

УДК 612.65+616.89-008.44
<https://doi.org/10.17816/MAJ19321-26>

ДИНАМИКА ВОЗРАСТНЫХ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МОЗГА БОЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

С.Г. Белокоскова, Э.М. Мальсагова, С.Г. Цикунов

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Белокоскова С.Г., Мальсагова Э.М., Цикунов С.Г. Динамика возрастных структурно-функциональных изменений мозга больных расстройствами аутистического спектра // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 3. – С. 21–26. <https://doi.org/10.17816/MAJ19321-26>

Поступила: 19.07.2019

Одобрена: 16.08.2019

Принята: 29.08.2019

В обзоре отражены современные сведения о дизонтогенезе мозга больных расстройствами аутистического спектра. Представлены особенности этапов возрастных нарушений структуры и функционального состояния мозга таких пациентов. Наряду с описанием дефектов морфофункциональной организации мозга акцентировано внимание на индивидуальных различиях таких нарушений, что обуславливает гетерогенность клинических проявлений заболевания.

Ключевые слова: мозг; расстройства аутистического спектра; дизонтогенез.

DYNAMICS OF AGE-RELATED STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE BRAIN OF PATIENTS WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS

S.G. Belokoskova, E.M. Malsagova, S.G. Tsikunov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Belokoskova SG, Malsagova EM, Tsikunov SG. Dynamics of age-related structural and functional changes in the brain of patients with autism spectrum disorders. *Medical Academic Journal*. 2019;19(3):21-26. <https://doi.org/10.17816/MAJ19321-26>

Received: July 19, 2019

Revised: August 16, 2019

Accepted: August 29, 2019

The review reflects modern information on the brain dysontogenesis of patients with autism spectrum disorders throughout life. The features of the stages of age-related disorders of the structure and functional state of the brain of such patients are presented. Along with the description of defects in the morphofunctional organization of the brain of patients, attention is focused on the presence of individual differences of such defects, which determines the heterogeneity of the clinical manifestations of the disease.

Keywords: brain; autism spectrum disorders; dysontogenesis.

Введение

Расстройства аутистического спектра (РАС) включают заболевания и состояния со сходными клиническими проявлениями в виде качественных нарушений социального взаимодействия и показателей коммуникабельности, а также ограниченных повторяющихся паттернов поведения, интересов или действий [1]. У больных РАС наблюдаются коморбидные состояния, включая эпилепсию, желудочно-кишечную дисфункцию, психические расстройства, бессонницу, нарушения мышечного тонуса и двигательных навыков, внимания и эмоций, разной степени выраженности когнитивные и речевые расстройства [2–5].

В последнее десятилетие отмечается рост распространенности РАС во всем мире. Такие нарушения встречаются у 0,7–2,64 % населения во всех популяциях независимо от расовых, этнических и социально-экономических усло-

вий [2, 6]. До 1990 г. РАС выявляли у 4–5 детей на 10 000 населения, тогда как в настоящее время в мире диагностируется в среднем 30–60 случаев, в том числе в США — 65,5, в Европе — от 52 (в Швеции) до 116 (в Великобритании); в Российской Федерации — 68,56 случая [6]. Увеличение количества диагностируемых случаев таких расстройств связывают как с истинным ростом заболеваемости, так и с расширением диагностических критериев [6].

Как правило, РАС диагностируют в течение первых трех лет жизни, у мальчиков в 4–4,5 раза чаще, чем у девочек [3]. Такие расстройства имеют значительную генетическую основу. Установлено, что сотни генов вносят вклад в развитие РАС, вместе с тем в большинстве случаев наблюдаются мутации и нуклеотидные варианты *de novo* [3]. При этом мутации наблюдаются редко (менее чем у 1 % в популя-

Список сокращений

НРД — нормально развивающиеся дети; РАС — расстройства аутистического спектра.

ции), могут быть уникальными и выявляются только у 10–20 % больных. Кроме генетических нарушений установлено влияние на развитие плода факторов внешней среды, таких как воспалительные заболевания матери, воздействие лекарственных веществ и токсинов [4, 7].

