

Ершов Н.М., Никифоров Д.А.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ РЕЧИ

Научный руководитель – ст. преп. Волкова А.Т.

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа

В статье представлен анализ литературы по исследованиям диагностики наследственных нарушений речи, вызванными различными мутациями в генах. Рассмотрены, причины, заболевания.

Ключевые слова: нарушения речи, речь, генетические нарушения, FOXP2, заболевания.

Ershov N.M., Nikiforov D.A.

HEREDITARY SPEECH DISORDERS

scientific supervisor – senior lecturer Volkova A.T.

Bashkir state medical university, Ufa

The article presents the analysis of literature on research on diagnostics of hereditary speech disorders caused by various mutations in genes. The causes, diseases are considered.

Keywords: speech disorders, speech, genetic disorders, FOXP2, diseases.

Проблема заболеваний, связанных с речью, особенно актуальна для медицины в целом, так как наследственные болезни речи приводят к тому, что у человека возникнут трудности с коммуникацией и социализацией. Это может привести к тому, что индивид не сможет полностью реализовать свой потенциал и принести вклад в социум.

Цель работы

Рассмотреть заболевания, связанные с нарушениями речи, причины их возникновения, связанные с нарушениями в наследственном материале. Возможные пути лечения и корреляции заболеваний.

Материал и методы

Были проанализированы статьи из отечественной и зарубежной литературы.

Метод анализа материала: аналитический.

Результаты и обсуждение

Речь — сложившаяся исторически в процессе материальной преобразующей деятельности людей форма общения, опосредованная языком; речь является основным механизмом мышления; вне речи невозможно формирование сознания.

Функции речи:

- 1) Коммуникативная (осуществление процесса общения);
- 2) Речь как средство выражения и образования, развития мыслей;
- 3) Номинативная — обозначение предметов, явлений, действий, живых существ и т. д.

[12].

То есть, можно с уверенностью сказать, что без формирования речи обмен информацией, а следовательно, и развитие человечества были бы невозможны.

Все вышеперечисленное даёт понять, что нарушения речи (НР) — одна из актуальных проблем неврологии детского возраста. Данные нарушения изучают продолжительное время, и придумано немало методик как можно их корректировать, а также в диагностике используется много инструментальных методов для их исследования. Но не так давно ученые стали задумываться и о наследственной стороне данных нарушений, они стали больше внимания уделять изучению генетических причин развития данной патологии. На данный момент имеется информация о 20 и более генах, при нарушении нуклеотидной последовательности которых формируются изолированные нарушения речи, либо их сочетания с другими когнитивными нарушениями. [1] Эти нарушения могут влиять на различные аспекты речи, включая произношение, понимание, грамматику и скорость речи. Изучение наследственных нарушений речи помогает не только понять их генетические основы, но и разработать эффективные стратегии лечения.

Согласно общемировой статистике, от 5% до 10% детей имеют нарушения речи. [3, 4]. В 10–30 % случаев нарушения речи (НР) могут быть вызваны генетическими факторами. У детей с НР наследственная предрасположенность встречается в 17,5 % случаев [4].

Одними из самых распространённых заболеваний, связанных с нарушениями речи, являются:

Дизартрия – это нарушение речи, вызванное проблемами с моторными навыками, необходимыми для произношения слов. Пациенты с дизартрией могут испытывать затруднения с контролем мышц лица, языка и гортани [12].

Дизартрия спастического типа: характеризуется повышенным тонусом мышц, что приводит к затруднениям в произношении слов из-за ограниченности движений. Дизартрия атаксического типа. В этом случае проблемы с координацией движений приводят к нечеткой и нестабильной речи [12].

Различные формы дизфонии: нарушения, связанные с затруднением в контроле тонуса голосовых связок, что приводит к неправильному произношению звуков и слов [12].

Анартрия [*ан-* + греч. *arthroo* членораздельно произносить] — тяжелая форма дизартрии, когда речь почти полностью невозможна из-за паралича речедвигательных мышц, резко расстраивающего систему артикуляции [12].

Общее недоразвитие речи — различные сложные речевые расстройства, при которых у детей нарушено формирование всех компонентов речевой системы, относящихся к звуковой и смысловой стороне [12].

