

УДК 616.8-092+616.896

НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ НАРУШЕНИЯ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ АУТИЗМЕ

© 2023 г. Г. Л. Козунова^{1, *}, Ф. Х. Закиров¹, А. М. Рытикова¹,
Т. А. Строганова¹, Б. В. Чернышев^{1, 2}

¹Центр нейрокогнитивных исследований (МЭГ-центр),
Московский государственный психолого-педагогический университет, Москва, Россия

²Московский государственный университет им. Ломоносова, Москва, Россия

*e-mail: KozunovaGL@mgppu.ru

Поступила в редакцию 31.08.2022 г.

После доработки 28.09.2022 г.

Принята к публикации 31.10.2022 г.

Аутизм является нарушением психического развития, характеризующимся трудностями социального взаимодействия и склонностью к стереотипному поведению. Значительный вклад в развитие этих симптомов вносит нейropsychологический дефицит исполнительных функций — когнитивной гибкости, тормозного контроля, рабочей памяти и др. Ключевую роль в этих процессах играют префронтальная и поясная кора, которые регулируются нейромодуляторными системами мозга, включая холинергическую, норадренергическую, серотонинергическую и дофаминергическую. На ранних этапах развития мозга нейромодуляторы выполняют роль нейротрофических факторов и регулируют баланс возбуждения и торможения в коре больших полушарий. Патогенез аутизма может быть связан с нарушением метаболизма одного или нескольких нейромодуляторов. Цель настоящего обзора состоит в том, чтобы рассмотреть роль нейромодуляторов в сформированном и развивающемся мозге и вклад, который вносит их дисбаланс в развитие симптомов аутизма у детей и взрослых.

Ключевые слова: аутизм, когнитивный контроль, исполнительные функции, префронтальная кора, поясная кора, ацетилхолин, серотонин, норадреналин, дофамин

DOI: 10.31857/S0044467723020077, EDN: IMFTNL

СИМПТОМЫ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА И КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ

Аутизм представляет собой спектр первичных нарушений нервно-психического развития, который проявляется в детском возрасте в виде стойких трудностей социального взаимодействия и негибкости поведения и имеет долговременные последствия для психического здоровья пациента во взрослом возрасте (American Psychiatric Association, 2013). Распространенность аутизма в общей популяции составляет около 1% (Zeidan et al., 2022). Степень выраженности симптомов, на основании которых устанавливается психиатрический диагноз, варьируется очень широко: от почти полного избегания контакта с людьми, даже с близкими, до практически незаметных для окружающих

трудностей понимания иронии и переносного смысла, от постоянных стереотипных движений, которые полностью замещают собой целенаправленную деятельность, до стойкой приверженности неизменному распорядку в повседневных делах (Khundrakram et al., 2021).

Крайняя гетерогенность категории аутистического спектра усугубляется тем фактом, что большинство этих пациентов (60–70%) имеют одно или даже несколько коморбидных психических расстройств, выходящих за рамки диагностических критериев аутизма (Mannion, Leader, 2013). Так, более половины детей с аутизмом имеют нарушения интеллекта и задержку развития речи (Russell et al., 2019). 18–40% из них демонстрируют признаки синдрома гиперактивности с дефицитом внимания (Rong et al., 2021). Эпилепсия

встречается у 10–34% пациентов с аутизмом, причем она манифестирует чаще всего после 10 лет и увеличивает риск развития коморбидных психических расстройств (Liu et al., 2022). 27–42% пациентов с аутизмом страдают от тревожных расстройств (Hollocks et al., 2019). 38% пациентов с высокофункциональным аутизмом сообщили о наличии у них повторяющихся навязчивых мыслей и действий, соответствующих по описанию диагностическим критериям обсессивно-компульсивного расстройства (Barnard-Brak et al., 2021). По разным данным, от 14 до 50% пациентов с аутизмом переживали эпизоды клинической депрессии в течение жизни, что даже при минимальной оценке в 4 раза превышает встречаемость этого состояния в общей популяции (Hudson et al., 2019).

Несмотря на впечатляющие успехи науки в поисках биохимических маркеров, генетических и средовых факторов риска, расстройства аутистического спектра по сей день диагностируются исключительно по поведенческому фенотипу, который может развернуться не ранее возраста 1.5–2 лет. В относительно легких формах диагноз “аутизм” может быть поставлен лишь после 5 лет или так и оставаться невыявленным, пока пациент сам во взрослом возрасте не обратится к специалисту по психическому здоровью (Lehnhardt et al., 2011; Leedham et al., 2020).

В настоящее время не существует единой системы фармакологической поддержки для пациентов с расстройствами аутистического спектра. Примерно половина из них принимает препараты, влияющие на нервную систему: атипичные нейролептики, антидепрессанты или антиконвульсанты (Eissa et al., 2018). Некоторым пациентам удается подобрать препарат, который действительно улучшает качество их жизни. Впрочем, эти психоактивные вещества направлены только на смягчение симптомов коморбидных состояний: агрессии, раздражительности, тревоги, расстройств настроения, проблем со сном, невнимательности, — но они не влияют на базовые симптомы аутизма: трудности социального взаимодействия и когнитивную ригидность.

В целом, данные эпидемиологических исследований характеризуют аутизм как системное нарушение нервно-психического развития, делающее пациентов уязвимыми к разнообразным сопутствующим расстройствам эмоциональной и когнитивной сферы.

МНОГООБРАЗИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПУТЕЙ РАЗВИТИЯ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

За четыре десятилетия интенсивных исследований этиологии аутизма разработано несколько убедительных моделей этого нарушения, но каждая из них объясняет патогенез психического расстройства только у части пациентов и не подходит для остальных случаев. Общим положением для этих моделей является то, что аутизм связан с нарушениями развития мозга в раннем онтогенезе — на стадиях пролиферации и миграции предшественников нейронов и раннего синаптогенеза, то есть еще до рождения ребенка.

Известен ряд генетических синдромов, при которых вероятность аутизма многократно превышает частоту в общей популяции. Так, при синдроме ломкой X-хромосомы частичная приостановка экспрессии белка FMRP, участвующего в образовании синапсов и нейротрофических факторов, приводит к развитию эпилепсии, нарушений интеллекта, а также в 30% случаев к аутизму (Nomura, 2021). Такие же психоневрологические симптомы наблюдаются у трети детей с туберозным склерозом, когда из-за мутации генов, кодирующих белки гамартин и туберин, необходимые для ограничения избыточного роста клеток, нарушается послойная структура коры больших полушарий и миелинизация (Prohl et al., 2019). Еще чаще — до 50–80% случаев — аутизм развивается при синдроме Ангельмана, при котором избыточная продукция белка UBE3A аномально повышает количество возбуждающих синапсов (Vatsa et al., 2018). Также аутизм был диагностирован у 79% детей и подростков с поздно выявленной фенилкетонурией, лечение которой было начато после достижения пациентом возраста 3–6 лет (Khemir et al., 2016). В продолжение этого ряда можно привести еще несколько генетических синдромов, для которых характерна триада психоневрологических нарушений: эпилепсия, умственная отсталость и аутизм. В их числе синдромы Ретта, Вильямса, Прадера-Вилли, Дауна, Мелбиуса, Коффина-Лоури, Маринеско-Шегрена, Тимоти, нейрофиброматоз второго типа и т.д. (Moss, Howlin, 2009).

Вместе с тем, ни одна известная генетическая поломка не может гарантировать, что у пациента с таким генотипом обязательно

разовьется аутизм. Частота аутизма среди пациентов с перечисленными выше заболеваниями оценивается в большинстве работ в 30–70% или меньше. То есть значительная часть таких пациентов, даже с эпилепсией и серьезной задержкой развития, все же сохраняет положительную социальную мотивацию и поведенческую гибкость, соответствующую уровню их когнитивных возможностей. Даже при синдроме Ретта, который исторически считался одной из форм аутизма согласно прежней версии руководства по учету и диагностике психических расстройств (DSM-IV), нарушения невербальной коммуникации, зрительного и эмоционального контакта в реальности встречаются лишь у 40–60% пациенток (Wulffaert et al., 2009). Таким образом, несмотря на то, что вклад генетических факторов в этиологию аутизма высок и его оценивают выше, чем вклад экзогенных факторов, в патогенезе этого расстройства также замешано множество эпигенетических и средовых влияний (Cheroni et al., 2020).

Проблема неоднозначного взаимодействия генетических и средовых факторов стоит еще острее в случае идиопатического (несиндромального) аутизма, который составляет около 80% всех диагностированных случаев аутизма (Grabrucker, 2013). У 30–40% близнецов детей с аутизмом, имеющих полностью идентичный геном и условно одинаковые условия развития, симптомы аутистического спектра так и не развиваются (однако все же 80% из них имеют проблемы с обучением и речью) (Bailey et al., 1995). В основе этой дискордантности могут лежать эпигенетические механизмы, такие как метилирование фрагментов ДНК, благодаря чему отдельные гены, вовлеченные в патогенез аутизма, не экспрессируются (Wong et al., 2014; Myers et al., 2021).

Для дизиготных близнецов конкордантность по аутизму составляет всего около 10% (Abrahams et al., 2008). В мультиплексных семьях (где несколько членов семьи страдают аутизмом) 50–80% здоровых родственников носят отдельные подпороговые черты аутистического спектра, не достигающие уровня клинической значимости и не снижающие качества их жизни, например: склонность к уединению, стеснительность, негибкость и т.д. (Rubenstein, Chawla, 2018). 18% родителей, которые растят детей с аутизмом, заполнив скрининговый опросник для самодиагностики симптомов аутистического спектра

(AQ), превысили условную пороговую сумму баллов, означающую высокую вероятность расстройства аутистического спектра (Lau et al., 2016). Данные молекулярной генетики характеризуют идиопатический аутизм как мультифакториальное заболевание с аддитивным типом наследования, в патогенез которого вовлечены десятки однонуклеотидных полиморфизмов (SNP, single nucleotide polymorphism) и вариаций числа нуклеотидных повторов (CNV, copy number variant), каждый из которых вносит свой небольшой вклад в повышение вероятности аутизма (Thapar, Rutter, 2021). Известно около 70 генов или локусов, которые могут быть задействованы в патогенезе аутизма (Sanders, 2015). Клинические формы аутизма развиваются лишь при накоплении в геноме большого количества факторов генетической предрасположенности, чему в свою очередь противостоят генетические протективные факторы.

Одним из таких протективных факторов является женский пол. Ранний детский аутизм диагностируется у девочек в 4 раза реже, чем у мальчиков, и часто в более тяжелых формах, потому что для того, чтобы психическое расстройство манифестировало у девочки, необходима большая генетическая нагрузка, чем в случае мальчика (Zhang et al., 2020). Возможно, этот протективный механизм связан с тем, что в мозге девочек больше рецепторов к окситоцину, который играет важную роль в развитии привязанности и эмоционального контакта, повышая выработку дофамина в ситуациях социального взаимодействия (Carter, 2007).

В последние годы в научной литературе стали также обсуждаться средовые защитные факторы, снижающие риск развития аутизма у ребенка с генетической предрасположенностью, такие как грудное вскармливание и прием матерью препаратов фолиевой кислоты до наступления беременности (Gialloreti et al., 2019).

О средовых факторах риска, повышающих вероятность развития аутизма, известно значительно больше, чем о протективных факторах. В литературе можно обнаружить бесчисленное множество сомнительных попыток показать, что эпохальное повышение частоты аутизма в последние десятилетия может быть связано с массовой вакцинацией, накоплением металлов и пестицидов в продуктах питания, дефицитом витамина D, загрязнением воздуха, поздним деторождением,

обращением женщин к вспомогательным репродуктивным технологиям или кесареву сечению, использованием антибиотиков и так далее (Gialloreti et al., 2019). Надежную доказательную базу имеют лишь две средовые причины аутизма: определенные внутриутробные инфекции на ранних сроках гестации и прием беременной матерью некоторых тератогенных препаратов.

Может показаться неожиданным, что риск развития аутизма у ребенка повышается при приеме матерью тех же лекарств, которые нередко облегчают симптоматику у взрослых пациентов с аутизмом. Речь идет об антиконвульсантах и антидепрессантах из класса ингибиторов обратного захвата серотонина. Дело в том, что одно и то же вещество может действовать по-разному на уже сформированный и на формирующийся мозг. На ранних этапах онтогенеза нейромедиаторы и нейромодуляторы, на которые влияют психотропные препараты, помимо передачи сигналов в уже существующих синапсах, выполняют нейротрофические функции — они регулируют процессы пролиферации, клеточной дифференциации, миграции предшественников нейронов к коре, роста синапсов. В частности, серотонин в мозге взрослого человека оказывает преимущественно тормозное нейромодуляторное влияние (поскольку на него отвечают рецепторы тормозных ГАМК-ергических нейронов), а на ранних этапах развития он регулирует синаптогенез (Leshem et al., 2021). ГАМК в нервной системе взрослого человека работает как тормозный медиатор, а в пренатальном периоде — как возбуждающий, поскольку после рождения инвертируется градиент ионов хлора в межклеточном и внутриклеточном пространстве. Постнатальная перестройка функции ГАМК регулируется окситоцином, а при ее задержке возникает долговременный дисбаланс процессов возбуждения и торможения в мозге, приводящий к тяжелым нарушениям психического развития (Lopatina et al., 2018). Рассмотрим тератогенный механизм психотропных препаратов подробнее.

Прием беременными женщинами вальпроата может приводить к развитию у плода фетального вальпроевого синдрома, который характеризуется специфическими лицевыми признаками, тригоноцефалией, множественными врожденными аномалиями физического развития, нарушениями интеллекта и поведения (Kini et al., 2006). Среди детей,

подвергавшихся воздействию вальпроевой кислоты в пренатальном периоде, у 9% были диагностированы расстройства аутистического спектра (Rasalam et al., 2005). Доказанное действие вальпроевой кислоты в качестве фактора риска развития аутизма активно используется при моделировании аутизма на грызунах и приматах. Введение беременным крысам больших доз вальпроевой кислоты приводит к нарушению пролиферации и дифференциации нейронов в мозге эмбрионов, повышенной плотности рецепторов к глутамату, повышенном числу серотонинергических нейронов в ядрах шва и дефициту рецепторов к дофамину в префронтальной коре (Tartaglione et al., 2019).

