

## ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ЛОМККОЙ X-ХРОМОСОМЫ МЕТОДОМ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МРТ

Исанова Е.Р.<sup>1</sup>, Петровский Е.Д.<sup>2</sup>, Савелов А.А.<sup>2</sup>, Юдкин Д.В.<sup>1,3</sup>,  
Лемская Н.А.<sup>3</sup>, Дольский А.А.<sup>3</sup>, Тулупов А.А.<sup>1,2</sup>

**П**атогенез синдрома ломкой X-хромосомы связан с экспансией тринуклеотидных повторов в промоторе гена, а также с появлением ломкого сайта на хромосоме X в локусе A (FRAXA). Высокая степень инвалидизации и отсутствие эффективного лечения диктуют не только медицинскую, но и социальную значимость проблемы.

**Цель исследования.** Определить ломкий сайт FRAXA с помощью молекулярной цитогенетики в образцах крови пациента и изучить особенности нейрональной активности различных участков головного мозга у пациентов с синдромом ломкой X-хромосомы, используя функциональную МРТ в состоянии покоя.

**Материалы и методы.** На МР-томографе «Achieva» фирмы «Philips» с силой поля 1,5 Т было исследовано 20 человек с подтвержденным синдромом ломкой X-хромосомы и 20 здоровых добровольцев. Анализ независимых компонент и анализ на основе выбора зоны интереса использовали для выявления сетей покоя и функциональной связанности анатомически разобщенных регионов головного мозга.

**Результаты.** Установлен уровень ломкости X-хромосом в образцах крови и составляет от 8% до 19%. Кроме того, сети пассивного режима работы головного мозга у пациентов с синдромом ломкой X-хромосомы и здоровых добровольцев не имеют статистически значимых различий ( $P > 0,05$ ). Обнаружено значительное увеличение функциональных связей в области правой нижней теменной и правой угловой извилины с соседними регионами у пациентов с синдромом ломкой X-хромосомы ( $p < 0,001$ ).

**Выводы.** Были исследованы пациенты с синдромом ломкой X-хромосомы с помощью нового комплексного подхода, включающего нейровизуализационные и генетические методы. Определены ломкие сайты FRAXA в образцах крови пациентов. Исследованы отличительные особенности нейрональной активности в пределах сети пассивного режима работы у пациентов с ломкой X-хромосомой. Определена функциональная связанность анатомически разделенных участков головного мозга у пациентов и здоровых добровольцев.

**Ключевые слова:** функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), нейронные сети, синдром ломкой X-хромосомы, нейровизуализация.

Контактный автор: Исанова Е.Р.; e-mail: ise\_1993@mail.ru

*Для цитирования:* Исанова Е.Р., Петровский Е.Д., Савелов А.А., Юдкин Д.В., Лемская Н.А., Дольский А.А., Тулупов А.А. Исследование нейрональной активности головного мозга у пациентов с синдромом ломкой x-хромосомы методом функциональной МРТ. REJR 2017; 7(3):23-30. DOI:10.21569/2222-7415-2017-7-3-23-30.

Статья получена: 30.06.2017

Статья принята: 28.08.2017

1 - Новосибирский государственный университет.  
2 - ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН.  
3 - ФГБУН Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН.  
г. Новосибирск, Россия.

## FUNCTIONAL MRI STUDY OF PATIENTS WITH FRAGILE X-SYNDROME

Isanova E.R.<sup>1</sup>, Petrovskiy E.D.<sup>2</sup>, Savelov A.A.<sup>2</sup>, Yudkin D.V.<sup>1,3</sup>, Lemskaya N.A.<sup>3</sup>,  
Dolskiy A.A.<sup>3</sup>, Tulupov A.A.<sup>1,2</sup>

**T**he main mechanism of pathogenesis fragile X syndrome (FXS) associated with the expansion repeats in the promoter region of the gene, resulting in appearance of fragile site on the locus A of the X-chromosome (FRAXA). The high degree of disability for mental retardation has both medical and social significance. Medicines for the treatment of patients with FXS do not currently exist.

**Purpose.** The study aimed to determine fragile site FRAXA by molecular cytogenetics in patient's blood samples and to assess the neural activity of different brain regions in patients with FXS and healthy volunteers by resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI).

