

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Пак Л.А., Савостьянов К.В., Кузенкова Л.М., Пушков А.А., Жанин И.С., Увакина Е.В.

Молекулярно-генетическая диагностика нарушений речи у детей

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия

Введение. Нарушения речи (НР) — одна из актуальных проблем неврологии детского возраста. Несмотря на многолетнюю историю изучения речевых расстройств у детей, применение в диагностике современных инструментальных методов исследований и использование разнообразных терапевтических методик для их коррекции, научный интерес к пониманию патогенетических основ НР остаётся достаточно высоким. В последние годы большое внимание уделяется изучению генетических причин развития данной патологии. В настоящее время представлены данные более чем о 20 генах, патогенные варианты которых обуславливают изолированные НР либо их сочетания с другими когнитивными нарушениями. Изучение генетических предикторов НР у детей позволит расширить представление клиницистов о патогенезе речевых нарушений и оптимизирует диагностические подходы.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 160 детей с различными нарушениями речи в возрасте 2–7 лет, из них 93 (58,1%) девочки и 67 (41,9%) мальчиков, госпитализированных в отделение психоневрологии и психосоматической патологии и отделение патологии раннего детского возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. У всех наблюдаемых пациентов изучен клинический экзом методом массового параллельного секвенирования.

Результаты. Секвенирование клинического экзома у детей с НР позволило обнаружить клинически значимые нуклеотидные варианты, приводящие к различным заболеваниям, фенотип которых включает в себя НР. Наиболее часто НР у детей являются клиническими проявлениями наследственных болезней. У 5 (3,1%) наблюдаемых пациентов в ходе проведения молекулярно-генетического исследования были обнаружены нуклеотидные варианты, которые могут вызывать заболевания, при которых речевые и интеллектуально-мнестические расстройства являются одними из основных клинических проявлений.

Заключение. Продолжение клинических исследований, направленных на поиск патогенных вариантов генома, приводящих к речевым и интеллектуально-мнестическим расстройствам, на репрезентативной выборке пациентов с НР позволит решить вопрос о целесообразности включения секвенирования клинического экзома в диагностический алгоритм при НР у детей.

Ключевые слова: дети; нарушения речи; массовое параллельное секвенирование; секвенирование клинического экзома; молекулярно-генетическая диагностика

Для цитирования: Пак Л.А., Савостьянов К.В., Кузенкова Л.М., Пушков А.А., Жанин И.С., Увакина Е.В. Молекулярно-генетическая диагностика нарушений речи у детей. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2022; 3(1): 7–13.
<https://doi.org/10.46563/2686-8997-2022-3-1-7-13>

Для корреспонденции: Пак Лолита Алиевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории редких наследственных болезней у детей Медико-генетического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; E-mail: lolitap@mail.ru

Финансирование. Тема-комплекс № АААА-А19-119012590149-4 «Создание на основе генетического, морфометрического и психометрического методов алгоритма персонализированной диагностики нарушений речи у детей российской популяции» в рамках государственного задания по платформе «Педиатрия».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Участие авторов:

Пак Л.А.	концепция, написание текста, редактирование текста.
Савостьянов К.В.	концепция, написание текста, редактирование текста.
Кузенкова Л.М.	концепция, редактирование текста.
Пушков А.А.	проведение исследования, написание текста, редактирование текста.
Жанин И.С.	проведение исследования, редактирование текста.
Увакина Е.В.	отбор пациентов, написание текста.
Все соавторы	утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.
Поступила	12.01.2022
Принята к печати	26.01.2022
Опубликована	30.03.2022

Lale A. Pak, Kirill V. Savostyanov, Lyudmila M. Kuzenkova, Alexander A. Pushkov,
Ilya S. Zhanin, Eugeniya V. Uvakina

Molecular genetic diagnosis of speech disorders in children

National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 119991, Russian Federation

Introduction. Speech disorders (SD) are one of the urgent problems of childhood neurology. Despite the long history of studying speech disorders in children, the use of modern instrumental research in the diagnosis, the use of various therapeutic techniques for their correction, scientific interest in understanding the pathogenetic foundations of these disorders remains relatively high. In recent years, much attention has been paid to studying the genetic causes of the development of this pathology. Currently, data are presented on more than 20 candidate genes that may determine isolated speech disorders or their combination with other cognitive disorders. The study of the molecular and genetic foundations of speech disorders in children will expand clinicians' understanding of the pathogenesis of speech disorders and optimize

diagnostic approaches. **The aim of the study** is to investigate the structure of SD and diseases and to define clinically significant nucleotide variants leading to various diseases, the phenotype of which includes SD.

Materials and methods. One hundred sixty 2 to 7-year children with speech disorders aged were under observation, 93 (58.1%) girls and 67 (41.9%) boys were hospitalized in the Department of Neuropsychiatry and psychosomatic pathology and the Department of Pathology of early Childhood of the of National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of Russian Federation. All observed patients underwent sequencing of the clinical exome by mass parallel sequencing.

