

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО  
ОБРАЗОВАНИЯ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
«ВЫСШАЯ ШКОЛА ЭКОНОМИКИ»

на правах рукописи

Хайруллина Гузаль Маратовна

**Особенности исполнительных функций  
при обсессивно-компульсивном расстройстве:  
психофизиологическое исследование**

Резюме диссертации  
на соискание ученой степени  
кандидата когнитивных наук

Научный руководитель:  
PhD, Мартынова Ольга Владимировна

Москва — 2024

<b>1. ВВЕДЕНИЕ</b> .....	5
1.1. Проблема исследования.....	5
1.2. Гипотезы, цели и задачи исследования.....	7
1.3. Теоретико-методологическое обоснование.....	8
1.3.1. Теоретическое обоснование.....	8
1.3.2. Методология исследования.....	13
1.4. Научная новизна.....	15
1.4.1. Теоретическая новизна.....	15
1.4.2. Методологическая новизна.....	16
1.5. Теоретическая и практическая значимость.....	16
1.6. Положения, выносимые на защиту.....	17
1.7. Вклад автора.....	18
<b>2. ОПИСАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> .....	19
2.1. Исследование I. Особенности глазодвигательных реакций у высокотревожных добровольцев с разным уровнем импульсивности при решении разных сценариев антисаккадной задачи.....	19
2.2. Исследование II. Увеличенная частота ошибок и задержанный ответ на негативные эмоциональные стимулы в антисаккадной задаче при обсессивно-компульсивном расстройстве.....	27
2.3. Исследование III. Динамика вегетативной нервной системы при когнитивно-эмоциональной нагрузке у пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством.....	34
<b>3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	43
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	45

Работа выполнена в Центре нейроэкономики и когнитивных исследований Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики».

Основные результаты диссертационного исследования представлены в следующих публикациях:

1. **Khayrullina G.M.**, Panfilova E.A., Martynova O.V. (2023). Features of oculomotor reactions in highly anxious volunteers with different level of impulsivity in solving different types of the antisaccade task («Особенности глазодвигательных реакций у высокотревожных добровольцев с разным уровнем импульсивности при решении разных сценариев антисаккадной задачи»). *Журнал высшей нервной деятельности имени И.П. Павлова*, 73 (3), 411-424. DOI: 10.31857/S0044467723030085.

2. **Khayrullina G.**, Panfilova E., Martynova O. (2023). Increased error rate and delayed response to negative emotional stimuli in antisaccade task in obsessive-compulsive disorder («Увеличенная частота ошибок и задержанный ответ на негативные эмоциональные стимулы в антисаккадной задаче при обсессивно-компульсивном расстройстве»). *International Journal of Psychophysiology*, 192, 62-71. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2023.08.009.

3. Portnova G., **Khayrullina G.**, Martynova O. (2024). Temporal dynamics of autonomic nervous system responses under cognitive-emotional workload in obsessive-compulsive disorder («Динамика вегетативной нервной системы при когнитивно-эмоциональной нагрузке при обсессивно-компульсивном расстройстве»). *Psychophysiology*, 00, e14549. DOI: 10.1111/psyp.1454.

Другие публикации:

1. Хайруллина Г.М., Моисеева В.В., Мартынова О.В. (2022). Особенности глазодвигательных реакций как маркеры нарушений когнитивного контроля у пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством. *Современные технологии в медицине*, 14(2), 80-98. DOI: 10.17691/stm2022.14.2.08.

Избранные научные конференции, на которых были представлены результаты:

- Конференция по физиологии сенсорных систем им. академика И.А. Шевелева, Москва, Россия, 2022;
- 24 съезд физиологического общества им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, 2023;
- 23 Всемирный конгресс по психиатрии, Вена, Австрия, 2023.

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Проблема исследования

Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) является одним из психических заболеваний, приводящих к инвалидности, по данным Всемирной организации здравоохранения (WHO, 1999). ОКР, согласно МКБ-10 и МКБ-11, характеризуется наличием постоянных навязчивых мыслей и/или повторяющихся компульсивных действий (WHO, 2019; WHO, 2022). Навязчивые мысли представляют собой идеи, образы или импульсы, которые неоднократно появляются в сознании человека и от которых он не может избавиться. Важно отметить, что, даже если эти мысли возникают непроизвольно и часто вызывают отвращение, люди с ОКР признают их своими. Компульсивные действия, или ритуалы, представляют собой стереотипное поведение, которое многократно повторяется. Они не приносят удовольствия и не служат полезной цели, а скорее являются средством снятия тревожного состояния, связанного с предотвращением маловероятных событий. Пациенты с ОКР избегают ситуаций, вызывающих дискомфорт, даже если отсутствует реальная угроза. Такое поведение может привести к ограничению социальных контактов и ухудшению качества жизни, а также оказать негативное воздействие на социально-экономическую сферу общества в целом. Многие люди, страдающие ОКР, не обращаются за помощью в течение многих лет из-за стигматизации, несмотря на понимание бессмысленности навязчивых мыслей и/или неэффективности ритуалов (Fineberg et al., 2018; Nakao et al., 2014; WHO, 1983, 2022).

Несмотря на расширение научных знаний об ОКР, ряд вопросов о психофизиологических особенностях этого заболевания остается нерешенным. Клинические проявления ОКР включают в себя невозможность как остановить повторяющиеся негативные мысли, избежать бесполезных действий, так и переключить внимание на более продуктивные занятия. Нейропсихологическими исследованиями у пациентов с ОКР был выявлен дефицит исполнительных функций, включая нарушение тормозного контроля и внимания (Benzina et al., 2016). При этом, в отличие от других расстройств, у пациентов с ОКР сохраняется

способность к самокритике: пациенты, страдающие от этого расстройства, осознают неадекватность, нелогичность своих компульсивных действий и абсурдность навязчивых мыслей, но не могут противостоять им.

Симптоматика ОКР, однако, не ограничивается только невозможностью противостоять навязчивым мыслям или действиям, но также включает в себя повышенную тревожность. Помимо нарушений тормозного контроля и внимания, пациенты с ОКР могут сталкиваться с трудностями в регуляции эмоций (Fernández De La Cruz et al., 2013; Stern & Taylor, 2014), что, в свою очередь, может вызывать нарушения исполнительных функций (Bannon et al., 2008; Bohne et al., 2005; Zetsche et al., 2015). Это может, в свою очередь, приводить к неспособности остановить ненужные мысли и действия. К примеру, компульсии можно рассматривать как дезадаптивную стратегию эмоциональной регуляции (ЭР), которая используется для облегчения психологического дистресса (тревоги, страха, вины, стыда и т. д.), вызванного навязчивыми мыслями (Abbott et al., 2017; See et al., 2022).

Трудности ЭР при ОКР могут вызвать навязчивое смещение внимания на эмоциональные стимулы, особенно негативного характера. Более того, у пациентов с ОКР наблюдается дефицит угасания условного рефлекса на аверсивные воздействия (Milad et al., 2013), что может указывать на то, что смещение внимания на стимулы с негативной эмоциональной валентностью является основным фактором, влияющим на нарушение тормозного контроля. Существующие исследования указывают на достоверные отличия в движениях глаз у пациентов с ОКР в зависимости от эмоциональной валентности зрительных стимулов, по сравнению со здоровыми добровольцами (Basel et al., 2023; Bradley et al., 2016).

Помимо вышеуказанного, смещение внимания на негативные стимулы и «застревание» на них у пациентов с ОКР может приводить к психоэмоциональному истощению и снижению уровня адаптации к окружающей среде. Адаптация функционирования организма к изменениям окружающей среды – одна из главных функций вегетативной нервной системы (ВНС). У людей с аффективными и тревожными расстройствами наблюдается дисфункциональная регуляция ВНС. У пациентов с ОКР изменения реакций ВНС изучены менее подробно.

Опубликованные исследования показывают противоречивые результаты: от значительного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС) до отсутствия различий между пациентами с ОКР и здоровыми добровольцами как в покое, так и в ответ на аверсивные воздействия (см. обзор: (Abbott et al., 2017)). Психоэмоциональное напряжение часто сопровождается повышением симпатического тонуса ВНС (Safonova & Shalamova, 2013). Временная динамика активности симпатического и парасимпатического звеньев ВНС при длительном стрессе отражает способность успешно справляться с изменяющимися условиями внешней среды (Van Den Berg et al., 2015a).

Таким образом, исследования реакций ВНС могут сыграть решающую роль в понимании адаптационных особенностей ВНС при когнитивно-эмоциональной нагрузке, а изучение глазодвигательных реакций с использованием антисаккадной задачи со стимулами разной эмоциональной валентности поможет понять влияние эмоциональной нагрузки на исполнительные функции (тормозного контроля и внимания) при ОКР.

## **1.2. Гипотезы, цели и задачи исследования**

### *Гипотезы:*

1. При выполнении антисаккадной задачи, тестирующей сохранность тормозного контроля, параметры движений глаз в виде количества ошибок и латентности увеличены в группе ОКР по сравнению с контрольной группой.
2. Эмоционально-окрашенные изображения негативного спектра более отрицательно влияют на успешность выполнения антисаккадной задачи по сравнению с контрольной группой.
3. В условиях когнитивно-эмоциональной нагрузки, связанной с выполнением антисаккадной задачи, динамика тонуса ВНС ((ЧСС) и площади зрачка (ПЗ)) в группе ОКР более дезадаптивная по сравнению с контрольной группой.

### *Цели исследования:*

1. Выявить глазодвигательные паттерны, отражающие особенности

исполнительных функций при ОКР (тормозный контроль и внимание), и влияние эмоциональной нагрузки на них;

2. Изучить особенности динамики ЧСС и изменений ПЗ, отражающие общую адаптацию ВНС к когнитивно-эмоциональной нагрузке при ОКР.

#### *Задачи:*

1. Определение сценария антисаккадной задачи с использованием стимулов разной эмоциональной валентности, обеспечивающего большее количество ошибок.

2. Анализ глазодвигательных реакций, отражающих функции тормозного контроля и внимания, и влияния эмоциональной нагрузки на них у пациентов с ОКР и здоровых добровольцев, с использованием антисаккадной задачи;

3. Анализ динамики тонуса ВНС по изменениям ЧСС и ПЗ во время выполнения антисаккадной задачи на пациентах с ОКР и здоровых добровольцах.

### **1.3. Теоретико-методологическое обоснование**

#### 1.3.1. Теоретическое обоснование

Основная нейробиологическая модель нарушенного тормозного контроля при ОКР связана с аберрантной кортико-стриато-таламо-кортикальной цепью (CSTC) (Karpinski et al., 2017; Norman et al., 2019; Saxena et al., 1998). Модель нарушений связей в CSTC при ОКР основана на дисбалансе между возбуждающей глутаматергической и тормозной ГАМК-ергической системами, а также дисбалансе выброса серотонина и дофамина (Brooks & Stein, 2015; Saxena et al., 1998).

Аберрантная модель CSTC объясняет дефицит контроля глазодвигательных реакций при ОКР (Jaafari et al., 2011; Kennard, 2011; Kloft et al., 2013). Глазодвигательные реакции, отражающие исполнительные функции, исследуют с помощью различных методов, в том числе и с использованием антисаккадной задачи (см. обзор: (Khayrullina et al., 2022)). Ухудшение тормозного контроля,

выражающееся в увеличении ошибок в антисаккадной задаче, связано с изменением активности передней поясной извилины при ОКР (Agam et al., 2010; Funch Uhre et al., 2022).

Первые доказательства наличия эндофенотипа ОКР были получены в исследовании Lennertz et al., в котором было выявлено, что пациенты с ОКР и их здоровые родственники первой степени родства демонстрировали повышенную частоту ошибок и увеличенную латентность ответа при выполнении антисаккадной задачи по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы (Lennertz et al., 2012). Впоследствии Вей et al. подтвердили этот факт на довольно большой выборке 169 пациентов с ОКР, выявив повышенную латентность антисаккад, большую индивидуальную вариабельность латентности антисаккад и увеличение ошибок в антисаккадной задаче у пациентов по сравнению с контрольной субклинической группой. Достоверная межгрупповая разница проявлялась в ошибках выполнения экспресс-саккад, при этом группа ОКР достоверно не отличалась от контрольной группы по ошибкам в регулярных саккадах. Пробы с ошибочными антисаккадами были разделены на экспресс-ошибки (латентность от 90 до 140 мс) и регулярные ошибки (латентность более 140 мс).

У здоровых родственников пациентов с ОКР также наблюдался повышенный уровень ошибок и повышенная вариабельность латентного периода при выполнении антисаккадных задач. У родственников пациентов с ОКР первой линии наблюдалась положительная корреляция между личностной тревожностью и частотой антисаккадных ошибок, что может объясняться проявлениями общего эндофенотипа (Вей et al., 2018). Таким образом, большинство результатов окулографических исследований при выполнении антисаккадной задачи указывают на нарушение тормозного контроля у пациентов с ОКР, проявляющееся в увеличении латентности (Maruff et al., 1999; Van Der Wee et al., 2006) и частоты ошибок (Agam et al., 2014; Narayanaswamy et al., 2021), что, возможно, связано с дисбалансом передачи возбуждения и торможения в CSTC-цепи.

Исследования ОКР с предъявлением эмоциональных стимулов выявили структурные изменения и изменения функциональной активности лимбических

областей (включая миндалевидное тело), теменной и затылочной коры, а также мозжечка (Hazari et al., 2019). Более того, было показано, что при ОКР лингвистические стимулы негативной валентности влияют на тормозный контроль и могут вызывать его нарушения (Bannon et al., 2008; Bohne et al., 2005; Zetsche et al., 2015).

Существующие исследования подтверждают влияние эмоциональных раздражителей на глазодвигательные реакции у пациентов с ОКР (Armstrong et al., 2010, 2012; Basel et al., 2023; Bradley et al., 2016). В исследовании Bannon et al. участники с ОКР продемонстрировали ухудшение тормозного контроля в ответ на негативно окрашенные слова в задачах «Facilitation/Inhibition». Группа ОКР продемонстрировала повышенный уровень фасилитации и более низкий уровень торможения. Однако в этом исследовании не были использованы позитивные стимулы для определения различий в реакциях между всеми валентностями (Bannon et al., 2008). В любом случае, нарушение тормозного контроля в аффективном состоянии можно объяснить с помощью концепции, согласно которой проявление негативных эмоций связано с ригидностью обработки информации, основа которой лежит в избыточном беспокойстве человека и его реакции на воспринимаемую опасность (Beck et al., 1985; Williams et al., 1997). У пациентов с ОКР наблюдаются ригидные «катастрофические» представления о последствиях их мыслей, которые приводят к высокому уровню тревожности, дистресса, чувству вины и стыда (Rachman S. & Hodgson R., 1980). Нарушение тормозного контроля у людей с ОКР проявляется также в условиях негативной мотивации, а именно пациенты с ОКР демонстрировали снижение контроля реакции в условиях наказания, что проявлялось в стиле импульсивного реагирования, который был связан с их текущей тяжестью симптомов (Morein-Zamir et al., 2013).

