

УДК 612.822

DOI 10.37279/2413-1725-2021-7-1-124-140

МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ С АУТИЗМОМ НА ОСНОВЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ ПО ЭЭГ

Павленко Д. В., Чуян Е. Н., Павленко В. Б.

*Таврическая академия (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия
E-mail: pavlenkoprog@gmail.com*

В статье представлен обзор актуальных научных работ, посвященных методам коррекции развития детей с расстройствами аутистического спектра (РАС) на основе биологической обратной связи (БОС) по ЭЭГ. Хотя природа развития РАС до сих пор не изучена в полной мере, существует значительное число работ, анализирующих предполагаемые нейрофизиологические механизмы данного нарушения психического развития. Современные исследования демонстрируют наличие аномалий в ЭЭГ детей с аутизмом и возможность действенного применения БОС по ЭЭГ для коррекции заболевания. Дальнейшие исследования в этом направлении могут стать основой наиболее эффективных методик лечения РАС.

Ключевые слова: аутизм, расстройства аутистического спектра, дети, ЭЭГ, БОС.

ВВЕДЕНИЕ

Расстройства аутистического спектра (РАС) – нарушения психического развития, имеющие нейроонтогенетический характер, проявляющиеся в детстве или младенчестве [1]. К основным признакам РАС можно отнести существенные отклонения в реализации и понимании социальных взаимодействий, снижение эмпатии. В большинстве случаев данные расстройства сопровождаются умственной отсталостью, но при этом существуют и высокоактивные аутисты с ярко выраженными способностями в различных сферах.

Согласно статистическим данным в последние десятилетия встречаемость больных с РАС увеличилась во всем мире, в особенности в развитых странах. Механизм развития аутизма до сих пор не изучен полностью, однако наиболее весомые теории рассматривают его как последствие нарушений онтогенеза нервной системы [2, 3]. Исследования нейрофизиологических механизмов, лежащих в основе патологии РАС, могут способствовать разработке новых более действенных методов ранней диагностики и коррекции заболевания. Несмотря на заметный рост числа публикаций по данной теме, который можно наблюдать в последние годы, в представлениях о природе, развитии и лечении аутизма остается еще много неясного и противоречивого.

Недавно опубликованный обзор А. И. Федотчева и соавторов [4] посвящен диагностике и лечению РАС с применением интерфейсов мозг-компьютер. В

указанном обзоре основное внимание было уделено методикам детекции и подавления состояний тревоги у таких больных. В тоже время для РАС, как уже отмечалось, наиболее характерными являются расстройства социального поведения, неумение создавать и поддерживать адекватные социальные контакты, что и ведет, как следствие, к чрезмерной тревожности.

В связи с этим, целью данной работы явился обзор публикаций, посвященных нейрофизиологическим механизмам развития аутизма, анализу особенностей биологической активности головного мозга у больных с РАС и методам коррекции нарушений социального поведения с помощью сеансов биологической обратной связи (БОС) по ЭЭГ. Поиск работ, по ключевым словам, был проведен с использованием баз научной литературы Pubmed.com, ScienceDirect.com, SCOPUS.com, eLIBRARY.ru.

1. АУТИЗМ, РАС – ФЕНОМЕНОЛОГИЯ И ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ

Согласно диагностическому руководству [5] к РАС относятся детский аутизм (синдром Каннера), синдром Аспергера, детское дезинтегративное расстройство, неспецифическое первазивное нарушение развития. Детский аутизм (F84.0), являющийся наиболее типичным для этой группы расстройств, представляет собой комплексное дезинтегративное нарушение психического развития, характеризующееся дефицитом способности к социальному взаимодействию, коммуникации, стереотипностью поведения, что приводит к социальной дезадаптации [1].

РАС характеризуются рядом основных симптомов и рядом сопутствующих. При этом в каждом отдельном случае они выражены в разной степени, а некоторые показатели могут отклоняться от нормы в разных направлениях. К основным симптомам, которые присутствуют у каждого больного, можно отнести нарушения в социальном поведении, которые проявляются в неспособности вести нормальный диалог и устанавливать социальные контакты, избегании физического взаимодействия и визуального контакта, отсутствии интереса к людям. Кроме того, больным с РАС свойственно стереотипное поведение, проявляющееся в повторении монотонных действий [2, 5–7].

К дополнительным симптомам, которые наблюдаются в частных случаях, можно отнести: слишком слабый или слишком сильный ответ на некоторые сенсорные стимулы; агрессивные реакции, страх или раздраженность, не имеющие очевидной причины; нарушение развития речи или ее отсутствие; нарушение умственных способностей; поведение, направленное на самоповреждение; феноменальные способности к определенным видам деятельности при снижении способностей к большинству видов деятельности. При аутизме могут присутствовать некоторые сопутствующие заболевания, такие как синдром дефицита внимания и гиперактивности, эпилепсия [2, 5–7].

Проявления явных признаков развития РАС обычно наблюдается в возрасте до 2,5–3 лет, часто после периода нормального развития. При атипичном аутизме проявление начала заболевания может происходить в возрасте выше трех лет и один из основных симптомов может отсутствовать [5].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения в настоящее время один ребенок из 160 имеет диагноз РАС [9]. Распространенность РАС у мальчиков по сравнению с девочками выше и имеет соотношение примерно 4 / 1 [10–12].

Следует учитывать, что частота встречаемости аутизма в разных странах значительно отличается. Согласно данным Центра национального исследования здоровья [13], в США в 2016 г. диагноз РАС имели 2790 из 100 тысяч детей в возрасте от 3 до 17 лет, т.е. 2,79 %. В Индии страдают аутизмом 0,23 % детей [14]. По данным ТАСС [15] в 2018 году в России страдали аутизмом примерно 0,1 % детского населения. При этом встречаемость заболевания увеличивается с каждым годом. Так, в США в 2010 г. распространенность РАС у детей составляла только 1,14 %, т.е. вдвое меньше, чем шесть лет спустя. Точная причина такого увеличения заболеваемости РАС не ясна. Некоторые эксперты считают, что это зависит от особенностей диагностики, другие отмечают влияние ухудшения экологических и социальных факторов [16].

2. ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ РАС

На сегодняшний день нет единой подтвержденной теории, объясняющей причины и особенности процесса развития аутизма, а также спектр нарушений, характерных для данного заболевания. К возможным причинам относят очевидные перинатальные факторы, такие как: травмы, последствия инфекционных заболеваний матери, нарушение обмена веществ, некоторые лекарственные средства, промышленные токсины и др. причины [1]. Однако РАС развивается и в тех случаях, когда действия данных факторов не наблюдалось.

Наиболее вероятной причиной развития РАС считают генетические нарушения [2]. В данном контексте аутизм рассматривают как результат структурных изменений генома на различных уровнях: нуклеотидные замены в генах, изменение числа копий генов, изменение количества хромосом в отдельных клетках [1]. Установлено, что РАС демонстрирует высокую наследуемость с вкладом генетических факторов 56–95 % [17].

При аутизме у 10–25 % больных наблюдаются генетические заболевания, возникающие в результате мутации одного гена, например, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Ретта, синдром Ангельмана [18]. Если аутизм возник в результате мутации одного гена он обозначается как моногенный аутизм.

