

ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ*

И.С. Сухачевский¹, В.Н. Анисимов², А.В. Латанов², А.Б. Шмуклер¹

¹Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФБГУ
«НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Первые публикации, посвященные изучению движения глаз, появились в конце XIX века [18, 40], и уже в 1908 году А.Р. Diefendorf и R. Dodge [19] опубликовали первую работу, посвященную глазодвигательным нарушениям у больных шизофренией. Во второй половине XX века дальнейшее развитие данного направления исследований способствовало изучению когнитивных функций как у здоровых испытуемых, так и у больных шизофренией. Многие стандартизированные парадигмы изучения движений глаз, разработанные в этот период, используются до настоящего времени. Первоначально точность регистрации движений глаз в подобных исследованиях ограничивалась техническими возможностями, и с появлением высокоскоростных видеокамер, позволяющих осуществлять цифровую компьютеризованную запись и обработку полученных результатов, методология изучения выявляемых отклонений вышла на качественно новый уровень.

К основным экспериментальным подходам для изучения движений глаз относятся плавное проследивание движущихся объектов, фиксация взора, свободное рассматривание изображений, задачи на выполнение саккад (вызванных зрительными объектами или воспоминаниями об их возникновении) и антисаккад. При этом существенным для понимания выявляемых нарушений, в частности, у больных шизофренией, являются онтогенетические аспекты развития основных компонентов данной системы.

Плавное проследивание (smooth pursuit eye movement – SPEM) представляет собой процесс произвольного плавного сопровождения взглядом движущегося стимула, воспроизводя скорость проследиваемого объекта с целью его позиционирования на центральной ямке сетчатки (фовеа, *fovea*). Показано, что система мозга, обеспечивающая плавное проследивание, прилегает к областям системы саккад и

перекрывается с областями вестибулярной системы, вовлеченной в данный процесс, с участием также экстрастриарных областей зрительной системы, обеспечивающих движения [4, 29, 53, 63].

Система слежения за объектом не развита к моменту рождения, и ее интенсивное созревание происходит в течение первого года жизни. На протяжении первых 2-х недель ребенок имеет возможность следить за объектом, используя оптокинетический нистагм [72], а первые 2 месяца жизни слежение за движущимся объектом сопровождается саккадическими движениями [73]. Способность следить за движущимися объектами медленными контролируемыми движениями глаз, отличными от саккад, развивается в течение первых нескольких месяцев жизни, однако движения остаются медленными и неточными [73]. Участие саккад в этом процессе появляется к 6 месяцу жизни [33], постепенно развиваясь в дальнейшем вплоть до взрослого возраста. Способность предвосхищать движение отсутствует до 8 месяцев, созревая в течение последующего развития по мере взросления (незрелость данной системы может обнаруживаться еще у подростков) [74]. Точность следящих движений глаз отражает взаимодействие нейросетей, рассогласование которых, как считается, лежит в основе различной психопатологической симптоматики.

Система фиксации взора представляет собой способность сдерживать произвольные движения глаз с целью фокусировки на сетчатке неподвижных объектов и является активным процессом поддержания внимания и торможения «неадекватного» движения глаз, что не исключает наличия микро-саккад и других микродвижений в пределах области фиксируемого объекта (что, в частности, и является подтверждением активности данного процесса). В работу данной системы вовлечены диффузные нейронные сети, включающие лобное глазодвигательное поле, задние отделы теменной области и некоторые ядра ствола [19, 61, 62].

*Обзор зарубежной литературы

Способность фиксировать взор отмечается уже в раннем детстве. Она развивается до подросткового возраста, что, в частности, проявляется более стабильными фиксациями [2]. Показано, что данный процесс относится к регуляции высокого уровня (когнитивный контроль, например, возможность тормозить реакцию на отвлекающие стимулы) [65, 66].

Саккады представляют собой быстрые движения глаз, обеспечивающие перемещения взора в направлении зрительных объектов и последующую фиксацию на них при участии процессов внимания. Саккады оценивают по направлению в отношении целевых объектов, скорости, латентности и точности. Данные движения являются в известной степени автоматизированными (рефлекторными), однако могут совершаться произвольно под управлением систем исполнительного контроля. При этом *рефлекторные саккады* требуют лишь минимального участия системы когнитивного контроля.

Саккадические движения осуществляются диффузной нейронной сетью, включающей мозжечок, некоторые ядра ствола, теменные области и лобное глазодвигательное поле. Установлено, что у взрослых по сравнению с детьми саккады не такие быстрые, однако более точные. Латентность саккад (период от предъявления стимула до начала движения) снижается от рождения до подросткового возраста, когда этот показатель достигает уровня, наблюдаемого у взрослых [52]. Он отражает развитие процессов обработки информации, а не только глазодвигательной системы и, в целом, нисходящего (top-down) контроля, что позволяет судить о нарушениях данных процессов, например, при психических заболеваниях.

Саккады с латентностью 80–140 мс называются экспресс-саккадами. В экспериментах испытуемые демонстрируют экспресс-саккады, когда после выключения фиксационного стимула целевой стимул включают с некоторой задержкой (gap) – так называемая GAP парадигма. Их значительное количество связано с ошибками подавления нерелевантных просаккад при выполнении антисаккад, что указывает на незрелость системы фиксации. Однако наличие ошибок такого подавления, не связанных с экспресс-саккадами, позволяет утверждать, что незрелость мозговой системы выполнения произвольных саккад не идентична системе фиксации [25]. Данный вид саккад демонстрирует лишь умеренный уровень снижения латентности вплоть до подросткового возраста [25, 48], что может свидетельствовать о более раннем созревании этой системы, управляемой преимущественно подкорковыми образованиями, по сравнению с влиянием когнитивных процессов на глазодвигательные реакции: основные динамические процессы просаккад (скорость и длительность) созревают к 4–6 годам, в то время как латентности просаккад и антисаккад снижаются к подростковому возрасту, когда также отмечается существенное уменьшение ошибок подавления.