Помимо прочего, при изучении глазодвигательных реакций у пациентов с ОКР Armstrong et al. выявили повышенную концентрацию внимания и трудности с его переключением при просмотре изображений лиц с выражением страха во время выполнения задач свободного просмотра и визуального поиска (Armstrong et al.,

2012). Более того, добровольцы с высоким уровнем страха загрязнений больше обращали внимание на лица с выражением страха и отвращения, чем группа с низким уровнем (Armstrong et al., 2010). Также тяжесть симптомов ОКР положительно коррелировала с частотой и общей продолжительностью фиксации на значимых для ОКР стимулах (например, изображения с грязью) что, возможно, отражает смещение фокуса внимания на негативные изображения и/или стимулы, связанные со конкретным типом ОКР (Bradley et al., 2016).

На основании анализа параметров фиксации взгляда Bradley et al. предложили модель «бдительности и поддержания/отсроченного переключения» как вероятную причину смещения внимания (Bradley et al., 2016). Гипотеза «бдительности» предполагает, что пациенты с ОКР обращают внимание на стимулы, связанные с ОКР, быстрее, чем контрольная группа, а гипотеза «поддержание/отсроченное переключение» предполагает, что пациенты с ОКР склонны фиксироваться на негативных стимулах в течение более длительных промежутков времени и не могут переключаться на другие стимулы. Тяжесть симптомов ОКР указывала на большую частоту и общую продолжительность фиксации взгляда на значимых для ОКР стимулах, что, возможно, отражало смещение внимания (Bradley et al., 2016). Более длительная фиксация на негативных стимулах (Toffolo et al., 2016) также может свидетельствовать в пользу гипотезы «поддержания/отсроченного переключения». Basel et al. полагают, что результаты, подтверждающие гипотезы «бдительности» и «поддержания/отсроченного переключения» при ОКР зависят от поставленной задачи (Basel et al., 2023). В предыдущих исследованиях использовались разные экспериментальные схемы, что могло привести к неоднозначным интерпретациям.

Повышенная тревожность, характерная для пациентов с ОКР, может приводить к дезадаптации в изменяющихся условиях окружающей среды. Адаптация организма к изменениям окружающей среды зависит от функционирования ВНС. Очень важным при этом является сбалансированное взаимодействие симпатического и парасимпатического тонуса ВНС. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что люди со сниженным парасимпатическим

контролем в периоды стресса в сочетании с повышенным вагусным контролем во время отдыха демонстрируют более адаптивное социальное и эмоциональное функционирование (Gramzow et al., 2008). Временная динамика активности симпатического и парасимпатического звеньев ВНС при длительном стрессе отражает способность успешно справляться с условиями внешней среды (Van Den Berg et al., 2015b). Более длительные периоды преобладания парасимпатического тонуса коррелируют с более адаптивными стратегиями регуляции эмоций и снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний (Buccelletti et al., 2009; Porges, 2007; Thayer et al., 2012). Психоэмоциональное истощение может вызывать соответствующее напряжение, часто сопровождающееся повышением симпатического тонуса (Safonova & Shalamova, 2013).

Патогенез многих психических заболеваний связан с ослаблением адаптационных механизмов и нарушением регуляции ВНС. В частности, при шизофрении может наблюдаться дисфункция ВНС, характеризующаяся повышенной симпатической и сниженной парасимпатической активностью, что приводит к увеличению ЧСС, изменению реакции зрачков, повышенному слюноотделению или потоотделению (Stogios et al., 2021). Некоторые исследователи предполагают, что шизофрения может возникать в результате совмещения двух факторов: дисфункции ВНС и иммунного триггера окружающей среды (Carnac, 2022). Кроме того, было показано, что эмоциональный стресс у лиц с аффективными и тревожными расстройствами сопровождается нарушением регуляции ВНС с преобладанием симпатического тонуса. У лиц с повышенной социальной тревожностью наблюдалась более слабая регуляция ЧСС и более низкая вариабельность сердечного ритма. Слабая модуляция вагусного тонуса была связана с большей социальной тревожностью, а также более низкий вагусный тонус был связан с большими защитными механизмами и меньшей чувствительностью к поведенческой активации (Abbott et al., 2017). Предыдущие исследования показали, что пациенты с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) демонстрируют более высокую реактивность сердечного ритма в ответ на неприятные аффективные стимулы. Более высокая ЧСС в

состоянии покоя и более высокая активность сердечного ритма при упоминании о травме у людей с ПТСР были объяснены как чрезмерная активация ВНС. Пупиллометрические исследования показали, что по сравнению со здоровыми добровольцами ПЗ у пациентов с депрессией была значительно больше как в темноте, так и в точке минимального сужения зрачка (Wang & Munoz, 2014). Более того, при большом депрессивном расстройстве и сезонном аффективном расстройстве атипичное расширение зрачков может являться индикатором ухудшения состояния пациента (Roesklein et al., 2013).

Исследований реакций ВНС при ОКР немного. Опубликованные исследования показывают противоречивые результаты: от значительного увеличения ЧСС при ОКР до отсутствия различий между группой ОКР и здоровыми людьми в покое и при эмоциональной нагрузке (Abbott et al., 2017). Olbrich et al. приводят доказательства повышенного симпатического тонуса у пациентов с ОКР (Olbrich et al., 2022), а Herzog & Brakoulias описывают связь между снижением вариабельности сердечного ритма и тяжестью симптомов ОКР (Herzog & Brakoulias 2022). Таким образом, дальнейшие исследования регуляции сердечного ритма могут сыграть решающую роль в понимании особенностей нарушения регуляции эмоций у лиц с ОКР.

Исследования реакции зрачка при ОКР также имеют разнородные результаты при различных экспериментальных условиях (Gürsel et al., 2018; Leuchs et al., 2019). Реакция зрачка изучалась при выполнении задач на обусловливание и угасание аверсивного стимула. В частности, у пациентов с ОКР наблюдалась большая ПЗ во время психоэмоциональной нагрузки (Pöhlchen et al., 2021). Однако данные об изменении ПЗ у пациентов с ОКР при просмотре аффективных изображений разной валентности в условиях когнитивной нагрузки практически отсутствуют.

### 1.3.2. Методология исследования

Антисаккадная задача является надежным и чувствительным инструментом в психопатологии, в частности при ОКР, поскольку степень успеха в антисаккадной задаче зависит от полноты функционирования лобно-подкорковых областей

головного мозга (Hutton & Ettinger, 2006; Narayanaswamy et al., 2021). В антисаккадной задаче участники должны сознательно подавить рефлекторное движение глаз (просаккаду) для фокусирования взора на визуальный периферический стимул и вместо этого выполнить целенаправленное движение глаз к противоположной точке зрительного поля (антисаккаду). Ошибкой в этой задаче считается неспособность подавить рефлекторную просаккаду на стимул. Выполнение антисаккадной задачи задействует лобно-теменную область, в первую очередь фронтальное глазодвигательное поле (FEF), дополнительное глазодвигательное поле (SEF), дорсолатеральную префронтальную кору (DLPFC), переднюю поясную извилину, заднюю теменную кору, таламус и полосатое тело (Hutton & Ettinger, 2006).

Так как антисаккадная задача оказалась эффективной при оценке исполнительных функций при ОКР (Bey et al., 2016), это, в свою очередь, повлияло на наш выбор методологии исследования с использованием модификации антисаккадной задачи, в которой в качестве фиксационных стимулов служили изображения разной эмоциональной валентности.

Существуют различные сценарии антисаккадных задач, но основными из них являются сценарии «step», «gap» и «overlap», которые отличаются хронологией предъявления фиксационных и целевых стимулов. Данные сценарии различаются временными промежутками между окончанием предъявления центрального фиксационного изображения и появлением целевого стимула. В сценарии «step» целевой стимул предъявляется сразу по окончании фиксационного на одной из сторон экрана. Сценарий «gap» характеризуется исчезновением фиксационного стимула и отсутствием его на экране в течение 200мс, после чего на одной из сторон экрана предъявляется целевой стимул. В сценарии «overlap» фиксационный стимул на 200мс задерживается на экране вместе с целевым, а после исчезновения фиксационного стимула участнику необходимо совершить антисаккаду относительно целевого стимула. Taylor & Hutton указывали, что качество выполнения антисаккадной задачи зависит от характера инструкции, а также демонстрировали тот факт, что количество антисаккадных ошибок и латентность

может значительно варьироваться в зависимости от сценария антисаккадной задачи (Taylor & Hutton, 2009). Каждый дизайн антисаккадной задачи показал различные паттерны глазодвигательных реакций на выборке добровольцев с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) (Goto et al., 2010; Munoz et al., 2003; Siqueiros Sanchez et al., 2020). Перед экспериментальными исследованиями с участием группы ОКР нашей целью было апробировать разные сценарии антисаккадной задачи («step», «overlap», «gap») на высокотревожных молодых добровольцах с разным уровнем импульсивности, при этом без установленных психических патологий. Выбор данной категории участников был основан на том факте, что высокий уровень импульсивности и тревожности являются ключевыми преморбидными признаками психических расстройств, таких как СДВГ, наркомания, ОКР и других психических расстройств (Nigg, 2013; Summerfeldt et al., 2004).

#### **1.4. Научная новизна**

##### **1.4.1. Теоретическая новизна**

Большинство результатов исследований движений глаз при выполнении антисаккадной задачи указывают на нарушение тормозного контроля у пациентов с ОКР. При этом в качестве стимулов обычно применялись изображения нейтральной валентности, такие как геометрические фигуры (Beu et al., 2018; Narayanaswamy et al., 2021), в связи с чем невозможно было определить влияние когнитивно-эмоциональной нагрузки на исполнительные функции, контролируемые целенаправленные движения глаз.

Особенностью ОКР является повышенная тревожность, а проявление компульсий является дезадаптивной стратегией эмоциональной регуляции. Поэтому использование эмоциональных стимулов в антисаккадной задаче важно для понимания влияния эмоционально-окрашенных изменений окружающей среды на исполнительные функции. В связи с этим в исследовании 1, в антисаккадной задаче, помимо нейтральных стимулов мы использовали и эмоциональные стимулы (позитивные, негативные). Также, учитывая тот факт, что антисаккадная задача имеет разные типы сценариев («step», «overlap», «gap»), мы исследовали их

влияние со стимулами разной эмоциональной валентности на глазодвигательные реакции для определения оптимальной стратегии решения антисаккадной задачи. Исследование проводили на здоровых молодых добровольцах с высоким уровнем тревожности и разным уровнем импульсивности.

Определив оптимальный сценарий антисаккадной задачи со стимулами разной эмоциональной валентности (нейтральная, позитивная, негативная) в виде сценария «overlap», во 2-м исследовании мы применили его по отношению к группе ОКР и контрольной группе, исследовав их глазодвигательные реакции, отражающие как исполнительные функции, так и влияние эмоциональной нагрузки на них.

Помимо прочего, учитывая, что адаптация к изменяющимся условиям окружающей среды зависит от полноценного функционирования ВНС, мы также исследовали влияние когнитивно-эмоциональной нагрузки на нее через призму изучения динамики ЧСС и ПЗ в исследовании 3.

#### 1.4.2. Методологическая новизна

Мы впервые применили антисаккадную задачу с разными временными сценариями («step», «overlap» и «gap») с использованием изображений разной эмоциональной валентности в качестве фиксационных стимулов.

Также антисаккадная задача «overlap»-сценария со стимулами разной эмоциональной валентности впервые была использована для комплексного изучения психофизиологических особенностей исполнительных функций и влияния на них эмоциональных стимулов через призму глазодвигательных и вегетативных реакций.

### 1.5. Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость полученных результатов исследования определяется тем, что они имеют важное значение для комплексного понимания психофизиологических особенностей исполнительных функций при ОКР и их связи с эмоциональной регуляцией. Нами было показано, что пациенты с ОКР не

имеют нарушенного тормозного контроля в целом, а его ухудшение происходит при стимуляции негативно-окрашенными стимулами, что, по-видимому, сопровождается смещением внимания на них. Деадаптивность к изменениям окружающей среды у пациентов с ОКР проявляется повышенным симпатическим тонусом и более ригидной динамикой ВНС в виде сниженной адаптации ВНС к когнитивно-эмоциональной нагрузке. Таким образом, теоретическая значимость нашей работы заключается в том, что результаты наших исследований показывают ухудшение исполнительных функций по причине эмоциональной дисрегуляции и общей деадаптивности психики к изменениям окружающей среды.

Практическая значимость исследования состоит в том, что антисаккадная задача может применяться для ранней диагностики ОКР, а также являться промежуточным диагностическим инструментом для исследования исполнительных функций после лечения селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и когнитивно-поведенческой терапии. Также с помощью антисаккадной задачи с использованием стимулов разной эмоциональной валентности в дальнейшем можно комплексно исследовать исполнительные функции и их связь с эмоциональным восприятием у пациентов с СДВГ, для которых характерно нарушение тормозного контроля, а также с пограничным расстройством личности (ПРЛ), характеризующимся эмоциональной дисрегуляцией, что в последующем может помочь различить психофизиологические особенности исполнительных функций при этих расстройствах (ОКР, СДВГ и ПРЛ) по данным глазодвигательных и вегетативных реакций.

## **1.6. Положения, выносимые на защиту**

1. Сценарий антисаккадной задачи с перекрытием времени показа целевого и фиксационного стимулов разной эмоциональной валентности (нейтральной, позитивной, негативной) может использоваться для объективного исследования

влияния импульсивности на исполнительные функции при когнитивно-эмоциональной нагрузке.

2. Ухудшение тормозного контроля целенаправленных движений глаз при восприятии эмоционально-негативных изображений отражает влияние эмоциональной дисрегуляции на исполнительные функции при ОКР.

3. Когнитивно-эмоциональная нагрузка вызывает большее увеличение симпатического тонуса ВНС у пациентов с ОКР, чем у добровольцев из субклинической группы.

4. При ОКР снижен уровень адаптации ВНС к когнитивно-эмоциональной нагрузке, что сопровождается ухудшением тормозного контроля в ответ на негативные стимулы.

### **1.7. Вклад автора**

Исследование 1: Концепция и дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, визуализация данных, написание статьи.

Исследование 2: Концепция и дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, визуализация данных, написание статьи.

Исследование 3: Концепция и дизайн исследования, сбор данных, интерпретация данных, написание статьи.