Вторым по значимости фармакологическим фактором риска развития аутизма является прием матерью во время беременности антидепрессантов. Эпидемиологические исследования показали, что риск рождения ребенка с аутизмом у матерей, которые принимали во время беременности ингибиторы обратного захвата серотонина, действительно повышен (Leshem et al., 2021). Вместе с тем риск рождения ребенка с аутизмом в такой же степени повышен для всех женщин, страдающих эмоциональными расстройствами, даже если они прекратили прием антидепрессантов еще до наступления беременности или перешли на препараты из других фармакологических групп (Ames et al., 2021). То есть сам по себе прием антидепрессантов матерью с психическим расстройством не прибавлял к этому фактору значимого дополнительного риска.

Еще один достоверный тератогенный фактор развития аутизма — внутриутробные вирусные инфекции: краснуха и цитомегаловирус. Частота аутизма среди этих детей составляет 10–17% (Mawson, Croft, 2019). По данным магнитно-резонансной томографии, в мозге детей с синдромом врожденной краснухи обнаруживается ряд аномалий: пахикирия (уменьшенное количество извилин с глубокими бороздами между ними), гипоплазия мозжечка и серьезная задержка миелинизации (Sugita et al., 1991).

Таким образом, патогенетические механизмы развития аутизма чрезвычайно разнообразны. Во многих случаях первичное нарушение развития обусловлено повреждением развития нервной системы на ранних этапах онтогенеза вследствие генетических или средовых причин, что часто приводит к

долговременному дисбалансу между процессами возбуждения и торможения в коре. С другой стороны, как показали наши коллеги в своей недавней публикации (Manuyukhina et al., 2022), аномальное преобладание процессов возбуждения над процессами торможения характерно лишь для тех детей с аутизмом, у которых нарушен общий интеллект, в то время как у высокофункциональных пациентов наблюдалась противоположная тенденция к небольшому компенсаторному повышению процессов торможения. Большинство исследований психофизиологических особенностей пациентов с аутизмом проводится с участием испытуемых без когнитивных нарушений, поскольку экспериментальные задачи сложны, утомительны и требуют от участников исследований определенного уровня коммуникативных навыков. Поэтому объяснение особенностей высших психических процессов у высокофункциональных пациентов с аутизмом более вероятно найти не в нарушении баланса торможения и возбуждения, а в сбоях основных нейромодуляторов: дофамина, серотонина, ацетилхолина и норадреналина, — которые косвенно влияют на восприимчивость нейронов к глутамату и ГАМК.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКОГО ФЕНОТИПА РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА НА ЖИВОТНЫХ

В исследованиях, моделирующих аутизм на грызунах, используются как генетические, так и тератогенные методы (Семенова и др., 2020). Моделью идиопатического аутизма считаются животные, которые подвергались воздействию высоких доз вальпроевой кислоты во внутриутробном периоде на этапе смыкания нервной трубки.

Для мышей характерны очень высокая зоосоциальная активность и ориентировочное поведение в новой обстановке, что легко отследить и количественно оценить с помощью систем видеорегистрации. По данным таких исследований, особи, представляющие модель аутизма, демонстрируют сниженную частоту физических контактов с другими особями, издают меньшее число ультразвуковых и запаховых сигналов коммуникации, проявляют дефицит поискового поведения в новой обстановке и слишком быстрый переход к пассивному состоянию в ситуации беспомощности, в сравнении с обычными лабораторными мышами.

Вместо разнообразных и гибких форм поведения они предпочитают однообразные движения, которые иногда достигают такой степени выраженности, что животное наносит себе повреждения (для обзора см. (Pasciuto et al., 2015)).

Несмотря на то, что подавляющее большинство исследований патогенеза аутизма проведено на мышах, с некоторых пор стали также появляться работы, выполненные на обезьянах. Такие работы еще более плодотворны, чем эксперименты на мышах. Во-первых, видовые особенности поведения и коммуникации обезьян открывают исследователям возможность оценивать не только двигательную активность животных, но и их зрительные предпочтения, отражающие внутреннее устройство процессов внимания (Zhao et al., 2019). Более того, пассивно наблюдая за взаимодействием людей, мартышки способны распознавать взаимовыгодный обмен. В недавнем эксперименте у мартышек с аутистическим психофенотипом, которые внутриутробно подвергались воздействию вальпроевой кислоты, в отличие от здоровых особей, не проявилось отторжения человека, который не поддержал реципрокный обмен (Yasue et al., 2015). Это может свидетельствовать о недоразвитии базовой способности к репрезентации психики другого субъекта, которая у пациентов с аутизмом тоже развивается с задержкой.

Второе преимущество, которое дает моделирование аутистических расстройств на обезьянах, — это возможность исследования специфичных только для приматов систем, которые регулируют исполнительные и зоосоциальные функции этих животных, таких как медиальная префронтальная кора (Watanabe et al., 2021). Дисфункция этих отделов мозга, связанных с целеполаганием, приоритизацией и самоконтролем, может играть ключевую роль в развитии синдрома аутизма у людей. В целом модели аутизма на животных довольно точно воспроизводят многие клинические симптомы пациентов с этим психическим расстройством, что говорит о том, что причины аутизма не исчерпываются нарушением только самых высших специфически человеческих способностей, связанных с речью и социальным интеллектом.

НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ ДЕФИЦИТ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ АУТИЗМЕ

Одно из самых влиятельных и детально разработанных на протяжении последних тридцати лет направлений исследований аутизма базируется на гипотезе о том, что трудности пациентов с аутизмом как в социальных, так и в несоциальных ситуациях могут быть результатом нарушения исполнительных функций (Ozonoff et al., 1991). Исполнительные функции (executive functions) являются высшими, модально-неспецифическими регуляторными процессами, ориентированными на предвосхищаемый будущий результат и обеспечивающими активное удержание цели и средств для ее получения (Miller, Cohen, 2021). Исполнительные функции включают три основных, относительно независимых друг от друга компонента: рабочую память (working memory), торможение (inhibition) и гибкость (shifting). Их различные сочетания лежат в основе спектра регуляторных процессов: планирования последовательности операций (planning), логического мышления (reasoning), принятия обдуманных решений (decision making), вербальной гибкости (verbal fluency), контроля над эмоциями (emotional regulation) и так далее (Unterrainer et al., 2016). Все процессы исполнительного контроля традиционно связывают с работой префронтальной и поясной коры с некоторой функциональной специализацией их анатомических отделов (Salehinejad et al., 2021), которая будет подробнее рассмотрена ниже.

В последнее время все больше исследователей опираются на условное разделение исполнительных функций на “холодные” и “горячие” в зависимости от степени вовлеченности эмоциональных процессов. Эта дихотомия была предложена два десятилетия назад (Zelazo, Miller, 2002), но ранее не привлекала к себе большого интереса исследователей. К “холодным” исполнительным функциям относятся “чисто когнитивные” операции, протекающие в эмоционально нейтральном контексте: удержание релевантной информации в рабочей памяти, планирование последовательности шагов, мониторинг ошибок, произвольное переключение внимания в связи с изменившимися условиями задачи, вербальная гибкость. “Горячие” исполнительные функции непосредственно связаны с эмоциональными и

мотивационными процессами, а также с репрезентацией собственных и чужих ментальных состояний: осведомленности, компетентности, намерений, эмоционального статуса. “Горячие” исполнительные функции задействуются при принятии решений, сопряженных с рисками и неопределенностью, когда необходимо произвести оценку выгод и затрат. Примером может служить выбор между получением немедленной награды и большего вознаграждения в долгосрочной перспективе (delay discounting). Для большинства экспериментальных задач на “холодные” исполнительные функции также разработаны модификации с эмоционально нагруженными стимулами, интерферирующими с выполнением задачи. Например, существует эмоциональный аналог классического теста Струпа на торможение доминантного ответа. Испытуемым необходимо сортировать карточки с названиями эмоций по их знаку, в то время как над подписями изображены лица, мимика которых не соответствует написанному слову. Также к задачам на “горячие” исполнительные функции можно отнести прямое и реверсивное обучение на основе вероятностных сигналов награды и наказания (Friedman, Robbins, 2022).

По данным фМРТ-исследований (Salehinejad et al., 2021), “холодные” исполнительные функции сопровождаются преимущественной активацией дорсолатеральной префронтальной коры и близко расположенной к ней дорсальной части передней поясной коры (dACC) и гиппокампа. “Горячие” исполнительные функции связаны с преимущественной нагрузкой на вентромедиальную и орбитофронтальную кору, а также заднюю поясную кору (PCC) и вентральную часть передней поясной коры (vACC), которые, в свою очередь, имеют прямые анатомические связи с островковой зоной, миндалиной и стриатумом (Pessoa, 2009). Эти же области отвечают на сигналы поощрения и наказания (Lin et al., 2012).

Операциональное разделение исполнительных функций на “холодные” и “горячие” плодотворно для научных исследований, особенно при изучении организации регуляторных процессов у пациентов с психическими расстройствами. Однако оно носит условный характер. В большинстве естественных и экспериментальных ситуаций решение задач сопровождается мониторингом ошибок и качества выполнения, что задействует как “хо-

лодные”, так и “горячие” исполнительные функции.

В многочисленных экспериментах показано, что пациенты с аутизмом демонстрируют сниженную эффективность практически во всех аспектах “холодных” исполнительных функций (Demertiou et al., 2019). При этом степень нарушения исполнительных функций положительно коррелирует с выраженностью клинических симптомов аутизма: повторяющимся нецеленаправленным поведением (Lopez et al., 2005) и трудностями социального взаимодействия (Jones et al., 2018). Две трети пациентов с аутизмом показали относительное снижение (в сравнении с нейротипичными испытуемыми) в области двух или более аспектов исполнительных функций (Johnston et al., 2019).

Рассмотрим “холодные” исполнительные функции и их вклад в принятие решений по отдельности.

КОГНИТИВНАЯ ГИБКОСТЬ

Когнитивная гибкость — это способность действовать согласно меняющимся условиям и искать пути для решения трудных задач (Cooper, Marsh, 2016). В нейропсихологии когнитивную гибкость оценивают с помощью заданий, в которых у испытуемых сначала вырабатывают определенный поведенческий стереотип, а затем без предупреждения перестают подкреплять недавно выработанное поведение. Для того чтобы продолжать получать награды, испытуемые должны самостоятельно найти новое правило и перестроить стратегию в соответствии с ним.

Классическим методом для исследования когнитивной гибкости является Висконсинский тест сортировки карточек (Mohlman, DeVito, 2017). В этом задании необходимо путем проб и ошибок определить принцип, по которому нужно сортировать карточки (цвет, форма или количество элементов). По ходу задачи испытуемые получают обратную связь после каждого сделанного выбора. Условия игры меняются, как только испытуемые совершают 10 правильных выборов подряд, о чем они могут судить по уведомлениям об ошибке. После изменения правила требуется остановить прежний поведенческий стереотип, найти новое актуальное правило и начать сортировать карточки по-другому.

В Висконсинском тесте пациенты с аутизмом продемонстрировали более низкие ре-

зультаты, чем нейротипичные добровольцы того же возраста (Friedman, Sterling, 2019; Sanjeev et al., 2019). Количество персевераций после смены принципа сортировки у пациентов с аутизмом положительно коррелировало с выраженностью симптомов стереотипного повторяющегося поведения (Crawley et al., 2020).

Впрочем, наряду с повышенным количеством персевераций и малым количеством опробованных принципов сортировки, у пациентов с аутизмом описаны и другие типы ошибок, не имеющие отношения к их когнитивной ригидности. Пациенты медленнее, чем нейротипичные испытуемые, достигали критерия 10 подряд правильных выборов, потому что чаще отступали от актуального принципа сортировки еще до изменения правила (Landry, Al-Taie, 2016). Это может отражать медленный темп изначального формирования внутренней модели, слабость которой сама по себе облегчает смену стратегии поведения. Неудивительно, что многочисленные исследования возможностей когнитивной гибкости у пациентов с РАС часто показывают диаметрально противоположные результаты (Landry, Al-Taie, 2016).

РАБОЧАЯ ПАМЯТЬ

Функцией рабочей памяти является удержание, упорядочивание и обновление информации, используемой во время выполнения задачи (Lum et al., 2012). В зависимости от модальности используемой информации выделяют зрительно-пространственную и вербальную рабочую память (Chai et al., 2018). Для исследований зрительно-пространственной памяти используются разнообразные тесты с лабиринтами (испытуемому необходимо за короткое время запомнить продемонстрированный путь к выходу из лабиринта, а затем по памяти его воспроизвести) и наборами фигур (требуется запомнить и воспроизвести последовательность, расположение и вид только что показанных картинок) (Kessels et al., 2015). Вербальный компонент рабочей памяти тестируют, предъявляя на слух цепочки цифр, букв или слов, при этом испытуемому может быть задано повторить материал как в прямом, так и в обратном порядке (Oakhill et al., 2011).

В ряде исследований показано, что у многих детей и взрослых с аутизмом снижены показатели рабочей памяти (Nejati, 2019; Ker-

cood et al., 2014). Большинство испытуемых с расстройствами аутистического спектра относительно более успешно справлялись с заданиями на вербальную рабочую память, чем на зрительно-пространственную (Wang et al., 2017). Вместе с тем часть исследований не подтверждает этих выводов (Habib et al., 2019). Обобщая имеющиеся на сегодняшний день данные, можно сделать вывод о том, что пациенты с аутизмом испытывают некоторые трудности с запоминанием сложных составных стимулов и при этом демонстрируют средний или иногда сверхоптимальный уровень запоминания простых единиц информации (Williams et al., 2006).