Results. Sequencing the clinical exome in SD children makes it possible to detect clinically significant nucleotide variants leading to various diseases, including speech disorders. The most common speech disorders in children are clinical manifestations of hereditary diseases. In 5 (3.1%) of the observed patients, nucleotide variants were found during a molecular genetic study that can cause diseases in which speech and intellectual-mnemonic disorders are among the main clinical manifestations.

Conclusion. There were studied molecular genetic features of speech disorders in 160 children. The continuation of clinical studies aimed at searching for pathogenic genome variants leading to speech and intellectual-mnemonic disorders in a representative sample of patients with speech disorders will resolve the issue of the feasibility of including sequencing of the clinical exome in the diagnostic algorithm of speech disorders in children.

Keywords: children; speech disorders; sequencing of clinical exome; molecular genetic diagnostics

For citation: Pak L.A., Savostyanov K.V., Kuzenkova L.M., Pushkov A.A., Zhanin I.S., Uvakina E.V. Molecular genetic diagnosis of speech disorders in children. Zhurnal imeni L.O. Badalyana (L.O. Badalyan Neurological Journal). 2022; 3(1): 7–13. (In Russ.).
<https://doi.org/10.46563/2686-8997-2022-3-1-7-13>

For correspondence: Lale A. Pak, MD, PhD, DSci., Chief Researcher, Laboratory of Rare Hereditary Diseases in Children, Medical Genetic Center of the National Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: lolitap@mail.ru

Information about authors:

Pak L.A. <https://orcid.org/0000-0003-1346-1351>
Savostyanov K.V. <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>
Kuzenkova L.M. <https://orcid.org/0000-0002-9562-3774>
Pushkov A.A. <https://orcid.org/0000-0001-6648-2063>
Zhanin I.S. <https://orcid.org/0000-0003-1423-0379>
Uvakina E.V. <https://orcid.org/0000-0002-8381-8793>

Contribution:

Pak L.A. concept, text writing, text editing.
Savostyanov K.V. concept, text writing, text editing.
Kuzenkova L.M. concept, text editing.
Pushkov A.A. conducting research, writing text, editing text.
Zhanin I.S. research, text editing.
Uvakina E.V. patient selection, text writing.
All co-authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of its final version.

Acknowledgements. Theme-complex No. AAAA-A19-119012590149-4 "Creation based on genetic, morphometric and psychometric methods of an algorithm for personalized diagnosis of speech disorders in children of the Russian population" within the framework of the state assignment for the platform "Pediatrics".

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: January 12, 2022

Accepted: January 28, 2022

Published: March 30, 2022

Введение

Речь — особая и наиболее совершенная форма общения, присущая только человеку. В процессе речевого общения (коммуникации) люди обмениваются мыслями и воздействуют друг на друга. Речь — важное средство связи ребёнка с окружающим миром [1, 2].

Развитие и формирование функций и навыков у человека в норме возможны только в строго определённые возрастные периоды, и прежде всего это относится к высшим психическим функциям — речи, вниманию, памяти, мышлению и социальным навыкам, в частности навыкам общения, которые во многом определяют личностные особенности индивида и его поведение. Эти процессы детерминированы развитием центральной нервной системы [3].

Нарушения речи (НР) являются ведущей патологией среди когнитивных расстройств детского возраста и представляют собой актуальную медицинскую проблему. По общемировым данным, распро-

странённость НР у детей высока и составляет 5–10% среди детского населения [4, 5]. Ранняя диагностика нарушений речевого развития позволяет в ряде случаев максимально компенсировать патологию. НР и интеллектуально-мнестические расстройства входят в клинический симптомокомплекс широкого спектра нервных и психических болезней, в ряде случаев генетически детерминированных [6, 7].

В некоторых случаях наследственные факторы являются основой патогенеза НР. В литературе приводятся данные о том, что в 10–30% случаев НР могут быть обусловлены генетическими факторами. Наследственная отягощённость среди детей с НР составляет 17,5%. Частота возникновения НР у родных братьев и сестёр составляет 18%, причём у dizygотных близнецов — 32%, у monozygotных — 77%. В 50–70% случаев семьи детей с НР имеют не менее одного члена с подобными нарушениями. У мужчин с НР речи рождение сыновей с НР встречается в 22% случаев, а дочерей — в 9% наблюдений, у женщин — в 36% и в 17% соответственно [1, 8].

При обследовании четырех семей (родителей и братьев мальчиков) у большинства родителей детей с НР были выявлены речевые нарушения или трудности с обучением [9].

С. Billard и соавт., М. Rice и соавт. указывают на основополагающую роль наследственных факторов в этиологии НР [10, 11]. Р. Tallal и соавт. установили, что в семьях,отягощённых расстройствами речевого развития, НР возникают у 13% потомков, исключая пробанда, если родители здоровы, у 40% потомков — если один из родителей болен, у 71% — если оба родителя имеют НР. Встречаемость данной патологии у отцов и матерей приблизительно одинакова, в то время как у братьев — значительно выше, чем у сестёр [12].