Нарушения могут возникать в генах, участвующих в образовании синапсов, таких как гены клеточной адгезии, формирования каркасных белков и белков цитоскелета, сигнальных путей, ионных каналов и сигнальных молекул клетки. Мутация в этих генах нарушает регуляторные или кодирующие области, которые вносят вклад в патогенез РАС, влияя на формирование и пластичность синапсов, процессы синаптической передачи. На сегодняшний день установлено, что с высокой вероятностью к развитию РАС ведут нарушения функционирования 69 генов (см. обзор [19]), 65 из них имеют пик экспрессии пренатально, причем подавляющее большинство влияет на пролиферацию, дифференцировку и миграцию нервных клеток, рост аксонов и синаптогенез, синтез нейротрансмиттеров и развития рецепторов к ним. Большинство из этих генов

также являются плейотропными и влияют на несколько указанных процессов. У разных людей с РАС различия в том, как и когда эти плейотропные пути нарушены, приведет к различным, даже противоположным эффектам, вызывая пренатальную, а также более позднюю нейронную и клиническую гетерогенность. Таким образом, в разных случаях может развиваться избыток или уменьшение количества синапсов. В большинстве случаев у больных РАС происходит избыточный рост мозга, в то время как уменьшенный размер наблюдается в небольшой группе. Каскад нарушений может начаться уже в первом триместре внутриутробного развития с изменений пролиферации и дифференцировки клеток. Затем этот процесс продолжается на протяжении всей пренатальной жизни и в послеродовой период первых лет жизни. Пораженные области включают лобную, височную, теменную, затылочную, мозжечковую, стриатальную и гиппокампальную.

Некоторые гены, участвующие в развитии расстройства аутистического спектра, подвергаются эпигенетическим модификациям под влиянием окружающей среды и патогенов. К факторам, которые могут привести к подобным изменениям можно отнести: внутриутробное воздействие на плод инфекций, таких как грипп и краснуха [20–22]; воздействие токсинов или тяжелых металлов; недостаток Zn^{2+} и витамина D; аномальные уровни мелатонина у матери [23, 24]; сахарный диабет матери; перинатальный стресс [25–27]. Предполагается, что эти факторы могут взаимодействовать между собой и с генетическими нарушениями, что приводит к росту вероятности развития аутизма.

В одном из медицинских отчетов, опубликованном в 1998 году, выдвигались предположения о том, что развитие аутизма вызывается применением вакцин против кори-паротита-краснухи. Данная информация вызвала панику у населения. Однако в дальнейшем в указанном отчете было выявлено большое количество неточностей и публикация была отозвана. Последующие многочисленные и достоверные исследования опровергли данное предположение [28].

Ключевым в возникновении РАС является, вероятно, нарушение процесса синаптического прунинга – отмирания части синапсов, необходимое для уменьшения избыточных связей и повышения эффективности работы центральной нервной системы [29]. Данный процесс выявлен у многих млекопитающих, в том числе и у человека. Предполагается, что на него могут повлиять факторы окружающей среды и изменения в генотипе. Исходя из этого, выдвинута гипотеза, объясняющая симптомы РАС как результат нарушения структурной и функциональной связности различных отделов мозга. Мозговая связность (*brain connectivity*) – это широкое и многогранное понятие. В нейробиологии связность может относиться к физическому взаимодействию областей мозга через пучки аксонов (структурная или анатомическая связь); к статистическим зависимостям между временными рядами мозговой активности в разных областях мозга, проявляющимся в корреляциях, согласованности в фазе задержки (функциональная связь); или причинно-следственным взаимодействиям между областями мозга (эффективная связь) [30, 31].

Целый ряд авторов (см. обзор [3]) придерживается гипотезы, согласно которой аутизм характеризуется недостаточностью соединений, протяженных в масштабах

всего мозга (между его отделами и регионами неокортекса), в сочетании с избыточностью локальных соединений (внутри микроучастков коры больших полушарий и подкорковых ядер). Эта гипотеза преимущественно подтверждается исследованиями с применением структурной и функциональной магниторезонансной томографии (МРТ) и посмертными иммуноцитохимическими исследованиями. Недостаточная структурная связность на больших расстояниях может быть результатом деградации длинных пучков волокон (затылочно-лобного пучка и мозолистого тела, а также других путей). Местная структурная сверхсвязность может быть результатом увеличения нейрогенеза, уменьшения апоптоза нейронов, снижения прунинга аксонов и синапсов. Указанные явления приводят к образованию и избыточному сохранению синаптических контактов и, в конечном счете, к нарушению баланса возбуждения и торможения, глобальных процессов переработки информации в ЦНС.

Представление о снижении межрегиональной мозговой связности согласуется также с результатами МРТ-исследований активности мозга больных при выполнении различных когнитивных, социальных и эмоциональных задач [32–34]. Несмотря на правдоподобность данного представления, природа конкретных нарушений обработки информации у пациентов с РАС все еще не ясна. Для устранения противоречий в некоторых результатах наблюдений было предложено объединить в одну теорию и локальное избыточное взаимодействие систем, и его дефицит.

Одна из гипотез, объясняющая нарушения социального поведения у больных с РАС, возникла после открытия зеркальной системы мозга (ЗСМ) у приматов, а затем и у человека [35–38]. Данное открытие представило основу для многих ключевых концепций формирования социального и эмоционального поведения индивида. Многие интеллектуальные и когнитивные нарушения у человека объяснили аномалиями ЗСМ. Прежде всего, с функционированием ЗСМ связали способность человека к формированию и координации социального представления о себе и окружающих через амодальные или кросс-модальные процессы репрезентации [39]. Данная гипотеза явилась объектом дискуссий, в том числе связанных с недостатком неопровержимых доказательств связи социального поведения человека и ЗСМ [40–42]. В контексте изложенного выше вполне вероятно, что нарушение работы ЗСМ является проявлением искажений связности различных систем мозга.

Отмечают [19], что раннее коррекционное вмешательство может улучшить результаты развития пациента с РАС и помочь родителям в решающий момент развития мозга их ребенка. В период раннего детства человеческий мозг проходит период становления и совершенствования нейронных связей, что является основой для развития социальных, языковых и когнитивных сетей и поведения более высокого порядка. В это время мозг ребенка обладает высокой нейропластичностью.

3. НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТЕЙ С РАС, ОСОБЕННОСТИ ЭЭГ

Критически важным для понимания причин развития аутизма и разработки подходов к его лечению является анализ структурных и функциональных особенностей ЦНС у больных аутизмом. В ходе нейроморфологических и нейрофизиологических исследований у детей с РАС выявлен ряд показателей, отличных от показателей типично развивающихся детей. В частности, как отмечено выше, у детей с аутизмом выявлены нарушения синаптической организации мозга, установлены корреляции этих нарушений с показателями когнитивных, эмоциональных и поведенческих тестов, характеристиками ЭЭГ.

У детей с РАС, по сравнению с нормально развивающимися детьми, выявлены более высокие значения спектральной мощности альфа- и тета-ритмов ЭЭГ в передних отделах коры и пониженные значения спектральной мощности указанных ритмов в задних отделах неокортекса. В некоторых случаях наблюдается правостороннее преобладание альфа-ритма. Обнаружено увеличение мощности гамма-ритма в переднее-центральных и височных отделах. При этом по особенностям ЭЭГ выделяют группы детей с РАС, предрасположенные к дальнейшему развитию либо по шизофреническому, либо по аутистическому типу [43]. Ранее у больных РАС были отмечены повышенная гамма-активность над теменной корой [44] и снижение мощности гамма-ритма в левом полушарии головного мозга [45].

