

---

## *Теоретико-эмпирические исследования*

---

### **БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПРИРОДА ДИСЛЕКСИИ: КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ПРИМЕРЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

**Е.Л. ГРИГОРЕНКО**



Григоренко Елена Леонидовна — доцент факультета психологии МГУ им. М.В. Ломоносова, профессор Центра ребенка, факультета психологии, факультета эпидемиологии и народного здоровья Йельского университета (США), кандидат психологических наук, PhD. Контакты: elena.grigorenko@yale.edu

---

#### **Резюме**

*Статья содержит краткий обзор современного понимания биологических основ чтения и дислексии, а также представляет вниманию читателя три психогенетических исследования, выполненных разными методами на разных выборках и иллюстрирующих зависимости между вариативностью гена COMT, индивидуальными различиями в чтении и связанными с чтением процессами.*

**Ключевые слова:** чтение, дислексия, генетические основы поведения, картирование головного мозга, катехол-О-метил-трансфераза, COMT.

---

#### **Дислексия: детали портрета**

Речь и язык называются среди признаков наряду с прямохождени-

ем, структурой ладони и т.п., кардинально различающих человека и других высших млекопитающих. Предполагается, что устная речь и язык

развились в процессе филогенеза человека и что в онтогенезе эти признаки развиваются по определенной биологической программе, но в контексте человеческой среды — семьи или другой социальной группы, хотя и вне процесса формального структурированного обучения. Эволюционисты заинтересованы в декодировании этой биологической программы и понимании ее генетической основы. Так, например, недавняя расшифровка генома неандертальского человека привела к возникновению работ, посвященных вопросу: имели ли неандертальцы речь и язык и каковы могли быть генетические основы этих функций (Green, Krause et al., 2010)? Овладение же письменной речью предполагает процесс формального обучения. Кроме того, овладение письменной речью подразумевает ее наличие. Во-первых, письменная речь развилась намного позже устной. Так, археологические артефакты свидетельствуют о том, что *Homo sapiens sapiens* появились примерно 200 тысяч лет назад, а письмом они овладели не раньше чем 5 тысяч лет назад (Lawler, 2001). Во-вторых, не все разговорные языки мира имеют письменную форму. На сегодняшний день в мире известно 6800 разговорных языков. Многие языки употребляются только их коренными носителями, однако есть несколько языков, которые используются для целей кросс-коммуникации (как второй, третий и т.п. языки, называемые международными языками). Одиннадцать мировых языков: китайский (мандарин), английский, испанский, арабский, индусский (хинди), португальский, бенгальский, русский, японский, французский и

немецкий (Skutnabb-Kangas, 2000), каждый из которых имеет примерно 100 миллионов коренных носителей, используются 51% населения земного шара. Все эти языки имеют письменную форму, на них создано огромное количество письменных произведений разных жанров. Еще на 200 других языках говорят примерно 44% населения Земли. Более 6500 языков употребляются группами, каждая из которых включает менее миллиона коренных носителей языка, причем некоторые языки — группами, включающими менее 1000 человек. Другими словами, 95% разговорных языков Земли используются менее 5% ее населения. Многие из этих языков не имеют письменной формы, хотя точное количество таких языков установить сложно (Grimes, 2000).

Тем не менее подавляющее большинство людей современного мира сталкивается с задачей овладения письменной речью либо на своем родном языке (подавляющее большинство), либо на одном из иностранных языков. Важно отметить, что характеристики и требования такого овладения меняются параллельно с развитием цивилизации и определяются рынком труда (т.е. если в начале индустриализации только определенный процент населения умел читать и писать, то теперь в развитых странах поголовная грамотность является необходимым условием жизни общества). Именно эти социальные изменения привели к ситуации, когда каждый должен научиться читать и писать, и к осознанию того, что овладение языком происходит в ситуации огромного количества индивидуальных различий.

Иными словами, люди сильно различаются по показателям того, насколько хорошо (без ошибок) и быстро (без неоправданных пауз) они взаимодействуют с печатным текстом. Особенно важным является тот факт, что при овладении чтением, по крайней мере, 5% людей во всех письменных языковых системах (Chan, Ho et al., 2007; Farrag, el-Behary et al., 1988; Katusic, Colligan et al., 2001) испытывают серьезные трудности, которые нельзя объяснить никакими другими факторами, например, интеллектуальными, травмой головного мозга, потерей зрения или слуха или неадекватным образованием (American Psychiatric Association: Task force on DSM-IV, 1994; Fletcher, 2009; Habib, 2000; Paracchini, Scerri et al., 2007; Schumacher, Hoffman et al., 2007; Williams, O'Donovan, 2006; World Health Organization, 1993). Считается, что эти люди страдают так называемой специфической неспособностью к обучению чтению, или дислексией. Дислексия проявляется в основном в раннем школьном возрасте при первых попытках овладения чтением, но это — расстройство, которое с возрастом не проходит. Такое расстройство проявляется чаще у мальчиков, чем у девочек; на сегодняшний день разница в частоте встречаемости оценивается как 1,5–2:1 (Flannery, Liederman et al., 2000; Pennington, 2009). Люди с дислексией испытывают разные трудности при взаимодействии с печатным текстом на протяжении всей жизни.

Феномен дислексии, которую также называли словесной слепотой, был описан формально в конце XIX — начале XX в. (Hinshelwood, 1895;

Kerr, 1897; Kussmaul, 1877; Morgan, 1896; Orton, 1925; Stephenson, 1907; Thomas, 1905) как неспособность к прочтению слова при способности его увидеть. Уже тогда различали дислексию и алексию (Hinshelwood, 1902; Stephenson, 1907). Последняя понималась как приобретенная неспособность к чтению, и ее этиология связывалась с повреждениями в определенных зонах головного мозга — супрамаргинальной и ангулярной извилин теменной коры (Hinshelwood, 1899; Hinshelwood, 1900; Hinshelwood, 1902), т.е. в областях мозга, где происходит интеграция слуховой и зрительной информации. Первая же описывалась как врожденная неспособность к чтению, которая проявлялась у здоровых и интеллектуально сохранных детей, которые испытывали неожиданные трудности при овладении чтением (Morgan, 1896; Stephenson, 1907; Thomas, 1905). Поскольку презентация трудностей при взаимодействии с текстом при алексии и дислексии казались в то время похожими, было высказано предположение, что дислексия также связана с анатомическими или функциональными изменениями в теменной коре (Hinshelwood, 1900).

Положения, что дислексия носит врожденный характер и что механизм дислексии нужно искать в анатомических и функциональных характеристиках головного мозга, получили развитие в XX–XXI вв., породив сотни публикаций. Мы лишь упоминаем работы, посвященные этим проблемам, с целью задания контекста для представления трех исследований, детали которых описаны более подробно.

### Теории дислексии: краткий обзор

На сегодняшний день в исследовании дислексии доминируют пять основных подходов (Scerif, Schulte-Körne, 2010). Каждый из них связан с определенным аспектом сложной картины познавательного функционирования при дислексии, за каждым стоит внушительное количество профессиональных психологических, физиологических и лингвистических трудов, но ни один из них не признан окончательно и полностью.

Пожалуй, доминирующей является теория фонологического (фонетического или фонематического) дефицита (Lieberman, Mattingly, 1989; Левина, 1940), согласно которой основным дефицитом при дислексии является дефицит, связанный с когнитивными процессами овладения, представления (репрезентации), сохранения и активации фонем — неделимых звуковых единиц разговорной речи, наделенных смыслом в контексте определенного языка (т.е. разные мировые языки характеризуются разными осмысленными и осмысляемыми звуковыми элементами). Теория дефицита быстрой аудиторной переработки информации допускает, что дислексия может развиваться из слухового дефицита, который ингибирует восприятие коротких и быстро изменяющихся звуков (Tallal, 1980). Теория дефицита зрительной (слуховой и/или тактильной) переработки информации имплицитно подразумевает систему ганглиозных клеток и проекции этих клеток в постериорную часть теменной коры (Stein, Walsh, 1997). Теория дефицита функционирования мозжечка основана на наблюдении о том, что у

людей с дислексией часто наблюдаются проблемы с моторикой (Haslum, Miles, 2007). Поскольку структуры мозжечка задействованы как в моторных процессах, так и в процессах, связанных с автоматизацией приобретенных навыков, то считается, что нарушение функционирования мозжечка может приводить к дислексии (Nicolson, Fawcett et al., 1999). Наконец, согласно теории двойного дефицита (Wolf, Bowers, 1999), дислексия характеризуется двумя типами трудностей: связанными с процессами переработки фонологической информации и с процессами быстрого последовательного называния (или вызова из долгосрочной памяти) знакомых символов (например, цветов, букв и цифр) или объектов.

### Дислексия и головной мозг: мозаика данных

Информация о том, структура и функционирование каких отделов головного мозга являются биологическими субстратами чтения и различаются у людей с дислексией и без, накапливается в трех типах исследований:

- анатомических *постмортум*;
- методом функционального картирования головного мозга;
- анатомических и структурных характеристик мозга *инвиво* (Scerif, Schulte-Körne, 2010).