ТОРМОЗНЫЙ КОНТРОЛЬ

Произвольное торможение как функция исполнительного контроля включает в себя два относительно независимых компонента: подавление собственного поведенческого ответа, когда он нежелателен, и устойчивость к отвлекающим стимулам (Sáenz et al., 2020). Эти функции имеют разную мозговую организацию в лобной коре и разную хронологию развития в онтогенезе (Erika-Florence et al., 2014; Brown et al., 2015; Levy, Wagner, 2011). В случае нейропсихиатрических расстройств они могут нарушаться независимо друг от друга (Karalunas et al., 2018). В литературе есть данные об умеренном дефиците одного или обоих аспектов тормозного контроля у пациентов с аутизмом (Tonizzi et al., 2021).

Способность к подавлению доминантного ответа оценивается с помощью нейропсихологических тестов — цветового теста Струпа¹ (прочитать название цвета, игнорируя цвет чернил, который не соответствует смыслу написанного слова) и теста Хейлинга (закончить незавершенное предложение, подобрав неочевидное, совершенно не подходящее по контексту слово). Кроме того, разработаны неклинические экспериментальные методики оценки, в которых испытуемые должны одинаково отвечать на все последовательно предъявляемые стимулы, пропуская лишь редкие сигналы определенного типа (Go/No-

Go task, Sustained Attention to Response Test (SART)) (Dillon, Pizzagalli, 2007).

По данным недавнего метаанализа (St. John et al., 2021) из 33 исследований возможностей тормозного контроля у взрослых пациентов с РАС, примерно в половине работ сообщалось о том, что пациенты не отличались по успешности выполнения от контрольных групп. Поскольку у испытуемых с аутизмом было в целом замедлено время реакции, основным фактором, ухудшающим их выполнение задач на тормозный контроль, было ограниченное время на ответ.

Другой компонент тормозного контроля — устойчивость к помехам — оценивают с помощью тестов, в которых наряду с релевантным стимулом предъявляются отвлекающие помехи, конкурирующие с ним. Например, в классической фланкерной задаче Эриксона необходимо максимально быстро определить тип стимула в центре экрана, не обращая внимания на похожие фигуры, окружающие его (Bender et al., 2016). Другой распространенный тест на сопротивляемость помехам — сравнение размеров двух схожих геометрических фигур, в одну из которых вписана третья, затрудняющая восприятие (Tiego et al., 2018). На материале этих заданий показана сниженная устойчивость пациентов с аутизмом к интерференции (Adams et al., 2012; Zhang et al., 2020).

ПЛАНИРОВАНИЕ

Планирование как одна из функций исполнительного контроля обеспечивает составление оптимальной программы действий для достижения результата и при необходимости ее пересмотр (García-Madruga et al., 2016). В наиболее часто используемых нейропсихологических методиках для оценки этой способности (“Лондонская башня”, “Ханойская башня”) испытуемым требуется сложить заданную конструкцию по образцу за наименьшее возможное число шагов (Unterrainer et al., 2005).

Большинство исследований отмечают сниженный уровень способности к планированию у пациентов с аутизмом (Olde Dubbelink, Geurts, 2017). Однако в стандартных тестах на планирование испытуемые получают дополнительные баллы за скорость ответов. Пациенты с аутизмом набирали низкие баллы не за счет неправильного сложения конструкций, а за счет того, что они просто не

¹ В отношении этого классического метода все еще нет единого мнения между исследователями. Некоторые считают, что он измеряет способность к торможению доминантной реакции, в то время как другие относят его к методам оценки устойчивости к интерференции (для обзора см. Tonizzi et al., 2021).

укладывались в отведенное время выполнения, в отличие, например, от пациентов с СДВГ, которые импульсивно давали быстрые ошибочные ответы (Johnston et al., 2019).

Также можно предполагать, что трудности планирования у пациентов с аутизмом могут быть связаны с дефицитом речевого опосредования собственных действий (внутренняя речь, то есть проговаривание про себя) (Eigsti, Irvine, 2021; Holland et al., 2010). Эта гипотеза находит подтверждение в ряде исследований с использованием метода артикуляторного подавления. Во время выполнения задач на планирование испытуемым давалась инструкция повторять вслух нерелевантное слово или слог, либо вести счет в указанном темпе. В результате артикуляционного подавления и распределения ресурсов внимания между двумя задачами успешность выполнения задач в нейротипичной выборке снижалась, в то время как у пациентов с аутизмом она не ухудшалась (Larson et al., 2020).

ВЕРБАЛЬНАЯ ГИБКОСТЬ

Основным методом оценки вербальной гибкости является задание перечислить за 60 секунд как можно больше слов, относящихся к одной семантической категории (названия животных, мужские имена и т.д.) либо начинающихся с одной буквы. В первом случае исследуется семантическая гибкость, а во втором — фонетическая. В большинстве исследований пациенты с аутизмом припоминали меньше слов, чем нейротипичные добровольцы, особенно в первые 14 секунд после старта. В оставшееся время до истечения минуты темп речевой продукции снижался, и межгрупповые различия между пациентами и нейротипичными добровольцами стирались. Предъявление визуальных подсказок устраняло межгрупповые различия даже в начале выполнения. Это может свидетельствовать о том, что пациентам с аутизмом трудно не столько переключаться с одной репрезентации слова на другую, сколько первоначально инициировать новые вербальные ответы (Carmo et al., 2017).

“ГОРЯЧИЕ” ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ

Исследований “горячих” аспектов исполнительных функций у пациентов с аутизмом значительно меньше, чем работ, посвящен-

ных “холодным” процессам исполнительного контроля. Вместе с тем у высокофункциональных пациентов с аутизмом “горячие” исполнительные функции могут быть нарушены в большей степени, чем “холодные” (Carlisi et al., 2017). Дефицит “холодных” исполнительных функций, в особенности тормозного контроля, способности к планированию, у пациентов с аутизмом часто компенсируется с возрастом, в то время как “горячие” исполнительные функции остаются сниженными во взрослом возрасте (Kouklari et al., 2018).

Первые проявления задержки развития “горячих” исполнительных функций можно наблюдать у детей в возрасте 4–7 лет, когда у них формируется способность контролировать свое поведение для получения отсроченной награды. В недавнем исследовании (Jahromi et al., 2019) детям дошкольного возраста с аутизмом и с типичным развитием показывали два стакана, в одном из которых было много конфет, а в другом — мало (модификация известного “зефирного” теста (Marshmallow test)). Экспериментатор обещал ребенку большую порцию, в случае если тот дождется его возвращения. Во время ожидания ребенку позволялось в любой момент позвать экспериментатора, но в этом случае он мог получить только стакан с маленькой порцией. Время ожидания длилось 15 минут для детей 6–7 лет или 8 минут для детей 4–5 лет.

Все дети, участвовавшие в исследовании, явно сообщали о своем желании получить большую порцию. Однако некоторые из них не могли вынести слишком долгого для них ожидания и досрочно вызывали экспериментатора, чтобы быстрее получить хотя бы маленькую порцию. Среди типично развивающихся детей в возрасте 4–5 лет таких было 45%, а в возрасте 6–7 лет — только 10%. Среди детей с высокофункциональным аутизмом в обеих возрастных группах только половина участников исследования дождалась возвращения экспериментатора. У тех детей с аутизмом, которые досрочно позвали экспериментатора, время ожидания в среднем было меньше, чем у типично развивающихся сверстников, также не справившихся с тестом на отсроченное вознаграждение. Эти данные свидетельствуют о задержке развития “горячих” исполнительных функций у значительной части детей с высокофункциональным аутизмом.

Похожие данные об обесценивании награды по мере ее отсрочки были получены на

подростках и взрослых пациентах с аутизмом (Murphy et al., 2017). Испытуемым предлагалось либо сразу получить небольшое денежное вознаграждение, либо подождать и получить большую сумму в будущем. Большинство нейротипичных испытуемых предпочитали подождать неделю, чтобы потом получить сумму побольше. Если же момент получения награды откладывался на месяц или год, многие добровольцы принимали решение в пользу немедленной, хотя и меньшей выплаты. Пороговое значение разницы между немедленной и отсроченной наградой, ради которой конкретный испытуемый соглашался ждать, служило количественной мерой его индивидуального уровня склонности к обесцениванию отсроченной награды. Для пациентов с аутизмом разница в размере немедленной и отсроченной выплаты, при которой они соглашались ждать, была больше, чем в контрольной выборке (Warnell et al., 2019). То есть для них ценность награды с отсрочкой угасала быстрее, чем для большинства людей без истории психиатрических расстройств.

Наряду с временным обесцениванием описан феномен социального обесценивания. Так, многие испытуемые готовы отказаться от получения некоторой суммы денег при условии, если в результате этого кто-либо из их близких получит большее вознаграждение. Если же вместо знакомого на большую награду претендовал посторонний человек или незнакомец, то испытуемые чаще всего предпочитали оставлять деньги себе. Испытуемые были готовы отказаться от личной выгоды в пользу чужака только в том случае, если разница между собственной и чужой наградой была очень велика. Так же как и в случае с временным обесцениванием, пациентам с аутизмом для того, чтобы они сделали выбор в пользу другого человека, требовалась большая разница между собственной и чужой выгодой (Warnell et al., 2019).

Вероятнее всего, процессы социального и временного обесценивания могут опираться на один и тот же механизм. Действительно, представления человека о самом себе в долгосрочной перспективе бывают столь же расплывчатыми, как и его внутренние репрезентации других людей в настоящем времени. Поэтому, принимая решение с далеко отсроченной перспективой, человек, по сути, делает выбор как бы для незнакомого человека — будущего себя. В нейротипичных и клинических выборках индивидуальные показатели

склонности к временному и социальному обесцениванию положительно коррелировали между собой (Warnell et al., 2019).

Известной методикой для исследования стратегий принятия решений в условиях рисков и неопределенности является азартная игра “Айова” (Iowa Gambling task). Испытуемым предлагается выбор из 4 опций, каждая из которых сопряжена с разными, неизвестными для испытуемых, вероятностями и размерами выигрышей и штрафов (Bechara et al., 1994). Две опции из четырех приносят большие выигрыши, но при их выборе с 10%-й вероятностью испытуемым выпадает крупный штраф, размер которого превышает суммарную величину всех накопленных прежде наград. Две другие опции приносят меньшие размеры выигрышей и частые, но незначительные штрафы. Единственный способ остаться к концу этой игры с положительным балансом — это сделать неочевидный выбор в пользу двух последних опций. Обычно здоровые испытуемые сначала предпочитают опции с большими выигрышами, но после первых нескольких столкновений с большими штрафами переключаются на безопасную стратегию и лишь изредка идут на риск.

Испытуемые с аутизмом в этой задаче, в целом, продемонстрировали сохранную способность к переключению приоритетов с немедленной награды на накопительную выгоду в отсроченной перспективе. При этом в начале выполнения задачи они действовали еще более хаотично, чем добровольцы из контрольной выборки, равновероятно выбирая все четыре доступные опции (Johnson et al., 2006; Yechiam et al., 2010; Mussey et al., 2015). Кроме того, пациенты значительно реже, чем нейротипичные добровольцы, повторяли свой выбор непосредственно после награды (South et al., 2014). Эти особенности поведения могут свидетельствовать об ослаблении мотивации положительного подкрепления у испытуемых с аутизмом.

Похожая закономерность обнаружена на модели реверсивного обучения с вероятностным подкреплением. Пациентам с аутизмом требовалось большее количество опытов для первоначальной выработки предпочтения чаще подкрепляемой альтернативы, и в то же время изменение стратегии выбора при перемене условий не вызывало у них трудностей (Zalla et al., 2009). Данные этих исследований свидетельствуют в пользу гипотезы о медленном формировании внутренней модели на

основе сигналов положительного подкрепления.

ПРОФИЛИ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АУТИЗМОМ

Категория пациентов с аутизмом характеризуется исключительным разнообразием сниженных и сохранных аспектов исполнительных функций. В связи с этим невозможно выделить некий профиль исполнительных функций, который с высокой специфичностью мог бы отделить пациентов с аутизмом не только от типично развивающихся индивидов, но и от пациентов с другими нейропсихиатрическими расстройствами, для которых тоже характерны нарушения исполнительных функций: синдромом гиперактивности с дефицитом внимания, депрессией, обсессивно-компульсивным расстройством, шизофренией и др. Поскольку гетерохронное созревание исполнительных функций растягивается в онтогенезе до позднего подросткового возраста (Anderson, 2002), профили исполнительных функций у пациентов с аутизмом могут меняться в разных возрастных периодах (Fan Siu, Jiaying, 2014). Многие трудности исполнительного контроля, типичные для детей с аутизмом, компенсируются во взрослом возрасте (Demetriou et al., 2019).

Известно, что клинические и экспериментальные методы оценки исполнительных функций не обладают высокой экологической валидностью. В связи с этим часть пациентов с аутизмом успешно справляется с батареей нейропсихологических тестов на исполнительные функции в тихом кабинете исследователя, но при этом испытывает серьезные трудности в повседневных ситуациях, где одновременно присутствуют несколько отвлекающих факторов, а исход ситуации заранее не известен. По результатам опросника на трудности исполнительного контроля в повседневной жизни BRIEF (Behavioral Rating Inventory of Executive Function), который заполняют родители детей с аутизмом или сами пациенты, в естественных ситуациях для них характерен еще более выраженный дефицит исполнительных функций, чем показывают нейропсихологические тесты (Tonizzi et al., 2021). Таким образом, при всем разнообразии вариантов проявления аутизма, парциальные нарушения исполнительных функций в большей или меньшей степени ха-

рактерны для всех пациентов с аутизмом, хотя у высокофункциональных и социально адаптированных пациентов эти особенности могут быть в значительной мере скомпенсированы.