## 2. ОПИСАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ

В данной главе мы описываем основные тезисы методологии, дизайна, результатов и основных выводов исследований. В первой части мы описали методологическое исследование, направленное на определение оптимального дизайна антисаккадной задачи с использованием стимулов разной валентности. Во второй части мы описали экспериментальное исследование глазодвигательных реакций, отражающих психофизиологию исполнительных функций и их связь с эмоциональным восприятием, с использованием антисаккадной задачи «overlap»-дизайна (как самого оптимального) со стимулами разной валентности относительно группы ОКР и контрольной группы. В 3-й части мы описали экспериментальное исследование вегетативных реакций и их динамики при когнитивно-эмоциональной нагрузке по параметрам ЧСС и ПЗ у группы ОКР и контрольной группы.

### **2.1. Исследование I. Особенности глазодвигательных реакций у высокотревожных добровольцев с разным уровнем импульсивности при решении разных сценариев антисаккадной задачи**

Для определения оптимального временного сценария антисаккадной задачи мы провели методологическое исследование на клинически здоровых, но высокотревожных добровольцах с разным уровнем импульсивности с использованием разных сценариев антисаккадной задачи («step», «gap» и «overlap»). Выбор данной категории участников был основан на том факте, что высокий уровень импульсивности и тревожности являются ключевыми преморбидными признаками психических расстройств, таких как ОКР, СДВГ, наркомания, и других расстройств личности (Nigg, 2013; Summerfeldt et al., 2004).

Нашей целью в данном исследовании было применить основные типы экспериментальных сценариев антисаккадной задачи («step», «gap» и «overlap») с использованием фиксационных стимулов разной эмоциональной валентности и сравнить результаты в зависимости от специфики антисаккадной задачи.

### *Участники*

Тридцать четыре высокотревожных добровольца (26 женщин, 8 мужчин), из них 20 добровольцев с низкой импульсивностью ( $59.7 \pm 7.4$ ) и 14 добровольцев с более высокой импульсивностью ( $74.9 \pm 4.5$ ) были привлечены к участию в психологическом исследовании. Уровень тревожности определялся на основании заполнения участниками русской версии опросника тревожности Спилбергера-Ханина (STAI), уровень импульсивности – на основании шкалы Баррата (BIS-11). Уровень тревожности между группами не различался: у низкоимпульсивных добровольцев –  $51.3 \pm 4.8$ , у высокоимпульсивных –  $50.9 \pm 10.1$ .

Средний возраст добровольцев составил  $20.2 \pm 0.6$  года. Все участники были правшами, ведущий глаз определялся с помощью метода Долмана (Cheng et al., 2004). Критериями исключения были следующие основания: (а) история злоупотребления психоактивными веществами; (б) психические расстройства или неврологические нарушения; (в) нескорректированное зрение.

### *Процедура исследования и стимулы*

Парадигма состояла из трех блоков антисаккадных задач с разными временными промежутками между окончанием предъявления центрального фиксационного изображения и появлением целевого стимула: блок 1 – «step»; блок 2 – «overlap»; блок 3 – «gap». Каждый участник суммарно выполнил 300 антисаккадных задач. Каждый блок состоял из 100 проб, в которых 60 фиксационных стимулов представляли собой изображения нейтральной эмоциональной валентности, 20 проб – позитивной валентности и 20 проб – негативной валентности. Для предотвращения эффекта привыкания и закрепления эффекта неожиданности, нейтральных стимулов было больше. Позитивные и негативные изображения были взяты из Международной системы аффективных изображений IAPS (Lang et al., 2008) и различались по оценке средней валентности и средней интенсивности. Средняя валентность позитивных стимулов составляла  $7.4 \pm 0.4$ , средняя интенсивность  $4.9 \pm 0.7$ . Средняя

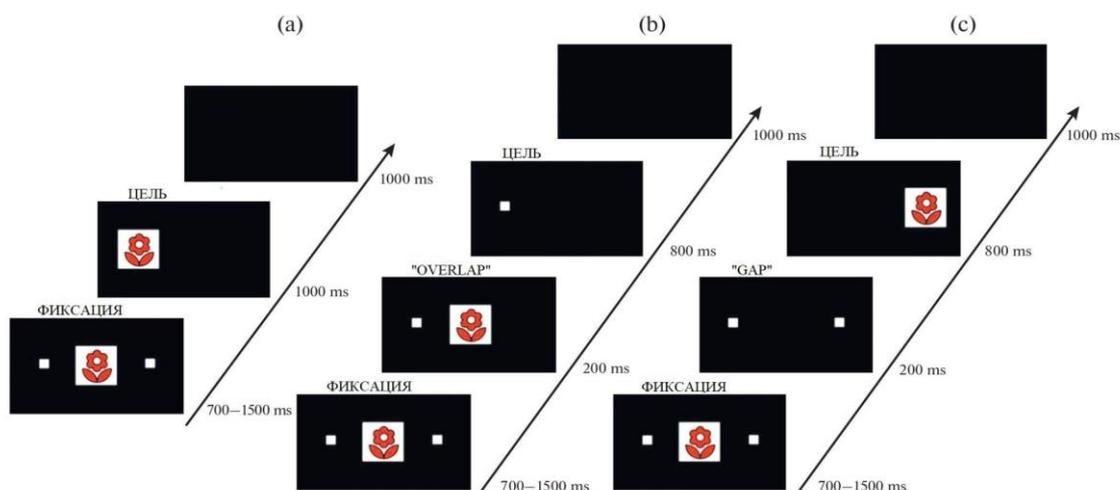
валентность негативных стимулов –  $2.2 \pm 0.5$ , средняя интенсивность  $6.1 \pm 0.7$ . Все блоки имели разный набор негативных и позитивных изображений. Позитивные изображения представляли собой изображения семьи, улыбающихся детей, пейзаж, животных, блюда. Негативные изображения представляли собой увечья, сцены нападения и насилия, катастрофы, загрязнения (Lang et al., 2008; Mikels et al., 2005). Из 120 используемых нами эмоционально-окрашенных изображений (позитивных, негативных) 9 изображений имели незначительные различия относительно российской выборки. 5 позитивных изображений (семья, горы, ребенок, морские котики, кекс), оцененных российской выборкой, имели большую интенсивность, чем американская выборка (+1.64), по валентности кросс-культурных различий выявлено не было. 1 негативное изображение (госпиталь) на российской выборке имело более значительную негативную валентность (+0.7) и большую интенсивность (+0.6). Изображения в виде увечья имели большую негативную валентность (+0.2), «заболевание глаза» и «захоронение» имели большую интенсивность (+1.1) на российской выборке (Васанов et al., 2011). В целом, в исследовании, проведенном на российской выборке, при предъявлении изображений, сходных с изображениями из IAPS, были получены практически идентичные результаты, как по валентности, так и по интенсивности, с результатами IAPS (Васанов et al., 2013). Нейтральным стимулом служил круг, который не менялся во всех блоках предъявления. После выполнения участником каждой пробы антисаккадной задачи появлялся черный экран длительностью 1000 мс (перерыв между пробами) во всех блоках антисаккадной задачи (рис.1).

Каждая задача начиналась с предъявления стимула центральной фиксации, который оставался на экране в течение 700–1500 мс. По обе стороны от стимула центральной фиксации располагались 2 небольших квадрата. При выполнении 1 блока («step»-сценария) после исчезновения фиксационного стимула появлялся целевой стимул в двух возможных местах по горизонтали,  $\pm 6^\circ$  угла зрения от центра. Целевым стимулом было то же изображение, что и стимул центральной фиксации, длительностью 1000 мс. Задача в сценарии «step» заключалась в том,

чтобы посмотреть в зеркальном направлении от изображения.

При сценарии антисаккадной задачи типа «overlap» (с перекрытием времени показа фиксационного и целевого стимулов) целевым стимулом был один из двух маленьких квадратов, расположенных по обе стороны от центрального фиксационного стимула. Через интервал 700–1500 мс, как и в дизайне «step», на экране оставался только стимул фиксации с одним квадратом на одной стороне, а второй квадрат исчезал. Через 200 мс стимул центральной фиксации исчезал, а квадрат оставался на одной из сторон экрана. Целевой стимул (квадрат) находился на экране 800 мс в двух возможных местах,  $\pm 6^\circ$  угла зрения от центра. Задача в дизайне «overlap» заключалась в том, чтобы посмотреть в зеркальном направлении от оставшегося квадрата на экране.

В «gap»-сценарии стимул центральной фиксации, как и в других вариациях антисаккадной задачи, оставался на экране в течение 700–1500 мс. По истечению этого времени в течение 200 мс оставались лишь 2 квадрата по правой и левой стороне от центра. После паузы в 200 мс целевой стимул появлялся на одной из сторон. Целевой стимул представлял собой то же изображение, что и стимул центральной фиксации, и длился 800 мс. Целевой стимул появлялся либо слева, либо справа от центра с  $\pm 6^\circ$  угла обзора от центра. Задача в дизайне типа «gap» заключалась в том, чтобы посмотреть в зеркальном направлении от целевого стимула на экране.



**Рисунок 1.** Антисаккадная задача со стимулами разной валентности: (а) «step»; (б) «overlap»; (с) «gap» дизайн. Изображение цветка является заменой изображений, взятых из IAPS.

### *Анализ данных*

Предварительную обработку данных проводили с помощью программного обеспечения Data Viewer (SR Research, Канада). Из анализа были исключены пробы с артефактами (моргание и т.п.). Дальнейший анализ проводился в RStudio (<https://www.rstudio.com/>). Данные были разделены на пробы с корректными антисаккадами и пробы с ошибочными антисаккадами. Пробы с ошибочными антисаккадами были разделены на экспресс-ошибки (латентность от 90 до 140 мс) и регулярные ошибки (латентность более 140 мс).

Для каждой валентности стимула в рамках трех типов сценариев антисаккадной задачи у всех участников обеих групп измерялись следующие параметры: частота регулярных ошибок антисаккад, частота экспресс-ошибок антисаккад, среднее время латентности корректных антисаккад, среднее время латентности при экспресс- и регулярных ошибках антисаккад, средняя амплитуда корректных антисаккад, средняя амплитуда при экспресс- и регулярных ошибках антисаккад, средняя скорость при корректных антисаккадах, средняя скорость при экспресс- и регулярных ошибках антисаккад.

### *Статистический анализ*

Статистический анализ показателей глазодвигательных реакций проводился в обеих группах по каждому параметру для каждой эмоциональной валентности в рамках трех типов дизайна (R-Studio). При нормальном распределении изучаемые параметры сравнивались с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). В ANOVA использовались 2 уровня сравнения между группами (участники с НИ&ВТ и ВИ&ВТ), 3 уровня блоков («step», «overlap», «gap») и 3 уровня валентности стимулов (нейтральный, позитивный и негативный). Если дисперсионный анализ показывал значительный эффект, в качестве апостериорного сравнения применяли парное сравнение (критерий Тьюки HSD). При ненормальном распределении использовался критерий Крускала – Уоллиса как непараметрический эквивалент дисперсионного анализа и критерий Данна как апостериорный.

## *Результаты*

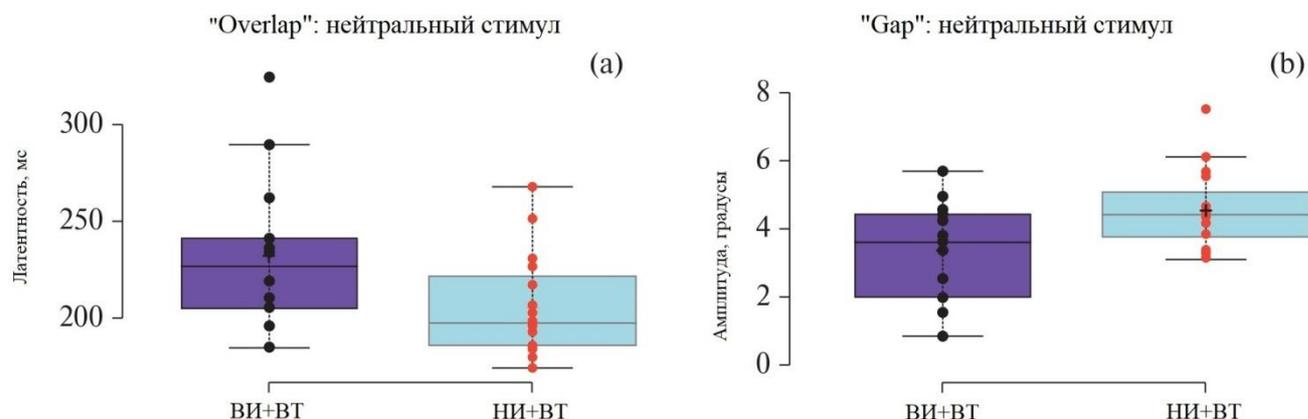
В блоке «step» исследуемые паттерны движения глаз не различались ни по валентности стимулов, ни между группами. В блоке «overlap» только среднее значение латентности регулярной ошибочной саккады значительно различалось между группами в пробах с нейтральными стимулами [ $H(1, 34) = 5.33, p < 0.05$ ]. Средняя латентность регулярной ошибки была достоверно выше у лиц с высокой импульсивностью по сравнению с участниками с низкой импульсивностью ( $p = 0.0105$  по критерию Данна) (рис.2 (a)). Этот результат частично согласуется с результатами исследований, показывающими, что участники с СДВГ и ОКР с высоким уровнем импульсивности выполняли антисаккадную задачу с увеличенной латентностью антисаккад по сравнению с контрольной группой (Goto et al., 2010; Nakvoort Schwerdtfeger et al., 2013; Hu et al., 2020; Sekaninová et al., 2019). Увеличение латентного периода антисаккады отражает дополнительное время обработки, необходимое для подавления рефлексивной саккады в сторону периферического стимула и изменения программы саккады для создания антисаккады (Maruff et al., 1999). Дисбаланс между произвольными и автоматизированными саккадическими импульсами приводит к возникновению регулярных латентных ошибок направления (Coe & Munoz, 2017). Поскольку у участников обеих групп наблюдалась повышенная личностная тревожность, можно предположить, что наблюдаемые различия в латентности регулярных ошибок отражают именно сочетание повышенной тревожности и повышенной импульсивности. В антисаккадной задаче необдуманное стремление решить задачу как можно скорее, свойственное импульсивному поведению (Levine et al., 2007), выражается в снижении внимания к фиксирующему стимулу и немедленном следовании за ним взглядом по направлению к целевому стимулу или в противоположное направление от него. Поэтому высокоимпульсивным людям легче переключать внимание в быстро меняющихся условиях, например, в блоках «step» и «gap». Дизайн «overlap» позволяет участникам заранее знать целевые стимулы, но ответ должен быть дан позже. Ожидание подходящего момента для ответа тормозит переключение внимания, увеличивая время принятия решения,

особенно при отсутствии эмоционального контекста. Низкая смысловая наполняемость нейтральных стимулов может приводить к снижению концентрации внимания, что связано с длительными латентными периодами регулярных ошибок у высокоимпульсивных участников.