Нормальное развитие мозга человека

Нормально развивающийся ребенок рождается с ограниченными способностями к обработке информации и регуляции поведения, что обусловлено незрелостью нервных связей, в особенности тех, которые обеспечивают реализацию когнитивных, речевых, социальных функций, эмоциональных реакций, функций самосознания высшего порядка [8]. Самый динамичный этап развития мозга — пренатальный период, когда мозговая трубка превращается в сложно организованный орган с архитектурой, подобной мозгу взрослого человека. От рождения до двух лет общий размер мозга резко увеличивается, достигая почти 90 % объема взрослого человека. Объем серого вещества также достигает пика к двум годам жизни [9]. Структурные изменения происходят параллельно формированию мозговых связей, что является результатом чрезвычайно сложных, тонко регулируемых молекулярно-клеточных процессов, включая нейрогенез, в том числе пролиферацию, дифференциацию, миграцию клеток, образование синапсов, разветвление дендритов, рост аксонов и удаление лишних, миелинизацию [9]. Эти клеточные и молекулярные процессы формируют структурную и функциональную архитектуру человеческого мозга и лежат в основе различной динамики созревания функциональных систем от первичных сенсомоторных до вторичных ассоциативных зон.

Расстройства аутистического спектра как прогрессирующее системное нарушение развития мозга

Аномалии развития мозга, обусловленные генетическими, молекулярно-клеточными, нейронными и другими нарушениями, вызывающими РАС, формируются на этапе пренатального развития и продолжают в раннем постнатальном периоде [4]. В результате многочисленных исследований у лиц с такими расстройствами выявлены общие, связанные с возрастом, периоды дизонтогенеза мозга, что позволило предположить наличие динамического, поэтапного характера развития таких нарушений на протяжении жизни [10].

От 3–6 мес. пренатального периода до рождения. В связи со значительными мето-

дическими трудностями этот период развития наименее изучен. У детей с РАС при рождении окружность головы и общий размер мозга не отличались либо были меньше, чем у нормально развивающихся детей (НРД) [8, 11–13]. Ряд авторов отметили уменьшение в этом возрасте размера гиппокампа и миндалина [14].

От рождения до 3–4 лет. Установлено, что размер окружности головы у детей одного года коррелирует с общим объемом мозга [8]. По данным метаанализа, у детей с РАС в возрасте от 6–12 мес. до 3–4 лет общий размер мозга был увеличен по сравнению с НРД [8, 12, 13, 15–17]. E. Courchesne et al. (2001) у 90 % детей в возрасте от 2 до 4 лет с такими расстройствами выявили увеличение размера мозга на 10 % по сравнению со средними возрастными значениями [18]. Наличие макроцефалии коррелировало с регионарно-специфическими изменениями мозга в виде увеличения лобной, височной и поясной коры, мозжечка, уменьшения размеров мозолистого тела и червя мозжечка, что сочеталось с отсутствием изменений затылочных долей мозга [19–21]. По результатам аутопсии мозга 3–4-летних пациентов и НРД абсолютные размеры мозолистого тела в группах были сопоставимы, но было разным соотношение объема мозга/размер мозолистого тела: это соотношение у больных детей было больше, чем у здоровых [22]. Вместе с тем у ряда больных эти показатели не различались [23, 24].

У детей с мегалэнцефалией в лобной, височной, теменной и поясной коре, мозжечке объем серого и белого вещества был увеличен больше чем на 20 % [19, 21]. Наблюдалась дезорганизация серого и белого вещества мозга в виде отсутствия четких границ между ними, увеличения числа нейронов в сочетании с уменьшением их ядер и общего размера клеток либо увеличения нейрона — сети, образованной дендритами нейронов, немиелинизированными аксонами, синапсами, сосудистыми клетками, отростками глиальных клеток [8, 10, 12, 13, 15, 21, 25, 26].

Наряду с увеличением общего размера мозга обнаружено увеличение гиппокампа, миндалина и мозжечка [5, 23]. Нейроны в глубоких ядрах мозжечка (*n. fastigial*, *n. globose*, *n. emboliform*) отличались большими размерами и их количество было больше [24]. Некоторые авторы у детей 2–3 лет зафиксировали увеличение объема белого вещества мозжечка [18], тогда как другие авторы отмечали его уменьшение [27]. На основании этих данных выделяют две подгруппы больных: с гипо- или гиперплазией червя или всего мозжечка [4, 11, 28].