D.V.M. Bishop и соавт. сообщили о степени конкордантности НР в 72% случаев для монозиготных близнецов по сравнению с 49% для дизиготных близнецов [13].

Согласно данным О.В. Гончаровой, у детей с нарушениями речевого развития в 40,5% случаев отмечается семейная отягощённость по нервно-психической и в 10% наблюдений — по речевой патологии [14]. В исследованиях М. Choudhury и соавт. показано, что в семьях с отягощённым анамнезом речевые расстройства встречаются в 20–30% случаев, в то время как в популяции — в 4% [15]. Авторы установили, что НР чаще наследуются по мужской линии; по линии матери чаще передаются мальчикам, а по линии отца — с одинаковой частотой мальчикам и девочкам. Дети с НР в 70% случаев имеют близких родственников с подобными нарушениями по женской и мужской линиям [15].

И.А. Сергиец и соавт. провели ретроспективный анализ речевого развития у 1743 детей и установили, что наследственная отягощённость по нарушениям устной и письменной речи у ближайших родственников является достоверным фактором риска, влияющим на возникновение НР [16].

Исследования J. Schumacher и соавт. показали, что у детей, имеющих родителя с патологией речи, НР встречаются в 40–60% случаев [17]. Согласно исследованию речевого развития младших школьников, проведённому О.С. Волковой, наследственная отягощённость по НР встречается в 46,4% наблюдений и является фактором риска развития речевых расстройств [18].

Рядом зарубежных исследователей были идентифицированы патогенные варианты гена *FOXP2*, расположенного на длинном плече хромосомы 7, обуславливающие нарушения речевого развития и наследуемые в соответствии с аутосомно-доминантным механизмом [19–21]. D.V.M. Bishop и соавт. установили, что у 50% детей из семей с отягощённым анамнезом наблюдаются НР, связанные с генетическими вариантами в гене *FOXP2* [22].

С.W. Bartlett и соавт. показали, что специфичный локус, ассоциированный с расстройствами речевого развития, расположен на хромосоме 13 в хромосомной

области 13q21 [23]. По данным исследовательского проекта SLI Consortium (2002), 2 региона на длинном плече 16 и 19 хромосом являются основными факторами риска для развития НР. Локус на хромосоме 16 был ассоциирован с низкой способностью выполнения теста «повторение набора слогов», тогда как локус на хромосоме 19 — с низкой способностью выполнять тесты на экспрессивную речь.

М. Taipale и соавт. описали мутацию в гене *DYX1C1*, расположенном в хромосомной области 15q21 в семьях с расстройством речевого развития [24]. Однако Н. Meng и соавт. при исследовании 150 семей из штата Колорадо не обнаружили ассоциаций между полиморфизмом генов, расположенных в локусе 15q21, и наличием НР у обследуемых.

W. Wang и соавт. использовали технологию массового параллельного секвенирования таргетных областей генома для диагностики задержки развития речи у 8-летней девочки. Исследователи нашли и валидировали микроделецию 17p11.2, которая являлась причиной заболевания. Авторы рекомендовали использование данного метода в качестве основного для диагностики умственной отсталости, а также задержки речевого развития [25].

Причиной расхождения данных молекулярно-генетических исследований, выполненных различными авторами, вероятно, является выраженная неоднородность клинических проявлений специфических расстройств речевого развития у детей [26].

Ввиду слабой изученности генетических особенностей больных с нарушением когнитивной функции, в том числе с НР, в российской популяции эффективным подходом может стать секвенирование клинического экзона, направленное на выявление генетических маркеров, являющихся причиной развития заболевания [27, 28]. В настоящее время в литературе представлены данные о более чем 20 генах, патогенные варианты которых детерминируют различные НР, в том числе в сочетании с другими когнитивными расстройствами. Безусловно, актуальность клинических исследований, направленных на изучение вклада наследственных факторов в генез речевых расстройств в детской популяции, не вызывает сомнений, а полученные результаты представляют как клинический, так и фундаментальный научный интерес.

Цель работы: изучить структуру речевых расстройств и заболеваний у наблюдаемых пациентов и обнаружить клинически значимые нуклеотидные варианты, приводящие к различным болезням, фенотип которых включает в себя НР.