**Materials and methods.** Resting-state fMRI was performed on a 1.5 T MRI Achieva scanner (Philips). The study involved patients with confirmed FXS and healthy volunteers. Independent component analysis and seed-based correlation analysis were used to detect default mode network and functional connectivity through a comparison of the patients with healthy volunteers.

**Results.** Chromosome X fragility level in patient's blood samples was determined to be 8% to 19%. The fMRI study showed that a default mode network of the brain in patients with FXS and healthy volunteers does not have statistically significant differences, which may indicate that the basal activity of neurons in patients with FXS is not reduced. In addition, we have found a significant increase in the functional connectivity within the right inferior parietal and right angular gyrus in the resting state in patients with FXS.

**Conclusion.** New integrated data of functional status of the brain and genetics in patients with FXS were received. Fragile site FRAXA in the patients' blood samples was determined. The significant increase in the resting state functional connectivity within the right inferior parietal and right angular gyrus in patients with FXS was found.

Keywords: resting-state fMRI, default mode network, fragile X chromosome, neuroimaging.

Corresponding author: Isanova E. R., e-mail: [ise\\_1993@mail.ru](mailto:ise_1993@mail.ru)

*For citation: Isanova E.R., Petrovskiy E.D., Savelov A.A., Yudkin D.V., Lemskaya N.A., Dolskiy A.A., Tulupov A.A. Functional MRI study of patients with fragile x-syndrome. REJR. 2017; 7 (3):23-30. DOI:10.21569/2222-7415-2017-7-3-23-30.*

Received: 30.06.2017

Accepted: 28.08.2017

**В**ведение. Синдром ломкой X-хромосомы является самой распространенной причиной наследственной умственной отсталости [1]. Основным механизмом патогенеза связан с экспансией тринуклеотидных CGG повторов в промоторном участке гена FMR1 (Fragile Mental Retardation 1), что приводит к подавлению продукции белка FMRP (Fragile Mental Retardation Protein), необходимого в формировании и созревании синапсов и синаптических связей. Частота встречаемости аллелей данного гена в популяции составляет примерно 1/11000 у женщин и 1/7000 у мужчин [2]. Важность раннего диагностирования определяется тем, что происходит усиление тяжести заболевания от поколения к поколению, что связано с накопле-

нием количества тринуклеотидных повторов в мутировавшем участке хромосомы. При данном состоянии характерна неврологическая симптоматика, связанная с умственной недостаточностью, снижением способности к обучению, расстройствами аутистического спектра, поведенческими абберациями. В течение последнего десятилетия активно развиваются неинвазивные функциональные методики исследования мозга человека и его жидких сред – крови и ликвора, среди них наиболее перспективной является метод функциональной МРТ (фМРТ) в состоянии покоя, позволяющий изучать физиологию мозга в норме и при патологических изменениях [3, 4, 5]. Этот метод позволяет оценивать низкочастотные (0,01-0,1 Гц) колебания сигнала BOLD (blood oxygenation level

1 - Novosibirsk State University.  
2 - The Institute International Tomography Centre of the Russian Academy of Sciences.  
3 - Institute of Molecular and Cellular Biology SB RAS.  
Novosibirsk, Russia.

dependent). Сигнал BOLD основан на изменениях гемодинамических параметров и косвенно определяет нейронную активность различных областей мозга в состоянии покоя [6].

В настоящем исследовании мы использовали комплексный подход к диагностике синдрома ломкой X-хромосомы, основанный на нейровизуализационных и молекулярных методиках. Это дает надежду на то, что полученные данные смогут внести дополнительный вклад в изучение механизмов умственной отсталости. Кроме того, полученные в ходе исследования данные могут служить в качестве показателей выраженности интеллектуального дефицита, а также для определения прогноза заболевания и выбора стратегии для когнитивной реабилитации. Как правило, у пациентов с синдромом ломкой X-хромосомы при проведении рутинной МРТ со стандартными импульсными последовательностями в большинстве случаев никаких нарушений не наблюдается. Поэтому, чтобы изучить функциональную организацию мозга и изменения активности нейронов, мы использовали фМРТ. Все вышеизложенное определило цель настоящей работы – определить ломкий сайт FRAXA с помощью молекулярной цитогенетики в образцах крови пациента и изучить особенности нейрональной активности различных участков головного мозга у пациентов с синдромом ломкой X-хромосомы, используя функциональную МРТ в состоянии покоя.