Диспраксия — это нарушение сферы произвольных движений у детей при отсутствии патологии мышечного тонуса, параличей и прочих отклонений, которое проявляется в

трудностях выполнения различных действий (особенно сложных) и проблемах координации [12].

Задержка речевого развития – это более позднее в сравнении с возрастной нормой овладение устной речью детьми младше 3-х лет. Задержка речевого развития характеризуется качественным и количественным недоразвитием словарного запаса, несформированностью экспрессивной речи, отсутствием у ребенка фразовой речи к 2 годам и связной речи к 3 годам.

Частота возникновения НР у родных братьев и сестёр составляет 18 %. При этом у дизиготных близнецов она достигает 32 %, а у монозиготных — 77 %.

Более чем в половине случаев (50–70 %) в семьях детей с НР есть как минимум один родственник с подобным нарушением. У мужчин с НР вероятность рождения сыновей с НР составляет 22 %, а дочерей — 9 %. У женщин эти показатели равны 36 % и 17 % соответственно.

Исследования показали, что у детей, имеющих родителя с патологией речи, нарушения речи встречаются в 40–60% случаев [5]. Согласно исследованию речевого развития младших школьников, проведённому О.С. Волковой, наследственная отягощённость при нарушении речи встречается в 46,4% (в результате собора генеалогического анамнеза) наблюдений и является фактором риска развития речевых расстройств [6]. Также есть специфичный локус, относящийся к расстройствам речевого развития, который расположен на хромосоме 13 в хромосомной области 13q21 [7]. Еще есть 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 [1].

Поскольку генетические особенности людей с нарушением когнитивных функций, в том числе с нарушением речи, в российской популяции исследованы недостаточно, одним из эффективных методов может быть секвенирование клинического экзона. Этот метод позволяет обнаружить генетические маркеры, которые могут быть причиной развития заболевания [8].

Хотелось бы подробнее рассмотреть ген FOXP2. Этот ген первый из обнаруженных генов, связанных с нарушением коммуникации в процессе развития, предоставляет уникальную возможность для изучения нейромолекулярных механизмов, влияющих на речь человека и освоение языка. Он является уникальной молекулярной точкой входа в исследование нейрональных процессов, участвующих в речи и языке [9]. Есть данные, что языковые нарушения, вызванные мутацией гена FOXP2, не только результат проблем с

двигательным контролем. Визуальные исследования мозга людей с такими нарушениями показывают, что есть функциональные проблемы в областях коры головного мозга и базальных ганглиев, связанных с речью. Это говорит о том, что нарушения касаются не только двигательной системы [10].

Данный ген расположен в полосе 7q31. Фактор транскрипции содержит полиглутаминовые участки, цинковый палец, мотив лейциновой молнии и ДНК-связывающий домен вилкообразной коробки. Он, по-видимому, контролирует работу генов в некоторых зонах развивающихся лёгочной, сердечно-сосудистой, кишечной и нервной тканей.

Данный ген несет информацию о структуре одноименного белка, который действует как фактор транскрипции - регулятор активности для сотен генов [11].

Так, из-за гетерозиготной мисенс-мутации (R553H) в гене FOXP2 у пациентов возникают затруднения с мышечными движениями, являющиеся необходимыми для членораздельной речи (развивается вербальная диспраксия), которым сопутствуют недостатки лингвистической и грамматической обработки у большей части представителей семейства КЕ (медицинское название, обозначающее семью из Британии, большая часть из которых страдают тяжелым нарушением речи). Также были выявлены хромосомные перестройки, затрагивающие этот локус. Анализ кодирующей последовательности FOXP2 при типичных формах специфических нарушений речи (СНР), аутизме и дислексии не выявил никаких этиологических вариантов. [1]

Учеными из США для исследования, которое мы проанализировали, были отобраны 49 человек, страдающих вербальной диспраксией. Была изучена вся кодирующая область FOXP2, включая альтернативно сплайсированные экзоны. Они обнаружили варианты, изменяющие последовательность белка FOXP2 у трех пробандов. Один из таких вариантов — гетерозиготная нонсенс-мутация (R328X), которая приводит к образованию сильно укороченного белка и вызывает речевые нарушения у пробанда, его брата и их матери. Это открытие первой нонсенс-мутации в FOXP2 теперь открывает двери для детальных исследований развития нервной системы у людей, несущих различные этиологические варианты гена. Это исследование будет иметь решающее значение для получения представления о роли FOXP2 в познании человека.

