпилептиформной активности, но и усиливает ее, замыкая порочный круг [13]. Это подтверждается и на популяционном уровне: пациенты с активной эпилепсией демонстрируют достоверно более высокие показатели нарушений сна по сравнению с пациентами без приступов [20].

Как уже отмечалось, нарушения сна при SRS не имеют тенденции к спонтанному улучшению: распространенность и тяжесть с возрастом увеличиваются, особенно после десяти лет [9, 15, 17]. С возрастом клиническая картина выходит за рамки сна: нарастание



аутистических черт в 27–30 месяцев сопровождается более чем пятикратным повышением риска возникновения приступов, а после трех лет регистрируется значимый рост их частоты – оба процесса протекают на фоне усугубления нарушений сна [18]. Это делает оценку сна необходимым элементом наблюдения у таких больных. Дневная сонливость, обусловленная фрагментацией ночного сна, дополнительно ухудшает когнитивные функции и усиливает поведенческие проблемы [20]. Хронический недосып опекунов, ухаживающих за ребенком с SRS, ассоциирован со снижением их собственного качества жизни [20], что делает коррекцию сна пациента задачей, значимой для всей семьи.

Терапия нарушений сна при SYNGAP1-ассоциированном синдроме

Несмотря на обилие исследований нарушений сна при SRS, данных о терапии этих расстройств недостаточно. В основном предлагается симптоматическое лечение. S. Gupta и соавт. описывают опыт применения перампана (PER) – противосудорожного препарата, антагониста AMPA-рецепторов. При SRS наблюдается избыточное встраивание этих рецепторов в постсинаптическую мембрану, что способствует возникновению эпилептических приступов. В исследовании использовали низкие дозы PER: 0,2 мг перед сном с последующим увеличением до 1,5 мг. Несмотря на низкую эффективность судорог в контрольной группе, у 25-месячной пациентки достигнуты хорошие результаты коррекции сна (подтвержденные на мышах): нормализация гамма-ритма на ЭЭГ, уменьшение ночных пробуждений и улучшение общего когнитивного профиля. Положительная динамика появилась к третьей неделе приема и сохранялась не менее двух лет (по словам матери) [4]. Результаты показали высокую эффективность PER даже в низких дозах для лечения нарушений сна при SRS.

В работе E. Cook и соавт. говорится об использовании клонидина с повышением дозы с 0,1 до 0,3 мг для лечения бессонницы [14]. Для коррекции инсомнии также применяют мелатонин [12], гуанфацин, дифенгидрамин, тразодон, арипипразол [15].

При расстройствах сна у пациентов с SRS эффективна также противосудорожная терапия. Основными средствами для лечения генерализованных абсансных, миоклонических и миоклонически-атонических приступов являются препараты широкого спектра действия: вальпроат [2, 6], ламотриджин, клобазам. Вальпроат показывает высокую результативность (вплоть до ремиссии). При векообразных миоклониях используют этосуксимид, ламотриджин, леветирацетам [11], зонисамид, топирамат [6], лакосамид. Однако эффективность конкретных препаратов варьирует у разных пациентов [2, 3, 6, 11, 13].

Для улучшения качества жизни пациента важны и немедикаментозные средства: кетогенная диета (значительное снижение числа приступов), стимуляция блуждающего нерва, физиотерапия, занятия с логопедом и лечебная физкультура [2, 6, 11].

Расстройства сна при SRS коррелируют с дефицитом белка SynGAP, поэтому их коррекция должна быть неразрывно связана с устранением основного генетического дефекта. Рассмотрим перспективные методы лечения SRS, разрабатываемые в настоящее время.

Большой интерес представляет использование антисмысловых олигонуклеотидов. Эта терапия направлена на альтернативный сплайсинг с целью увеличения экспрессии SYNGAP1. Исследования на мышах показали положительные результаты: повышение уровня SynGAP и улучшение поведенческого профиля. Однако существует проблема прохождения препарата через гематоэнцефалический барьер, которая в экспериментах на мышах решалась внутримозговой желудочковой инъекцией. Но необходимы исследования побочных эффектов введения препарата у человека и оценка целесообразности применения данного метода при различных типах мутаций гена SYNGAP1 [1, 3].

Перспективным методом на доклинической стадии является применение трансляционно-активирующих РНК (taRNA) – бифункциональных молекул на основе РНК, которые специфически связываются с определенной матричной РНК и способствуют ее трансляции, повышая синтез нужного белка. Эффективность проверена на клетках пациентов. Доставка taRNA осуществляется с помощью липидных наночастиц или вектора аденоассоциированных вирусов (adeno-associated viruses, AAV) [1, 3].

Аналогичный подход – генная терапия с использованием вектора AAV. Добавление гена SYNGAP1 мышам показало положительную динамику: улучшение электрофизиологических показателей на ЭЭГ и приближение фенотипа к здоровому. Это доказывает, что метод способствует увеличению экспрессии SYNGAP1. Такая стратегия подходит для раннего вмешательства, но ключевыми вопросами остаются эффективная и безопасная доставка вектора в масштабах всего мозга человека, потенциальные иммунные реакции и определение оптимального временного терапевтического окна [1, 3, 16].

Заключение

SYNGAP1-ассоциированный синдром – сложная генетическая патология с разнообразными проявлениями, значительно снижающими качество жизни пациента и требующими пристального внимания со стороны семьи и медицинских работников. Нарушения сна при этой патологии крайне распространены и по тяжести сопоставимы с эпилептическими проявлениями. Однако на сегодняшний день не существует этиотропной терапии ни для расстройств сна, ни для других симптомов заболевания. Это делает крайне актуальными разработку новых методов лечения, связанных с генной инженерией, а также исследования эффективности различных медикаментозных средств и целесообразности их применения. *

Авторы заявляют об отсутствии финансирования и конфликта интересов.