Структурный анализ головного мозга дислексиков *постмортум* проводился несколькими учеными (Galaburda, Sherman et al., 1985; Humphreys, Kaufmann et al., 1990). Надо отметить, что таких исследований мало, они обычно осуществляются

на маленьких выборках, а полученные данные часто противоречивы. Тем не менее они крайне полезны для генерации гипотез о том, как и почему дислексия возникает и как она протекает. Говоря кратко, эти исследования привели к следующим заключениям, которые требуют подтверждения. Во-первых, мозг дислексиков более подвержен различным неблагоприятным событиям в ходе своего развития, что приводит к возникновению некоторых анатомических отклонений. Так, анатомические изменения (нейронные эктопии и фокальные архитектурные дисплазии) у дислексиков наблюдались в околосолиевых области и *planum temporale* левого полушария, особенно в первом слое нижней лобной и верхней височной извилин. Было сделано предположение о том, что эти изменения появляются в пик миграции нейронов во время внутриутробного развития (Galaburda, Sherman et al., 1985). Во-вторых, были обнаружены паттерны нарушения в слоях магноцеллюлярных (но не парвоцеллюлярных) ганглиозных клеток латерального коленчатого тела. Кроме того, тела магноцеллюлярных клеток у дислексиков были меньше по размеру, чем тела этих же клеток у недислексиков (Livingstone, Rosen et al., 1991). Подобным же образом при исследовании медиального коленчатого тела, структуры которого вовлечены в переработку слуховой информации, было обнаружено, что у дислексиков по сравнению с недислексиками само тело было менее асимметрично, содержало меньше больших нейронов и больше маленьких нейронов (Galaburda, Menard et al., 1994).

Функциональное картирование мозга человека в исследованиях чтения используется очень широко. В частности, большое количество экспериментов было проведено как с дислексиками, так и со здоровыми людьми (недислексиками) разных возрастов, когда они были вовлечены в выполнение задач, связанных с чтением. Эти исследования в целом (Richlan, Kronbichler et al., 2009) привели к пониманию того, что при чтении в головном мозге происходит активация двух задних путей: дорсального и вентрального, причем сильнее эти пути активируются в левом полушарии. Дорсальный путь вовлекает (Simos, Breier et al., 2000b) в основном височно-теменные отделы (угловую и надкраевую извилины и левый нижний конец верхней височной извилины). Задачей этого пути является перевод графем (единиц письменной речи) визуального представленного (т.е. прочтенного) слова в его фонологическую репрезентацию. Недоактивация этого пути на поведенческом уровне проявляется в развитии фонологического дефицита. Пониженная активация этих разделов у дислексиков по сравнению с недислексиками наблюдалась при выполнении задач на чтение единичных слов, псевдослов и задач на рифмовку слов (Shaywitz, Shaywitz et al., 2002; Simos, Breier et al., 2000a; Simos, Breier et al., 2000b). Вентральный путь вовлекает в основном левый нижний затылочно-теменной отдел и заднюю веретенообразную извилину. Предполагается, что этот путь участвует в быстрой автоматической переработке знаковых слов и буквенных комбинаций. Недоактивация этого пути на поведенческом

уровне проявляется в замедленном и насыщенном ошибками процессе опознания отдельно взятых слов, который является основной характеристикой дислексии. Пониженная активация этих разделов у дислексиков в сравнении с недислексиками наблюдалась при выполнении задач на сравнение (одинаковые или разные) буквенных комбинаций (Temple, Pol-drack et al., 2001) и других задач, связанных с чтением (Shaywitz, Shaywitz et al., 2002). Передняя (артериальная) составляющая этой системы головного мозга, поддерживающая чтение, включает левую нижнюю лобную извилину; эта составляющая связана с артикуляцией звуков речи. Повышенная активация в этом разделе головного мозга связана с компенсаторными и часто неэффективными действиями обеспечения доступа к фонологической репрезентации слова путем его артикуляции (Richlan, Kronbichler et al., 2009). Интересным является и то, что гиперактивация у дислексиков также была зарегистрирована во многих областях, вовлеченных в чтение, но в правом, а не левом полушарии (Corina, Richards et al., 2001; Simos, Breier et al., 2000a; Simos, Breier et al., 2000b). Эта активация тоже, похоже, носит компенсаторный характер.

Анатомические и структурные исследования мозга *ин vivo* указывают на более выраженную асимметрию и меньшее количество серого вещества в мозжечке у дислексиков по сравнению с недислексиками (Brown, Eliez et al., 2001; Eckert, Leonard et al., 2003; Leonard, Eckert et al., 2001). Напротив, распределение белого вещества в больших полушариях дифференцирует дислексиков и недис-

лексиков (Ben-Shachar, Dougherty et al., 2007). Организация белого вещества кажется намного слабее в задних отделах левого полушария у дислексиков по сравнению с недислексиками (Deutsch, Dougherty et al., 2005; Klingberg, Hedehus et al., 2000; Steinbrink, Vogt et al., 2008) и намного сильнее в мозолистом теле (Dougherty, Ben-Shachar et al., 2007). На основе этих наблюдений было высказано предположение, что у дислексиков белое вещество проецируется слишком слабо в разделах левого полушария, поддерживающих чтение, но слишком сильно между полушариями. Эта гипотеза объясняет недоактивацию соответствующих областей левого и переактивацию правого полушарий (Gabrieli, 2009).

### **Дислексия и сопряженные расстройства развития**

Одной из часто встречающихся особенностей расстройств развития является достаточно большое перекрытие (или сопряженность, коморбидность) этих расстройств друг с другом (Scerri, Schulte-Körne, 2010). Эта особенность также характерна и для дислексии. Сопряженными с ней расстройствами являются синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), частота встречаемости которого в генеральной популяции составляет 5% (August, Garfinkel, 1990); различные расстройства развития речи и звука, частота встречаемости в генеральной популяции 15% в 3-летнем и 3% в 6-летнем возрасте и на протяжении жизни (Bishop, Adams, 1990; Campbell, Dollaghan et al., 2003; Shriberg, Tomblin et al.,

1999); расстройство языка — специфическое расстройство, связанное с затруднениями в овладении фонемами разговорного языка (Law, Boyle et al., 2000; McArthur, Hogben, 2000; Tomblin, Records et al., 1997), частота встречаемости в генеральной популяции 2.3–7.4% в возрасте от 2 до 5 лет и специфическая неспособность к обучению математике, или дискалькулия, частота встречаемости в генеральной популяции 3.6–6.6%.

Природа этой сопряженности неизвестна, однако установлено, что она достаточно высока. Так, 17–45% дислексиков также имеют диагноз СДВГ (August, Garfinkel, 1990; Semrud-Clikeman, Biederman et al., 1992), 40–80% страдали раньше или страдают в настоящее время расстройством речи или языка (McArthur, Hogben, 2000) и 17–70% страдают дискалькулией (Кнопик, Alarcon et al., 1997). Считается, что одной из причин этой сопряженности является общая, по крайней мере до определенной степени, генетическая этиология этих расстройств развития (Кнопик, Alarcon et al., 1997; Wigg, Feng et al., 2008; Willcutt, Pennington et al., 2007).

### **Дислексия и геном: результаты**

Как отмечалось выше, дислексия начиная с момента ее упоминания в литературе считалась расстройством врожденным. То, что дислексия передается по наследству, было замечено более 100 лет тому назад (Hinshelwood, 1907; Stephenson, 1907; Thomas, 1905). Кроме того, было отмечено, что риск появления дислексии среди родственников дислексиков значительно выше частоты встречаемости дислексии в генераль-

ной популяции (Hallgren, 1950), причем этот риск значительно повышен как для пар родители–дети, так и для пар сиблингов, братьев и сестер (Gilger, Hanebuth et al., 1996; Schulte-Körne, Deimel et al., 1996; Vogler, DeFries et al., 1985; Ziegler, König et al., 2005).

Использование метода близнецов при изучении процессов чтения и дислексии позволило получить оценки вкладов генотипа и среды в формирование индивидуальных различий по разным показателям чтения. С точки зрения самого диагноза дислексии, оценки его конкордантности (т.е. вероятности того, что дислексия присутствует у второго близнеца, если один из близнецов является ее носителем) варьируются от 68 до 100% у однояйцевых (МЗ) и от 38 до 52% у двуяйцевых (ДЗ) близнецов (Bakwin, 1973; DeFries, Alarcón, 1996; Zerbin-Rüdin, 1967). Различные количественные показатели чтения (например, количество ошибок при чтении единичных слов или индикаторов фонематического осознания) устанавливаются коэффициенты наследуемости, варьирующиеся от 40 до 60% (Grigorenko, 2004). Иначе говоря, в генеральной популяции показатели функционирования процессов, связанных с чтением, характеризуются высокой межиндивидуальной изменчивостью, значительная часть источника которой приписывается изменчивости в геноме человека. Что же касается показателей конкордантности по дислексии, то, будучи систематически выше у МЗ по сравнению с ДЗ близнецами, они свидетельствуют о значительной роли генома в развитии дислексии.