#### Материалы и методы.

Набор в группы испытуемых. Работа проводилась на базе ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН (г. Новосибирск). В исследование было включено 8 здоровых добровольцев, 20 детей с синдромом ломкой X-хромосомы, подтвержденным цитогенетическими методами. Исследование проводилось при поддержке локального этического комитета ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН. Все исследования соответствовали этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Участникам или их родителям были разъяснены основные процедуры и требования: письменное информированное согласие испытуемого или его представителя на проведение обследования в полном объеме, обеспечение конфиденциальности персональных данных. Критерии исключения в группу здоровых добровольцев: наличие искусственных водителей ритма сердца и других электростимуляторов, клаустрофобия, металлоконструкции в организме, в том числе протезы, нервно-психические расстройства, наличие органической патологии вещества головного мозга (черепно-мозговая травма, эпилепсия, объемные образования и др.).

Молекулярная диагностика. Синдром ломкой X-хромосомы определялся по ломкому сайту FRAXA на метафазных хромосомах из образцов крови пациентов. Были использованы ВАС-клоны, содержащие ген FMR1 (RP11-489K19, Empire Genomics) и дистальный ген GPR50 (RP11-351H6, Empire Genomics). Хромосомы X, не имеющие сигналов от обоих зондов по крайней мере на одной хроматиде, считались хрупкими и соответствовали синдрому ломкой X-хромосомы [7].

Обработка и анализ фМРТ данных. Исследование проводилось на высокопольном МР-томографе «Achieva» фирмы «Philips» с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла с использованием 8-канальной катушки SENSE для головы. фМРТ данные были получены с использованием эхо-планарной последовательности (EPI) со следующими параметрами формирования изображения: матрица = 64×64, 35 срезов, размер вокселя = 4×4×4 мм, время повторения TR = 3500 мс, время эха TE = 50 мс). Референсные анатомические изображения были получены с помощью последовательности T1-TFE (turbo field echo) со следующими параметрами изображения: матрица = 256×256, 64 среза, размер вокселя = 1×1×3 мм в трех ортогональных проекциях. Обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения FSL (Functional Magnetic Resonance Imaging Brain Software Library <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>) методами анализа независимых компонент (Independent Component Analysis, ICA) и анализа на основе выбора зоны интереса (Region Of Interest, ROI/ Seed-Based Correlation Analysis). Регионы интереса были выбраны из атласа автоматической анатомической маркировки (AAL). Регионы, связанные с мозжечком, не использовались, поэтому исследовалось около 90 областей, каждый анализ выполнялся независимо. Также были получены данные в математическом формате с указанием уровня статистической значимости зоны спонтанной нейрональной активности  $Z > 3.09$  ( $p < 0.001$ ), ее объема на кластерном уровне в вокселях и объемом вовлеченного вещества.

Дизайн исследования включал регистрацию сигнала BOLD в состоянии покоя, при котором исследуемые должны были лежать с закрытыми глазами, стараясь ни о чем не думать. Поскольку фМРТ в состоянии покоя невозможно было выполнить у бодрствующих пациентов с ломкой X-хромосомой из-за умственной отсталости, пациенты с ломкой X-хромосомой были исследованы в условиях седации с постоянным контролем функций дыхания и кровообращения. Пропофол® вводили титрованием (2,3 мг/кг) и поддерживающей дозой при скорости инфузии 9-15 мг/кг/ч.

**Результаты исследования.**

Молекулярная диагностика. Уровень ломкости в образцах крови пациентов определялся от 8% до 19%. Был проведен дополнительный анализ состояния метилирования промотора гена FMR1. Образцы ДНК были гидролизрованы метилзамещающим рестрикционным ферментом AspLEI (СибЭнзим, Россия) и амплифицированы с помощью праймеров F: 5'-CCCGCCSTCCACCAAGCCCGC-3' и R: 5'-CTCCGTCACCGCCGCGCCCG-3' как было описано ранее [8]. Данные молекулярной цитогенетики были подтверждены анализом метилирования.

