

## ВП-КОРРЕЛЯТЫ НАРУШЕНИЯ КОГНИТИВНОГО КОНТРОЛЯ ПРИ КЛИНИЧЕСКИ ВЫСОКОМ РИСКЕ ШИЗОФРЕНИИ В САККАДИЧЕСКОЙ ПАРАДИГМЕ “GO/NOGO”

© 2022 г. М. В. Славущая<sup>1, 2, \*</sup>, И. С. Лебедева<sup>2</sup>, М. А. Омельченко<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБНУ “Центр психического здоровья”, Москва, Россия

\*E-mail: mvslav@yandex.ru

Поступила в редакцию 29.12.2021 г.

После доработки 25.03.2022 г.

Принята к публикации 08.04.2022 г.

Заболевания спектра шизофрении характеризуются дисфункциями когнитивного контроля, а также нарушениями произвольных саккадических движений глаз. Цель работы — анализ параметров и топографии негативных компонентов N1 и N2 зрительного вызванного потенциала (ВП) в саккадической парадигме “Go/NoGo” как возможных маркеров нарушения когнитивного контроля у больных с клинически высоким риском (КВР) шизофрении в саккадической парадигме “Go/NoGo”. В группе больных установлено уменьшение амплитуды пиков компонентов Go- и NoGo-N1 для стимулов справа, а также их латентности независимо от положения стимула, по сравнению с группой нормы. У больных с КВР также показано уменьшение латентности пика компонента NoGo-N2 на стимулы слева. Пики компонентов N1 и N2 преобладали во фронто-центральных отведениях у больных с КВР и в теменно-затылочных отведениях у здоровых испытуемых. По данным динамического картирования амплитуды компонента N1 у больных с КВР в отличие от здоровых испытуемых отсутствовал *top-down* характер распространения фокусов при развитии потенциала. Полученные данные позволяют предполагать, что при КВР шизофрении происходит нарушение когнитивной регуляции, включающей процессы пространственного внимания и оценки стимула (N1), а также мониторинга торможения и обновления памяти (N2).

**Ключевые слова:** саккада, парадигма “Go/NoGo”, КВР шизофрении, вызванные потенциалы, когнитивный контроль.

**DOI:** 10.31857/S0131164622040117

Многие психические заболевания, и в том числе шизофрения, характеризуются дисфункциями процессов когнитивного контроля, а также сопровождаются нарушениями произвольных саккадических движений глаз [1–4]. Согласно ряду психофизиологических концепций, когнитивные функции внимания, принятие решения и торможение непосредственно включены в программу саккадического ответа [5–7]. На различных уровнях головного мозга показано анатомическое и функциональное перекрытие структур, контролирующих процессы внимания, принятия решения, торможения и программирование саккады [8–11], благодаря чему саккадические движения глаз рассматриваются как информативная модель для изучения когнитивного контроля адаптивного поведения.

Установлено, что часто манифестации шизофрении предшествует инициальный этап, изучение которого позволило сформировать концеп-

цию клинически высокого риска (КВР) [12]. Имеются данные о формировании первых нарушений когнитивных функций уже на инициальном этапе с постепенным их прогрессированием к моменту манифестации психотического приступа [4, 13]. Однако существуют лишь единичные исследования нарушений когнитивных функций и движений глаз у больных с КВР [14, 15].

Адекватным методом исследования механизмов нарушения когнитивного контроля на ранних стадиях развития шизофрении может служить анализ потенциалов электроэнцефалографии (ЭЭГ), связанных с подготовкой саккадического ответа или его торможения в саккадической парадигме “Go/NoGo” [5].

Цель настоящей работы — анализ ряда параметров негативных компонентов N1 и N2 зрительного вызванного потенциала (ВП) в саккадической парадигме “Go/NoGo” в норме и у больных с КВР развития шизофрении для выявления воз-

можных маркеров когнитивных нарушений инициального этапа шизофрении.

Негативные компоненты ВП (N1 и N2), которые были выбраны для анализа, ассоциируют с процессами активации и внимания, необходимых на всех этапах сенсо-моторной интеграции, а также при произвольном торможении двигательного ответа [16, 17]. В настоящее время в литературе существуют противоречивые данные о выраженности компонентов N1 и N2 у больных с КВР шизофрении [18]. При этом в большинстве исследований использовали слуховую модальность стимулов в парадигмах “*oddball*” и “*sensory gating*” [15, 19], а саккадическая парадигма “*Go/NoGo*” практически не применялась. Можно предположить, что анализ компонентов N1 и N2 в условиях саккадической парадигмы “*Go/NoGo*” может выявить дополнительные ЭЭГ-корреляты когнитивных нарушений у больных с КВР шизофрении, что значимо в рамках поиска методов ранней диагностики и профилактики развития шизофрении [20].

## МЕТОДИКА

В исследовании участвовали 19 здоровых мужчин в возрасте  $20 \pm 2$  года и 20 мужчин в возрасте  $19 \pm 2$  год из клинической группы, впервые госпитализированные в клинику ФГБНУ Научный Центр психического здоровья (г. Москва) по поводу депрессивного состояния (по МКБ-10: F32.1, F32.2, F32.38, F32.8) с аттенуированными позитивными симптомами, что позволило отнести их к группе КВР развития шизофрении.

Все участники имели нормальное или скорректированное зрение, преимущественно правый профиль асимметрии с ведущей правой рукой. В анамнезе всех здоровых испытуемых не отмечено выраженных соматических и неврологических заболеваний. У всех пациентов на этапе первичной госпитализации в клинику отсутствовала сопутствующая клинически значимая психическая, соматическая или неврологическая патология (ранее перенесенные психотические приступы, органическое психическое расстройство, алкоголизм, наркомания, умственная отсталость).

Критериями включения являлись: юношеский возраст (17–25 лет), первый депрессивный эпизод, общей продолжительностью не более 5 лет с уровнем преморбидного функционирования, соответствующим юношескому возрасту, на основании социально-учебных характеристик больных, наличие в структуре депрессивного состояния ослабленных (аттенуированных) позитивных симптомов (АПС), соответствующих критериям аттенуированного психотического синдрома (DSM-5) и несколько адаптированных для клинического материала настоящего исследования

