

УДК 612.822.3+612.825.54

## ПОЗИТИВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ВЫЗВАННОГО ОТВЕТА НА ЗРИТЕЛЬНЫЕ СТИМУЛЫ В САККАДИЧЕСКОЙ ПАРАДИГМЕ “Go/NoGo” У ЧЕЛОВЕКА

© 2019 г. М. В. Славущая<sup>1,2,\*</sup>, С. А. Карелин<sup>1</sup>, А. В. Котенев<sup>1</sup>, В. В. Шульговский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБНУ Научный центр психического здоровья, Москва, Россия

\*E-mail: mvslav@yandex.ru

Поступила в редакцию 05.02.2018 г.

После доработки 17.05.2018 г.

Принята к публикации 01.06.2018 г.

Для анализа механизмов произвольного контроля глазодвигательного поведения, включающего процессы торможения, изучали параметры и топографию позитивных компонентов вызванного потенциала (ВП) на зрительные стимулы различного сигнального значения в саккадической парадигме “Go/NoGo” на 19 здоровых праворуких испытуемых. Полученные данные позволяют предположить различное функциональное значение позитивных компонентов ВП в зависимости от индивидуальной величины латентного периода (ЛП) саккадического ответа на пусковые стимулы (Go). В группе “быстрых” испытуемых (ЛП =  $193 \pm 10$  мс) компоненты Go-P100, Go-P200 и Go-P300 могут отражать, соответственно, процессы принятия решения, инициации ответа и мониторинга поведения, а у медленных испытуемых (ЛП =  $277 \pm 11$  мс) – процессы оценки стимула, принятия решения, инициации ответа. Независимо от группы испытуемых компонент NoGo-P100 отражает стадию оценки тормозного стимула, компонент NoGo-P200 – стадию принятия решения и торможения саккады, а компонент NoGo-P300 – стадию мониторинга и анализа результата поведения.

**Ключевые слова:** саккада, латентный период, компоненты ВП, торможение, внимание, принятие решения, инициация ответа.

DOI: 10.1134/S0131164619010144

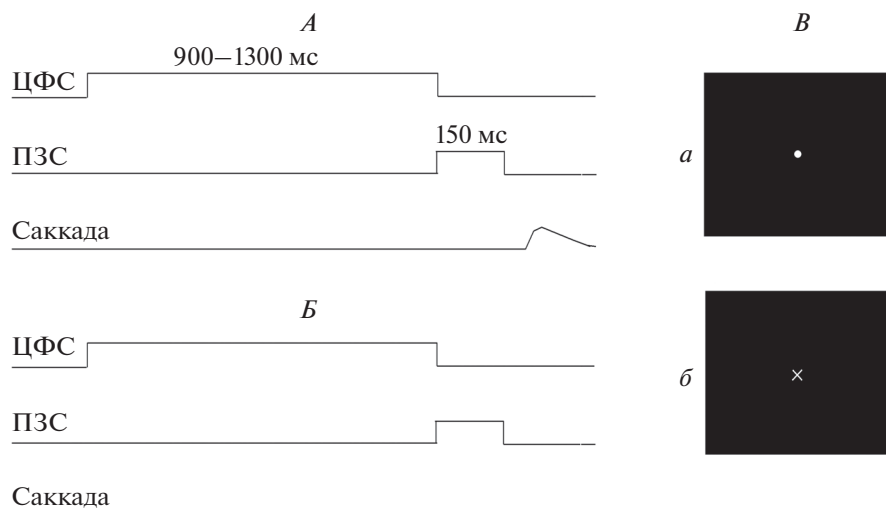
Саккадические движения глаз как элементарный двигательный акт служат информативной моделью для изучения исполнительного контроля адаптивного поведения. Клинические и нейрофизиологические данные свидетельствуют об анатомическом и функциональном перекрытии структур контролирующего программирование саккады и когнитивные функции внимания и принятия решения на различных уровнях головного мозга [1–3]. Согласно ряду психофизиологических моделей, процессы внимания, принятия решения, а также торможения непосредственно включены в программу саккады, формирующуюся в интервале ее латентного периода [4–6]. Несмотря на многолетние исследования, механизмы интеграции процессов внимания, принятия решения и торможения в исполнительном контроле саккадического поведения остаются мало изученными.

Одним из путей исследования этой проблемы может служить анализ связанных с событием потенциалов ЭЭГ, которые отражают последова-

тельные этапы переработки зрительной информации [7–9]. В то же время компоненты ВП на зрительный стимул в латентном периоде саккадического ответа отражают последовательные стадии программирования саккады (сброс внимания и сенсорный анализ стимула, принятие решения и инициация саккады) [4, 5, 10, 11].

Одной из возможностей исследования когнитивного контроля саккадического поведения является экспериментальная парадигма “Go/NoGo” [4, 12]. Сочетание метода ВП с саккадической парадигмой “Go/NoGo” дает возможность получить информацию о механизмах когнитивного контроля как на последовательных этапах программирования саккады, так и при произвольном торможении саккадического ответа.

Существуют данные о различном функциональном значении позитивных и негативных компонентов в период сенсомоторной интеграции – позитивные потенциалы преимущественно ассоциируются с процессами принятия решения, иници-



**Рис. 1.** Схема предъявления стимулов.

*A* – “Go” условия, *B* – “NoGo” условия, *B* (*a*, *b*) – предъявляемые стимулы.

ацией движения, а также торможения ответа, а негативные – с процессами активации и внимания [7, 11, 13]. В данной работе анализировались позитивные потенциалы, связанные с включением пусковых “Go” или тормозных “NoGo” стимулов.

Цель работы – изучить параметры и топографию позитивных компонентов ВП на включение зрительных стимулов различного сигнального значения в парадигме “Go/NoGo” как возможных коррелятов когнитивного контроля подготовки и торможения саккадического ответа.

## МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 19 здоровых испытуемых (16 мужчин и 3 женщины) в возрасте 18–22 ( $20 \pm 2$ ) лет с ведущей правой рукой. Испытуемые имели нормальное или скорректированное зрение и отсутствие неврологических заболеваний. Все испытуемые дали письменное информированное согласие на участие в исследовании, одобренное этическим комитетом биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. Исследование соответствовало кодексу этики Всемирной медицинской ассоциации (Хельсинкской декларации) для исследования человека.

Электроэнцефалограмму (ЭЭГ) регистрировали с помощью хлор-серебряных электродов монополярно над 25 областями коры – по расширенной международной системе 10–20, (отведения  $FP_1, FP_2, F_7, F_8, F_3, F_4, F_z, FC_3, FC_4, FC_z, C_3, C_4, Cz, T_3, T_4, T_5, T_6, CP_3, CP_4, CP_z, P_3, P_4, P_z, O_1, O_2$ ) с помощью программно-аппаратного комплекса *CONAN-NVX* (Россия) и *IBM*-совместимого персонального компьютера. В качестве референтного отведения использовали объединенный ушной

электрод. Горизонтальные движения глаз регистрировали биполярно с помощью электроокулограммы (ЭОГ). Чашечковые неполяризуемые электроды диаметром 10 мм располагали у наружного края правой и левой глазниц. Сопротивление под электродами не превышало 5 кОм. Частота оцифровки сигналов равнялась 512 Гц; фильтр верхних частот 70 Гц, постоянная времени для регистрации ЭЭГ – 1 с, а для регистрации ЭОГ – 0.5 с.