Аномалии citoархитектоники мозга наблюдались в префронтальной и фронто-инсу-

лярной коре, веретенообразной (латеральной затылочно-височной) извилине, подкорковых структурах (в коре поясной извилины, гиппокампе и миндалине), мозжечке и стволе мозга [26]. Клетки астроглии и микроглии, выполняющей функцию макрофагов в центральной нервной системе, были увеличены [29]. Известно, что активация микроглии, вызванная патологическими процессами, может препятствовать апоптозу или стимулировать рост нервных клеток.

При моделировании у грызунов патологии мозга, сходной с нарушениями, наблюдающимися у детей с РАС, установлено, что причиной развития мегалэнцефалии могут быть избыточная пролиферация нейрональных клеток-предшественников, снижение физиологического апоптоза, нарушения дифференцировки и миграции клеток, снижение синаптогенеза, нейровоспаление [3, 4, 8, 18, 30].

В возрасте до 2–3 лет у детей с РАС выявляются поведенческие расстройства, которые отражают структурно-функциональные нарушения мозга. Избыточное количество нейронов служит одной из причин чрезмерного роста головного мозга, дефектов формирования нервных паттернов и связей в виде избыточных локальных коротких корковых и подкорковых связей, препятствующих функционированию дистантных длинных связей вентромедиальной префронтальной коры, средней височной извилины, клина, верхней теменной извилины, необходимых для формирования социальных функций и речи [30–33]. Регионарно-специфический характер нарушений мозга у детей с РАС объясняют тем, что процессы синаптогенеза, роста дендритов, образования нейрональных связей и миелинизации в лобной и височной коре характеризуются большой продолжительностью. В этой связи эти регионы в большей степени подвержены неблагоприятному влиянию дерегуляции роста, чем зоны мозга, которые созревают быстро и рано, например первичная зрительная кора [31].

От 4 до 15 лет. Общий объем мозга детей с РАС 4–7 лет был несколько меньше либо не отличался от такового у НРД [34]. У пациентов 7–12 лет выявлено замедление нормально-го возрастного увеличения объема мозга [12]. В этом возрасте преобладали изменения не целостного мозга, а его отдельных областей в виде уменьшения лобных и височных долей, подкорковых структур, в том числе лимбического мозга, левой внутренней капсулы, свода мозга, мозолистого тела [10, 19, 35, 36]. Уменьшение объема мозга было вызвано редукцией объема серого и белого вещества в лобных, височных и теменных долях, в лимбических структурах,

мозжечке, левой внутренней капсуле и своде [10, 19, 27, 35, 36]. Замедление формирования извилин в префронтальной и теменной коре приводило к снижению общей площади коры головного мозга и плотности связей с другими его структурами [32].

У детей старше 4 лет размеры миндалины и гиппокампа либо не отличались от таковых у НРД, либо были несколько меньше [5, 14]. Вместе с тем другие авторы выявили увеличение гиппокампа, особенно в группе больных РАС без когнитивных нарушений [37], а также билатеральное увеличение хвостатых и прилежащих ядер [28, 38]; уменьшение мозолистого тела [36].

У подростков 12–14 лет зафиксирована редукция объема серого вещества как в целом мозге, так и в отдельных структурах: в лобно-стриатальной и париетальной сети, вентральной и верхней височной области. Объем белого вещества был снижен в мозжечке, левой внутренней капсуле, своде; уменьшен размер мозолистого тела [27, 36].

Для детей с РАС этого возраста характерны нарушения цитоархитектоники мозга: снижение количества нейронов в сочетании с уменьшением размера их ядер и сомы в лобной, височной, теменной коре, веретенообразной и задней поясной извилине, миндалине, прилежащем ядре, покрышке, мозолистом теле, стволе и мозжечке; уменьшение размеров клеточных ансамблей коры, так называемых нейронных колонок; нарушение миелинизации аксонов в задней поясной извилине, префронтальной коре, височно-теменной области, мозолистом теле [10, 25, 28, 32, 35, 36, 38–42]. Уменьшение нейронных колонок объясняют редукцией размеров дендритов и межклеточного пространства, что обусловлено нарушениями миграции клеток-предшественников [25]. В коре полушарий мозжечка было снижено количество клеток Пуркинье, отмечалась гипоплазия задних долек червя [32, 35, 36, 38, 45].