Движения глаз также могут осуществляться произвольно в соответствии с поставленной задачей, что отражает базовый аспект функции когнитивного контроля в виде способности к произвольному подавлению доминирующего или рефлекторного ответа в пользу желаемой реакции. Для выполнения подобных действий необходима способность удерживать и оперировать информацией, планировать действия, переключать и поддерживать внимание, что указывает на тесное взаимодействие функций подавления «ответа» и рабочей памяти, которые в онтогенетическом аспекте, развиваясь параллельно вплоть до среднего подросткового возраста, тем не менее, не являются полностью идентичными [52]. Это открывает дополнительные возможности для изучения глазодвигательной функции при психических расстройствах, позволяя дифференцированно оценивать различные аспекты когнитивного контроля, в частности, у больных шизофренией.

В задачах на выполнение *антисаккад* осуществляется произвольное подавление рефлекторных движений глаз в направлении к зрительному стимулу (просаккады) в пользу движения в противоположном направлении, то есть изучается способность к когнитивному контролю поведения (при выполнении антисаккад отмечается активация дорзоперифронтальной префронтальной коры, дополнительного глазодвигательного поля, лобного глазодвигательного поля, заднелатеральной области теменной коры, полосатого тела, верхних холмиков четверохолмия и мозжечка). Ошибки выполнения антисаккад (часто в виде недостаточной точности) отражают неспособность в полной мере подавить рефлекторный ответ на периферические стимулы, вслед за чем следует корректирующий ответ [52]. Развитие данной системы происходит до подросткового возраста: имеет место уменьшение латентности как просаккад, так и антисаккад, а также снижение количества корректирующих ошибок подавления, отражающее увеличение скорости обработки информации [47, 52].

При *свободном рассматривании* естественных изображений (в т.ч. лиц) человек обычно совершает 3–4 саккады в секунду, перемежающиеся паузами (фиксациями) продолжительностью 300–400 мс. Показано, что движения глаз в этих случаях являются активными и целенаправленными, причем фиксации взора распределяются по изображению неравномерно, и взор постоянно возвращается к наиболее информативным фрагментам изображения [34, 35]. В данной парадигме оценивают положение фиксации по отношению к зрительной сцене и их последовательность (на каких частях зрительной сцены человек фиксирует взор), их длительность (скорость обработки фовеальной и экстрафовеальной информации), а также расстояние между положениями фиксации, отражающее размер фокуса внимания. С повышением трудности задачи длительность фиксации увеличивается, а амплитуда саккад уменьшается.

Следует специально выделить работы, в которых исследована данная глазо двигательная активность в условиях неоднозначных инструкций: было показано, что дети по сравнению со взрослыми обнаруживают трудности соотнесения языковой и контекстуальной информации [75, 93].

В целом, выводы исследований, изучающих развитие движений глаз, сводятся к следующему: динамика просаккад (максимальная скорость, длительность) практически не изменяется после 4 лет, просаккады и антисаккады имеют различную траекторию развития, а улучшение показателей плавного прослеживания продолжается до подросткового возраста [44].

Глазо двигательные показатели предоставляют широкие возможности для оценки когнитивных процессов, в том числе при психических заболеваниях. В частности, траектория взора отражает стратегию свободного рассматривания. По соотношению длительностей фиксаций и амплитуд саккад можно судить о доминировании подсистем внимания bottom-up или top-down [21, 26]. Общее время позиционирования взора на определенных участках изображений является отражением «ландшафта» внимания, регулирующего процессы восприятия различных фрагментов изображений [43]. Тест на выполнение саккад в парадигме Go/NoGo используют для исследования рабочей памяти, систем исполнительного контроля [59, 68]. Этот тест также используют для оценки устойчивости и дефицита внимания, а также способности подавления нерелевантных реакций. Тест «антисаккады» широко применяется для оценки процессов исполнительного контроля, в частности, торможения нерелевантных рефлекторных движений [14, 16, 67, 77].

Как уже отмечалось, практически с самого начала изучения движений глаз, значительное внимание исследователей уделялось их нарушениям при шизофрении. При *свободном рассматривании* зрительных сцен по сравнению с группой контроля пациенты демонстрируют меньшее число фиксаций и саккад, большие длительности фиксаций, большие амплитуды саккад и при этом более короткие треки взора [3, 58].

Наиболее однозначные результаты получены при *плавном прослеживании*, когда отклонения от нормы выявлялись не только у психотических больных, но и в ремиссии, а также у здоровых родственников пациентов [44, 91]. Было показано, что нарушение данной функции выявляется у 52–86% больных шизофренией по сравнению с 22% у больных психозами нешизофренической этиологии, у 21% пациентов с непсихотическими расстройствами и в 8% случаев у здоровых [36, 37]. Существенным является замечание, что, наряду с больными шизофренией, у которых обнаруживается нарушение плавного прослеживания, выявлена группа пациентов без подобных нарушений

(что не исключает наличие у них здоровых родственников с нарушениями SPEM) [10, 42].