Во время эксперимента испытуемый находился в темной камере, сидя в кресле с подголовником. Зрительные стимулы в виде кружков или крестиков белого цвета (диаметр 0.2 угл. град.) предъявляли на черном экране монитора, расположенного в 60 см от глаз испытуемого. Сигнальное значение стимулов (“Go” или “NoGo” – кружок или крестик) с равной вероятностью чередовали у различных испытуемых.

Использовали три зрительных стимула – фиксационный в центре экрана (ЦФС) и два периферических целевых стимула на расстоянии 7 угл. град слева и справа от центрального стимула по горизонтальной линии (ПЗС).

Порядок предъявления стимулов представлен на рис. 1. Испытуемым давали инструкцию: “Фиксируйте взгляд на центральном стимуле. При предъявлении периферического стимула в виде кружка (или крестика) Вы должны как можно быстрее перевести на него взгляд. После движения глаз надо вернуть взгляд в центр экрана и продолжить фиксацию. При предъявлении стимула в виде крестика (или кружка) взгляд переводить не надо”.

Длительность центрального стимула составляла 1000–1300 мс, длительность периферического – 150 мс. Периферические зрительные стимулы различного сигнального значения предъявляли рав-

новероятностно в левом или правом зрительном полуполе. Подобная модификация парадигмы “Go/NoGo” минимизирует возможность формирования у испытуемого установки на производство саккады или ее торможение в зависимости от вероятности предъявления целевых или тормозных стимулов. Интервал между последовательными предъявлениями стимулов составлял 2–3 с.

Каждому испытуемому предъявляли от 250 до 400 зрительных стимулов в течение эксперимента. Стимулы предъявляли блоками по 50 стимулов в каждом. После 2–3 блоков испытуемому предлагали сделать небольшой перерыв для отдыха. Эксперименту предшествовало обучение испытуемого, в течение которого ему предъявляли от 1 до 3 стимульных блоков.

Планирование и управление экспериментом, сбор и первичный анализ данных проводили средствами комплексной электрофизиологической лаборатории *CONAN-m*. Поиск саккад и вычисление величины их ЛП осуществляли автоматически с помощью оригинальной компьютерной программы *SACCADE SEACH*. Начало саккады определяли как момент первой из трех последовательных точек отклонения кривой ЭОГ от пресаккадической нулевой линии. Анализу подвергали только те саккады, величина ЛП которых варьировала от 85 до 500 мс. Записи ЭЭГ с артефактами от движения глаз исключали из обработки.

Оценивали поведенческие характеристики ответа в виде числа ошибочных саккад на тормозный стимул, а также величины латентного периода (ЛП) правильных и ошибочных саккад в зависимости от их направления.

Для выявления компонентов ВП, связанных с последовательными стадиями программирования саккады и их премоторных аналогов использовали выборочный способ усреднения ЭЭГ. Усредняли только те записи ЭЭГ, в которых величина ЛП саккады варьировала в узком диапазоне  $\pm 20$  мс от среднего значения или главной моды в усреднении. Подобный метод усреднения необходим из-за широкого диапазона колебаний величины ЛП саккады у всех испытуемых (от 85 до 500 мс). Использовали два типа усреднения, в которых триггерами служили моменты включения ПЗС (прямое усреднение) или начало саккадического ответа по ЭОГ (обратное усреднение). Число записей ЭЭГ для усреднения колебалось от 20 до 30 в зависимости от испытуемого. Интервал усреднения составлял 2000 : 1000 мс до триггера и 1000 мс после. Нулевую линию устанавливали на отрезке в 500 мс до начала саккады для “Go” стимулов. При предъявлении тормозных “NoGo” стимулов использовали только прямое усреднение и нулевую линию устанавливали на отрезке аналогичном соответствующему усреднению в “Go” условиях. На рис. 2 представлены кривые

усредненных потенциалов на “Go” и “NoGo” стимулы в двух группах испытуемых.

Оценивали параметры и топографию компонентов ВП  $P100$ ,  $P200$  и  $P300$ , и их премоторных аналогов  $P-200$  и  $P-100$  при обратном усреднении. Амплитуду (А) и латентность пика (ЛП) компонентов ВП выделяли автоматически в диапазоне 70–150 мс для компонента  $P100$ , 160–260 мс для компонента  $P200$  и 270–500 мс для компонента  $P300$ . Компоненты премоторного потенциала  $P-200$  и  $P-100$  выделяли в интервалах 250–150 мс и 150–50 мс до начала саккады соответственно.

Для анализа пространственно-временной динамики распределения фокусов компонентов ВП по коре использовали метод компьютерной графики типа картирования амплитуды с шагом 8 мс (рис. 3, 4). Критерием наличия фокуса потенциала определенного знака служила интенсивность его окраски по цветовой шкале амплитуды, равная или превышающая уровень 25% от минимального значения амплитуды в конкретном усреднении ЭЭГ.

Достоверность различий средних значений латентного периода саккады, величины латентности и амплитуды пиков компонентов ВП и премоторного потенциала вычисляли с помощью непараметрического двухвыборочного критерия Вилкоксона ( $W$ ). Для коррекции множественных сравнений использовали поправку Бонферрони. Различия в частотах событий оценивали по  $Z$ -критерию согласия частот.

Для анализа статистической связи между изучаемыми переменными (величина ЛП и параметры компонентов ВП) использовали непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех испытуемых были выделены позитивные компоненты  $P100$ ,  $P200$  и  $P300$  вызванного ответа на “Go” и “NoGo” стимулы. Было обнаружено, что в зависимости от индивидуальной величины ЛП саккады в интервале латентного периода локализовались различные компоненты ВП. Статистический анализ позволил разделить всех испытуемых по значениям средней величины ЛП саккады в усреднениях ЭЭГ на две группы: “быстрые” испытуемые (10 чел.) и “медленные” испытуемые (9 чел.) со средней величиной ЛП саккады —  $187 \pm 8$  мс и  $278 \pm 10$  мс соответственно ( $p < 0.05$ ).

