

УДК 612.822.3+612.825.54

МЕДЛЕННЫЕ НЕГАТИВНЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ В ПРЕДСТИМУЛЬНОМ ПЕРИОДЕ В НОРМЕ И У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ЭПИЗОДОМ ШИЗОФРЕНИИ

© 2024 г. М. В. Славущая^{1, 2, *}, И. С. Лебедева², А. А. Федотова¹,
Д. В. Тихонов², В. Г. Каледа²

¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

²ФГБНУ "Центр психического здоровья", Москва, Россия

*E-mail: mvslav@yandex.ru

Поступила в редакцию 07.11.2023 г.

После доработки 11.01.2024 г.

Принята к публикации 15.01.2024 г.

Поведенческие данные (число и характер ошибочных ответов, ЛП саккад на "Go" стимул) свидетельствуют о существенном снижении эффективности выполнения задания у больных с первым эпизодом шизофрении, по сравнению со здоровыми испытуемыми. При этом в группе больных показано увеличение амплитуды компонентов медленной негативности (МНП1, 2, 3) в односекундном предстимульном интервале, что может отражать компенсаторное усиление активации корковых сетей предиктивного внимания и проактивного торможения для повышения эффективности ответной реакции. Межгрупповые различия в топографии пиков компонентов МНП1 и 2 позволяют предположить "дезорганизацию" кортикальных сетей когнитивного контроля левого полушария на ранней стадии шизофрении. Предполагается, что компоненты МНП1, МНП2 и МНП3 могут рассматриваться как потенциально значимые для клиники маркеры нарушений когнитивного контроля при шизофрении.

Ключевые слова: когнитивный контроль, внимание, торможение, саккада, медленные негативные потенциалы, парадигма "Go/NoGo delay".

DOI: 10.31857/S0131164624030029, EDN: BVAROQ

Актуальной проблемой современной нейронауки является изучение структурно-функциональных механизмов когнитивной регуляции преднастройки к действию, которые обеспечивают активацию нейрофизиологических процессов перцептивной и моторной готовности и необходимы для адаптации к постоянным и быстрым изменениям в окружающем мире.

Одной из возможностей для исследования нейробиологических механизмов опережающих процессов пространственного внимания, выбора сигнального значения стимула, а также формирования готовности к ответной реакции, может служить анализ усредненных медленных волн электрической активности мозга в период ожидания императивного стимула [1–7].

В биологической психиатрии аномалии медленных усредненных волн были неоднократно зарегистрированы при таком заболевании как шизофрения [8–10]. Более того, нарушения опережающих процессов внимания и детекции рас-

сматривают как один из ключевых механизмов искажений сенсорного восприятия и снижения эффективности деятельности, описываемых при этой нозологии, которые ассоциируют с дисфункцией префронтальной коры и дезорганизацией фронто-париетальных сетей мозга [11–13].

Несмотря на большое число исследований, нейрональные механизмы упреждающей подготовки к ответному действию и их нарушения при шизофрении все еще остаются недостаточно изученными.

Информативной моделью для исследования этой проблемы может служить саккадическая парадигма "Go/NoGo delay", особенностью которой является длительная межстимульная пауза (delay – период) между сигнальными и целевыми стимулами, что позволяет изучить медленные волны в предстимульном периоде в процессе подготовки к двигательному (Go) и/или тормозному (NoGo) ответу. Именно нарушение произвольных саккадических движений глаз и ослабление про-

цессов торможения и фиксации глаз являются характерными чертами заболеваний шизофренического спектра [14, 15].

Цель настоящей работы — изучить параметры и топографию медленных негативных потенциалов электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в период ожидания целевого стимула в саккадической парадигме "Go/NoGo delay" как возможных маркеров нарушения когнитивного контроля "преднастройки" к действию у больных с первым эпизодом шизофрении.

Как ожидается, выявленные ЭЭГ-паттерны могут, в перспективе, стать основой для дискриминации маркеров нарушения когнитивного контроля, что может быть значимым также в практическом аспекте как диагностический и прогностический нейрофизиологический инструментарий.

МЕТОДИКА

В исследовании участвовали 20 больных шизофренией (F20, МКБ-10), в возрасте 21.8 ± 1.8 года, и 19 здоровых испытуемых в возрасте 21.3 ± 1.2 года мужского пола.

Критериями исключения были наличие в анамнезе тяжелых соматических и неврологических заболеваний, алкогольной или наркотической зависимости, леворукость. Все участники имели нормальное или скорректированное зрение.

Больные (с первым приступом шизофрении) проходили лечение в клинике ФГБНУ НЦПЗ (г. Москва), терапия назначалась пациентам индивидуально с использованием нейролептиков, антихолинергических агентов, антидепрессантов, противосудорожных препаратов и анксиолитических средств. Нейрофизиологическое обследование проводили на этапе становления ремиссии (перед выпиской из клиники).

Оборудование. ЭЭГ регистрировали на аппаратно-программном комплексе NVX-52 (Россия) монополярно от 25 отведений ($FP_{1,2}, F_{7,8}, F_{3,4}, F_z, FC_{3,4}, FC_z, C_{3,4}, C_z, T_{3,4}, T_{5,6}, CP_{3,4}, CP_z, P_{3,4}, P_z, O_{1,2}$) с помощью фиксирующей шапочки "MCScar-E" по схеме 10–10, модифицированной для 32 электродов. В качестве референтного отведения использовали объединенный ушной электрод. Горизонтальные движения глаз регистрировали биполярно с помощью электроокулограммы (ЭОГ). Чашечковые неполяризующиеся 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 — 0.05 с.

Процедура. Во время исследования субъект находился в затемненной комнате, сидя в кресле с подголовником. Зрительные стимулы в виде кружков или крестиков белого цвета (диаметр 0.2 угл. град) предъявляли на темном экране монитора, расположенного в 60 см от глаз испытуемого.

В исследовании применяли модифицированный вариант парадигмы "Go/NoGo" — "Go/NoGo delay" [16]. Использовали три типа зрительных стимулов — фиксационный в центре экрана (ЦФС), и два периферических стимула на расстоянии 7 угл. град слева или справа от ЦФС по горизонтали — сигнальный (СС) и целевой (ЦС). СС сигнализировал о локализации ЦС, который включался через 2.8–3 мс после выключения СС (межстимульный интервал или *delay*-период) и указывал на характер ответа. Временная последовательность событий в экспериментальной схеме представлена на рис. 1.

Каждому участнику в неопределенном порядке с вероятностью 50% предъявляли два типа целевых стимулов — пусковой ("Go"), на который следовало совершить саккаду, или тормозный ("NoGo"), на который взор переводить не следовало. Подобная модификация парадигмы "Go/NoGo delay" минимизирует возможность формирования у испытуемого установки на произведение саккады или ее торможение в зависимости от вероятности предъявления целевых или тормозных стимулов.