В блоке «gar» средняя амплитуда регулярной ошибочной саккады значительно различалась между группами [ $H(1, 31) = 3.63, p < 0.05$ ] в ответ на нейтральные стимулы. Средняя амплитуда регулярной ошибки была значительно больше у лиц с низкой импульсивностью по сравнению с группой с высокой импульсивностью ( $p = 0.033$  по критерию Данна) (рис. 2 (b)). Уменьшение амплитуды ошибочных саккад в «gar»-дизайне также может отражать высокоимпульсивное поведение. В задаче «gar» при изменении событий на экране (появление и исчезновение целевого стимула) высокоимпульсивные участники, даже допустив ошибку, могли быстро включить и перенаправить саккаду в нужном направлении, что может свидетельствовать о высоком уровне импульсивности. Импульсивность не всегда оказывает негативное влияние на выполнение задачи. Принятие решений при импульсивности может быть не только неэффективным, как указано в большинстве исследований, но и высокоэффективным как по скорости, так и по качеству решения задачи. В дальнейших исследованиях мы предложили бы классифицировать импульсивных людей по эффективности на основе первичных нейропсихологических тестов.

Сравнение блоков в обеих группах показало, что движения глаз в блоке «overlap» различались от блоков «step» и «gar». Амплитуда, скорость и латентность корректных антисаккад в блоке «overlap» были достоверно ниже, чем при других типах временного сценария задачи ( $p < 0.001$  по критерию Данна). Напротив, экспресс- и регулярные ошибки, средняя амплитуда экспресс-ошибок, средняя амплитуда регулярной ошибки, латентность и скорость ошибочных антисаккад были выше при выполнении задач дизайна «overlap», чем в других блоках ( $p < 0.001$  по критерию Данна). Более того, средние значения латентности экспресс-ошибок ( $0.001 < p < 0.01$ ) и скорости экспресс-ошибок ( $0.001 < p < 0.05$ ) были самыми высокими в блоке «overlap» и самыми низкими в «step»-дизайне антисаккадной

задачи.



**Рисунок 2.** Межгрупповое сравнение параметров саккад в пробах с нейтральными стимулами.

(а) Средняя латентность регулярных ошибок в «overlap»-сценарии антисаккадной задачи.

(б) Средняя амплитуда регулярных ошибок в «gap»-сценарии антисаккадной задачи.

ВИ+ВТ – группа с высокой импульсивностью и высокой тревожностью, НИ+ВТ – группа с низкой импульсивностью и высокой тревожностью.

### *Выводы*

Полученные данные указывают на вариативность антисаккадных ошибок в обеих группах без какой-либо межгрупповой и внутригрупповой зависимости от дизайна или эмоциональной валентности стимулов.

Процент экспресс-ошибок находился в пределах популяционного диапазона (< 25%) во всех блоках у обеих групп (Maruff et al., 1999). Процент регулярных ошибок также находился в пределах популяционного диапазона в блоках с дизайном «step» и «gap» в обеих группах, тогда как процент антисаккадных ошибок в блоке «overlap» превышал значения совокупности в обеих группах.

В исследованиях (Blekic et al., 2021; Liang, 2018) участники с высокой тревожностью выполняли антисаккадные задания и демонстрировали корректные антисаккады с большей латентностью по сравнению с контролем, при этом количество направленных ошибок зависело от дизайна парадигмы. Наше исследование частично воспроизводит эти результаты, поскольку мы показали, что уровень ошибок превышает 25% только в блоке «overlap». На основании результатов данного исследования нами был выбран «overlap»-сценарий антисаккадной задачи для дальнейшего исследования исполнительных функций (тормозный контроль и внимание) и влияния на них когнитивно-эмоциональной

нагрузки у пациентов с ОКР.

## **2.2. Исследование II. Увеличенная частота ошибок и задержанный ответ на негативные эмоциональные стимулы в антисаккадной задаче при обсессивно-компульсивном расстройстве**

Апробировав и определив оптимальный дизайн антисаккадной задачи в виде «overlap»-дизайна (часть 1), мы провели экспериментальное исследование влияния стимулов разной валентности на исполнительные функции при выполнении антисаккадной задачи у группы ОКР и контрольной группы. На основании наличия высокой тревожности у пациентов с ОКР нами была выдвинута гипотеза о том, что эмоциональные стимулы могут ухудшать качество выполнения антисаккадной задачи у группы ОКР.

### *Участники*

В исследовании приняли участие тридцать два пациента с ОКР ( $24.5 \pm 6.17$  лет, 21 женщин) и тридцать добровольцев контрольной группы ( $22.5 \pm 5.15$  лет, 17 женщин). Клиническим психологом проводилось структурированное интервью со всеми участниками. Для определения тяжести ОКР добровольцы также заполняли тест Y-BOCS. 23 пациента из группы ОКР получали медикаментозную терапию, а у остальных 9 участников отсутствовала медикаментозная терапия. Для проверки возможного влияния приема лекарств на исследуемые параметры мы провели регрессионный анализ каждого из изучаемых параметров глазодвигательных реакций с учетом проводимой терапии. В регрессионном анализе в качестве ковариантного фактора рассматривался фактор применения фармакотерапии (1 – да, 0 – нет). Дополнительно анализировали тип применяемых препаратов (0 – нет, 1 – антидепрессанты (14 пациентов), 2 – нормотимики (9 пациентов)). Влияния приема лекарств обнаружено не было.

Помимо прочего, результаты предыдущих исследований глазодвигательных реакций на фоне приема лекарств (бензодиазепины, антипсихотики первого и второго поколения, антидепрессанты) не выявили влияния этих препаратов на

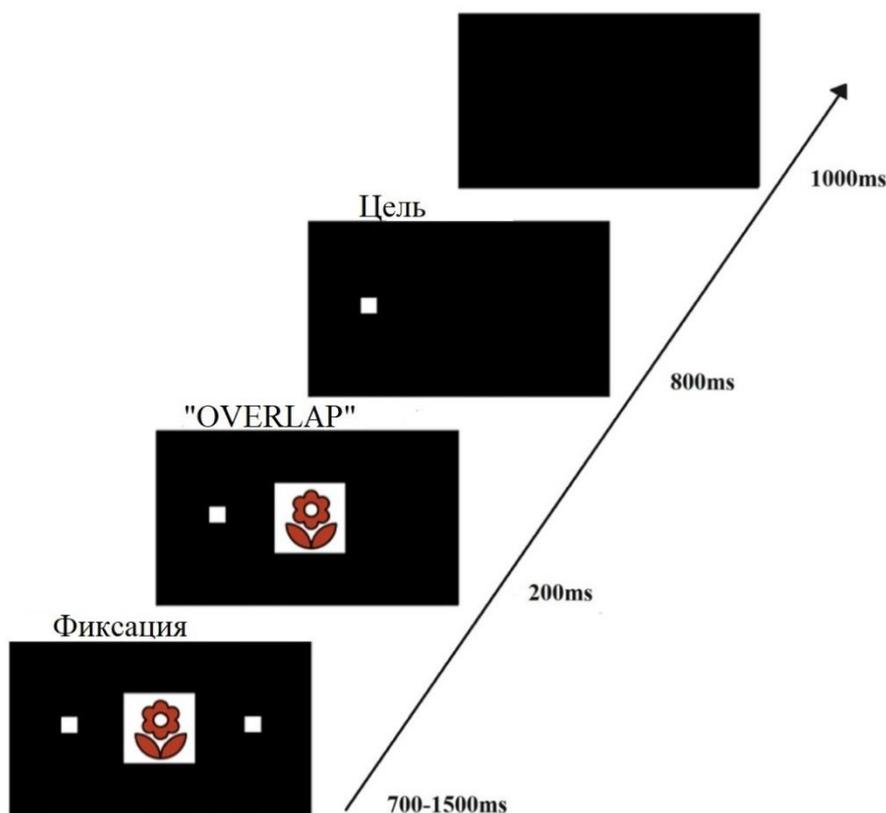
параметры глазодвигательных реакций, за исключением снижения пиковой скорости саккад (Crawford et al., 1995; Green & King, 1998; Lynch et al., 1997; Reilly et al., 2008).

На момент участия в исследовании все пациенты находились в стабильной фазе расстройства. Из группы были исключены лица, злоупотребляющие наркотиками, с наличием неврологических и психических расстройств, отличных от ОКР (биполярное расстройство, расстройство аутистического спектра, шизофрения).

### *Процедура исследования и стимулы*

Антисаккадная парадигма «overlap»-дизайна состояла из 3 блоков антисаккадных задач. Всего каждый участник выполнил по 300 антисаккадных задач во всех трех блоках. Каждый блок содержал 100 проб, из них 60 проб в качестве фиксационных стимулов содержали изображения с нейтральной, 20 проб – с позитивной и 20 проб – с негативной валентностью. Для предотвращения эффекта привыкания и закрепления эффекта неожиданности, нейтральных стимулов было больше. Позитивные и негативные изображения были взяты из Международной системы аффективных изображений (Lang et al., 2008), различались по средней валентности и средней интенсивности. Все блоки имели разный набор негативных и позитивных изображений. Нейтральным стимулом служил круг, который не менялся во всех блоках предъявления. Стимулы для каждого испытания появлялись на экране с черным фоном.

Фиксационные стимулы представляли собой изображения (нейтральные, позитивные, негативные) в форме квадратов 250\*300 мм, а целевые стимулы – небольшие квадраты 14\*14 мм, располагавшиеся по обе стороны (слева и справа) от центра фиксации (рис.3). Подробное описание антисаккадной задачи «overlap»-дизайна описано в Исследовании 1.



**Рисунок 3.** Антисаккадная парадигма «overlap»-дизайна.

### *Анализ данных*

Предварительную обработку данных проводили с помощью программы Data Viewer (SR Research). Из анализа были исключены пробы с артефактами (моргание и т.п.) и пробы с латентностью менее 80 мс. Дальнейший анализ проводился в RStudio (<https://www.rstudio.com/>). У всех участников обеих групп для каждой валентности стимула измерялись следующие параметры: частота ошибок, средняя латентность корректных антисаккад, средняя скорость корректных антисаккад.

### *Статистический анализ*

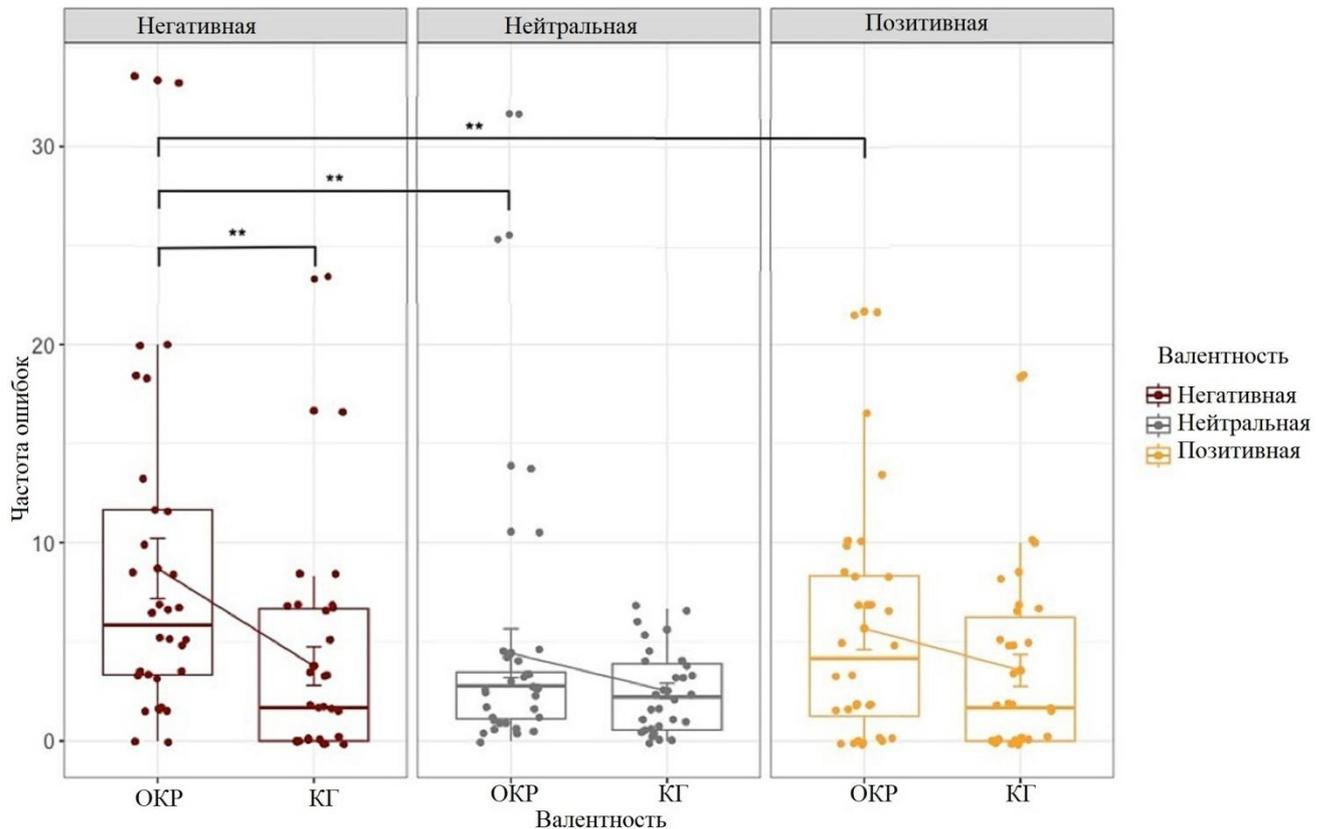
Статистический анализ параметров глазодвигательных реакций проводился в обеих группах по каждой валентности стимулов. В смешанной модели ANOVA использовались 2 уровня сравнения между группами (участники с ОКР и контрольная группа) и 3 уровня внутригруппового сравнения валентностей

(нейтральные, позитивные, негативные). Если дисперсионный анализ показывал значительный эффект, использовался апостериорный метод Бонферрони.