В интервале ЛП у “быстрых” испытуемых предполагался только компонент  $P100$ , а компонент  $P200$  соответствовал спайковому ( $SP$ ) потенциалу, совпадающему с началом саккады. У “медленных” испытуемых в интервале латентного периода были представлены компоненты  $P100$  и  $P200$ , а

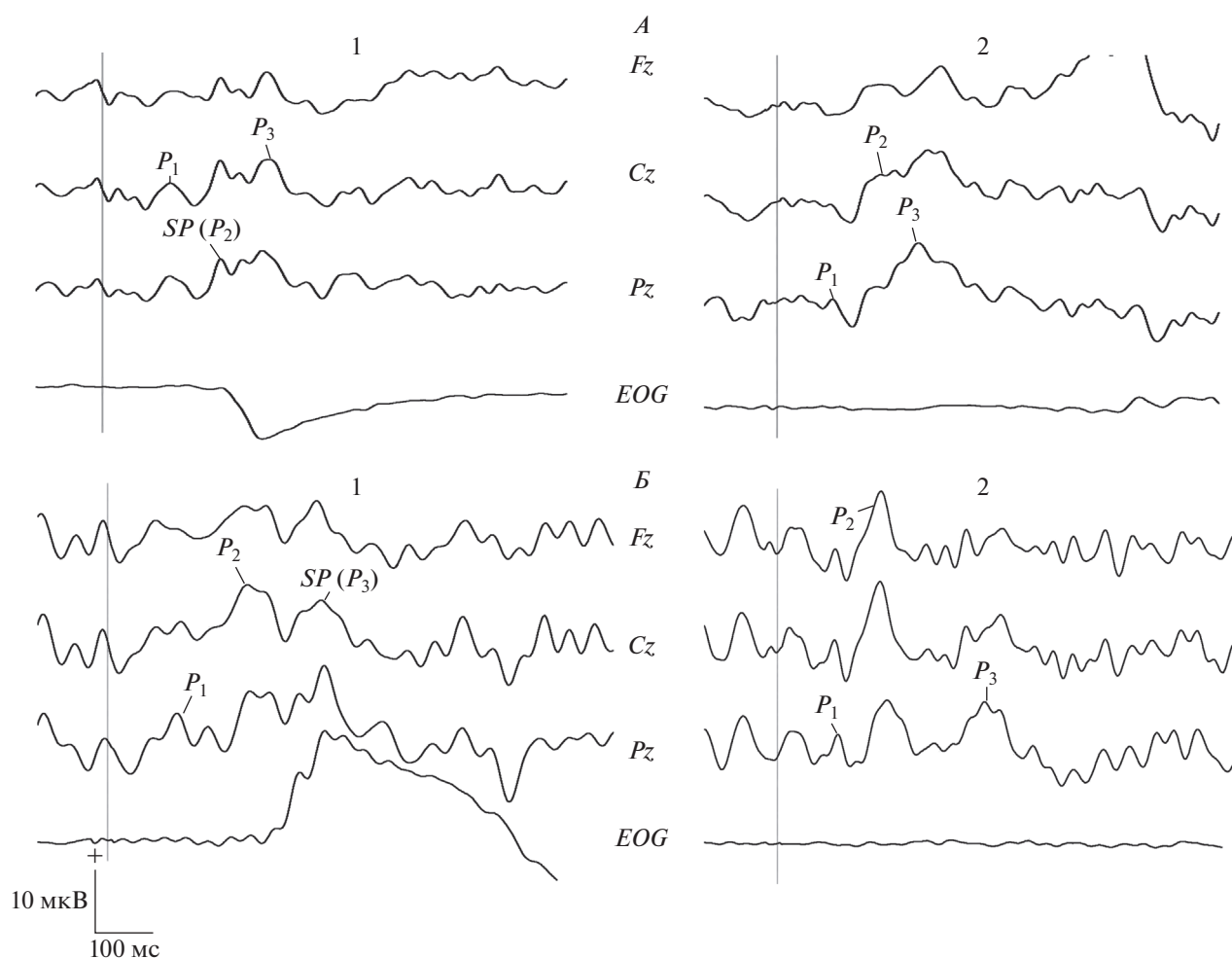


Рис. 2. Кривые усредненных ЭЭГ потенциалов в группе “быстрых” испытуемых (А) и в группе “медленных” испытуемых (Б) в Go (1) и в NoGo (2) условиях.

спайковому потенциалу (SP) соответствовал компонент P300 (рис. 2).

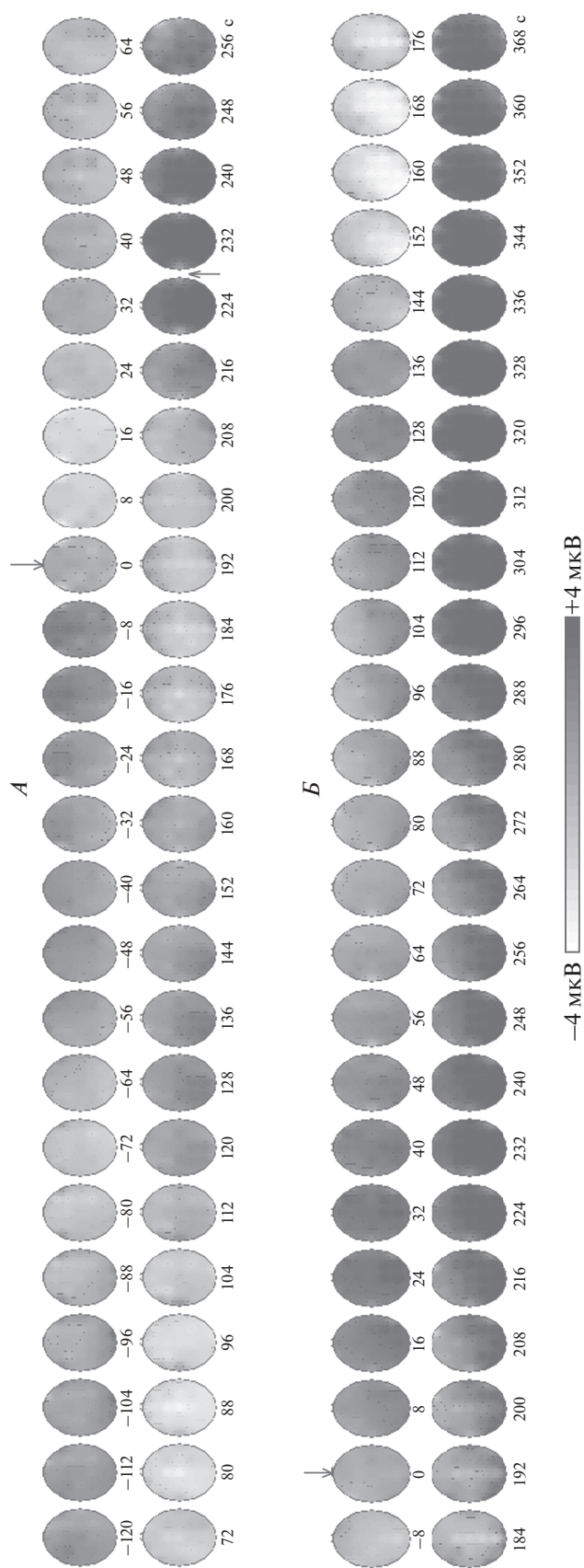
У большинства испытуемых не было обнаружено латеральных различий в величине амплитуды (А) и латентности пиков (ПЛ) положительных компонентов ВП, и значения этих параметров для саккад влево и вправо были усреднены (табл. 1).