Пациенты отбирались для скрининга на FOXP2 только в том случае, если они соответствовали фенотипу семейства КЕ и следующим критериям:

- у них были диагностированы врачом (например, педиатром или неврологом) проблемы с речевой артикуляцией;
- у них был нормальный кариотип;

- у них отсутствовала умственная отсталость;
- у них отсутствовали врождённые аномалии;
- у них был нормальный слух;
- у них отсутствовал другой медицинский или генетический диагноз.

И хотя последовательности и модели экспрессии гена FOXP2 у разных видов позвоночных весьма консервативны, эволюционный анализ показал, что за последние 200 000 лет происходил положительный отбор человеческой версии этого гена. Вероятно, в период возникновения разговорной речи специфические для человека модификации претерпели соответствующие нейрогенетические пути, хотя конкретные механизмы этого процесса ещё предстоит изучить.

Мутации, которые были обнаружены:

1. В результате мутации происходит замещение аргинина на гистидин (R553H) в строго сохраняемом на протяжении эволюции участке ДНК-связывающего домена. Кроме того, было установлено, что локус FOXP2 подвергается непосредственному нарушению в случае речевого и языкового расстройства, связанного со сбалансированной транслокацией *de novo* с участием 7-й и 5-й хромосом.
2. Важно отметить, что одним из этих кодирующих изменений стал гетерозиготный переход C→T в экзоне 7, в результате чего появился стоп-кодон в положении 328 белка FOXP2 (R328X).
3. Предполагается, что на уровне аминокислот эти изменения приведут к замене глутамина на лейцин в остатке 17 (Q17L).
4. Также имеется расширение полиглутаминового тракта с 40 до 44 последовательных глутаминов соответственно.

Несомненно, клинические исследования, изучающие влияние наследственных факторов на возникновение речевых расстройств у детей, очень важны. Результаты этих исследований представляют интерес как для клинической практики, так и для фундаментальной науки.

Для изучения наследственных нарушений речи отечественными учёными из ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России была проведена молекулярно-генетическая диагностика нарушений речи у детей. Для данного исследования было отобрано 160 детей с нарушениями речи в возрасте 2–7 лет, из них 93 (58,1%) девочки и 67 (41,9%) мальчиков.

Было выявлено, что у пациентов, которые находились под наблюдением, нарушения речи были представлены следующим образом:

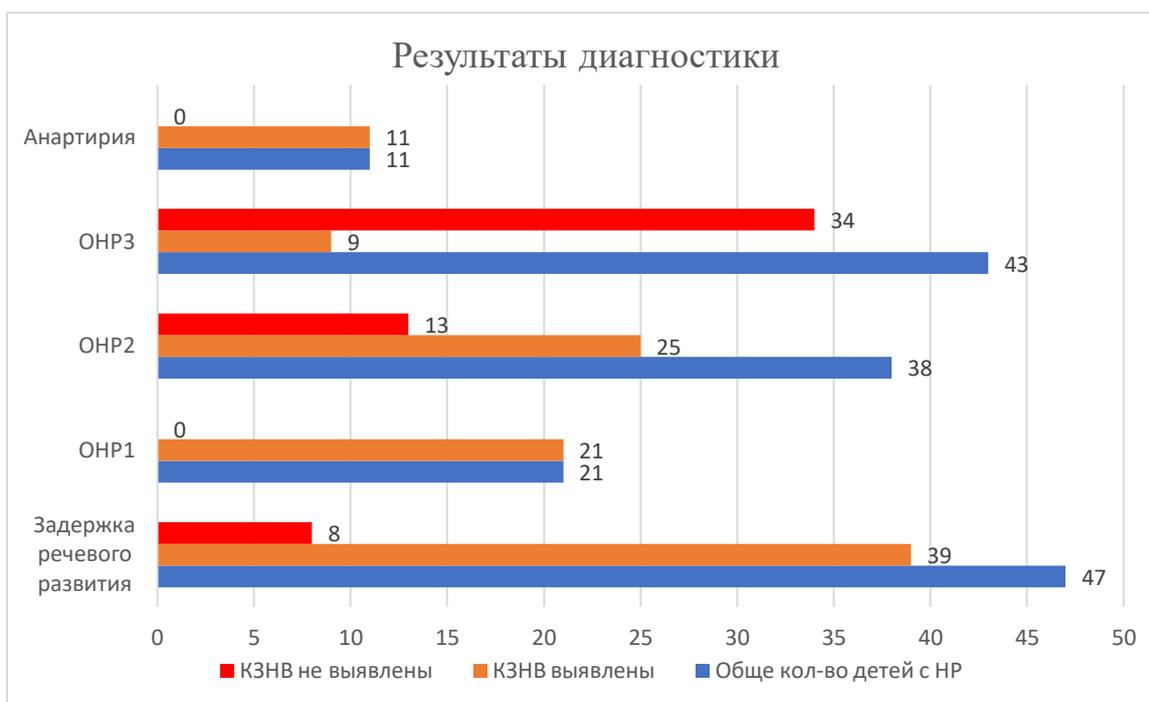


Рис. 1. Результаты диагностики

Из них у 55 больных (34,4 %), которые имели нарушение речи (НР), секвенирование клинического экзона не выявило клинически значимых нуклеотидных вариантов [1].

Также, хотелось бы отметить важность лечения наследственных нарушений речи. Оно может варьироваться в зависимости от типа и тяжести симптомов. Возможные подходы включают в себя:

Логопедическую терапию:

Индивидуальные или групповые занятия с логопедом помогают улучшить навыки произношения, понимания и использования речи. Физическую терапию. Для нарушений, связанных с моторными недостатками, физическая терапия может помочь улучшить контроль над мышцами и координацию движений. Медикаментозное лечение. В некоторых случаях могут быть применены лекарства для уменьшения симптомов, таких как спастичность мышц или неврологические нарушения. Генетическая консультация. Пациенты с наследственными нарушениями речи могут обратиться к генетическим консультантам для получения информации о рисках передачи нарушений будущим поколениям и о возможностях генетического тестирования.

Заключение и выводы

Наследственные нарушения речи представляют собой серьезные состояния, которые могут существенно влиять на качество жизни пациентов. Понимание генетических основ этих нарушений и разработка эффективных стратегий лечения играют ключевую роль в помощи пациентам справиться с их последствиями и улучшить их жизненные перспективы. Нужно работать с детьми, страдающими нарушениями речи. Необходимо как можно раньше

выявлять отклонения от нормы, ставить верный диагноз и назначать рациональное лечение. Исследования в данной области знаний крайне важны, от них зависит нормальная социализация детей в обществе и полноценное развитие их потенциала.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Делягин В.М. Задержка речевого развития у детей. Русский медицинский журнал. 2013; 21(24): 1174–7.
3. 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>
5. Никитина Ю. А., Артемова С. А. Актуальные аспекты развития технологии формирования навыков слогового анализа и синтеза у детей с общим недоразвитием речи. Студенческий электронный журнал «СтРИЖ». 2022; С. 9-13.
6. 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>
7. Волкова О.С. Состояние здоровья детей с речевыми нарушениями: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Смоленск; 2003.
8. 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>
9. 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)
10. 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>
11. Льежуа Ф., Балдевег Т., Коннелли А., Гадян Д.Г., Мишкин М., Варга-Хадем Ф. (ноябрь 2003). "Языковые аномалии ФМРТ, связанные с мутацией гена FOXP2". Нейробиология природы. 6 (11): 1230-7. doi:10.1038/nn1138. PMID 14555953. S2CID 31003547.
12. Домашний справочник по генетике. Национальная медицинская библиотека США, Национальные институты здравоохранения. Сентябрь 2016 года.
13. Понятийно-терминологический словарь логопеда / Под П56 ред. В. И. Селиверстова. — М.: Гуманитарный издательский центр ВЛАДОС, 1997. — 400 с. 15В1Ч[5-691-00044-6.

Сведения об авторах статьи:

Ершов Никита Максимович – студент 1 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, ул. Ленина 3 e-mail: nikita_ershov123@mail.ru