Применяли метод контрбалансировки целевых стимулов — у половины участников пусковым стимулом был крестик, а тормозным кружок, а у второй половины участников, наоборот, кружок был пусковым стимулом, а крестик — тормозным.

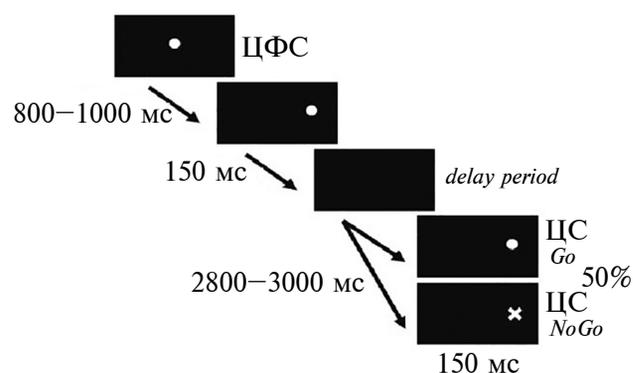


Рис. 1. Экспериментальная схема "Go/NoGo delay". ЦФС — центральный фиксационный стимул, СС — сигнальный стимул, ЦС — целевые стимулы ("Go" или "NoGo").

Испытуемым давали инструкцию: "Фиксируйте взгляд на центральном стимуле. При включении первого периферического стимула продолжайте удерживать взгляд в центре экрана. При появлении второго периферического стимула с крестиком (кружком) Вы должны как можно быстрее перевести на него взгляд. Если второй стимул будет кружком (крестиком) Вам следует продолжать удерживать взгляд в центре экрана".

После движения глаз испытуемые произвольно возвращали взгляд в центр 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. Каждому участнику предъявляли от 250 до 400 зрительных стимулов в течение обследования. Количество стимулов зависело от скорости зрительного утомления субъекта. Стимулы предъявляли блоками по 50 в каждом. Между блоками стимулов испытуемым и больным предоставляли возможность отдыха. Эксперименту предшествовало обучение не совершать саккады на тормозный стимул, 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* (Россия). Поиск саккад, вычисление величины их латентного периода (ЛП), усреднение ЭЭГ-записей и их анализ осуществляли автоматически с помощью системы *CONAN-m*, включающей специализированный программный блок *ERP*, и оригинальных компьютерных программ *SACCADE SEACH* и *CONAN GLEW*. Начало саккады определяли как момент первой из трех последовательных точек отклонения кривой ЭОГ от нулевой линии.

Для более четкого выявления компонентов усредненных ЭЭГ-потенциалов использовали выборочный способ усреднения [17]. Для усреднения использовали только те записи ЭЭГ, в которых величина ЛП саккады на пусковые "Go" стимулы варьировала в узком диапазоне (± 20 –30 мс у здоровых испытуемых и ± 30 –50 мс у больных) от среднего значения или главной моды в распределении ЛП саккадических ответов. Подобный метод усреднения необходим из-за широкого диапазона колебаний величины ЛП саккад (у здоровых испытуемых — от 85 до 600 мс, у больных — от 85 до 800 мс) и дает возможность выделять компоненты *ERP* при оптимальном для каждого субъекта уровне внимания и функционального состояния. Для усреднения выбирали записи ЭЭГ, не содержащие артефактов в эпохе анализа. В интервале *delay*-периода дополнительно при-

меняли программный метод локального удаления артефактов от морганий. В зависимости от испытуемого число записей ЭЭГ, удовлетворяющих выбранным критериям усреднения, колебалось от 25 до 30. При предъявлении тормозных "NoGo" стимулов записи ЭЭГ для усреднения выбирали произвольно в каждом из последовательных экспериментальных блоков в количестве равном числу записей в "Go" усреднении.

Медленные потенциалы выделяли с помощью метода обратного усреднения ЭЭГ от момента предъявления целевого зрительного стимула с дополнительной фильтрацией усредненных записей ЭЭГ с верхней частотной границей 5 Гц. Интервал усреднения составлял 2000 мс: 1000 мс до включения ЦС и 1000 мс после. Нулевая линия устанавливалась на отрезке в 900 мс до включения ЦС.

В каждом отведении ЭЭГ автоматически измеряли значения амплитуды и латентности максимального пика медленного негативного потенциала (МНП) в трех интервалах предстимульного периода: от 1000 до 600, от 600 до 200 и от 200 до 0 мс (включение целевого стимула). Амплитуду потенциала измеряли от нулевой линии.

Для более четкого выделения медленных волн, анализа их длительности и пространственно-временной динамики распределения их фокусов по коре использовали метод ЭЭГ-картирования амплитуды компонента с шагом 32 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 вызванных потенциалов (ВП) для конкретного усреднения. У каждого испытуемого визуально оценивали "паттерн" представленности фокусов медленных потенциалов в отведениях ЭЭГ и направленность смены их локализации в период развития потенциала (*top-down*, *bottom-up* или др.)

По данным компьютерного анализа сравнивали средние значения амплитуды и латентности максимальных пиков компонентов МНП для группы здоровых и больных. В связи с большими индивидуальными различиями в локализации пиков компонентов МНП проводили межгрупповое сравнение долей общего числа максимальных пиков компонентов в передних фронто-центральных отведениях (F_3 , F_4 , F_z , FC_3 , FC_4 , FC_z , C_3 , C_4 , C_z) и в задних центрально-теменно-затылочных (CP_3 , CP_4 , CP_z , P_3 , P_4 , P_z , O_1 и O_2).

Статистический анализ данных проводили с помощью программ *MS Excel* и *STADIA 8.0*. Достоверность различий средних значений величины ЛП саккады и числа ошибочных саккадических ответов вычисляли с помощью непараметрического двухвыборочного критерия Вилкоксона

(И). Для оценки межгрупповых различий в параметрах медленных волн 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. Анализ поведенческих данных показал увеличение числа ошибочных ответов у больных с первым эпизодом шизофрении по сравнению со здоровыми испытуемыми. В обеих группах число ошибок, а также величина ЛП саккады не зависели от расположения стимула и направления саккады, поэтому их значения усреднялись. Встречались 2 типа ошибок: "ложная тревога" в виде саккад на "NoGo" стимулы ($24.8 \pm 6\%$ у больных и $6.9 \pm 3\%$ случаев у здоровых испытуемых, $Z = 3.66$, $p = 0.0002$) и ошибки пропуска "Go" стимула ($40.3 \pm 8\%$ у больных и $7.2 \pm 3\%$ случаев у здоровых испытуемых, $Z = 5.67$, $p = 1.46 \times 10^{-8}$). У больных показано

также увеличение средней величины ЛП саккад на включение "Go" стимула, по сравнению со здоровыми испытуемыми (465 ± 95 мс и 421 ± 84 , соответственно, $W = 1146$, $p = 0.0003$).