статистически значимых различий в организации СПРР ( $p < 0,05$ ).

Анализ на основе выбора зон интереса. Используя программное обеспечение FSL, были получены карты функциональной связности (ФС) 90 анатомических областей головного мозга для пациентов обеих групп. Статистически значимые различия между группами наблюдались на картах ФС для правой нижней теменной извилины и правой угловой извилины.

Правая нижняя теменная извилина. При сравнении функциональной связности между группами было замечено, что у пациентов с ломкой X-хромосомой был выявлен более высо-

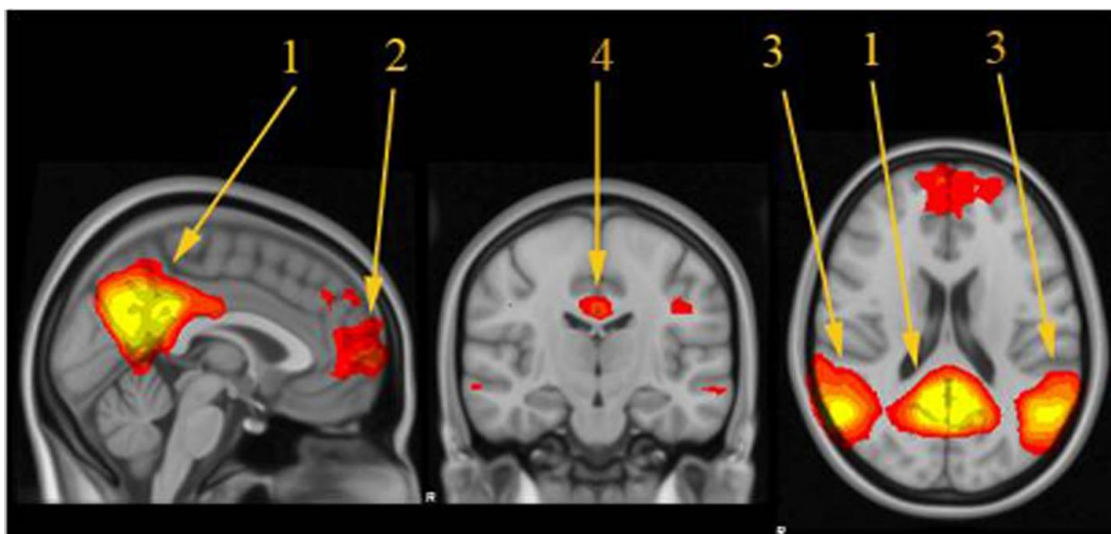


Рис. 1 (Fig. 1).

**Рис. 1. Функциональная МРТ в трех проекциях: сагиттальная, фронтальная, аксиальная.**

Участки спонтанной нейрональной активности в пределах сети пассивного режима работы головного мозга у пациентов с ломкой X-хромосомой. 1 - задние отделы поясных извилин, предклинья, 2 - медиальные отделы лобных долей, 3 - нижние отделы теменных долей, 4 - поясная извилина;  $p < 0,05$ .

**Fig. 1. Resting-state fMRI. Three projections: sagittal, coronal, axial.**

Regions of spontaneous neuronal activity within the default mode network in three projections in patients with FXS. 1 - posterior part cingulate, precuneus, 2 - medial frontal lobes, 3 - parietal lobe, 4 - cingulate gyrus.

Функциональная МРТ. Анализ независимых компонент. Данный анализ полезен для выявления сети пассивного режима работы (СПРР). С помощью анализа независимых компонент происходит разделение сигнала на пространственные и временные компоненты, что позволяет лучше устранять шум и идентифицировать функционально связанные подмодули в пределах всего мозга. СПРР была успешно выявлена как у пациентов с ломкой X-хромосомой, так и в контрольной группе. Сети пассивного режима работы в трех ортогональных проекциях, выявленные в группе пациентов с ломкой X-хромосомой (рис. 1). Сравнение результатов между пациентами с ломкой X-хромосомой и контрольной группой не показало

высокий уровень ( $p < 0,001$ ) ФС между правой нижней теменной и следующими отделами головного мозга: постцентральная, надкраевая извилина, поле Бродмана 2 (расположена в области постцентральной извилины) и поле Бродмана 40 (расположена в области надкраевой извилины). Полученная карта межгруппового сравнения функциональной связности здоровых добровольцев и пациентов с ломкой X-хромосомой представлена на рисунке 2.