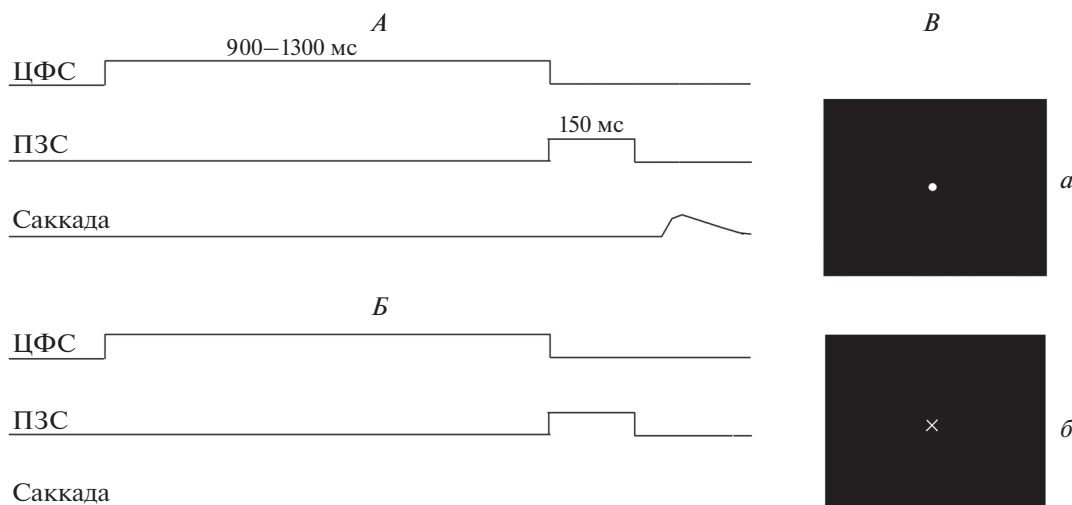
[21]. Степень выраженности АПС должна была быть, с одной стороны, достаточной для проведения их клинического распознавания, а с другой стороны, не удовлетворяющей критериям полноценных, развернутых симптомов, позволяющих верифицировать текущий шизофренический процесс в рамках нозологических рубрик F20–F29.

К критериям невключения также относились: наличие анамнестических данных о нарушениях психического развития, отчетливые психотические симптомы, позволяющие диагностировать психотическую депрессию с конгруэнтным (F32.33) и не конгруэнтным (F32.34) аффектом, бредом, очерченный дефицитарный синдром.

**Оборудование.** Электроэнцефалограмму (ЭЭГ) регистрировали монополярно над 25 отведениями ( $FP_1, FP_2, F_7, F_8, F_3, F_4, F_z, FC_3, FC_4, FC_z, C_3, C_4, Cz, T_3, T_4, T_5, T_6, CP_3, CP_4, CP_z, P_3, P_4, P_z, O_1, O_2$ ) с помощью фиксирующей шапочки “*MCScap-E*” по схеме 10-10, модифицированной для 32 электродов, и аппаратного комплекса *NVX-52* (Россия). 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. Сопrotивление 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.

**Процедура.** Во время исследования субъект 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. Использовали три зрительных стимула – центральный фиксационный стимул (ЦФС) и два периферических целевых стимулов (ПЦС), которые располагались на расстоянии 7 угл. град слева или справа от ЦФС по горизонтальной линии и служили целевыми стимулами. ПЦС включали одновременно с выключением ЦФС. Схема предъявления стимулов и их длительности представлены на рис. 1.

В ходе обследования каждому участнику равновероятно предъявляли два типа целевых стимулов – пусковой (“*Go*”), на который следовало совершить саккаду, и тормозный (“*NoGo*”), на который взор переводить не следовало. Применяли метод контрбалансировки сигнального значения стимулов – у половины участников пусковым стимулом был крестик, а тормозным кружок, а у второй половины участников, наоборот, кружок был пусковым стимулом, а крестик – тормозным. Испытуемые должны были фиксировать



**Рис. 1.** Схема предъявления стимулов. А – “Go” условия, Б – “NoGo” условия, В (а, б) – периферические стимулы.

взгляд на ЦФС, а при предъявлении ПЗС (кружок или крестик) должны были как можно быстрее перевести на него взгляд. После движения глаз испытуемые произвольно возвращали взгляд в центр экрана. При предъявлении тормозного ПЗС (крестика или кружка) испытуемые должны были продолжать удерживать взгляд в центре экрана. Интервал между последующими реализациями стимулов составлял 2–3 с.

Периферические зрительные стимулы различного сигнального значения предъявляли с равной вероятностью в левом или правом зрительном полуполе. Используемая 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.

Каждому участнику предъявляли от 250 до 400 зрительных стимулов в течение эксперимента. Количество стимулов зависело от скорости зрительного утомления субъекта. Стимулы предъявляли блоками по 50 стимулов в каждом. Между блоками стимулов испытуемым и больным предоставляли возможность отдыха. Эксперименту предшествовало обучение, в течение которого предъявляли от 1 до 3 стимульных блоков.

**Анализ данных.** Планирование и управление экспериментом, сбор и первичный анализ данных проводили средствами комплексной электрофизиологической лаборатории *CONAN-NVX*. Поиск саккад, вычисление величины их латентного периода (ЛП), усреднение ЭЭГ-записей и их анализ осуществляли автоматически с помощью системы *CONAN-m* и оригинальных компьютерных программ *SACCADE SEARCH* и *CONAN GLEW*. Начало саккады определяли как момент первой

из трех последовательных точек отклонения кривой ЭОГ от нулевой линии. Записи ЭЭГ с артефактами от движения глаз исключали из обработки.

Для более четкого выявления компонентов ВП использовали выборочный способ усреднения ЭЭГ [22]. Для усреднения использовали только те записи ЭЭГ, в которых величина ЛП саккады на пусковые (Go) стимулы варьировала в узком диапазоне ( $\pm 20$ –30 мс) от среднего значения или главной моды в распределении ЛП саккадических ответов. Подобный метод усреднения необходим из-за широкого диапазона колебаний величины ЛП саккады у каждого субъекта (от 85 до 500 мс), и позволяет с большей уверенностью сопоставлять компоненты ВП с определенной стадией зрительной переработки и программирования саккады. В зависимости от испытуемого число записей ЭЭГ, удовлетворяющих выбранному критерию усреднения, колебалось от 25 до 30. При предъявлении тормозных “NoGo” стимулов записи ЭЭГ для усреднения выбирали произвольно в каждом последовательном экспериментальном блоке, и их число равнялось числу записей в “Go” усреднении.

Использовали два типа усреднения – прямое от включения ПЗС и обратное усреднение от начала саккадического ответа по ЭОГ. Интервал усреднения составлял 2000 мс: 1000 мс до триггера и 1000 мс после. Нулевая линия устанавливалась 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. При этом записи ЭЭГ для усреднения выбирали произвольно в каждом последо-

вательном экспериментальном блоке, и их число равнялось числу записей в “Go” усреднении.

Компоненты ВП выделяли с помощью специализированного программного блока *ERP* системы *CONAN-m*. Использовали дополнительную фильтрацию усредненных записей ЭЭГ с верхней частотной границей 30 Гц. Оценивали параметры и топографию компонентов ВП N1 и N2. Амплитуду пика потенциалов измеряли от нулевой линии в каждом отведении ЭЭГ в интервалах 90–170 мс для компонента N1 и 175–300 мс для компонента N2. При обратном усреднении выделяли компонент преоторного потенциала N – (минус)1 в интервале 75–20 мс до начала саккады.