Следствием нарушения синаптической организации и структурной связности мозга может являться нарушение функциональной связности отделов ЦНС у людей с РАС. Изучение фазовой когерентности в нескольких частотных диапазонах ЭЭГ продемонстрировало наличие глобальной гипосвязности и локальной гиперсвязности у пациентов с РАС [46]. В частности, выявлена локально повышенная когерентность в диапазоне частот тета-ритма (3–6 Гц), особенно в левой лобной и височной областях, а также глобально более низкая когерентность в нижнем альфа-диапазоне (8–10 Гц) во фронтальных областях [46]. При этом есть и противоположные данные, свидетельствующие об уменьшении локальной и, в разных случаях, пониженной или увеличенной дальнедействующей спектральной когерентности для группы испытуемых с РАС по сравнению с контрольной [47]. Авторы данной работы отмечают, что паттерны когерентности у людей с аутизмом были необычно стабильными в широком спектральном диапазоне, что интерпретировалось как наличие «нейронных сетей с избыточным демпфированием». В других исследованиях сообщалось о пониженной дельта- и тета-когерентности внутри и между полушариями во фронтальной области и дельта-, тета- и альфа-гипокогерентности в височных областях, в то время как в задних областях коры наблюдались низкие дельта-, тета- и бета-когерентности [48]. Также отмечено усиление связи височных долей с другими долями в диапазоне гамма-частот [49].

Интересно отметить, что исследования функциональной связности между отдаленными регионами неокортекса у здоровых людей, основанные на анализе

параметров дельта- и тета-ритмов ЭЭГ, показали, что чем ниже степень такой связности, тем более выражены аутичные черты личности [50].

Что касается функциональных особенностей ЦНС, то особое внимание уделяют нарушению деятельности ЗСМ [51, 52]. Когда нервная система человека не обрабатывает зрительно-моторную информацию, поступающую при собственных движениях, их представлении и восприятии движений других людей, нейроны ЗСМ находятся в состоянии «холостого хода», синхронно срабатывая с частотой 8–13 Гц, что проявляется в виде мю-ритма ЭЭГ [51, 52]. Но у детей с РАС данный ритм сохраняется и в то время, когда их нервная система должна обрабатывать соответствующую информацию, в том числе, когда они наблюдают за другими людьми, за тем как окружающие выполняют социальные или другие целенаправленные действия. Отсутствие подавления или десинхронизации мю-ритма может свидетельствовать о нарушении работы ЗСМ [51]. В то же время, было обнаружено, что дети с аутизмом демонстрируют близкий к нормальному уровень подавления мю-ритма при наблюдении за действиями, совершаемыми хорошо знакомыми им людьми [51]. Данный факт говорит о том, что ЗСМ у детей с РАС все же частично функционирует и может при определенных обстоятельствах работать нормально.

4. МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ, ОСНОВАННЫЕ НА БОС ПО ЭЭГ, НЕЙРОТЕРАПИЯ

Одним из перспективных методов коррекции развития детей с РАС являются методики биологической обратной связи (БОС). Тренинги БОС на основе ЭЭГ применяются в последние десятилетия как метод неинвазивного лечения различных педиатрических групп, имеющих диагнозы нейропсихиатрических расстройств [53]. Несмотря на ряд методологических проблем, признание данного метода постоянно растет [54]. Метод БОС основан на использовании интерфейса мозг-компьютер. Данный метод позволяет пациентам управлять элементами некоторого процесса (или игры), целенаправленно модулируя электрокортикальную активность в соответствии с заданием [55]. Такое управление достигается за счет предоставления пациенту наглядной обратной связи в режиме реального времени. При этом желаемые изменения электрофизиологических показателей достигаются с помощью визуальных и слуховых сигналов, играющих роль вознаграждения в контексте выполнения задачи [56, 52].

Возможность применения БОС в качестве лечебного метода зависит от наличия аномальной электрофизиологической активности пациента. В ходе проведения лечебного курса большие нормализуют эту аномальную активность и постепенно приводят показатели к значениям, характерным для типично развивающихся детей. БОС применяется для коррекции развития детей с диагнозами дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), эпилепсии или РАС [53]. Наличие дисбаланса между тета- и бета-ритмами в правой лобной и префронтальной областях коры у детей с СДВГ позволяет проводить БОС по амплитудно-частотным характеристикам ЭЭГ, выделяя мощность соответствующих ритмов и меняя ее в нужном направлении [57–59]. ЭЭГ-активность, отклоняющаяся по своим параметрам от активности типично развивающихся детей, присутствует, как показано выше, и у детей с РАС

(повышенная высокочастотная составляющая ЭЭГ, сниженная реактивность мио- ритма, нарушение функциональной связности).

На данный момент разработан ряд стратегий (протоколов) применения БОС для коррекции развития детей с РАС. Одним из основных отличий в протоколах является набор показателей ЭЭГ, на изменение которых нацелены тренинги нейротерапии. Изначально для коррекции РАС, по аналогии с коррекцией других расстройств, предпринимались попытки применения тренингов, направленных на изменение альфа-ритма, однако они не дали существенных результатов. Иногда применяют тренинги, основанные на контроле других ритмов ЭЭГ, имеющих аномальные свойства у детей с РАС, в комбинации с иными физиологическими показателями, такими как частота сердечных сокращений или температура тела [4]. Такие тренинги обеспечивают снижение тревожности у детей. В соответствии с другой гипотезой развития РАС, исходящей из признания нарушения функциональной связности, проводятся исследования коррекции проявлений аутизма на основе регулирования когерентности сигналов, что значительно сложнее в техническом плане [60]. В некоторых случаях параметры, с которыми работают тренинги определяют при помощи предварительного обследования, которое проводится перед каждым тренингом [4], что позволяет подобрать параметры методики для каждого отдельного пациента и дает возможность наглядно представить ребенку прогресс в лечении, обеспечивая дополнительный положительный эффект и мотивацию [61]. Одними из наиболее перспективных нужно признать исследования, посвященные обучению модуляции мио-ритма при помощи БОС [62]. Данный протокол нейротерапии интересен тем, что должен воздействовать на функционирование ЗСМ, с нарушениями в которой, согласно одной из гипотез, связано развитие аутизма.

Вторым основным отличием в разных подходах БОС-терапии можно считать саму форму положительной обратной связи. На данный момент наиболее распространены тренинги, в которых ребенок при изменении конкретного показателя ЭЭГ видит изменение размера или скорости перемещения объектов на мониторе компьютера. Такие простые параметры не требуют сложного осознания процесса, поэтому ребенок может понять задачу даже в раннем возрасте, что является существенным преимуществом. К такому типу тренингов можно отнести также весьма эффективные музыкальные тренинги, в которых громкость музыки зависит от параметров ЭЭГ. Реже встречаются более сложные игры, в некоторые из которых добавлены элементы социального взаимодействия [62]. Поскольку у детей с РАС основные нарушения связаны с социальной коммуникацией, подобный подход имеет дополнительный положительный эффект.