**Компонент P100.** Амплитуда компонента P100 колебалась у различных испытуемых от 1 до 9 мкВ, а латентность пика от 75 до 140 мс. У “быстрых” испытуемых амплитуда компонента P100 на “Go” стимул (Go-P100) была больше, чем у медленных на  $2.2 \pm 0.3$  мкВ ( $W = 187, p < 0.005$ ). В обеих группах испытуемых различий в амплитуде и латент-

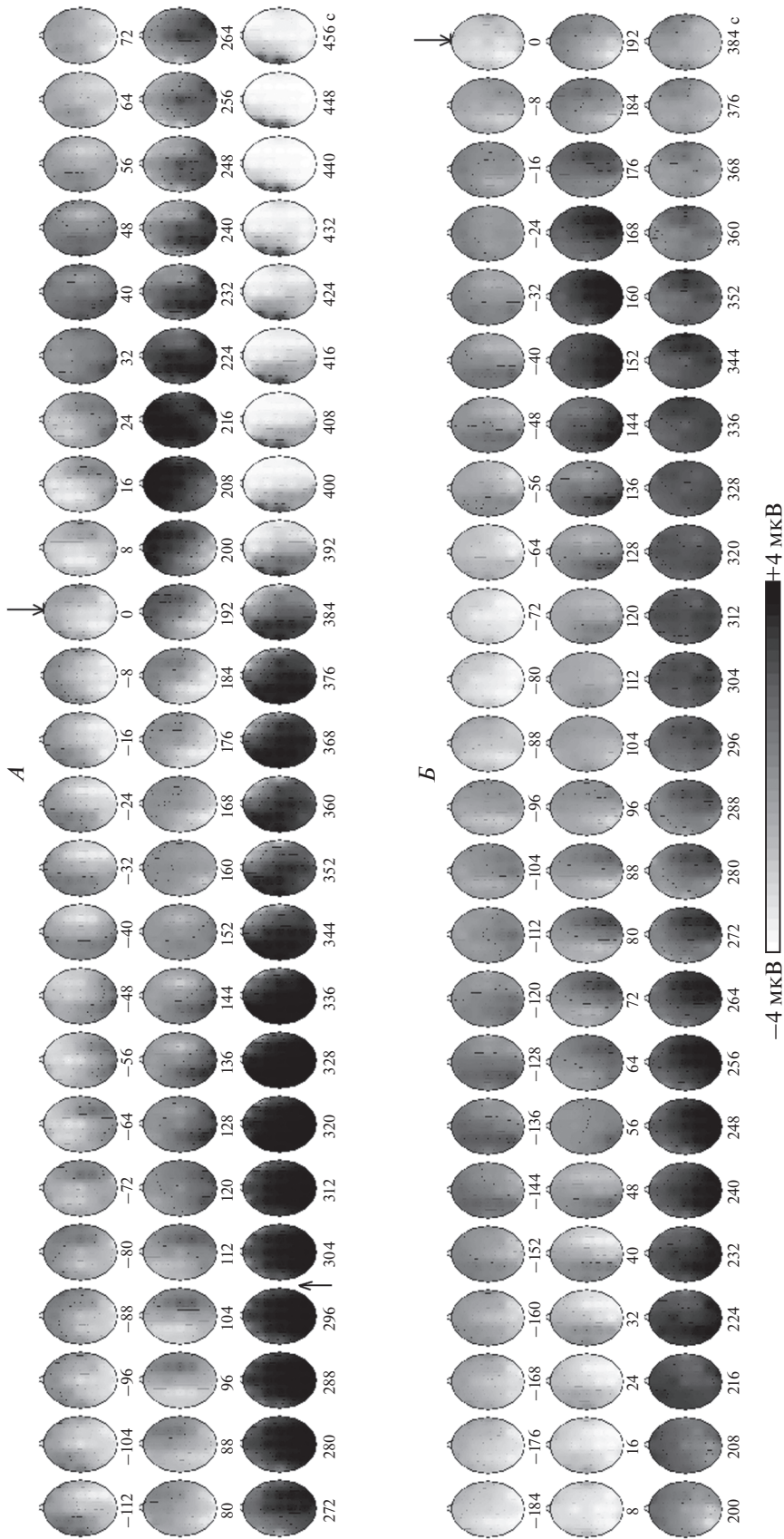
Таблица 1. Параметры положительных компонентов ВП на “Go” и “NoGo” стимулы ( $M \pm m$ )

Группа/ Условия	Быстрые испытуемые						Медленные испытуемые					
	P100		P200		P300		P100		P200		P300	
	А мкВ	ПЛ мс	А мкВ	ПЛ мс	А мкВ	ПЛ мс	А мкВ	ПЛ мс	А мкВ	ПЛ мс	А мкВ	ПЛ мс
GO	5.6* $\pm$ 0.6	123 $\pm$ 6	SP		16.2 $\pm$ 0.8	346 $\pm$ 8	3.4* $\pm$ 0.3	113 $\pm$ 6	7.0 $\pm$ 0.6	223 $\pm$ 5	SP	
NoGo	4.9 $\pm$ 0.5	106 $\pm$ 8	8.5* $\pm$ 0.8	222 $\pm$ 5	*14.1 $\pm$ 0.7	346 $\pm$ 6	4.3 $\pm$ 0.5	115 $\pm$ 6	6.0* $\pm$ 0.5	222 $\pm$ 5	*8.2 $\pm$ 0.6	323 $\pm$ 6

Примечание:  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – ошибка среднего. SP – спайковый потенциал. \* – достоверность различий в параметрах компонентов ВП между группами испытуемых с вероятностью  $p < 0.05$ . В “NoGo” условиях \* перед значением амплитуды – достоверность различий для компонента P300, \* после – достоверность различий для компонента P200.



**Рис. 3.** Фрагмент ЭЭГ картирования амплитуды компонентов ВП у испытуемого Б.А из группы “быстрых” испытуемых в *Go* (А) и *NoGo* (Б) условиях. Шаг картирования 8 мс. Стрелки вниз обозначают включение сигнальных стимулов и начало усреднения ЭЭГ (0 с). А – стрелка вверх (224–232 мс) соответствует началу саккады, темные фокусы в интервале 112–160 мс соответствуют компоненту *Go-P100*, а в интервале 216–256 мс – компоненту *Go-P200*; Б – темные фокусы в интервале 80–360 соответствуют компоненту *NoGo-P100*, в интервале 192–288 мс – компоненту *NoGo-P200*, а в интервале 288–368 мс – компоненту *NoGo-P300*.