По данным компьютерного анализа для каждого субъекта вычисляли средние значения амплитуды и латентности максимального пика компонентов N1 и N2. В связи с индивидуальными различиями в локализации пиков компонентов N1 и N2 в отведениях ЭЭГ проводили межгрупповое сравнение соотношения общего числа максимальных пиков компонентов в передних фронтально-центральных отведениях ( $F_3, F_4, F_z, FC_3, FC_4, FC_z, C_3, C_4, C_z$ ) и в задних центрально-теменнозатылочных ( $CP_3, CP_4, CP_z, P_3, P_4, P_z, O_1$  и  $O_2$ ).

Для качественного анализа пространственно-временной динамики распределения фокусов компонента ВП по коре использовали метод ЭЭГ-картирования амплитуды компонента с шагом 8 мс. Критерием наличия фокуса потенциала определенного знака в конкретном усреднении ЭЭГ служила интенсивность его окраски, равная или превышающая уровень в 25% от минимального значения по цветовой шкале амплитуды ВП для конкретного усреднения. В последовательных “картах” ЭЭГ визуально оценивали представленность фокусов компонента ВП в отведениях ЭЭГ и направленность смены его фокусов по отведениям в период развития потенциала (*top-down, bottom up* или др.).

Статистический анализ данных проводили с помощью программ *MS Excel* и *STADIA 8.0*. Достоверность различий средних значений величины ЛП саккады и числа ошибочных ответов вычисляли с помощью непараметрического двухвыборочного критерия Вилкоксона ( $W$ ). Для оценки межгрупповых различий в параметрах компонентов ВП использовали двухфакторный дисперсионный анализ для модели фиксированных факторных эффектов с повторными измерениями. Первый фактор – группа (2 уровня – больные и здоровые), второй вспомогательный фактор – отведение (19 уровней). Анализ проводили отдельно для четырех сочетаний: “условие” (2 уровня – “Go” или “NoGo”) и “латеральность” (2 уровня – стимул слева или справа). В случае значимого эффекта проводили апостериорное сравнение средних значений амплитуды и латентности пика

с помощью критерия Стьюдента ( $t$ ). Для коррекции множественных сравнений применяли поправку Бонферрони. Различия в частотах событий оценивали по  $Z$ -критерию согласия частот.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Поведенческие данные.* У всех больных с КВР и у 18 здоровых испытуемых встречались ошибочные ответы в виде саккады на тормозный (“NoGo”) стимул (ошибка “ложная тревога”). В группе больных число ошибок было обнаружено значительно больше по сравнению со здоровыми испытуемыми:  $(46 \pm 7$  и  $24 \pm 4\%$  соответственно,  $W = 1375, p = 0.0001$ ).

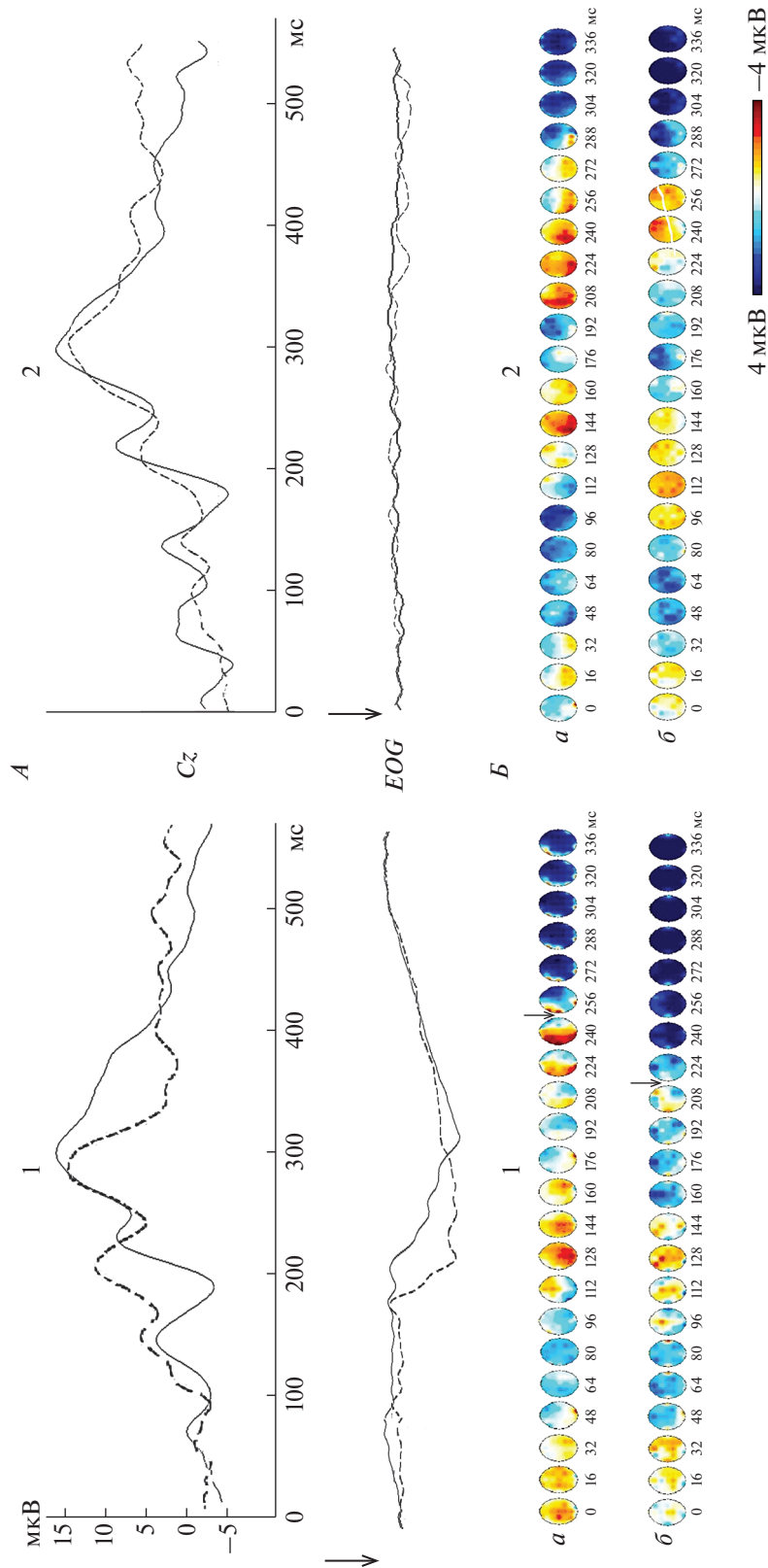
У больных с КВР шизофрении показано также уменьшение средней величины ЛП саккад на включение пускового (“Go”) стимула, по сравнению со здоровыми испытуемыми:  $180 \pm 12$  мс против  $260 \pm 11$  мс для саккад влево ( $W = 9.2 \times 10^4, p = 0$ ) и  $204 \pm 11$  мс против  $250 \pm 11$  мс для саккад вправо ( $W = 1.1 \times 10^5, p = 0$ ). В обеих группах не было обнаружено достоверных различий как в числе ошибок, так и величине ЛП саккады в зависимости от положения ПЦС и направления саккады. Подробное сравнение поведенческих характеристик саккадических ответов у здоровых испытуемых и больных с КВР в парадигме “Go/NoGo” было проведено нами ранее [23].