Стоит отметить что результаты исследований применения различных методик БОС имеют весьма схожие результаты. Показатели электрической активности мозга, на которые были нацелены тренинги, становятся более похожими на показатели нормально развивающихся детей. Поведенческие результаты терапии определяются при помощи опросников, которые заполняют родственники детей, участвовавших в экспериментах. В большинстве случаев у детей наблюдаются улучшение интеллектуальных и социальных характеристик, но связать эти

изменения только с терапией сложно, поскольку невозможно отбросить другие факторы, которые могли оказать свое влияние.

Как пример методики, которая объединяет несколько актуальных подходов можно рассматривать нейротренинг, описанный в исследованиях нейрофизиологов из Калифорнийского университета [61, 62]. Работа проводилась с группами участников, состоящих из детей в возрасте от 6 до 17 лет, которые являлись высокоактивными аутистами (High-Functioning Autists). Их диагнозы имели подтверждения от нескольких независимых доверенных учреждений, а также дополнительно проверялись при помощи тестирования детей и интервью, взятых у родителей. Каждый участник проходил БОС-терапию суммарной длительностью 16 часов в течении 2 месяцев, по 1 часу не реже 2 раз в неделю. Тренинг использовал поощрение субъектов за модуляцию мощности мю-ритма. ЭЭГ регистрировался с электрода над правой сенсомоторной корой (C4), с частотой дискретизации 256 Гц, сигнал оценивался в диапазонах частот мю- (8–12 Гц), тета- (4–8 Гц) и бета-ритмов (12–20 Гц). Для увеличения мощности мю-ритма детей просили расслабиться, а для ее уменьшения их просили представить, как они общаются с друзьями. Показатели ЭЭГ в полосах частот бета- и тета-ритмов, обычно связанные с морганием и мышечными движениями, контролировались при расчете положительной обратной связи. Когда амплитуды в этих полосах частот превышали заданный порог, изменения сигнала БОС блокировались. Электромиограмма регистрировалась с частотой опроса 2048 Гц с поверхностных мышц-сгибателей левого предплечья, и подвергалась фильтрации в полосе частот от 100 до 200 Гц. Если она превышала определенный порог (10 мВ), обратная связь подавлялась. Таким образом, дети не получали положительную обратную связь за счет модуляций мю-ритма, связанной с собственными физическими движениями.

Для увеличения заинтересованности и сосредоточенности детей в процессе тренировок использовалась игра, управляемая при помощи БОС. Она включала в себя три обычных игровых этапа (не имеющих социального взаимодействия), и три игровых этапа с элементами социального взаимодействия между персонажами. Каждый из них для перехода от одного этапа к другому требовал контроля мю-, бета-, и тета-ритмов. Эти этапы включали интерактивные части, где испытуемый влиял на ход игры, достигая пороговых значений мощностей ритмов. Пороговые значения вычислялись перед каждым тренингом в течение 3-минутного исследования электрической активности в области C4 [62].

Во время этапов «несоциальных игр» персонаж, управляемый ребенком, выполнял относительно простые задачи, такие как сбор яблок и монет, количество которых увеличивалось при пороговых значениях мощности ритмов ЭЭГ. Баллы, получение в каждой игре, записывались в процессе каждого тренинга, чтобы у детей был стимул улучшить предыдущий результат. Наиболее сложный этап «несоциальных игр» включал в себя бой персонажа, управляемого ребенком, с драконом. Если ребенку удавалось поддерживать значения мю-, бета- и тета-ритмов выше пороговых значений в течение четырех секунд, персонаж отражал удар дракона, что обеспечивало положительную обратную связь.

Во время этапов «игры с социальным взаимодействием» в качестве положительной обратной связи выступала улыбка персонажа, управляемого ребенком («аватара»), в ответ на улыбку другого игрового персонажа, что происходило при достижении требуемых значений ритмов ЭЭГ. Игра переходила к следующему этапу, если ребенок удерживал положительную обратную связь в течении 30 секунд. Применение данного протокола нейротерапии показало значительное снижение аутистических черт поведения у участников исследования, страдающих аутизмом [61].

Оценка воздействия тренингов на детей заключалась в изменении поведенческих характеристик, наблюдаемых у детей, с помощью Шкалы социальной реактивности (Social Responsiveness Scale) и Контрольного списка для оценки лечения аутизма (Autism Treatment Evaluation Checklist). Проверялась способность детей определять по глазам эмоцию людей на изображениях («Reading the Mind in the Eyes») [62]. Дополнительно проводились исследования изменения нейрофизиологических параметров при проведении ряда процедур до и после тренинга. Одной из них являлась запись ЭЭГ в состоянии покоя с открытыми и закрытыми глазами для наблюдения за общими показателями ЭЭГ. Оценивалось изменение подавления мю-ритма, в то время, когда дети смотрели видеозапись определенных движений или выполняли их [52, 36].

Отличительной чертой данного исследования также являлось то, что вместе с другими тестами участники проходили процедуру, в ходе которой регистрировалось изменение функциональной связности и работы ЗСМ. В ходе эксперимента дети просматривали набор коротких видеозаписей с людьми, демонстрирующими определенные эмоции. В это время на основе регистрируемых данных ЭЭГ проводился анализ когерентности сигналов, отражающей спектрально-временную причинную связность (spectro-temporal causal connectivity) в различных участках коры головного мозга. В результате удалось выявить несколько областей, активность в которых заметно коррелирует с эмоциями, представленными в видео. Согласно результатам исследования, после проведения тренингов БОС по ЭЭГ была замечена нормализация функциональной связности в этих областях и, в частности, по мю-ритму [61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день сформирован ряд гипотез развития РАС. Эти гипотезы не являются взаимоисключающими и скорее характеризуют систему, в которой имеется цепь причин и следствий. Чаще всего развитие РАС вызвано аномалиями в геноме, которые приводят к нарушению в нейрогенезе, следствием чего является повышенная или пониженная функциональная и структурная связность. Такие изменения мозговой связности могут приводить к различным симптомам, которые встречаются у детей с аутизмом, но в первую очередь влияют на наиболее сложные системы, например, ЗСМ. Отклонения в функционировании ЦНС у детей с РАС проявляются в нарушении реактивности ЭЭГ, а на поведенческом уровне – в нарушении адекватной социальной коммуникации.

Методы коррекции РАС с применением БОС по ЭЭГ постоянно развиваются и усложняются. Тот факт, что их влияние можно заметить в стойких изменениях параметров электрической активности мозга является хорошим свидетельством их работоспособности. Однако для повышения эффективности нейротерапии необходимы новые протоколы тренингов, поощряющие социальное взаимодействие детей с РАС.

Работа выполнена на оборудовании ЦКП ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» «Экспериментальная физиология и биофизика».