**Рис. 4.** Фрагмент ЭЭГ картирование компонентов ВП на MoGo стимулы у испытуемого К.С. из группы “медленных” испытуемых. А – темные фокусы в интервале 80–144 мс соответствуют компоненту Go-P100, в интервале 184–264 мс – компоненту Go-P200, а в интервале – 272–392 мс – компоненту Go-P300; Б – темные фокусы в интервале 120–176 соответствуют компоненту MoGo-P100, в интервале 208–288 мс – компоненту MoGo-P200, а в интервале 288–368 мс – компоненту MoGo-P300. Остальные условные обозначения см. рис. 3.

ности пика компонента *Go-P100* и *NoGo-P100* обнаружено не было.

В зависимости от испытуемого, пики компонента *Go-P100* локализовались в различных зонах коры, включая медиальные, с преимуществом центрально-теменно-затылочных зон коры по сравнению с лобными и лобно-центральными (26 против 8,  $Z = 3.051$ ,  $p < 0.005$ ). Независимо от направления саккады в группе “медленных” испытуемых пики компонента *Go-P100* чаще встречались в левом полушарии, чем в правом (10 против 5,  $Z = -2.191$ ,  $p < 0.05$ ), а в группе “быстрых” испытуемых наоборот чаще в правом полушарии (12 против 6,  $Z = -2.33$ ,  $p < 0.05$ ). Пики компонента *NoGo-P100* независимо от группы испытуемых чаще преобладали в различных зонах правого полушария.

ЭЭГ-картирование амплитуды компонента *Go-P100* показало, что он имеет генерализованную локализацию фокусов с одновременной представленностью в нескольких зонах коры, включая медиальные зоны и с переходом фокусов из одного полушария в другое, а также из лобных отделов в теменно-затылочные (или наоборот) (рис. 3). При этом у “быстрых” испытуемых в большинстве случаев компонент *Go-P100* имел нисходящий характер распространения фокусов ( $Z = 3.86$ ,  $p < 0.005$ ), а компонент *NoGo-P100* – восходящий ( $Z = 2.3$ ,  $p < 0.05$ ). У “медленных” испытуемых достоверных различий в направленности фокусов компонентов *Go-P100* и *NoGo-P100* не наблюдалось.

При обратном усреднении аналогом компонента *Go-P100* у “быстрых” испытуемых является премоторный компонент *P-100*, представленный в интервале 120–60 мс до начала саккады.

*Компонент P200.* У “быстрых” испытуемых компонент *Go-P200* совпадал с началом или выполнением саккады, что могло внести искажения в величину его амплитуды от спайкового потенциала и/или артефакта от движения глаз. В связи с этим его параметры не анализировались.

У “медленных” испытуемых амплитуда компонента *P200* колебалась от 3 до 12 мкВ, а латентность пика от 165 до 250 мс в зависимости от испытуемого. Различий в амплитуде компонентов *Go-* и *NoGo-P200* не установлено.

У “медленных” испытуемых амплитуда компонента *Go-P200* была больше амплитуды компонента *Go-P100* на  $3.6 \pm 0.4$  мс ( $W = 158.5$ ,  $p < 0.0001$ ). Пики компонента *Go-P200* локализовались в различных зонах коры в зависимости от испытуемого, включая медиальные зоны с преимуществом центрально-теменно-затылочных отведений правого полушария независимо от направления

саккады (12 против 4,  $Z = -3.182$ ,  $p < 0.005$ ). У большей части “медленных” испытуемых наблюдался нисходящий характер распространения фокусов *Go-P200*, однако различия были на уровне тенденции ( $Z = -1.7$ ,  $p = 0.08$  соответственно). При обратном усреднении компоненту *Go P200* соответствовал премоторный компонент *P-100*, представленный в интервале 120–60 мс до начала саккады.

В *NoGo* условиях показано увеличение амплитуды компонента *NoGo-P200* у “быстрых” испытуемых по сравнению с “медленными” на  $2.2 \pm 0.3$  мкВ ( $W = 235$ ,  $p < 0.05$ , табл. 1), при этом у медленных испытуемых пики компонента *NoGo P200* чаще локализовались в левом полушарии (9 против 4,  $Z = 2.3$ ,  $p < 0.05$ ), а у быстрых испытуемых – в правом (10 против 1,  $Z = 4.3$ ,  $p < 0.0001$ ).

*Компонент P300* в *Go* условиях у “медленных” испытуемых, также как компонент *Go-P200* у “быстрых” совпадал со спайковым потенциалом и его параметры не анализировались. У “быстрых” испытуемых амплитуда компонента *Go-P300* колебалась от 9 до 20 мкВ, а латентность пика – от 280 до 390 в зависимости от испытуемого. Различий в амплитуде компонентов *Go* и *NoGo-P300* у быстрых испытуемых обнаружено не было ( $p = 0.229$ ).

Фокусы компонента *Go-P300* в половине случаев располагались в медиальных зонах *FCz* и *CPz*, а также в латеральных центральных и теменно-затылочных отведениях с преимуществом правого полушария (9 против 3,  $Z = -2.9$ ,  $p < 0.005$ ). Динамическое картирование амплитуды *Go-P300* показало преобладание нисходящего характера распространения его фокусов (7 против 3,  $Z = -2.2$ ,  $p < 0.05$ ).

Амплитуда компонента *NoGo-P300* была больше у “быстрых” испытуемых по сравнению с “медленными” испытуемыми на  $5.9 \pm 0.9$  мкВ ( $W = 183.5$ ,  $p < 0.001$ ). Показано также противоположное соотношение пространственной локализации фокусов пиков компонента *NoGo-P300*: у “быстрых” испытуемых они преимущественно локализовались во фронто-центральных медиальных областях (13 против 6,  $Z = -2.59$ ,  $p < 0.05$ ), а у “медленных” испытуемых в центрально-теменных зонах правого полушария (12 против 5,  $Z = -2.74$ ,  $p < 0.05$ ).

*Данные корреляционного анализа.* В группе “быстрых” испытуемых была выявлена положительная корреляция величины ЛП саккады с латентностью пика компонента *Go-P100* ( $r = 0.72$ ,  $Z = 2.8$ ,  $p = 0.002$ ) и отрицательная корреляция величины ЛП саккады и амплитуды компонента *Go-P100* ( $r = -0.49$ ,  $Z = -1.79$ ,  $p = 0.036$ ). В группе “медленных” испытуемых показана пря-

мая корреляция латентности пиков компонентов *Go-P100* и *Go-P200* независимо от направления саккады ( $r = 0.078$ ,  $p < 0.01$ ). В “*NoGo*” условиях подобная корреляция отсутствует.