С использованием функциональной магнитно-резонансной томографии у детей с РАС в возрасте 11–13 лет зафиксирован дефицит межполушарных и внутриволушарных длинных связей в сочетании с избыточностью локальных связей в теменной, островковой и префронтальной коре [31, 32, 43]; снижение синаптических связей мозжечка с нижней оливой [41].

В соответствии с преобладающим нарушением этапов нейрогенеза предложено разделять детей с РАС на четыре группы [4]. У больных 1-й группы в период с 6 мес. пренатального развития до 3 лет постнатального периода наблюдаются аномально высокие темпы пролиферации, что приводит к избыточному формированию нейрональных клеток-предше-

ственников. У больных 2-й группы доминируют нарушения миграции клеток, процессов организации слоев коры и роста нейронов с формированием незрелых нейронов со сниженной нейрональной активностью. В 3-й группе преобладают дефекты синаптогенеза и нейротрансмиттерной передачи, в 4-й группе — нарушения создания ансамблей нейронных систем.

От 15 лет и старше. Общий объем мозга пациентов этого возраста не отличался или был несколько меньше по сравнению со здоровыми испытуемыми [10, 15, 44]. Размер нейронов и цитоплазмы клеток у 11–23-летних пациентов был сопоставим с таковыми в контрольной группе, а у 29–64-летних — был несколько больше [15]. В коре головного мозга, аммонном роге и зубчатой извилине обнаружена мультифокальная дисплазия, в передненижней поверхности полушарий и червя мозжечка — дисплазия и гипоплазия [10, 38, 45], что связывают с дерегуляцией нейрогенеза, миграции и созревания нейронов. При аутопсии мозга больных в возрасте от 13 до 54 лет обнаружено уменьшение белого вещества в мозжечке, снижение количества клеток Пуркинью, корзинчатых и звездчатых клеток в заднелатеральной коре полушарий мозжечка [41].

У больных в возрасте 30–44 лет наблюдались аномалии цитоархитектоники мозга, белого вещества лобных долей, передней поясной коры; повышение плотности аксонов малого диаметра, представляющих короткие связи, в сочетании со снижением количества аксонов большого диаметра, обеспечивающих длинные связи; в белом веществе орбитофронтальной коры — снижение толщины миелина [46, 47].

С использованием позитронно-эмиссионной томографии у взрослых пациентов выявлено повышение метаболизма в белом веществе лобной и височной долей, переднем отделе внутренней капсулы (в таламофронтальном тракте), мозолистом теле, что связывают с неэффективностью функциональных связей, в частности тормозного контроля для компенсации гиперметаболизма [48].

С помощью функциональной магнитно-резонансной томографии у взрослых больных РАС установлено снижение активности в регионах мозга, связанных с обработкой социальной информации, таких как медиальная префронтальная кора, миндалина и островок [49]. В большинстве исследований показано снижение дистантных связей префронтальной, поясной коры, клина, миндалины, верхней височной извилины, задневерхней височной доли, передней части островка, теменной доли с различными отделами мозга в сочетании с избытком коротких внутриск-

турных связей [31, 49–51]. Усиление локальной активности подкорковых структур объясняют снижением корректирующего влияния префронтальной коры [52].

Заключение

Дизонтогенез мозга у детей с РАС начинается пренатально и продолжается в постнатальном периоде, причем этот процесс манифестирует не одномоментно, с вовлечением разных патогенетических путей, при этом каскад патологических процессов всегда индивидуальный. Различная активность генов, ассоциированных с РАС, в сочетании с воздействиями факторов внешней среды обуславливает клиническую гетерогенность фенотипа больных. В раннем детском возрасте у пациентов с РАС отмечается избыточный рост нервной ткани. Дезорганизация серого и белого вещества на макро- и микроуровне носит регионально-специфический характер, поскольку наблюдается преимущественно в лобной и височной долях и не затрагивает затылочных долей. На микроуровне выявляется увеличение числа нейронов. Аномалии развития серого и белого вещества мозга вызывают формирование избыточных внутрисктурных связей и дефицит дистантных нейросетей.