Исследования у больных шизофренией, дебютировавшей в детском возрасте, отчетливо продемонстрировали наличие отклонений показателей SPEM от нормы, что позволило авторам констатировать чувствительность указанного подхода при данном варианте заболевания [71]. В целом, при манифестации шизофрении в детском возрасте показано отсутствие доказанного нарушения корректирующих саккад при ухудшении точности слежения и увеличении предугадывающих и интрузивных саккад.

Нарушения также выявляются у лиц из группы риска развития расстройств шизофренического спектра, включая шизотипию [79, 80]. Кроме того, следует отметить, что нарушение плавного прослеживания у родственников больных шизофренией первой степени родства обнаруживается в 25–45% случаев [6, 37, 50].

Глазо двигательные нарушения при шизофрении проявляются в ухудшении точности слежения, низком начальном ускорении и аномально неточных корректирующих саккадах [1]. В частности, типичным для больных шизофренией является меньшая скорость плавного прослеживания по отношению к скорости самого объекта, в том числе у больных, никогда ранее не получавших терапию [8].

Отмечается, что процессы прослеживания объекта, уже «привязанного» к фовеа сетчатки, и предиктивное прослеживание (в ответ на экстраретинальную, т.е. за пределами фовеа, информацию) являются независимыми [88]. При этом в норме SPEM в большей степени опирается на экстраретинальную информацию, а у больных с расстройствами шизофренического спектра увеличивается зависимость от фовеальной информации, которая в определенной степени может компенсировать нарушенные экстраретинальные процессы [39]. Имеются данные, что у лиц с отклонениями от нормальных значений предиктивного прослеживания имеет место нарушение формирования так называемых эфферентных копий (виртуальных моделей предвосхищаемого движения). При этом указывается на изменение кортико-кортикальных связей, в частности, между лобными и теменными отделами коры, а также связей между лобными отделами коры и мозжечком, что объясняется нарушениями, выявляемыми на микроструктурном уровне в белом веществе [46].

Данные, касающиеся соотношения нарушений плавного прослеживания и клинических состояний пациентов, неоднозначны. В ряде исследований не было обнаружено корреляций между показателями SPEM и клиническим статусом как у больных с острым психозом, так и у хронических пациентов, причем без каких-либо особенностей в зависимости от формы шизофрении [8, 31, 95]. В то же время была выявлена связь изучаемых показателей с наруше-

ниями мышления и негативной симптоматикой [38, 82, 85, 86].

Антипсихотическая терапия традиционными нейрореплетиками не оказывала влияния на данные показатели при назначении в течение короткого времени как здоровым добровольцам, так и больным шизофренией, однако при применении в течение более продолжительного срока (2 года) обнаруживались значимые отличия от группы сравнения [49, 51, 80, 83]. При этом показатели были хуже у ранее лечившихся пациентов, которые на момент обследования не получали терапии, по сравнению с больными никогда не принимавшими психотропные средства. Нарушения также выявлялись при применении бензодиазепинов.

Нередко исследования плавного прослеживания дополняются задачей на **антисаккады**, успешность выполнения которой является показателем произвольного контроля при движениях глаз. В частности, показано, что больные шизофренией с нарушениями плавного прослеживания демонстрируют большее число ошибок и более длительную латентность при выполнении антисаккад по сравнению с пациентами без нарушений SPEM [55, 77].

Впервые нарушение контроля движения глаз при выполнении антисаккад у больных шизофренией продемонстрировали J.Fukushima и соавт. [27]. Эти данные были подтверждены в многочисленных последующих исследованиях. Показано, что уровень ошибок у больных шизофренией колеблется в интервале 25–71% по сравнению с 2–25% (наиболее характерно 20%) у здоровых (средняя величина эффекта как отношение ошибок при шизофрении и в норме составляла 1,71), постепенно меняясь в течение жизни: максимальные значения наблюдаются в детстве, достигая минимума у «молодых взрослых» и постепенно увеличиваясь к 60 годам, после чего ухудшение показателей ускоряется [6, 41, 70]. Нарушения выявляются также у больных на начальных этапах заболевания и у пациентов, никогда ранее не получавших лечение [13, 22].

Показано, что при выполнении задач на антисаккады у больных шизофренией по сравнению с контрольной группой больше число ошибок, ниже точность выполнения антисаккад, большие латентные периоды релевантных саккад (антисаккад), в то время как латентные периоды нерелевантных (рефлекторных просаккад) в большинстве исследований не различались [16, 17, 45, 57, 67].

Результаты оценки связи нарушений в задачах на антисаккады с психопатологической симптоматикой достаточно противоречивы за исключением указаний на корреляцию между ошибками антисаккад и негативной симптоматикой у больных шизофренией [13, 22, 23, 64, 90]. При этом нарушения выявлялись также и в ремиссии [16] и не обнаруживали заметную динамику при длительных исследованиях [31]. В целом высказывается мнение, что описанные нару-

шения достаточно стабильны и не зависят от психического состояния пациента и течения заболевания [93]. В то же время следует иметь в виду, что, как минимум отчасти, отклонения от нормы при выполнении задач на антисаккады могут быть результатом проводимой фармакотерапии вследствие развития нейрореплетической дискинезии [9].

При определении особенностей выявляемых нарушений необходимо принимать во внимание несколько параметров. Обычно учитывают латентность релевантных антисаккад и нерелевантных просаккад, время коррекции ошибки (время между нерелевантной просаккадой и последующей корректирующей антисаккадой), пространственную точность (амплитуду релевантных и нерелевантных саккад и финальную позицию глаза). Еще одним важным показателем является доля скорректированных ошибок.