Материалы и методы

В клиническое исследование были включены 160 детей с НР в возрасте 2–7 лет, из них 93 (58,1%) девочки и 67 (41,9%) мальчиков, госпитализированных в отделение психоневрологии и психосоматической патологии и отделение патологии раннего детского

возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

Выделение геномной ДНК из периферической крови осуществлялось с помощью набора реактивов «DNA Blood Mini Kit» («QIAGEN», Германия), на автоматической станции «QIAcube» («QIAGEN», Германия), согласно протоколу, рекомендованному производителем. Всем наблюдаемым пациентам было проведено секвенирование клинического экзота методом массового параллельного секвенирования на платформе «Ion S5» («Thermo Fisher Scientific», США). Обогащение библиотеки целевыми областями 4800 генов (панель IRN 06266380001) производилось с использованием зондов «NimbleGen SeqCap EZ» («Roche», США). Биоинформатический анализ проводили при помощи встроенного программного обеспечения «Torrent Suite Software» и «Ion Reporter» («Thermo Fisher Scientific», США). Популяционные частоты минорных вариантов были определены при помощи ресурса gnomAD v2.1.1.

Все неописанные нуклеотидные варианты, а также варианты с популяционными частотами, не превышающими 0,01% для заболеваний с аутосомно-доминантным механизмом наследования и не превышающими 0,5% для заболеваний с аутосомно-рецессивным механизмом наследования, были проанализированы в программах «Alamut Batch» и «Alamut Focus» («Interactive Biosoftware», Франция) на предмет воз-

можной патогенности. Валидацию отфильтрованных генетических вариантов проводили при помощи секвенирования по методу Сэнгера.

Результаты

В ходе выполнения клинического исследования установлено, что у наблюдаемых пациентов НР были представлены следующим образом: задержка речевого развития — у 47 (29,4%) детей, общее недоразвитие речи (ОНР) I уровня — у 21 (13,1%), ОНР II уровня — у 38 (23,7%), ОНР III уровня — у 43 (26,9%), анартрия — у 11 (6,9%) (рис. 1).

В результате проведенного молекулярно-генетического исследования у наблюдаемых детей были обнаружены генетические варианты, позволяющие верифицировать следующие группы болезней, фенотип которых, согласно базам данных OMIM, HGMD professional, включает в себя расстройства речи (рис. 2):

- нейродегенеративные болезни — у 31 (19,4%) детей;
- эпилептические энцефалопатии — у 25 (15,6%);
- наследственные болезни обмена веществ — у 21 (13,1%);
- синдромальные состояния — у 16 (10,0%);
- нервно-мышечные заболевания — у 7 (4,4%).

Важно отметить, что у 5 (3,1%) наблюдаемых пациентов в результате биоинформатического анализа были выявлены генетические варианты, которые могут

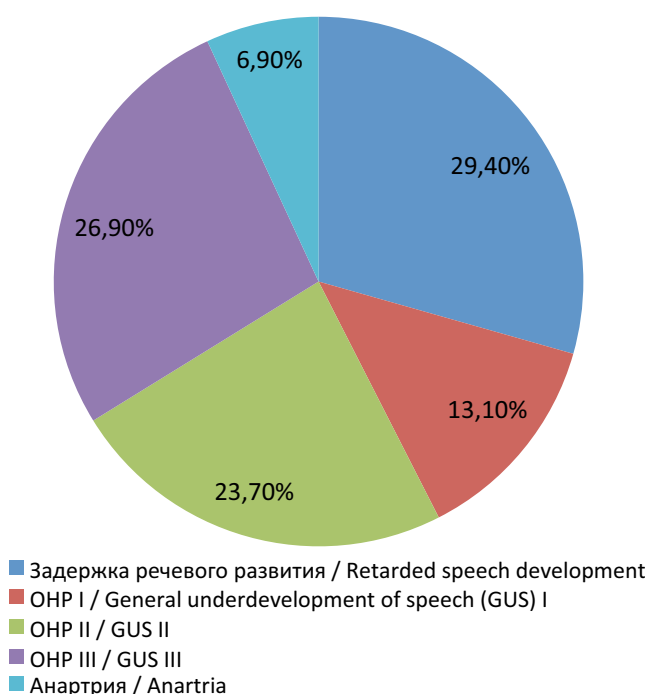


Рис. 1. Структура речевых расстройств у наблюдаемых детей.

Fig 1. The structure of speech disorders in the observed children.

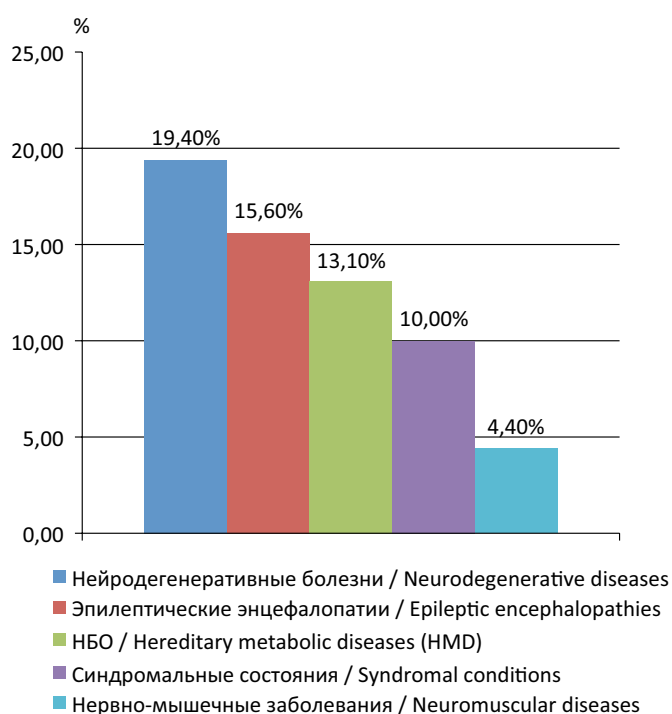


Рис. 2. Распределение наблюдаемых пациентов по группам верифицированных диагнозов.