У детей с дизонтогенезом дошкольного и подросткового возраста наблюдается отставание в росте целостного мозга и отдельных его долей в сочетании с нарушениями на микроуровне в виде редукции числа нейронов, нарушений процессов миелинизации. Функциональные нарушения проявляются дефицитом длинных внутри- и межполушарных связей в сочетании с избытком коротких внутрисктурных связей.

У взрослых больных различия на макро- и микроуровне в среднем нивелируются. При этом клинические проявления заболевания отражают сформировавшиеся атипичные функциональные связи.

Литература

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition (Dsm-5). American Psychiatric Publishing, Inc; Arlington, VA, US; 2013. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.
2. Gesundheit B, Rosenzweig JP, Naor D, et al. Immunological and autoimmune considerations of autism spectrum disorders. *J Autoimmun.* 2013;44:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.05.005>.
3. Kaushik G, Zarbalis KS. Prenatal neurogenesis in autism spectrum disorders. *Front Chem.* 2016;4:12. <https://doi.org/10.3389/fchem.2016.00012>.
4. Courchesne E, Pramparo T, Gazestani VH, et al. The ASD living biology: from cell proliferation to clinical phenotype.

- Mol Psychiatry*. 2019;24(1):88-107. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0056-y>.
5. Weston CS. Four social brain regions, their dysfunctions, and sequelae, extensively explain autism spectrum disorder symptomatology. *Brain Sci*. 2019;9(6). pii: E130. <https://doi.org/10.3390/brainsci9060130>.
 6. Макаров И.В., Автенюк А.С. Диагностика детского аутизма: ошибки и трудности // Социальная и клиническая психиатрия. — 2018. — Т. 28. — № 3. — С. 74–81. [Makarov IV, Avtenuk AS. Diagnostics of childhood autism: mistakes and difficulties. *Social and Clinical Psychiatry*. 2018;28(3):74-81. (In Russ.)]
 7. Goines PE, Ashwood P. Cytokine dysregulation in autism spectrum disorders (ASD): possible role of the environment. *Neurotoxicol Teratol*. 2013;36:67-81. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2012.07.006>.
 8. Courchesne E, Pierce K. Brain overgrowth in autism during a critical time in development: implications for frontal pyramidal neuron and interneuron development and connectivity. *Int J Dev Neurosci*. 2005;23(2-3):153-170. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2005.01.003>.
 9. Ouyang M, Dubois J, Yu Q, et al. Delineation of early brain development from fetuses to infants with diffusion MRI and beyond. *Neuroimage*. 2019;185:836-850. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.04.017>.
 10. Wegiel J, Flory M, Kuchna I, et al. Neuronal nucleus and cytoplasm volume deficit in children with autism and volume increase in adolescents and adults. *Acta Neuropathol Commun*. 2015;3(2). <https://doi.org/10.1186/s40478-015-0183-5>.
 11. Переверзева Д.С., Горбачевская Н.Л. Связь между возрастом и анатомическими нарушениями мозга при раннем детском аутизме // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2008. — Т. 108. — № 2. — С.71–81. [Pereverzeva DS, Gorbachevskaya NL. Correlations between age and anatomic brain abnormality in autism spectrum disorder. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2008;108(2):71-81. (In Russ.)]
 12. Dawson G, Munson J, Webb SJ, et al. Rate of head growth decelerates and symptoms worsen in the second year of life in autism. *Biol Psychiatry*. 2007;61(4):458-464. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.07.016>.
 13. Sacco R, Gabriele S, Persico AM. Head circumference and brain size in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2015;234(2):239-251. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.08.016>.
 14. Saitoh O, Karns CM, Courchesne E. Development of the hippocampal formation from 2 to 42 years: MRI evidence of smaller area dentata in autism. *Brain*. 2001;124(Pt 7):1317-1324. <https://doi.org/10.1093/brain/124.7.1317>.