ЭЭГ-данные. Анализ усредненных ЭЭГ показал, что у всех здоровых испытуемых и больных с первым эпизодом шизофрении в предстимульном одноканальном интервале *delay*-периода выделяется комплекс медленных негативных и позитивных потенциалов, последовательно сменяющих друг друга (рис. 2, А). Независимо от группы "паттерн" медленных потенциалов имел большую индивидуальную вариабельность. У большинства субъектов медленная предстимульная негативность состояла из трех компонентов длительностью от 180 до 500 мс. Ранний медленный негативный потенциал (МНП1) возникал в начале предстимульного интервала за 900–700 мс до включения ЦС, второй компонент МНП2 развивался во второй половине предстимульного интервала за 600–400 мс до ЦС. У 10 здоровых испытуемых и 16 больных выделялась также третья волна медленной опережающей негативности (МНП3), которая возникала за 200–100 мс до включения ЦС и переходила в негативные компоненты ВП на включение ЦС. При этом у 5 здоровых испытуемых и 10 больных волна МНП3 развивалась как продолжение волны МНП2.

Параметры компонентов МНП1, 2 и 3 представлены в табл. 1 и 2. В обеих группах независимо от сигнального значения стимулов не было обнаружено латеральных различий в параметрах компонентов МНП, и их значения для стимулов слева и справа объединяли.

Таблица 1. Параметры компонентов 1, 2 и 3 медленной предстимульной негативности в "Go" и "NoGo" условиях у больных с первым приступом шизофрении и у психически здоровых испытуемых, ($M \pm m$)

Компоненты МНП	Больные				Здоровые			
	А		ПЛ		А		ПЛ	
	Go	NoGo	Go	NoGo	Go	NoGo	Go	NoGo
МНП1	9.6 ± 0.9	10.5 ± 1.1	856 ± 18	867 ± 18	6.2 ± 0.4	5.8 ± 0.5	897 ± 17	875 ± 15
МНП2	11.3 ± 1.3	9.6 ± 1.0	486 ± 22	498 ± 18	6.2 ± 0.5	5.6 ± 0.4	512 ± 18	513 ± 17
МНП3	13.1 ± 1.2	13.0 ± 1.4	114 ± 15	114 ± 20	8.1 ± 0.6	7.7 ± 0.4	114 ± 14	114 ± 19

Примечание: А — амплитуда компонентов медленной предстимульной негативности в мкВ, ПЛ — латентность пиков компонентов медленной предстимульной негативности в мс.

Таблица 2. Длительность компонентов 1, 2 и 3 медленной предстимульной негативности в "Go" и "NoGo" условиях у больных с первым приступом шизофрении и у психически здоровых испытуемых, ($M \pm m$)

Компоненты МНП	Больные шизофренией		Контроль	
	Go	NoGo	Go	NoGo
МНП1	260 ± 16	276 ± 21	279 ± 15	244 ± 17
МНП2	328 ± 22	315 ± 37	323 ± 21	307 ± 26
МНП3	151 ± 11 [#]	148 ± 12 ^{**}	179 ± 12 [#]	199 ± 12 ^{**}

Примечание: величины представлены в мс, ** — вероятность достоверности межгрупповых различий средних значений $p = 0.001$, # — вероятность достоверности различий на уровне тенденции $p = 0.089$.

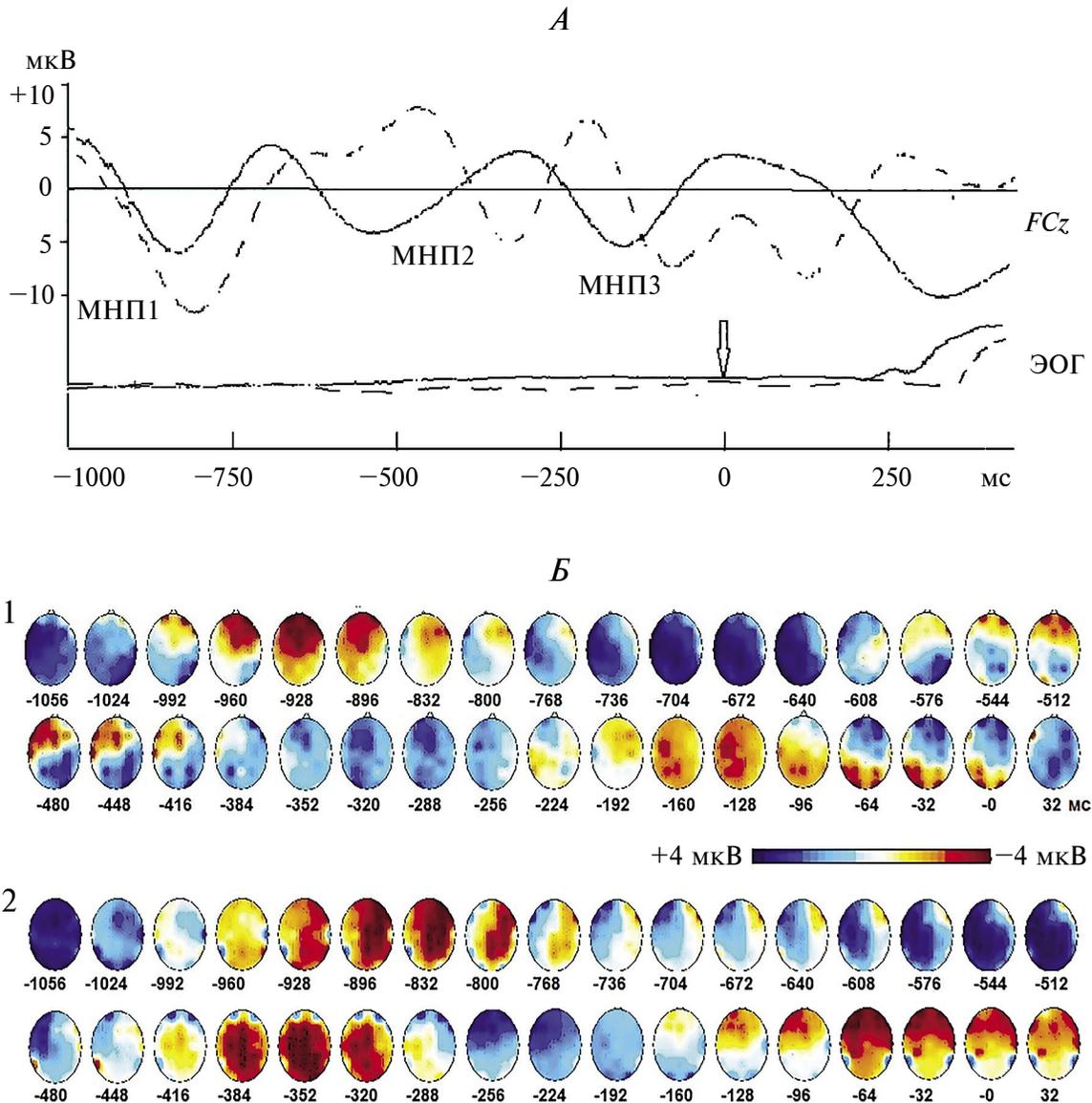


Рис. 2. Медленные усредненные потенциалы электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в предстимульном периоде (–1056 мс) саккады влево (*A*) и фрагменты ЭЭГ картирования их амплитуды в группе здоровых испытуемых и в группе больных с первым эпизодом шизофрении (*B*).