Считается, что тест на антисаккады может быть высоко чувствительным, хотя и недостаточно специфичным для шизофрении (нарушения выявляются, например, при биполярном и обсессивно-компульсивном расстройстве). В частности, продемонстрировано, что задачи на антисаккады более эффективны для дифференциации больных шизофренией и здоровых испытуемых (в контроле), чем результаты тестов на плавное прослеживание [11].

Имеются данные, что у 73% пациентов, демонстрирующих повышенный уровень рефлекторных саккад в задачах на антисаккады, отмечается атрофия лобной коры [28]. Методом позитронно-эмиссионной томографии выявлены различия между больными шизофренией, у которых обнаружены глазодвигательные нарушения, и испытуемыми без таковых. У первых отмечалось снижение регионального церебрального кровотока билатерально в передней цингулярной области, инселе и левом стриатуме [15].

Рефлекторные **саккады**, как правило, выполняются больными шизофренией с нормальной точностью и латентностью [5], однако отмечается большее число экспресс-саккад, чем у здоровых, даже когда точка фиксации находится в области, к которой направлено внимание [12, 56]. При этом у больных шизофренией с нарушениями плавного прослеживания выявляется большая частота экспресс-саккад по сравнению с пациентами без таковых [55, 76], что может отражать характерную для больных «отвлекаемость» на второстепенные признаки и демонстрирует слабость механизма подавления в системе фиксации.

При выполнении задач в парадигме Go/NoGo у больных шизофренией продемонстрировано ухудшение глазодвигательной деятельности [20, 32, 54]. Так, при условии Go отмечается увеличение латентных периодов саккад, а также меньшая их точность (дисметрия амплитуд саккад) [20, 54, 94]. С другой стороны, при условии NoGo, когда требуется подавление саккад, у больных шизофренией отмечается большее по сравнению с контрольной группой число ошибок

(совершение нерелевантных саккад), меньшая точность (дисметрия амплитуды) [32, 94].

При назначении антипсихотиков отмечается снижение пиковой скорости саккад, ухудшение точности саккад (гипометрия), особенно при произвольных саккадах (например, вызванных воспоминаниями о зрительном объекте и предиктивных) по сравнению с саккадами, вызванными реальными объектами [14, 69, 84]. Имеются отдельные указания, что в случаях терапии антипсихотиками второго поколения может быть увеличена латентность просаккад и снижена латентность антисаккад (для антипсихотиков первого поколения подобных особенностей выявлено не было).

В целом глазодвигательные нарушения, выявляемые у больных шизофренией, в настоящее время рассматриваются как потенциальные биомаркеры

заболевания [60]. Большинство исследователей сходится во мнении, что они обладают признаками промежуточного фенотипа (эндофенотипа), о чем свидетельствует их несомненная генетическая обусловленность, высокая частота выявления по сравнению с общей популяцией и, в то же время, наличие у здоровых родственников, а также стабильность на протяжении заболевания [89]. В более широком контексте, высказывается мнение, что изучение особенностей глазодвигательных нарушений у больных с расстройствами психотического спектра позволяет приблизиться к пониманию базовых патогенетических механизмов развития данных расстройств («окно в психотический мозг») [87] и, более того, рассматривается как один из ключевых аспектов исследований в области нейронаук [78].

