

## Особенности нарушений устной и письменной речи у детей с гиперкинетическим расстройством в условиях патогенетической гетерогенности

Гасанов Р.Ф.

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева

**Резюме.** В статье рассматривается частота и предполагаемые механизмы коморбидности гиперкинетического расстройства с дислалией, дислексией, дисграфией и дискалькулией. Полученные данные подчеркивают неоднородность и сложность патогенетических механизмов гиперкинетического расстройства, где нарушения устной и письменной речи, а также дискалькулии связаны с разными звеньями патогенеза, образуя патогенетически неоднородную популяцию. Очевидно, роль дофаминовой системы в формировании сопутствующих специфических расстройствах речи и языка (дислалия) и специфических расстройствах развития учебных навыков (дислексия, дисграфия, дискалькулия) преувеличена и требуют дополнительных исследований по изучению патогенетических механизмов, учитывая высокий уровень коморбидности с гиперкинетическим расстройством.

**Ключевые слова:** гиперкинетическое расстройство, патогенез, дофаминергическая, норадренергическая система, серотониновая система, дислалия, дислексия, дисграфия, дискалькулия.

### Speech and Language Development in children with hyperkinetic disorder in children under conditions of pathogenetic heterogeneity

Gasanov R.F.

V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, Saint-Petersburg

**Summary.** The frequency and expected mechanisms of comorbidity of hyperkinetic disorder with dyslalia, dyslexia, dysgraphia and dyscalculia are considered in the article. The data obtained underline the heterogeneity and complexity of the pathogenetic mechanisms of hyperkinetic disorder, where violations of oral and written speech, as well as dyscalculia, are associated with different pathogenesis links, forming a pathogenetically heterogeneous population. Obviously, the role of the dopamine system in the formation of concomitant specific disorders in the development of speech and language (dyslalia) and specific disorders in the development of educational skills (dyslexia, dysgraphia, dyscalculia) is exaggerated and require additional studies on the pathogenetic mechanisms, taking into account the high level of comorbidity with hyperkinetic disorder.

**Key words:** hyperkinetic disorders, pathogenesis, dopaminergic, noradrenergic system, the serotonin system, dyslalia, dyslexia, dysgraphia, dyscalculia.

Гиперкинетическое расстройство (ГР) относится к полиэтиологическим, полигенным психическим заболеваниям, патогенетические механизмы которого затрагивают основные моноаминергические системы (дофаминовую, норадренергическую, серотониновую), создающие, в результате сложной системы взаимовлияния, состояние устойчивого патологического равновесия, позволяющее занимать позицию пограничного расстройства и, с известной дефицитарностью, адаптироваться и даже успешно функционировать в социуме.

Клинический полиморфизм ГР отражает скорее степень многообразия клиники, поскольку субстрат болезни касается именно тех патогенетических механизмов, которые обеспечивают прямо или косвенно механизмы многих психических заболеваний. В этих условиях ГР обнаруживает высокую вероятность коморбидности с другими расстройствами детского возраста. Так у 87% детей с ГР выявляется как минимум одно коморбидное расстройство, у 67% — минимум два коморбидных расстройства [18]. Наиболее часто рассматриваются следующие типы коморбидных заболеваний: тревожные/аффективные рас-

стройства обнаруживают у 38% детей с ГР; расстройство привязанности — у 14%; тикозное расстройство — у 11%, а вызывающее оппозиционное расстройство — 40% [29]. Наиболее часто у детей с ГР наблюдаются различные речевые нарушения [25], а подбор терапии достаточно сложен [2].

**Распространенность нарушений устной и письменной речи у детей с гиперкинетическим расстройством.** Частота речевых расстройств в детской популяции колеблется в пределах 4—8%, среди которых наиболее часто встречается дислалия. По данным D. Voppeau [19], дислалия обнаруживается у 5-10% детей дошкольного и младшего школьного возраста. У 30% детей с дислалией диагностируют ГР [17].