 15. Redcay E, Courchesne E. When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. *Biol Psychiatry*. 2005;58:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.03.026>.
 16. Hazlett HC, Gu H, Munsell BC, et al. Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder. *Nature*. 2017;542(7641):348-351. <https://doi.org/10.1038/nature21369>.
 17. Pagnozzi AM, Conti E, Calderoni S, et al. A systematic review of structural MRI biomarkers in autism spectrum disorder: a machine learning perspective. *Int J Dev Neurosci*. 2018;71:68-82. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2018.08.010>.
 18. Courchesne E, Karns C, Davis HR, et al. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology*. 2001;57:245-254. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.2.245>.
 19. Carper RA, Moses P, Tigue ZD, Courchesne E. Cerebral lobes in autism: early hyperplasia and abnormal age effects. *Neuroimage*. 2002;16(4):1038-1051. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1099>.
 20. Schumann CM, Bloss CS, Barnes CC, et al. Longitudinal magnetic resonance imaging study of cortical development through early childhood in autism. *J Neurosci*. 2010;30(12):4419-4427. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5714-09.2010>.
 21. Courchesne E, Mouton PR, Calhoun ME, et al. Neuron number and size in prefrontal cortex of children with autism. *JAMA*. 2011;306:2001-2010. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1638>.
 22. Boger-Megiddo I, Shaw DW, Friedman SD, et al. Corpus callosum morphometrics in young children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2006;36(6):733-739. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0121-2>.
 23. Sparks BF, Friedman SD, Shaw DW, et al. Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. *Neurology*. 2002;59(2):184-192. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.2.184>.
 24. Lainhart JE, Bigler ED, Bocian M, et al. Head circumference and height in autism: a study by the Collaborative Program of Excellence in Autism. *Am J Med Genet A*. 2006;140(21):2257-2274. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31465>.
 25. Casanova MF, van Kooten IA, Switala AE, et al. Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathol*. 2006;112(3):287-303. <http://doi:10.1007/s00401-006-0085-5>.
 26. Varghese M, Keshav N, Jacot-Descombes S, et al. Autism spectrum disorder: neuropathology and animal models. *Acta Neuropathol*. 2017;134(4):537-566. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1736-4>.
 27. McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, et al. Mapping the brain in autism. A voxel-based MRI study of volumetric differences and intercorrelations in autism. *Brain*. 2005;128:268-276. <https://doi.org/10.1093/brain/awh332>.
 28. Fatemi SH, Aldinger KA, Ashwood P, et al. Consensus paper: pathological role of the cerebellum in autism. *Cerebellum*. 2012;11(3):777-807. <https://doi.org/10.1007/s12311-012-0355-9>.
 29. Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, et al. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol*. 2005;57(1):67-81. <https://doi.org/10.1002/ana.20315>.
 30. Courchesne E, Pierce K, Schumann CM, et al. Mapping early brain development in autism. *Neuron*. 2007;56(2):399-413. <http://doi:10.1016/j.neuron.2007.10.016>.
 31. Courchesne E, Pierce K. Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: local overconnectivity but long-distance disconnection. *Curr Opin Neurobiol*. 2005b;15(2):225-230. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.001>.
 32. Bos DJ, Merckbn-Naranjo J, Martnnez K, et al. Reduced gyrification is related to reduced interhemispheric connectivity in autism spectrum disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54(8):668-676. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.05.011>.
 33. Cheng W, Rolls ET, Gu H, et al. Autism: reduced connectivity between cortical areas involved in face expression, theory