ЛИТЕРАТУРА

1. Abel L.A., Levin S., Holzman P.S. Abnormalities of smooth pursuit and saccadic control in schizophrenia and affective disorders // *Vision Res.* 1992. Vol. 32, N 6. P. 1009–1014.
2. Aring E., Gronlund M.A., Hellström A., Ygge J. Visual fixation development in children // *Graefes Arch. Clinical Exper Ophthalmol.* 2007. Vol. 245. P. 1659–1665.
3. Beedie S.A., Benson P.J., Giegling I., Rujescu D., St Clair D.M. Smooth pursuit and visual scanpaths: Independence of two candidate oculomotor risk markers for schizophrenia // *World J. Biol. Psychiatry.* 2012. Vol. 13, N 3. P. 200–210.
4. Berman R.A., Colby C.L., Genova C.R., Voyvodic J.T., Luna B., Thulborn K.R. et al. Cortical networks subserving pursuit and saccadic eye movements in humans: An fMRI study // *Human Brain Mapping.* 1999. Vol. 8. P. 209–225.
5. Broerse A., Crawford T.J., den Boer J.A. Parsing cognition in schizophrenia using saccadic eye movements: a selective overview // *Neuropsychologia.* 2001. Vol. 39. P. 742–756.
6. Calkins M.E., Iacono W.G. Eye movement dysfunction in schizophrenia: a heritable characteristic for enhancing phenotype definition // *Am. J. Med. Genet.* 2000. Vol. 97. P. 72–76.
7. Calkins M.E., Ones D.S., Iacono W.G. Saccade and fixation system functioning in schizophrenia: a meta-analytic review // *Schizophr. Res.* 2001. Vol. 49. P. s212–s213.
8. Campion D., Thibaut F., Denise P., Courtin P., Pottier M., Levillain D. SPEN impairment in drug-naïve schizophrenic patients: evidence for a trait marker // *Biol. Psychiatr.* 1992. P. 32. P. 891–902.
9. Cassady S.L., Thaker G.K., Tamminga C.A. Pharmacologic relationship of antisaccade and dyskinesia in schizophrenic patients // *Psychopharmacol. Bull.* 1993. Vol. 29. P. 235–240.
10. Clementz B.A., Grove W.M., Iacono W.G., Sweeney J.A. Smooth pursuit eye movement dysfunction and liability for schizophrenia: implications for genetic modelling // *J. Abnorm. Psychol.* 1992. Vol. 101. P. 117–129.
11. Clementz B.A., McDowell J.E., Zisook S. Saccadic system functioning among schizophrenia patients and their first-degree biological relatives // *J. Abnorm. Psychol.* 1994. Vol. 103. P. 277–287.
12. Clementz B.A. The ability to produce express saccades as a function of gap interval among schizophrenia patients // *Exper. Brain Res.* 1996. Vol. 111. P. 121–130.
13. Crawford T.J., Haeger B., Kennard C., Reveley M.A., Henderson L. Saccadic abnormalities in psychotic patients. I. Neuroleptic-free psychotic patients // *Psychol. Med.* 1995. Vol. 25. P. 461–471.
14. Crawford T.J., Haeger B., Kennard C., Reveley M.A., Henderson L. Saccadic abnormalities in psychotic patients II. The role of neuroleptic treatment // *Psychol. Med.* 1995. Vol. 25. P. 473–483.
15. Crawford T.J., Puri B.K., Nijran K.S., Jones B., Kennard C., Lewis S.W. Abnormal saccadic distractibility in patients with schizophrenia – a TC-99M-HMPAO SPET study // *Psychol. Med.* 1996. Vol. 26. P. 265–277.
16. Curtis C.E., Calkins M.E., Iacono W.G. Saccadic disinhibition in schizophrenia patients and their first-degree biological relatives: a parametric study of the effects of increasing inhibitory load // *Exp. Brain Res.* 2001. Vol. 137. P. 228–236.
17. Cutsuridis V., Kumari V., Ettinger U. Antisaccade performance in schizophrenia: a neural model of decision making in the superior colliculus // *Front Neurosci.* 2014. Vol. 8. P. 1–13.
18. Delabarre E.B. A method of recording eye-movements // *Am. J. Psychol.* 1898. P. 572–574.
19. Diefendorf A.R., Dodge R. An experimental study of the ocular reactions of the insane from photographic records // *Brain.* 1908. Vol. 31. P. 451–489.
20. Done D.J., Frith C.D. The effect of context during word perception in schizophrenic patients // *Brain Lang.* 1984. Vol. 23, N 2. P. 318–336.
21. Doorn van R.R., Unema P.J., Hendriks E.J. The locus of adaptation to altered gain in aimed movements // *Hum. Mov. Sci.* 2005. Vol. 24, N 1. P. 31–53.
22. Ettinger U., Kumari V., Chitnis, X.A., Corr P.J., Crawford T.J., Fannon D.G. et al. Volumetric neural correlates of antisaccade eye movements in first-episode psychosis // *Am. J. Psychiatr.* 2004. Vol. 61. P. 1918–1921.
23. Ettinger U., Picchioni M., Hall M.H., Schulze K., Touloupoulou T., Landau S. et al. Antisaccade eye movements in monozygotic twins discordant for schizophrenia: The Maudsley twin study // *Am. J. Psychiatr.* 2006. Vol. 163. 543–545.
24. Everling S., Fischer B. The antisaccade: a review of basic research and clinical studies // *Neuropsychologia.* 1998. Vol. 36, N 9. P. 885–899.
25. Fischer B., Biscaldi M., Gezeck S. On the development of voluntary and reflexive components in human saccade generation // *Brain Res.* 1997. Vol. 754. P. 285–297.
26. Follet B., Le Meur O., Baccino T. New insights into ambient and focal visual fixations using an automatic classification algorithm // *I-Perception.* 2011. Vol. 2, N 6. P. 592–610.
27. Fukushima J., Fukushima K., Chiba T., Tanaka S., Yamashita I., Kato M. Disturbances of voluntary control of saccadic eye movements in schizophrenic patients // *Biol. Psychiatr.* 1988. Vol. 23. P. 670–677.
28. Fukushima J., Fukushima K., Morita N., Yamashita I. Further analysis of the control of voluntary saccadic eye movements in schizophrenic patients // *Biol. Psychiatry.* 1990. Vol. 28. P. 943–958.
29. Fukushima J., Akao T., Kurkin S., Kaneko C.R., Fukushima K. The vestibular-related frontal cortex and its role in smooth-pursuit eye movements and vestibular-pursuit interactions // *J. Vestibul. Res.* 2006. Vol. 16. P. 1–22.
30. Goldberg M.E., Bushnell M.C., Bruce C.J. The effect of attentive fixation on eye movements evoked by electrical stimulation of the frontal eye fields. *Exper. Brain Res.* 1986. Vol. 61. P. 579–584.
31. Gooding D.C., Iacono W.G., Beiser M. Temporal stability of smooth-pursuit eye tracking in first-episode psychosis // *Psychophysiology.* 1994. Vol. 31. P. 62–67.
32. Gooding D.C., Basso M.A. The tell-tale tasks: a review of saccadic research in psychiatric patient populations // *Brain Cogn.* 2008, Vol. 68, N 3. P. 371–390.
33. Gredeback G., von Hofsten C., Karlsson J., Aus K. The development of two-dimensional tracking: A longitudinal study of circular pursuit // *Exper. Brain Res.* 2005. Vol. 163. P. 204–213.
34. Hayhoe M., Ballard D. Eye movements in natural behaviour // *Trends Cogn. Sci.* 2005. Vol. 9. P. 188–194.
35. Henderson J.M. Human gaze control during real-world scene perception // *Trends Cogn. Sci.* 2003. Vol. 7. P. 498–504.
36. Holzman P.S., Proctor L.R., Hughes D.W. Eye-tracking patterns in schizophrenia // *Science.* 1973. Vol. 181. P. 179–181.