Правая угловая извилина. При сравнении функциональной связности между группами наблюдалось, что у пациентов с ломкой X-хромосомой был выявлен более высокий ( $p < 0,001$ ) уровень ФС между правой угловой извилиной и следующими областями головного

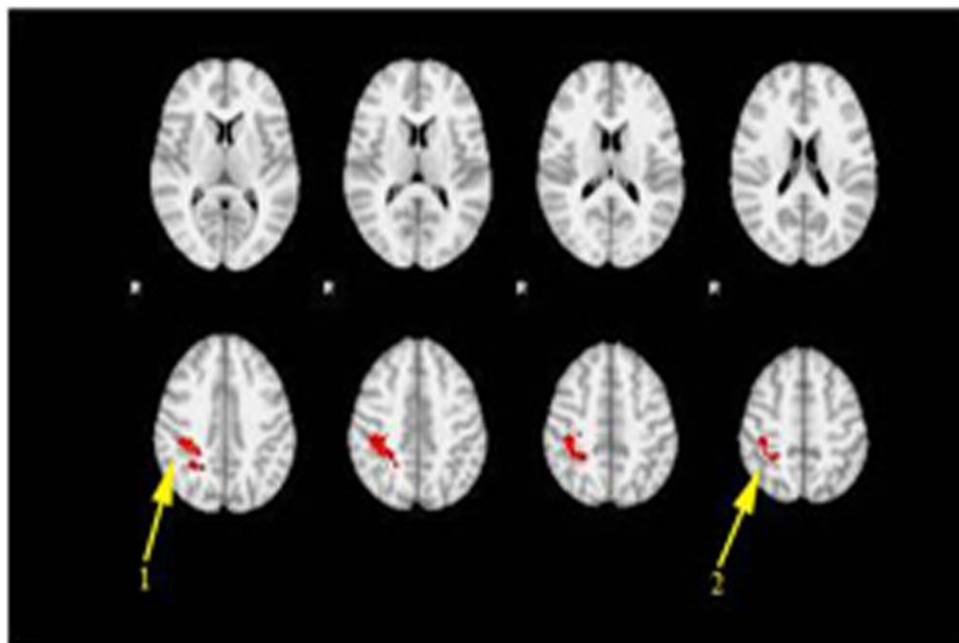


Рис. 2 (Fig. 2).

**Рис. 2. Функциональная МРТ, аксиальная проекция.**

Сравнение функциональной связности у группы контроля и пациентов с ломкой X-хромосомой. Красным цветом показаны участки, в которых спонтанная активность вокселей в состоянии покоя была более согласована с регионом интереса у пациентов с ломкой X-хромосомой, чем у группы контроля. 1 - надкраевая извилина, 2 - постцентральная извилина. Регион интереса – правая нижняя теменная извилина;  $p < 0,001$ .

**Fig. 2. Resting-state fMRI, axial projection.**

Comparison of functional connectivity in patients with FXS and healthy volunteers. Red colour marks regions in which the spontaneous activity during rest was in higher coherence with that of the region of interest in patients with FXS than in healthy volunteers. As a region of interest – right inferior parietal. 1 - supramarginal gyrus, 2 - postcentral gyrus;  $p < 0,001$ .

мозга: поясная извилина, лимбическая доля, парацентральная доля, медиальная лобная извилина, поле Бродмана 24 (входит в переднюю поясную кору) и поле Бродмана 31 (задняя поясная область). Полученная карта межгруппового сравнения функциональной связности здоровых добровольцев и пациентов с ломкой X-хромосомой представлена на рисунке 3.

**Обсуждение.**

Высокая распространенность синдрома ломкой X-хромосомы, характер наследования и развитие стойкой инвалидизации по умственной отсталости делают это заболевание одной из важнейших не только медицинских, но и социальных проблем. Существует ряд публикаций, посвященных функциональной нейровизуализации у пациентов с ломкой X-хромосомой, но они проведены с помощью фМРТ, основанной на каких-либо парадигмах. Так же в предыдущих исследованиях были исследованы мужчины и женщины взрослого возраста [9, 10]. Кроме того, у пациентов с когнитивными нарушениями описано снижение функциональных связей в СПРР по сравнению со здоровыми

добровольцами [11].