Fig. 2. Distribution of observed patients by groups of verified diagnoses.

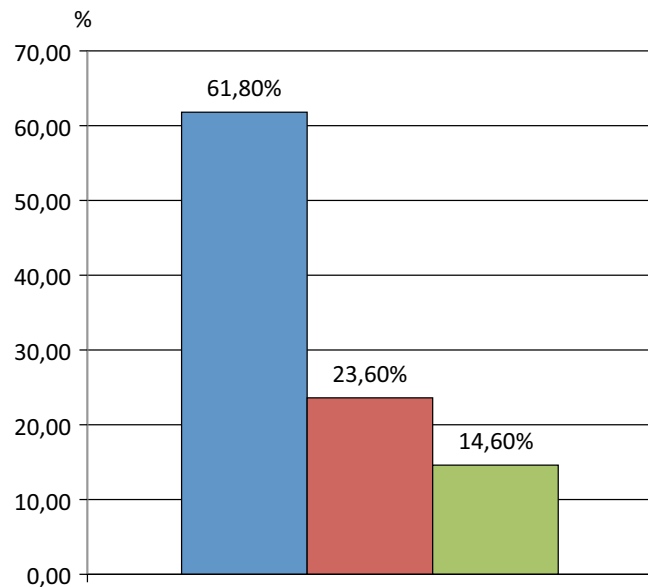
приводить к развитию заболеваний, при которых речевые и интеллектуально-мнестические расстройства являются одними из основных клинических проявлений, что находит отражение в названиях выявленных нозологических форм — mental retardation, intellectual developmental disorder. Эти варианты расположены в генах *SAMK2B*, *ZNF711*, *CDH15*, *DDX3X*, *OPHN1*. Белки, кодируемые этими генами, отвечают за связывание, каталитическую активность и регуляцию молекулярных функций. При этом один из генетических вариантов, расположенных в гене *DDX3X*, ранее не был описан.

У остальных 55 (34,4%) больных, имеющих НР, секвенирование клинического экзона не обнаружило клинически значимых нуклеотидных вариантов. Среди этих пациентов речевые расстройства были представлены наиболее часто ОНР III уровня — у 34 (61,8%) детей, ОНР II уровня — у 13 (23,6%), задержкой речевого развития — у 8 (14,6%) (рис. 3).

Обсуждение

Результаты проведенного клинического исследования показали, что секвенирование клинического экзона у детей с НР в возрасте 2–7 лет позволяет обнаружить клинически значимые нуклеотидные варианты, приводящие к различным заболеваниям, фенотип которых включает в себя речевые расстройства. В ходе выполнения научной работы выявлено, что наиболее часто речевые расстройства у детей являются клиническими проявлениями наследственных болезней. В ряде случаев генетически детерминированные заболевания могут начать манифестировать с интеллектуально-мнестических и речевых нарушений, которые на протяжении некоторого времени будут являться единственными симптомами в клинической картине болезни. Данное обстоятельство требует привлечения к курации этих пациентов медицинского генетика и проведения генетического обследования для максимально ранней верификации наследственных болезней. Это становится критически важным в эру патогенетического лечения некоторых заболеваний, когда своевременное назначение терапии позволяет существенно влиять на прогноз заболевания и значительно улучшить качество жизни пациентов и членов их семей.

Учитывая, что у 5 (3,1%) наблюдаемых пациентов в ходе проведения молекулярно-генетического исследования были обнаружены нуклеотидные варианты в генах *SAMK2B*, *ZNF711*, *CDH15*, *DDX3X*, *OPHN1*, которые могут приводить к развитию болезней, ведущими проявлениями которых являются речевые и интеллектуально-мнестические расстройства, необходимо продолжить изучение этого аспекта на репрезентативной выборке пациентов с НР для решения вопроса о целесообразности включения секвенирования клинического экзона в диагностический алгоритм НР у детей.



■ ОНР III уровня / GUS level III
■ ОНР II уровня / GUS level II
■ Задержка речевого развития / Retardation of speech development

Рис. 3. Спектр речевых расстройств, при которых не обнаружены клинически значимые нуклеотидные варианты.

Fig 3. Spectrum of speech disorders without revealed clinically significant nucleotide variants.