*ЭЭГ-данные.* В обеих исследуемых группах в усреднениях ЭЭГ выделены компоненты N1 и N2 ВП на включение пускового (Go) и тормозного (NoGo) стимулов. Независимо от группы у большинства субъектов в латентном периоде саккады полностью развивался только компонент Go-N1 (рис. 2, А, 1).

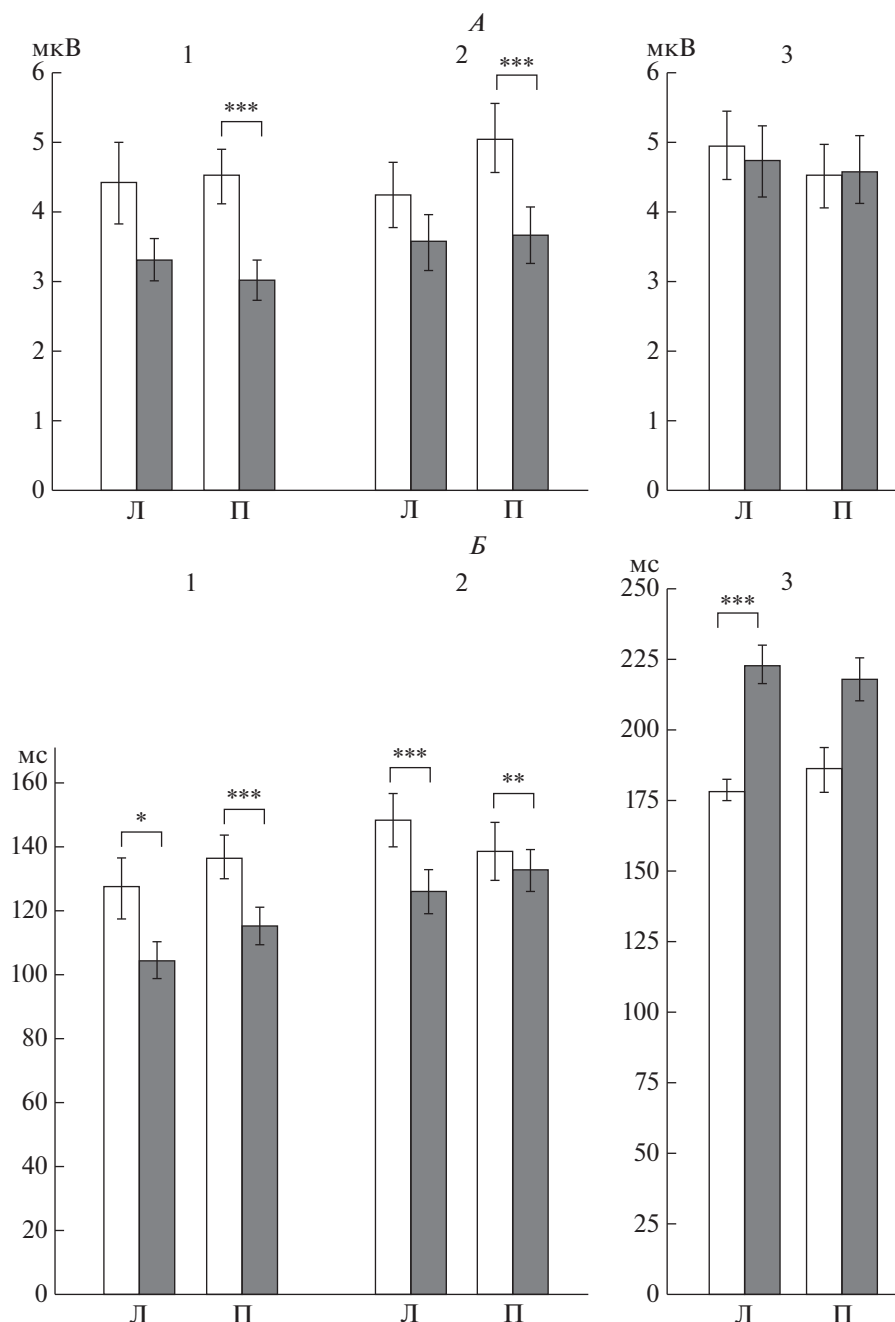
Дисперсионный анализ показал влияние фактора “группа” на амплитуду компонентов Go- и NoGo-N1 при предъявлении ПЦС в правом полуполе. У больных с КВР амплитуда компонентов была меньше по сравнению со здоровыми испытуемыми ( $F [2, 19] = 11.75, p = 1.1 \times 10^{-9}, t = 2.35, p = 0.024$  в “Go” условиях и  $F [2, 19] = 22.36, p = 9.2 \times 10^{-13}, t = 2.08, p = 0.044$  в “NoGo” условиях) (рис 3, А).

Независимо от расположения стимула и его сигнальности латентность пика компонента N1 была меньше у больных с КВР, чем в группе нормы, как в “Go” условиях ( $F [2, 19] = 2.29, p = 0.02$  для стимула слева и  $F [2, 19] = 28.5, p = 7.2 \times 10^{-14}$  для стимула справа), так и в “NoGo” условиях ( $F [2, 19] = 30.7, p = 3.7 \times 10^{-14}$  для стимула слева и  $F [2, 19] = 2.8, p = 0.005$  для стимула справа), рис. 3, Б.

В зависимости от субъекта пики компонента N1 располагались в различных отведениях ЭЭГ. При этом пики компонента N1 в группе больных преобладали во фронтально-центральных отведениях



**Рис. 2.** Вызванные потенциалы (ВП) электроэнцефалографии (ЭЭГ) и фрагменты ЭЭГ-картирования их амплитуды у здоровых испытуемых и больных с клинически высоким риском (КВР) шизофрении.  
*А* – *Grand* – усреднения ЭЭГ-потенциалов от включения пусковых (1) и тормозных (2) стимулов по группе здоровых испытуемых (сплошная линия),  $n = 278$  и по группе больных с КВР шизофрении (пунктирная линия),  $n = 284$ . Стрелки обозначают включение периферических целевых стимулов (ПЦС). *Б* – фрагмент ЭЭГ-картирования амплитуды компонентов ВП в “*Go*” (1) и “*NoGo*” (2) условиях в группе нормы (*а*) и больных с КВР (*б*). 1, *а* – компонент *Go*-N1 – фокусы темного цвета в интервале 112–160 мс; 1, *б* – компонент *Go*-N1 – фокусы темного цвета в интервале 96–144 мс; 2, *а* – компонент *NoGo*-N1 (112–160 мс), компонент *NoGo*-N2 (208–288 мс); 2, *б* – компонент *NoGo*-N1 (96–144 мс), компонент *NoGo*-N2 (224–256 мс). Стрелки обозначают условное начало саккады (*Б*). Триггер усреднения – включение ПЦС справа (0 мс). Шаг картирования 16 мс.