Литература

1. Zhang J., Xue G., Wang X., et al. Research progress in SYNGAP1-related neurodevelopmental disorders: from pathogenesis to therapeutic strategies. *Front. Neurol.* 2026; 17: 1773363.
2. Савельева Н.Н., Якунина А.В., Повереннова И.Е. Клинический случай SYNGAP1-ассоциированной энцефалопатии у девочки с эпилепсией, задержкой психоречевого развития и аутизмом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2018; спецвыпуск 1: 62–65.
3. Samanta D. SYNGAP1-related disorder: pathophysiology, epilepsy, cognitive and behavioral phenotypes, and precision therapeutic approaches. *Epilepsy Behav.* 2026; 182: 111098.
4. Gupta S., Hwang Y., Ludwig N., et al. Case report: off-label use of low-dose perampanel in a 25-month-old girl with a pathogenic SYNGAP1 variant. *Front. Neurol.* 2026; 14: 1221161.
5. Jeyabalan N., Clement J.P. SYNGAP1: mind the gap. *Front. Cell. Neurosci.* 2016; 10: 32.
6. Zhang W., Wang Y., Xu K., et al. Epilepsy associated with SYNGAP1 gene variants: clinical features of six cases and a literature review. *Front. Pediatr.* 2026; 14: 1789561.
7. Hamdan F.F., Gauthier J., Spiegelman D., et al. Mutations in SYNGAP1 in autosomal nonsyndromic mental retardation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (6): 599–605.
8. Clement J., Aceti M., Creson T. Pathogenic SYNGAP1 mutations impair cognitive development by disrupting maturation of dendritic spine synapses. *Cell.* 2012; 151 (4): 709–723.
9. Rong M., Benke T., Zulfiqar Ali Q., et al. Adult phenotype of SYNGAP1-DEE. *Neurol. Genet.* 2023; 9 (6): e200105.
10. Bednarczuk N., Housby H., Lee I.O., et al. Behavioural and neurodevelopmental characteristics of SYNGAP1. *J. Neurodev. Disord.* 2024; 16 (1):46.
11. Бобылова М.Ю., Миронов М.Б., Куликов А.В. и др. Клинический случай мутации гена SYNGAP1, c2214_2217delTGAG de novo у девочки с эпилепсией, умственной отсталостью, аутизмом и двигательными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014; 2: 34–40.
12. Aida D., Het P., Mark A.A., et al. Biphasic sleep is a feature of sleep disturbance in SYNGAP1-RD. *Sleep Med.* 2026; 143: 108908.
13. Lo Barco T., De Gaetano L., Santangelo E., et al. SYNGAP1-related developmental and epileptic encephalopathy: the impact on daily life. *Epilepsy Behav.* 2021; 127: 108500.
14. Cook E.H., Masaki J.T., Guter S.J., Najjar F. Lovastatin treatment of a patient with a de novo SYNGAP1 protein truncating variant. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2019; 29 (4): 321–322.
15. Smith-Hicks C., Wright D., Kenny A., et al. Sleep abnormalities in the synaptopathies-SYNGAP1-related intellectual disability and Phelan – McDermid syndrome. *Brain Sci.* 2021; 11 (9): 1229.
16. Quinlan M.A., Guo R., Clark A.G., et al. AAV delivery of full-length SYNGAP1 rescues epileptic and behavioral phenotypes in a mouse model of SYNGAP1-related disorders. *Mol. Ther.* 2025; 33 (12): 6398–6414.
17. Paasch V., Doucoure A., Bifano M., Smith-Hicks C.L. An exploratory study of sleep quality and quantity in children with causal variants in SYNGAP1, an autism risk gene. *Sleep Med.* 2023; 107: 101–107.
18. McKee J.L., Magielski J.H., Xian J., et al. Clinical signatures of SYNGAP1-related disorders through data integration. *Genet. Med.* 2025; 27 (6): 101419.
19. Ribeiro-Constante J., Tristán-Noguero A., Martínez Calvo F.F., et al. Developmental outcome of electroencephalographic findings in SYNGAP1 encephalopathy. *Front. Cell. Dev. Biol.* 2024; 12: 1321282.
20. Mosini A., Moysés-Oliveira M., Adami L., et al. Subjective sleep assessment in individuals with SYNGAP1-associated syndrome. *J. Clin. Sleep Med.* 2024; 20 (12): 1879–1885.
21. Vlakamp D.R.M., Shaw B.J., Burgess R., et al. SYNGAP1 encephalopathy: a distinctive generalized developmental and epileptic encephalopathy. *Neurology.* 2019; 92 (2): e96–e107.

SYNGAP1-Related Syndrome: Pathogenesis, Sleep Disorders and Their Treatment

E.M. Ivannikova¹, T.Yu. Degtyarevskaya¹, V.A. Voichenko¹, N.N. Tarasova², V.I. Balezin³

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Russian University of Medicine

³ Bauman Moscow State Technical University

Contact person: Ekaterina M. Ivannikova, sen1ndi@yandex.ru

Current literature data on the rare genetic disorder – SYNGAP1-associated syndrome, which develops due to SynGAP protein deficiency, have been analyzed. The protein structure and its role in the nervous system functioning, particularly in synapse formation and activity, are reviewed. Special attention is paid to the pathogenesis of the syndrome and sleep disorders observed in this pathology. Drug-based methods for correcting sleep disturbances are described, and the efficacy and promise of novel genetic therapeutic approaches currently under development for clinical application are demonstrated.

Keywords: SYNGAP1-associated syndrome, SynGAP protein, sleep disorders, therapy of sleep disorders