Распространенность дислексии среди популяции детей школьного возраста варьирует в значительных пределах от 3-7% [30, 32], однако в некоторых исследованиях отмечается тенденция к росту частоты встречаемости до 20%, определяя среднее значение в 5-17% [33]. У детей с ГР дислексия обнаруживается в 30% случаев [34].

Дисграфия встречается в среднем в 24% случаев, где усредненное значение складывается из

различных видов: акустическая и артикуляторно-акустическая дисграфия — 14 %, преимущественно у подростков; у детей дошкольного возраста в 17% на фоне несформированности анализа и синтеза речевого потока; оптическая — у 28 %; грамматическая — у 7 % и смешанная — в 34 % у детей младшего школьного возраста [6, 7]. Некоторые авторы считают, что, дисграфия встречается в 2—3 раза чаще дислексии [6]. У детей с ГР, по мнению Н.Н. Заваденко [5] частота дисграфии, также как и дислексии, достигала 66%.

Исследования населения в таких разных странах, как США, Германия, Индия и Израиль, показывают, что распространенность дискалькулии в развитии колеблется от 3 до 6,5% [20]. В целом, дискалькулия проявляется как изолированная и специфическая неспособность к обучению арифметическим навыкам; однако около четверти пациентов с дискалькулией страдают гиперкинетическим расстройством и имеют дислексию [26]. У детей с ГР частота встречаемости достигает 25% [40]. Некоторые ученые утверждают, что частота встречаемости дискалькулии у детей с ГР достигает 61% [5].

Таким образом, частота встречаемости нарушений устной и письменной речи в случаях сочетания с ГР резко возрастает. Этот феномен, вероятно, объясняется общими этиопатогенетическими механизмами.

**Генетические исследования.** Генетическая природа гиперкинетического расстройства впервые экспериментально доказана в 1995 году Е.Н. Коок с соавт. [22], которые в «Американском журнале генетики человека» впервые опубликовали данные о выявлении отклонения в структуре гена, ответственного за транспорт дофамина (DAT1). По мнению А.М. Тарар с соавт. [37], «дофаминовые» гены представляют собой факторы риска развития рассматриваемого расстройства. К ним относятся DAT1 (или SLC6A3) — ген переносчика, транспортера дофамина, DRD4, DRD5 — гены дофаминового рецептора. Среди многочисленных исследований у пациентов с ГР были выделены гены других типов рецепторов дофамина (D1, D2, D3), гены, вовлеченные в обмен серотонина: переносчик серотонина SLC6A4, рецепторов серотонина: 5-HT1B, 5-4T2A, 5-4T2C [27], гены, вовлеченные в обмен норадреналина: переносчик — SLC6A2, рецепторы — ADRA1C, ADRA2A [13], гены, вовлеченные в обмен сразу нескольких нейромедиаторных систем — TE, DBN, MAO A, MAO B, COMT и SNAP25n [21].

Но несмотря на обилие исследований по поиску «генов-кандидатов», конкретный ген, ответственный за формирование ГР, так и не был найден. Н.П. Бочков с соавт. [1] считают, что, поиски единственного ген-кандидата бесперспективны и склоняется к полиэтиологичности рассматриваемого расстройства. Полигенность расстройства отражается в дисфункции нескольких нейромедиаторных систем, главным образом, дофаминергической, норадренергической и серотонинергической, служа патогенетической основой ГР. И в

каждом случае функция одной из названных систем закреплена на генетическом уровне, который представлен исследователями в виде найденных генов-кандидатов.