Таким образом, наше исследование выявило зависимость числа позитивных компонентов ВП в интервале латентного периода саккады от средней величины ее латентного периода в усреднении ЭЭГ. Этот факт позволил разделить всех испытуемых на две группы – “быстрых” и “медленных”. Анализ полученных данных позволяет предположить различную природу одних и тех же позитивных компонентов ВП в зависимости от группы испытуемых.

Компонент *Go-P100* у “быстрых” испытуемых и компонент *Go-P200* у “медленных” испытуемых локализовались в интервале 60–120 мс до начала саккады и не отличались по амплитуде. Премоторным аналогом этих компонентов в обеих группах испытуемых был компонент *P-100*, выделяемый при обратном усреднении от начала саккады. Этот компонент был изучен ранее и его ассоциируют с процессами моторной подготовки, принятием решения и инициацией движения [10, 11, 14]. Эта точка зрения соответствует данным нейрофизиологических исследований на обезьянах, показавших усиление разрядов мотонейронов в ведущих зонах инициации саккады (зоны *FEF*, *LIP* коры и верхнее двухолмие) за 80–100 мс перед ее началом [15]. Основываясь на этих данных, мы предполагаем, что компоненты *Go-P100* у “быстрых” испытуемых и *Go-P200* у “медленных” испытуемых можно рассматривать как маркеры стадии принятия решения об инициации саккады.

Согласно модели *J. Kable* и *P. Glimcher* процесс принятия решения состоит из двух стадий: оценки стимула и выбора ответа [3]. Мы предполагаем, что у “медленных” испытуемых стадия оценки стимула как саккадической цели отражается в компоненте *Go-P100*, который развивается в интервале 150–200 мс до начала саккады и амплитуда которого меньше, чем у компонента *Go-P200*. Высокий уровень корреляции латентности пиков компонентов *Go-P100* и *Go-P200* у “медленных” испытуемых может подтверждать наше предположение об отражении в этих компонентах последовательных этапов оценки и выбора при принятии решения об инициации саккады.

У “быстрых” испытуемых стадия “оценки стимула” могла быть реализована на более раннем этапе сенсо-моторной трансформации (компонент *C1-P50*) или даже связана с опережающими процессами (*predictions*) [16]. В настоящее время существуют данные о том, что сенсорный анализ

стимулов происходит уже в интервале 20–30 мс после предъявления стимула, как в затылочной, так и в теменной и префронтальной коре, что обуславливает формирование сигналов обратной связи для дальнейшей “*top-down*” модуляции сенсорного входа [17]. Для проверки этой гипотезы необходимо дальнейшее исследование ранних компонентов ВП (*P50/N50*) и медленных опережающих волн в период центральной фиксации.

Преимущественная локализация пиков позитивных компонентов в теменно-центральных и затылочных отведениях, показанная в данной работе, может отражать доминирование теменных и затылочных глазодвигательных зон в инициации зрительно-вызванных саккад [15]. Генерализация фокусов компонентов *Go-P100* и *Go-P200* по коре у большинства испытуемых свидетельствует об активации распределенных лобно-теменной сетей саккадического контроля, включающих лобные, префронтальные и теменные глазодвигательные поля (*FEF*, *DLPF* и *PEF*) [15, 18]. Локализация фокусов позитивности также в медиальных зонах коры (отведения *Fz*, *FCz*, *Cz*, *CPz* и *Pz*) может отражать активирующие влияния ведущих корковых структур саккадического планирования, расположенных на медиальной поверхности лобных долей – дополнительного глазного поля (*SEF*), переднего и заднего полей поясной извилины (*ACF*, *PCF*) [15, 19, 20], влияния а также модулирующие влияния фронто-медио- и теменно-медио-таламических систем избирательного внимания [21]. Нисходящий характер распространения фокусов позитивных компонентов *Go-P100* и *Go-P200* при их развитии соответствует точке зрения о ведущей роли префронтальной коры в принятии решения [3, 22].

Функциональные различия компонента *Go-P100* у “быстрых” и у “медленных” испытуемых отражались в характере латерализации их пиков. Преимущественная локализация пиков компонента *Go-P100* у “быстрых” испытуемых и *Go-P200* у “медленных” испытуемых в теменно-центральных зонах правого полушария может быть ассоциирована с включением пространственного внимания, контролируемого правым полушарием, на стадии выбора ответа при принятии решения об инициации саккады [23, 24]. В литературе имеются данные о том, что инициации саккады непосредственно предшествует сдвиг внимания с точки фиксации к саккадической цели [25]. Ранее мы также показали влияние пространственного внимания на процессы инициации саккады, отражающиеся на повышении амплитуды премоторных компонентов *N-50* и *P-100* в саккадических схемах “*Gap*” и “*Cost-benefit*” [11].

У “медленных” испытуемых пики компонента *Go-P100* преимущественно локализовались в ле-



вом полушарии, что может быть обусловлено активацией механизмов моторного внимания, контролируемого теменными зонами левого полушария на стадии оценки стимула как саккадической цели [26]. Доминирование левого полушария в процессах моторного внимания и прогнозирования хорошо известно [27, 28].

В психофизиологической литературе наибольшее внимание было уделено компоненту *P300*, который связывают с различными когнитивными функциями: завершением сенсорного анализа, осознанием стимула, оценкой вероятности предъявления и сигнального значения стимула, принятием решения, мониторингом конфликта, обновлением информации в памяти и торможением ответа [29, 30 и др.]. Особенностью саккадического варианта парадигмы “*Go/NoGo*” является то, что начало саккады и само движение сопровождается позитивным спайковым потенциалом (*SP*), который у медленных испытуемых совпадает с компонентом *Go-P300*. Природа спайкового потенциала остается дискуссионной. Во многих работах *SP* рассматривают как артефакт от разряда окуломоторных нейронов и глазных мышц [31], тогда как в других показано, что он является коррелятом процессов инициации саккады и обратной афферентации (*corollary discharge*) и имеет центральные источники [11, 32]. Основываясь на собственных данных, мы предполагаем, что компонент *Go-P300* у “медленных” испытуемых также как и компонент *Go-P200* у “быстрых” испытуемых могут служить ЭЭГ-маркерами моторных процессов инициации саккады и обратной афферентации.

Развитие компонента *Go-P300* у “быстрых” испытуемых, возникающего после двигательного ответа позволяет нам предполагать отражение в этом компоненте процессов мониторинга поведения, включающего обновление информации в рабочей памяти, что подтверждается также преимущественной локализацией фокусов этого потенциала в центральных и теменно-затылочных зонах правого полушария доминирующего в процессах внимания и памяти [33, 34].

Локализация пиков компонента *Go-P300* в медиальных зонах *FCz* и *CPz*, в которые проецируются передние и задние поля поясной извилины (23 и 24 по Бродману), позволяет также предположить отражение в компоненте *Go-P300* процессов оценки результата действия [3], а преобладание нисходящего характера распространения фокусов компонента *Go-P300* по коре соответствует представлениям о ведущей роли префронтальной коры в мониторинге поведения и оценке ответных действий [22].