### *Результаты*

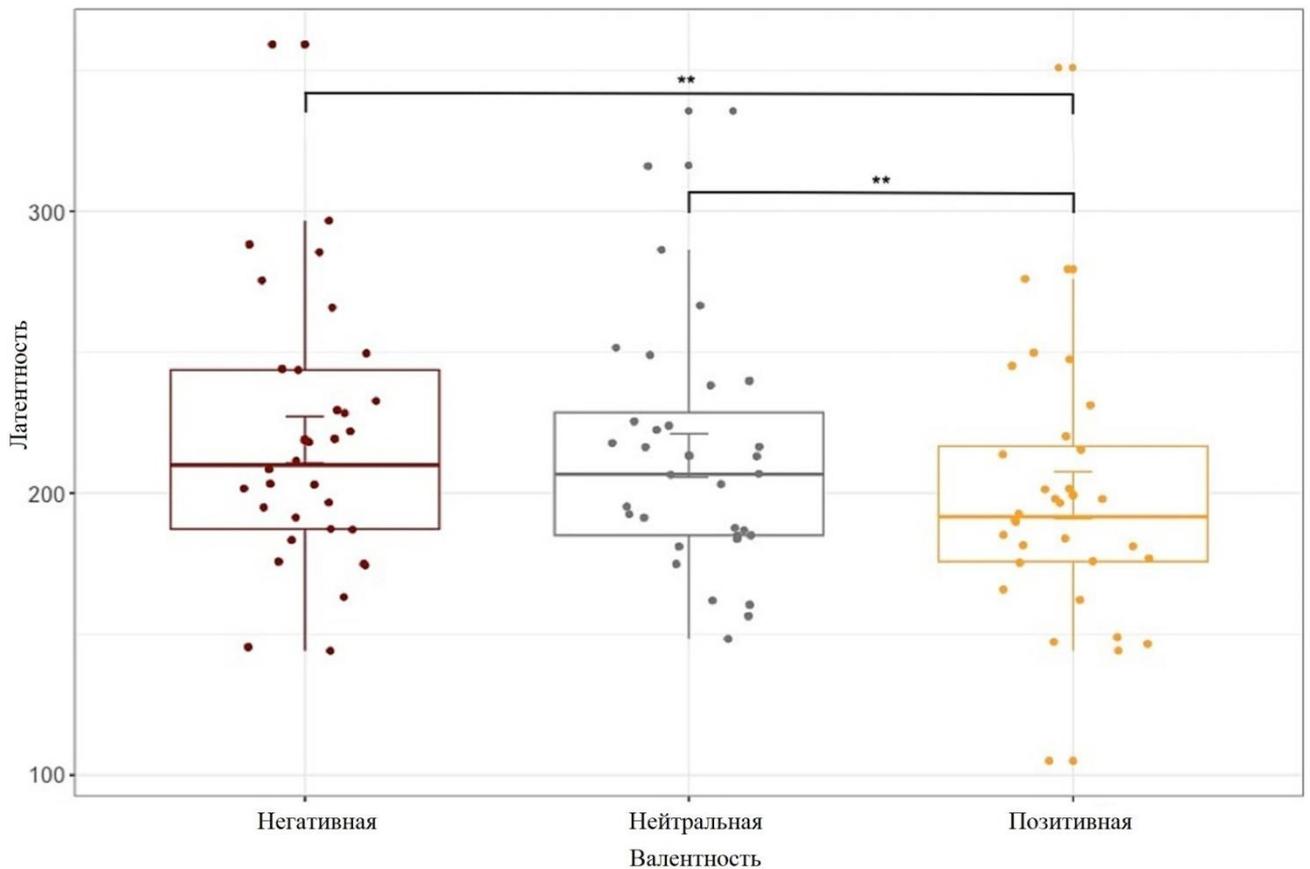
Группы (контроль и ОКР) значимо не различались по возрастному распределению ( $22.5 \pm 5.2$  vs.  $24.5 \pm 6.2$  года,  $p > 0.05$ ). Распределение по полу также было одинаковым между группами ( $X$ -квадрат = 0.52019,  $p = 0.4708$ ). Уровень обсессивно-компульсивной симптоматики ( $Y$ -BOCS –  $20.9 \pm 8.27$  vs.  $1.2 \pm 2.06$ ,  $p > 0.05$ ) достоверно различался между группами ОКР и контрольной группы.

Частота ошибок (рис. 4) при выполнении антисаккад существенно различалась между группами [ $F(1, 60) = 4.64$ ,  $p < 0.01$ ]. Апостериорное сравнение показало, что у пациентов с ОКР частота ошибок в пробах с изображениями негативной валентности была выше, чем у контрольной группы [ $F(1, 60) = 7.17$ ,  $p < 0.01$ ]. Статистические различия выявлены и по валентностям в обеих группах [ $F(2, 120) = 12.78$ ,  $p < 0.01$ ]. Статистические различия обнаружались по фактору валентности: обе группы допустили больше ошибок в пробах с изображениями негативной валентности, чем нейтральной [ $t(61) = 4.34$ ,  $p < 0.01$ ] и позитивной [ $t(61) = 3.05$ ,  $p < 0.01$ ]. Более того, группа ОКР (фактор взаимодействия группы и валентности внутри группы ОКР) показала статистические различия между условиями валентности, поскольку она допустила больше ошибок в пробах с негативной валентностью, чем с нейтральной [ $t(31) = 4.58$ ,  $p < 0.01$ ] и позитивной [ $t(31) = 3.44$ ,  $p < 0.01$ ]. Внутри контрольной группы статистических различий между валентностями по отношению к частоте ошибок обнаружено не было.



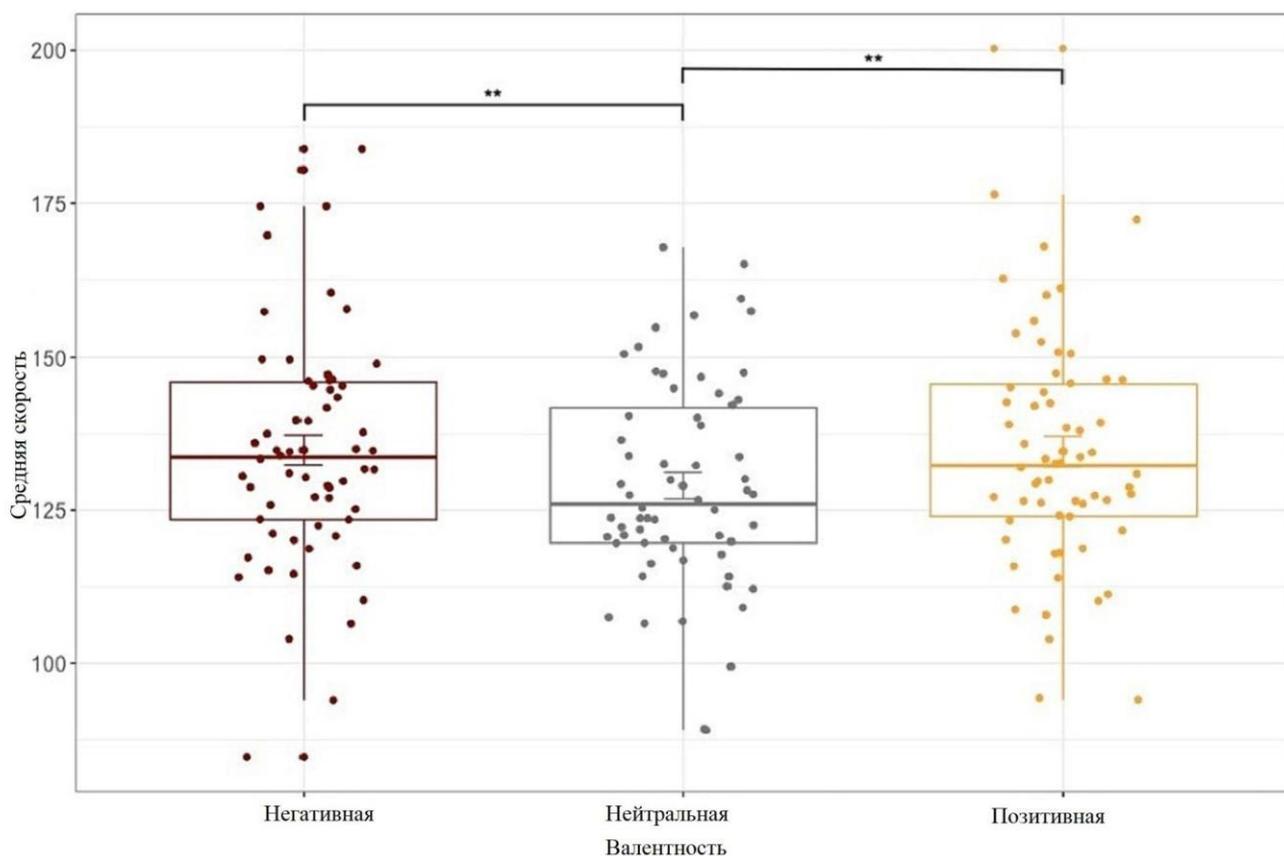
**Рисунок 4.** Частота ошибок между группой ОКР и контрольной группой (КГ).

Латентность корректных антисаккад (рис.5) значительно варьировала в зависимости от валентности в группе ОКР [ $F(2, 120) = 3.92, p < 0.01$ ]. Апостериорное сравнение показало, что латентность была выше при негативной валентности, чем при позитивной [ $t(31) = 4.3, p < 0.01$ ], и при нейтральной валентности, чем при позитивной [ $t(31) = 2.91, p < 0.01$ ]. Внутри контрольной группы статистических различий между валентностями не обнаружено. Статистические различия в обеих группах обнаружили по фактору валентности [ $F(2, 120) = 5.22, p < 0.01$ ]. В обеих группах латентность была выше при негативной валентности, чем при позитивной [ $t(61) = 3.12, p < 0.01$ ], больше при нейтральной, чем при позитивной валентности [ $t(61) = 2.6, p < 0.05$ ].



**Рисунок 5.** Латентность корректных антисаккад в группе ОКР.

Средняя скорость корректных антисаккад (рис.6) показала различия между валентностями в обеих группах [ $F(2, 120) = 12.46, p < 0.01$ ]. Средняя скорость корректных антисаккад была выше при негативной валентности, чем при нейтральной [ $t(61)=4.43, p < 0.01$ ], и при нейтральной, чем при позитивной валентности [ $t(61)=3.92, p < 0.01$ ] в обеих группах. При этом группы не различались между собой.



**Рисунок 6.** Средняя скорость корректных антисаккад в обеих группах.

### *Выводы*

Разработанная нами модифицированная антисаккадная задача «overlap»-дизайна с изображениями разной эмоциональной валентности (нейтральной, позитивной, негативной) позволяет исследовать исполнительные функции (тормозный контроль и внимание) и влияние когнитивно-эмоциональной нагрузки на них.

Группа ОКР совершала больше антисаккадных ошибок в пробах, когда фиксационные стимулы имели негативную эмоциональную валентность, что свидетельствует в пользу гипотезы о влиянии негативных стимулов на тормозный контроль при развитии ОКР.

Латентность корректной антисаккады у группы ОКР на негативные и нейтральные стимулы была значительно выше, чем на позитивные. Это может говорить о том, что негативные стимулы для участников с ОКР были значимыми, в связи с чем латентность корректных антисаккад закономерно возрастала, поскольку требовалось дополнительное время для их обработки. Можно

предположить, что увеличение латентности на нейтральные стимулы связано с тем, что нейтральные стимулы были монотонны и однотипны, а их количество в целом было больше. При этом делать вывод о нарушении общего тормозного контроля при ОКР исходя из полученных нами данных нельзя, поскольку статистических различий в частоте ошибок у группы ОКР с контрольной группой в отношении нейтральных изображений не было.

Обе группы показали повышенную скорость антисаккад в ответ на негативные и позитивные стимулы по сравнению с нейтральными, что подтверждает результаты исследований о том, что реакции на эмоционально-окрашенные стимулы возникают быстрее и имеют более высокий приоритет, что в целом, по-видимому, имеет эволюционно-приспособительное значение (Pilarczyk & Kuniecki, 2014).

### **2.3. Исследование III. Динамика вегетативной нервной системы при когнитивно-эмоциональной нагрузке у пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством**

Параллельно экспериментальному исследованию 2 о влиянии стимулов разной эмоциональной валентности на исполнительные функции (тормозный контроль и внимание) при выполнении антисаккадной задачи «overlap»-дизайна у группы ОКР и контрольной группы мы исследовали реакцию ВНС в виде ЧСС и ПЗ, а также динамику реакций ВНС во время выполнения антисаккадной задачи. Мы проверили гипотезу о том, что под влиянием когнитивно-эмоциональной нагрузки группа ОКР может демонстрировать более ригидные реакции ВНС по сравнению с контрольной группой.

#### *Участники*

В анализе использовались данные выборки участников, демографические показатели которых описаны в Исследовании 2. Данные вегетативных показателей одного участника из группы ОКР были не записаны по техническим причинам, в связи с чем последующий анализ проводился по данным 31 человека

этой группы. Также, как во втором исследовании, был проведен регрессионный анализ каждого из изучаемых параметров ЧСС и ПЗ с учетом проводимой медикаментозной терапии. Влияния фактора приема лекарств на изучаемые реакции ВНС обнаружено не было.

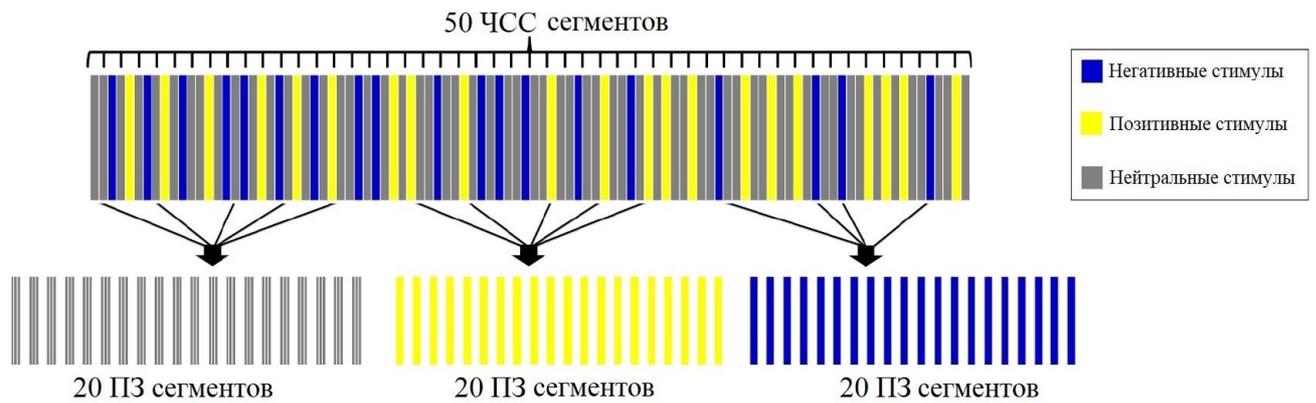
### *Процедура исследования*

Антисаккадная задача с дизайном «overlap» описана в Исследованиях 1 и 2. При выполнении участниками антисаккадной задачи мы регистрировали изменения ПЗ во время периода фиксации на стимулах с помощью айтрекера EyeLink Portable Duo. Для пульсометрии мы использовали вспомогательные каналы усилителя BrainVision actiCHamp Plus, датчик прикрепляли на указательный палец правой руки.