A – усреднение ЭЭГ у здоровых испытуемых (сплошная линия, $n = 279$) и больных (пунктирная линия, $n = 281$). Стрелка обозначает включение целевых стимулов (ЦС) (триггер усреднения, 0 мс). *B* – фрагмент ЭЭГ картирования амплитуды медленных потенциалов в предстимульном интервале в группе нормы (1) и в группе больных (2). Шаг картирования 32 мс. 1 – красные фокусы в интервале от –992 до 800 мс – компонент МНП1, от –608 до –384 – компонент МНП 2, от –224 до 0 мс – компонент МНП3. 2 – красные фокусы в интервале от –960 до –608 мс – компонент МНП1, от –448 до –288 – компонент МНП 2, от –128 до 0 – компонент МНП3.

Длительность компонентов МНП 1 и 2 не различалась в группах здоровых и больных, тогда как компонент МНП3 у здоровых испытуемых был более длительным, чем у больных. Однако достоверные различия выявлены только в тормозных условиях ($t = 3.042$, $p = 0.0048$), а в "Go" условиях различия были на уровне тенденции ($t = 1.72$, $p = 0.089$).

Дисперсионный анализ выявил влияние фактора "группа" на амплитуду всех трех компонентов волны МНП. В группе больных их амплитуда была больше, чем в группе нормы, как в "Go", так и в "NoGo" условиях: ("Go" условия, стимулы слева: МНП1 – $F[2, 24] = 15.83$, $p = 3.34 \times 10^{-11}$; МНП2 – $F[2, 24] = 2.34$, $p = 0.018$; МНП3 – $F[2, 24] = 29.01$, $p = 1.29 \times 10^{-13}$; "Go" условия, сти-

мулы справа: МНП1 – $F[2, 24] = 46,6, p = 4,7 \times 10^{-16}$; МНП2 – $F[2, 24] = 94,03, p = 9,4 \times 10^{-19}$; МНП3 – $F[2, 24] = 23,49, p = 5,6 \times 10^{-13}$; "NoGo" условия, стимулы слева: МНП1 – $F[2, 24] = 15,8, p = 3,3 \times 10^{-11}$, МНП2 – $F[2, 24] = 38,69, p = 2,5 \times 10^{-15}$; МНП3 – $F[2, 24] = 29,01, p = 1,28 \times 10^{-13}$; "NoGo" условия, стимулы справа: МНП1 – $F[2, 24] = 46,58, p = 4,7 \times 10^{-16}$; МНП2 – $F[2, 24] = 29,15, p = 4,96 \times 10^{-14}$; МНП3 – $F[2, 24] = 10,23, p = 5,5 \times 10^{-9}$).

Независимо от группы не было обнаружено влияния сигнального значения стимула на параметры компонентов медленной негативности ($p > 0,05$).

Пики компонента МНП1 располагались в различных отведениях ЭЭГ в зависимости от группы. У здоровых испытуемых они преобладали во фронто-центральных отведениях независимо от пространственного расположения ЦС (в 22 случаях из 32, $Z = -3,25, p = 0,0012$ в "Go" условиях и в 25 случаях из 32, $Z = -4,75, p = 2,068 \times 10^{-6}$ в "NoGo" условиях). В группе больных пики МНП1 преобладали во фронто-центральных отведениях только для стимулов слева (12 против 5, $Z = -2,7, p = 0,006$), тогда как перед стимулами справа пики компонента МНП1 располагались диффузно как во фронто-центральных, так и в центральных и теменно-височно-затылочных отведениях ($p > 0,05$).

Пики компонента МНП2 у здоровых испытуемых также преобладали во фронто-центральных отведениях (в "Go" условиях: 23 случая из 31, $Z = -4,064, p = 4,87 \times 10^{-5}$; в "NoGo" условиях: 22 случая из 32, $Z = -3,25, p = 0,001$). В группе больных преобладание пиков МНП2 во фронто-центральных зонах также как и для МНП1 было обнаружено только в "Go" условиях для ЦС слева (12 случаев из 17, $Z = -2,7, p = 0,006$). В остальных условиях выявлено диффузное расположение пиков компонента МНП 2 в различных отведениях в зависимости от субъекта ($p > 0,05$).

Для компонента МНП3 показан противоположный характер топографии пиков в зависимости от группы: в группе нормы они преобладали в теменно-затылочных отведениях (в "Go" условиях в 19 случаев из 24 ($Z = -4,33, p = 1,5 \times 10^{-5}$) и в 20 случаев из 24 в "NoGo" условиях ($Z = -4,9, p = 9,4 \times 10^{-7}$), а в группе больных – во фронто-центральных отведениях (24 случая 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).

Динамическое картирование амплитуды медленной негативности показало генерализованную локализацию их фокусов одновременно в нескольких отведениях ЭЭГ для всех компонентов МНП независимо от группы (рис. 2, Б). При развитии потенциалов мог наблюдаться переход их фокусов из латеральных отведений одного полушария в другое, а также из передних фронт-

то-центральных отведений в задние теменно-височно-затылочные или наоборот. У большинства субъектов наблюдалась диффузная представленность фокусов внутри одного или обоих полушарий с захватом одного или нескольких медиальных отведений (Fz, FCz, Cz, CPz и Pz). Независимо от группы закономерной направленности смены фокусов внутри или между полушариями при развитии медленных волн обнаружено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, анализ поведенческих и ЭЭГ-данных выявил определенные различия между больными с первым приступом шизофрении и здоровыми испытуемыми.

Показано, что эффективность выполнения задачи у больных была существенно снижена, по сравнению со здоровыми испытуемыми, что проявлялось в увеличении числа ошибочных ответов и величины ЛП саккад на "Go" стимул. Эти факты согласуются с представлениями о нарушении исполнительных (регуляторных) функций, включающих процессы внимания, принятия решения и произвольного торможения, на ранней стадии шизофрении как следствие нарушения функционирования нейронных сетей, в первую очередь вовлекающих префронтальную кору [18–20].