ОСОБЕННОСТИ МОЗГОВОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ИСПОЛНИТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АУТИЗМОМ

Исследования, в которых использовались методы функциональной магнитной томографии, показали, что при выполнении разных задач на исполнительные функции у взрослых пациентов с аутизмом в меньшей степени, чем в нейротипичных выборках, задействовались области задней поясной коры (Philip et al., 2012). Реверсия условий награды, требующая перестройки стратегии поведения, вызывала у пациентов меньший ответ фронтотемпоральной коры, чем в контрольной группе, а задачи на рабочую память сопровождалась у них гиподактилизацией дорсолатерального префронтального неокортекса (Chantiluke et al., 2015). Наряду с данными о гиподактилизации префронтальной коры у пациентов с аутизмом во время нагрузки на исполнительные функции, в некоторых исследованиях сообщается о повышенной активности этих же областей (Mogadam et al., 2019). Также есть данные об аномальной функциональной латерализации рабочей памяти в дорсолатеральной префронтальной коре пациентов с аутизмом с преобладанием активности в правом полушарии (Habib et al., 2019; Yeung et al., 2019). Описан дефицит функциональных связей между префронтальной корой и нижней теменной корой, являющейся частью фронто-париетальной системы контроля внимания (May, Kana, 2020).

Наиболее подробно изученными электрофизиологическими коррелятами процессов исполнительного контроля являются негативная волна, возникающая примерно через 50–100 мс после совершения ошибки (ERN) и следующая за ней медленная позитивная волна через 300–500 мс после ответа (Pe) (Hupen et al., 2016). Аналог ERN – оERN регистрируется через 300 мс после события, когда испытуемые наблюдают за тем, как ошибается другой человек (Carp et al., 2009). В нейротипичных выборках амплитуда этих компонентов положительно коррелирует с поведенческими показателями исполнитель-

ных функций (Larson, Clayson, 2011) и эмпатией (Larson et al., 2010). Предполагается, что источником ERN и Ре является активность передней поясной коры, подавляющая дофаминергическую систему (Holroyd et al., 2004).

Ряд исследований показал, что у пациентов с аутизмом несколько снижены амплитуды ERN и Ре как в случае собственных, так и в случае наблюдаемых ошибок другого человека (Hupen et al., 2016). В особенности это было характерно для пациентов с наиболее выраженными социально-коммуникативными симптомами (Henderson et al., 2006). Это свидетельствует о гипофункции у пациентов с аутизмом механизмов внутренней детекции собственных и чужих ошибок при отсутствии эксплицитной обратной связи.

ВЛИЯНИЕ ОСНОВНЫХ НЕЙРОМОДУЛЯТОРОВ МОЗГА НА ФУНКЦИИ ИСПОЛНИТЕЛЬНОГО КОНТРОЛЯ И ИХ ПРЕДПОЛАГАЕМАЯ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ АУТИЗМА

Реализация функций когнитивного контроля находится под влиянием четырех основных нейромодуляторов мозга: ацетилхолина, норадреналина, дофамина и серотонина (Logue, Gould, 2014). Ацетилхолин повышает чувствительность сенсорных областей коры в связи с процессами ориентировки внимания на специфические целевые признаки (Pinto et al., 2013; Sparks et al., 2018), препятствует угасанию вызванных ответов мозга на повторяющиеся, легко предсказуемые стимулы (Moran et al., 2013). Флуктуации уровня норадреналина играют ключевую роль в поисковом поведении человека, сопровождая переход от стратегии использования уже имеющихся знаний к проверке альтернативных гипотез (exploration-exploitation dilemma) (Dubois et al., 2021). Транзиторное повышение продукции норадреналина, которое может быть вызвано новизной или непредвиденными изменениями условий, усиливает передачу сенсорной информации по восходящим таламокортикальным путям (Kobayashi et al., 2000). В силу этого актуальные сенсорные стимулы приобретают больший вес для принятия перцептивных решений, чем априорные ожидания субъекта, основанные на отдаленном или недавнем опыте. Фазические выбросы дофамина, кодируя приток прагматически значимых стимулов подкрепления, играют ключевую роль в оперантном обучении (Ott, Nieder, 2019). Серо-

тонинергические проекции в орбитофронтальную кору — облегчая перестройку поведения в ответ на изменившиеся условия среды (Brown et al., 2012). Каждая из четырех нейромодуляторных систем может быть вовлечена в патогенез аутизма.

АЦЕТИЛХОЛИН, СЕНСОРНАЯ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И ВОЗБУДИМОСТЬ КОРЫ

Влияние ацетилхолина на развитие мозга в раннем онтогенезе изучено больше, чем роль других нейромодуляторов. В раннем постнатальном онтогенезе он усиливает рост дендритов ГАМК-ергических нейронов, сокращает избыточную продукцию клеток, регулирует процессы клеточной миграции и специализации, а также участвует в механизме сдвига функций ГАМК с возбуждающего на тормозное влияние (Dwyer et al., 2008). Рецепторы к ацетилхолину находятся по всей коре больших полушарий, а также в таламусе, миндалине, стриатуме, гиппокампе и мозжечке, в особенности на дендритах ГАМК-ергических нейронов (Utkin, 2019). В сформированном мозге он задействован во множестве когнитивных функций: в устойчивом внимании, кратковременной памяти и когнитивной гибкости (Prado et al., 2017). Повышение количества ацетилхолина лежит в основе заместительной терапии нарушений памяти, речи и когнитивной гибкости при деменции Альцгеймера (Verma et al., 2018).

По данным постмортальных исследований, в мозге пациентов с аутизмом и коморбидной умственной отсталостью было снижено число рецепторов к ацетилхолину как никотинового, так и мускаринового типов, особенно в лобной и теменной коре, а также в мозжечке (Perry et al., 2001). Дисфункция холинергической системы в раннем онтогенезе может приводить к аномальному разрастанию нейронных связей при недостаточной их элиминации, в результате чего у части детей с аутизмом в возрасте между 3 и 5 годами наблюдаются повышенные темпы роста головы и аномальное утолщение коры (Mucaetova-Ladinska et al., 2010).

О функциональном нарушении холинергической модуляции в раннем возрасте косвенно свидетельствуют повышенные амплитуды зрачковых рефлексов на вспышку света, обнаруженные у младенцев из группы повышенного риска развития аутизма, то есть у

младших братьев и сестер детей, у которых уже диагностировано расстройство аутистического спектра (Nyström et al., 2015). Поскольку световой рефлекс обеспечивается цепочкой из четырех холинергических нейронов, его амплитуда и латентность могут рассматриваться как неинвазивный окулографический индекс холинергической функции. Повторное исследование той же выборки в ретроспективе показало, что аномально усиленные световые рефлексы в младенческом возрасте были характерны именно для тех детей, у которых впоследствии через несколько лет был диагностирован аутизм. При этом степень сужения зрачка в ответ на короткую световую вспышку у младенцев прямо коррелировала с тяжестью будущих симптомов нарушения социального взаимодействия. Интересно, что по мере взросления особенности зрачкового рефлекса на свет у пациентов с аутизмом сглаживаются (Daluwatte et al., 2013). Более того, во взрослом возрасте у них, наоборот, световые рефлексы ослаблены и замедлены (Fan et al., 2009).

Впрочем, к усиленному световому рефлексу у младенцев из группы риска могла приводить не только гиперфункция холинергической системы, но и гиперфункция возбуждающих глутаматергических нейронов, которая может развиваться, наоборот, в результате дефицита, а не избытка ацетилхолина (Nyström et al., 2018).

СЕРОТОНИН И СИНАПТИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ

В сформировавшемся мозге взрослого человека серотонин играет важную роль при подавлении доминантных моторных реакций, смене установки внимания, а также поведенческой адаптации к меняющимся условиям. Обратной стороной облегчения когнитивной гибкости являются трудности удержания внимания на поставленной задаче в течение продолжительного времени при медикаментозно вызванном переизбытке серотонина (Hornberg, 2012). В развивающемся мозге серотонин играет роль нейротрофического фактора, регулируя пролиферацию клеток мозга и формирование синапсов (Saad et al., 2022).

Как у детей, так и у взрослых с аутизмом уровень серотонина в плазме крови в целом выше, чем в общей популяции, причем у трети пациентов этот показатель выходит за рам-

ки нормативного диапазона значений (Gabriele et al., 2014). Более того, уровень серотонина и его белка-переносчика (SERT) у детей с аутизмом напрямую коррелировал с тяжестью клинических симптомов психического расстройства (Abdulmir et al., 2018). Однако гиперсеротонинемия не означает усиленной работы этой нейромодуляторной системы. Наоборот, в коре взрослых пациентов с аутизмом недостаточно рецепторов к серотонину, что может отражать компенсаторную перестройку нервной системы в ответ на аномально повышенный уровень серотонина в раннем онтогенезе (Murphy et al., 2006). Кроме того, у многих взрослых пациентов с аутизмом прием антидепрессантов из группы ингибиторов обратного захвата серотонина уменьшает выраженность стереотипного и ритуализированного поведения и улучшает выполнение нейропсихологических тестов на тормозный контроль (Hollander et al., 2012).

НОРАДРЕНАЛИН И СИСТЕМА ОРИЕНТИРОВКИ ВНИМАНИЯ

Еще одним из гипотетических объяснений причин аутизма является дисфункция голубого пятна (Locus coeruleus), являющегося подкорковым центром продукции норадреналина. Предполагается, что у пациентов с аутизмом оно продуцирует избыточное количество норадреналина в тоническом режиме, но при этом дает ослабленные фазические ответы на события (DiCriscio et al., 2020). Отчасти в пользу этой гипотезы свидетельствуют данные о специфическом снижении у высокофункциональных пациентов с аутизмом амплитуды компонента P300 в центральных отведениях ЭЭГ в ответ на редкие стимулы в ряду часто встречающихся. Это может рассматриваться как индикатор меньшего вовлечения ресурсов внимания для обновления контекстной информации при выборе поведенческого ответа² (Cui et al., 2017).

Вторая группа косвенных свидетельств о нарушении норадренергической нейромодуляции при аутизме основывается на корреляции размеров зрачка и уровня норадреналина. Так, у детей с аутизмом отмечено тоническое расширение зрачка при монотонном

² Впрочем, в аналогичных задачах, не требующих дифференциации целевых стимулов и разных типов ответа, амплитуда и латентность компонента P300 у пациентов с аутизмом не отличались от показателей сопоставляемых контрольных групп.

освещении и при этом сниженные амплитуды расширения зрачка при темновой адаптации (London, 2018). В этом исследовании тонический размер зрачка отрицательно, а амплитуда фазических ответов положительно коррелировали с уровнем развития социальных навыков у детей с аутизмом.

Сходные паттерны сниженных пупиллярных ответов обнаружены и у взрослых пациентов с аутизмом во время выполнения задачи на детекцию редких повторов одного и того же звука в разнородной звуковой цепочке на фоне отвлекающих шумов (Granovetter et al., 2020). В клинической группе были зарегистрированы значительно меньшие по амплитуде фазические пупиллярные ответы на целевые стимулы (повторы звука), а также в ответ на собственные ошибки, чем у нейротипичных добровольцев.

Расширение зрачка наряду с кожно-гальванической реакцией и частотой сердцебиения отражает уровень возбуждения симпатической нервной системы, обеспечивающей мобилизацию ресурсов в ответ на значимые сигналы, в том числе коммуникативные (Karemaker et al., 2017). В частности, у нейротипичных детей регистрировались повышенные амплитуды зрачковых ответов при предъявлении им изображений лиц в сравнении с предметами, в то время как у детей с аутизмом зрачковые ответы на лица и неодушевленные объекты не различались между собой (Martineau et al., 2011).

Для части пациентов с аутизмом характерны признаки хронического возбуждения симпатической нервной системы: повышенная частота сердцебиения при сниженной вариабельности сердечного ритма, тоническое расширение зрачков при замедленных или сниженных по амплитуде зрачковых ответах на события, рассогласование между собой зрачковых и кожно-гальванических реакций (de Vries et al., 2021). Дисфункция автономной нервной системы у пациентов с аутизмом может играть роль в развитии типичных для них нарушений способности к внутренней репрезентации психических состояний (собственного и других людей) и сенсорной сверхчувствительности (Porges, 2005). В целом, снижение фазической реактивности норадренергической системы у пациентов с аутизмом может объяснить характерные для них особенности внимания (alerting), которые вносят вклад в их сниженную восприимчивость к социальному, в том числе педаго-

гическому и психотерапевтическому, воздействию (Bast et al., 2018).

ДОФАМИН И ОБУЧЕНИЕ С ПОДКРЕПЛЕНИЕМ

Из четырех нейромодуляторов мозга дофамин оказывает на функции исполнительного контроля самое большое влияние. Его роль остается ведущей на всех этапах подготовки целенаправленного поведенческого ответа: фильтрации сенсорной информации в зависимости от ее прагматической ценности, ее запоминании и контекстном анализе, обновлении содержания рабочей памяти и выборе программы моторного ответа (Ott, Nieder, 2019).

Для того чтобы охарактеризовать нарушение дофаминергической системы у пациентов с аутизмом, рассмотрим его роль в обучении и исполнительном контроле поведения подробнее.

В мозге дофамин синтезируется нейронами, которые располагаются в среднем мозге: в основном, в черной субстанции (substantia nigra) и вентральной области покрышки (ventral tegmental area), а также в небольшом количестве в гипоталамусе (Yamaguchi, Lin, 2018). Нейроны, продуцирующие дофамин, посылают проекции в дорсальный стриатум, прилежащее ядро, префронтальную кору и миндалину (Holloway et al., 2019). Большинство дофаминергических нейронов реагируют быстрыми короткими разрядами на подкрепление или условные сигналы, которые ассоциируются с наградой (Knutson, Cooper, 2005), в том числе на социальные сигналы одобрения (Spreckelmeyer et al., 2009). Функциональная активация стриатума также наблюдалась у здоровых взрослых добровольцев, когда им удавалось правильно выполнить трудное задание на рабочую память, — это тоже позитивная ошибка предсказания (Satterthwaite et al., 2012). При отсутствии ожидаемого подкрепления дофаминергические нейроны кодируют негативную ошибку предсказания с помощью временной приостановки продукции дофамина (Haber, 2014). Часть дофаминергических нейронов разряжается в ответ на нейтральные стимулы, которые необходимо запомнить и использовать для решения задачи, а также на любые новые и неожиданные сигналы (Sydor, 2001). Рецепторы к дофамину располагаются преимущественно в префронтальной и поясной коре, а именно на пира-

мидных клетках и тормозных интернейронах, а также в неостриатуме (Anastasiades et al., 2019).