Исследования этиологии речевых нарушений, в частности, дислалии, обнаружили, что сочетание генетических и резидуально-органических факторов способствует нарушению речевых и языковых процессов [16]. Семейные и близнецовые исследования свидетельствуют о высокой наследуемости нарушений устной и письменной речи. Было обнаружено [15], что специфичный локус для дислалии расположен на 13 хромосоме (13q21). По данным исследовательского проекта SLI Consortium [33], выявлено 2 региона (на 16q и 19q хромосомах), которые принято считать основными факторами риска для развития речевых нарушений. 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 [23]. Среди генетических исследований представляет интерес исследование одной семьи, члены которой имели речевые нарушения. В данном случае была идентифицирована доминантная мутация гена на длинном плече 7 хромосомы (FOXP2 ген), ассоциированная с нарушением речевого и языкового развития [38]. FOXP2, который относится к мутированным белкам у людей с редким расстройством речи и языка, напрямую регулирует экспрессию гена CNTNAP2. Авторы мы продемонстрировали, что варианты CNTNAP2 связаны с дефицитом общих форм нарушения речи. Контактин-ассоциированный белок CNTNAP2 вовлечен в регуляцию синаптической пластичности и являющейся одним из механизмов формирования рабочей памяти. В исследовании Sonja C. Vernes et al. [39] убедительно показано, что измененная функция или регуляция CNTNAP2 может представлять собой общий механизм, способствующий эндотипам при дислалии. В недавнем исследовании J.L. Roffman et al. [31] было доказано, что количество дофаминовых рецепторов в префронтальной коре связано с тем, насколько хорошо разобщены дефолтная и фронтопариентальная сеть, участвующая в функционировании оперативной памяти. Ген CNTNAP2, расположенный ниже по ходу гена-мишени FOXP2, кодирует белок нейрексина клеточной поверхности с ключевой ролью в развитии мозга. Кроме того, известно, что, ген транспортера дофамина (SLC6A3 / DAT) был вовлечен в патогенез некоторых нарушений речи и языка, включая дислексию и заикание [19]. Идентифицирован локус восприимчивости к дислексии (DYX7), который связывается с областью рецептора дофамина D4 (DRD4) на хромосоме 11p15.5 [24].

Этиология дискалькулии наименее изучена. Роль генетических факторов в развитии расстройства была убедительно продемонстрирована в парадигме двойного изучения, которая показала, что монозиготные и дизиготные близнецы

дискалькулических пробандов в 12 и 8 раз, соответственно, более вероятно, также имели дискалькулию по сравнению с детьми общей популяции [13]. В этих исследованиях подчеркивается роль наследственности в этиопатогенезе дискалькулии, постулируемая L. Kosci [27] более 40 лет назад.

Таким образом, дофаминовая система вовлечена не только в патогенез ГР, но, играя центральную роль в модуляции нейронной активности стриато-таламо-кортикальной цепи, участвует в сложных целенаправленных или зависящих от контекста изменениях в речи человека/ Кроме того, дофаминергическая система также играет важную роль в поддержании лингвистических функций, таких как беглость речи и чтение, а ряд генетических полиморфизмов в системе были идентифицированы как важные факторы риска [23].

**Патогенетические механизмы гиперкинетического расстройства.** К вопросу о поведении моноаминов у детей с ГР неоднократно обращались ведущие неврологи и психиатры. Множество исследований было направлено на изучение патохимических механизмов СДВГ: исследовались различные моноаминергические (дофаминергические, серотонинергические, норадренергические) показатели, в которых некоторые авторы придерживались гипотезы гипofункции норадренергической системы у детей с СДВГ, другие, напротив, находились на позиции дисфункции (гипер- или гипofункции) дофаминовой системы как ключевого фактора в патогенезе гиперкинетического расстройства [17, 21, 22, 28].

Однако патогенетические механизмы ГР не могут быть объяснены нарушениями только одной нейромедиаторной системы, поскольку биосинтез моноаминов тесно связан цепями биохимических реакций. Очевидно, целесообразно придерживаться неспецифической катехоламиновой гипотезы, предложенной A.J. Zametkin и J.L. Rapoport [41], допуская положение о том, что патогенез данного расстройства связан с дисфункцией, в том числе, моноаминергических нейромедиаторных систем и, как пишет М.Г. Узбеков, «...характеризуется глубокой дезорганизацией и дисрегуляцией метаболических процессов» [10, С. 37], предложивший гипотезу дисфункции катехоламинергических систем, где была задействована и норадренергическая и дофаминергическая системы: сочетание гиперфункции дофаминергической системы с гипofункцией норадренергической.