Однако все эти свидетельства того, что геном играет значительную

роль в развитии дислексии, полученные на уровне анализа поведенческих признаков, должны быть подтверждены в рамках специфических конкретных молекулярно-генетических исследований дислексии. Иными словами, для того чтобы понять степень и механизм влияния генома, необходимо идентифицировать специфические гены, которые это влияние осуществляют.

В принципе существуют два основных метода таких поисков. В основе обоих методов лежит то, что большинство генов человека содержит переменные участки ДНК (также называемые генетическими маркерами или маркерами ДНК, полиморфизмами, полиморфными локусами или генетическими вариантами), которые отличаются по своей структуре. В рамках первого метода поиск начинается с анализа целого генома или его раздела (например, определенной хромосомы), когда интересующий участок или геном покрывается сеткой генетических маркеров (т.е. известных полиморфизмов) и проводится так называемый анализ сцепления (или в особых случаях, когда частота покрытия велика, проводится так называемый совмещенный анализ сцепления и ассоциации; см. ниже). В рамках второго метода заранее выбираются так называемые гены-кандидаты (или определенные регионы генома) и осуществляется так называемый анализ генетической или аллельной ассоциации. Предполагается, что определенные генетические варианты являются факторами риска для развития определенных фенотипических (физиологических) признаков, которые, в свою очередь, могут быть

связаны с развитием определенных расстройств. Так, если человек является носителем одного из таких вариантов, вероятность того, что у него может развиваться определенное расстройство (например, дислексия), выше среднепопуляционной. Соответственно, передача по наследству этих факторов риска делает расстройство (или определенный риск его развития) наследуемым. Кроме того, подразумевается, что частота встречаемости таких генетических факторов риска выше у людей, страдающих от того или иного расстройства, чем в контрольной группе. Если известно функциональное значение определенного полиморфизма (например, присутствие определенного полиморфизма может вызвать изменение в структуре или пространственной ориентации синтезируемого белка), то присутствие статистической ассоциации между этим полиморфизмом и качественными или количественными проявлениями расстройства можно интерпретировать как свидетельство в пользу вовлеченности гена, содержащего данный полиморфный локус, в этиопатогенез данного расстройства.

На сегодняшний день в результате проведения большого количества анализов сцепления было выделено 9 регионов генома (эти регионы, по согласованию, называются DYX1-9), содержащих, возможно, ген (или гены), вовлеченный в развитие дислексии. Таблица 1 суммирует эти исследования и представляет набор генов-кандидатов, обнаруженных в рамках этих исследований.

Необходимо сделать несколько замечаний по поводу результатов этих исследований. Как видно из



Таблица 1

Регионы генома, которые, на сегодняшний день, считаются содержащими гены, вовлеченные в развитие дислексии

Регион	Локализация в геноме	Исследования, подтверждающие важность данного региона и/или гена-кандидата	Исследования, опровергающие важность данного региона и/или гена-кандидата	Гены-кандидаты
DYX1	15q21	(Bates, Lind et al., 2009; Chapman, Igo et al., 2004; Dahdouh, Anthoni et al., 2009; Fulker, Cardon et al., 1991; Grigorenko, Naples et al., 2007; Grigorenko, Wood et al., 1997; Marino, Citterio et al., 2007; Marino, Giorda et al., 2004; Morris, Robinson et al., 2000; Nöthen, Schulte-Körne et al., 1999; Schulte-Körne, Grimm et al., 1998; Schumacher, König et al., 2008; Smith, Kimberling et al., 1991; Taipale, Kaminen et al., 2003; Wigg, Couto et al., 2004)	(Bellini, Bravaccio et al., 2005; Bisgaard, Eiberg et al., 1987; Brkanac, Chapman et al., 2007; Cope, Hill et al., 2004; de Kovel, Hol et al., 2004; Fagerheim, Raeymaekers et al., 1999; Fisher, Francks et al., 2002; Grigorenko, Ngorosho et al., 2004; Kaminen, Hannula-Jouppi et al., 2003; Marlow, Fisher et al., 2003; Meng, Hager et al., 2005; Nopola-Hemmi, Myllyluoma et al., 2001; Rabin, Wen et al., 1993; Saviour, Kumar et al., 2008; Scerri, Fisher et al., 2004)	DYX1C1 (EKN1)
DYX2	6p22.3-p21.3	(Cardon, Smith et al., 1994; Cardon, Smith et al., 1995; Cope, Harold et al., 2005; Deffenbacher, Kenyon et al., 2004; Dennis, Paracchini et al., 2009; Fisher, Francks et al., 2002; Fisher, Marlow et al., 1999; Gäyan, Smith et al., 1999; Grigorenko, Naples et al., 2007; Grigorenko, Wood et al., 2003; Grigorenko, Wood et al., 1997; Grigorenko, Wood et al., 2000; Harold, Paracchini et al., 2006; Kaplan, Gäyan et al., 2002; Lind, Luciano et al., 2010; Ludwig, Roeske et al., 2008; Marlow, Fisher et al., 2003; Meda, Gelernter et al., 2008; Platko, Wood et al., 2008; Schumacher, Anthoni et al., 2006; Smith, Kimberling et al., 1991; Turic, Robinson et al., 2003; Willeke, Weissfuss et al., 2009)	(Chapman, Igo et al., 2004; de Kovel, Franke et al., 2008; de Kovel, Hol et al., 2004; Fagerheim, Raeymaekers et al., 1999; Field, Kaplan, 1998; Igo, Chapman et al., 2006; Kaminen, Hannula-Jouppi et al., 2003; Kaplan, Gäyan et al., 2002; Ludwig, Schumacher et al., 2008; Nopola-Hemmi, Myllyluoma et al., 2001; Nöthen, Schulte-Körne et al., 1999; Petryshen, Kaplan et al., 2000; Raskind, Igo et al., 2005; Schulte-Körne, Grimm et al., 1998)	DCDC2, K1A0319
DYX3	2p16-p15	(de Kovel, Franke et al., 2008; Fagerheim, Raeymaekers et al., 1999; Fisher, Francks et al., 2002; Francks, Fisher et al., 2002; Grigorenko, Naples et al., 2007; Marlow, Fisher et al., 2003; Petryshen, Kaplan et al., 2002)	(Chapman, Igo et al., 2004; de Kovel, Hol et al., 2004; Igo, Chapman et al., 2006; Nopola-Hemmi, Myllyluoma et al., 2001; Raskind, Igo et al., 2005)	MRP19, C2ORF3

Таблица 1 (продолжение)

Регион	Локализация в геноме	Исследования, подтверждающие важность данного региона и/или гена-кандидата	Исследования, опровергающие важность данного региона и/или гена-кандидата	Гены-кандидаты
DYX4	6q11.2-q12	(Petryshen, Kaplan et al., 2001)	(de Kovel, Hol et al., 2004; Fagerheim, Raeymaekers et al., 1999; Fisher, Francks et al., 2002; Igo, Chapman et al., 2006; Kaminen, Hannula-Jouppi et al., 2003; Marlow, Fisher et al., 2003; Nopola-Hemmi, Myllyluoma et al., 2001; Raskind, Igo et al., 2005)	
DYX5	3p12-q13	(Fisher, Francks et al., 2002; Hannula-Jouppi, Kaminen-Ahola et al., 2005; Nopola-Hemmi, Myllyluoma et al., 2001)	(de Kovel, Hol et al., 2004; Fagerheim, Raeymaekers et al., 1999; Igo, Chapman et al., 2006; Kaminen, Hannula-Jouppi et al., 2003; Raskind, Igo et al., 2005)	ROBO1
DYX6	18p11.2	(Fisher, Francks et al., 2002; Marlow, Fisher et al., 2003; Nopola-Hemmi, Myllyluoma et al., 2001)	(de Kovel, Hol et al., 2004; Fagerheim, Raeymaekers et al., 1999; Igo, Chapman et al., 2006; Kaminen, Hannula-Jouppi et al., 2003; Nopola-Hemmi, Myllyluoma et al., 2001; Raskind, Igo et al., 2005)	
DYX7	11p15.5	(Hsiung, Kaplan et al., 2004)	(de Kovel, Hol et al., 2004; Fagerheim, Raeymaekers et al., 1999; Fisher, Francks et al., 2002; Igo, Chapman et al., 2006; Kaminen, Hannula-Jouppi et al., 2003; Nopola-Hemmi, Myllyluoma et al., 2001)	
DYX8	1p36-p34	(Couto, Gomez et al., 2008; de Kovel, Franke et al., 2008; Grigorenko, Wood et al., 2001; Rabin, Wen et al., 1993; Tzenova, Kaplan et al., 2004)	(Fagerheim, Raeymaekers et al., 1999; Fisher, Francks et al., 2002; Igo, Chapman et al., 2006; Kaminen, Hannula-Jouppi et al., 2003; Marlow, Fisher et al., 2003; Nopola-Hemmi, Myllyluoma et al., 2001; Raskind, Igo et al., 2005)	KIAA0319L
DYX9	Xq27.2-q28	(de Kovel, Hol et al., 2004)	(Fisher, Francks et al., 2002; Kaminen, Hannula-Jouppi et al., 2003; Nopola-Hemmi, Myllyluoma et al., 2001)	

Примечание. Таблица выполнена на примере таблицы 3 из: Scerri, Schulte-Körne, 2010.