Заключение

НР и интеллектуально-мнестические расстройства входят в клинический симптомокомплекс широкого спектра нервных и психических болезней, в ряде случаев генетически детерминированных. Кроме этого, нарушения речи и интеллекта могут являться одними из основных клинических проявлений наследственных болезней. Выраженность этих нарушений варьирует от лёгкой до тяжёлой. Изучение роли наследственных факторов в генезе речевых расстройств — перспективное направление, позволяющее расширить современные представления о механизмах их возникновения и способствующее поиску эффективных методов лечения. Неоднородность нозологических форм и клиническое разнообразие речевых расстройств объясняют несопоставимость результатов молекулярно-генетических исследований, проведенных разными авторами. Тем не менее имеющиеся предварительные данные о генетических причинах, обуславливающих развитие заболеваний с преимущественно речевыми и интеллектуально-мнестическими нарушениями, требуют продолжения клинических исследований на расширенной выборке пациентов детского возраста для получения объективных данных о структуре речевых расстройств в детской популяции и оптимизации диагностического алгоритма для этой категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

- Асмолова Г.А., Заваденко А.Н., Заваденко Н.Н., Козлова Е.В., Медведев М.И., Рогаткин С.О. *Ранняя диагностика нарушений развития речи. Особенности речевого развития у детей с последствиями перинатальной патологии нервной системы. Клинические рекомендации.* М.: 2015.
- Бадалян Л.О. *Невропатология.* М.: Академия; 2000.
- Лурия А.Р. *Высшие корковые функции человека.* М.: Медицина; 1969.
- Делягин В.М. Задержка речевого развития у детей. *Русский медицинский журнал.* 2013; 21(24): 1174–7.
- Eicher J.D., Powers N.R., Miller L.L., Mueller K.L., Mascheretti S., Marino C., et al. Characterization of the DYX2 locus on chromosome 6p22 with reading disability, language impairment, and IQ. *Hum. Genet.* 2014; 133(7): 869–81. <https://doi.org/10.1007/s00439-014-1427-3>
- Пушков А.А., Мазанова Н.Н., Кузенкова Л.М., Журкова Н.В., Глоба О.В., Алексеева А.Ю. и соавт. Молекулярная диагностика болезни Краббе у российских детей. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна.* 2020; 1(1): 21–8. <https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-01-21-28>
- Nisar S., Hashem S., Bhat A.A., Syed N., Yadav S., Azeem M.W., et al. Association of genes with phenotype in autism spectrum disorder. *Aging (Albany NY).* 2019; 11(22): 10742–70. <https://doi.org/10.18632/aging.102473>
- Deriziotis P., Fisher S.E. Neurogenomics of speech and language disorders: the road ahead. *Genome Biol.* 2013; 14(4): 204. <https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-4-204>
- Plante E., Swisher L., Vance R., Rapcsak S. MRI findings in boys with specific language impairment. *Brain Lang.* 1991; 41(1): 52–66. [https://doi.org/10.1016/0093-934x\(91\)90110-m](https://doi.org/10.1016/0093-934x(91)90110-m)
- Billard C., Livet M.O., Motte J., Vallée L., Gillet P., Galloux A., et al. BREV: a new clinical scale for the evaluation of cognitive function in school-age and preschool-age children. *Arch. Pediatr.* 2001; 8(5): 545–52. [https://doi.org/10.1016/s0929-693x\(00\)00262-1](https://doi.org/10.1016/s0929-693x(00)00262-1)
- Rice M.L., Wexler K., Cleave P.L. Specific language impairment as a period of extended optional infinitive. *J. Speech. Hear. Res.* 1995; 38(4): 850–63. <https://doi.org/10.1044/jshr.3804.850>
- Tallal P., Miller S.L., Bedi G., Byma G., Wang X., Nagarajan S.S., et al. Language comprehension in language-learning impaired children improved with acoustically modified speech. *Science.* 1996; 271(5245): 81–4. <https://doi.org/10.1126/science.271.5245.81>
- Bishop D.V. Pre- and perinatal hazards and family background in children with specific language impairments: a study of twins. *Brain Lang.* 1997; 56(1): 1–26. <https://doi.org/10.1006/brln.1997.1729>
- Гончарова О.В. *Состояние здоровья и пути реабилитации детей с речевыми нарушениями.* Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.: 1999.
- Choudhury N., Benasich A.A. A family aggregation study: the influence of family history and other risk factors on language development. *J. Speech Lang. Hear. Res.* 2003; 46(2): 261–72. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2003\)021](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2003)021)
- Сергиец И.А., Черкашина Н.Н. Комплексное консультирование в системе работы городской Психолого-медико-педагогической комиссии. *Сибирский учитель.* 2004; (4): 34.
- Schumacher J., Hoffmann P., Schmal C., Schulte-Körne G., Nöthen M.M. Genetics of dyslexia: the evolving landscape. *J. Med. Genet.* 2007; 44(5): 289–97. <https://doi.org/10.1136/jmg.2006.046516>
- Волкова О.С. *Состояние здоровья детей с речевыми нарушениями.* Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Смоленск; 2003.
- Lai C.S., Fisher S.E., Hurst J.A., Vargha-Khadem F., Monaco A.P. A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature.* 2001; 413(6855): 519–23. <https://doi.org/10.1038/35097076>
- MacDermot K.D., Bonora E., Sykes N., Coupe A.M., Lai C.S., Vernes S.C., et al. Identification of FOXP2 truncation as a novel cause of developmental speech and language deficits. *Am. J. Hum. Genet.* 2005; 76(6): 1074–80. <https://doi.org/10.1086/430841>
- Watkins K.E., Vargha-Khadem F., Ashburner J., Passingham R.E., Connelly A., Friston K.J., et al. MRI analysis of an inherited speech and language disorder: structural brain abnormalities. *Brain.* 2002; 125(Pt. 3): 465–78. <https://doi.org/10.1093/brain/awf057>
- Bishop D.V. Developmental cognitive genetics: how psychology can inform genetics and vice versa. *Q. J. Exp. Psychol. (Hove).* 2006; 59(7): 1153–68. <https://doi.org/10.1080/17470210500489372>
- Bartlett C.W., Flax J.F., Logue M.W., Vieland V.J., Bassett A.S., Tallal P., et al. A major susceptibility locus for specific language impairment is located on 13q21. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 71(1): 45–55. <https://doi.org/10.1086/341095>
- Taipale M., Kaminen N., Nopola-Hemmi J., Haltia T., Myllyluoma B., Lyytinen H., et al. A candidate gene for developmental dyslexia encodes a nuclear tetratricopeptide repeat domain protein dynamically regulated in brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100(20): 11553–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.1833911100>
- Wang W., Mao B., Wei X., Yin D., Li H., Mao L., et al. Application of an improved targeted next generation sequencing method to diagnose non-syndromic mental retardation in one step: A case report. *Mol. Med. Rep.* 2018; 18(1): 981–6. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9031>
- Резцова Е.Ю. Черных А.М. Современные представления о факторах риска в генезе речевых расстройств дошкольников. *Новые исследования.* 2010; (2): 95–115.
- Newbury D.F., Monaco A.P. Genetic advances in the study of speech and language disorders. *Neuron.* 2010; 68(2): 309–20. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.10.001>
- Choudhury N., Benasich A.A. A family aggregation study: the influence of family history and other risk factors on language development. *J. Speech Lang. Hear. Res.* 2003; 46(2): 261–72. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2003\)021](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2003)021)