Особый интерес в работе представляло выявление различий в параметрах и топографии позитивных компонентов ВП на включение пусковых “*Go*” и тормозных “*NoGo*” стимулов.

Независимо от индивидуальной величины ЛП саккады статистически значимых различий в амплитуде и латентности компонента *P100* в “*Go*” и в “*NoGo*” условиях не было. Этот факт позволяет ассоциировать компонент *NoGo-P100* с процессами оценки зрительного стимула как сигнала затормозить саккадический ответ. Преобладание фокусов этого компонента в правом полушарии у “быстрых” испытуемых может отражать включение процессов внимания на стадии оценки стимула как при инициации двигательного ответа, так и при его торможении [35]. Нисходящий (*top-down*) характер распространения фокусов компонента *Go-P100* у “быстрых” испытуемых соответствует представлениям о ведущей роли префронтальной коры в контроле процессов “принятия решения” [22], а восходящий (*bottom up*) характер распространения фокусов компонента *NoGo-P100* соответствует данным о ведущем значении стриарных и экстрастриарных отделов коры в быстрых экзогенных механизмах фильтрации тормозных стимулов на стадии оценки стимула [35]. В группе “медленных” испытуемых достоверных различий в направленности фокусов компонентов *Go-* и *NoGo-P100* выявлено не было.

Отсутствие различий в амплитуде пиков и топографии компонентов *NoGo-P200* и *Go-P200* у “медленных” испытуемых позволяет предположить, что компонент *NoGo-P200* отражает стадию принятия решения о торможении ответа. Компонент *NoGo-P200* независимо от группы испытуемых был сильнее выражен по сравнению с компонентом *NoGo-P100*, что также позволяет рассматривать этот компонент как маркер торможения.

Установлена различная пространственная организация тормозных сетей саккадического контроля в зависимости от группы испытуемых. Преимущественная представленность пиков *NoGo-P200* в правом полушарии у “быстрых” испытуемых соответствует литературным данным о правополушарной латерализации сетей торможения ответа [33]. Правополушарная локализация пиков компонента *NoGo-P200* могла бы также трактоваться как включения пространственного внимания на стадии принятия решения о торможении ответа, однако существуют данные о “подавлении” пространственного внимания к тормозному стимулу [36]. Преобладание пиков компонента *NoGo-P200* в левом полушарии у “медленных” испытуемых объяснить сложнее. Возможно, что у “медленных” испытуемых в большей степени тормозится система моторной “готовности”, приуроченная к левому полушарию [23, 37], что ведет к повышению моторных порогов глазодвигательных мышц.

Компонент *NoGo-P300* у всех испытуемых был наиболее сильно выражен по сравнению с другими компонентами ВП, и преобладал у “быстрых” испытуемых. Отсутствие различий в амплитуде

компонентов *Go-P300* и *NoGo-P300* в группе “быстрых” испытуемых дает нам основание предполагать, что независимо от сигнального значения стимулов компонент *P300* отражает процессы мониторинга ответов, оценки их результата и обновления содержания рабочей памяти. Это предположение подтверждается преимущественной локализацией фокусов компонента *NoGo-P300* в различных зонах префронтальной коры, что соответствует описанному в литературе феномену “антериоризации” компонента *P300* на тормозные стимулы [38].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование показало различное функциональное значение позитивных компонентов ВП *P100*, *P200* и *P300* на пусковые (*Go*) стимулы в группах “быстрых” и “медленных” испытуемых в экспериментальной парадигме “*Go/NoGo*”. Анализ параметров и топографии соответствующих компонентов ВП показал, что когнитивные функции оценки стимула как саккадической цели принятия решения и мониторинга поведения отражаются в различных позитивных компонентах ВП в зависимости от индивидуального значения ЛП саккады в усреднении ЭЭГ. Этот факт указывает на то, что при использовании определенных компонентов ВП как маркеров нарушения когнитивных функций, в частности, в клинических исследованиях, надо учитывать индивидуальную величину ЛП двигательного ответа.

Независимо от величины ЛП саккады в усреднении выделены маркеры стадии оценки тормозного стимула (компонент *NoGo-P100*), стадии принятия решения о торможении саккады (компонент *NoGo-P200*) и мониторинга и оценки характера ответных действий (компонент *NoGo-P300*).

Полученные данные позволяют предположить различные механизмы когнитивной регуляции при подготовке и торможении саккадических ответов у “быстрых” и “медленных” испытуемых, которые ассоциируются с различными уровнями активации корковых структур и “паттернами” пространственной организации фронто-теменных сетей внимания, торможения и саккадического контроля. Мы предполагаем, что дальнейший анализ негативных компонентов *N150* и *N250*, а также опережающих медленных волн премоторной негативности и позитивности в период ожидания значимых стимулов позволит получить дополнительную информацию о функциональной взаимосвязи процессов активации, внимания, принятия решения и торможения при подготовке ответных реакций в парадигме “*Go/NoGo*”.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 16-04-01079).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gaymard B., Ploner C.J., Rivaud S. et al. Cortical control of saccades // *Exp. Brain Res.* 1998. V. 123. P. 159.
2. Eimer M., Van Velzen J., Cherry E., Press C. ERP correlates of shared control mechanisms involved in saccade preparation and in covert attention // *Brain Res.* 2007. V. 1135. P. 134.
3. Kable J., Glimcher P. The neurobiology of decision: consensus and controversy // *Neuron.* 2009. V. 63. P. 733.
4. Becker W. Saccadic eye movements as a control system. *The Neurobiology of Saccadic Eye Movements.* Amsterdam: Elsevier, 1989. P. 43.
5. Fischer B., Breitmeyer B. Mechanism of visual attention revealed by saccadic eye movement // *Neuropsychology.* 1987. V. 25. P. 78.
6. Findley J.M., Walker R. A model of saccadic generation based on parallel processing and competitive inhibition // *Behav. and Brain Science.* 1999. V. 22. P. 661.
7. Ивануцкий А.М., Стрелец В.Б., Корсаков И.А. Информационные процессы мозга и психическая деятельность. М.: “Наука”, 1984. С. 189.
8. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. М.: “МЕД пресс-информ”, 2003. С. 246.
9. Portella C., Machado C., Arias-Carrion O. et al. Relationship between early and late stages of information processing even-related potential study // *Neurology International.* 2012. V. 4. № 3:e16.
10. Jagla F., Zikmund V. Changes in bioelectrical brain activity related to programming of saccadic eye movement // *Activ. Nerv. Super.* 1989. V. 31. P. 142.
11. Славуцкая М.В., Мусеева В.В., Шульговский В.В. Внимания и движения глаз. II. Психологические представления, нейрофизиологические модели и ЭЭГ-корреляты // *Журн. высш. нерв. деят.* 2008. Т. 58. Вып. 2. С. 131.
12. Lisberger S., Fuch A., King W., Evinger L. Effect of mean reaction time on saccadic responses to two step stimuli with horizontal and vertical components // *Visual Res.* 1975. V. 15. P. 1021.
13. Максимова Н.Е., Александров И.О. Типология медленных потенциалов мозга, нейронная активность и динамика системной организации поведения. ЭЭГ и нейронная активность в психофизиологических исследованиях. М.: Наука, 1987. С. 44.
14. Shibasaki H., Barret G., Halliday E., Halliday A. Components of the movement-related cortical potential and their scalp topography // *EEG and Clin. Neurophysiol.* 1980. V. 4. № 3. P. 213.
15. Gaymard B., Ploner C.J., Rivaud S. et al. Cortical control of saccades. *Exp. Brain Res.* 1998. V. 123. P. 159.
16. Kvavara K., Ghuman A.S., Bar M. Top down prediction in the cognitive brain. *Brain and cognition.* 2007. V. 65. P. 145.
17. Fox J.F., Simpson G.V. Flow of activation from V1 to frontal cortex in human. A framework for defining “early” visual processing // *Exp. Brain Res.* 2002. V. 142. P. 139.
18. Brown M.R., Goltz H.C., Vilis T. et al. Inhibition and generating of saccades: Rapid event-related fMRI of