таблицы 1, ни один из регионов генома или генов-кандидатов не является неоспоримым. По каждому из таких регионов или генов проведены исследования, которые как подтверждают, так и опровергают их значимость для дислексии. В этом смысле интересен пример того, что произошло с регионом *DYX1* и с соответствующим геном-кандидатом *DYX1C1* (*EKN1*). Хромосома 15 (ее длинное плечо 15q) привлекла внимание ученых в самом первом молекулярно-генетическом исследовании дислексии, проведенном в 1983 г. (Smith, Kimberling et al., 1983). Это исследование было пионерским во многих аспектах, его результаты были опубликованы в журнале «Science». По сути, это было первое полногеномное исследование дислексии; хотя оно и включало относительно небольшое количество маркеров, сцепление с регионом на хромосоме 15q (точнее, с регионом 15q15.1) привлекло внимание исследователей. Однако последующие попытки подтвердить сцепление с 15q15.1 положительных результатов не имели (Bisgaard, Eiberg et al., 1987; Fisher, Francks et al., 2002; Grigorenko, Wood et al., 1997; Schulte-Körne, Grimm et al., 1998); они привлекли внимание ученых к другому близко лежащему региону на этой хромосоме — 15q21.3 (Chapman, Igo et al., 2004; Fulker, Cardon et al., 1991; Grigorenko, Wood et al., 1997; Schulte-Körne, Grimm et al., 1998; Schumacher, König et al., 2008; Smith, Kimberling et al., 1991). В этом свете публикация результатов исследования (Norola-Hemmi, Taipale et al., 2000), проведенного на одной финской семье, вызвала большой интерес (Grigorenko, 2003). В этой семье,

включающей два поколения, четыре человека страдали дислексией, все они являлись носителями хромосомной аберрации, так называемой сбалансированной транслокации, в которой кусочек хромосомы изменил направление 15q21-22; t(2;15)(q11; q21). Эта аберрация нарушила целостность гена, функция которого была не очень хорошо известна; этот ген получил название *DYX1C1* (dyslexia susceptibility 1 candidate 1 или первый ген-кандидат по дислексии). Для подтверждения результатов этого исследования его авторы собрали две выборки: одну с дислексиками, а другую с недислексиками. Структура *DYX1C1* была изучена в ДНК, полученной от участников исследования. Оказалось, что среди дислексиков по сравнению с недислексиками чаще встречаются два определенных аллеля в двух полиморфных сайтах (-3A в rs3743205 и 1249T в rs57809907), расположенных внутри этого гена, которые по отдельности и в комбинации, как было показано на этой финской выборке, связаны с дислексией. Исследователи, работающие с другими выборками, тут же стали тестировать эти аллели в лабораториях с целью воспроизведения полученных результатов. Однако это оказалось не так просто. На сегодняшний день было сделано несколько таких попыток, примерно половина из них не подтвердила связь *DYX1C1* с дислексией (Bellini, Bravaccio et al., 2005; Cope, Harold et al., 2005; Grigorenko, Ngorosho et al., 2004; Meng, Hager et al., 2005), а в остальных были получены противоречивые данные (Brkanac, Chapman et al., 2007; Dahdouh, Anthoni et al., 2009; Marino, Citterio et al., 2007;

Marino, Giorda et al., 2005; Scerri, Fisher et al., 2004; Taipale, Kaminen et al., 2003; Wigg, Couto et al., 2004). Учитывая высокую сопряженность дислексии с другими расстройствами развития, этот ген был протестирован в выборках участников с другими заболеваниями (СДВГ и аутизмом); положительных результатов получено не было (Wigg, Feng et al., 2008; Ylisaukko-Oja, Peyrard-Janvid et al., 2005). На сегодняшний день ситуация не разрешена: начальные результаты были многообещающими, но исследования, направленные на верификацию этих результатов, привели к противоречивым выводам. Примерно такая же ситуация сложилась в отношении других генов-кандидатов (см. таблицу 1). Несмотря на неоднозначность существующей картины, следует отметить, однако, что большинство генов-кандидатов, как оказалось, могут быть связаны друг с другом функционально. Так, например, было показано, что белки, чей синтез регулируется генами *DYX1C1*, *DCDC2*, *KIAA0319* и *ROBO1*, вовлечены в регуляцию процессов миграции нейронов (Galaburda, LoTurco et al., 2006). Если это действительно так, то эти протеины могут играть определенную роль при формировании анатомических и функциональных характеристик головного мозга дислексиков, описанных выше.

Как уже отмечалось, единого определения и единой теории дислексии не существует. Вполне допустимо, что существует много разных дислексий и они гетерогенны по своей природе. В данной статье задача подробного анализа поведенческих и когнитивных фенотипов, ко-

торые использовались при анализе рассмотренных генетических данных, не ставилась. Однако эта задача является очень важной, и именно разнообразие или разрозненность фенотипов могут объяснить пестроту полученных результатов.

Нельзя не обратить внимание на то, что исследования проводились на разных языках и в разных лингвистических системах. На сегодняшний момент нет оснований предполагать, что биологическая машина, стоящая за обучением чтению (и расстройством этого процесса, т.е. дислексией), различается в разных языковых системах. Напротив, вероятно, эволюция происходила таким образом, что она подготовила человеческий мозг к возможности овладения этим процессом и закрепила эту «возможность» в геноме. Однако реализация этой возможности проходит, безусловно, по-разному в разных языковых системах.

Как указывалось выше, дислексии присуща высокая коморбидность с другими расстройствами развития. Вполне возможно, что некоторые из рассматриваемых регионов и генов-кандидатов плейотропны, т.е. влияют не только на развитие дислексии, но и на развитие СДВГ (Wigg, Feng et al., 2008; Willcutt, Pennington et al., 2002) и расстройств языка и речи (Stein, Millard et al., 2006; Stein, Schick et al., 2004).

### **Чтение, дислексия, DYX7 и дофамин**

Один из регионов генома, который был назван DYX7 в результате анализа сцепления выборки семей дислексиков из Канады (Hsiung,

Kaplan et al., 2004), представляет особый интерес, поскольку один из генов-кандидатов, который располагался в данном регионе, являлся членом семьи генов, обеспечивающих оборот нейротрансмиттера дофамина в головном мозге. Этот ген, рецептор дофамина 4 (*DRD4*), был исследован на присутствие ассоциации с дислексией в двух выборках семей дислексиков из Канады (Hsiung, Kaplan et al., 2004) и Италии (Marino, Giorda et al., 2003), но ассоциаций обнаружено не было. Тем не менее гипотеза о том, что вариативность в генах дофамина может быть связана каким-то образом с этиологией дислексии, привлекла внимание исследователей. Дофамин — один из важных нейромедиаторов, являющийся катехоламином (т.е. одним из биогенных аминов). Дофамин имеет собственные важные функции в головном мозге, принимая участие в регуляции эмоциональных и когнитивных процессов; он также является субстратом для синтеза норадреналина (и адреналина), которые, в свою очередь, вовлечены в различные процессы, происходящие в головном мозге. Круговорот дофамина вовлекает большое количество белков. Будучи синтезированным в нейроне, дофамин закачивается в везикулы и затем выводится в синаптическую щель. В этой щели часть доставленных молекул дофамина вербует для передачи нервного импульса (этот процесс осуществляется с помощью рецепторов дофамина), а излишки дофамина возвращаются в пресинаптический нейрон с помощью обратного захвата (этот процесс осуществляется транспортером дофамина). Остаточный дофамин расщепля-

ется в пресинаптической клетке при участии таких белков, как моноаминооксидаза (MAO), затем альдегиддегидрогеназа и катехол-О-метил-трансфераза (COMT). Как было указано выше, идентификация *DYX7* привела к порождению гипотез о том, что в этиологии дислексии может принимать участие один (или несколько) из генов, синтезирующих белки, участвующие в кругообороте дофамина. Так, например, в дополнение к изучению *DRD4*, итальянские исследователи (Marino, Giorda et al., 2003) протестировали гипотезы о вовлеченности еще двух генов, контролирующих производство белков-рецепторов дофамина, рецепторов 2 и 3 (*DRD2* и *DRD3*), и гена, контролирующего производство белка-перевозчика дофамина (*DAT*, также известного под названием *SLC6A3*). Позитивных признаков присутствия ассоциации между аллельной вариативностью в этих генах и дислексии обнаружено не было. В исследованиях, рассмотренных ниже, проверяются гипотезы и связи между аллельной вариативностью в гене, отвечающем за производство катехол-О-метил-трансферазы (гена *COMT*), и психологическими процессами, связанными с чтением и сопряженными расстройствами (на примере СДВГ).