Интересно, что в нашей работе у больных с первым приступом шизофрении обнаружено появление большого количества ошибок пропуска "Go" стимула, которые возникали даже чаще, чем ошибочные саккады на "NoGo" стимул (40,3 против 24,8%). Этот факт можно рассматривать как коррелят нарушения процессов сенсорного восприятия, внимания и принятия решения у больных с первым психотическим эпизодом. Подобные дисфункции, связанные с процессами сенсорного восприятия и внимания у больных шизофренией, были описаны ранее в литературе [21–23]. Обнаруженное нами увеличение ЛП саккад на зрительные стимулы у больных с первым психотическим эпизодом, также может быть обусловлено нарушениями сенсорной переработки, снижением уровня внимания, и ухудшением удержания в памяти инструкции к задаче, которые известны при шизофрении [24–26].

В обеих группах был выявлен комплекс медленных негативных потенциалов в односекундном интервале перед предъявлением целевого стимула. Медленная негативность, возникающая в период ожидания целевого (императивного) стимула изучалась во многих исследованиях на протяжении последних 40 лет, как в задачах с движениями руки, так и с саккадами и антисаккадами. В зависимости от условий эксперимента, были

выделены несколько видов усредненных потенциалов медленной негативности. Из них наиболее известны "потенциал готовности" ("*readiness potential*", *RP*) [2], "условно-негативная вариация" ("*contingent negative variation*", *CNV*) [14], "предстимульная негативность" ("*stimulus preceding negativity*", *SPN*) [4], "контралатеральная активность задержки" ("*contralateral delay activity*", *CDA*) [27] и "префронтальная негативность" ("*prefrontal negativity*", *pN*) [28].

Согласно экспериментальным и клиническим данным, потенциалы медленной негативности отражают опережающий рост уровня возбудимости корковых нейронов под влиянием активирующих влияний таламо-кортикальных сетей мозга, что усиливает эффективность подготовки. Эти потенциалы рассматриваются как маркеры процессов направленного внимания в период "преднастройки" к действию [7, 27, 29].

"Сигнальный" и "целевой" стимулы в парадигме "*Go/NoGo delay*" можно рассматривать в качестве аналогов предупреждающего (*W*) и императивного (*IS*) стимулов в двухстимульной парадигме *CNV* [1]. При этом временные параметры компонентов МНП1 и МНП2 соответствуют ранней и поздней фазам волны *CNV* [30, 31]. Раннюю фазу *CNV* ассоциируют с процессами внимания, мотивации и произвольного контроля, ключевую роль в которых выполняет префронтальная кора, тогда как позднюю фазу *CNV* с опережающими процессами направленного и моторного внимания, моторной готовностью, предиктивной детекцией зрительной цели и отсчета времени, ассоциированными с активацией заднетеменной коры [32]. Однако в нашей работе компонент МНП2 независимо от группы имел иную локализацию: его пики преимущественно локализовались во фронто-центральных зонах, также как и у волны МНП1, а не в задне-теменных, как описано для позднего компонента *CNV*. Используемая в нашей работе модификация парадигмы "*Go/NoGo delay*", включает не только двигательные, но и тормозные ответы на соответствующие императивные стимулы. Мы предполагаем, что в этих условиях возникает необходимость дополнительного вовлечения нейронных сетей префронтальной коры как ведущей в *top-down* процессах, что и определяет топографию компонента МНП2, которая соответствует описанной в литературе волне "префронтальной негативности" (*pN*), возникающей в условиях дискриминации стимулов, а также при необходимости совершать или двигательный или тормозный ответ [7, 28].

В группе больных, в отличие от нормы, пики компонентов МНП1 и 2 локализовались во фронто-центральных отведениях только при ЦС слева, тогда как при ЦС справа они были представлены диффузно в различных отведениях головы. Зри-

тельные стимулы из правого полушария проецируются в левое полушарие мозга, и топография пиков компонентов МНП1 и МНП2 при стимулах справа может отражать вовлечение в их генерацию задне-височных и теменно-затылочных нейронных сетей левого полушария.

В литературе имеются данные о том, что структурно-функциональные аномалии головного мозга при шизофрении чаще затрагивают левое полушарие, чем правое [33–35]. Например, у больных с первым эпизодом шизофрении обнаружено снижение объема серого вещества в верхней височной извилине (*STG*) левого полушария [36], а также нарушение функциональной связанности левых височной и задней поясной коры, левых медиальной префронтальной (*mPFC*) и височно-теменной коры (*TPO*) [37, 38]. У больных с первым приступом шизофрении также показаны нарушения процессов ранней сенсорной переработки в первичной зрительной коре левого полушария, ассоциированные с выраженностью зрительных галлюцинаций [25].

Можно предполагать, что полученные нами данные диффузной топографии пиков компонентов МНП1 и 2 при стимулах справа могут косвенно отражать дезорганизацию нейронных сетей левого полушария на ранней стадии шизофрении, что приводит к частичному нарушению механизмов предиктивного внимания и перцептивной подготовки к восприятию и переработке зрительной информации (хотя эта гипотеза требует подтверждения в рамках дальнейших исследований).

У большинства больных и половины здоровых испытуемых выделялся третий компонент медленной негативности МНП3, который возникал за 100–200 мс до включения ЦС и переходил в латентный период саккады, при этом у части субъектов он мог рассматриваться как продолжение волны МНП2.

В нашем исследовании волна МНП3 возникала чаще в группе больных с первым приступом шизофрении, чем у здоровых (16 против 10, $Z = 2.15$, $p = 0.03$). Можно предполагать, что отсутствие волны МНП3 у ряда участников исследования возникает вследствие одновременного появления волны медленной предстимульной позитивности, которая возникает в предстимульном интервале за 100–200 мс до включения стимула. Волна медленной позитивности описана в литературе, и рассматривается как коррелят предиктивных процессов моторной подготовки или проактивного торможения [29, 39]. В то же время отмечается, что эта волна встречается не во всех случаях [40].

У здоровых испытуемых локализация пиков МНП3 соответствовала позднему компоненту *CNV*, пики которого располагались в теменно-затылочных отведениях, тогда как у большинства

больных они доминировали в префронтальных отведениях. Подобная локализация пиков компонента МНП может отражать вовлечение нейронных сетей префронтальной коры в условиях дефицита предиктивных процессов направленного внимания и проактивного торможения, что было показано у больных шизофренией [12]. Более позднее появление волны МНП 3 в группе больных по сравнению с нормой может также отражать дефицит предиктивных процессов на ранней стадии шизофрении.

Наше исследование обнаружило увеличение амплитуды всех компонентов медленной негативности у больных с первым эпизодом шизофрении по сравнению со здоровыми испытуемыми. Можно предполагать, что этот факт отражает усиление активации корковых зон когнитивного контроля как необходимое условие повышения эффективности выполнения задания, и может носить компенсаторный характер.