Существуют два типа восходящих дофаминергических проекций в корковые области, связанных с реализацией функций исполнительного контроля. Вентральная область покрышки проецирует информацию о положительных и негативных ошибках предсказания преимущественно в переднюю поясную кору и медиальную префронтальную кору — то есть структуры, участвующие преимущественно в реализации “горячих” исполнительных функций. Черная субстанция передает информацию о прагматической ценности стимулов преимущественно в дорсолатеральный префронтальный неокортекс, вовлеченный в обеспечение “холодных” исполнительных функций (Ott, Nieder, 2019).

У пациентов с аутизмом может быть в разной степени нарушена работа обоих путей дофаминергической модуляции (Paval, 2021), чем можно объяснить большое разнообразие профилей исполнительных функций в этой клинической группе.

Гипотеза о нарушении дофаминергической модуляции при аутизме нашла немало подтверждений в исследованиях, использовавших методы генетического анализа, фармакологических воздействий, позитронно-эмиссионной томографии, функциональной магнитно-резонансной томографии участков, чувствительных к дофамину (Paval, Micluția, 2021). Однако характер этой аномалии неясен, потому что одна часть экспериментальных данных говорит о гипофункции дофаминергической системы, а другая часть — о ее гиперфункции. Так, у детей с высокофункциональным аутизмом была описана сниженная частота спонтанных морганий (косвенный, но надежный окулографический маркер уровня дофамина) и сниженная мощность тета-осцилляций над медиальной префронтальной корой (основной мишенью восходящей дофаминергической нейромодуляции) во время ожидания награды (Hornung et al., 2019). По данным функциональной магнитно-резонансной томографии, при ожидании социальной или денежной награды у пациентов с аутизмом была снижена функциональная активность вентрального стриатума билатерально (Baumeister et al., 2020). Более того, на анатомическом уровне у них снижен объем восходящих дофаминергических проекций к префронтальной коре (Supekar et al.,

2018). Совокупно эти данные свидетельствуют о сниженном функционировании дофаминергической системы у пациентов с аутизмом.

В противоположность этим данным, есть свидетельства о гиперфункции дофаминергической системы, по крайней мере, у части пациентов с аутизмом. Например, у детей с аутизмом, имеющих сопутствующие нарушения интеллекта, в отличие от детей с высокофункциональным аутизмом из другого исследования (Hornung et al., 2019), частота морганий, наоборот, оказалась аномально повышенной (Goldberg et al., 1987). Аналогичные данные о повышенной частоте спонтанных морганий описаны и у подростков с аутизмом и когнитивными нарушениями в связи с синдромом ломкой X-хромосомы (Woodruff, 2019). Типичная для пациентов с аутизмом поглощенность стереотипными повторяющимися действиями (например, стремление бесцельно собирать и разбирать механизмы, раскладывать предметы в определенном порядке и так далее (punding)), прерывание которых обычно приводит к острым вспышкам раздражения, тоже может свидетельствовать о гиперфункции дофаминергической системы (Gandhi, Lee, 2021). Например, такое поведение формируется у 14% пациентов с болезнью Паркинсона вследствие длительной заместительной терапии, искусственно вызывающей избыток дофамина на время действия леводопы (Evans et al., 2004).

Противоречивость данных о работе дофаминергической системы при аутизме может быть обусловлена гетерогенностью его патогенетических механизмов. В любом случае, успешность реализации “фронтальных” функций зависит от дофамина нелинейным образом: как его дефицит, так и избыток могут приводить к нарушениям рабочей памяти, когнитивной гибкости и других аспектов исполнительных функций (Cools, D’Esposito, 2011).

Кроме того, нарушение дофаминергической системы может лежать в основе характерных для пациентов с аутизмом трудностей социального взаимодействия, обусловленных сниженной социальной мотивацией. По-видимому, эмоционально положительные аспекты социального взаимодействия не расцениваются ими как подкрепляющий опыт (Pavál, Micluția, 2021). Неслучайно, что степень гипоактивации фронто-стриарной системы в ответ на сигналы положительной

обратной связи у пациентов с аутизмом коррелировала с выраженностью их трудностей в социальном взаимодействии (Baumeister et al., 2020). Также у типично развивающихся детей дошкольного возраста концентрация дофамина, оцениваемая по частоте спонтанных морганий, положительно коррелировала с уровнем развития способности к репрезентации психического состояния других людей (Lackner et al., 2010). Обширная потеря дофаминергических нейронов на поздней стадии болезни Паркинсона сопровождается снижением способностей к считыванию и пониманию социальных сигналов о внутреннем состоянии другого человека (Coundouris et al., 2020).

Кроме того, раннее повреждение дофаминергической системы, кодирующей сигналы положительного и отрицательного подкрепления, естественным образом приводит к нарушению механизмов обучения с обратной связью у детей (Ernst et al., 1997). Так, в одном исследовании был продемонстрирован дефицит имплицитного обучения даже у тех детей с аутизмом, которые не отставали в умственном развитии и успешно осваивали школьную программу, то есть не имели значительных проблем с эксплицитным обучением (Scott-Van Zeeland et al., 2010).

Экспериментальные методы исследования способности к имплицитному обучению представляют собой серии проб, в которых испытуемые накапливают информацию, которая плохо поддается вербальному описанию и сознательному запоминанию. Однако после многократных повторений испытуемые все же демонстрируют признаки ее использования: сокращение времени реакции и прирост числа правильных “угадываний”, хотя они по-прежнему не могут дать развернутое объяснение принципу, по которому построена экспериментальная задача.

Например, в задаче на классификацию фракталов (сложных абстрактных паттернов с повторяющимися элементами) на произвольно выбранные категории дети делали догадки и получали немедленную обратную связь о правильности своих предположений. У большинства типично развивающихся школьников по мере накопления опыта повышалась доля правильных “угадываний” со случайных 50 до 70%. В отличие от них, у детей с аутизмом прогресса в выполнении этой задачи не происходило (Scott-Van Zeeland et al., 2010). То есть в данном эксперименте у

детей с аутизмом не произошло спонтанного формирования внутренней модели на основании накопленной истории наград и наказаний.

Важнейшим аспектом имплицитного обучения является автоматическое усвоение статистических закономерностей, таких как вероятность совпадения стимулов во времени или пространстве (Batterink et al., 2019). Имплицитное статистическое обучение лежит в основе естественного овладения речью (Liu et al., 2021). Возможно, аномалия дофаминергической системы у детей с аутизмом в младшем возрасте, затрудняя процессы имплицитного статистического обучения, может обуславливать задержанное и нестандартное становление речи у большинства детей с аутизмом в раннем возрасте (Foti, 2015). Однако высокофункциональные дети с аутизмом старшего возраста (после 8 лет) не испытывают трудностей с имплицитным статистическим обучением, как это показано на моделях искусственной грамматики, скрытых паттернов чередования стимулов, контекстных подсказок и вероятностного подкрепления (Arciuli, 2017).

Согласно выводам метаобзора (Foti et al., 2015), включившего 82 исследования, при аутизме нет тотального нарушения способности к имплицитному обучению. Например, дети с высокофункциональным аутизмом продемонстрировали признаки имплицитного запоминания длинных пространственно-временных последовательностей загорания лампочек в одной из 4 локаций (Serial Reaction Time Task). Неизменный порядок повторялся каждые 10 проб, но большинство испытуемых так и не смогли его запомнить (эксплицитно воспроизвести). Тем не менее по ходу выполнения задачи скорость ответов в группе пациентов с аутизмом и типично развивающихся добровольцев возрастала, отражая неосознаваемые механизмы предвосхищения локализации следующего стимула. Для сравнения, в контрольной задаче без фиксированного порядка зажигания лампочек испытуемые по мере тренировки тоже начинали отвечать быстрее, но при наличии повторяющихся паттернов эффект ускорения времени реакции был значимо сильнее (Foti, 2015).

Имплицитная память не входит в число исполнительных функций, однако она, как и рабочая память, опирается на работу фронтостриарной системы, чувствительной к дофамину (Carlisi et al., 2017). Интересно, что эти

два независимых процесса могут конкурировать между собой за общий ресурс префронтальной коры. Так, например, у пациентов с отсроченными последствиями алкогольной зависимости наряду с другими исполнительными функциями нарушается рабочая память, в то время как способность к имплицитному запоминанию последовательностей у них остается интактной. Более того, у них, как и в контрольной группе людей, никогда не страдавших от алкогольной зависимости, наблюдалось обратное пропорциональное соотношение между успешностью в задачах на имплицитное обучение и в тестах на рабочую память (Virag et al., 2015). У пациентов с аутизмом описана функциональная гиподактилизация дорсолатеральной префронтальной коры и стриатума во время выполнения задач на слуховую и зрительно-пространственную рабочую память (D'Cruz et al., 2016), которая коррелировала со снижением объема запоминания (Kohls et al., 2013). Возможно, способность к имплицитному запоминанию у них нарушается реже и в меньшей степени, чем рабочая память.

Детальный анализ стратегий поведения при выполнении задач на обучение с подкреплением свидетельствует об особой организации процессов имплицитного и эксплицитного обучения у пациентов с аутизмом, что может отражать гиподисфункцию их системы подкрепления (Tschida, Yerys, 2021). Так, в одном из экспериментов, выполненных в парадигме вероятностного обучения (Solomon et al., 2011, Solomon et al., 2015), взрослым испытуемым с аутизмом предлагалось выбирать одну фигуру из пары, причем каждой из них соответствовала определенная частота награды: 20, 30, 40, 60, 70 или 80%. Участникам исследования ничего не сообщалось о том, как распределены награды. Инструкция мотивировала их лишь угадывать выигрышный стимул. В таких условиях испытуемые с аутизмом, как и здоровые индивиды, успешно вырабатывали выгодную стратегию предпочтения чаще подкрепляемых стимулов. Анализ когнитивных стратегий, применяемых испытуемыми из обеих групп, показал, что пациенты с аутизмом и нейротипичные добровольцы имели разный уровень чувствительности к положительной обратной связи. Контрольные испытуемые были склонны повторно выбирать один и тот же стимул непосредственно после получения награды (стратегия win-stay). У пациентов с

аутизмом эта тенденция оказалась редуцирована: положительная обратная связь в меньшей степени предрасполагала их к постоянству выбора в следующих пробах.

Эти устойчивые особенности поведения пациентов с аутизмом прямо противоречат общепринятой точке зрения о том, что для этой клинической группы характерно негибкое стереотипное поведение и трудности переключения. Наоборот, в ситуации с неопределенностью они чаще, чем обычные люди, переключались между опциями и редко следовали одной и той же постоянной стратегии, даже если она приносила положительные результаты. Возможно, разгадка этого противоречия заключается в том, что пациенты с аутизмом просто медленно вырабатывают внутреннюю модель среды, как бы накапливая доказательства прагматической ценности собственных догадок, прежде чем воплотить их в поведенческой стратегии (Zeif, Yechiam, 2020). В таком случае ригидность поведения возможна лишь на этапе применения сформированной модели. В связи с этим особенности принятия решений пациентами с аутизмом могут по-разному проявляться на этапе обучения и применения самостоятельно открытого правила.

Есть основания полагать, что специфичные для аутизма особенности работы системы подкрепления приводят к дисбалансу мотивации пациентов получить выигрыш или избежать штрафа. С прагматической точки зрения это может как повысить, так и снизить их успешность адаптации в вероятностной и изменчивой среде, что отражается в разнородности и противоречивости результатов различных исследований. Так, мотивация избегания потерь способна замедлить подъем кривой обучения на ранних этапах выполнения новых задач (Zhang et al., 2015). С другой стороны, на поздних этапах применения прагматической модели превалирование мотивации избегания потерь может сокращать число рискованных выборов (South et al., 2014).

Таким образом, нарушения системы дофаминергической нейромодуляции при аутизме не объясняются в терминах только повышения или только снижения уровня дофамина. С одной стороны, нехватка продукции дофамина на уровне среднего мозга приводит к снижению чувствительности пациентов к положительному подкреплению, дефициту социальной мотивации, а также проблемам с

имплицитным обучением в детском возрасте и рабочей памятью у взрослых. С другой стороны, тенденция к стереотипному самоподкрепляющемуся поведению и раздражительность в ответ на отступления от привычного распорядка у пациентов с аутизмом, которая смягчается при приеме антагонистов рецепторов к дофамину (атипичных нейролептиков), свидетельствуют, наоборот, о гиперфункции дофаминергической модуляции (Hosenbocus, Chahal, 2012). Возможно, в дисфункции дофаминергической системы при аутизме задействуется такой же компенсаторный процесс, как и в случае с серотонином, — когда в ответ на избыточное количество нейромедиатора в коре компенсаторно уменьшается число рецепторов к нему (и именно поэтому прием ингибиторов обратного захвата серотонина может облегчать симптоматику у пациентов с гиперсеротонинемией) (Lee et al., 2022). Можно предполагать, что у пациентов с аутизмом в ответ на недостаток продукции дофамина структурами среднего мозга в префронтальной коре аномально повышается количество рецепторов к нему.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом, обзор современных исследований психофизиологических особенностей организации процессов исполнительного контроля поведения у пациентов с аутизмом характеризует аутизм как мультифакториальное расстройство развития с огромной межиндивидуальной вариативностью. Для большинства пациентов с расстройствами аутистического спектра характерен субклинический дефицит одной или нескольких исполнительных функций, что объясняет их трудности адаптации к новизне, ситуациям неопределенности исхода и социального взаимодействия только отчасти. Проблемы с исполнительным контролем и социальная дисфункция часто сопровождают любые психические расстройства: шизофрению, депрессию, биполярное расстройство, синдром гиперактивности с дефицитом внимания, интеллектуальные нарушения, тревожные, обсессивно-компульсивные, посттравматические и многие другие состояния. Специфичным для аутизма является изменение социальной мотивации в раннем детском возрасте, в то время как при других психиатрических расстройствах на первый план выходят преходящие регуляторные на-