Ген *COMT* располагается на длинном плече хромосомы 22 (22q11.2). Предполагается, что в префронтальной коре, где концентрация белка-перевозчика дофамина низкая, преимущественно этот фермент отвечает за деградацию дофамина. Таким образом, катехол-О-метил-трансфераза играет очень важную роль в кругообороте дофамина в префронтальной

коре и, соответственно, в психологических процессах, которые регулируются этой областью головного мозга (Karoum, Chrapusta et al., 1994). Ген *COMT* имеет сложную структуру, одна из его форм, кодирующая производство фермента, присутствующего в головном мозге, содержит полиморфизм в позиции 158 (Val158Met, также известный как rs4680), в котором замена нуклеотида Г на нуклеотид А (G→A) вызывает замену аминокислот (валин на метионин, Val на Met) при синтезе фермента. С эволюционной точки зрения, аллель Г является исходным, а А — производным. Присутствие валина (Val) в ферменте связано с нормальной активностью производимого белка, а присутствие метионина (Met) вызывает 3–4-кратное снижение активности *COMT* (Lachman, Papolos et al., 1996). Таким образом, дофамин сохраняется в синаптической щели более долгое время, что может создавать благоприятные условия для реализации когнитивных функций.

Рассмотренные ниже исследования преследовали следующие цели. Во-первых, согласно ныне доминирующей модели переработки информации во время выполнения заданий на чтение, была выдвинута следующая проблема: дифференцирует ли и если да, то как, полиморфизм Val158Met паттерны активации головного мозга во время чтения или решения связанных с чтением задач (например, опознания слов и псевдослов). Во-вторых, основываясь на том, что действие *COMT* как фермента дофамина особо выражено в префронтальной коре, которая синтезирует информацию, полученную из разных разделов головного мозга,

было предположено, что наиболее чувствительным фенотипом должен быть фенотип понимания прочитанного. В-третьих, стояла задача возможной дифференциации воздействия вариативности в гене *COMT* в контексте овладения чтением и затруднений, связанных с этим процессом, по сравнению с другими коморбидными с дислексией расстройствами развития, в частности СДВГ. Эти задачи были осуществлены в рамках исследований, рассмотренных ниже.

*Паттерны активации головного  
мозга при выполнении задач на  
чтение и COMT Val158Met  
полиморфизм*

В этом исследовании (Landi, Eastman et al., 2010) принимали участие 44 ученика первого класса (средний возраст — 7 лет). Примерно 50% участников были девочки. Процесс формирования выборки определялся только добровольным участием и отсутствием известных психиатрических, неврологических и серьезных хронических заболеваний. Не учитывались уровень интеллекта и уровень овладения навыком чтения. Задача составления выборки заключалась в том, чтобы охватить разброс по аккуратности и беглости навыков чтения, учитывая то, что исследование проходило в первый год формального обучения чтению.

Дети принимали участие в трех разных этапах исследования. Во-первых, у них брали ДНК для генотипирования. Во-вторых, они получили набор психологических инструментов, по которым оценивали их уровень интеллекта, уровень овладения

навыком чтения и целый ряд когнитивных функций (внимание, фонологическое осознание, задачи на переработку аудиторной и визуальной информации). В-третьих, был разработан ряд коротких экспериментальных задач, который предъявлялся детям, когда они находились в специализированном магните во время проведения функционального картирования работы головного мозга.

Полученная ДНК была проанализирована на структуру полиморфизма Val158Met. В выборке оказались 9 гомозигот по аллелю Г (т.е. генотип Val/Val), 10 гомозигот по аллелю А (т.е. генотип Met/Met) и 25 гетерозигот (т.е. генотип Val/Met). Эти группы затем сравнивались с точки зрения активации путей головного мозга, имплицитированных в реализации чтения. Предполагалось, что пути активации головного мозга могут быть дифференцированы на основе генотипа.

Это предположение подтвердилось. В целом носители генотипа Met/Met продемонстрировали паттерн более интенсивной активации дорсального и вентрального (см. выше) путей и особенно центра Вернике в левом полушарии. Этот паттерн активации в целом характеризует первичную автоматизацию процесса чтения. Напротив, носители аллеля Val (как гомо-, так и гетерозиготы) показали гиперактивацию в областях, которые связаны с возбуждением путей, поддерживающих внимание, память и метапознание, демонстрируя, таким образом, что чтение по-прежнему остается для них трудной неавтоматизированной задачей, требующей вовлечения дополнительных ресурсов.

Иными словами, эти результаты показывают, что динамика овладения чтением может, по крайней мере частично, регулироваться генотипом. Похоже, что количество копий аллеля А положительно коррелирует с эффективностью обучения чтению.

#### *Понимание прочитанного и COMT Val158Met полиморфизм*

Дальнейшее подтверждение значимости вариативности в гене *COMT* для характеристик чтения было получено в исследовании на понимание прочитанного (Grigorenko, DeYoung et al., 2007), в нем принимали участие подростки ( $n = 179$ , средний возраст — 16 лет), которые находились в колонии, отбывая сроки наказания за совершенные преступления. Все участники были юноши.

Хорошо известно, что спектр нарушений когнитивных функций у делинквентных подростков крайне широк. Кроме того, в этой категории популяции часто встречаются подростки из неблагополучных семей; также хорошо известно, что семейное неблагополучие, особенно трудности во взаимоотношениях с матерью (например, отторжение ребенка матерью), затормаживают когнитивное развитие ребенка. Задача состояла в том, чтобы выделить группу с трудностями в понимании прочитанного среди делинквентных подростков и дифференцировать ее далее, если возможно, на подгруппы, основываясь на факте присутствия отторжения матерью (эти данные были собраны из самоотчетов подростков об их взаимоотношениях в семье) и определенного генотипа.

Как было указано выше, *COMT* представляет собой структурно-сложный ген; он содержит множество полиморфизмов. На основании ряда опубликованных работ в данный анализ было включено несколько особенно интересных полиморфизмов. Так, полиморфизмы rs737865 и rs165599 формируют интересный гаплотип (группу полиморфизмов) с rs4680 (Val158Met), который был представлен как связанный с шизофренией (Shifman, Bronstein et al., 2002) и маниакально-депрессивным психозом (Shifman, Bronstein et al., 2004). Полиморфизм rs740603, в свою очередь, является элементом гаплотипа, который был ассоциирован с никотинозависимостью (Beuten, Raupre et al., 2005) и с ощущением боли (Kim, Lee et al., 2006). Генотипирование было проведено для четырех маркеров.

Как и предполагалось, вариативность в структуре гена *COMT* была статистически значимо связана с показателями понимания прочитанного. Более того, далее по взаимоотношению с матерью дифференцировали группу юношей с трудностями в понимании. Важно отметить, что гаплотип ГГГГ (в частности, носители аллеля Val в Val158Met полиморфизме) в комбинации с материнским отторжением был выделен как особо значимый фактор риска.

#### *Дети с СДВГ и COMT Val158Met полиморфизм*

Этот полиморфизм также изучался в контексте исследований по СДВГ (Cheuk, Wong, 2006; Faraone, Perlis et al., 2005). Поскольку дислексия высоко сопряжена с СДВГ, то ин-

тересно проверить наличие генетических ассоциаций между геном *COMT*, его аллелями и СДВГ. В этом исследовании анализировалась взаимосвязь структурной вариативности *COMT* с диагнозом СДВГ в выборке русских семей пробандов с этим диагнозом (Заваденко и др., 2010).

Выборка состояла из 76 семей с детьми с СДВГ. Большинство семей (44) имели одного ребенка с СДВГ, 28 — двух и 4 — трех. Средний возраст детей — 8.17 года ( $sd = 3.36$ ). Девочки составляли примерно 25% выборки. Все семьи были русскими по национальности, славянского происхождения. Семьи отбирались через районную неврологическую консультацию. Диагноз СДВГ ставился методом консенсуса при участии практикующих врачей-неврологов. В этой работе также использовалось несколько полиморфизмов (rs737865, rs740603, rs165722, rs4680, rs165599). Поскольку в этом исследовании были доступны генотипы не только детей с СДВГ, но и их родителей, анализ данных осуществлялся с помощью пакета FBAT (Horvath, Xu et al., 2001), позволяющего проводить анализ генетических ассоциаций для единичных маркеров и гаплотипов в выборках семей. Анализ проводился по трем генетическим моделям (доминантной, рецессивной и аддитивной) с разными типами фенотипов (только с фенотипами пробандов, т.е. для всей выборки, только для семей с мальчиками-пробандами и с фенотипами пробандов и их родителей). Использовалась нулевая гипотеза «сцепления нет, генетической ассоциации тоже нет». Генетические ассоциации обнаружены не были.



### Заключение

В этой статье ставилось две задачи. Первой задачей являлось описание состояний исследований биологической основы чтения и дислексии в зарубежной психологии и пограничных дисциплинах. Второй задачей являлось описание трех исследований автора и ее коллег, которые вписываются в контекст, заданный этим описанием, и демонстрируют разброс эмпирических вопросов и методологических подходов, соответствующий работам такого рода.

Результаты исследований показывают присутствие ассоциации между структурной вариативностью в гене *COMT* и индивидуальными различиями по показателям чтения и показателям функционирования мозга, характеризующим мозговые пути, вовлеченные в осуществление процесса чтения, и позволяют фор-

мулировать гипотезу, согласно которой влияние *COMT* скорее связано с чтением и дислексией, чем вниманием и СДВГ.