REFERENCES

- Asmolova G.A., Zavadenko A.N., Zavadenko N.N., Kozlova E.V., Medvedev M.I., Rogatkin S.O. *Early Diagnosis of Speech Development Disorders. Features of Speech Development in Children with the Consequences of Perinatal Pathology of the Nervous System. Clinical Recommendations [Rannyya diagnostika narusheniy razvitiya rechi. Osobennosti rechevogo razvitiya u detey s posledstviyami perinatal'noy patologii nervnoy sistemy. Klinicheskie rekomendatsii].* Moscow; 2015. (in Russian)
- Badalyan L.O. *Neuropathology [Nevropatologiya].* Moscow: Akademiya; 2000. (in Russian)
- Luriya A.R. *Higher Cortical Functions of a Person [Vysshie korkovye funktsii cheloveka].* Moscow: Meditsina; 1969. (in Russian)
- Delyagin V.M. Speech development delay in children. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2013; 21(24): 1174–7. (in Russian)
- Eicher J.D., Powers N.R., Miller L.L., Mueller K.L., Mascheretti S., Marino C., et al. Characterization of the DYX2 locus on chromosome 6p22 with reading disability, language impairment, and IQ. *Hum. Genet.* 2014; 133(7): 869–81. <https://doi.org/10.1007/s00439-014-1427-3>
- Pushkov A.A., Mazanova N.N., Kuzenkova L.M., Zhurkova N.V., Globa O.V., Alekseeva A.Yu., et al. Molecular diagnostics of the Krabbe disease in Russian children. *Nevrologicheskiy zhurnal im. L.O. Badalyana.* 2020; 1(1): 21–8. <https://doi.org/10.17816/2686-8997-2020-1-01-21-28> (in Russian)
- Nisar S., Hashem S., Bhat A.A., Syed N., Yadav S., Azeem M.W., et al. Association of genes with phenotype in autism spectrum disorder. *Aging (Albany NY).* 2019; 11(22): 10742–70. <https://doi.org/10.18632/aging.102473>
- Deriziotis P., Fisher S.E. Neurogenomics of speech and language disorders: the road ahead. *Genome Biol.* 2013; 14(4): 204. <https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-4-204>
- Plante E., Swisher L., Vance R., Rapcsak S. MRI findings in boys with specific language impairment. *Brain Lang.* 1991; 41(1): 52–66. [https://doi.org/10.1016/0093-934x\(91\)90110-m](https://doi.org/10.1016/0093-934x(91)90110-m)
- Billard C., Livet M.O., Motte J., Vallée L., Gillet P., Galloux A., et al. BREV: a new clinical scale for the evaluation of cognitive function in school-age and preschool-age children. *Arch. Pediatr.* 2001; 8(5): 545–52. [https://doi.org/10.1016/s0929-693x\(00\)00262-1](https://doi.org/10.1016/s0929-693x(00)00262-1)