Тесная связь нарушений устной и письменной речи с гиперкинетическим расстройством, заключающаяся в общих генетических предиктах, общие патогенетические механизмы коморбидных расстройств с участием дофаминовой системы и, главным образом, неоднородность патогенетических механизмов ГР создали предпосылки к исследованию частоты и роли дислалии, дислексии, дисграфии и дискалькулии в условиях патогенетической неоднородности гиперкинетического расстройства.

**Материалы и методы.** Наши данные обнаружили гетерогенность патогенетических механиз-

мов ГР. В проведенном ранее исследовании [3] дети с гиперкинетическим расстройством были подразделены на подгруппы по характеру моноаминергического «профиля». Метаболизм моноаминов оценивался на основании ряда биохимических параметров: содержание дофамина (ДА), норадреналина (НА), адреналина (А), их метаболитов — гомованилиновой кислоты (метаболит ДА), ванилилминдальной кислоты (метаболит НА и А), а также их предшественника тирозина. Перечисленные биохимические параметры изучались в суточной моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией с учетом возраста пациента и анализом соответствию референтных значений [11, 36].

Учитывая известные факты о полигенности ГР и вовлечение в патогенетические механизмы разных моноаминовых систем, в ряде экспериментов нам удалось выявить не только взаимодействие катехоламиновых и индоламиновой систем, формирующих устойчивое патологическое равновесие, но и выявить их гетерогенность, объясняющую уникальность каждого клинического случая. Мы обнаружили, что в патогенезе гиперкинетического расстройства участвуют дофаминовая, норадренергическая и серотониновая системы, органично взаимодействуя между собой. Характер взаимодействия этих систем в разных случаях отличается. Пребывая в состоянии либо гипof-, либо гиперфункции, дофаминовая и норадренергическая системы находятся в реципрокных отношениях. А серотониновая система в каждом случае оказывает разное по выраженности действие: модулирующее, ослабляющее или тормозящее. Выделено три варианта взаимодействия систем моноаминов. В первом случае (подгруппа А+НА) гипofункция дофаминовой системы сочеталась с гиперфункцией норадренергической, и серотониновая система оказывала модулирующее влияние. В данном случае наиболее ярким маркером явилось сочетание уровня норадреналина (ниже референтных границ для возраста обследуемых) и высокого уровня адреналина (выше референтных границ).

Во втором случае (подгруппа НА) при относительной сбалансированности дофаминовой системы норадренергическая система находилась в состоянии гиперфункции (уровень норадреналина был достоверно ниже нижней границы референтных показателей), а серотониновая, в свою очередь, оказывала ослабляющее на норадренергическую систему влияние. И, наконец в третьем варианте (подгруппа без А и НА) патогенетических механизмов ГР наблюдалось сочетание гиперфункции дофаминовой системы с гипofункцией норадренергической, где серотониновая система оказывала активное тормозящее влияние на дофаминовую систему, где все показатели находились в пределах референтных значений [3, 4].

Все дети были обследованы логопедом и выявлены дислалия (Специфическое расстройство речевой артикуляции, F80.0), дислексия развития (Специфическое расстройство чтения, F81.0), дис-