При функциональной магнитно-резонансной томографии покоя (фМРТп) возможно оценить низкочастотные колебания (0,01-0,1 Гц) BOLD-сигнала, основанные на изменении параметров гемодинамики, что опосредованно позволяет определить спонтанную нейрональную активность различных областей, формирующих нейрональные сети покоя головного мозга в состоянии покоя. В настоящее время имеются доказательства того, что эти низкочастотные колебания не являются артефактами в состоянии покоя (из-за дыхательных движений и сердцебиения) и отражают «фоновую» активность нейронов головного мозга. Как уже говорилось, СПРР характеризуется тем, что ее активность увеличивается в состоянии покоя и, наоборот, уменьшается при выполнении когнитивных задач. Считается, что СПРР участвует в когнитивных процессах и формировании осознания своей личности, внутренней речи, спонтанных мыслей и сновидений. Таким образом, СПРР может влиять на формирование сознания.

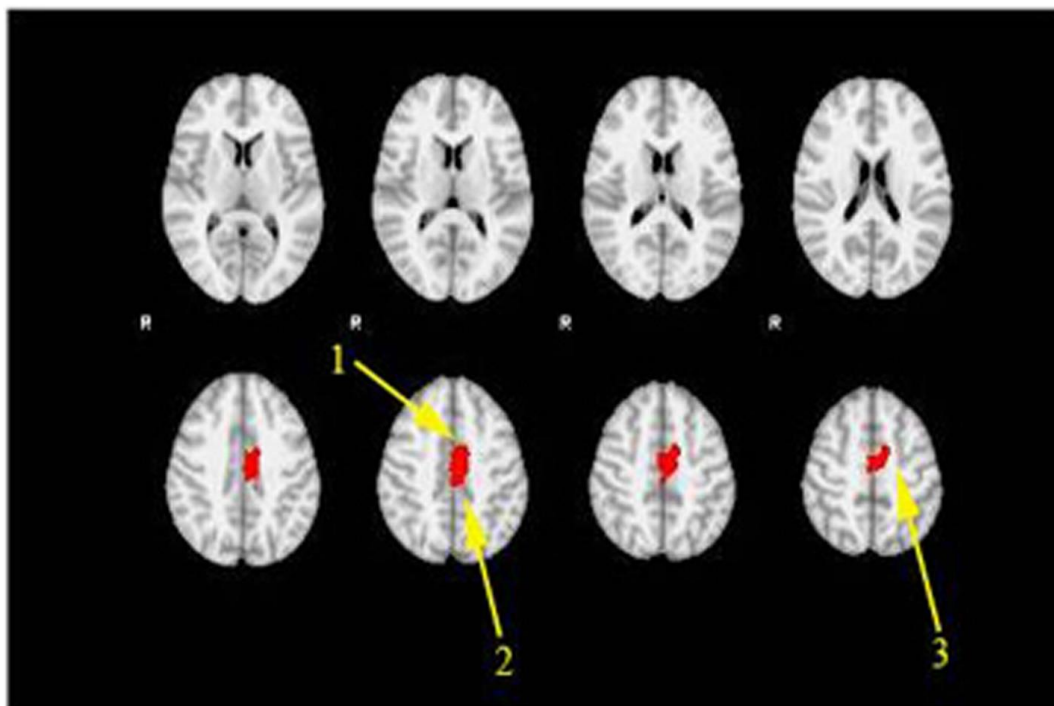


Рис. 3 (Fig. 3).

### Рис. 3. Функциональная МРТ, аксиальная проекция.

Сравнение функциональной связности у группы контроля и пациентов с СМБ. Красным цветом показаны участки, в которых спонтанная активность вокселей в состоянии покоя была более согласована с регионом интереса у пациентов с СМБ, чем у группы контроля. 1 - поясная извилина, 2 - парацентральная доля, 3 - средняя лобная извилина. Регион интереса – правая угловая извилина;  $p < 0,001$ .