### *Анализ данных*

Записи пульса предварительно обрабатывались с использованием программного обеспечения Matlab R2020b. Параметры ЧСС рассчитывались по расстоянию между максимумами пульсограммы, соответствующими RR-интервалам (временным интервалам между двумя сокращениями сердца) на протяжении всего периода времени для каждого блока задачи. Анализ ПЗ был основан на оценке параметра среднего размера зрачка во время периода фиксации на центральных стимулах, полученного по данным EyeLink Data Viewer. Дальнейшая предобработка ПЗ проводилась при помощи RStudio.

Для оценки динамики ЧСС всю продолжительность каждого экспериментального блока мы разделили на 50 сегментов длительностью не менее 10 секунд. Это разделение было основано на результатах предыдущих исследований, согласно которым 10-секундной записи ЭКГ было достаточно для точной оценки ЧСС (Shuai, 2016). Далее все значения нормировались с помощью Z-преобразования (для каждого участника в отдельности и всего зарегистрированного фрагмента) (рис.7). Нормализованные данные были использованы для дальнейшего анализа динамики ЧСС и ПЗ.



**Рисунок 7.** Анализ данных динамики ЧСС и ПЗ.

Поскольку каждый блок начинался с повышенного уровня ЧСС, который постепенно снижался в течение первых двух минут, достигая минимальной точки примерно через одну минуту после начала блока, а затем увеличивался до максимальной точки примерно через 7–8 минут от начала, мы рассчитывали латентность и амплитуду индивидуальных минимальных и максимальных точек изменений ЧСС у всех участников.

Значения ПЗ анализировали по периоду предъявления фиксационных стимулов для каждого экспериментального блока (первые 700 мс). Значения нейтральных стимулов усреднялись для трех последовательных стимулов. Все значения были посчитаны по среднему значению по всему зарегистрированному сегменту для каждого участника. Из анализа были исключены пробы с артефактами (моргание и т.п.). В последующем данные ПЗ использовались для анализа динамики ПЗ.

### *Статистический анализ*

Для сравнения временной динамики между группами с учетом всех расчетных сегментов (50 сегментов для ЧСС, 20\*3 для ПЗ) использовалась смешанная модель ANOVA с последующим апостериорным сравнением, LSD-тест (для 50 сегментов ЧСС) и тест Бонферрони (для ПЗ), а также при следующих условиях: начальные сегменты для ЧСС и ПЗ (четыре первых 10-секундных интервала); латентность минимумов для ЧСС; латентность максимумов для ЧСС; 8 сегментов с 9-го по 16-й, когда различия между группами были наиболее

выраженными.

### *Результаты*

#### *Групповые различия ЧСС и ПЗ (по ненормализованным значениям)*

Мы сравнили ненормализованные средние значения ЧСС и ПЗ между группой ОКР и контрольной группой и обнаружили, что группа ОКР продемонстрировала большую ПЗ:  $[F(1, 60) = 8.586, p = 0.0048]$  и более высокую ЧСС  $[F(1, 60) = 7.469, p = 0.0083]$  по сравнению с контрольной группой, независимо от экспериментального блока и типа стимулов.

В обеих группах ненормализованные значения ЧСС существенно не различались между экспериментальными блоками, однако ПЗ показала значительное снижение от 1-го ко 2-му и 3-му блокам:  $[F(2, 120) = 11.361, p < 0.0001]$ ; апостериорное сравнение между 1-м и 2-м блоками  $p = 0.0083$  и между 1-м и 3-м блоками  $p < 0.0001$ . Кроме того, ПЗ была значительно ниже для нейтральных стимулов по сравнению с позитивными и негативными стимулами:  $[F(2, 120) = 370.26, p < 0.0001]$ ; апостериорное сравнение  $p < 0.0001$ . Эффектов взаимодействия факторов группы, блоков и валентности стимулов обнаружено не было.

#### *Динамика ЧСС и ПЗ (по нормализованным значениям)*

##### *Динамика ЧСС в обеих группах*

В каждом экспериментальном блоке наблюдалась отчетливая динамика ЧСС, которая, хотя и была более стабильной в контрольной группе, регистрировалась и в группе ОКР. Эта закономерность имела существенные различия от первого к третьему экспериментальному блоку антисаккадной задачи.

Каждый блок начинался с повышенного уровня ЧСС, который постепенно снижался и достигал минимальной точки примерно через 1 минуту после начала блока. ANOVA показал значительные динамические изменения ЧСС на протяжении 50 10-секундных интервалов:  $[F(49, 2940) = 8.022, p < 0.0001]$ .

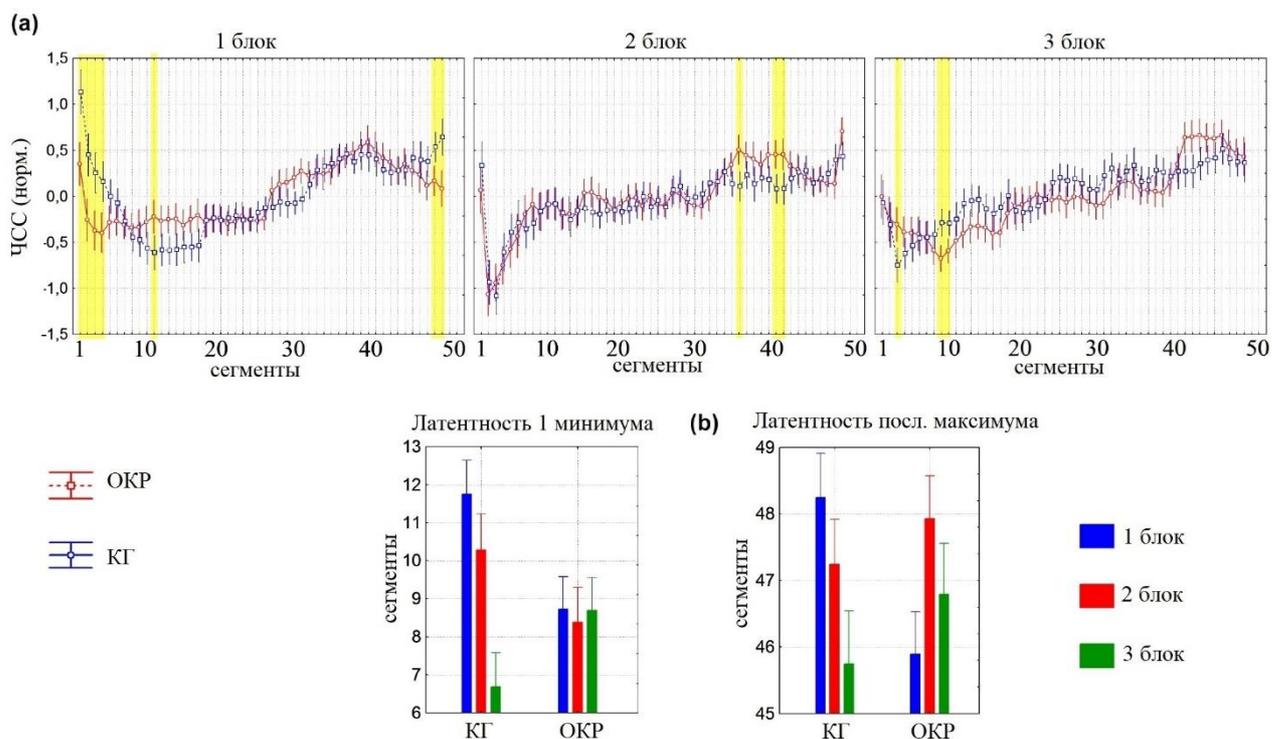
ANOVA также подтвердил значительные динамические изменения ЧСС для трех параметров: начальные сегменты (среднее ЧСС в первых 4 сегментах), латентность минимумов и максимумов. В частности, латентность минимумов ЧСС

существенно различалась между первым и третьим экспериментальными блоками, причем латентность в первом блоке была заметно больше, чем в третьем, в обеих группах [ $F(2, 120) = 14.144, p < 0.0001$ ]. После минимума ЧСС увеличивалась, пока не достигла максимума к концу блока. Латентность максимума у здоровых участников обычно наблюдалась между 7 и 8 минутами, и она была значительно выше у здоровых участников в третьем блоке по сравнению с первым [ $F(2, 120) = 10.753, p < 0.0001$ ]. У группы ОКР такого эффекта не наблюдалось.

#### *Межгрупповые различия динамики ЧСС*

В начальных сегментах первого блока (четыре первых сегмента) нормализованная ЧСС в контрольной группе была достоверно выше по сравнению с группой с ОКР: [ $F(1, 60) = 6.372, p = 0.014$ ; апостериорное сравнение  $p < 0.05$ ]. Латентность минимума ЧСС в контрольной группе была достоверно короче по сравнению с группой ОКР в последнем блоке: [ $F(1, 60) = 4.983, p = 0.0365$ ; апостериорное сравнение  $p < 0.05$ ]. ANOVA с уровнями в пределах 50 сегментов выявил групповые различия (апостериорное сравнение  $p < 0.05$ ), которые отмечены желтым цветом (рис.8а).

В контрольной группе мы наблюдали достоверно больший латентный период появления минимума ЧСС в первом экспериментальном блоке. И наоборот, в третьем блоке латентность минимума была заметно короче в контрольной группе (рис. 8b). Существенных различий в латентности между группами во втором блоке не выявлено. Что касается внутригрупповых различий между блоками, у здоровых добровольцев наблюдалось достоверное снижение латентности пика ЧСС от первого к третьему блоку. Напротив, у пациентов с ОКР не было выявлено каких-либо различий в латентности между блоками (смешанная группа \* эффект блока [ $F(2, 120) = 7.784, p = 0.0006$ ]; апостериорное сравнение между блоками:  $p = 0.007$  для контрольной группы,  $p = 0.31$  для группы ОКР).



**Рисунок 8.** Динамика ЧСС в трех экспериментальных блоках: (а) динамика ЧСС для 50 сегментов в группе ОКР (ОКР) и контрольной группе (КГ), желтые маркерные линии – значимые групповые различия после апостериорного сравнения ( $p < 0.05$ ); (б) латентность минимума и максимума.

### *Динамика ПЗ в обеих группах*

Динамика ПЗ с 1-го по 3-й экспериментальные блоки показала, что обе группы имели схожие тенденции. Примечательно, что в средней части 3-го блока ПЗ имела существенно более низкие средние значения для всех типов стимулов по сравнению с другими блоками (эффект основного блока для 8 сегментов с 9-го по 16-й:  $[F(2, 120) = 19.387, p < 0.0001]$ ).

ПЗ в начальных сегментах (1–4-й сегменты) была достоверно выше в первом блоке по сравнению с остальными, в обеих группах  $[F(2, 120) = 37.898, p < 0.0001]$ .

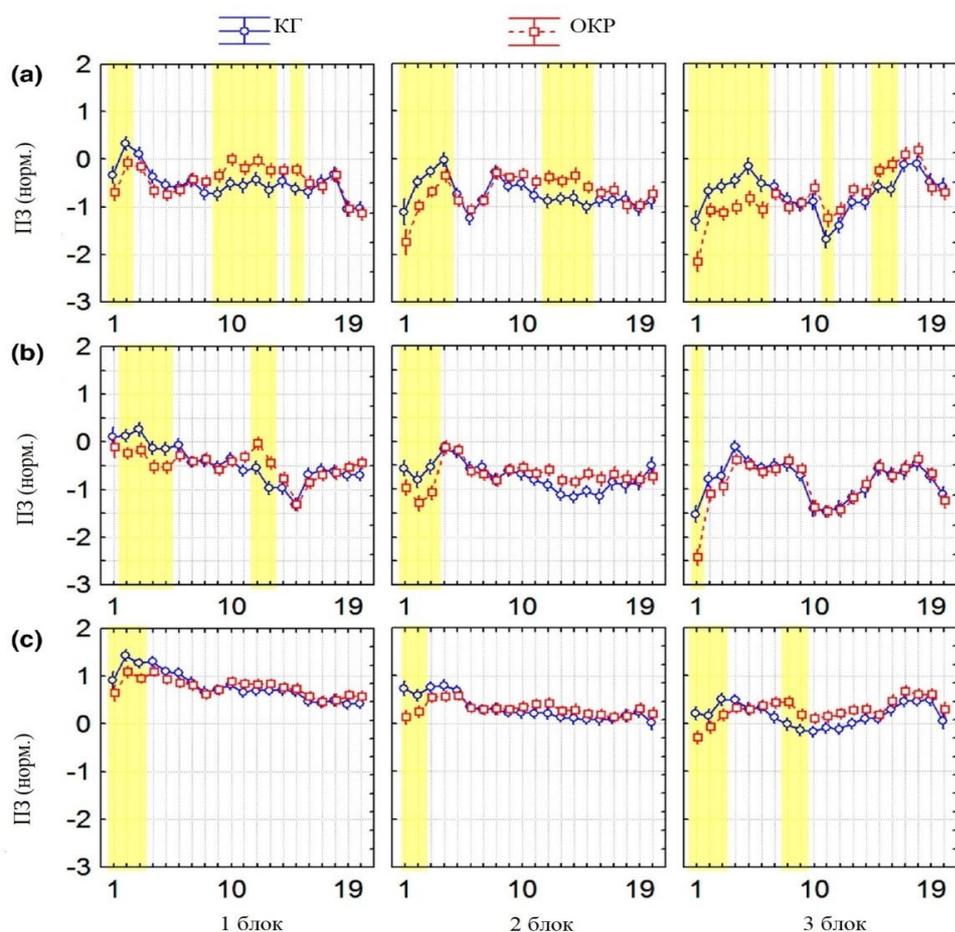
### *Межгрупповые различия динамики ПЗ*

Анализ с помощью ANOVA обнаружил значительные групповые различия в начальных сегментах (1–4-й сегменты) по ПЗ между экспериментальными блоками. В частности, контрольная группа демонстрировала большую ПЗ в начале каждого экспериментального блока  $[F(1, 60) = 4.494, p = 0.0322]$ .