**Рис. 3.** Гистограммы амплитуды (А) и латентности пиков (Б) негативных компонентов вызванных потенциалов (ВП) в парадигме “Go/NoGo” у здоровых испытуемых (светлые столбики) и больных с клинически высоким риском (КВР) шизофрении (темные столбики).

1 – компонент Go-N1, 2 – компонент NoGo-N1, 3 – компонент NoGo-N2. Л – периферические целевые стимулы (ПЦС) слева, П – ПЦС справа. Звездочки обозначают достоверность различий средних значений с вероятностью  $p < 0.05$  (\*),  $< 0.001$  (\*\*) и  $< 0.0001$  (\*\*\*).

(24 случаев из 38,  $Z = -2.524$ ,  $p = 0.012$  в “Go” условиях и 23 случая из 36,  $Z = -2.593$ ,  $p = 0.009$  в “NoGo” условиях), а у здоровых испытуемых – в теменно-затылочных (26 случаев из 36,  $Z = -4.007$ ,  $p = 6.2 \times 10^{-5}$  и 28 из 36,  $Z = -4.95$ ,  $p = 7.6 \times 10^{-7}$ , соответ-

ственно). В большинстве случаев пики компонента N1 располагались в контралатеральном к стимулу полушарии. У здоровых испытуемых контралатеральная локализация наблюдалась только в “Go” условиях (21 случай из 30,  $Z = -3.357$ ,

$p = 0.0008$ ), а у больных с КВР как в “Go” (23 случая из 27,  $Z = -5.4$ ,  $p = 5.3 \times 10^{-8}$ ), так и в “NoGo” условиях (19 случаев из 23,  $Z = -4.7$ ,  $p = 2.419 \times 10^{-6}$ ).

Компонент N2 анализировали только в тормозных условиях, так как в ответ на “Go” стимул он мог искажаться артефактами от движения глаз или возникать после саккады. Дисперсионный анализ выявил влияние фактора “группа” только на величину латентности пика компонента NoGo-N2 для стимула слева ( $F[2, 19] = 4.6$ ,  $p = 5.3 \times 10^{-6}$ ). Так же, как и для компонента N1 латентность пика компонента N2 была меньше у больных с КВР, чем у здоровых испытуемых.

Пики компонента NoGo-N2 также как и компонента NoGo-N1 преобладали во фронто-центральных отведениях в группе больных (23 случая из 36,  $Z = -2.593$ ,  $p = 0.009$ ) и в центрально-теменно-затылочных в группе нормы (20 из 36,  $Z = -3.311$ ,  $p = 0.0009$ ). В обеих группах пики компонента NoGo-N2 часто располагались в сагиттальных отведениях Fz, FCz, Cz, CPz или Pz (14 случаев из 36 – в норме и 18 из 36 – в группе больных).

Динамическое картирование амплитуды компонентов N1 и N2 показало диффузную локализацию их фокусов одновременно в нескольких отведениях ЭЭГ в обеих группах (рис. 2, Б). У большинства здоровых испытуемых при развитии компонентов Go- и NoGo-N1 наблюдалось преобладание нисходящей (*top-down*) направленности перехода фокусов из фронто-центральных отведений в центрально-теменно-затылочные (20 случаев из 28,  $Z = -3.5$ ,  $p = 0.0005$  и 21 против 27,  $Z = -4.355$ ,  $p = 1.45 \times 10^{-5}$ ). У больных с КВР шизофрении в большинстве случаев наблюдалась смена фокусов внутри или между полушариями и *top-down* такая направленность смены фокусов отсутствовала.

Независимо от группы закономерной смены фокусов по отведениям ЭЭГ для компонентов Go- и NoGo-N2 не наблюдалось.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, анализ полученных данных выявил определенные различия как в поведенческих, так и ЭЭГ-данных в группе больных с КВР шизофрении и в группе нормы.

Полученные данные об увеличении числа ошибочных саккад на тормозный стимул у больных с КВР по сравнению со здоровыми испытуемыми могут свидетельствовать о затруднении процессов произвольного торможения на ранних стадиях развития шизофрении. Подобные результаты были показаны ранее как при шизофрении, так и при КВР шизофрении [24], и ассоциированы с дисфункцией префронтальной коры.

У больных с КВР шизофрении обнаружено также уменьшение величины ЛП саккады на

“Go” стимул, по сравнению со здоровыми испытуемыми ( $209 \pm 76$  и  $251 \pm 72$  мс, соответственно,  $p = 0.0001$ ). Эти данные могут отражать ускорение процесса сенсомоторной интеграции, и быть обусловлены специфическими для шизофрении нарушениями процессов “сенсорной фильтрации” [25], фасилитацией внимания [26] и сокращением периода обработки сенсорной информации [27, 28].

Межгрупповое сравнение параметров и топографии компонентов N1 и N2 зрительного ВП в саккадической парадигме “Go/NoGo” выявило некоторые различия в их характеристиках в группе больных с КВР шизофрении и у здоровых испытуемых.

У больных с КВР шизофрении обнаружено уменьшение амплитуды компонента N1 на стимулы справа и уменьшение его латентности независимо от расположения стимула, по сравнению со здоровыми испытуемыми. В ряде исследований с использованием парадигмы “Go/NoGo” было установлено, что компонент N1 отражает сдвиг внимания к позиции цели необходимый как для ее детекции, так и принятия решения и подготовки саккады [8, 29, 30]. Отражение в компоненте N1 направленного внимания к стимулу в нашем исследовании подтверждается контралатеральной представленностью его пиков относительно целевого стимула как у здоровых испытуемых, так и у больных с КВР шизофренией.

Компонент Go-N1 в ЛП саккадического ответа развивается в интервале 70–20 мс до начала саккады, и его премоторным аналогом является потенциал инициации N – (минус)50 [31–33]. Ранее мы показали увеличение амплитуды пресаккадического потенциала N1 в условиях направленного внимания в парадигме М. Познера “*cost-benefit*” у здоровых испытуемых [34]. Уменьшение амплитуды компонента N1 на стимул справа может отражать частичное нарушение зрительно-пространственного внимания у больных с КВР. Стимулы справа проецируются преимущественно в левое полушарие. Согласно данным литературы, при шизофрении встречаются нарушения функционирования левого полушария [35, 36], что может приводить к ослаблению процессов пространственного внимания к правому зрительному полулобу на ранних стадиях развития шизофрении у больных с КВР.