### Fig. 3. Resting-state fMRI. Axial projection.

Comparison of functional connectivity in patients with FXS and healthy volunteers. Red colour marks regions in which the spontaneous activity during rest was in higher coherence with that of the region of interest in patients with FXS than in healthy volunteers. As a region of interest – right angular gyrus. 1 - cingulated gyrus, 2 - paracentral lobule, 3 - medial frontal gyrus;  $p < 0.001$ .

В нашем исследовании с помощью анализа независимых компонент показано наличие СПРП в обеих группах пациентов и включает: префронтальную, переднюю поясную, заднюю поясную кору, нижнюю височную извилину и верхнюю теменную долю, что согласуется с предыдущими исследованиями [12, 13]. Сравнение результатов между пациентами с ломкой X-хромосомой и контрольной группой не показало статистически значимых различий в организации СПРП ( $p < 0,05$ ), что может указывать на присутствие «фоновой» нейрональной активности головного мозга у пациентов с ломкой X-хромосомой, сходной с таковой у пациентов контрольной группы.

При сравнении функциональной связности между группами было обнаружено, что у пациентов с синдромом ломкой X-хромосомы более высокий уровень функциональной связности правой нижней теменной извилины с постцентральной и надмаргинальной извилинами, а также полями Бродмана 2 и 40. Кроме

того, было отмечено, что у пациентов с ломкой X-хромосомой более высокая ФС между правой угловой извилиной и областями, расположенными в поясной извилине, лимбической доле, средней лобной извилине, парацентральной доле и полях Бродмана 24 и 31. Вероятной причиной этих находок может быть сбой механизмов дезактивации определенных нейронных цепей у пациентов с ломкой X-хромосомой.

#### Выводы.

Получены новые комплексные данные о генетическом статусе и функциональной организации головного мозга у пациентов с ломкой X-хромосомой. Определены ломкие сайты FRAXA в образцах крови пациентов. Используя фМРТ в состоянии покоя было продемонстрировано наличие сети пассивного режима работы как в контрольной группе, так и у пациентов с ломкой X-хромосомой, кроме того, между группами не обнаружено статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ), что может указывать на то, что «фоновая» активность нейронов у па-

циентов с ломкой X-хромосомой не снижена. Также было обнаружено увеличение функциональной связанности правой нижней теменной и правой угловой извилины с соседними регионами ( $p < 0,001$ ) в состоянии покоя у пациентов с ломкой X-хромосомой.

**Источник финансирования.**

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №15-15-10001) в части генетического анализа и работ

по магнитно-резонансной томографии, а также при финансовой поддержке гранта Президента РФ (проект № MD-5175.2016.7) и ФАНО России (по теме 0333-2016-0003) – в теоретической части.

**Конфликт интересов.**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

**Список литературы:**

1. Hagerman R, Hoem G, Hagerman P. Fragile X and autism: Intertwined at the molecular level leading to targeted treatments. *Molecular Autism*. 2010; 1 (1): 1–14.
2. Hunter J., Rivero-Arias O., Angelov A., Kim E., Fotheringham I., Leal J. Epidemiology of fragile X syndrome: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics*. 2014; 164 (7): 1648–58.
3. Tulupov A., Bogomyakova O., Savelyeva L., Prygova Y. Quantification of flow of cerebrospinal fluid on basal level of brain by a phase-contrast MRI technique. *Applied Magnetic Resonance*. 2011; 41 (2): 543–550.
4. Tulupov A., Savelyeva L., Bogomyakova O., Prygova Y. Cerebral venous thrombosis: diagnostic features of phase-contrast MR angiography. *Applied Magnetic Resonance*. 2011; 41 (2): 551–560.
5. Stankevich Yu.A., Rezakova M.V., Bogomyakova O.B., Shraybman L.A., Tulupov A.A. Hemodynamic effects of pathological tortuosity of the internal carotid arteries based on MRI and ultrasound studies. *Applied Magnetic Resonance*. 2015; 46 (10): 1109–20.
6. Buckner R.L., Krienen F.M., Yeo B.T. Opportunities and limitations of intrinsic functional connectivity MRI. *Nature Neuroscience*. 2013; 16 (7): 832–837.
7. Yudkin D., Hayward B.E., Aladjem M.I., Kumari D., Usdin K. Chromosome fragility and the abnormal replication of the FMR1