11. Rice M.L., Wexler K., Cleave P.L. Specific language impairment as a period of extended optional infinitive. *J. Speech. Hear. Res.* 1995; 38(4): 850–63. <https://doi.org/10.1044/jshr.3804.850>
12. Tallal P., Miller S.L., Bedi G., Byma G., Wang X., Nagarajan S.S., et al. Language comprehension in language-learning impaired children improved with acoustically modified speech. *Science*. 1996; 271(5245): 81–4. <https://doi.org/10.1126/science.271.5245.81>
13. Bishop D.V. Pre- and perinatal hazards and family background in children with specific language impairments: a study of twins. *Brain Lang.* 1997; 56(1): 1–26. <https://doi.org/10.1006/brln.1997.1729>
14. Goncharova O.V. *State of health and ways of rehabilitation of children with speech disorders*: Diss. Moscow; 1999. (in Russian)
15. Choudhury N., Benasich A.A. A family aggregation study: the influence of family history and other risk factors on language development. *J. Speech Lang. Hear. Res.* 2003; 46(2): 261–72. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2003/021\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2003/021))
16. Sergiets I.A., Cherkashina N.N. Comprehensive counseling in the system of work of the city Psychological, medical and pedagogical commission. *Sibirskiy uchitel'*. 2004; 4(34). Available at: <http://www.sibuch.ru/article.php?no=285> (in Russian)
17. Schumacher J., Hoffmann P., Schmäl C., Schulte-Körne G., Nöthen M.M. Genetics of dyslexia: the evolving landscape. *J. Med. Genet.* 2007; 44(5): 289–97. <https://doi.org/10.1136/jmg.2006.046516>
18. Volkova O.S. *The state of health of children with speech disorders*: Diss. Smolensk; 2003. (in Russian)
19. Lai C.S., Fisher S.E., Hurst J.A., Vargha-Khadem F., Monaco A.P. A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature*. 2001; 413(6855): 519–23. <https://doi.org/10.1038/35097076>
20. MacDermot K.D., Bonora E., Sykes N., Coupe A.M., Lai C.S., Vernes S.C., et al. Identification of FOXP2 truncation as a novel cause of developmental speech and language deficits. *Am. J. Hum. Genet.* 2005; 76(6): 1074–80. <https://doi.org/10.1086/430841>
21. Watkins K.E., Vargha-Khadem F., Ashburner J., Passingham R.E., Connelly A., Friston K.J., et al. MRI analysis of an inherited speech and language disorder: structural brain abnormalities. *Brain*. 2002; 125(Pt. 3): 465–78. <https://doi.org/10.1093/brain/awf057>
22. Bishop D.V. Developmental cognitive genetics: how psychology can inform genetics and vice versa. *Q. J. Exp. Psychol. (Hove)*. 2006; 59(7): 1153–68. <https://doi.org/10.1080/17470210500489372>
23. Bartlett C.W., Flax J.F., Logue M.W., Vieland V.J., Bassett A.S., Tallal P., et al. A major susceptibility locus for specific language impairment is located on 13q21. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 71(1): 45–55. <https://doi.org/10.1086/341095>
24. Taipale M., Kaminen N., Nopola-Hemmi J., Haltia T., Myllyluoma B., Lyytinen H., et al. A candidate gene for developmental dyslexia encodes a nuclear tetratricopeptide repeat domain protein dynamically regulated in brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003; 100(20): 11553–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.1833911100>
25. Wang W., Mao B., Wei X., Yin D., Li H., Mao L., et al. Application of an improved targeted next generation sequencing method to diagnose non-syndromic mental retardation in one step: A case report. *Mol. Med. Rep.* 2018; 18(1): 981–6. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9031>
26. Reztsova E.Yu. Chernykh A.M. Modern ideas about risk factors in the genesis of speech disorders of preschoolers. *Novye issledovaniya*. 2010; (2): 95–115. (in Russian)
27. Newbury D.F., Monaco A.P. Genetic advances in the study of speech and language disorders. *Neuron*. 2010; 68(2): 309–20. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.10.001>
28. Choudhury N., Benasich A.A. A family aggregation study: the influence of family history and other risk factors on language development. *J. Speech Lang. Hear. Res.* 2003; 46(2): 261–72. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2003/021\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2003/021))