В то же время, у праворуких субъектов именно левое полушарие рассматривается как ведущее в процессах моторного внимания и принятия решения [37–39]. В ряде работ было показано, что решение затормозить двигательный ответ принимается в интервале времени 100–170 мс после сигнального стимула, что соответствуют временным параметрам развития компонента N1 [40, 41]. В свете этих данных снижение амплитуды компо-

нента N1 на стимулы справа у больных с КВР шизофрении может также указывать на нарушение процессов оценки стимула как первой стадии принятия решения о саккадическом ответе или его торможении [11].

Снижение амплитуды компонента N1 показано ранее у хронических больных шизофренией и больных с первым эпизодом шизофрении, и рассматривается как маркер предрасположенности к шизофрении [27, 42]. Существует предположение, что этот феномен может быть обусловлен дисфункцией магноцеллюлярных путей зрительной системы на корковом и таламическом уровне, что ведет к нарушениям сенсорной переработки зрительных стимулов [43–45].

Обнаруженное уменьшение латентности пика компонента N1 у больных с КВР шизофрении по сравнению с нормой, коррелирует с уменьшением величины ЛП саккадического ответа в группе больных, и также может быть ассоциировано с феноменом преждевременного окончания сенсорной переработки при шизофрении [27, 28].

Еще одним отличием компонента N1 у больных с КВР шизофрении является отсутствие нисходящего характера смены его фокусов при развитии потенциала, что может отражать снижение *top-down* влияний фронтальной коры вследствие ее дисфункции, и, как предполагают, ведет к нарушению когнитивной регуляции при шизофрении [26, 46]. В то же время, у больных с КВР шизофрении обнаружена более частая локализация пиков компонента N1 во фронто-центральных отведениях, по сравнению с теменно-затылочными. Мы предполагаем, что этот факт может свидетельствовать о дополнительном вовлечении нейронных сетей фронтальной коры как механизм усиления функций когнитивного контроля на раннем этапе развития шизофрении.

Компонент N2 изучался нами только в тормозных условиях. Несмотря на большое число работ посвященных его анализу в парадигме “*Go/NoGo*” в настоящее время не существует единого мнения относительно функционального значения этого компонента. Он рассматривается как индикатор торможения ответа [47] или мониторинга ответа и обновления информации в памяти [48]. Выделяют также два функциональных субкомпонента *NoGo-N2*, один из которых ассоциируют с торможением ответа, а другой – с мониторингом конфликта [49]. Возможно, что существующие расхождения отчасти связаны с различиями в модальности стимулов и/или в соотношении числа “*Go*” и “*NoGo*” стимулов в используемых экспериментальных модификациях.

Полученные нами данные позволяют предположить, что компонент *NoGo-N2* можно рассматривать как маркер мониторинга тормозного ответа

и процессов обновления памяти, так как независимо от исследуемой группы латентность пика компонента *NoGo-N2* была сравнима или превышала величину ЛП саккады на *Go* стимул.

Топография пиков компонента *NoGo-N2* подтверждает это предположение. В большинстве работ, посвященных компоненту N2, описывается фронто-центральная локализация его пика. Однако в используемой нами модификации саккадической парадигмы “*Go/NoGo*” пики компонента *NoGo-N2* у различных субъектов были локализованы как во фронто-центральных, так и в центрально-теменно-затылочных и височных отведениях. Причем, у здоровых испытуемых пики компонента N2 преимущественно локализовались в отведениях задней теменной области, которая совместно с фронтальной и префронтальной зонами вовлечена в обеспечение функций пространственной рабочей памяти и внимания [50, 51].

Обнаруженный нами факт увеличения латентности компонента *NoGo-N2* на предъявление тормозных стимулов слева у больных с КВР шизофрении может свидетельствовать о затруднении поздних стадий переработки левосторонних стимулов. Зрительные стимулы, предъявляемые в левое полушарие, проецируются в правое полушарие мозга. Согласно данным литературы, правое полушарие доминирует в процессах рабочей памяти и внимания [52, 53]. Известно также о структурных и функциональных дисфункциях ряда структур правого полушария (нижняя фронтальная извилина, дорзальная часть передней цингулярной извилины, теменная кора) и правого стриатума при шизофрении [53, 54]. Кроме того, как при шизофрении, так и при КВР шизофрении показано ослабление функциональной связанности медиальной префронтальной коры, фронтального и теменно-височных полей правого полушария, объединенных в нейронную сеть произвольного контроля движений, реализующих процессы распознавания, внимания и рабочей памяти [55, 56].

Интересно, что в обеих группах пики компонента *NoGo-N2* почти в половине случаев локализовались в сагиттальных отведениях *Fz*, *FCz*, *Cz*, *CPz* и *Pz*, что может отражать активирующие влияния ведущих корковых зон когнитивного контроля саккадического поведения, расположенных на медиальной поверхности лобных долей – дополнительного глазного поля (*SEF*), переднего и заднего полей поясной извилины (*ACF*, *PCF*) [57–59], а также модулирующие влияния фронто-медио- и теменно-медио-таламических сетей избирательного внимания [60]. Подобная топография позволяет предположить отражение в компоненте *NoGo-N2* влияния активационных процессов избирательного внимания на заключительном этапе реализации тормозного ответа. В многочис-



ленных исследованиях была показана взаимосвязь процессов внимания и памяти и включение этих процессов в единую систему рабочей памяти [61, 62].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ поведенческих данных и негативных компонентов ВП на сигнальные стимулы в саккадической парадигме “Go/NoGo” у здоровых испытуемых и больных с КВР шизофрении позволяет предполагать нарушения когнитивного контроля, включающего процессы пространственного внимания и оценки стимула (N1), а также мониторинга ответа и обновления информации в памяти (N2), у обследованных больных.

Межгрупповые различия в пространственно-временной динамике фокусов компонентов N1 и N2 и преобладание их пиков во фронто-центральных отведениях у больных с КВР позволяет предполагать дополнительное вовлечение нейронных сетей фронтальной коры как механизм усиления когнитивного контроля на инициальном этапе шизофрении.

В то же время, полученные данные об отсутствии межгрупповых различий в амплитуде компонентов Go- и NoGo-N1 на стимулы слева и амплитуды компонента NoGo-N2, независимо от позиции стимула, а также в латентности компонента NoGo-N2 на стимулы справа, может указывать на частичную сохранность когнитивной регуляции у больных с КВР шизофрении.

Проведенное исследование позволяет рассматривать компоненты N1 и N2 ВП на сигнальные стимулы в парадигме “Go/NoGo” как ЭЭГ-маркеры ранних нарушений когнитивного контроля у больных с КВР шизофрении, что может внести существенный вклад в верификацию инициального этапа шизофрении до формирования развернутой клинической симптоматики.

**Этические нормы.** Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом биологического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова и этическим комитетом Научного Центра психического здоровья (Москва).