В литературе описаны многочисленные данные о снижении амплитуды медленной негативной волны в лобно-центральных отведениях у больных шизофренией [31, 41, 42], что интерпретировалось как отражение "фронтального дефицита". Однако эти исследования проводились на хронических больных. Можно предполагать, что на ранней стадии шизофрении у больных перенесших первый психотический эпизод снижение эффективности функционирования префронтальной коры может компенсироваться ее гиперактивацией. В литературе имеются единичные данные об увеличении активности префронтальной коры у больных шизофренией [43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ поведенческих данных и медленных волн в односекундном интервале перед включением целевых стимулов в саккадической парадигме "Go/NoGo delay" позволяет предполагать нарушения когнитивных процессов предиктивного внимания и проактивного торможения у больных с первым эпизодом шизофрении по сравнению со здоровыми испытуемыми.

Поведенческие данные (число и характер ошибочных ответов, ЛП саккад на "Go" стимул) свидетельствуют о существенном снижении эффективности выполнения задания у больных с первым эпизодом шизофрении по сравнению со здоровыми испытуемыми. При этом в группе больных показано увеличение амплитуды всех компонентов медленной предстимульной негативности (МНП1, 2, 3), что может отражать компенсаторное усиление активации нейронных сетей коры для повышения эффективности ответной реакции.

Различия в топографии пиков компонентов МНП1 и МНП2 в зависимости от пространственного положения целевого стимула позволило предположить "деорганизацию" сетей когнитивного контроля левого полушария у больных с первым эпизодом шизофрении, в основе чего может лежать нарушение функционирования префронтальной коры.

Предполагается, что компоненты медленной предстимульной негативности (МНП1, 2 и 3) могут рассматриваться как потенциально значимые для клиники маркеры нарушений когнитивного контроля при шизофрении.

Финансирование работы. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (темы № 121032500081-5 и № АААА-А19-11904049098-9).

Соблюдение этических стандартов. Все исследования проводились в соответствии с принципами биомедицинской этики, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 г. и последующих поправках к ней. Они также были одобрены биоэтической комиссией биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова (Москвы), заявка № 16-ч, редакция № 2, 21.09.2022 г. и этическим комитетом ФГБНУ "Центр психического здоровья" (Москвы), протокол № 15-09 от 16.05.2019 г.

Каждый участник исследования дал добровольное письменное информированное согласие после получения разъяснений о потенциальных рисках и преимуществах, а также о характере предстоящего исследования.

Конфликт интересов. Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Walter W.G., Cooper R., Aldridge V.J. et al.* Contingent negative variation: An electric sign of sensori-motor association and expectancy in the human brain // *Nature*. 1964. V. 203. P. 380.
2. *Barret G., Shibasaki H., Neshige R.* Cortical potentials preceding voluntary movement: evidence for three periods of preparations in man // *EEG Clin. Neurophysiol.* 1986. V. 63. № 4. P. 327.
3. *Klostermann W., Kompf D., Heide W. et al.* Presaccadic cortical negativity prior to self-placed saccades with and without visual guidance // *EEG Clin. Neurophysiol.* 1994. V. 91. № 3. P. 219.
4. *Brunia C.H., van Boxtel G.J.* Wait and see // *Int. J. Psychophysiol.* 2001. V. 43. № 1. P. 59.
5. *Славуцкая М.В., Мусеева В.В., Шульговский В.В.* Внимание и движения глаз. II. Психофизиологические представления, нейрофизиологические модели и ЭЭГ-корреляты // *Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова*. 2008. Т. 58. № 2. С. 131.

6. *Schurger A., Hu P.B., Pak J., Roskies A.L.* What is the readiness potential? // *Trends Cogn. Sci.* 2021. V. 25. № 7. P. 558.
7. *Aydin M., Carpenelli A.L., Lucia C., Di Russo F.* The dominance of anticipatory prefrontal activity in uncued sensory–motor tasks // *Sensors.* 2022. V. 22. № 17. P. 6559.
8. *Verleger R., Wascher E., Arolt V. et al.* Slow EEG potentials (contingent negative variation and post-imperative negative variation) in schizophrenia: their association to the present state and to Parkinsonian medication effects // *Clin. Neurophysiol.* 1999. V. 110. № 7. P. 1175.
9. *Li Z., Deng W., Liu X. et al.* Contingent negative variation in patients with deficit schizophrenia or bipolar I disorder with psychotic features: measurement and correlation with clinical characteristics // *Nord J. Psychiatry.* 2015. V. 69. № 3. P. 196.
10. *Donati F.L., Fecchio M., Maestri D. et al.* Reduced readiness potential and post-movement beta synchronization reflect self-disorders in early course schizophrenia // *Sci. Rep.* 2021. V. 11. № 1. P. 15044.
11. *Kveraga K., Ghuman A.S., Bar M.* Top-down predictions in the cognitive brain // *Brain Cogn.* 2007. V. 65. № 2. P. 145.
12. *Ford J.M., Mathalon D.H.* Anticipating the future: Automatic prediction failures in schizophrenia // *J. Psychophysiol.* 2012. V. 83. № 2. P. 232.
13. *Friston K., Brown H.R., Siemerkus J., Stephan K.E.* The dysconnection hypothesis // *Schizophr. Res.* 2016. V. 176. № 2–3. P. 83.
14. *Krebs M.O., Bourdel M.C., Cherif Z.R. et al.* Deficit of inhibition motor control in untreated patients with schizophrenia: further support from visually guided saccade paradigms // *Psychiatry Res.* 2010. V. 179. № 3. P. 279.
15. *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.
16. *Sommer M.A., Wurts R.H.* Frontal eye field sends delay activity related to movement, memory, and vision to the superior colliculus // *J. Neurophysiol.* 2001. V. 85. № 4. P. 1673.
17. *Гнездицкий В.В.* Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. М.: "МЕД пресс-информ", 2003. 246 с.
18. *Perlstein W.M., Dixit N.K., Carter C.S. et al.* Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* 2003. V. 53. № 1. P. 25.
19. *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.
20. *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.
21. *Nestor P.G., Faux S.F., McCarley R.W. et al.* Attention cues in chronic schizophrenia. Abnormal disengagement of attention // *J. Abnorm. Psychol.* 1992. V. 101. № 4. P. 682.
22. *Lijffijt M., Lane S.D., Meier S.L. et al.* P50, N100, and P200 sensory gating: Relationships with behavioral inhibition, attention, and working memory // *Psychophysiol.* 2009. V. 46. № 5. P. 1059.
23. *Spencer K.M., Nestor P.G., Valdmann O. et al.* Enhanced facilitation of spatial attention in schizophrenia // *Neuropsychology.* 2011. V. 25. № 1. P. 76.
24. *Thakkar N.K., Schal J.D., Heckers S., Park S.* Disrupted saccadic corollary discharge in schizophrenia // *J. Neurosci.* 2015. V. 35. № 27. P. 9935.
25. *Sklar A.L., Coffman B.A., Salisbury D.F.* Localization of early-stage visual processing deficits at schizophrenia spectrum illness onset using magnetoencephalograph // *Schizophr. Bull.* 2020. V. 46. № 4. P. 955.
26. *Gold J.M., Luck S.J.* Working memory in people with schizophrenia // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2023. V. 63. P. 137.
27. *Kuo B.C., Stokes M.G., Nobre A.C.* Attention modulates maintenance of representations in visual short-term memory // *J. Cogn. Neurosci.* 2012. V. 24. № 1. P. 51.
28. *Di Russo F., Lucci G., Sulpizio V. et al.* Spatiotemporal brain mapping during preparation, perception, and action // *NeuroImage.* 2016. V. 126. P. 1.
29. *Van der Stigchel S., Heslenfeld D.J., Theeuwes J.* An ERP study of preparatory and inhibitory mechanisms in a cued saccade task // *Brain Res.* 2006. V. 1105. № 1. P. 32.
30. *Кануников И.Е.* Условная негативная волна (CNV) как электрофизиологический показатель психической деятельности // *Физиология человека.* 1980. Т. 6. № 3. С. 505.
31. *Klein C., Rockstroh B., Cohen R., Berg P.* Contingent negative variation (CNV) and determinants of the post-imperative negative variation (PINV) in schizophrenic patients and healthy controls // *Schizophr. Res.* 1996. V. 21. № 2. P. 97.
32. *Tseng Ph., Chang Ch., Chiau H. et al.* The dorsal attentional system in oculomotor learning of predictive information // *Front. Hum. Neurosci.* 2013. V. 7. P. 404.
33. *Klein C., Heinks T., Andersen B. et al.* Impaired modulation of the saccadic contingent negative variation preceding antisaccades in schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* 2000. V. 47. № 11. P. 978.
34. *Moran M.J., Thaker G.K., Laporte D.J. et al.* Covert visual attention in schizophrenia spectrum personality disordered subjects: visuospatial cuing and alerting effects // *J. Psychiatr. Res.* 1996. V. 30. № 4. P. 261.