рушения. Раннее повреждение системы подкрепления, приводя к общему дефициту приоритизации в организации восприятия, внимания и памяти (Schneebeli et al., 2022), неизбежно приводит к тому, что и функции исполнительного контроля развиваются по искаженному пути. Доступные в настоящее время фармакологические средства способны повысить эффективность таких исполнительных функций, как когнитивная гибкость и тормозный контроль, помогая пациентам с аутизмом приостанавливать повторяющиеся движения или мысли, и переключать с них активность и внимание на другие предметы соответственно контексту. Однако при этом остается характерное для пациентов с аутизмом своеобразие их системы прагматической и социальной оценки стимулов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 20-18-00252).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Семенова А.А., Лопатина О.Л., Салмина А.Б. Модели аутизма и методы оценки аутистически-подобного поведения у животных. Журн. высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2020. 70 (2): 147–162.
- Abdulmir H.A., Abdul-Rasheed O.F., Abdulghani E. A. Serotonin and serotonin transporter levels in autistic children. Saudi medical J. 2018. 39 (5): 487.
- Abrahams B.S., Geschwind D.H. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. Nature reviews genetics. 2008. 9 (5): 341–355.
- Adams N.C., Jarrold C. Inhibition in Autism: Children with Autism have Difficulty Inhibiting Irrelevant Distractors but not Prepotent Responses. J. Autism Dev Disord. 2012. 42 (6): 1052–1063.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association. 2013.
- Ames J.L., Ladd-Acosta C., Fallin M.D., Qian Y., Schieve L.A., DiGiuseppi C., Croen L.A. Maternal psychiatric conditions, treatment with selective serotonin reuptake inhibitors, and neurodevelopmental disorders. Biological psychiatry. 2021. 90 (4): 253–262.
- Anderson P. Assessment and development of executive function (EF) during childhood. Child neuropsychology. 2002. 8 (2): 71–82.
- Anastasiades P.G., Boada C., Carter A.G. Cell-type-specific D1 dopamine receptor modulation of projection neurons and interneurons in the pre-

- frontal cortex. *Cerebral cortex*. 2019. 29 (7): 3224–3242.
- Arciuli J. The multi-component nature of statistical learning. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2017. 372 (1711): 20160058.
- Bailey A., Le Couteur A., Gottesman I., Bolton P., Simonoff E., Yuzda E., Rutter M. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychological medicine*. 1995. 25 (1): 63–77.
- Barnard-Brak L., Watkins L., Richman D.M. Examining the correlation between symptoms of obsessive compulsive disorder and autism spectrum disorder in a community-based sample of adults. *Psychiatry Research*. 2021. 299: 113826.
- Bast N., Poustka L., Freitag C.M. The locus coeruleus–norepinephrine system as pacemaker of attention—a developmental mechanism of derailed attentional function in autism spectrum disorder. *European J. Neuroscience*. 2018. 47 (2): 115–125.
- Batterink L.J., Paller K.A., Reber P.J. Understanding the neural bases of implicit and statistical learning. *Topics in cognitive science*. 2019. 11 (3): 482–503.
- Baumeister S., Moessnang C., Bast N., Hohmann S., Tillmann J., Goyard D. Attenuated anticipation of social and monetary rewards in autism spectrum disorders. *bioRxiv*. 2020.
- Bechara A., Damasio A.R., Damasio H., Anderson S., Bender A.D., Filmer H.L., Garner K.G., Naughtin C.K., Dux P.E. On the relationship between response selection and response inhibition: An individual differences approach. *Atten Percept Psychophys*. 2016. 78 (8): 2420–2432.
- Bechara A., Damasio A.R., Damasio H., Anderson S.W. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*. 1994. 50 (1–3): 7–15.
- Brown H.D., Amodeo D.A., Sweeney J.A., Ragozzino M.E. The selective serotonin reuptake inhibitor, escitalopram, enhances inhibition of prepotent responding and spatial reversal learning. *J. psychopharmacology*. 2012. 26 (11): 1443–1455.
- Brown M.R., Benoit J.R., Juhás M., Dametto E., Tse T.T., MacKay M., Greenshaw A.J. fMRI investigation of response inhibition, emotion, impulsivity, and clinical high-risk behavior in adolescents. *Frontiers in systems neuroscience*. 2015. 9: 124.
- Carlisi C.O., Norman L., Murphy C.M., Christakou A., Chantiluke K., Giampietro V. Shared and disorder-specific neurocomputational mechanisms of decision-making in autism spectrum disorder and obsessive-compulsive disorder. *Cerebral Cortex*. 2017. 27 (12): 5804–5816.
- Carmo J.C., Duarte E., Souza C., Pinho S., Filipe C.N. Brief report: Testing the impairment of initiation processes hypothesis in autism spectrum disorder. *J. autism and developmental disorders*. 2017. 47 (4): 1256–1260.
- Carp J., Halenar M.J., Quandt L.C., Sklar A., Compton R.J. Perceived similarity and neural mirroring: evidence from vicarious error processing. *Social neuroscience*. 2009. 4 (1): 85–96.
- Carter C.S. Sex differences in oxytocin and vasopressin: implications for autism spectrum disorders? *Behavioural brain research*. 2007. 176 (1): 170–186.
- Chai W.J., Abd Hamid A.I., Abdullah J.M. Working Memory From the Psychological and Neuroscience Perspectives: A Review. *Front Psychol*. 2018. 9.
- Chantiluke K., Barrett N., Giampietro V., Brammer M., Simmons A., Murphy D.G., Rubia K. Inverse effect of fluoxetine on medial prefrontal cortex activation during reward reversal in ADHD and autism. *Cerebral Cortex*. 2015. 25 (7): 1757–1770.
- Cheroni C., Caporale N., Testa G. Autism spectrum disorder at the crossroad between genes and environment: contributions, convergences, and interactions in ASD developmental pathophysiology. *Molecular autism*. 2020. 11 (1): 1–18.
- Cools R., D'Esposito M. Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control. *Biological psychiatry*, 2011. 69 (12): e113–e125.
- Cooper R.P., Marsh V. Set-shifting as a component process of goal-directed problem-solving. *Psychol Res*. 2016. 80 (2): 307–323.
- Coundouris S.P., Adams A.G., Henry J.D. Empathy and theory of mind in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2020. 109: 92–102.
- Crawley D., Zhang L., Jones E.J., Ahmad J., Oakley B., San Jose Caceres A. Modeling flexible behavior in childhood to adulthood shows age-dependent learning mechanisms and less optimal learning in autism in each age group. *PLoS biology*. 2020. 18(10): e3000908.
- Cui T., Wang P.P., Liu S., Zhang X. P300 amplitude and latency in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *European child & adolescent psychiatry*. 2017. 26 (2): 177–190.
- D'Cruz A.M., Mosconi M.W., Ragozzino M.E., Cook E.H., Sweeney J.A. Alterations in the functional neural circuitry supporting flexible choice behavior in autism spectrum disorders. *Transl Psychiatry*. 2016. 6: e916.
- Daluwatte C., Miles J.H., Christ S.E., Beversdorf D.Q., Takahashi T.N., Yao G. Atypical pupillary light reflex and heart rate variability in children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2013. 43: 1910–25.
- De la Vega A., Brown M.S., Snyder H.R., Singel D., Munakata Y., Banich M.T. Individual differences in the balance of GABA to glutamate in pFC predict the ability to select among competing options.

- Journal of cognitive neuroscience. 2014. 26 (11): 2490–2502.
- de Vries L., Fouquaet I., Boets B., Naulaers G., Steyaert J. Autism spectrum disorder and pupillometry: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2021. 120: 479–508.
- Demetriou E.A., DeMayo M.M., Guastella A.J. Executive function in Autism Spectrum Disorder: History, theoretical models, empirical findings and potential as an endophenotype. *Frontiers in Psychiatry*. 2019. 10: 753.
- DiCriscio A.S., Troiani V. Resting and Functional Pupil Response Metrics Indicate Features of Reward Sensitivity and ASD in Children. *J. Autism and Developmental Disorders*. 2020. 1–20.
- Dillon D.G., Pizzagalli D.A. Inhibition of Action, Thought, and Emotion: A Selective Neurobiological Review. *Appl Prev Psychol*. 2007. 12 (3): 99–114.
- Dwyer J.B., Broide R.S., Leslie F.M. Nicotine and brain development. *Brain Defects Res (PC)*. 2008. 84: 30–44.
- Dubois M., Habicht J., Michely J., Moran R., Dolan R.J., Hauser T.U. Human complex exploration strategies are enriched by noradrenaline-modulated heuristics. *Elife*. 2021. 10: e59907.
- Eigsti I.-M., Irvine C.A. Verbal mediation of theory of mind in verbal adolescents with autism spectrum disorder. *Language Acquisition*. 2021. 28 (2): 195–213.
- Eissa N., Al-Houqani M., Sadeq A., Ojha S. K., Sasse A., Sadek B. Current enlightenment about etiology and pharmacological treatment of autism spectrum disorder. *Frontiers in neuroscience*. 2018. 12: 304.
- Erika-Florence M., Leech R., Hampshire A. A functional network perspective on response inhibition and attentional control. *Nature Communications*. 2014. 5 (1): 4073.
- Ernst M., Zametkin A.J., Matochik J.A., Pascualvaca D., Cohen R.M. Low medial prefrontal dopaminergic activity in autistic children. *Lancet* 1997. 350: 638.
- Evans A.H., Katzenschlager R., Paviour D., O'Sullivan J.D., Appel S., Lawrence A.D., Lees A.J. Punding in Parkinson's disease: its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Movement disorders: official J. Movement Disorder Society*. 2004. 19 (4): 397–405.
- Fan Siu N.Y., Jiaying L.E.J. A Review of the Verbal Memory Profile of Individuals with Autism Spectrum Disorder. *JPCPY*. 2014. 2 (1). <https://doi.org/10.15406/jpcpy.2014.02.00054>
- Fan X.F., Miles J.H., Takahashi N., Yao G. Abnormal transient pupillary light reflex in individuals with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2009. 39: 1499–508.
- Foti F., De Crescenzo F., Vivanti G., Menghini D., Vicari S. Implicit learning in individuals with autism spectrum disorders: a meta-analysis. *Psychological medicine*. 2015. 45 (5): 897–910.
- Friedman L., Sterling A.A. Review of Language, Executive Function, and Intervention in Autism Spectrum Disorder. *Semin Speech Lang*. 2019. 40 (4): 291–304. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1692964>
- Friedman N.P., Robbins T.W. The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function. *Neuropsychopharmacology*, 2022. 47 (1): 72–89.
- Gabriele S., Sacco R., Persico A.M. Blood serotonin levels in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Neuropsychopharmacol.: J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol*. 2014. 24: 919–929.
- García-Madruga J.A., Gómez-Veiga I., Vila J.Ó. Executive Functions and the Improvement of Thinking Abilities: The Intervention in Reading Comprehension. *Front Psychol*. 2016. 7.
- Gandhi T., Lee C.C. Neural mechanisms underlying repetitive behaviors in rodent models of autism spectrum disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2021. 14: 592710.
- Giallorelli L.E., Mazzone L., Benvenuto A., Fasano A., Alcon A.G., Kraneveld A., Curatolo P. Risk and Protective Environmental Factors Associated with Autism Spectrum Disorder: Evidence-Based Principles and Recommendations. *J. Clinical Medicine*. 2019. 8 (2).
- Goldberg T.E., Maltz A., Bow J.N., Karson C.N., Leszki J.P. Blink rate abnormalities in autistic and mentally retarded children: relationship to dopaminergic activity. *J. American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1987. 26 (3): 336–338.
- Grabrucker A.M. Environmental factors in autism. *Frontiers in psychiatry*. 2013. 3: 118.
- Granovetter M.C., Burlingham C.S., Blauch N.M., Minshew N.J., Heeger D.J., Behrmann M. Uncharacteristic Task-Evoked Pupillary Responses Implicate Atypical Locus Ceruleus Activity in Autism. *J. Neuroscience*. 2020. 40 (19): 3815–3826.
- Haber S.N. The place of dopamine in the cortico-basal ganglia circuit. *Neuroscience*. 2014. 282 C: 248–257.
- Habib A., Harris L., Pollick F., Melville C. A meta-analysis of working memory in individuals with autism spectrum disorders. *PLoS One*. 2019. 14 (4).
- Henderson H., Schwartz C., Mundy P., Burnette C., Sutton S., Zahka N., Pradella A. Response monitoring, the error-related negativity, and differences in social behavior in autism. *Brain and cognition*. 2006. 61 (1): 96–109.
- Holland L., Low J. Do children with autism use inner speech and visuospatial resources for the service of executive control? Evidence from suppression in