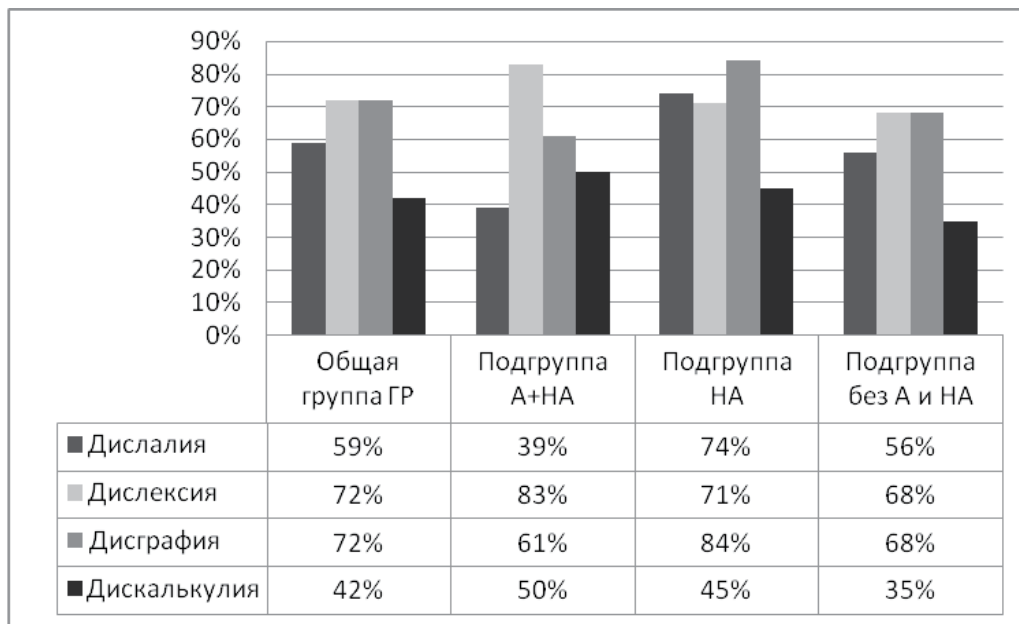


Рис. 1. Частота встречаемости дислалии, дислексии, дисграфии и дискалькулии у детей с гиперкинетическим расстройством

графия (Специфическое расстройство спеллингования, F81.1) и дискалькулия (Специфическое расстройство арифметических навыков, F81.2). Степень выраженности основных симптомов ГР определялась по шкале SNAP-IV, позволяющей измерить уровни невнимательности, гиперактивности и импульсивности. По шкале SNAP-IV вычисляемые референтные пределы показателей нормы составляют: невнимательность — до 2,13, гиперактивность — до 1,89 и импульсивность — до 1,95 условных единицы [35]. Анализ данных проводился с помощью стандартного пакета прикладных программ «Statistica».

#### Результаты исследования и их обсуждение.

Распространенность нарушений устной и письменной речи, по данным литературы, отличается не только в работах отечественных и зарубежных авторов, но и носит противоречивый характер. Однако резкое возрастание частоты встречаемости дислалии, дислексии, дисграфии и дискалькулии у детей с ГР отмечается во всех исследованиях. В каждом случае рассматриваются группы детей с ГР без учета патогенетических особенностей. В связи с этим мы сравнили частоту нарушений устной и письменной речи, а также частоту представленности дискалькулии как в общей популяции обследуемых нами детей с ГР, так и в каждой из выделенных подгрупп (рис. 1).

Анализ различия изучаемых частотных характеристик не выявил достоверных различий ни между общей группой детей с ГР и подгруппами, ни между подгруппами, за исключением частоты встречаемости дислексии в подгруппах А+НА и НА (83% и 71%, соответственно,  $p=0,049$ ). Таким образом, дислексия с высокой частотой встреча-

ется во всех случаях, а в условиях гипофункции дофаминовой системы — достоверно чаще.

Общие патогенетические механизмы рассматриваемых расстройств у детей с ГР прежде всего связаны с активностью дофаминовой системы, что вытекает из обнаруженных генетических данных. Вероятно, в данном случае первостепенное значение имеет снижение активности мезокортикального пути дофаминовой системы, связывающий вентральную область покрышки среднего мозга с префронтальной корой [8]. Многие исследователи считают, что снижение активности дофаминовой системы в мезокортикальном пути связано с когнитивными нарушениями: нарушение внимания, оперативной памяти, эффективности реализации исполнительных функций [9].

Как известно, к основным симптомам ГР относятся невнимательность, гиперактивность и импульсивность, создающие условно называемое «ядро» данного расстройства. Мы проанализировали показатели этих симптомов (по шкале SNAP-IV) в подгруппах относительно наличия или отсутствия в них нарушений устной и письменной речи. Полученные результаты не показали достоверных различий уровней нарушения внимания, гиперактивности и импульсивности ни в общей группе детей с ГР, ни в подгруппах. Исключение составил показатель гиперактивности в подгруппе с гипофункцией дофаминовой системы (подгруппа А+НА) относительно дислексии. Уровень гиперактивности детей в этой подгруппе оказался достоверно выше при наличии дислексии ( $1,44\pm 0,2$  и  $2,02\pm 0,44$ ,  $p=0,045$ ).