В середине 1-го и 2-го экспериментальных блоков (от 3.5 до 6.5 мин от начала блока) ПЗ была достоверно больше в группе ОКР на негативные стимулы по

сравнению с контрольной группой. В ходе третьего блока аналогичная разница выявлена только для негативных (рис. 9а) и нейтральных стимулов (рис. 9с) и не обнаружена для позитивных стимулов (рис. 9б). ANOVA для 8 временных сегментов с 9-го по 16-й с последующим апостериорным сравнением ( $p = 0.003$ ) подтвердил значительные групповые различия (эффект группы\*блока [ $F(2, 120) = 5.482, p = 0.0052$ ]).

Наконец, мы сравнили временную динамику ПЗ с 1-го по 3-й блоки между группами и обнаружили, что, в отличие от контрольной группы, у пациентов с ОКР не наблюдалось значимого снижения ПЗ в последнем экспериментальном блоке по сравнению с первым при предъявлении нейтральных стимулов (эффект группы\*блока [ $F(1, 60) = 15.048, p = 0.0003$ ]; апостериорное сравнение  $p = 0.0085$  в контрольной группе).



**Рисунок 9.** Динамика ПЗ в трех экспериментальных блоках для двух групп участников; желтые маркерные линии – значимые групповые различия после апостериорного сравнения ( $p < 0.05$ ). По оси абсцисс – сегменты: ПЗ во время стимулов: а) негативной валентности, б) позитивной валентности, в) нейтральной валентности.

## *Выводы*

Группа ОКР показала большую ПЗ и более высокие значения ЧСС (по ненормализованным данным) при выполнении 3 блоков антисаккадной задачи, что позволяет сделать предположение о повышенном тоне симпатической нервной системы при ОКР в целом.

Полученные результаты ЧСС и ПЗ и их динамики свидетельствуют в пользу гипотезы снижения физиологической гибкости ВНС при ОКР. На начальных этапах первого блока антисаккадной задачи в группе ОКР наблюдалось достоверно более низкое значение ЧСС по сравнению с контрольной группой. Повышенная ЧСС в начале любой когнитивно-эмоциональной нагрузки является типичной реакцией ВНС на адаптацию к ней. Более сниженная ЧСС может говорить о сниженном уровне мобильности и адаптивности ВНС, что не позволяет своевременно инициировать адаптацию к возрастанию нагрузки путем временной активации симпатического тонуca.

Латентность минимума ЧСС постепенно снижалась в контрольной группе с 1-го блока к 3-му, тогда как в группе ОКР этот параметр оставался практически неизменным. Это говорит о том, что со временем от начала выполнения задачи у контрольной группы происходила адаптация ВНС, в то время как при ОКР адаптационные изменения ВНС к нагрузке от блока к блоку отсутствовали.

У пациентов с ОКР не было выявлено значительного снижения ПЗ с 1-го по последний экспериментальные блоки, по сравнению с контрольной группой. Эти результаты согласуются с предыдущими исследованиями, показывающими, что пациенты с тяжелыми симптомами ОКР, как правило, демонстрируют большую ригидность реакций ВНС.

В начале каждого блока здоровые добровольцы демонстрировали значительно большую ПЗ для всех типов стимулов. Однако, в отличие от контрольной группы, большее увеличение ПЗ в средней части каждого блока в группе ОКР было более выражено в ответ на негативные стимулы, чем на другие типы стимулов. Наблюдаемое усиление реакции ВНС, отражающееся в выраженных изменениях ПЗ на негативные стимулы, может быть связано с

нарушением механизмов эмоциональной регуляции и общей дезадаптивности ВНС при ОКР.

### 3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антисаккадная задача «overlap»-дизайна со стимулами разной эмоциональной валентности (нейтральной, позитивной и негативной) может применяться для изучения влияния эмоциональной регуляции на исполнительные функции при психических расстройствах.

В нашей работе мы первично определили оптимальный сценарий антисаккадной задачи в виде «overlap»-дизайна. Сравнение блоков в обеих группах показало, что движения глаз в блоке «overlap» различались от блоков «step» и «gap». Экспресс- и регулярные ошибки, средняя амплитуда экспресс-ошибок, средняя амплитуда регулярной ошибки, латентность и скорость ошибочных антисаккад были выше при выполнении задач в «overlap»-сценарии, чем в «step»- и «gap»-сценариях. Более того, средние значения латентности и скорости экспресс-ошибок были самыми высокими в «overlap»-сценарии.

Определив оптимальный дизайн антисаккадной задачи, мы применили его в отношении пациентов с ОКР и здоровых добровольцев. Обнаруженная нами повышенная частота ошибок в ответ на негативные стимулы у пациентов с ОКР по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы позволяет предположить, что влияние негативных стимулов на тормозный контроль может играть важную роль при ОКР. Данный эффект, возможно, связан с эмоциональной дисрегуляцией у пациентов с ОКР.

Обсессивно-компульсивные триггеры могут влиять на снижение внимания к важной информации, увеличение внимания к нерелевантной информации и ухудшение способности ее подавлять. Это подтверждает наши данные о том, что у пациентов с ОКР более высокая латентность корректных антисаккад в ответ на негативные изображения после фиксации взгляда. Можно предположить, что пациенты с ОКР дольше задерживаются при просмотре изображений негативного спектра, поэтому медленнее выполняют антисаккадные задания с негативно-окрашенными стимулами. Также в нашем исследовании наблюдалась более высокая латентность к нейтральным стимулам, чем к позитивным, у группы ОКР. Однако сделать вывод о нарушении общего тормозного контроля нельзя,

поскольку статистических различий в частоте ошибок между группой ОКР и контрольной группой здоровых добровольцев в отношении нейтральных стимулов не было.

Параллельно второму исследованию мы изучили особенности ЧСС и ПЗ, а также их динамику в течение всех трех блоков антисаккадной задачи в отношении группы ОКР и здоровых добровольцев. Повышенная ЧСС и увеличенная ПЗ у пациентов с ОКР по сравнению со здоровыми добровольцами может говорить о повышенном тоне симпатической нервной системы при ОКР в целом. При этом более низкое значение ЧСС и ПЗ в начале каждого блока в группе ОКР по сравнению с контрольной группой может говорить о сниженном уровне мобильности и адаптивности ВНС, что не позволяет своевременно инициировать адаптацию к возрастанию нагрузки путем временной активации симпатического тонуса. Повышенная ЧСС в начале любой когнитивно-эмоциональной нагрузки является типичной реакцией ВНС на адаптацию к ней. О сниженной физиологической гибкости ВНС и ее дезадаптивности при ОКР могут свидетельствовать результаты исследования динамики ЧСС в виде отсутствия постепенного снижения латентности минимума от первого к третьему блоку. Это может говорить о том, что с течением времени адаптационные изменения ВНС, связанные с нагрузкой, от блока к блоку при ОКР отсутствовали. Большее увеличение ПЗ в средней части каждого блока на негативные стимулы в группе ОКР по сравнению с контрольной группой может также подтверждать нарушение механизмов эмоциональной регуляции и общей дезадаптивности ВНС при ОКР.

В нашей работе мы показали, что негативно-окрашенные стимулы влияют на функции тормозного контроля при ОКР, возможно, посредством смещения внимания в сторону негативных стимулов, что в свою очередь связано с ухудшением физиологической адаптации ВНС к нагрузке, в особенности к эмоционально-значимой.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Васанов, А. Ю., Марченко, О. П., & Машанло, А. С. (2011). Проверка стандартных показателей эмоциональных окрашенных фотоизображений IAPS на русской выборке. *Экспериментальная психология*, 4(3), 126–132.

Васанов, А. Ю., Марченко, О. П., & Севостьянова, М. С. (2013). Подбор культурно-специфичных эмоционально окрашенных фотоизображений для экспериментальных исследований. *Экспериментальная психология*, 6(4), 105-114.

Abbott, D., Shirali, Y., Haws, J. K., & Lack, C. W. (2017). Biobehavioral assessment of the anxiety disorders: Current progress and future directions. *World Journal of Psychiatry*, 7(3), 133–147. <https://doi.org/10.5498/wjp.v7.i3.133>

Agam, Y., Greenberg, J. L., Isom, M., Falkenstein, M. J., Jenike, E., Wilhelm, S., & Manoach, D. S. (2014). Aberrant error processing in relation to symptom severity in obsessive–compulsive disorder: A multimodal neuroimaging study. *NeuroImage: Clinical*, 5, 141–151. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.06.002>

Agam, Y., Joseph, R. M., Barton, J. J. S., & Manoach, D. S. (2010). Reduced cognitive control of response inhibition by the anterior cingulate cortex in autism spectrum disorders. *NeuroImage*, 52(1), 336–347. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.010>

Armstrong, T., Olatunji, B. O., Sarawgi, S., & Simmons, C. (2010). Orienting and maintenance of gaze in contamination fear: Biases for disgust and fear cues. *Behaviour Research and Therapy*, 48(5), 402–408. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2010.01.002>

Armstrong, T., Sarawgi, S., & Olatunji, B. O. (2012). Attentional bias toward threat

in contamination fear: Overt components and behavioral correlates. *Journal of Abnormal Psychology*, 121(1), 232–237. <https://doi.org/10.1037/a0024453>

Bannon, S., Gonsalvez, C. J., & Croft, R. J. (2008). Processing impairments in OCD: It is more than inhibition! *Behaviour Research and Therapy*, 46(6), 689–700. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2008.02.006>

Bari, A., & Robbins, T. W. (2013). Inhibition and impulsivity: Behavioral and neural basis of response control. *Progress in Neurobiology*, 108, 44–79. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.06.005>

Basel, D., Hallel, H., Dar, R., & Lazarov, A. (2023). Attention allocation in OCD: A systematic review and meta-analysis of eye-tracking-based research. *Journal of Affective Disorders*, 324, 539–550. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.12.141>

Beck, Emery G., & Greenberg R. L. (1985). *Anxiety disorders and phobias: A cognitive perspective*. Basic Books.

Bedford, C. E., Nakamura, Y., Marchand, W. R., & Garland, E. L. (2022). Heightened autonomic reactivity to negative affective stimuli among active duty soldiers with PTSD and opioid-treated chronic pain. *Psychiatry Research*, 309, 114394. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114394>

Benzina, N., Mallet, L., Burguière, E., N'Diaye, K., & Pelissolo, A. (2016). Cognitive Dysfunction in Obsessive-Compulsive Disorder. *Current Psychiatry Reports*, 18(9), 80. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0720-3>

Bey, K., Lennertz, L., Grützmann, R., Heinzl, S., Kaufmann, C., Klawohn, J., Riesel, A., Meyhöfer, I., Ettinger, U., Kathmann, N., & Wagner, M. (2018). Impaired Antisaccades in Obsessive-Compulsive Disorder: Evidence From Meta-Analysis and a

Large Empirical Study. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 284.  
<https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00284>

Blekic, W., Wauthia, E., Kornacka, M., Kandana Arachchige, K., Lefebvre, L., & Rossignol, M. (2021). Eye-tracking exploration of inhibitory control in post-traumatic stress disorder: An emotional antisaccade paradigm. *European Journal of Psychotraumatology*, 12(1), 1909281.

Bohne, A., Keuthen, N. J., Tuschen-Caffier, B., & Wilhelm, S. (2005). Cognitive inhibition in trichotillomania and obsessive–compulsive disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 43(7), 923–942. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2004.06.014>

Bradley, M. C., Hanna, D., Wilson, P., Scott, G., Quinn, P., & Dyer, K. F. W. (2016). Obsessive–compulsive symptoms and attentional bias: An eye-tracking methodology. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 50, 303–308. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2015.10.007>

Brooks, S. J., & Stein, D. J. (2015). A systematic review of the neural bases of psychotherapy for anxiety and related disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 17(3), 261–279. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.3/sbrooks>

Buccelletti, E., Gilardi, E., Scaini, E., Galiuto, L., Persiani, R., Biondi, A., Basile, F., & Silveri, N. G. (2009). Heart rate variability and myocardial infarction: Systematic literature review and metanalysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 13(4), 299–307.

Carnac, T. (2022). Schizophrenia Hypothesis: Autonomic Nervous System Dysregulation of Fetal and Adult Immune Tolerance. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 16, 844383. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2022.844383>

Coe, B. C., & Munoz, D. P. (2017). Mechanisms of saccade suppression revealed in the anti-saccade task. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 372(1718), 20160192. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0192>

Crawford, T. J., Haeger, B., Kennard, C., Reveley, M. A., & Henderson, L. (1995). Saccadic abnormalities in psychotic patients. II. The role of neuroleptic treatment. *Psychological Medicine*, 25(3), 473–483. <https://doi.org/10.1017/S0033291700033390>

Dalley, J. W., Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2011). Impulsivity, Compulsivity, and Top-Down Cognitive Control. *Neuron*, 69(4), 680–694. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.01.020>

Fernández De La Cruz, L., Landau, D., Iervolino, A. C., Santo, S., Pertusa, A., Singh, S., & Mataix-Cols, D. (2013). Experiential avoidance and emotion regulation difficulties in hoarding disorder. *Journal of Anxiety Disorders*, 27(2), 204–209. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2013.01.004>

Fineberg, N. A., Apergis-Schoute, A. M., Vaghi, M. M., Banca, P., Gillan, C. M., Voon, V., Chamberlain, S. R., Cinosi, E., Reid, J., Shahper, S., Bullmore, E. T., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2018). Mapping Compulsivity in the DSM-5 Obsessive Compulsive and Related Disorders: Cognitive Domains, Neural Circuitry, and Treatment. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 21(1), 42–58. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx088>

Funch Uhre, V., Melissa Larsen, K., Marc Herz, D., Baaré, W., Katrine Pagsberg, A., & Roman Siebner, H. (2022). Inhibitory control in obsessive compulsive disorder: A systematic review and activation likelihood estimation meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. *NeuroImage: Clinical*, 36, 103268.

<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103268>

Goto, Y., Hatakeyama, K., Kitama, T., Sato, Y., Kanemura, H., Aoyagi, K., Sugita, K., & Aihara, M. (2010). Saccade eye movements as a quantitative measure of frontostriatal network in children with ADHD. *Brain and Development*, *32*(5), 347–355.

<https://doi.org/10.1016/j.braindev.2009.04.017>

Gramzow, R. H., Willard, G., & Mendes, W. B. (2008). Big tales and cool heads: Academic exaggeration is related to cardiac vagal reactivity. *Emotion*, *8*(1), 138–144.