Необходимо отметить, что рассмотренные здесь исследования выполнены в условиях междисциплинарного взаимодействия со специалистами пограничных дисциплин. Такие взаимодействия абсолютно необходимы для понимания сложных многоуровневых процессов, изучаемых психологией и пограничными дисциплинами. Необходимо отметить практическую важность этой работы. Предполагается, что в один прекрасный день ученые смогут разработать психогенетические тесты, дающие информацию о степени риска, связанного с развитием дислексии и других расстройств развития. И кто знает, может быть, ученые разработают способы преодоления этих явлений.

### Литература

*Заваденко Н.Н. и др.* Вариативность в гене *COMT* и СДВГ. М.: Российский государственный медицинский университет, 2010.

*Левина Р.* Недостатки чтения и письма у детей. М.: Учпедгиз, 1940.

American Psychiatric Association: Task force on DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.

*August G.J., Garfinkel B.D.* Comorbidity of ADHD and reading disability among clinic-referred children // *Journal of Abnormal Child Psychology*. 1990. 18. 29–45.

*Bakwin H.* Reading disability in twins // *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1973. 15. 184–187.

*Bates T.C. et al.* Dyslexia and *DYX1C1*: deficits in reading and spelling associated with a missense mutation // *Molecular Psychiatry*. 2009. Vol. Published on line.

*Bellini G. et al.* No evidence for association between dyslexia and *DYX1C1* functional variants in a group of children and adolescents from Southern Italy // *Journal of Molecular Neuroscience*. 2005. 27. 311–314.

*Ben-Shachar M., Dougherty R.F., Wandell B.A.* White matter pathways in reading // *Current Opinion in Neurobiology*. 2007. 17. 258–270.

- Beuten J., Payne T.J., Ma J.Z., Li M.D.* Significant association of Catechol-O-Methyltransferase (COMT) haplotypes with nicotine dependence in male and female smokers of two ethnic populations // *Neuropsychopharmacology*. 2005. 31. 675–684.
- Bisgaard M.L. et al.* Dyslexia and chromosome 15 heteromorphism: negative lod score in a Danish material // *Clinical Genetics*. 1987. 32. 118–119.
- Bishop D.V., Adams C.* A prospective study of the relationship between specific language impairment, phonological disorders and reading retardation // *Journal of Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines*. 1990. 31. 1027–1050.
- Brkanac Z. et al.* Evaluation of candidate genes for DYX1 and DYX2 in families with dyslexia // *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*. 2007. 144. 556–560.
- Brown W.E. et al.* Preliminary evidence of widespread morphological variations of the brain in dyslexia // *Neurology*. 2001. 56. 781–783.
- Campbell T.F. et al.* Risk factors for speech delay of unknown origin in 3-year-old children // *Child Development*. 2003. 74. 346–357.
- Cardon L.R. et al.* Quantitative trait locus for reading disability on chromosome 6 // *Science*. 1994. 226. 276–279.
- Cardon L.R. et al.* Quantitative trait locus for reading disability: correction // *Science*. 1995. 268. 1553.
- Chan D.W. et al.* Prevalence, gender ratio and gender differences in reading-related cognitive abilities among Chinese children with dyslexia in Hong Kong // *Educational Studies*. 2007. 33. 249–265.
- Chapman N.H. et al.* Linkage analyses of four regions previously implicated in dyslexia: Confirmation of a locus on chromosome 15q // *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*. 2004. 131B. 67–75.
- Cheuk D.K., Wong V.* Meta-analysis of association between a catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder // *Behavior Genetics*. 2006. 36. 651–659.
- Cope N. et al.* Strong evidence that KIAA0319 on chromosome 6p is a susceptibility gene for developmental dyslexia // *The American Journal of Human Genetics*. 2005. 76. 581–591.
- Cope N. et al.* No support for association between Dyslexia Susceptibility 1 Candidate 1 and developmental dyslexia // *Molecular Psychiatry*. 2004. 10. 237–238.
- Corina D.P. et al.* fMRI auditory language differences between dyslexic and able reading children // *Neuroreport*. 2001. 12. 1195–1201.
- Couto J. et al.* The KIAA0319-like (KIAA0319L) gene on chromosome 1p34 as a candidate for reading disabilities // *Journal of Neurogenetics*. 2008. 22. 295–313.
- Dahdouh F. et al.* Further evidence for DYX1C1 as a susceptibility factor for dyslexia // *Psychiatric Genetics*. 2009. 19. 59–63.
- De Kovel C. et al.* Confirmation of dyslexia susceptibility loci on chromosomes 1p and 2p, but not 6p in a Dutch sib-pair collection // *American Journal of Medical Genetics*. 2008. 147B. 294–300.
- De Kovel C.G.F. et al.* Genomewide scan identifies susceptibility locus for dyslexia on Xq27 in an extended Dutch family // *Journal of Medical Genetics*. 2004. 41. 652–657.
- Deffenbacher K.E. et al.* Refinement of the 6p21.3 QTL influencing dyslexia: linkage and association analyses // *Human Genetics*. 2004. 115. 128–138.
- DeFries J.C., Alarcón M.* Genetics of specific reading disability // *Mental Retardation and Developmental Disabilities*. 1996. 2. 39–47.

- Dennis M.Y. et al.* A common variant associated with dyslexia reduces expression of the KIAA0319 gene // PLoS Genetics. 2009. 5. e1000436.
- Deutsch G.K. et al.* Children's reading performance is correlated with white matter structure measured by diffusion tensor imaging // Cortex. 2005. 41. 354–363.
- Dougherty R.F. et al.* Temporal-callosal pathway diffusivity predicts phonological skills in children // PNAS. 2007. 104. 8556–8561.
- Eckert M.A. et al.* Anatomical correlates of dyslexia: frontal and cerebellar findings // Brain. 2003. 126. 482–494.
- Fagerheim T. et al.* A new gene (DYX3) for dyslexia is located on chromosome 2 // Journal of Medical Genetics. 1999. 36. 664–669.
- Faraone S.V. et al.* Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder // Biological Psychiatry. 2005. 57. 1313–1323.
- Farrag A.F., el-Behary A.A., Kandil M.R.* Prevalence of specific reading disability in Egypt // Lancet. 1988. 2. 837–839.
- Field L.L., Kaplan B.J.* Absence of linkage of phonological coding dyslexia to chromosome 6p23-p21.3 in a large family data set // American Journal of Human Genetics. 1998. 63. 1448–1456.
- Fisher S.E. et al.* Independent genome-wide scans identify a chromosome 18 quantitative-trait locus influencing dyslexia // Nature Genetics. 2002. 30. 86–91.
- Fisher S.E. et al.* A quantitative-trait locus on chromosome 6p influences different aspects of developmental dyslexia // American Journal of Human Genetics. 1999. 64. 146–156.
- Flannery K.A., Liederman J., Daly L., Schultz J.* Male prevalence for reading disability is found in a large sample of black and white children free from ascertainment bias // Journal of the International Neuropsychological Society. 2000. 6. 433–442.
- Fletcher J.M.* Dyslexia: The evolution of a scientific concept // Journal of the International Neuropsychological Society. 2009. 15. 501–508.
- Francks C. et al.* Fine mapping of the chromosome 2p12-16 dyslexia susceptibility locus: quantitative association analysis and positional candidate genes SEMA4F and OTX1 // Psychiatric Genetics. 2002. 12. 35–41.
- Fulker D.W., Cardon L.R., DeFries J.C., Kimberling W.J., Pennington B.F., Smith S.D.* Multiple regression analysis of sib-pair data on reading to detect quantitative trait loci // Reading and Writing: An Interdisciplinary Journal. 1991. 3. 299–313.
- Gabrieli J.D.E.* Dyslexia: A new synergy between education and cognitive neuroscience // Science. 2009. 325. 280–283.
- Galaburda A.M. et al.* From genes to behavior in developmental dyslexia // Nature Neuroscience. 2006. 9. 1213–1217.
- Galaburda A.M., Menard M.T., Rosen G.D.* Evidence for aberrant auditory anatomy in developmental dyslexia // PNAS. 1994. 91. 8010–8013.
- Galaburda A.M. et al.* Developmental dyslexia: four consecutive patients with cortical anomalies // Annals of Neurology. 1985. 18. 222–233.
- Gayán J. et al.* Quantitative-trait locus for specific language and reading deficits on chromosome 6p // American Journal of Human Genetics. 1999. 64. 157–164.
- Gilger J.W., Hanbuth E., Smith S.D., Pennington B.F.* Differential risk for developmental reading disorders in the offspring of compensated versus noncompensated parents // Reading and Writing. 1996. 8. 407–417.
- Green R.E. et al.* A draft sequence of the Neandertal genome // Science. 2010. 328. 710–722.
- Grigorenko E.L.* The first candidate gene for dyslexia: Turning the page of a new