- dual tasks. *British J. Developmental Psychology*. 2010. 28 (2): 369–391.
- Hollander E., Soorya L., Chaplin W., Anagnostou E., Taylor B.P., Ferretti C.J., Settiani C. A double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine for repetitive behaviors and global severity in adult autism spectrum disorders. *American J. Psychiatry*. 2012. 169 (3): 292–299.
- Hollocks M.J., Lerh J.W., Magiati I., Meiser-Stedman R., Brugha T.S. Anxiety and depression in adults with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychological medicine*. 2019. 49 (4): 559–572.
- Holloway Z.R., Freels T.G., Comstock J.F., Nolen H.G., Sable H.J., Lester D.B. Comparing phasic dopamine dynamics in the striatum, nucleus accumbens, amygdala, and medial prefrontal cortex. *Synapse*. 2019. 73 (2): e22074.
- Holroyd C.B., Nieuwenhuis S., Yeung N., Nystrom L., Mars R.B., Coles M.G., Cohen J.D. Dorsal anterior cingulate cortex shows fMRI response to internal and external error signals. *Nature neuroscience*. 2004. 7 (5): 497–498.
- Homberg J.R. Serotonin and decision making processes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2012. 36 (1): 218–236.
- Hornung T., Chan W.H., Müller R.A., Townsend J., Keehn B. Dopaminergic hypo-activity and reduced theta-band power in autism spectrum disorder: A resting-state EEG study. *International J. Psychophysiology*. 2019. 146: 101–106.
- Hosenbocus S., Chahal R. A review of executive function deficits and pharmacological management in children and adolescents. *J. Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2012. 21 (3): 223.
- Hudson C.C., Hall L., Harkness K.L. Prevalence of depressive disorders in individuals with autism spectrum disorder: A meta-analysis. *J. Abnormal Child Psychology*. 2019. 47 (1): 165–175.
- Hüpen P., Groen Y., Gaastra G.F., Tucha L., Tucha O. Performance monitoring in autism spectrum disorders: A systematic literature review of event-related potential studies. *International J. Psychophysiology*. 2016. 102: 33–46.
- Jahromi L.B., Chen Y., Dakopoulos A.J., Chorneyau A. Delay of gratification in preschoolers with and without autism spectrum disorder: Individual differences and links to executive function, emotion regulation, and joint attention. *Autism*. 2019. 23 (7): 1720–1731.
- Johnson S.A., Yechiam E., Murphy R.R., Queller S., Stout J.C. Motivational processes and autonomic responsivity in Asperger's disorder: evidence from the Iowa Gambling Task. *J. Int. Neuropsychol Soc.* 2006. 12 (05): 668–676.
- Johnston K., Murray K., Spain D., Walker I., Russell A. Executive function: cognition and behaviour in adults with autism spectrum disorders (ASD). *J. autism and developmental disorders*. 2019. 49 (10): 4181–4192.
- Jones C.R., Simonoff E., Baird G., Pickles A., Marsden A.J., Tregay J., Charman T. The association between theory of mind, executive function, and the symptoms of autism spectrum disorder. *Autism Research*. 2018. 11 (1): 95–109.
- Karalunas S.L., Hawkey E., Gustafsson H., Miller M., Langhorst M., Cordova M., Nigg J. Overlapping and Distinct Cognitive Impairments in Attention-Deficit/Hyperactivity and Autism Spectrum Disorder without Intellectual Disability. *J. Abnorm. Child. Psychol.* 2018. 46 (8): 1705–1716. <https://doi.org/10.1007/s10802-017-0394-102>
- Karemaker J.M. An introduction into autonomic nervous function. *Physiological measurement*. 2017. 38 (5): R89.
- Kercood S., Grskovic J.A., Banda D., Begeske J. Working memory and autism: A review of literature. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2014. 8 (10): 1316–1332.
- Kessels R.P.C., Overbeek A., Bouman Z. Assessment of verbal and visuospatial working memory in mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia. *Dement Neuropsychol.* 2015. 9 (3): 301–305. <https://doi.org/10.1590/1980-57642015DN93000014>
- Khemir S., Halayem S., Azzouz H., Siala H., Ferchichi M., Guedria A., Kaabachi N. Autism in phenylketonuria patients: from clinical presentation to molecular defects. *J. Child Neurology*. 2016. 31 (7): 843–849.
- Khundrakpam B., Tuerk C., Booij L. Understanding Heterogeneity in Autism Spectrum Disorder: A Methodological Shift in Neuroimaging Research From Investigating Group Differences to Individual Differences. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. 2021. 6 (8): 762–764.
- Kini U., Adab N., Vinten J., Fryer A., Clayton-Smith J. Dysmorphic features: an important clue to the diagnosis and severity of fetal anticonvulsant syndromes. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2006. 91 (2): F90–F95.
- Knutson B., Cooper J.C. Functional magnetic resonance imaging of reward prediction. *Current opinion in neurology*, 2005. 18 (4): 411–417.
- Kobayashi M., Imamura K., Sugai T., Onoda N., Yamamoto M., Komai S., Watanabe Y. Selective suppression of horizontal propagation in rat visual cortex by norepinephrine. *Eur. J. Neurosci.* 2000. 12: 264–272.
- Kohls G., Schulte-Rüther M., Nehr Korn B., Müller K., Fink G.R., Kamp-Becker I., Konrad K. Reward system dysfunction in autism spectrum disorders. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2013. 8 (5): 565–572.

- Kouklari E.C., Tsermentseli S., Monks C.P.* Developmental trends of hot and cool executive function in school aged children with and without autism spectrum disorder: links with theory of mind. *Development and psychopathology*. 2018. 31 (2): 541–556.
- Lackner C.L., Bowman L.C., Sabbagh M.A.* Dopaminergic functioning and preschoolers' theory of mind. *Neuropsychologia*. 2010. 48 (6): 1767–1774.
- Landry O., Al-Taie S.* A meta-analysis of the Wisconsin Card Sort Task in autism. *J. autism and developmental disorders*. 2016. 46 (4): 1220–1235.
- Larson C., Gangopadhyay I., Prescott K., Kaushanskaya M., Ellis Weismer S.* Planning in Children with Autism Spectrum Disorder: The Role of Verbal Mediation. *J. Autism Dev. Disord.* Published online September 15, 2020.
- Larson M.J., Clayson P.E.* The relationship between cognitive performance and electrophysiological indices of performance monitoring. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*. 2011. 11 (2): 159–171.
- Larson M.J., Fair J.E., Good D.A., Baldwin S.A.* Empathy and error processing. *Psychophysiology*. 2010. 47 (3): 415–424.
- Lau W.Y.P., Peterson C.C., Attwood T., Garnett M.S., Kelly A.B.* Parents on the autism continuum: Links with parenting efficacy. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2016. 26: 57–64.
- Lehnhardt F.G., Gawronski A., Volpert K., Schilbach L., Tepest R., Vogeley K.* Psychosocial functioning of adults with late diagnosed autism spectrum disorders—a retrospective study. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. 2011. 80 (2): 88–97.
- Lee A., Choo H., Jeon B.* Serotonin Receptors as Therapeutic Targets for Autism Spectrum Disorder Treatment. *International J. Molecular Sciences*. 2022. 23 (12): 6515.
- Leedham A., Thompson A. R., Smith R., Freeth M.* 'I was exhausted trying to figure it out': The experiences of females receiving an autism diagnosis in middle to late adulthood. *Autism*. 2020. 24 (1): 135–146.
- Leshem R., Bar-Oz B., Diav-Citrin O., Gbaly S., Solomon J., Renoux C., Matok I.* Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) during pregnancy and the risk for autism spectrum disorder (ASD) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in the offspring: a true effect or a bias? A systematic review & meta-analysis. *Current Neuropharmacology*. 2021. 19 (6): 896–906.
- Levy B.J., Wagner A.D.* Cognitive control and right ventrolateral prefrontal cortex: reflexive reorienting, motor inhibition, and action updating. *Ann N.Y. Acad. Sci.* 2011. 1224 (1): 40–62.
- Lin A., Adolphs R., Rangel A.* Social and monetary reward learning engage overlapping neural substrates. *Social cognitive and affective neuroscience*. 2012. 7 (3): 274–281.
- Liu J., Tsang T., Ponting, C., Jackson L., Jeste S. S., Bookheimer S. Y., Dapretto M.* Lack of neural evidence for implicit language learning in 9-month-old infants at high risk for autism. *Developmental science*. 2021. 24 (4): e13078.
- Liu X., Sun X., Sun C., Zou M., Chen Y., Huang J., Chen W. X.* Prevalence of epilepsy in autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Autism*. 2022. 26 (1): 33–50.
- Logue S.F., Gould T.J.* The neural and genetic basis of executive function: attention, cognitive flexibility, and response inhibition. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2014. 123: 45–54.
- London E.B.* Neuromodulation and a reconceptualization of autism spectrum disorders: Using the locus coeruleus functioning as an exemplar. *Frontiers in neurology*. 2018. 9: 1120.
- Lopatina O.L., Komleva Y.K., Gorina Y.V., Olovyanikova R.Y., Trufanova L.V., Hashimoto T., Salmirina A.B.* Oxytocin and excitation/inhibition balance in social recognition. *Neuropeptides*. 2018. 72: 1–11.
- Lopez B.R., Lincoln A.J., Ozonoff S., Lai Z.* Examining the relationship between executive functions and restricted, repetitive symptoms of autistic disorder. *J. autism and developmental disorders*. 2005. 35 (4): 445–460.
- Lum J.A.G., Conti-Ramsden G., Page D., Ullman M.T.* Working, declarative and procedural memory in specific language impairment. *Cortex*. 2012. 48 (9): 1138–1154.
- Mannion A., Leader G.* Comorbidity in autism spectrum disorder: A literature review. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2013. 7 (12): 1595–1616.
- Manyukhina V.O., Prokofyev A.O., Galuta I.A., Goiaeva D.E., Obukhova T.S., Schneiderman J.F., Orekhova E.V.* Globally elevated excitation–inhibition ratio in children with autism spectrum disorder and below-average intelligence. *Molecular autism*. 2022. 13 (1): 1–14.
- Martineau J., Hernandez N., Hiebel L., Roché L., Metzger A., Bonnet-Brilhault F.* Can pupil size and pupil responses during visual scanning contribute to the diagnosis of autism spectrum disorder in children? *J. psychiatric research*. 2011. 45 (8): 1077–1082.
- Myers L., Pan P.Y., Remnélius K.L., Neufeld J., Marschik P.B., Jonsson U., Bölte S.* Behavioral and biological divergence in monozygotic twin pairs discordant for autism phenotypes: A systematic review. *JCPP Advances*. 2021. 1 (2): e12017.
- Mawson A.R., Croft A.M.* Rubella virus infection, the congenital rubella syndrome, and the link to autism. *International J. environmental research and public health*. 2019. 16 (19): 3543.

- May K.E., Kana R.K. Frontoparietal network in executive functioning in autism spectrum disorder. *Autism Research*. 2020. 13 (10): 1762–1777.
- Miller E.K., Cohen J.D. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual review of neuroscience*. 2001. 24 (1): 167–202.
- Mogadam A., Keller A.E., Arnold P.D., Schachar R., Lerch J.P., Anagnostou E., Pang E.W. Magnetoencephalographic (MEG) brain activity during a mental flexibility task suggests some shared neurobiology in children with neurodevelopmental disorders. *J. Neurodevelop. Disord.* 2019. 11 (1): 19.
- Mohlman J., DeVito A. The impact of social threat cues on a card sorting task with attentional-shifting demands. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry*. 2017. 57: 45–52.
- Moran R.J., Campo P., Symmonds M., Stephan K.E., Dolan R.J., Friston K.J. Free energy, precision and learning: the role of cholinergic neuromodulation. *J. Neurosci.* 2013. 33: 8227–8236.
- Moss J., Howlin P. Autism spectrum disorders in genetic syndromes: implications for diagnosis, intervention and understanding the wider autism spectrum disorder population. *J. Intellectual Disability Research*. 2009. 53 (10): 852–873.
- Mukaetova-Ladinska E.B., Westwood J., Perry E.K. Cholinergic component of autism spectrum disorder. The neurochemical basis of autism. Springer, Boston, MA, 2010: 129–161.
- Murphy C.M., Christakou A., Giampietro V., Brammer M., Daly E.M., Ecker C., Rubia K. Abnormal functional activation and maturation of ventromedial prefrontal cortex and cerebellum during temporal discounting in autism spectrum disorder. Human brain mapping. 2017. 38 (11): 5343–5355.
- Murphy D.G., Daly E., Schmitz N., Toal F., Murphy K., Curran S., Travis M. Cortical serotonin 5-HT 2A receptor binding and social communication in adults with Asperger's syndrome: an in vivo SPECT study. *American J. Psychiatry*. 2006. 163 (5): 934–936.
- Mussey J.L., Travers B.G., Klinger L.G., Klinger M.R. Decision-making skills in ASD: performance on the Iowa Gambling Task. *Autism Res.* 2015. 8 (1): 105–114.
- Nejati V. Working memory in autism spectrum disorders: does the type of stimulus matter? *Early Child Development and Care*. 2019. 0 (0): 1–8.
- Nomura T. Interneuron dysfunction and inhibitory deficits in autism and fragile X syndrome. *Cells*. 2021. 10 (10): 2610.
- Nyström P., Gliga T., Nilsson Jobs E., Gredebäck G., Charman T., Johnson M. H., Falck-Ytter T. Enhanced pupillary light reflex in infancy is associated with autism diagnosis in toddlerhood. *Nature Communications*. 2018. 9 (1): 1–5.
- Nyström P., Gredebäck G., Bölte S., Falck-Ytter T. Hyposensitive pupillary light reflex in infants at risk for autism. *Molecular autism*. 2015. 6 (1): 1–6.
- Oakhill J., Yuill N., Garnham A. The differential relations between verbal, numerical and spatial working memory abilities and children's reading comprehension. Published online 2011. Accessed March 1, 2011. <https://core.ac.uk/display/9551752>
- Olde Dubbelink L.M.E., Geurts H.M. Planning Skills in Autism Spectrum Disorder Across the Lifespan: A Meta-analysis and Meta-regression. *J. Autism. Dev. Disord.* 2017. 47 (4): 1148–1165.
- Ott T., Nieder A. Dopamine and cognitive control in prefrontal cortex. *Trends in cognitive sciences*. 2019. 23 (3): 213–234.
- Ozonoff S., Pennington B.F., Rogers S.J. Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: relationship to theory of mind. *J. child Psychology and Psychiatry*. 1991. 32 (7): 1081–1105.
- Pasciuto E., Borrie S.C., Kanellopoulos A.K., Santos A.R., Cappuyns E., D'andrea L., Bagni C. Autism spectrum disorders: translating human deficits into mouse behavior. *Neurobiology of learning and memory*. 2015. 124: 71–87.
- Pavál D., Micluția I.V. The dopamine hypothesis of autism spectrum disorder revisited: current status and future prospects. *Developmental Neuroscience*. 2021. 43 (2): 73–83.
- Perry E.K., Lee M., Martin-Ruiz C.M., Court J.A., Volksen S.G., Merrit J., Folly E., Iversen P.E., Bauman M.L., Perry R.H., Wenk G.L. Cholinergic activity in autism: abnormalities in the cerebral cortex and basal forebrain. *Am. J. Psychiatry*. 2001. 158: 1058–1066.
- Pessoa L. How do emotion and motivation direct executive control? *Trends in cognitive sciences*. 2009. 13 (4): 160–166.
- Philip R.C., Dauvermann M.R., Whalley H.C., Baynam K., Lawrie S.M., Stanfield A.C. A systematic review and meta-analysis of the fMRI investigation of autism spectrum disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2012. 36 (2): 901–942.
- Pinto L., Goard M.J., Estandian D., Xu M., Kwan A.C., Lee S.-H. Fast modulation of visual perception by basal forebrain cholinergic neurons. *Nat. Neurosci.* 2013. 16: 1857–1863.
- Porges S.W. The vagus: a mediator of behavioral and physiologic features associated with autism. *The neurobiology of autism*. 2005. 2: 65–77.
- Prado V.F., Janickova H., Al-Onaizi M.A., Prado M.A. Cholinergic circuits in cognitive flexibility. *Neuroscience*. 2017. 345: 130–141.
- Prohl A.K., Scherrer B., Tomas-Fernandez X., Davis P.E., Filip-Dhima R., Prabhu S.P., Warfield S.K. Early white matter development is abnormal in tuberous sclerosis complex patients who de-