**Информированное согласие.** Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему характера предстоящего исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

**Финансирование работы.** Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (тема № 121032500081-5).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Broerse A., Crawford T.J., den Boer J.A. Parsing cognition in schizophrenia using saccadic eye movements: a selective overview // *Neuropsychologia*. 2001. V. 39. № 7. P. 742.
2. Camchong J., Dyckman K.A., Austin B.P. et al. Common neural circuitry supporting volitional saccades and its disruption in schizophrenia patients and relatives // *Biol. Psychiatry*. 2008. V. 64. № 12. P. 1042.
3. Benson Ph.J., Beedie S.A., Shephard E. et al. Simple viewing tests can detect eye movement abnormalities that distinguish schizophrenia cases from controls with exceptional accuracy // *Biol. Psychiatry*. 2012. V. 72. № 9. P. 716.
4. Bora E., Murray R.M. Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? // *Schizophr. Bull.* 2014. V. 40. № 4. P. 744.
5. Becker W. Saccadic eye movements as a control system / The neurobiology of saccadic eye movements // Eds. Wurtz R., Goldberg M. Amsterdam: Elsevier Science Publisher BV (Biomedical Division), 1989. P. 13.
6. Fischer B., Breitmeyer B. Mechanism of visual attention revealed by saccadic eye movement // *Neuropsychologia*. 1987. V. 25. № 1A. P. 73.
7. Findley J.M., Walker R. A model of saccadic generation based on parallel processing and competitive inhibition // *Behav. Brain Sci.* 1999. V. 22. № 4. P. 661.
8. 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. № 1. P. 134.
9. Gaymard B., Ploner C.J., Rivaud S. et al. Cortical control of saccades // *Exp. Brain Res.* 1998. V. 123. № 1–2. P. 159.
10. De Haan B., Morgan P.S., Rorden Ch. Covert orienting of attention and overt eye movements activate identical brain regions // *Brain Res.* 2008. V. 1204. P. 102.
11. Kable J., Glimcher P. The neurobiology of decision: consensus and controversy // *Neuron*. 2009. V. 63. № 6. P. 733.
12. Van der Gaag M., Smit F., Bechdolf A. et al. Preventing a first episode of psychosis: meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups // *Schizophr. Res.* 2013. V. 149. № 1–3. P. 56.
13. Sanchez-Torres A.M., Moreno-Izco L., Lorente-Omenaca R. et al. Individual trajectories of cognitive performance in first episode psychosis: a 2-year follow-up study // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2018. V. 268. № 7. P. 699.
14. Скугаревская Т.О., Обьедков И.В., Скугаревская М.М. Соотношение нейропсихологических и зрительно-моторных функций при шизофрении и высо-

- ком риске психоза // Военная медицина. 2019. Т. 50. № 1. С. 64.
15. Nieman D., Becker H., van de Fliert R. et al. Antisaccade task performance in patients at ultra high risk for developing psychosis // Schizophr. Res. 2007. V. 95. № 1–3. P. 54.
  16. Иваницкий А.М., Стрелец В.Б., Корсаков И.А. Информационные процессы мозга и психическая деятельность. М.: “Наука”, 1984. 189 с.
  17. Hillyard S.A., Vogel E.K., Look S.J. Sensory gain control (amplification) as a mechanism of selective attention (electrophysiological and neuroimaging evidence) // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 1998. V. 353. № 1373. P. 1267.
  18. Lepock J.R., Mizrahi R., Korostil M. et al. Event-Related Potentials in the Clinical High-Risk (CHR) State for Psychosis: A Systematic Review // Clin. EEG Neurosci. 2018. V. 49. № 4. P. 215.
  19. Oribe N., Hirano Y., del Re E. et al. Early and late stages of visual processing in individuals in prodromal state and first episode schizophrenia: An ERP study // Schizophr. Res. 2013. V. 146. № 1–3. P. 95.
  20. Eastvold A.D., Heaton R.K., Cadenhead K.S. Neurocognitive deficits in the (putative) prodrome and first episode of psychosis // Schizophr. Res. 2007. V. 93. № 1–3. P. 266.
  21. Омельченко М.А. Клинико-психопатологические особенности юношеских депрессий с аттенуированными симптомами шизофренического спектра // Психиатрия. 2021. Т. 19. № 1. С. 16.
  22. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. М.: “МЕДпресс-информ”, 2003. 246 с.
  23. Славуцкая М.В., Лебедева И.С., Карелин С.А. и др. Характеристики саккадических ответов в экспериментальной схеме “GO/NOGO” в норме и при ультравысоком риске развития шизофрении // Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2016. Т. 66. № 6. С. 682.
  24. Caldani S., Bucci M.P., Lamy J.C. et al. Saccadic eye movements as markers of schizophrenia spectrum: Exploration in at-risk mental states // Schizophr. Res. 2017. V. 181. P. 30.
  25. Lijffijt M., Lane S.D., Meier S.R. et al. P50, N100, and P200 sensory gating: Relationships with behavioral inhibition, attention, and working memory // Psychophysiol. 2009. V. 46. № 5. P. 1059.
  26. Spencer K.M., Nestor P.G., Valdmann O. et al. Enhanced Facilitation of Spatial Attention in Schizophrenia // Neuropsychology. 2011. V. 25. № 1. P. 76.
  27. Лебедева И.С. Нейрофизиологические механизмы обработки слуховой информации в условиях избирательного внимания в норме и их аномалии при шизофрении. Автореф. дис. ... докт. биолог. наук. М.: ООО “Цифровичок”, 2007. 40 с.
  28. Стрелец В.Б., Гарах Ж.В., Марьина И.В. и др. Временные характеристики начальной стадии обработки вербальной информации в норме и при шизофрении // Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 2012. Т. 62. № 2. С. 165.
  29. Mangun G.R., Jha A.P., Hopfinger J.B., Handy T.C. The temporal dynamics and functional architecture of attentional processes in human extrastriate cortex / The New Cognitive Neurosciences // A Bradford Book. Ed. Gazzaniga M.S. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, London, 2000. P. 701.
  30. Tian Y., Liang S., Yao D. Attentional orienting and response inhibition: insights from spatial-temporal neuroimaging // Neurosci. Bull. 2014. V. 30. № 1. P. 141.
  31. Shibasaki H., Barret G., Halliday E., Halliday A. Components of the movement-related cortical potential and their scalp topography // EEG Clin. Neurophysiol. 1980. V. 4. № 3–4. P. 213.
  32. Иванова М.П. Кортиковые механизмы произвольных движений у человека. М.: “Наука”, 1991. 189 с.
  33. Praemastra P., Stegeman D.F., Horstinc M.I. et al. Movement-related potentials preceding voluntary movement are modulated by the mode of movement selection // Exp. Brain Res. 1995. V. 103. № 3. P. 429.
  34. Slavutskaya M.V., Shulgovskii V.V. Presaccadic brain potentials in conditions of covert attention orienting // Span. J. Psychol. 2007. V. 10. № 2. P. 277.
  35. Klein C., Heink T., Andrese A. et al. Impaired Modulation of the Saccadic Contingent Negative Variation Preceding Antisaccades in Schizophrenia // Biol. Psychiatry. 2000. V. 47. № 11. P. 978.
  36. Gallinat J., Mulert Ch., Bajbouj M. et al. Frontal and temporal dysfunction of auditory stimulus processing in schizophrenia // Neuroimage. 2002. V. 17. № 1. P. 110.
  37. Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А. Функциональные асимметрии человека. М.: “Медицина”, 1988. 237 с.
  38. Rushworth M.F.S., Nixon Ph. D., Renowden Sh. et al. The left parietal cortex and motor attention // Neuropsychologia. 1997. V. 35. № 9. P. 1261.
  39. Dassonville P., Lewis S.M., Zhu X.H. et al. Effects of movement predictability on cortical motor activation // Neurosci. Res. 1998. V. 32. № 1. P. 65.
  40. Sasaki K., Gemba H., Tsujimoto T. Suppression of visually initiated hand movement by stimulation of the prefrontal cortex in the monkey // Brain. Res. 1989. V. 495. № 1. P. 100.
  41. Filipović S.R., Jahanshahi M., Rothwell J.C. Cortical potentials related to the no go decision // Exp. Brain Res. 2000. V. 132. № 3. P. 411.
  42. Brown K.J., Gonsalvez C.J., Harris A.W.F. et al. Target and non-target ERP disturbances in first episode vs. chronic schizophrenia // Clin. Neurophysiol. 2002. V. 113. № 11. P. 1754.
  43. Núñez D., Rauch J., Herwig K. et al. Evidence for a magnocellular disadvantage in early-onset schizophrenic patients: a source analysis of the N80 visual-evoked component // Schizophr. Res. 2013. V. 144. № 1–3. P. 16.
  44. Dorph-Petersen K.-A., Lewis D.A. Postmortem structural studies of the thalamus in schizophrenia // Schizophr. Res. 2017. V. 180. P. 28.
  45. Hoptman M., Parkera E., Nair-Collins S. et al. Sensory and cross-network contributions to response inhibition in patients with schizophrenia // NeuroImage Clin. 2018. V. 18. P. 31.
  46. Rass O., Leynesb P.A., Hetricka W.P., O'Donnell P.F. Memory blocking in schizophrenia reflects deficient retrieval control mechanisms // Schizophr. Res. 2011. V. 133. № 1–3. P. 182.