- prosaccades, antisaccades, and no-go trials // *Neuroimage*. 2006. V. 33. P. 644.
19. *Pierrot-Deseilligny C., Ploner C.J., Müri R.M. et al.* Effects of cortical lesion on saccadic eye movements in humans // *Ann. NY. Acad. Sci.* 2002. V. 956. P. 216.
  20. *Hayden B.Y., Nair A.C., McCoy A.N., Platt. M.L.* Posterior cingulate cortex mediates outcome-contingent allocation of behavior // *Neuron*. 2008. V. 60. P. 19.
  21. *Schlag J., Schlag-Rey M.* Neurophysiology of eye movements. *Advances in neurology*. New York. Raven Press. 1992. V. 57. P. 135.
  22. *Miller E.K., Cohen J.D.* An integrative theory of prefrontal cortex function // *Annu. Rev. Neurosci.* 2001. V. 24. P. 167.
  23. *Corbetta M., Shulman G.L.* Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain // *Nat. Rev. Neurosci.* 2002. V. 3. P. 201.
  24. *Petersen S.E., Posner M.* The attention system of the human brain: 20 years after. *Ann. Rev. Neurosci.* 2012. V. 35. P. 73.
  25. *Dore-Mazars K., Pouget P., Beauvillain C.* Attention selection during preparation of eye movements // *Psychol. Res.* 2004. V. 69. № 1–2. P. 67.
  26. *Dassonville P., Lewis S.M., Zhu X.H. et al.* Effects of movement predictability on cortical motor activation // *Neuroscience Research*. 1998. V. 32. P. 65.
  27. *Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А.* Функциональная асимметрия человека. М.: Медицина, 1988. P. 240.
  28. *Rushworth M.F.S., Nixon Ph. D., Renowden Sh. et al.* The left parietal cortex and motor attention // *Neuropsychologia*. 1997. V. 35. P. 1261.
  29. *Donchin E., Coles M.* Is the P300 component a manifestation of context updating? // *Behav Brain Sci.* 1988. V. 11. P. 357.
  30. *Gómez C.M., Delinte A., Vaquero E. et al.* Sensory and motor attentional modulation during the manual gap effect in humans: a high-density ERP study // *Exp. Brain Res.* 2002. V. 142. P. 385.
  31. *Reimshlag F.C., Van der Heyde G.L., Van Dongen M.M., Ottenhoff F.* On the origin of the presaccadic spike potential // *EEG Clin. Neurol.* 1988. V. 70. № 3. P. 281.
  32. *Wainstain N.A.J., Ramos R.* Human presaccadic spike potentials: of central or peripheral origin? *Invest ophthalmol // Visual sci.* 1990. V. 39. № 9. P. 1993.
  33. *Buchsbaum B.R., Greer S., Chang W.L., Berman K.F.* Meta-analysis of neuroimaging studies of the Wisconsin card-sorting task and component processes // *Hum. Brain Mapp.* 2005. V. 25. № 1. P. 35.
  34. *Funayama M., Nakagawa Y., Sunagawa K.* Visuospatial working memory is severely impaired in Balint syndrome patients // *Cortex*. 2015. V. 69. P. 255.
  35. *Tian Y., Liang S., Yao D.* Attentional orienting and response inhibition: insights from spatial-temporal neuroimaging // *Neurosci Bull.* 2014. V. 30. № 1. P. 141.
  36. *Dhawan S., Deubel H., Jonikaitis D.* Inhibition of saccades elicits attentional suppression // *J. Vision*. 2013. V. 13. № 6. P. 9.
  37. *Tucker D.M.* Hemisphere specialization: a mechanism for unifying anterior and posterior brain regions. *Duality and unity of the brain*. London. MacMillan Press, 1987. P. 180.
  38. *Fallgatter A.J., Brandeis D., Strik W.K.* A robust assessment of the nogo anteriorisation of P300 microstates in a cued continuous performance test // *Brain Topogr.* 1997. V. 9. P. 295.

## Positive Components of ERP to Visual Stimuli in the Saccadic “Go/NoGo” Paradigm in Humans

M. V. Slavetskaya<sup>a, b, \*</sup>, S. A. Karelin<sup>a</sup>, A. V. Kotenev<sup>a</sup>, and V. V. Shulgovsky<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Moscow State University, Moscow, Russia

<sup>b</sup>Mental Health Research Centre, Laboratory of neuroimaging and multimodal analysis, Moscow, Russia

\*E-mail: mvslav@yandex.ru

We studied the parameters and topography of the positive components of event-related potential (ERP) to visual stimuli in 19 healthy right-handed subjects in order to analyze the mechanisms of the voluntary control of oculomotor behavior, including inhibition processes. We used the “Go/NoGo” saccadic paradigm. It was found that the same ERP components have different functional significance depending on the individual saccade latency (LP). We suggest that the Go-P100 component reflects the decision-making processes, the Go-P200 component reflects the initiation processes, and the Go-P300 component reflects monitoring of behavior in the group of “fast” subjects ( $193 \pm 10$  ms LP). In the “slow” subject group ( $277 \pm 11$  ms LP), the Go-P100 component reflects the stage of stimulus evaluation; the Go-P200 component reflects the decision-making processes; the Go-P300 component reflects the initiation processes. We suggest that the NoGo-P100 component reflects the stage of inhibition stimulus evaluation; the NoGo-P200 component reflects the decision about inhibition and inhibition process; the NoGo-P300 component reflects the monitoring and analysis of response results.

*Keywords:* saccade, latency period, ERP components, inhibition, attention, decision making, response initiation.