37. Holzman P.S., Proctor L.R., Levy D.L., Yasillo N.J., Meltzer H.Y., Hurt S.W. Eye-tracking dysfunctions in schizophrenic patients and their relatives // *Arch. Gen. Psychiatr.* 1974. Vol. 31. P. 143–151.
38. Hong L.E., Avila M., Adami H., Elliott A., Thaker G.K. Components of the smooth pursuit function in deficit and nondeficit schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2003. Vol. 63, N 1–2. P. 39–48.
39. Hong L.E., Tagamets M., Avila M. et al. Specific motion processing pathway deficit during eye tracking in schizophrenia: a performance-matched functional magnetic resonance imaging study // *Biol. Psychiatr.* 2005. Vol. 57, N 7. P. 726–732.
40. Huey E.B. Preliminary experiments in the physiology and psychology of reading // *Am. J. Psychol.* 1898. Vol. 9. P. 575–586.
41. Hutton S.B., Ettinger U. The antisaccade task as a research tool in psychopathology: A critical review // *Psychophysiology.* 2006. Vol. 43. P. 302–313.
42. Iacono W.G., Moreau M., Beiser M., Fleming J.A., Lin T. Smooth pursuit eye tracking in first-episode psychotic patients and their relatives // *J. Abnorm. Psychol.* 1992. Vol. 101. P. 104–116.
43. Itti L., Koch C. A saliency-based search mechanism for overt and covert shifts of visual attention // *Vision Res.* 2000. Vol. 40, N 10-12. P. 1489–1506.
44. Karatekin C. Eye tracking studies of normative and atypical development // *Develop. Rev.* 2007. Vol. 27. P. 283–348.
45. Karoumi B., Ventre-Dominey J., Vighetto A., Dalery J., d'Amato T. Saccadic eye movements in schizophrenic patients // *Psychiatr. Res.* 1998. P. Vol. 77. P. 9–19.
46. Keshavan M.S., Diwadkar V.A., Montrose D.M., Rajarethinam R., Sweeney J.A. Premorbid indicators and risk for schizophrenia: A selective review and update // *Schizophr. Res.* 2005. Vol. 79. P. 45–57.
47. Klein C., Foerster F. Development of prosaccade and antisaccade task performance in participants aged 6 to 26 years // *Psychophysiology.* 2001. Vol. 38. P. 179–189.
48. Klein C., Foerster F., Hartnegg K., Fischer B. Lifespan development of pro- and anti-saccades: Multiple regression models for point estimates // *Brain Res. Develop. Brain Res.* 2005. Vol. 160. P. 113–123.
49. Kufferle B., Friedmann A., Topitz A., Földes P., Anderer P., Kutzer M., Steinberger K. Smooth pursuit eye movements in schizophrenia: influences of neuroleptic treatment and the question of specificity // *Psychopathology.* 1990. Vol. 23, N 2. P. 106–114.
50. Lee K.H., Williams L.M. Eye movement dysfunction as a biological marker of risk for schizophrenia // *Aust. N.Z. J. Psychiatr.* 2000. Vol. 34 (Suppl). P. S91–S100.
51. Levy D.L., Holzman P.S., Matthisse S., Mendell N.R. Eye tracking dysfunction and schizophrenia: a critical perspective // *Schizophr. Bull.* 1993. Vol. 19. P. 461–536.
52. Luna B., Sweeney J.A. The emergence of collaborative brain function: fMRI studies of the development of response inhibition // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2004. Vol. 1021. P. 296–309.
53. MacAvoy M.G., Gottlieb J.P., Bruce C.J. Smooth pursuit eye movement representation in the primate frontal eye field // *Cerebral Cortex.* 1991. Vol. 1. P. 95–102.
54. Mackert A., Flechtner M. Saccadic reaction times in acute and remitted schizophrenics // *Eur. Arch. Psychiatr. Neurol. Sci.* 1989. Vol. 239, N 1. P. 33–38.
55. Matsue Y., Osakabe K., Saito H. et al. Smooth pursuit eye movements and express saccades in schizophrenic patients // *Schizophrenia Research.* 1994. Vol. 12. P. 121–130.
56. Matsue Y., Saito H., Osakabe K. et al. Smooth pursuit eye movements and voluntary control of saccades in the antisaccade task in schizophrenic patients // *Japan. J. Psychiatr. Neurol.* 1994. Vol. 48. P. 13–22.
57. McDowell J.E., Myles-Worsley M., Coon H., Byerley W., Clementz B.A. Measuring liability for schizophrenia using optimized antisaccade stimulus parameters // *Psychophysiology.* 1999. Vol. 36. P. 138–141.
58. Minassian A., Granholm E., Verney S., Perry W. Visual scanning deficits in schizophrenia and their relationship to executive functioning impairment // *Schizophr. Res.* 2005. Vol. 74, N 1. P. 69–79.
59. Montagnini A., Chelazzi L. Dynamic interaction between “Go” and “Stop” signals in the saccadic eye movement system: New evidence against the functional independence of the underlying neural mechanisms // *Vision Res.* 2009. Vol. 49, N 10. P. 1316–1328.
60. Morita K., Miura K., Fujimoto M., Yamamori H., Yasuda Y., Iwase M. Eye movement as a biomarker of schizophrenia: Using an integrated eye movement score // *Psychiatr. Clin. Neurosci.* 2017. Vol. 71. P. 104–114.
61. Mountcastle V.B., Andersen R.A., Motter B.C. The influence of attentive fixation upon the excitability of the light-sensitive neurons of the posterior parietal cortex // *J. Neurosci.* 1981. Vol. 1. P. 1218–1225.
62. Munoz D.P., Wurtz R.H. Role of the rostral superior colliculus in active visual fixation and execution of express saccades // *J. Neurophysiol.* 1992. Vol. 67. P. 1000–1002.
63. Newsome W.T., Wurtz R.H., Komatsu H. Relation of cortical areas MT and MST to pursuit eye movement. II. Differentiation of retinal from extraretinal inputs // *J. Neurophysiol.* 1988. Vol. 60. P. 604–620.
64. Nkam I., Thibaut F., Denise P., Van Der E.A., Segard L., Brazo P. et al. Saccadic and smooth-pursuit eye movements in deficit and non-deficit schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2001. Vol. 48. P. 145–153.
65. Paus T. The development of sustained attention in children might be related to the maturation of frontal cortical functions // *Acta Neurobiol. Experimental.* 1989. Vol. 49. P. 51–55.
66. Paus T., Babenko V., Radil T. Development of an ability to maintain verbally instructed central gaze fixation studied in 8- to 10-year-old children // *Inter. J. Psychophysiol.* 1990. Vol. 10. P. 53–61.
67. Radant A.D., Dobie D.J., Calkins M.E., Olincy A., Braff D.L., Cadenhead K.S., Freedman R., Green M.F., Greenwood T.A., Gur R.E., Gur R.C., Light G.A., Meichle S.P., Millard S.P., Mintz J., Nuechterlein K.H., Schork N.J., Seidman L.J., Siever L.J., Silverman J.M., Stone W.S., Swerdlow N.R., Tsuang M.T., Turetsky B.I., Tsuang D.W. Antisaccade performance in schizophrenia patients, their first-degree biological relatives, and community comparison subjects: data from the COGS study // *Psychophysiology.* 2010. Vol. 47, N 5. P. 846–856.
68. Redick T.S., Calvo A., Gay C.E., Engle R.W. Working memory capacity and go/no-go task performance: selective effects of updating, maintenance, and inhibition // *J. Exp. Psychol. Learn Mem. Cogn.* 2011. Vol. 37, N 2. P. 308–324.
69. Reilly J.L., Lencer R., Bishop J.R., Keedy S., Sweeney J.A. Pharmacological treatment effects on eye movement control // *Brain Cogn.* 2008. Vol. 68, N 3. P. 415–435.
70. Reuter B., Kathmann N. Using saccade tasks as a tool to analyze executive dysfunctions in schizophrenia // *Acta Psycholog.* 2003. Vol. 115. P. 255–269.
71. Rommelse N.J., Van der Stigchel S., Sergeant J.A. A review on eye movement studies in childhood and adolescent psychiatry Nanda // *Brain Cognition.* 2008. Vol. 68. P. 391–414.
72. Rosander K. Visual tracking and its relationship to cortical development. *Progress in Brain Research* 2007. Vol. 164. P. 105–122.
73. Rosander K., von Hofsten C. Development of gaze tracking of small and large objects // *Exper. Brain Res.* 2002. Vol. 146. P. 257–264.
74. Salman M.S., Sharpe J.A., Lillakas L., Dennis M., Steinbach M.J. Smooth pursuit eye movements in children // *Exper. Brain Res.* 2006. Vol. 169. P. 139–143.
75. Sekerina I.A., Stromswold K., Hestvik A. How do adults and children process referentially ambiguous pronouns? // *J. Child Lang.* 2004. Vol. 31. P. 123–152.
76. Sereno A.B., Holzman P.S. Express saccades and smooth pursuit eye movement function in schizophrenic, affective disorder, and normal subjects // *J. Cogn. Neurosci.* 1993. Vol. 5. P. 303–316.
77. Sereno A.B., Holzman P.S. Antisaccades and smooth pursuit eye movements in schizophrenia // *Biol. Psychiatr.* 1995. Vol. 37. P. 394–401.
78. Shaikh A.G., Zee D.S. Eye movement research in the twenty-first century – a window to the brain, mind, and more // *Cerebellum.* 2017. <https://doi.org/10.1007/s12311-017-0910-5>
79. Siever L.J., Coursey R.D., Alterman I.S., Buchsbaum M.S., Murphy D.L. Impaired smooth pursuit eye movement: vulnerability marker for schizotypal personality disorder in a normal volunteer population // *Am. J. Psychiatr.* 1984. Vol. 141. P. 1560–1566.
80. Siever L.J., van Kammen D.P., Linnola M., Alterman I., Hare T., Murphy D.L. Smooth pursuit eye movement disorder and its psychobiologic correlates in unmedicated schizophrenics // *Biol. Psychiatr.* 1986. Vol. 21. P. 1167–1174.
81. Siever L.J., Friedman L., Moskowitz J. et al. Eye movement impairment and schizotypal psychopathology // *Am. J. Psychiatr.* 1994. Vol. 151. P. 1209–1215.
82. Solomon C.M., Holzman I.S., Levin S., Gale H.J. The association between eye tracking dysfunctions and thought disorder in psychosis // *Arch. Gen. Psychiatr.* 1987. Vol. 44, N 1. P. 31–35.
83. Spohn H.E., Coyne L., Spray J. The effect of neuroleptics and tardive dyskinesia on smooth-pursuit eye movement in chronic schizophrenics // *Arch. Gen. Psychiatr.* 1988. Vol. 45. P. 833–840.
84. Straube A., Riedel M., Eggert T., Muller N. Internally and externally guided voluntary saccades in unmedicated and medicated schizophrenic patients Part I. Saccadic velocity // *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.* 1999. Vol. 249. P. 1–6.
85. Sweeney J.A., Clementz B., Hill J., Solomon C., Haas G., Frances A. Eye movement abnormalities in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 1989. Vol. 2. P. 92–98.
86. Tadin D., Kim J., Doop M.L. Weakened center-surround interactions in visual motion processing in schizophrenia // *J. Neurosci.* 2006. Vol. N 26, N 44. P. 11403–11412.
87. Thakkar K.N., Diwadkar V.A., Rolfs M. Oculomotor prediction: A window into the psychotic mind // *Trends Cog. Sci.* 2017. Vol. 21, N 5. P. 344–356.