Список литературы

1. Симашкова Н. В. Расстройства аутистического спектра: диагностика, лечение, наблюдение / Симашкова Н. В., Макушкин Е. В. // ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Минздрава России – 2015.
2. Anney R. Individual common variants exert weak effects on the risk for autism spectrum disorders / R. Anney, L. Klei, D. Pinto [et al.] // Hum. Mol. Gene. – 2012. – Vol. 21, No 21. – P. 4781–4792.
3. O'Reilly C. Is functional brain connectivity atypical in autism? A systematic review of EEG and MEG studies / C. O'Reilly, J. D. Lewis, M. Elsabbagh // PLoS ONE – 2017. – Vol. 12, No 5 (Epub.).
4. Федотчев А. И. Современные технологии в познании механизмов, диагностике и лечении расстройств аутистического спектра (обзор) / А. И. Федотчев, В. В. Дворянинова, С. Д. Великова, А. А. Земляная // Современные технологии в медицине – 2019. – Vol. 11, No 1. – С. 31–39.
5. American Psychiatric Association, Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5) / – 2013.
6. Weiss L. A. A genome-wide linkage and association scan reveals novel loci for autism / L. A. Weiss, D. E. Arking, J. Hopkins, M. J. Daly, A. Chakravarti // Nature. – 2009. – Vol. 461, No 7265. – P. 802–808.
7. Alarcon M. Autism Genetic Research Exchange Consortium. Evidence for a language quantitative trait locus on chromosome 7q in multiplex autism families / M. Alarcon, R. M. Cantor, J. Liu, T. C. Gilliam, D. H. Geschwind // Am. J. Hum. Genet. – 2002. – Vol. 70, No 1. – P. 60–71.
8. Ma D. A genome-wide association study of autism reveals a common novel risk locus at 5p14.1 / D. Ma, D. Salyakina, J. M. Jaworski [et al.] // Ann. Hum. Genet. – 2009. – Vol. 73, No 3. – P. 263–273.
9. Aldinger K. A. Patterns of Risk for Multiple Co-Occurring Medical Conditions Replicate Across Distinct Cohorts of Children with Autism Spectrum Disorder / Aldinger K. A., Lane C. J., Veenstra-VanderWeele J., Levitt P. // Autism Res. – 2015. – Vol. 8, No 6. – P. 771–781.
10. Ozonoff S. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study / S. Ozonoff, G. S. Young, A. Carter, D. Messinger, N. Yirmiya, [et al.] // Pediatrics – 2011. – Vol. 128, No 3. – P. 488–495.
11. Hallmayer J. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism / J. Hallmayer, S. Cleveland, A. Torres // Arch. Gen. Psychiatry. – 2011. – Vol. 68, No 11. – P. 1095–1102.
12. Sandin S. The familial risk of autism / S. Sandin, P. Lichtenstein, R. Kuja-Halkola, H. Larsson, C. M. Hultman, A. Reichenberg // JAMA – 2014. – Vol. 311, No 17. – P. 1770–1777.
13. Xu G. Prevalence and Treatment Patterns of Autism Spectrum Disorder in the United States, 2016 / G. Xu, L. Strathearn, B. Liu, M. O'Brien, T. G. Kopelman, J. Zhu, L. G. Snetselaar, W. Bao // JAMA Pediatr. – 2019. – Vol. 173, No 2. – P. 153–159.
14. Rudra A. Prevalence of autism spectrum disorder and autistic symptoms in a school-based cohort of children in Kolkata, India / A. Rudra, M. K. Belmonte, P. K. Soni, S. Banerjee, S. Mukerji, B. Chakrabarti // Autism Research – 2017. – Vol. 10. – P. 1597–1605.
15. ТАСС [Сеть Интернет] Минздрав: в 2018 году аутизм диагностировали у более 31 тыс. детей / Интернет источник: <https://tass.ru/obschestvo/6287169>
16. Wing L. The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising? / L. Wing, D. Potter // Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev. – 2002. – Vol. 8, No 3. – P. 151–161.

17. Colvert E. Heritability of Autism Spectrum Disorder in a UK Population-Based Twin Sample / E. Colvert, B. Tick, F. McEwen [et al.] // *JAMA Psychiatry* – 2015. – Vol. 72, No 5. – P. 415–423.
18. Geschwind D. H. Gene hunting in autism spectrum disorder: on the path to precision medicine / D. H. Geschwind, M. W. State // *Lancet Neurol.* – 2015. – Vol. 14, No 11. – P. 1109–1120.
19. Courchesne E. The ASD Living Biology: from cell proliferation to clinical phenotype / E. Courchesne, T. Pramparo, V. H. Gazestani, et al. // *Mol. Psychiatry* – 2019. – Vol. 24, No 1. – P. 88–107.
20. Gekas C. The placenta is a niche for hematopoietic stem cells / C. Gekas, F. Dieterlen-Lièvre, S. H. Orkin, H. K. Mikkola // *Dev. Cell.* – 2005. – Vol. 8, No 3. – P. 365–375.
21. Patterson P. H. Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models / P. H. Patterson // *Behav. Brain. Res.* – 2009. – Vol. 204, No 2. – P. 313–321.
22. Rhodes K. E. The emergence of hematopoietic stem cells is initiated in the placental vasculature in the absence of circulation / K. E. Rhodes, C. Gekas, Y. Wang, C. T. Lux, C. S. Francis, [et al.] // *Cell Stem Cell.* – 2008. – Vol. 2, No 3. – P. 252–263.
23. Russo A. J. Increased Copper in Individuals with Autism Normalizes Post Zinc Therapy More Efficiently in Individuals with Concurrent GI Disease / A. J. Russo // *Nutr. Metab. Insights.* – 2011. – Vol. 4. – P. 49–54.
24. Yasuda H. Infantile zinc deficiency: association with autism spectrum disorders / H. Yasuda, K. Yoshida, Y. Yasuda, T. Tsutsui // *Sci. Rep.* – 2011. – Vol. 1, No 129 (Epub.).
25. Kinney D.K. Prenatal stress and risk for autism / D.K. Kinney, K. M. Munir, D. J. Crowley, A. M. Miller // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2008. – Vol. 32, No 8. – P. 1519–1532.
26. Gardener H. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis / H. Gardener, D. Spiegelman, S. L. Buka // *Br. J. Psychiatry* – 2009. – Vol. 195, No 1. – P. 7–14.
27. Charil A. Prenatal stress and brain development / A. Charil, D. P. Laplante, C. Vaillancourt, S. King // *Brain Res Rev.* – 2010. – Vol. 65, No 1. – P. 56–79.
28. DeStefano F. The MMR Vaccine and Autism / F. DeStefano, T. T. Shimabukuro // *Annu. Rev. Virol.* – 2019. – Vol. 6, No 1. – P. 585–600.
29. Chechik G. Reduction of information redundancy in the ascending auditory pathway / G. Chechik, M. J. Anderson, O. Bar-Yosef, E. D. Young, N. Tishby // *Neuron* – 2006. – Vol. 51, No 3. – P. 359–368.
30. Friston K. J. Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis / K. J. Friston // *Hum. Brain Mapp.* – 1994. – Vol. 2, No 1-2. – P. 56–78.
31. Horwitz B. The elusive concept of brain connectivity / B. Horwitz // *Neuroimage.* – 2003. – Vol. 19, No 2. – P. 466–470.
32. Villalobos M. E. Reduced functional connectivity between V1 and inferior frontal cortex associated with visuomotor performance in autism / M. E. Villalobos, A. Mizuno, B. C. Dahl, N. Kemmotsu, R. A. Müller // *Neuroimage* – 2005. – Vol. 25, No 3. – P. 916–925.
33. Welchew D. E. Functional disconnectivity of the medial temporal lobe in Asperger's syndrome / D. E. Welchew, C. Ashwin, K. Berkouk, [et al.] // *Biol Psychiatry* – 2005. – Vol. 57, No 9. – P. 991–998.
34. Just M. A. The organization of thinking: what functional brain imaging reveals about the neuroarchitecture of complex cognition / Just M. A., Varma S. // *Cogn. Affect Behav. Neurosci.* – 2007. – Vol. 7, No 3. – P. 153–191.
35. Nishitani N. Abnormal imitation-related cortical activation sequences in Asperger's syndrome / N. Nishitani, S. Avikainen, R. Hari // *Ann. Neurol.* – 2004. – Vol. 55, No 4. – P. 558–562.
36. Oberman L. M. EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders / L. M. Oberman, E. M. Hubbard, J. P. McCleery, E. L. Altschuler, V. S. Ramachandran, J. A. Pineda // *Brain Res. Cogn. Brain. Res.* – 2005. – Vol. 24, No 2. – P. 190–198.
37. Théoret H. Impaired motor facilitation during action observation in individuals with autism spectrum disorder / H. Théoret, E. Halligan, M. Kobayashi, F. Fregni, H. Tager-Flusberg, A. Pascual-Leone // *Curr. Biol.* – 2005. – Vol. 15, No 3. – P. 84–85.
38. Dapretto M. Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders / M. Dapretto, M. S. Davies, J. H. Pfeifer, [et al.] // *Nat. Neurosci.* – 2006. – Vol. 9, No 1. – P. 28–30.
39. Ozonoff S. Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: relationship to theory of mind / S. Ozonoff, B. F. Pennington, S. J. Rogers // *J. Child Psychol Psychiatry* – 1991. – Vol. 32, No 7. – P. 1081–1105.