- chapter of research // PNAS. 2003. 100. 11190–11192.
- Grigorenko E.L.* Genetic bases of developmental dyslexia: A capsule review of heritability estimates // *Enfance*. 2004. 3. 273–287.
- Grigorenko E.L. et al.* Exploring interactive effects of genes and environments in etiology of individual differences in reading comprehension // *Development and Psychopathology*. 2007. 19. 1089–1103.
- Grigorenko E.L. et al.* Back to Africa: Tracing dyslexia genes in East Africa // *Reading and Writing: An Interdisciplinary Journal*. 2007. 1–2. 27–49.
- Grigorenko E.L. et al.* Two failed attempts to replicate the association between DD and DYX1C1/EKN1 // *Behavior Genetics*. 2004. 34. 642–643.
- Grigorenko E.L. et al.* Continuing the search for dyslexia genes on 6p // *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*. 2003. 118B. 89–98.
- Grigorenko E.L. et al.* Susceptibility loci for distinct components of developmental dyslexia on chromosomes 6 and 15 // *American Journal of Human Genetics*. 1997. 60. 27–39.
- Grigorenko E.L., Wood F.B., Meyer M.S., Pauls D.L.* Chromosome 6p influences on different dyslexia related cognitive processes: Further confirmation // *American Journal of Human Genetics*. 2000. 66. 715–723.
- Grigorenko E.L. et al.* Linkage studies suggest a possible locus for developmental dyslexia on chromosome 1p // *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*. 2001. 105. 120–129.
- Grimes B.F.* *Ethnologue: Languages of the world*. Dallas, TX: SIL International, 2000.
- Habib M.* The neurological basis of developmental dyslexia // *Brain*. 2000. 123. 2373–2399.
- Hallgren B.* Specific dyslexia (congenital word-blindness); a clinical and genetic study // *Acta Psychiatrica et Neurologica Supplementum*. 1950. 65. 1–287.
- Hannula-Jouppi K. et al.* The axon guidance receptor gene ROBO1 is a candidate gene for developmental dyslexia // *PLoS*. 2005. 1. e50.
- Harold D. et al.* Further evidence that the KIAA0319 gene confers susceptibility to developmental dyslexia // *Molecular Psychiatry*. 2006. 11. 1085–1091.
- Haslum M., Miles T.* Motor performance and dyslexia in a national cohort of 10-year-old children // *Dyslexia*. 2007. 13. 257–275.
- Hinshelwood J.* Word-blindness and visual memory // *Lancet*. 1895. 146. 1564–1570.
- Hinshelwood J.* «Letter» without «word» blindness // *Lancet*. 1899. 153. 83–86.
- Hinshelwood J.* Congenital word-blindness // *Lancet*. 1900. 155. 1506–1508.
- Hinshelwood J.* Four cases of word-blindness // *Lancet*. 1902. 159. 358–363.
- Hinshelwood J.* Four cases of congenital word-blindness occurring in the same family // *British Medical Journal*. 1907. 1. 608–609.
- Horvath S., Xu X., Laird N.M.* The family based association test method: strategies for studying general genotype-phenotype associations // *European Journal of Human Genetics*. 2001. 9. 301–306.
- Hsiung G.-Y. et al.* A dyslexia susceptibility locus (DYX7) linked to dopamine D4 receptor (DRD4) region on chromosome 11p15.5 // *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*. 2004. 125B. 112–119.
- Humphreys P., Kaufmann W.E., Galaburda A.M.* Developmental dyslexia in women: neuropathological findings in three patients // *Annals of Neurology*. 1990. 28. 727–738.
- Igo R.P.J. et al.* Genomewide scan for real-word reading subphenotypes of dyslexia: novel chromosome 13 locus and genetic complexity // *American Journal of*

Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics). 2006. 141. 15–27.

*Kaminen N. et al.* A genome scan for developmental dyslexia confirms linkage to chromosome 2p11 and suggests a new locus on 7q32 // *Journal of Medical Genetics*. 2003. 40. 340–345.

*Kaplan D.E. et al.* Evidence for linkage and association with reading disability on 6p21.3-22 // *American Journal of Human Genetics*. 2002. 70. 1287–1298.

*Karoum F., Chrapusta S.J., Egan M.F.* 3-Methoxytyramine is the major metabolite of released dopamine in the rat frontal cortex: reassessment of the effects of antipsychotics on the dynamics of dopamine release and metabolism in the frontal cortex, nucleus accumbens, and striatum by a simple two pool model // *Journal of Neurochemistry*. 1994. 63. 972–979.

*Katusic S.K. et al.* Incidence of reading disability in a population-based birth cohort, 1976–1982, Rochester, Minnesota // *Mayo Clinic Proceedings*. 2001. 76. 1081–1092.

*Kerr J.* School hygiene, in its mental, moral, and physical aspects // *Journal of the Royal Statistical Society*. 1897. 60. 613–680.

*Kim H. et al.* Genetic polymorphisms in monoamine neurotransmitter systems show only weak association with acute post-surgical pain in humans // *Molecular Pain*. 2006. 2. 24.

*Klingberg T. et al.* Microstructure of temporo-parietal white matter as a basis for reading ability: evidence from diffusion tensor magnetic resonance imaging // *Neuron*. 2000. 25. 493–500.

*Knopik V.S., Alarcon M., DeFries J.C.* Comorbidity of mathematics and reading deficits: evidence for a genetic etiology // *Behavior Genetics*. 1997. 27. 447–453.

*Kussmaul A.* Die Störungen der Sprache. Leipzig, Germany: Vogel, 1877.

*Lachman H.M. et al.* Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders // *Pharmacogenetics*. 1996. 6. 243–250.

*Landi N. et al.* Val158Met and reading. New Haven, CT: Yale University, 2010.

*Law J. et al.* Prevalence and natural history of primary speech and language delay: findings from a systematic review of the literature // *International Journal of Language & Communication Disorders*. 2000. 35. 165–188.

*Lawler A.* Archaeology: Writing gets a rewrite // *Science*. 2001. 292. 2418–2420.

*Leonard C.M. et al.* Anatomical risk factors for phonological dyslexia // *Cerebral Cortex*. 2001. 11. 148–157.

*Lieberman A.M., Mattingly I.G.* A specialization for speech perception // *Science*. 1989. 243. 489–494.

*Lind P.A. et al.* Dyslexia and DCDC2: normal variation in reading and spelling is associated with DCDC2 polymorphisms in an Australian population sample // *European Journal of Human Genetics*. 2010. 18. 668–673.

*Livingstone M.S., Rosen G.D., Drislane F.W., Galaburda A.M.* Physiological and anatomical evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia // *PNAS*. 1991. 88. 7943–7947.

*Ludwig K. et al.* Investigation of interaction between DCDC2 and KIAA0319 in a large German dyslexia sample // *Journal of Neural Transmission*. 2008. 115. 1587–1589.

*Ludwig K. et al.* Investigation of the DCDC2 intron 2 deletion/compound short tandem repeat polymorphism in a large German dyslexia sample // *Psychiatric Genetics*. 2008. 18. 310–312.

*Marino C. et al.* Association of short-term memory with a variant within DYX1C1 in developmental dyslexia //

- Genes, Brain, & Behavior. 2007. 6. 640–646.
- Marino C. et al.* A family-based association study of the DYX1C1 gene on 15q21.1 in developmental dyslexia // *European Journal of Human Genetics*. 2005. 13. 491–499.
- Marino C. et al.* No evidence for association and linkage disequilibrium between dyslexia and markers of four dopamine-related genes // *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2003. 12. 198–202.
- Marino C. et al.* A locus on 15q15-15qter influences dyslexia: further support from a transmission/disequilibrium study in an Italian speaking population // *Journal of Medical Genetics*. 2004. 41. 42–46.
- Marlow A.J. et al.* Use of multivariate linkage analysis for dissection of a complex cognitive trait // *American Journal of Human Genetics*. 2003. 72. 561–570.
- McArthur G.M., Hogben J.H.* On the 'Specifics' of Specific Reading Disability and Specific Language Impairment // *Journal of Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines*. 2000. 41. 869–874.
- Meda S.A. et al.* Polymorphism of DCDC2 reveals differences in cortical morphology of healthy individuals – A preliminary voxel based morphometry study // *Brain Imaging and Behavior*. 2008. 2. 21–26.
- Meng H. et al.* TDT-association analysis of EKN1 and dyslexia in a Colorado twin cohort // *Human Genetics*. 2005. 118. 87–90.
- Morgan W.P.* A case of congenital word-blindness (inability to learn to read) // *British Medical Journal*. 1896. 2. 1543–1544.
- Morris D.W. et al.* Family-based association mapping provides evidence for a gene for reading disability on chromosome 15q // *Human Molecular Genetics*. 2000. 9. 843–848.
- Nicolson R.I. et al.* Association of abnormal cerebellar activation with motor learning difficulties in dyslexic adults // *Lancet*. 1999. 353. 1662–1667.
- Nopola-Hemmi J. et al.* A dominant gene for developmental dyslexia on chromosome 3 // *Journal of Medical Genetics*. 2001. 38. 658–664.
- Nopola-Hemmi J. et al.* Two translocations of chromosome 15q associated with dyslexia // *Journal of Medical Genetics*. 2000. 37. 771–775.
- Nöthen M.M. et al.* Genetic linkage analysis with dyslexia: evidence for linkage of spelling disability to chromosome 15 // *European Child & Adolescent Psychiatry*. 1999. 8. 56–59.
- Orton S.T.* «Word-blindness» in school children // *Archives of Neurology and Psychiatry*. 1925. 14. 582–615.
- Paracchini S., Scerri T.S., Monaco A.P.* The genetic lexicon of dyslexia // *The Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2007. 8. 57–79.
- Pennington B.F.* Diagnosing learning disorders: A neuropsychological framework. NY: Guilford Press, 2009.
- Petryshen T.L. et al.* Supportive evidence for the DYX3 dyslexia susceptibility gene in Canadian families // *Journal of Medical Genetics*. 2002. 39. 125–126.
- Petryshen T.L. et al.* Evidence for a susceptibility locus on chromosome 6q influencing phonological coding dyslexia // *American Journal of Medical Genetics*. 2001. 105. 507–517.
- Petryshen T.L., Kaplan B.J., Liu M.F., Field L.L.* Absence of significant linkage between phonological coding dyslexia and chromosome 6p23-21.3, as determined by use of quantitative-trait methods: Confirmation of qualitative analyses // *American Journal of Human Genetics*. 2000. 66. 708–714.
- Platko J. et al.* Association of reading disability on chromosome 6p22 in the African population // *American Journal of*

Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics). 2008. 147B. 1278–1287.

*Rabin M. et al.* Suggestive linkage of developmental dyslexia to chromosome 1p34-p36 // *Lancet*. 1993. 342. 178.

*Raskind W.H. et al.* A genome scan in multigenerational families with dyslexia: Identification of a novel locus on chromosome 2q that contributes to phonological decoding efficiency // *Molecular Psychiatry*. 2005. 10. 699–711.

*Richlan F., Kronbichler M., Wimmer H.* Functional abnormalities in the dyslexic brain: A quantitative meta-analysis of neuroimaging studies // *Human Brain Mapping*. 2009. 30. 3299–3308.

*Saviour P. et al.* Allelic variants of DYX1C1 are not associated with dyslexia in India // *Indian Journal of Human Genetics*. 2008. 14. 99–101.

*Scerri T., Schulte-Körne G.* Genetics of developmental dyslexia // *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2010. 19. 179–197.

*Scerri T. S. et al.* Putative functional alleles of DYX1C1 are not associated with dyslexia susceptibility in a large sample of sibling pairs from the UK // *Journal of Medical Genetics*. 2004. 41. 853–857.

*Schulte-Körne G. et al.* Familial aggregation of spelling disability // *Journal of Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines*. 1996. 37. 817–822.

*Schulte-Körne G. et al.* Evidence for linkage of spelling disability to chromosome 15 // *American Journal of Human Genetics*. 1998. 63. 279–282.

*Schumacher J. et al.* Strong genetic evidence of DCDC2 as a susceptibility gene for dyslexia // *American Journal of Human Genetics*. 2006. 78. 52–62.

*Schumacher J. et al.* Genetics of dyslexia: the evolving landscape // *Journal of Medical Genetics*. 2007. 44. 289–297.

*Schumacher J. et al.* Further evidence for a susceptibility locus contributing to read-

ing disability on chromosome 15q15-q21 // *Psychiatric Genetics*. 2008. 18. 137–142.

*Semrud-Clikeman M. et al.* Comorbidity between ADHD and learning disability: a review and report in a clinically referred sample // *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1992. 31. 439–448.

*Shaywitz B.A. et al.* Disruption of posterior brain systems for reading in children with developmental dyslexia // *Biological Psychiatry*. 2002. 52. 101–110.

*Shifman S. et al.* A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia // *American Journal of Human Genetics*. 2002. 71. 1296–1302.

*Shifman S. et al.* COMT: A common susceptibility gene in bipolar disorder and schizophrenia // *American Journal of Medical Genetics*. 2004. 128B. 61–64.

*Shriberg L.D., Tomblin J.B., McSweeney J.L.* Prevalence of speech delay in 6-year-old children and comorbidity with language impairment // *Journal of Speech Language & Hearing Research*. 1999. 42. 1461–1481.

*Simos P.G. et al.* Brain activation profiles in dyslexic children during non-word reading: a magnetic source imaging study // *Neuroscience Letters*. 2000a. 290. 61–65.

*Simos P.G. et al.* Brain mechanisms for reading: the role of the superior temporal gyrus in word and pseudoword naming // *Neuroreport*. 2000b. 11. 2443–2447.

*Skutnabb-Kangas T.* Linguistic genocide in education or worldwide diversity and human rights. New Jersey, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 2000.

*Smith S.D., Kimberling W.J., Pennington B.F.* Screening for multiple genes influencing dyslexia // *Reading and Writing*. 1991. 3. 285–298.

*Smith S.D., Kimberling W.J., Pennington B.F., Lubs H.A.* Specific reading disability: identification of an inherited form through

linkage analyses // *Science*. 1983. 219. 1345–1347.

*Stein C.M. et al.* Speech sound disorder influenced by a locus in 15q14 region // *Behavior Genetics*. 2006. 36. 858–868.

*Stein C.M. et al.* Pleiotropic effects of a chromosome 3 locus on speech-sound disorder and reading // *American Journal of Human Genetics*. 2004. 74. 283–297.

*Stein J., Walsh V.* To see but not to read: the magnocellular theory of dyslexia // *Trends in Neuroscience*. 1997. 20. 147–152.

*Steinbrink C. et al.* The contribution of white and gray matter differences to developmental dyslexia: insights from DTI and VBM at 3.0 T // *Neuropsychologia*. 2008. 46. 3170–3178.

*Stephenson S.* Six cases of congenital word-blindness affecting three generations of one family // *Ophthalmoscope*. 1907. 5. 482–484.

*Taipale M. et al.* A candidate gene for developmental dyslexia encodes a nuclear tetratricopeptide repeat domain protein dynamically regulated in brain // *PNAS*. 2003. 20. 11553–11558.

*Tallal P.* Auditory temporal perception, phonics, and reading disabilities in children // *Brain and Language*. 1980. 9. 182–198.

*Temple E. et al.* Disrupted neural responses to phonological and orthographic processing in dyslexic children: an fMRI study // *Neuroreport*. 2001. 12. 299–307.

*Thomas C.J.* Congenital «word-blindness» and its treatment // *Ophthalmoscope*. 1905. 3. 380–385.

*Tomblin J.B. et al.* Prevalence of specific language impairment in kindergarten children // *Journal of Speech Language & Hearing Research*. 1997. 40. 1245–1260.

*Turic D. et al.* Linkage disequilibrium mapping provides further evidence of a gene for reading disability on chromosome 6p21.3-22 // *Molecular Psychiatry*. 2003. 8.

*Tzenova J., Kaplan B.J., Petryshen T.L., Field L.L.* Confirmation of a dyslexia susceptibility gene on chromosome 1p34-p36 in a set of 100 Canadian families // *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*. 2004. 127B. 117–124.

*Vogler G.P., DeFries J.C., Decker S.N.* Family history as an indicator of risk for reading disability // *Journal of Learning Disabilities*. 1985. 18. 419–421.

*Wigg K. et al.* Association of ADHD and the Protogeningene in the chromosome 15q21.3 reading disabilities linkage region // *Genes, Brain and Behavior*. 2008. 7. 877–886.

*Wigg K.G. et al.* Support for EKN1 as the susceptibility locus for dyslexia on 15q21 // *Molecular Psychiatry*. 2004. 9. 1111–1121.

*Wilcke A. et al.* The role of gene DCDC2 in German dyslexics // *Annals of Dyslexia*. 2009. 59. 1–11.

*Willcutt E.G., Pennington B.F., Olson R.K., DeFries J.C.* Understanding comorbidity: A twin study of reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2007. 144B. 709–714.

*Willcutt E.G. et al.* Quantitative trait locus for reading disability on chromosome 6p is pleiotropic for ADHD // *American Journal of Medical Genetics*. 2002. 114. 260–268.

*Williams J., O'Donovan M.C.* The genetics of developmental dyslexia // *European Journal of Human Genetics*. 2006. 14. 681–689.

*Wolf M., Bowers P.G.* The double-deficit hypothesis for the developmental dyslexia // *Journal of Educational Psychology*. 1999. 91. 415–438.



World Health Organization. The ICD–10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1993.

*Ylisaukko-Oja T. et al.* Family-based association study of DYX1C1 variants in autism // *European Journal of Human Genetics*. 2005. 13. 127–30.

*Zerbin-Rüdin E.* Kongenitale Wortblindheit oder spezifische dyslexie (congenital word-blindness) // *Bulletin of Orton Society*. 1967. 17. 47–56.

*Ziegler A. et al.* Developmental dyslexia—recurrence risk estimates from a german bi-center study using the single proband sib pair design // *Human Heredity*. 2005. 59. 136–143.