Корреляционный анализ, проведенный в каждой из подгрупп, выявил значительные различия



в достоверно значимых показателях корреляционных связей и их направлении. Так, в подгруппе А+НА, характеризующейся сочетанием гипофункции дофаминовой системы с гиперфункцией норадренергической, наличие дисграфии у детей положительно коррелировало с дислексией (Spearman Rank Order Correlations 0,56,  $p < ,05$ ), в подгруппе НА, отличающейся относительно сбалансированным состоянием дофаминовой системы и гиперфункцией норадренергической, достоверно значимых корреляционных связей между дислалией, дислексией, дисграфией и дискалькулией обнаружено не было. Напротив, в третьей подгруппе, где отмечалось сочетание гиперфункции дофаминовой системы с гипофункцией норадренергической, обнаружена положительная корреляционная связь между дискалькулией и дисграфией (Spearman Rank Order Correlations 0,52,  $p < ,05$ ) и отрицательная — между дислалией и дисграфией (Spearman Rank Order Correlations -0,36,  $p < ,05$ ). Таким образом, очевидно, что дислексия и дисграфия связаны с гипофункцией дофаминовой системы, где дислексия образует положительную и прямую корреляцию с одним из основных симптомов ГР, а дисграфия — положительную, но опосредованную через дислексию корреляцию.

В условиях относительной сбалансированности дофаминовой системы корреляция с расстройствами устной и письменной речи у детей

с ГР не обнаруживается. Тогда как в подгруппе с гиперфункцией дофаминовой системы хотя и не определяются прямые корреляции с основными симптомами ГР (нарушением внимания, гиперактивностью и импульсивностью), обнаружена корреляция дисграфии и дискалькулии и отрицательная — между дислалией и дисграфией. Это согласуется с данными, полученными E. Adi-Japha et al. [12], где авторы убедительно показали, что дислексия и дисграфия у детей с СДВГ не связаны с пространственным восприятием, являются чисто лингвистическими по своей природе и отражают нарушения в графемном буфере и в кинематическом моторном производстве, иначе говоря — в развитии стато-моторной функции.

Полученные результаты подчеркивают неоднородность и сложность патогенетических механизмов ГР, где нарушения устной и письменной речи, а также дискалькулии связаны с разными звеньями патогенеза, образуя патогенетически неоднородную популяцию. Очевидно, роль дофаминовой системы в формировании сопутствующих специфических расстройствах развития речи и языка (дислалия) и специфических расстройствах учебных навыков (дислексия, дисграфия, дискалькулия) преувеличена и требуют дополнительных исследований по изучению патогенетических механизмов, учитывая высокий уровень коморбидности с гиперкинетическим расстройством.