35. 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.
36. Vita A., De Peri IL, Deste G., Sacchetti E. Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies // *Transl. Psychiatry*. 2012. V. 2. № 11. P. e190.
37. Gerretsen Ph., Menona M., Mamo M. Impaired insight into illness and cognitive insight in schizophrenia spectrum disorders: Resting state functional connectivity // *Schizophr. Res.* 2014. V. 160. № 1-2. P. 43.
38. Zhu F., Liu F., Guo W. et al. Disrupted asymmetry of inter- and intra-hemispheric functional connectivity in patients with drug-naive, first-episode schizophrenia and their unaffected siblings // *EBioMedicine*. 2018. V. 36. P. 429.
39. Gomes C.M., Delinte A., Vaquero E. et al. Current source density analyses of CNV during temporal GAP paradigm // *Brain Topogr.* 2001. V. 13. № 3. P. 149.
40. Yamaguchi S., Tsuchiya H., Kobayashi S. Electroencephalographic activity associated with shifts of visuospatial attention // *Brain*. 1994. V. 117. Pt. 3. P. 553.
41. Славуцкая М.В., Киренская А.В., Новотоцкий-Власов В.Ю. и др. Медленные корковые потенциалы, предшествующие зрительно-вызванным саккадам у больных шизофренией // *Физиология человека*. 2005. Т. 31. № 5. С. 58.
42. Osborne K.J., Kraus B., Lam P.H et al. Contingent negative variation blunting and psychomotor dysfunction in schizophrenia: A systematic review // *Schizophr. Bull.* 2020. V. 46. № 5. P. 1144.
43. Jansma J.M., Ramsey N.F., van der Wee N.J.A., Kahn R.S. Working memory capacity in schizophrenia: a parametric fMRI study // *Schizophr. Res.* 2004. V. 68. № 2-3. P. 159.
- psychophysiological concepts, neurophysiological models and EEG correlates] // *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I.P. Pavlova*. 2008. V. 58. № 2. P. 131.
6. Schurger A., Hu P.B., Pak J., Roskies A.L. What is the readiness potential? // *Trends Cogn. Sci.* 2021. V. 25. № 7. P. 558.
7. Aydin M., Carpenelli A.L., Lucia C., Di Russo F. The dominance of anticipatory prefrontal activity in uncued sensory-motor tasks // *Sensors*. 2022. V. 22. № 17. P. 6559.
8. Verleger R., Wascher E., Arolt V. et al. Slow EEG potentials (contingent negative variation and post-imperative negative variation) in schizophrenia: their association to the present state and to Parkinsonian medication effects // *Clin. Neurophysiol.* 1999. V. 110. № 7. P. 1175.
9. Li Z., Deng W., Liu X. et al. Contingent negative variation in patients with deficit schizophrenia or bipolar I disorder with psychotic features: measurement and correlation with clinical characteristics // *Nord J. Psychiatry*. 2015. V. 69. № 3. P. 196.
10. Donati F.L., Fecchio M., Maestri D. et al. Reduced readiness potential and post-movement beta synchronization reflect self-disorders in early course schizophrenia // *Sci. Rep.* 2021. V. 11. № 1. P. 15044.
11. Kveraga K., Ghuman A.S., Bar M. Top-down predictions in the cognitive brain // *Brain Cogn.* 2007. V. 65. № 2. P. 145.
12. Ford J.M., Mathalon D.H. Anticipating the future: Automatic prediction failures in schizophrenia // *J. Psychophysiol.* 2012. V. 83. № 2. P. 232.
13. Friston K., Brown H.R., Siemerikus J., Stephan K.E. The dysconnection hypothesis // *Schizophr. Res.* 2016. V. 176. № 2-3. P. 83.
14. Krebs M.O., Bourdel M.C., Cherif Z.R. et al. Deficit of inhibition motor control in untreated patients with schizophrenia: further support from visually guided saccade paradigms // *Psychiatry Res.* 2010. V. 179. № 3. P. 279.
15. 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.
16. Sommer M.A., Wurts R.H. Frontal eye field sends delay activity related to movement, memory, and vision to the superior colliculus // *J. Neurophysiol.* 2001. V. 85. № 4. P. 1673.
17. Gnezditsky V.V. [Evoked brain potentials in clinical practice]. M.: "MED press-inform", 2003. 246 p.
18. Perlstein W.M., Dixit N.K., Carter C.S. et al. Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia // *Biol. Psychiatry*. 2003. V. 53. № 1. P. 25.
19. Camchong J., Dyckman K.A., Austin B.P. et al. Common neural circuitry supporting volitional saccades and its disruption in schizophrenia patients