47. Eimer M. Effects of attention and stimulus probability on ERPs in a Go/Nogo task // *Biol. Psychol.* 1993. V. 35. № 2. P. 123.
48. Neuwenhuis S., Yeung N., Cohen J.D. Stimulus modality, perceptual overlap, and the go/no-go N2 // *Psychophysiology.* 2004. V. 41. № 1. P. 57.
49. Lavric A., Pizzagalli D.A., Forstmeier S. When 'go' and 'nogo' are equally frequent: ERP components and cortical tomography // *Eur. J. Neurosci.* 2004. V. 20. № 9. P. 2483.
50. Goldman-Rakic P.S. Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representation memory / *Handbook of Physiology. American Physiol. Society. Bethesda: Maryland, 1997. Sect. I. V. 5. Part I. P. 373.*
51. Awh E., Jonides J. Overlapping mechanisms of attention and spatial working memory // *Trends Cogn. Sci.* 2001. V. 5. № 3. P. 119.
52. Corbetta M., Shulman G.L. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain // *Nat. Rev. Neurosci.* 2002. V. 3. № 3. P. 201.
53. Hughes M.E., Fulham W.R., Johnston P.J., Michie P.T. Stop-signal response inhibition in schizophrenia: Behavioural, event-related potential and functional neuroimaging data // *Biol. Psychol.* 2012. V. 89. № 1. P. 220.
54. Zandbelt B.B., van Buuren M., Kahn R.S., Vink M. Reduced proactive inhibition in schizophrenia is related to corticostriatal dysfunction and poor working memory // *Biol. Psychiatry.* 2011. V. 70. № 12. P. 1151.
55. Chen Ch., Wang Ch., Li J. Network functional connectivity analysis in individuals at ultrahigh risk for psychosis and patients with schizophrenia // *Psychiatry Res. Neuroimaging.* 2019. V. 290. P. 51.
56. Tu P., Buckner R.L., Zollei L. et al. Reduced functional connectivity in a right-hemisphere network for volitional ocular motor control in schizophrenia // *Brain.* 2010. V. 133. № 2. P. 625.
57. Pierrot-Deseiligny C., Ploner C.J., Müri R.M. et al. Effect of cortical lesion on saccadic eye movements in humans // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2002. V. 956. P. 216.
58. 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. № 1. P. 19.
59. Chambers Ch.D., Garavan H., Bellgrove M.A. Insights into the neural basis of response inhibition from cognitive and clinical neuroscience // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2009. V. 33. № 5. P. 631.
60. Schlag-Rey M., Schlag J. The central thalamus / *The Neurobiology of Saccadic Eye Movements* // Eds. Wurts R.H., Goldberg M.E. Amsterdam: Elsevier, 1989. P. 361.
61. Row J., Friston K., Frackowiak R., Passingham R. Attention to action: Specific modulation of corticocortical interaction in humans // *Neuroimage.* 2002. V. 17. № 2. P. 988.
62. Soto D., Heinke D., Humphreys G.W., Blanco M.J. Early, top-down guidance of attention from working memory // *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 2005. V. 31. № 2. P. 248.

## ERP-Correlates of Cognitive Control Violations in Clinical High Risk of Schizophrenia in Saccadic "Go/NoGo" Paradigm

M. V. Slavutskaya<sup>a, b, \*</sup>, I. S. Lebedeva<sup>b</sup>, M. A. Omelchenko<sup>b</sup>

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

<sup>b</sup>Mental Health Research Center, Moscow, Russia

\*E-mail: mvslav@yandex.ru

Schizophrenia spectrum diseases are characterized by dysfunctions of cognitive control, as well as violations of voluntary saccadic eye movements. The purpose of the work was analysis of N1 and N2 ERP components parameters and topography in saccadic "Go/NoGo" paradigm as the possible markers of cognitive control violation in patients with clinical high risk (CHR) of schizophrenia. The Go- and NoGo-N1 amplitude for stimuli on the right, as well as their peak latency, regardless of the stimulus position, was founded to decrease compared to the normal group. The peak latency of the NoGo-N2 to the stimuli on the left was decreased in patients with CHR compared to healthy subjects. The N1 and N2 peaks prevailed in the frontal-central EEG leads in CHR schizophrenia patients, and in the parieto-occipital leads in healthy subjects. According to the dynamic EEG amplitude mapping there were no top-down N1 foci distribution during the N1 time development in patients group. Differences in the parameters and topography of the negative ERP components in the saccadic "Go/NoGo" paradigm in norms and patients groups suggest a violation of cognitive regulation in the initial period of schizophrenia, including the spatial attention and stimulus evaluation (N1), monitoring of inhibition and memory update (N2).

*Keywords:* saccade, "Go/NoGo" paradigm, CHR of schizophrenia, evoked potentials, cognitive control.