- velop autism spectrum disorder. *J. neurodevelopmental disorders*. 2019. 11 (1): 1–16.
- Rasalam A.D., Hailey H., Williams J.H.G., Moore S.J., Turnpenny P.D., Lloyd D.J., Dean J.C. Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. *Developmental medicine and child neurology*. 2005. 47 (8): 551–555.
- Rong Y., Yang C.J., Jin Y., Wang Y. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder in individuals with autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2021. 83: 101759.
- Russell G., Mandy W., Elliott D., White R., Pittwood T., Ford T. Selection bias on intellectual ability in autism research: A cross-sectional review and meta-analysis. *Molecular autism*. 2019. 10 (1): 1–10.
- Rubenstein E., Devika C. Broader autism phenotype in parents of children with autism: A systematic review of percentage estimates. *J. child and family studies*. 2018. 27 (6): 1705–1720.
- Saad A.K., Akour A., Mahboob A., AbuRuz S., Sadek B. Role of Brain Modulators in Neurodevelopment: Focus on Autism Spectrum Disorder and Associated Comorbidities. *Pharmaceuticals*. 2022. 15 (5): 612.
- Sáenz A.A., Septier M., Van Schuerbeek P., Baijot S., Deconinck N., Defresne P., Massat I. ADHD and ASD: distinct brain patterns of inhibition-related activation? *Translational psychiatry*. 2020. 10 (1): 1–10.
- Salehinejad M.A., Ghanavati E., Rashid M.H.A., Nitsche M.A. Hot and cold executive functions in the brain: A prefrontal-cingular network. *Brain and Neuroscience Advances*, 2021. 5: 23982128211007769.
- Sanders S.J., He X., Willsey A.J., Ercan-Sencicek A.G., Samocha K.E., Cicek A.E. Autism Sequencing Consortium. Insights into autism spectrum disorder genomic architecture and biology from 71 risk loci. *Neuron*. 2015. 87 (6): 1215–1233.
- Sanjeev S., Pouretmad H.R., Zardkhaneh S.A. Developing set-shifting improvement tasks (SSIT) for children with high-functioning autism. *J. Intellect. Disabil. Res*. 2019. 63 (10): 1207–1220.
- Satterthwaite T.D., Ruparel K., Loughhead J., Elliott M.A., Gerraty R.T., Calkins M.E., Wolf D.H. Being right is its own reward: load and performance related ventral striatum activation to correct responses during a working memory task in youth. *Neuroimage*. 2012. 61 (3): 723–729.
- Schneebeli M., Haker H., Rüesch A., Zahnd N., Marino S, Paolini G.C., Stephan K.E. Disentangling “Bayesian brain” theories of autism spectrum disorder. *medRxiv*. 2022.
- Scott-Van Zeeland A.A., Dapretto M., Ghahremani D.G., Poldrack R.A. Reward processing in autism. *Autism Res* 2010. 3: 53–67.
- Solomon M., Frank M.J., Ragland J.D., Smith A.C., Niendam T.A., Lesh T.A., Grayson D.S., Beck J.S., Matter C., Carter C.S. Feedback-driven trial-by-trial learning in autism spectrum disorders. *Am J Psychiatry*. 2015. 172: 173–181.
- Solomon M., Smith A.C., Frank M.J., Ly S., Carter C.S. Probabilistic reinforcement learning in adults with autism spectrum disorders. *Autism Research*, 2011. 4 (2): 109–120.
- South M., Chamberlain P.D., Wigham S., Newton T., Le Couteur A., McConachie H., Gray L., Freeston M., Parr J., Kirwan C.B. Enhanced decision making and risk avoidance in high-functioning autism spectrum disorder. *Neuropsychology*. 2014. 28 (2): 222–228.
- Sparks D. W., Proulx É., Lambe E. K. Ready, set, go: the bridging of attention to action by acetylcholine in prefrontal cortex. *The J. Physiology*. 2018. 596 (9): 1539.
- Spreckelmeyer K.N., Krach S., Kohls G., Rademacher L., Irmak A., Konrad K., Gründer G. Anticipation of monetary and social reward differently activates mesolimbic brain structures in men and women. *Social cognitive and affective neuroscience*. 2009. 4 (2): 158–165.
- St. John T., Woods S., Bode T., Ritter C., Estes A. A review of executive functioning challenges and strengths in autistic adults. 2021. *The Clinical Neuropsychologist*: 1–32.
- Sugita K., Ando M., Makino M., Takanashi J., Fujimoto N., Niimi H. Magnetic resonance imaging of the brain in congenital rubella virus and cytomegalovirus infections. *Neuroradiology*. 1991. 33 (3): 239–242.
- Supekar K., Kochalka J., Schaer M., Wakeman H., Qin S., Padmanabhan A., Menon V. Deficits in mesolimbic reward pathway underlie social interaction impairments in children with autism. *Brain*. 2018. 141 (9): 2795–2805.
- Sydney A., Brown R. Widely projecting systems: monoamines, acetylcholine, and orexin. in *Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC (eds): Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience*, ed 2. New York, McGraw-Hill Medical, 2001.
- Tartaglione A.M., Schiavi S., Calamandrei G., Trezza V. Prenatal valproate in rodents as a tool to understand the neural underpinnings of social dysfunctions in autism spectrum disorder. *Neuropharmacology*. 2019. 159: 107477.
- Thapar A., Rutter M. Genetic advances in autism. *J. autism and developmental disorders*. 2021. 51 (12): 4321–4332.
- Tschida J.E., Yerys B.E. A systematic review of the positive valence system in autism spectrum disorder. *Neuropsychology Review*. 2021. 31 (1): 58–88.

- Tiego J., Testa R., Bellgrove M.A., Pantelis C., Whittle S.A.* Hierarchical Model of Inhibitory Control. *Front Psychol.* 2018. 9.
- Tonizzi I., Giofrè D., Usai M.C.* Inhibitory Control in Autism Spectrum Disorders: Meta-analyses on Indirect and Direct Measures. *J. Autism and Developmental Disorders.* 2021: 1–17.
- Unterrainer J.M., Rahm B., Halsband U., Kaller C.P.* What is in a name: comparing the Tower of London with one of its variants. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2005. 23 (2–3): 418–428.
- Unterrainer J.M., Rauh R., Rahm B.* Development of Planning in Children with High-Functioning Autism Spectrum Disorders and/or Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Autism Research.* 2016. 9 (7): 739–751.
- Utkin Y.N.* Aging affects nicotinic acetylcholine receptors in brain. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Central Nervous System Agents).* 2019. 19 (2): 119–124.
- Vatsa N., Jana N.R.* UBE3A and its link with autism. *Frontiers in Molecular Neuroscience.* 2018. 11: 448.
- Verma S., Kumar A., Tripathi T., Kumar A.* Muscarinic and nicotinic acetylcholine receptor agonists: current scenario in Alzheimer's disease therapy. *J. Pharmacy and Pharmacology.* 2018. 70 (8): 985–993.
- Virag M., Janacsek K., Horvath A., Bujdoso Z., Fabo D., Nemeth D.* Competition between frontal lobe functions and implicit sequence learning: evidence from the long-term effects of alcohol. *Experimental brain research.* 2015. 233 (7): 2081–2089.
- Wang Y., Zhang Y., Liu L.L., Cui J.F., Wang J., Shum D.H., Chan R.C.* A meta-analysis of working memory impairments in autism spectrum disorders. *Neuropsychol Rev.* 2017. 27 (1): 46–61.
- Warnell K.R., Maniscalco S., Baker S., Yi R., Redcay E.* Social and delay discounting in autism spectrum disorder. *Autism Research.* 2019. 12 (6): 870–877.
- Watanabe S., Kurotani T., Oga T., Noguchi J., Isoda R., Nakagami A., Ichinohe N.* Functional and molecular characterization of a non-human primate model of autism spectrum disorder shows similarity with the human disease. *Nature communications.* 2021. 12 (1): 1–13.
- Williams D.L., Goldstein G., Minshew N.J.* Neuropsychologic functioning in children with autism: further evidence for disordered complex information-processing. *Child Neuropsychol.* 2006. 12 (4–5): 279–298.
- Wong C.C.Y., Meaburn E.L., Ronald A., Price T.S., Jeffries A.R., Schalkwyk L.C., Mill J.* Methylomic analysis of monozygotic twins discordant for autism spectrum disorder and related behavioural traits. *Molecular psychiatry.* 2014. 19 (4): 495–503.
- Woodruff N.* Elevated Spontaneous Blink Rate in Fragile X Syndrome Implicates Abnormal Dopaminergic Activity in FXS Pathophysiology. 2019.
- Wulffaert J., Van Berckelaer-Onnes I.A., Scholte E.M.* Autistic disorder symptoms in Rett syndrome. *Autism.* 2009. 13 (6): 567–581.
- Yamaguchi T., Lin D.* Functions of medial hypothalamic and mesolimbic dopamine circuitries in aggression. *Current opinion in behavioral sciences.* 2018. 24: 104–112.
- Yasue M., Nakagami A., Banno T., Nakagaki K., Ichinohe N., Kawai N.* Indifference of marmosets with prenatal valproate exposure to third-party non-reciprocal interactions with otherwise avoided non-reciprocal individuals. *Behavioural Brain Research.* 2015. 292: 323–326.
- Yechiam E., Arshavsky O., Shamay-Tsoory S.G., Yaniv S., Aharon J.* Adapted to explore: reinforcement learning in autistic spectrum conditions. *Brain Cogn.* 2010. 72 (2): 317–324.
- Yeung M.K., Lee T.L., Chan A.S.* Right-lateralized frontal activation underlies successful updating of verbal working memory in adolescents with high-functioning autism spectrum disorder. *Biol Psychol.* 2019. 148: 107743.
- Zalla T., Sav A.M., Leboyer M.* Stimulus-reward association and reversal learning in individuals with Asperger Syndrome. *Research in Autism Spectrum Disorders.* 2009. 3 (4): 913–923.
- Zeidan J., Fombonne E., Scora J., Ibrahim A., Durkin M.S., Saxena S., Elsabbagh M.* Global prevalence of autism: a systematic review update. *Autism Research.* 2022. 15 (5): 778–790.
- Zeif D., Yechiam E.* Autism is not associated with poor or enhanced performance on the Iowa Gambling Task: A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2020. 113: 440–447.
- Zelazo P.D., Müller U.* Executive function in typical and atypical development. In: *Goswami U.*, editor. *Blackwell handbook of childhood cognitive development.* Malden, MA: Blackwell Publishers Ltd. 2002. P. 445–469.
- Zhang L., Tang J., Dong Y., Ji Y., Tao R., Liang Z., Chen J., Wu Y., Wang K.* Similarities and differences in decision-making impairments between Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia. *Front Behav Neurosci.* 2015. 9: 259.
- Zhang L., Yan G., Zhou L., Lan Z., Benson V.* The Influence of Irrelevant Visual Distractors on Eye Movement Control in Chinese Children with Autism Spectrum Disorder: Evidence from the Remote Distractor Paradigm. *J. Autism. Dev. Disord.* 2020. 50 (2): 500–512.
- Zhang Y., Li N., Li C., Zhang Z., Teng H., Wang Y., Sun Z.* Genetic evidence of gender difference in autism spectrum disorder supports the female-protective effect. *Translational psychiatry.* 2020. 10 (1): 1–10.
- Zhao H., Wang Q., Yan T., Zhang Y., Xu H.J., Yu H.P., Zhang Y.Q.* Maternal valproic acid exposure leads to neurogenesis defects and autism-like behaviors in non-human primates. *Translational psychiatry.* 2019. 9 (1): 1–13.

NEUROBIOLOGICAL FACTORS OF EXECUTIVE DYSFUNCTION IN AUTISM SPECTRUM DISORDERS

G. L. Kozunova^{a, #}, F. Kh. Zakirov^a, A. M. Rytikova^a, T. A. Stroganova^a, and B. V. Chernyshev^{a, b}

^a*Moscow center of neurocognitive research (MEG-center), Moscow State University
of Psychology and Education, Moscow, Russia*

^b*Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia*

[#]*e-mail: KozunovaGL@mgppu.ru*

Autism is a pervasive neurodevelopmental disorder that is defined by difficulties in social interaction and abnormal preoccupation in repetitive and stereotypic activities. Deficit of basic executive functions, such as cognitive flexibility, inhibitory control, working memory may strongly contribute to these symptoms. Prefrontal and cingulate cortices play a crucial role in the executive functions. These brain structures are regulated by neuromodulatory systems of the brain: cholinergic, noradrenergic, serotonergic, and dopaminergic. During the early brain development these neuromodulators act as neurotrophic factors, and they regulate excitation-inhibition balance in the brain. Pathogenesis of autism is hypothesized to be linked to impairment in metabolism of one or more of these neuromodulators. The aim of this review is to consider the functional role of these neuromodulators and the significance of their imbalance in mature and developing brain, as an important factor in the development of autistic symptoms in children and adults.

Keywords: autism spectrum disorders, cognitive control, executive functions, prefrontal cortex, cingulate cortex, acetylcholine, serotonin, noradrenaline, dopamine