#### Литература

1. Бочков Н.П., Лаверов Е.Л., Григоренко А.В. Генетика синдрома дефицита внимания и гиперактивности // *Медицинская генетика: ежемесячный научно-практический журнал*. — 2007. — Том 6, № 8. — С. 9-13.
2. Бурдаков А.Н., Макаров И.В., Фесенко Ю.А., Бурдакова Е.В. *Психофармакотерапия в детской психиатрии: руководство для врачей*. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2017. — 304 с.
3. Гасанов Р.Ф. Гетерогенность путей трансформации моноаминергических систем головного мозга у детей с синдромом дефицита внимания // *Обзор психиатрии и медицинского психологии имени В.М. Бехтерева*. — 2014 — №4. — С. 3-15.
4. Гасанов Р.Ф. Роль серотониновой системы в патогенезе синдрома дефицита внимания с учетом гетерогенности расстройства // *Обзор психиатрии и медицинского психологии имени В.М. Бехтерева*. — 2015. — № 4. — С. 39-50.
5. Заваденко Н.Н. Школьная дезадаптация в нейропедиатрической практике // *ПРАКТИКА ПЕДИАТРА*. — 2016. — С 60-70.
6. Лалаева, Р.И., Венедиктова, Л.В. *Нарушение чтения и письма у младших школьников. Диагностика и коррекция*. — Ростов н/Д: «Феникс», СПб.: «Союз». — 2004. — 224 с.
7. Логинова, Е.А. *Нарушения письма. Особенности их проявления и коррекции у младших школьников с задержкой психического развития: Учебное пособие* / Под ред. Л.С. Волковой. — СПб.: «ДЕТСТВО-ПРЕСС». — 2004. — 208 с.
8. Орловская Д.Д. *Нейрохимические системы мозга // Общая психиатрия* / Под ред. А. С. Тиганова. — Москва. — 2006. — С. 120-125.
9. Репина Н.В., Воронцов Д.В., Юматова И.И. *Основы клинической психологии*. — Ростов н/Д: Феникс. — 2003. — 214 с.
10. Узбеков М.Г. *Гиперкинетический синдром как проявление нарушений развития моноаминергических систем головного мозга // Социальная и клиническая психиатрия*. — 2006. — №16. — С. 31-44.
11. *Энциклопедия клинических лабораторных тестов*. — М.: Издательство «Лабинформ». — 1997. — 960 с.
12. Adi-Japha E., Landau Y., Frenkel L., Teicher M., Gross-Tsur, Shalev, R. ADHD and dysgraphia: Underlying mechanisms // *Cortex*. — 2007. — № 43. — P. 700-709.
13. Alarcon M., Defries J.C., Light G.J., Pennington B.F. A twin study of mathematics disability // *J Learn Disabil*. — 1997. — № 30. — P. 617-623.
14. Banerjee E., Sinha S., Chatterjee A., Gangopadhyay P.K., Singh M., Nandagopal K. A family-based study of Indian subjects from Kolkata reveals allelic association of the serotonin transporter in-tron-2 (STin2) polymorphism and at-tention-deficit-hyperactivity disorder (ADHD) // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet*. — 2006. — Vol. 141, №4. — P. 361-366.