- locus in fragile X syndrome. *Human Molecular Genetics*. 2014; 23 (5): 2940–52.
8. Стрельников В.В., М.В. Немцова, О.Е. Блинникова и др. ДНК-диагностика синдрома умственной отсталости, ассоциированного с ломкой X-хромосомой. *Педиатрия*. 2000; 4: 21–25.
9. Menon V., Leroux J., White C.D., Reiss A.L. Frontostriatal deficits in fragile X syndrome: relation to FMR1 gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004; 101 (10): 3615–20.
10. Tamm L., Menon V., Johnston C.K., Hessel D.R., Reiss A.L. FMRI study of cognitive interference processing in females with fragile X syndrome. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2002; 14 (2): 160–171.
11. Whitfield-Gabrieli S., Ford J.M. Default Mode Network Activity and Connectivity in Psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2012; 8 (1): 49–76.
12. Greicius M.D., Krasnow B., Reiss A.L., Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003; 100 (1): 253–258.
13. Uddin L.Q., Kelly AM, Biswal B.B., Castellanos F.X., Milham M.P. Functional Connectivity of Default Mode Network Components: Correlation, Anticorrelation, and Causality. *Human Brain Mapping*. 2009; 30 (2): 625–637.

**References:**

1. Hagerman R, Hoem G, Hagerman P. Fragile X and autism: Intertwined at the molecular level leading to targeted treatments. *Molecular Autism*. 2010; 1 (1): 1–14.
2. Hunter J., Rivero-Arias O., Angelov A., Kim E., Fotheringham I., Leal J. Epidemiology of fragile X syndrome: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics*. 2014; 164 (7): 1648–58.
3. Tulupov A., Bogomyakova O., Savelyeva L., Prygova Y. Quantification of flow of cerebrospinal fluid on basal level of brain by a phase-contrast MRI technique. *Applied Magnetic Resonance*. 2011; 41 (2): 543–550.
4. Tulupov A., Savelyeva L., Bogomyakova O., Prygova Y. Cerebral venous thrombosis: diagnostic features of phase-contrast MR angiography. *Applied Magnetic Resonance*. 2011; 41 (2): 551–560.
5. Stankevich Yu.A., Rezakova M.V., Bogomyakova O.B., Shraybman L.A., Tulupov A.A. Hemodynamic effects of pathological tortuosity of the internal carotid arteries based on MRI and ultrasound studies. *Applied Magnetic Resonance*. 2015; 46 (10):

- 1109–20.
6. Buckner R.L., Krienen F.M., Yeo B.T. Opportunities and limitations of intrinsic functional connectivity MRI. *Nature Neuroscience*. 2013; 16 (7): 832–837.
7. Yudkin D., Hayward B.E., Aladjem M.I., Kumari D., Usdin K. Chromosome fragility and the abnormal replication of the FMR1 locus in fragile X syndrome. *Human Molecular Genetics*. 2014; 23 (5): 2940–52.
8. Strelnikov V., Nemtsova M., Blinnikova O., et al. Modern Methods for DNA-Diagnostics of Martin-Bell Syndrome. *Pediatrics*. 2000; 4: 21–25 (in Russian).
9. Menon V., Leroux J., White C.D., Reiss A.L. Frontostriatal deficits in fragile X syndrome: relation to FMR1 gene expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004; 101 (10): 3615–20.
10. Tamm L., Menon V., Johnston C.K., Hessel D.R., Reiss A.L. FMRI study of cognitive interference processing in females with fragile X syndrome. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2002; 14 (2): 160–171.

11. Whitfield-Gabrieli S., Ford J.M. Default Mode Network Activity and Connectivity in Psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2012; 8 (1): 49–76.
12. Greicius M.D., Krasnow B., Reiss A.L., Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of*

*Sciences*. 2003; 100 (1): 253–258.

13. Uddin L.Q., Kelly AM, Biswal B.B., Castellanos F.X., Milham M.P. Functional Connectivity of Default Mode Network Components: Correlation, Anticorrelation, and Causality. *Human Brain Mapping*. 2009; 30 (2): 625–637.