REFERENCES

1. Walter W.G., Cooper R., Aldridge V.J. et al. Contingent negative variation: An electric sign of sensori-motor association and expectancy in the human brain // *Nature*. 1964. V. 203. P. 380.
2. Barret G., Shibasaki H., Neshige R. Cortical potentials preceding voluntary movement: evidence for three periods of preparations in man // *EEG Clin. Neurophysiol.* 1986. V. 63. № 4. P. 327.
3. Klostermann W., Kompf D., Heide W. et al. Presaccadic cortical negativity prior to self-placed saccades with and without visual guidance // *EEG Clin. Neurophysiol.* 1994. V. 91. № 3. P. 219.
4. Brunia C.H., van Boxtel G.J. Wait and see // *Int. J. Psychophysiol.* 2001. V. 43. № 1. P. 59.
5. Slavutskaia M.V., Moiseeva V.V., Shul'govski V.V. [Attention and eye movements in human:

- and relatives // *Biol. Psychiatry*. 2008. V. 64. № 12. P. 1042.
20. *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.
 21. *Nestor P.G., Faux S.F., McCarley R.W. et al.* Attention cues in chronic schizophrenia. Abnormal disengagement of attention // *J. Abnorm. Psychol.* 1992. V. 101. № 4. P. 682.
 22. *Lijffijt M., Lane S.D., Meier S.L. et al.* P50, N100, and P200 sensory gating: Relationships with behavioral inhibition, attention, and working memory // *Psychophysiol.* 2009. V. 46. № 5. P. 1059.
 23. *Spencer K.M., Nestor P.G., Valdmann O. et al.* Enhanced facilitation of spatial attention in schizophrenia // *Neuropsychology*. 2011. V. 25. № 1. P. 76.
 24. *Thakkar N.K., Schall J.D., Heckers S., Park S.* Disrupted saccadic corollary discharge in schizophrenia // *J. Neurosci.* 2015. V. 35. № 27. P. 9935.
 25. *Sklar A.L., Coffman B.A., Salisbury D.F.* Localization of early-stage visual processing deficits at schizophrenia spectrum illness onset using magnetoencephalograph // *Schizophr. Bull.* 2020. V. 46. № 4. P. 955.
 26. *Gold J.M., Luck S.J.* Working memory in people with schizophrenia // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2023. V. 63. P. 137.
 27. *Kuo B.C., Stokes M.G., Nobre A.C.* Attention modulates maintenance of representations in visual short-term memory // *J. Cogn. Neurosci.* 2012. V. 24. № 1. P. 51.
 28. *Di Russo F., Lucci G., Sulpizio V. et al.* Spatiotemporal brain mapping during preparation, perception, and action // *NeuroImage*. 2016. V. 126. P. 1.
 29. *Van der Stigchel S., Heslenfeld D.J., Theeuwes J.* An ERP study of preparatory and inhibitory mechanisms in a cued saccade task // *Brain Res.* 2006. V. 1105. № 1. P. 32.
 30. *Kanunikov I.E.* Contingent negative variation (CNV) as an electrophysiological indicator of mental activity // *Human Physiology*. 1980. V. 6. № 3. P. 505.
 31. *Klein C., Rockstroh B., Cohen R., Berg P.* Contingent negative variation (CNV) and determinants of the post-imperative negative variation (PINV) in schizophrenic patients and healthy controls // *Schizophr. Res.* 1996. V. 21. № 2. P. 97.
 32. *Tseng Ph., Chang Ch., Chiau H. et al.* The dorsal attentional system in oculomotor learning of predictive information // *Front. Hum. Neurosci.* 2013. V. 7. P. 404.
 33. *Klein C., Heinks T., Andersen B. et al.* Impaired modulation of the saccadic contingent negative variation preceding antisaccades in schizophrenia // *Biol. Psychiatry*. 2000. V. 47. № 11. P. 978.
 34. *Moran M.J., Thaker G.K., Laporte D.J. et al.* Covert visual attention in schizophrenia spectrum personality disordered subjects: visuospatial cuing and alerting effects // *J. Psychiatr. Res.* 1996. V. 30. № 4. P. 261.
 35. *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.
 36. *Vita A., De Peri L., Deste G., Sacchetti E.* Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies // *Transl. Psychiatry*. 2012. V. 2. № 11. P. e190.
 37. *Gerretsen Ph., Menona M., Mamo M.* Impaired insight into illness and cognitive insight in schizophrenia spectrum disorders: Resting state functional connectivity // *Schizophr. Res.* 2014. V. 160. № 1-2. P. 43.
 38. *Zhu F., Liu F., Guo W. et al.* Disrupted asymmetry of inter- and intra-hemispheric functional connectivity in patients with drug-naive, first-episode schizophrenia and their unaffected siblings // *EBioMedicine*. 2018. V. 36. P. 429.
 39. *Gomes C.M., Delinte A., Vaquero E. et al.* Current source density analyses of CNV during temporal GAP paradigm // *Brain Topogr.* 2001. V. 13. № 3. P. 149.
 40. *Yamaguchi S., Tsuchiya H., Kobayashi S.* Electroencephalographic activity associated with shifts of visuospatial attention // *Brain*. 1994. V. 117. Pt. 3. P. 553.
 41. *Slavutskaya M.V., Kirenskaya A.V., Novototskii-Vlasov V.Yu. et al.* Slow cortical potentials preceding visually guided saccades in schizophrenics // *Human Physiology*. 2005. V. 31. № 5. P. 545.
 42. *Osborne K.J., Kraus B., Lam P.H. et al.* Contingent negative variation blunting and psychomotor dysfunction in schizophrenia: A systematic review // *Schizophr. Bull.* 2020. V. 46. № 5. P. 1144.
 43. *Jansma J.M., Ramsey N.F., van der Wee N.J.A., Kahn R.S.* Working memory capacity in schizophrenia: a parametric fMRI study // *Schizophr. Res.* 2004. V. 68. № 2-3. P. 159.

Slow Negative Potentials in the Pre-Stimulus Period in Norm and Patients with the First Episode of Schizophrenia

M. V. Slavutskaya^{a, b, *}, I. S. Lebedeva^b, A. A. Fedotova^a, D. V. Tikhonov^b, V. G. Kaleda^b

^a*Moscow State University, Moscow, Russia*

^b*Center for Mental Health, Moscow, Russia*

**E-mail: mvslav@yandex.ru*

Behavioral data (correct response latency and errors number increase) indicate a significant decrease in the task performance efficiency in patients with the first episode of schizophrenia, compared to the norm. At the same time the SNP 1, 2, 3 amplitudes were found to enhance in the patients group, compared to the norm, which may reflect a compensatory activation of predictive attention and inhibition cortical networks for increase the response efficiency. Intergroup differences in the topography of the SNP1 and SNP2 peaks amplitude suggest “disorganization” of the left hemisphere cognitive control cortical networks at the early stage of schizophrenia. It is assumed that the SNP 1, 2, 3 components can be considered as potentially significant clinically markers of cognitive control disorders in schizophrenia.

Keywords: cognitive control, attention, inhibition, saccade, slow negative waves, “Go/NoGo delay” paradigm.