40. Enticott P. G. Interpersonal motor resonance in autism spectrum disorder: evidence against a global "mirror system" deficit / P. G. Enticott, H. A. Kennedy, N. J. Rinehart, [et al.] // *Front Hum. Neurosci.* – 2013. – No 7 (Epub).
41. Hickok G. Eight problems for the mirror neuron theory of action understanding in monkeys and humans / Hickok G. // *J. Cogn. Neurosci.* – 2009. – Vol. 21, No 7. – P. 1229–1243.
42. Turella L. Mirror neurons in humans: consisting or confounding evidence? / L. Turella, A. C. Pierno, F. Tubaldi, U. Castiello // *Brain Lang.* – 2009. – Vol. 108, No 1. – P. 10–21.
43. Лущекина Е. А. Исследование спектральной мощности ЭЭГ у детей с расстройствами аутистического спектра: неоднородность группы / Е. А. Лущекина, В. С. Лущекин, В. Б. Стрелец // *Физиология человека* – 2019. – Vol. 45, No 3. – P. 16–23.
44. Brown C. Gamma abnormalities during perception of illusory figures in autism / C. Brown, T. Gruber, J. Boucher, G. Rippon, J. Brock // *Cortex* – 2005. – Vol. 41, No 3. – P. 364–376.
45. Rojas D. C. γ -band abnormalities as markers of autism spectrum disorders / D. C. Rojas, L. B. Wilson // *Biomark. Med.* – 2014. – Vol. 8, No 3. – P. 353–368.
46. Murias M. Resting state cortical connectivity reflected in EEG coherence in individuals with autism / M. Murias, S. J. Webb, J. Greenson, G. Dawson // *Biol. Psychiatry* – 2006. – Vol. 62, No 3. – P. 270–273.
47. Duffy F. H. A stable pattern of EEG spectral coherence distinguishes children with autism from neurotypical controls – a large case control study / F. H. Duffy, H. Als // *BMC Med.* – 2012. – Vol. 10, No 64.
48. Coben R. The relative efficacy of connectivity guided and symptom based EEG biofeedback for autistic disorders / R. Coben, T. E. Myers // *Appl. Psychophysiol. Biofeedback* – 2010. – Vol. 35, No 1. – P. 13–23.
49. Sheikhan A. Detection of abnormalities for diagnosing of children with autism disorders using of quantitative electroencephalography analysis / A. Sheikhan, H. Behnam, M. R. Mohammadi, M. Noroozian, M. Mohammadi // *J. Med. Syst.* – 2012. – Vol. 36, No 2. – P. 957–963.
50. Bartfeld P. Organization of brain networks governed by long-range connections index autistic traits in the general population / P. Bartfeld, L. Amoroso, J. Ais, S. Cukier, L. Bavassi, A. Tomio [et al.] // *J. Neurodev. Disord.* – 2013. – Vol. 5, No 1 (Epub).
51. Oberman L. M. The simulating social mind: the role of the mirror neuron system and simulation in the social and communicative deficits of autism spectrum disorders / L. M. Oberman, V. S. Ramachandran // *Psychol. Bull.* – 2007. – Vol. 133, No 2. – P. 310–327.
52. Pineda J. A. Sensorimotor cortex as a critical component of an 'extended' mirror neuron system: does it solve the development, correspondence, and control problems in mirroring? / J. A. Pineda // *Behav. Brain Funct.* – 2008. – Vol. 4, No 47 (Epub).
53. Marzbani H. Neurofeedback: a comprehensive review on system design, methodology and clinical applications / H. Marzbani, H. R. Marateb, M. Mansourian // *Basic Clin. Neurosci.* – 2016. – Vol. 7, No 2. – P. 143–158.
54. Orndorff-Plunkett F. Assessing the effectiveness of neurofeedback training in the context of clinical and social neuroscience / F. Orndorff-Plunkett, F. Singh, O. R. Aragón, J. A. Pineda // *Brain Sci.* – 2017. – Vol. 7, No 8. – P. 95.
55. Hwang H. J. Neurofeedback-based motor imagery training for brain-computer interface (BCI) / H. J. Hwang, K. Kwon, C. H. Im // *J. Neurosci. Methods* – 2009. – Vol. 179, No 1. – P. 150–156.
56. Gruzelier J. H. EEG-neurofeedback for optimising performance. I: a review of cognitive and affective outcome in healthy participants / J. H. Gruzelier // *Neurosci.-Biobehav* – 2014. – Vol. 44. – P. 124–141.
57. Bink M. Behavioral effects of neurofeedback in adolescents with ADHD: a randomized controlled trial / M. Bink, C. van Nieuwenhuizen, A. Popma, I. L. Bongers, G. J. van Boxtel // *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* – 2015. – Vol. 24, No 9. – P. 1035–1048.
58. Arns M. Efficacy of neurofeedback treatment in ADHD: the effects on inattention, impulsivity, and hyperactivity: a meta-analysis / M. Arns, S. Ridder, U. Strehl, M. Breteler, A. Coenen // *Clin. EEG Neurosci.* – 2009. – Vol. 40, No 3. – P. 180–189.
59. Leins U. Neurofeedback for children with ADHD: a comparison of SCP and Theta/Beta protocols / U. Leins, G. Goth, T. Hinterberger, C. Klinger, N. Rumpf, U. Strehl // *Appl. Psychophysiol. Biofeedback* – 2007. – Vol. 32, No 2. – P. 73–88.
60. Datko M. Positive effects of neurofeedback on autism symptoms correlate with brain activation during imitation and observation / M. Datko, J. A. Pineda, R. A. Müller // *Eur. J. Neurosci.* – 2018. – Vol. 46, No 6. – P. 579–591.