88. Thaker G.K., Avila M.T., Hong E. et al. A model of smooth pursuit eye movement deficit associated with the schizophrenia phenotype // *Psychophysiology*. 2003. Vol. 40. P. 277–284.
89. Thibaut F., Boutros N.N., Jarema M., Oranje B., Hasan A., Daskalakis Z.J., Wichniak A., Schmitt A., Riederer P., Falkai P. WFSBP Task Force on Biological Markers. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Criteria for biomarkers and endophenotypes of schizophrenia part I: Neurophysiology // *World J. Biol. Psychiatry*. 2015. Vol. 16, N 5. P. 280–290.
90. Tien A.Y., Ross D.E., Pearson G., Strauss M.E. Eye movements and psychopathology in schizophrenia and bipolar disorder // *J. Nerv. Ment. Dis.* 1996. Vol. 184. P. 331–338.
91. Trillenberg P., Lencer R., Heide W. Eye movements and psychiatric disease // *Curr Opin. Neurol*. 2004. Vol. 17. P. 43–47.
92. Trueswell J.C., Sekerina I., Hill N.M., Logrip M.L. The kindergarten-path effect: Studying on-line sentence processing in young children // *Cognition*. 1999. Vol. 73. P. 89–134.
93. Turetsky B.I., Calkins M.E., Light G.A., Olincy A., Radant A.D., Swerdlow N.R. Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: The viability of selected candidate measures // *Schizophr. Bull.* 2007. Vol. 33, N 1. P. 69–94.
94. Weisbrod M., Kiefer M., Marzinzik F., Spitzer M. Executive control is disturbed in schizophrenia: evidence from event-related potentials in a Go/NoGo task // *Biol. Psychiatry*. 2000. Vol. 47, N 1. P. 51–60.
95. Yee C.M., Nuechterlein K.H., Dawson M.E. A longitudinal analysis of eye tracking dysfunction and attention in recent-onset schizophrenia // *Psychophysiology*. 1998. Vol. 35. P. 443–451.

ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

И.С. Сухачевский, В.Н. Анисимов, А.В. Латанов, А.Б. Шмуклер

В статье приводится обзор зарубежной литературы в отношении глазодвигательных нарушений, выявляемых у больных шизофренией, которые в настоящее время рассматриваются как потенциальные биомаркеры заболевания. Большинство исследователей сходится во мнении, что они обладают признаками промежуточного фенотипа (эндофенотипа), о чем свидетельствует их несомненная генетическая обусловленность, высокая частота выявления по сравнению с общей популяцией и, в то же время, наличие у здоровых родственников,

а также стабильность на протяжении заболевания. Высказывается мнение, что изучение особенностей окулomotorных нарушений у больных с расстройствами психотического спектра позволяет приблизиться к пониманию базовых патогенетических механизмов развития данных расстройств («окно в психотический мозг») и, рассматривается как один из ключевых аспектов исследований в области нейронаук.

Ключевые слова: шизофрения, глазодвигательные нарушения, плавное прослеживание, саккады, антисаккады, биомаркеры.

OCULOMOTOR DISORDERS IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

I.S. Sukhachevsky, V.N. Anisimov, A.V. Latanov, A.B. Shmukler

The article provides an overview of the foreign investigations on oculomotor disorders in patients with schizophrenia. Currently, oculomotor disorders are considered as potential biomarkers of the disease. Most researchers agree that they are intermediate phenotype (endophenotype), as evidenced by their undoubted genetic conditioning, high rates in comparison with the general population and at the same time, the presence in healthy relatives, as well as stability throughout the disease. It is suggested that

the study of the special characteristics) of oculomotor disorders in patients with psychotic spectrum disorders leads to the understanding the basic pathogenetic mechanisms of these disorders (“window into the psychotic brain”) and is considered one of the key aspects of research in the field of neuroscience.

Key words: schizophrenia, oculomotor disorders, smooth pursuit eye movement, saccades, antisaccades, biomarkers.

Сухачевский Иван Сергеевич – аспирант ФБГУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: ivansergeevich007@gmail.com

Анисимов Виктор Николаевич – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник кафедры высшей нервной деятельности биологического факультета Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова; e-mail: anisimov@neurobiology.ru

Латанов Александр Васильевич – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой высшей нервной деятельности биологического факультета Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова; e-mail: latanov@neurobiology.ru

Шмуклер Александр Борисович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФБГУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; e-mail: shmukler.a@serbsky.ru