15. Bartlett C.W., Flax J.F., Logue M.W., Vieland V.J., Bassett A.S., Tallal P., Brzustowicz L.M. A major susceptibility locus for specific language impairment is located, on 13q21 // *Am. J. Hum. Genet.* — 2002. — Vol. 71, №1. — P. 45-55.
16. Beilchman J.H., Hood J., Rochon J., Peterson M., Mantini T., Majumdar S. Empirical classification of speech/language impairment in children. I. Identification of speech/language categories // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* — 1989. — Vol. 28, №1. — P. 112-117.
17. Biederman J., Spencer T. Attention-deficit/hyperactivity disorder (adhd) as a noradrenergic // *Biological Psychiatry.* — 1999. — Vol.46, №9. — P. 1234-1242.
18. Bishop D.V., Price T.S., Dale P.S., Plomin, R. Outcomes of early language delay: II. Etiology of transient and persistent language difficulties // *Journal of Speech, Language, and Hearing Research.* — 2003. — Vol.46, №3. — P. 561-575.
19. Bonneau D., Verny C., Uze J. Genetics of specific language impairments // *Arch. Pediatr.* — 2004. — Vol. 11, №10. — P. 1213-1216.
20. Butterworth B. Foundational numerical capacities and the origins of dyscalculia // *Trends in Cognitive Sciences.* — 2010. — Vol. 14, №12. — P. 534-541.
21. Castellanos F.X., Rapoport J.L. Etiology of attention deficit hyperactivity disorder // *Child Adolesc. Psychiat. Clin. N. Am.* — 1992. — №1. — P. 373-384.
22. Cook E.H., Stein M.A., Krasowski M.D., Cox N.J., Olkon D.M., Kieffer J.E., Leventhal B.L. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene // *American Journal of Human Genetics.* — 1995. — Vol.56. — P. 993-998.
23. Cornish K.M., Savage R., Hocking D.R., Hollis C.P. Association of the DAT1 genotype with inattentive behavior is mediated by reading ability in a general population sample // *Brain Cogn.* — 2011. — Vol.77, №3. — P. 453-458.
24. Grigorenko E.L. The first candidate gene for dyslexia: Turning the page of a new chapter of research // *Proc Natl Acad Sci U S A.* — 2003. — Vol.100, №20. — P. 11190-11192.
25. Hein J., Bzuffka M.W., Neumärker K.J. The specific disorder of arithmetical skills. Prevalence study in a rural and an urban population sample and their clinico-neuropsychological validation // *Eur Child Adolesc Psychiatry.* — 2000. — №9 (Suppl 2). — P. 87-101.
26. Kooij, J. J. *Sandra Adult ADHD diagnostic assessment and treatment (3rd ed.)*. — London: Springer. — 2013. — 305 p.
27. Kosc L. *Developmental Dyscalculia* // *J Learn Dis.* — 1974. — № 7. — P. 164-177.
28. Li J., Kang C., Wang Y., Zhou R., Wang B., Guan L., Yang L., Faraone S.V. Contribution of 5-HT2A receptor gene — 1438A>G polymorphism to outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* — 2006. — Jul 5. — Vol. 141, №5. — P. 473-476.
29. Neelkamal S., Patel.D.R. Dyscalculia // *International Journal of Child and Adolescent Health.* — 2015. — Vol. 8, № 1. — P. 15-26.
30. Peterson R.L., Pennington B.F. *Developmental Dyslexia* // *Lancet.* — 2012. — Vol.379, № 9830. — P. 1997-2007.
31. Roffman J.L., Tanner A.S., Eryilmaz H., Rodriguez-Thompson A., Silverstein N.J. et al. Dopamine D1 signaling organizes network dynamics underlying working memory // *Science Advances.* — 2016. — Vol. 2, № 6. — P. 1506-1672.
32. Simonyan K., Horwitz B., Jarvis E.D. Dopamine regulation of human speech and bird song: a critical review // *Brain Lang.* — 2012. — Vol.122, № 3. — P. 142-150.
33. SLI Consortium: A genome wide scan identifies two novel loci involved in specific language impairment // *Am J Hum Genet.* — 2002. — № 70. — P.384-398.
34. Stromswold K. Genetics of spoken language disorders // *Human Biology.* — 1998. — №2. — P. 297-324.
35. Swanson J.M. *School-based assessments and interventions for ADD students.* — Irvine: K.C. Publishing. — 1992. — 184p.
36. *Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics.* 4 ed. — Elsevier: New Delhi. — 2006. — 2717 p.
37. Thapar A.M., O'Donovan, Owen M.J. The genetics of attention deficit hyperactivity disorder // *Human Molecular Genetics.* — 2005. — Vol. 14. — P. 275-282.
38. Vargha-Khadem F., Watkins K., Alcock K., Fletcher P., Passingham R. Praxic and nonverbal cognitive deficits in a large family with a genetically transmitted speech and language disorder // *Proc. Natl. Acad. Sci. — USA.* — 1995. — Vol. 92, № 3. — P. 930-933.
39. Vernes S.C. et al. A Functional Genetic Link between Distinct Developmental Language Disorders // *N Engl J Med.* — 2008. — № 359. — P.2337-2345.
40. Watkins K.E., Dronkers N.F., Vargha-Kadem F. Behavioural analysis of an inherited speech and language disorder: Comparison with acquired aphasia // *Brain.* — 2002. — Vol.125, №3. — P. 452-464.
41. Zemetkin A.J., Rapoport J.L. Neurobiology of attention deficit disorder with hyperactivity: Where have we come in 50 years? // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* — 1987. — № 26. — P. 676-686.

#### Сведения об авторе

**Гасанов Рауф Фаикович** — к.м.н., старший научный сотрудник отделения детской психиатрии Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. E-mail: raufgasanov@mail.ru