<https://doi.org/10.1037/1528-3542.8.1.138>

Green, J. F., & King, D. J. (1998). The effects of chlorpromazine and lorazepam on abnormal antisaccade and no-saccade distractibility. *Biological Psychiatry*, *44*(8), 709–715. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(97\)00452-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(97)00452-6)

Gürsel, D. A., Avram, M., Sorg, C., Brandl, F., & Koch, K. (2018). Frontoparietal areas link impairments of large-scale intrinsic brain networks with aberrant fronto-striatal interactions in OCD: A meta-analysis of resting-state functional connectivity. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *87*, 151–160.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.01.016>

Hakvoort Schwerdtfeger, R. M., Alahyane, N., Brien, D. C., Coe, B. C., Stroman, P. W., & Munoz, D. P. (2013). Preparatory neural networks are impaired in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder during the antisaccade task. *NeuroImage: Clinical*, *2*, 63–78. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2012.10.006>

Hazari, N., Narayanaswamy, J., & Venkatasubramanian, G. (2019). Neuroimaging findings in obsessive-compulsive disorder: A narrative review to elucidate neurobiological underpinnings. *Indian Journal of Psychiatry*, *61*(7), 9.

[https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry\\_525\\_18](https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_525_18)

Herzog, S. A., & Brakoulias, V. (2022). The Role of Neurophysiological Biomarkers in Obsessive-Compulsive Disorder. *Current Medicinal Chemistry*, 29(35), 5584–5594.

<https://doi.org/10.2174/0929867329666211217094941>

Hu, Y., Liao, R., Chen, W., Kong, X., Liu, J., Liu, D., Maguire, P., Zhou, S., & Wang, D. (2020). Investigating behavior inhibition in obsessive-compulsive disorder: Evidence from eye movements. *Scandinavian Journal of Psychology*, 61(5), 634–641.

<https://doi.org/10.1111/sjop.12620>

Hutton, S. B., & Ettinger, U. (2006). The antisaccade task as a research tool in psychopathology: A critical review. *Psychophysiology*, 43(3), 302–313.

<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2006.00403.x>

Jaafari, N., Rigalleau, F., Rachid, F., Delamillieure, P., Millet, B., Olié, J.-P., Gil, R., Rotge, J.-Y., & Vibert, N. (2011). A critical review of the contribution of eye movement recordings to the neuropsychology of obsessive compulsive disorder: Eye movements in obsessive compulsive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 124(2), 87–101. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01721.x>

Karpinski, M., Mattina, G. F., & Steiner, M. (2017). Effect of Gonadal Hormones on Neurotransmitters Implicated in the Pathophysiology of Obsessive-Compulsive Disorder: A Critical Review. *Neuroendocrinology*, 105(1), 1–16.

<https://doi.org/10.1159/000453664>

Kennard, C. (2011). Disorders of higher gaze control. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 102, pp. 379–402). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52903-9.00020-0>

Khayrullina, G. M., Moiseeva, V. V., & Martynova, O. V. (2022). Specific Aspects of Eye Movement Reactions as Markers of Cognitive Control Disorders in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder (Review). *Sovremennye Tehnologii v Medicine*, 14(2), 80. <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.2.08>

Kloft, L., Reuter, B., Riesel, A., & Kathmann, N. (2013). Impaired volitional saccade control: First evidence for a new candidate endophenotype in obsessive-compulsive disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 263(3), 215–222. <https://doi.org/10.1007/s00406-012-0331-x>

Lennertz, L., Rampacher, F., Vogeley, A., Schulze-Rauschenbach, S., Pukrop, R., Ruhrmann, S., Klosterkötter, J., Maier, W., Falkai, P., & Wagner, M. (2012). Antisaccade performance in patients with obsessive-compulsive disorder and unaffected relatives: Further evidence for impaired response inhibition as a candidate endophenotype. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 262(7), 625–634. <https://doi.org/10.1007/s00406-012-0311-1>

Levine, L. E., Waite, B. M., & Bowman, L. L. (2007). Electronic Media Use, Reading, and Academic Distractibility in College Youth. *CyberPsychology & Behavior*, 10(4), 560–566. <https://doi.org/10.1089/cpb.2007.9990>

Leuchs, L., Schneider, M., & Spoormaker, V. I. (2019). Measuring the conditioned response: A comparison of pupillometry, skin conductance, and startle electromyography. *Psychophysiology*, 56(1), e13283. <https://doi.org/10.1111/psyp.13283>

Liang, C.-W. (2018). Attentional control deficits in social anxiety: Investigating inhibition and shifting functions using a mixed antisaccade paradigm. *Journal of*

*Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 60, 46–52.

<https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2018.03.004>

Lynch, G., King, D. J., Green, J. F., Byth, W., & Wilson-Davis, K. (1997). The effects of haloperidol on visual search, eye movements and psychomotor performance. *Psychopharmacology*, 133(3), 233–239. <https://doi.org/10.1007/s002130050396>

Maruff, P., Purcell, R., Tyler, P., Pantelis, C., & Currie, J. (1999). Abnormalities of internally generated saccades in obsessive–compulsive disorder. *Psychological Medicine*, 29(6), 1377–1385. <https://doi.org/10.1017/S0033291799008843>

Mikels, J. A., Fredrickson, B. L., Larkin, G. R., Lindberg, C. M., Maglio, S. J., & Reuter-Lorenz, P. A. (2005). Emotional category data on images from the international affective picture system. *Behavior Research Methods*, 37(4), 626–630. <https://doi.org/10.3758/BF03192732>

Milad, M. R., Furtak, S. C., Greenberg, J. L., Keshaviah, A., Im, J. J., Falkenstein, M. J., Jenike, M., Rauch, S. L., & Wilhelm, S. (2013). Deficits in Conditioned Fear Extinction in Obsessive-Compulsive Disorder and Neurobiological Changes in the Fear Circuit. *JAMA Psychiatry*, 70(6), 608. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.914>

Morein-Zamir, S., Pappmeyer, M., Gillan, C. M., Crockett, M. J., Fineberg, N. A., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2013). Punishment promotes response control deficits in obsessive-compulsive disorder: Evidence from a motivational go/no-go task. *Psychological Medicine*, 43(2), 391–400. <https://doi.org/10.1017/S0033291712001018>

Munoz, D. P., Armstrong, I. T., Hampton, K. A., & Moore, K. D. (2003). Altered Control of Visual Fixation and Saccadic Eye Movements in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Neurophysiology*, 90(1), 503–514.

<https://doi.org/10.1152/jn.00192.2003>

Nakao, T., Okada, K., & Kanba, S. (2014). Neurobiological model of obsessive–compulsive disorder: Evidence from recent neuropsychological and neuroimaging findings. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *68*(8), 587–605.  
<https://doi.org/10.1111/pcn.12195>

Narayanaswamy, J. C., Subramaniam, A., Bose, A., Agarwal, S. M., Kalmady, S. V., Jose, D., Joseph, B., Shivakumar, V., Hutton, S. B., Venkatasubramanian, G., & Reddy, Y. C. J. (2021). Antisaccade task performance in obsessive-compulsive disorder and its clinical correlates. *Asian Journal of Psychiatry*, *57*, 102508.  
<https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102508>

Nigg, J. T. (2013). Attention deficits and hyperactivity–impulsivity: What have we learned, what next? *Development and Psychopathology*, *25*(4pt2), 1489–1503.  
<https://doi.org/10.1017/S0954579413000734>

Norman, L. J., Taylor, S. F., Liu, Y., Radua, J., Chye, Y., De Wit, S. J., Huyser, C., Karahanoglu, F. I., Luks, T., Manoach, D., Mathews, C., Rubia, K., Suo, C., Van Den Heuvel, O. A., Yücel, M., & Fitzgerald, K. (2019). Error Processing and Inhibitory Control in Obsessive-Compulsive Disorder: A Meta-analysis Using Statistical Parametric Maps. *Biological Psychiatry*, *85*(9), 713–725.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.11.010>

Olbrich, H., Jahn, I., Stengler, K., Seifritz, E., & Colla, M. (2022). Heart rate variability in obsessive compulsive disorder in comparison to healthy controls and as predictor of treatment response. *Clinical Neurophysiology*, *138*, 123–131.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2022.02.029>

Park, J. E., Kang, S.-H., Lee, J. Y., Won, S.-D., So, H. S., Choi, J. H., Kim, C.-H., & Yoon, I. Y. (2019). Clinical utility of heart rate variability during Head-up tilt test in subjects with chronic posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research*, *272*, 100–105. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.12.035>

Pilarczyk, J., & Kuniecki, M. (2014). Emotional content of an image attracts attention more than visually salient features in various signal-to-noise ratio conditions. *Journal of Vision*, *14*(12), 4–4. <https://doi.org/10.1167/14.12.4>

Pöhlchen, D., Priouret, M., Kraft, M. S., Binder, F. P., Gürsel, D. A., Berberich, G., BeCOME working group, Koch, K., & Spoormaker, V. I. (2021). Examining Differences in Fear Learning in Patients With Obsessive-Compulsive Disorder With Pupillometry, Startle Electromyography and Skin Conductance Responses. *Frontiers in Psychiatry*, *12*, 730742. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.730742>

Porges, S. W. (2007). The polyvagal perspective. *Biological Psychology*, *74*(2), 116–143. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.06.009>

Rachman S. & Hodgson R. (1980). *Obsessions and compulsions*. Prentice-Hall.

Reilly, J. L., Lencer, R., Bishop, J. R., Keedy, S., & Sweeney, J. A. (2008). Pharmacological treatment effects on eye movement control. *Brain and Cognition*, *68*(3), 415–435. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2008.08.026>

Roecklein, K., Wong, P., Ernecoff, N., Miller, M., Donofry, S., Kamarck, M., Wood-Vasey, W. M., & Franzen, P. (2013). The post illumination pupil response is reduced in seasonal affective disorder. *Psychiatry Research*, *210*(1), 150–158. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.05.023>

Safonova, V. R., & Shalamova, E. Y. (2013). *Parameters of heart rate variability*

*in female students of northern medical school under exam stress.* 20(8), 11–16.

Salkovskis P. M. & McGuire J. (2003). Cognitive-behavioural theory of OCD. In *Obsessive-compulsive Disorder: Theory, research and treatment* (Vol. 65, p. 59e78). Chichester: Wiley.

Saxena, S., Brody, A. L., Schwartz, J. M., & Baxter, L. R. (1998). Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, 35, 26–37.

See, C. C. H., Tan, J. M., Tan, V. S. Y., & Sündermann, O. (2022). A systematic review on the links between emotion regulation difficulties and obsessive-compulsive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 154, 341–353.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.07.023>

Sekaninová, N., Mestanik, M., Mestanikova, A., Hamrakova, A., & Tonhajzerova, I. (2019). Novel approach to evaluate central autonomic regulation in attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Physiological Research*, 531–545.  
<https://doi.org/10.33549/physiolres.934160>

Siqueiros Sanchez, M., Falck-Ytter, T., Kennedy, D. P., Bölte, S., Lichtenstein, P., D’Onofrio, B. M., & Pettersson, E. (2020). Volitional eye movement control and ADHD traits: A twin study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 61(12), 1309–1316.  
<https://doi.org/10.1111/jcpp.13210>

Stern, E. R., & Taylor, S. F. (2014). Cognitive Neuroscience of Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 37(3), 337–352.  
<https://doi.org/10.1016/j.psc.2014.05.004>

Stogios, N., Gdanski, A., Gerretsen, P., Chintoh, A. F., Graff-Guerrero, A., Rajji, T.

K., Remington, G., Hahn, M. K., & Agarwal, S. M. (2021). Autonomic nervous system dysfunction in schizophrenia: Impact on cognitive and metabolic health. *Npj Schizophrenia*, 7(1), 22. <https://doi.org/10.1038/s41537-021-00151-6>

Summerfeldt, L. J., Hood, K., Antony, M. M., Richter, M. A., & Swinson, R. P. (2004). Impulsivity in obsessive-compulsive disorder: Comparisons with other anxiety disorders and within tic-related subgroups. *Personality and Individual Differences*, 36(3), 539–553. [https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(03\)00113-2](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(03)00113-2)

Taylor, A. J. G., & Hutton, S. B. (2009). The effects of task instructions on pro and antisaccade performance. *Experimental Brain Research*, 195(1), 5–14. <https://doi.org/10.1007/s00221-009-1750-4>

Thayer, J. F., Åhs, F., Fredrikson, M., Sollers, J. J., & Wager, T. D. (2012). A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(2), 747–756. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.11.009>

Toffolo, M. B. J., Van Den Hout, M. A., Engelhard, I. M., Hooge, I. T. C., & Cath, D. C. (2016). Patients With Obsessive-Compulsive Disorder Check Excessively in Response to Mild Uncertainty. *Behavior Therapy*, 47(4), 550–559. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2016.04.002>

Van Den Berg, M., Maas, J., Muller, R., Braun, A., Kaandorp, W., Van Lien, R., Van Poppel, M., Van Mechelen, W., & Van Den Berg, A. (2015a). Autonomic Nervous System Responses to Viewing Green and Built Settings: Differentiating Between Sympathetic and Parasympathetic Activity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(12), 15860–15874.

<https://doi.org/10.3390/ijerph121215026>

Van Den Berg, M., Maas, J., Muller, R., Braun, A., Kaandorp, W., Van Lien, R., Van Poppel, M., Van Mechelen, W., & Van Den Berg, A. (2015b). Autonomic Nervous System Responses to Viewing Green and Built Settings: Differentiating Between Sympathetic and Parasympathetic Activity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(12), 15860–15874.

<https://doi.org/10.3390/ijerph121215026>

Van Der Wee, N. J., Hardeman, H. H., Ramsey, N. F., Raemaekers, M., Van Megen, H. J., Denys, D. A., Westenberg, H. G., & Kahn, R. S. (2006). Saccadic abnormalities in psychotropic-naïve obsessive–compulsive disorder without co-morbidity. *Psychological Medicine*, 36(9), 1321–1326. <https://doi.org/10.1017/S0033291706007926>

Wang, C., & Munoz, D. P. (2014). Modulation of stimulus contrast on the human pupil orienting response. *European Journal of Neuroscience*, 40(5), 2822–2832. <https://doi.org/10.1111/ejn.12641>

WHO. (1983). *International classification of diseases 10th revision (ICD-10)*. World Health Organization (WHO). <https://mkb-10.com/>;

WHO. (1999). *The “newly defined” burden of mental problems*.

WHO. (2019). *International classification of diseases 10th revision (ICD-10)*. World Health Organization (WHO). <https://icd.who.int/en>

WHO. (2022). *International classification of diseases 11th revision (ICD-11)*. World Health Organization (WHO). <https://icd.who.int/en>

Williams, MacLeod C. M., Watts F. N., & Mathews A. (1997). *Cognitive psychology and emotional disorders*. Wiley.

Zetsche, U., Rief, W., Westermann, S., & Exner, C. (2015). Cognitive deficits are a matter of emotional context: Inflexible strategy use mediates context-specific learning impairments in OCD. *Cognition and Emotion*, 29(2), 360–371. <https://doi.org/10.1080/02699931.2014.911144>