61. Courellis H. EEG-Based Quantification of Cortical Current Density and Dynamic Causal Connectivity Generalized across Subjects Performing BCI-Monitored Cognitive Tasks / H. Courellis, J. R. Iversen, H. Poizner, G. Cauwenberghs // *Front. Neurosci.* – 2017. – Vol. 11, No 180 (Epub).
62. Friedrich E. V. An effective neurofeedback intervention to improve social interactions in children with autism spectrum disorder / E. V. Friedrich, A. Sivanathan, T. Lim, N. Suttie, S. Louchart [et al.] // *J. Autism Dev. Disord.* – 2015. – Vol. 45, No 12. – P. 4084–4100.

METHODS FOR CORRECTING THE DEVELOPMENT OF CHILDREN WITH AUTISM BASED ON BIOLOGICAL FEEDBACK BY EEG

Pavlenko D. V., Chuyan E. N., Pavlenko V. B.

*V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea, Russia
E-mail: pavlenkoprog@gmail.com*

The article provides an overview of scientific works devoted to methods of correcting the development of children with autism spectrum disorders (ASD) based on EEG biofeedback (neurofeedback). According to the World Health Organization, one in 160 children are currently diagnosed with ASD. In 2018, about 0.1 % of the child population in Russia suffered from autism. Moreover, the incidence of the disease is increasing every year. Genetic disorders are the most likely cause of ASD. Dysfunctions of 69 genes are highly likely to cause ASD. Most of these genes are pleiotropic. They affect the proliferation, differentiation and migration of nerve cells, the growth of axons and synaptogenesis, the synthesis of neurotransmitters and the development of receptors for them. Several genes involved in the development of ASD undergo epigenetic modifications under the influence of the environment and pathogens. The key in the onset of ASD is probably a violation of the synaptic pruning process. Pruning is necessary to reduce redundant connections and improve the efficiency of the central nervous system. Based on this, the researchers put forward a hypothesis explaining the symptoms of ASD as a result of a violation of structural and functional brain connectivity. Such disturbances are likely to cause abnormalities in the functioning of the brain mirror system (BMS). Disorders of the synaptic organization of the brain correlate with indicators of cognitive, emotional and behavioral tests, EEG characteristics. The study of phase coherence in several EEG frequency ranges demonstrated the presence of global hypo- and local hyper-connectivity in patients with ASD. The absence of suppression or desynchronization of the mu rhythm may indicate a malfunction of the BMS. The child's brain is highly plastic. Therefore, early corrective intervention can improve the developmental outcomes of a child with ASD. Modern research demonstrates the possibility of effective application of neurofeedback for the correction of the disease. One of the strategies is the use of neurofeedback trainings to reduce anxiety in children with ASD. Another strategy is aimed at regulating the coherence of EEG signals. Researchers consider the most promising strategy for learning mu rhythm modulation using neurofeedback. This neurofeedback protocol affects the functioning of the BMS. According to the research

results, after the neurofeedback trainings, the normalization of the functional cerebral connectivity according to the mu rhythm was established. Further research in this direction can become the basis for the most effective methods of treating ASD.

Keywords: autism, autism spectrum disorders, children, EEG, neurofeedback.

References

1. Simashkova N. V., Makushkin E. V., Autism spectrum disorders: diagnosis, treatment, observation, (2015).
2. Anney R., Klei L. and Pinto D. Individual common variants exert weak effects on the risk for autism spectrum disorders. *Hum. Mol. Gene.t*, **21**, 4781 (2012).
3. O'Reilly C., Lewis J. D. and Elsabbagh M. Is functional brain connectivity atypical in autism? A systematic review of EEG and MEG studies. *PLoS ONE*, **12**, (Epub.). (2017)
4. Fedotchev A. I., Dvoryaninov V. V. and Velikova S. D., Modern technologies in understanding the mechanisms, diagnosis and treatment of autism spectrum disorders (review). *Modern technologies in medicine*, **11**, (Epub.). (2019).
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). (2013)
6. Weiss L. A., Arking D. E. and Daly M. J. A genome-wide linkage and association scan reveals novel loci for autism. *Nature*, **461**, 802 (2009).
7. Alarcon M., Cantor R.M., and Liu J. Autism Genetic Research Exchange Consortium. Evidence for a language quantitative trait locus on chromosome 7q in multiplex autism families. *Am. J. Hum. Genet.*, **70**, 60 (2002).
8. Ma D., Salyakina D. and Jaworski J. M. A genome-wide association study of autism reveals a common novel risk locus at 5p14.1. *Ann. Hum. Genet.*, **73**, 263 (2009).
9. Aldinger K. A., Lane C. J. and Veenstra-VanderWeele J. Patterns of risk for multiple co-occurring medical conditions replicate across distinct cohorts of children with autism spectrum disorder. *Autism Research*, **8**, 77. (2015).
10. Ozonoff S., Young G. S. and Carter A. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study. *Pediatrics.*, **128**, 488 (2011).
11. Hallmayer J., Cleveland S. and Torres A. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch. Gen. Psychiatry*, **68**, 1095 (2011).
12. Sandin S., Lichtenstein P. and Kuja-Halkola R. The familial risk of autism. *JAMA*, **311**, 1770 (2014).
13. Xu G. Strathearn L. and Liu B. Prevalence and Treatment Patterns of Autism Spectrum Disorder in the United States. *JAMA Pediatr*, **173**, 153 (2016).
14. Rudra A., Belmonte M. K. and Soni P. K. Prevalence of autism spectrum disorder and autistic symptoms in a school-based cohort of children in Kolkata, India. *Autism Research*, **10**, 1597(2017).
15. TASS, Ministry of Health: in 2018, autism was diagnosed in more than 31 thousand children, <https://tass.ru/obschestvo/6287169>, (2018)
16. Wing L. and Potter D. The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising? *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.*, **8**, 151 (2002).
17. Colvert E., Tick B. and McEwen F. Heritability of Autism Spectrum Disorder in a UK Population-Based Twin Sample. *JAMA Psychiatry*, **72**, 415 (2015).
18. Geschwind D. H., State M. W. Gene hunting in autism spectrum disorder: on the path to precision medicine. *Lancet. Neurol.*, **14**, 1109 (2015).
19. Courchesne E., Pramparo T. and Gazestani V.H. The ASD Living Biology: from cell proliferation to clinical phenotype. *Mol. Psychiatry*, **24**, 88 (2019).
20. Gekas C., Dieterlen-Lièvre F. and Orkin S. H. The placenta is a niche for hematopoietic stem cells. *Dev. Cell.*, **8**, 365 (2005).
21. Patterson P. H. Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models. *Behav. Brain Res.*, **204**, 313 (2009).
22. Rhodes K. E., Gekas C. and Wang Y. The emergence of hematopoietic stem cells is initiated in the placental vasculature in the absence of circulation. *Cell Stem. Cell*, **2**, 252 (2008).