- of mind, and the sense of self. *Brain*. 2015;138(Pt 5):1382-1393. <https://doi.org/10.1093/brain/awv051>.
34. Hardan AY, Libove RA, Keshavan MS, et al. A preliminary longitudinal magnetic resonance imaging study of brain volume and cortical thickness in autism. *Biol Psychiatry*. 2009;66:313-315. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.04.024>.
 35. Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, et al. Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an fMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cereb Cortex*. 2007;17:951-961. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl006>.
 36. Frazier TW, Hardan AY. A meta-analysis of the corpus callosum in autism. *Biol Psychiatry*. 2009;66(10):935-941. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.07.022>.
 37. Schumann CM, Hamstra J, Goodlin-Jones BL, et al. The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages. *J Neurosci*. 2004;24:6392-6401. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1297-04.2004>.
 38. Wegiel J, Flory M, Kuchna I, et al. Brain-region-specific alterations of the trajectories of neuronal volume growth throughout the lifespan in autism. *Acta Neuropathol Commun*. 2014;2:28. <https://doi.org/10.1186/2051-5960-2-28>.
 39. Barnea-Goraly N, Kwon H, Menon V, et al. White matter structure in autism: preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biol Psychiatry*. 2004;55(3):323-326. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.10.022>.
 40. Van Kooten IA, Palmen SJ, von Cappeln P, et al. Neurons in the fusiform gyrus are fewer and smaller in autism. *Brain*. 2008;131(Pt 4):987-999. <https://doi.org/10.1093/brain/awn033>.
 41. Whitney ER, Kemper TL, Bauman ML, et al. Cerebellar Purkinje cells are reduced in a subpopulation of autistic brains: a stereological experiment using calbindin-D28k. *Cerebellum*. 2008;7(3):406-416. <https://doi.org/10.1007/s12311-008-0043-y>.
 42. Barnea-Goraly N, Menon V, Krasnow B, et al. Investigation of white matter structure in velocardiofacial syndrome: a diffusion tensor imaging study. *Am J Psychiatry*. 2003;160(10):1863-1869. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.10.1863>.
 43. Washington SD, Gordon EM, Brar J, et al. Dysmaturation of the default mode network in autism. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(4):1284-1296. <https://doi.org/10.1002/hbm.22252>.
 44. Kosaka H, Omori M, Munesue T, et al. Smaller insula and inferior frontal volumes in young adults with pervasive developmental disorders. *Neuroimage*. 2010;50(4):1357-1363. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.01.085>.
 45. Wegiel J, Kuchna I, Nowicki K, et al. The neuropathology of autism: defects of neurogenesis and neuronal migration, and dysplastic changes. *Acta Neuropathol*. 2010;119(6):755-770. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0655-4>.
 46. Zikopoulos B, Barbas H. Changes in prefrontal axons may disrupt the network in autism. *J Neuroscience*. 2010;30(44):14595-14609. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2257-10.2010>.
 47. Shukla DK, Keehn B, Smylie DM, Müller RA. Microstructural abnormalities of short-distance white matter tracts in autism spectrum disorder. *Neuropsychologia*. 2011;49(5):1378-1382. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.02.022>.
 48. Mitelman SA, Buchsbaum MS, Young DS, et al. Increased white matter metabolic rates in autism spectrum disorder and schizophrenia. *Brain Imaging Behav*. 2018;12(5):1290-1305. <https://doi.org/10.1007/s11682-017-9785-9>.
 49. Von dem Hagen EA, Stoyanova RS, Baron-Cohen S, Calder AJ. Reduced functional connectivity within and between 'social' resting state networks in autism spectrum conditions. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2013;8(6):694-701. <https://doi.org/10.1093/scan/nss053>.
 50. Rane P, Cochran D, Hodge SM, et al. Connectivity in autism: a review of MRI connectivity studies. *Harv Rev Psychiatry*. 2015;23(4):223-244. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000072>.
 51. Li D, Karnath HO, Xu X. Candidate biomarkers in children with autism spectrum disorder: a review of MRI studies. *Neurosci Bull*. 2017;33(2):219-237. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0118-1>.
 52. Mizuno A, Villalobos ME, Davies MM, et al. Partially enhanced thalamocortical functional connectivity in autism. *Brain Res*. 2006;1104(1):160-174. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.05.064>.

Сведения об авторах / Information about the authors

Светлана Георгиевна Белокоскова — д-р мед. наук, старший научный сотрудник физиологического отдела им. И.П. Павлова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: belokoskova.s@yandex.ru.

Эмма Магомедовна Мальсагова — аспирант физиологического отдела им. И.П. Павлова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: amista11@mail.ru.

Сергей Георгиевич Цикунов — д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией психофизиологии эмоций, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-7097-1940>. E-mail: secikunov@yandex.ru.

Svetlana G. Belokoskova — Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Pavlov Department of Physiology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: belokoskova.s@yandex.ru.

Emma M. Malsagova — PhD Student of the Pavlov Department of Physiology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: amista11@mail.ru.

Sergey G. Tsikunov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Psychophysiology of emotions, Pavlov Department of Physiology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-7097-1940>. E-mail: secikunov@yandex.ru.

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Светлана Георгиевна Белокоскова / Svetlana G. Belokoskova
E-mail: belokoskova.s@yandex.ru