23. Russo A. J., Increased Copper in Individuals with Autism Normalizes Post Zinc Therapy More Efficiently in Individuals with Concurrent GI Disease. *Nutr. Metab. Insights.*, **4**, 49 (2011).
24. Yasuda H., Yoshida K. and Yasuda Y. Infantile zinc deficiency: association with autism spectrum disorders. *Sci. Rep.*, **1**, (Epub.). (2011).
25. Kinney D. K., Munir K. M. and Crowley D. J. Prenatal stress and risk for autism. *Neurosci Biobehav Rev.*, **32**, 1519 (2008).
26. Gardener H., Spiegelman D. and Buka S. L. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br. J. Psychiatry*, **195**, 7 (2009).
27. Charil A., Laplante D. P., and Vaillancourt C. Prenatal stress and brain development. *Brain Res. Rev.*, **65**, 56 (2010).
28. DeStefano F., Shimabukuro T. T. The MMR Vaccine and Autism. *Annu. Rev. Virol.*, **6**, 585 (2019).
29. Chechik G., Anderson M. J. and Bar-Yosef O. Reduction of information redundancy in the ascending auditory pathway. *Neuron*, **51**, 359 (2006).
30. Friston K. J. Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Hum. Brain Mapp.*, **2**, 56 (1994).
31. Horwitz B. The elusive concept of brain connectivity. *Neuroimage*, **19**, 466 (2003).
32. Villalobos M. E., Mizuno A. and Dahl B. C. Reduced functional connectivity between V1 and inferior frontal cortex associated with visuomotor performance in autism. *Neuroimage*, **25**, 916 (2005).
33. Welchew D. E., Ashwin C. and Berkouk K. Functional disconnectivity of the medial temporal lobe in Asperger's syndrome. *Biol Psychiatry*, **57**, 991 (2005).
34. Just M. A. and Varma S. The organization of thinking: what functional brain imaging reveals about the neuroarchitecture of complex cognition. *Cogn Affect Behav Neurosci*, **7**, 153 (2007).
35. Nishitani N., Avikainen S. and Hari R. Abnormal imitation-related cortical activation sequences in Asperger's syndrome. *Ann Neurol*, **55**, 558 (2004).
36. Oberman L. M., Hubbard E. M. and McCleery J. P. EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *Brain Res. Cogn. Brain Res.*, **24**, 190 (2005).
37. Théoret H., Halligan E. and Kobayashi M. Impaired motor facilitation during action observation in individuals with autism spectrum disorder. *Curr. Biol.*, **15**, 84 (2005).
38. Dapretto M., Davies M. S. and Pfeifer J. H. Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat. Neurosci.*, **9**, 28 (2006).
39. Ozonoff S., Pennington B. F. and Rogers S. J. Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: relationship to theory of mind. *J. Child Psychol. Psychiatry.*, **32**, 1081 (1991).
40. Enticott P. G., Kennedy H. A. and Rinehart N. J. Interpersonal motor resonance in autism spectrum disorder: evidence against a global "mirror system" deficit. *Front. Hum. Neurosci.*, (Epub.). (2013).
41. Hickok G. Eight problems for the mirror neuron theory of action understanding in monkeys and humans. *J. Cogn. Neurosci.*, **21**, 1229 (2009).
42. Turella L., Pierno A. C. and Tubaldi F. Mirror neurons in humans: consisting or confounding evidence? *Brain Lang.*, **108**, 10 (2009).
43. Lushchekina E. A., Lushchekin V. S. And Strelets V. B. EEG Spectral Power Study in Children with Autism Spectrum Disorders: Group Heterogeneity. *Human physiology*, **45**, 16 (2019).
44. Brown C., Gruber T. and Boucher J. Gamma abnormalities during perception of illusory figures in autism. *Cortex*, **41**, 364 (2005).
45. Rojas D. C. and Wilson L. B. γ -band abnormalities as markers of autism spectrum disorders. *Biomark. Med.*, **8**, 353 (2014).
46. Murias M., Webb S. J. and Greenson J. Resting state cortical connectivity reflected in EEG coherence in individuals with autism. *Biol. Psychiatry*, **62**, 270 (2007).
47. Duffy F. H. and Als H. A stable pattern of EEG spectral coherence distinguishes children with autism from neuro-typical controls - a large case control study. *BMC Med.*, **10**, (Epub.). (2012).
48. Coben R., Myers T. E. The relative efficacy of connectivity guided and symptom based EEG biofeedback for autistic disorders. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*, **35**, 13 (2010).
49. Sheikhan A., Behnam H. and Mohammadi M. R. Detection of abnormalities for diagnosing of children with autism disorders using of quantitative electroencephalography analysis. *J. Med. Syst.*, **36**, 957 (2012).

50. Barttfeld P., Amoruso L. and Ais J. Organization of brain networks governed by long-range connections index autistic traits in the general population. *J. Neurodev. Disord.*, **5**, 16 (2013).
51. Oberman L. M. and Ramachandran V. S. The simulating social mind: the role of the mirror neuron system and simulation in the social and communicative deficits of autism spectrum disorders. *Psychol Bull.*, **133**, 310 (2007).
52. Pineda J. A. Sensorimotor cortex as a critical component of an 'extended' mirror neuron system: does it solve the development, correspondence, and control problems in mirroring? *Behav. Brain Funct.*, **4**, (Epub.). (2008).
53. Marzbani H., Marateb H. R. and Mansourian M. Neurofeedback: a comprehensive review on system design, methodology and clinical applications. *Basic Clin. Neurosci.*, **7**, 143 (2016).
54. Orndorff-Plunkett F., Singh F. and Aragon O. R. Assessing the effectiveness of neurofeedback training in the context of clinical and social neuroscience. *Brain Sci.*, **7**, (Epub.). (2017).
55. Hwang H. J., Kwon K. and Im C. H. Neurofeedback-based motor imagery training for brain-computer interface (BCI). *J. Neurosci. Methods*, **179**, 150 (2009).
56. Gruzelier J. H. EEG-neurofeedback for optimising performance. I: a review of cognitive and affective outcome in healthy participants. *Neurosci.-Biobehav.* **44**, 124 (2014).
57. Bink M., van Nieuwenhuizen C. and Popma A. Behavioral effects of neurofeedback in adolescents with ADHD: a randomized controlled trial. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*, **24**, 1035 (2015).
58. Arns M., Ridder S. and Strehl U. Efficacy of neurofeedback treatment in ADHD: the effects on inattention, impulsivity, and hyperactivity: a meta-analysis. *Clin. EEG Neurosci.*, **40**, 180 (2009).
59. Leins U., Goth G. and Hinterberger T. Neurofeedback for children with ADHD: a comparison of SCP and Theta/Beta protocols. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*, **32**, 73 (2007).
60. Datko M., Pineda J. A. and Müller R. A. Positive effects of neurofeedback on autism symptoms correlate with brain activation during imitation and observation. *Eur. J. Neurosci.*, **47**, 579 (2018).
61. Courellis H., Mullen T. and Poizner H. EEG-based quantification of cortical current density and dynamic causal connectivity generalized across subjects performing BCI-monitored cognitive tasks. *Front. Neurosci.*, **11**, (Epub.). (2017).
62. Friedrich E. V., Sivanathan A. and Theodore L. An effective neurofeedback intervention to improve social interactions in children with autism spectrum disorder. *J. Autism Dev. Disord.*, **45**, 4084 (2015).